

Multifactoriële aandoeningen in het *genomics*-tijdperk

Verkenningen, deel 9

Eerder verschenen in deze reeks:

1. De toekomst van het wiskunde-onderzoek in Nederland
2. Bio-exact. Mondiale trends en nationale positie in biochemie en biofysica
3. De toekomst van de theologie in Nederland
4. Tussen Aarde en Leven. Strategische verkenning van de biogeologie in Nederland
5. De appel van Newton. Nieuwe mogelijkheden voor natuurkundig onderzoek van levende materie
6. 'Gij letterdames en gij letterheren'. Nieuwe mogelijkheden voor taalkundig en letterkundig onderzoek in Nederland
7. Turning the Water Wheel Inside Out. Foresight Study on Hydrological Science in The Netherlands
8. Samenleven en samenwerken. Een toekomst voor de Nederlandse sociologie

Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
Verkenningcommissie Multifactoriële aandoeningen

Multifactoriële aandoeningen in het *genomics*-tijdperk

Amsterdam, 2006

Omslagfoto: *Micro-array*. UMC St Radboud

Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen

Postbus 19121, 1000 GC Amsterdam


T + 31 20 551 07 00

F + 31 20 620 49 41

E knaw@bureau.knaw.nl

www.knaw.nl

ISBN 90-6984-475-3

Het papier van deze uitgave voldoet aan  ISO-norm 9706 (1994) voor permanent houdbaar papier.

© 2006 Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW)

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, via internet of op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de rechthebbende, behoudens de uitzonderingen bij de wet gesteld.

Voorwoord

De grote en heterogene groep van multifactoriële ziekten vormt een dominante factor binnen de gezondheidszorg in Nederland en heeft een grote maatschappelijke impact. Door de voortgaande vergrijzing van de bevolking zullen deze ziekten in de toekomst aan invloed toenemen. De kennis van de genetische aanleg en de externe factoren die het optreden van deze ziekten bepalen, is nog grotendeels onontsloten. Het verwerven van deze kennis, die van direct belang is voor preventie, diagnostiek en behandeling, is afhankelijk van onderzoek, waarbij de beschikbaarheid van grote populaties van patiënten of gezonde personen noodzakelijk is.

De verkenningscommissie heeft inventarisaties uitgevoerd op verschillende terreinen. Zij heeft de toekomstige technologische ontwikkelingen in kaart gebracht die grootschalige analyse van biologisch materiaal mogelijk zullen maken. Zij heeft verder met bijzondere aandacht de mogelijkheid gezien om biobanken aan elkaar te koppelen teneinde de potentie van bestaande archieven met biologisch materiaal te vergroten. En zij heeft juridische en ethische aspecten betrokken in haar analyse. De commissie heeft nadrukkelijk het volledige terrein van de multifactoriële aandoeningen zonder enige restricties voor ogen gehad, maar heeft enkele van deze ziekten als voorbeeld concreet verder uitgewerkt.

De verkenningscommissie pleit in het voorliggende rapport niet voor een nieuw op te zetten nationale biobank. Zij adviseert om de potentie van bestaande banken uit te buiten en hun waarde te vergroten door deze waar mogelijk te koppelen. Er zijn logistieke en formele hindernissen die zo'n koppeling in de weg kunnen staan, maar het is belangrijk deze horden te nemen. Dit zal niet kunnen zonder vindingrijkheid en een ondernemende aanpak. Proefprojecten gericht op organisatorische hindernissen, uit te zetten door subsidiegevers, kunnen daarin een katalyserende functie vervullen. Zulke proefprojecten kunnen ook als aanjagers van verbreed populatieonderzoek fungeren. Subsidieverstrekkers zouden in de toekomst als basisvoorwaarde voor financiering moeten stellen dat biobanken ook voor andere onderzoekers breed toegankelijk zijn. De overtuiging van het belang van schaalvergroting van biobanken leeft overigens sterk onder wetenschappelijk onderzoekers en de bereidheid daaraan positief medewerking te verlenen lijkt groot.

Wetgeving ten aanzien van het beschikbaar stellen van weefselmateriaal, dat overblijft na diagnostiek of behandeling (restmateriaal), aan wetenschappelijk onderzoek bestaat nu nog niet. Voor dit doel wordt in ons land de *Code Goed Gebruik* toegepast die naar de mening van professionals en patiëntenorganisaties naar tevredenheid functioneert. Wetgeving is echter gewenst. De verkenningscommissie pleit in haar rapport in meerderheid voor het hierbij hanteren van een 'geen bezwaar' systeem, gebaseerd op de *Code Goed Gebruik*. De Raad voor Medische Wetenschappen van de KNAW (RMW) ondersteunt dit standpunt krachtig. De Raad meent dat hiermee een breed algemeen belang wordt gediend, dat minimale risico's voor het individu met zich meebrengt.

De Raad prijst zich, als initiator van deze verkenning, gelukkig dat zo velen bereid zijn geweest de verkenningscommissie tijdens het proces van voorbereiding van advies te dienen. De verkenningscommissie heeft deze inbreng actief gezocht. In het bijzonder is verschillende malen overlegd met de tweede geldstroomfinanciers, de collectebusfondsen en de departementen over wetgeving en biobankproblematiek. In november 2005 werden de belangrijkste conclusies en bevindingen van het conceptrapport tijdens een bijeenkomst getoetst aan het veld. Deze vorm van brede tussentijdse toetsing is door de Raad als zeer vruchtbaar ervaren en heeft bijgedragen aan de finale vormgeving van het rapport.

De RMW realiseert zich dat in betrekkelijk korte tijd door de verkenningscommissie een grote hoeveelheid werk is verzet op een terrein met vele dilemma's. Nederland kan op het zo belangrijke gebied van onderzoek aan de multifactoriële aandoeningen een vooraanstaande positie innemen in de komende decennia.

Een belangrijke voorwaarde is het voorhanden zijn van een goede infrastructuur met faciliterende randvoorwaarden die zijn afgestemd op de complexiteit en grootschaligheid van dit type onderzoek.

B. Löwenberg
Voorzitter Raad voor Medische Wetenschappen

Inhoud

Samenvatting xii

Summary xiii

1. Inleiding 1
 - 1.1 Methoden 2
 - 1.2 Opbouw van het rapport 3

2. Stand van zaken 5
 - 2.1 Inleiding 5
 - 2.2 *Cluster 1*. Chronische aandoeningen met toenemende incidentie en prevalentie waarbij geen eenduidige uitkomstmaten in de tijd bestaan 7
 - 2.2.1 Astma 7
 - 2.2.2 COPD 11
 - 2.2.3 Multiple Sclerose 14
 - 2.2.4 Reumatoïde Artritis 17
 - 2.3 *Cluster 2*. Chronische aandoeningen met een prominent mortaliteitsaspect en lange termijn effecten van behandeling 19
 - 2.3.1 Kanker 19
 - 2.3.1.1 Borstkanker 20
 - 2.3.1.2 Lymfeklierkanker 23
 - 2.4 *Cluster 3*. Chronische aandoeningen die sterk geassocieerd zijn met een leeftijdsafhankelijke incidentie 28
 - 2.4.1 Ziekte van Alzheimer 28
 - 2.5 Conclusies 31

3. Nieuwe kennis en technologieën 33
 - 3.1 Inleiding 33
 - 3.1.1 Nieuwe ontwikkelingen en verwachtingen 34
 - 3.2 DNA-analyse 35
 - 3.2.1 CGH *micro-array* 36
 - 3.2.2 SNP-analyse 37
 - 3.2.3 Epigenetica 38
 - 3.3 Expressieanalyse 40
 - 3.4 Analyse van eiwitten 41

3.5	Analyse van metaboliëten	43
3.6	Bio-informatica	44
3.7	Financiering van onderzoek met <i>high-throughput</i> technologieën	45
3.8	Conclusies en aanbevelingen	46
3.8.1	Conclusies	46
3.8.2	Aanbevelingen	47
4.	Biobanken	49
4.1	Inleiding	49
4.1.1	Definitie	50
4.1.2	Wettelijk kader	52
4.1.3	Een algemene biobank in Nederland	54
4.2	Het opzetten van een nationale biobank in Nederland	55
4.2.1	Voor- en nadelen van een nationale biobank	55
4.2.2	Juridische en ethische aspecten bij het opzetten van een nationale biobank	57
4.3	Koppelen van bestaande (en toekomstige) biobanken in Nederland	57
4.3.1	Inventarisatie van cohorten en patiëntenbestanden	58
4.3.2	Workshop biobanken	59
4.3.3	Huisartsen- en specialistenregistraties	63
4.3.4	Toekomstige biobanken	66
4.3.5	Juridische en ethische aspecten bij het koppelen van biobanken	66
4.4	Algemene aandachtspunten	72
4.4.1	Financiering	72
4.4.2	Opzet en beheer	73
4.4.3	Bewaartermijn patiëntengegevens	73
4.4.4	Mogelijk misbruik van informatie	74
4.5	Internationale context	75
4.5.1	Europese regelgeving	75
4.5.2	Ervaringen binnen Europa	76
4.6	Conclusies en aanbevelingen	79
4.6.1	Conclusies	79
4.6.2	Aanbevelingen voor optimalisatie en koppelen van bestaande en toekomstige biobanken	82
5.	Conclusies en aanbevelingen	89
5.1	Conclusies	92

5.1.1. Stand van zaken	92
5.1.2. Nieuwe kennis en technologieën	94
5.1.3. Biobanken	96
5.2 Aanbevelingen	100
<i>5. Conclusions and recommendations</i>	<i>91</i>
5.1 <i>Conclusions</i>	93
5.1.1 <i>Current situations</i>	93
5.1.2 <i>New expertise and new technologies</i>	95
5.1.3 <i>Biobanks</i>	97
5.2 <i>Recommandations</i>	101
Literatuur	113
Lijst met gebruikte afkortingen	118
Lijst met definities	122
Bijlagen	129

Samenvatting

Multifactoriële aandoeningen ontstaan door combinaties van genetische aanleg, ‘spontane’ mutaties in één of meerdere genen, omgevingsfactoren en leefstijl. Hoewel deze groep van aandoeningen, waaronder de meeste chronische ziekten vallen zeer veel voorkomt, is er nog maar weinig bekend over de verschillende specifieke interacties die tot het ontstaan en het beloop van multifactoriële ziekten leiden. Voorwaarden voor het onderzoek naar deze aandoeningen zijn de beschikbaarheid van voldoende lichaamsmateriaal en aanvullende gegevens van zowel zieke als gezonde individuen, alsmede de aanwezigheid van de benodigde onderzoekstechnieken en statistische methoden (bio-informatica). Het goed georganiseerde stelsel van de Nederlandse gezondheidszorg met zijn zorgvuldige administratie en goede herleidbaarheid van patiëntengegevens en lichaamsmateriaal enerzijds en de recente mogelijkheid tot grootschalig onderzoek naar de samenstelling en functie van erfelijk materiaal, eiwitten en stofwisselingsproducten anderzijds, bieden het Nederlandse onderzoek naar deze aandoeningen nieuwe mogelijkheden.

In dit rapport beschrijft de Verkenningcommissie ‘Multifactoriële aandoeningen in het *genomics*-tijdperk’ de resultaten van de verkenning die zij naar dit onderwerp heeft uitgevoerd. De verkenning heeft zich gericht op de kansen en

Summary

Multifactorial diseases are caused by a combination of genetic disposition, 'spontaneous' genetic mutations, environmental factors and lifestyle. Although multifactorial diseases – which include most chronic disorders – are very common, very little is known about the various specific interactions that cause them and that determine the course they take. Research into this group of disorders depends on the availability of sufficient biological material and additional data concerning both healthy and sick individuals, as well as on the necessary research techniques and statistical methods (bioinformatics). A combination of factors is creating new opportunities for Dutch researchers to study multifactorial diseases. On the one hand, there is the health care system in the Netherlands, which is well-organised, with meticulous records and easily traceable patient data and biological samples. On the other hand, the possibility has recently arisen of conducting large-scale studies on the composition and function of genetic material, proteins and metabolic products.

In this report, the Foresight Committee on Multifactorial Diseases in the *Genomics* Era presents the results of its foresight study on this subject. The study focused on the opportunities for Dutch research into the causes, course and prevention of multifactorial chronic disorders, and on the research infrastructure and other conditions necessary to carry out such research in the Netherlands.

mogelijkheden van het Nederlandse onderzoek naar het ontstaan, beloop en preventie van multifactoriële chronische ziekten en op de infrastructurele voorzieningen en overige randvoorwaarden die nodig zijn om in Nederland dergelijk onderzoek uit te kunnen voeren.

De verkenningscommissie concludeert dat er goede kansen en mogelijkheden liggen voor het Nederlandse onderzoek op dit gebied. Er zijn volop ontwikkelingen gaande op het gebied van *high-throughput* technologieën. Verschillende *genomics*-technieken zijn reeds geïmplementeerd in klinisch onderzoek of kunnen op termijn worden geïmplementeerd. De commissie meent dat een succesvolle toepassing van *high-throughput* technologieën mogelijk is in Nederland, als Nederland zich richt op de ontwikkeling, evaluatie en implementatie van deze technologieën. Voor het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen is het van belang deze technologieën grootschalig en gecombineerd in te zetten. Door translationeel onderzoek te stimuleren, waarbij basale *genomics*-onderzoekers met epidemiologische en klinische onderzoekers samenwerken, zal de geïntegreerde en grootschalige toepassing van de verschillende *genomics* technologieën sneller kunnen plaatsvinden. Om te voorkomen dat Nederland in vergelijking met het buitenland achter gaat lopen op dit gebied, zijn continuering en uitbreiding van de financiering van belang, gezien de omvang en kosten van deze nieuwe technologieën. Naast de ontwikkeling van nieuwe analysetechnieken die op maat zijn gesneden voor de verschillende *high-throughput* technologieën, is het van belang dat er voldoende bio-informatici worden opgeleid om alle data te kunnen analyseren.

Een voorwaarde voor het succesvol toepassen van de verschillende technologieën bij het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen, is dat er voldoende materiaal en gegevens van goede kwaliteit beschikbaar zijn in biobanken. In Nederland is er derhalve behoefte aan algemene biobanken, die lichaamsmateriaal en informatie van een deel van de bevolking bevatten en zich niet beperken tot één ziekte. De verkenningscommissie concludeert dat bestaande biobanken in Nederland en Europa voldoende informatie en lichaamsmateriaal bevatten om te kunnen komen tot algemene biobanken. Hiertoe moet het gebruik van bestaande biobanken worden geoptimaliseerd en moet het mogelijk worden deze biobanken met elkaar en met nieuw op te zetten, hypothese gedreven biobanken te koppelen. Data en materiaal uit de verschillende biobanken moeten hiertoe echter vergelijkbaar zijn. Daarvoor is standaardisatie nodig van fenotypering, van registratie van gegevens en van kwaliteit en wijze van opslag van lichaamsmateriaal. Hiernaast moet er helderheid komen wat betreft juridische en ethische aspecten, moet er voldoende financiering beschikbaar zijn voor opzet en onderhoud van algemene biobanken en moet het publiek goed worden voorgelicht. Tenslotte moeten de mogelijkheden tot Europese samenwerking worden onderzocht.

The Committee concludes that there are good opportunities for Dutch research in this field. Major advances are being made in *high-throughput* technologies, and various *genomics* techniques have already been implemented in clinical research or have the potential to be so. The Committee believes that *high-throughput* technologies can be successfully applied in the Netherlands, if Dutch researchers concentrate on developing, evaluating and implementing them. Research on multifactorial diseases requires the large-scale, combined application of these technologies. Translational research – whereby *genomics* researchers work together with epidemiologists and clinical researchers – can speed up the integrated, large-scale application of the various *genomics* technologies. In view of the scale of these new technologies and their associated costs, funding must be continued and be increased if the Netherlands is to avoid falling behind other countries in this field. Besides developing new analysis techniques that are tailored to suit the various *high-throughput* technologies, it is important to train a sufficient number of bioinformatics specialists capable of analysing all the data.

In order to apply the various technologies successfully in the research on multifactorial diseases, an adequate amount of good quality biological material and data must be available in biobanks. The Netherlands therefore needs general biobanks that contain biological material and data taken from parts of the population and that are not restricted to a single disorder. The Foresight Committee concludes that the existing biobanks in the Netherlands and Europe contain sufficient data and biological samples to be used to create general biobanks. The use of the existing biobanks must be optimised for this purpose, and it must be made possible for them to be linked to one another and to any new hypothesis-driven biobanks. The data and materials from the various biobanks must therefore be mutually comparable, something that will require the phenotyping, data registration and quality and storage of biological material to be standardised. In addition, the legal and ethical aspects must be clarified, sufficient funding must be made available to set up and maintain general biobanks, and the public must be properly informed. Finally, opportunities for European collaboration should be explored.

1. Inleiding

Jaarlijks voert de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) een aantal wetenschapsverkenningen uit. Met deze verkenningen wil de KNAW richting geven aan het denken en discussiëren over wetenschappelijke ontwikkelingen in een bepaald wetenschapsgebied. Het doel daarvan is optimale omstandigheden te scheppen voor de ontplooiing van dat wetenschapsgebied. Bij een wetenschapsverkenning gaat het er doorgaans om het Nederlandse onderzoek op het verkende gebied beter te laten inspelen op denkbare toekomstige trends en ontwikkelingen, in de nationale én internationale maatschappelijke context. Daarbij wordt gestreefd naar een toekomst georiënteerd netwerk tussen de onderzoekers, beleidsmakers, financiers en gebruikers.

De Raad voor Medische Wetenschappen (RMW) heeft in 2002 een voorverkenning voorbereid op het terrein van de multifactoriële aandoeningen in het *genomics*-tijdperk. Een werkgroep van de RMW is gevraagd een voorstel te doen voor een wetenschapsinhoudelijke verkenning op dit gebied. Op basis van dit voorstel heeft het bestuur van de KNAW ingestemd met een verkenning waarin de wetenschappelijke ontwikkelingen in dit onderzoeksgebied worden verkend.

De verkenning is uitgevoerd door een verkenningscommissie die op verzoek van de RMW door het bestuur van de KNAW is ingesteld met als opdracht 'het

uitvoeren van een wetenschapsverkenning naar het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van multifactoriële aandoeningen in het *genomics*-tijdperk, die resulteert in concrete aanbevelingen aan overheid (ministerie van OCW en VWS), ZonMw, NWO en overige financiers van onderzoek, ziekteregistrerende organen, universiteiten, universitaire medische centra en (buitenuniversitaire) onderzoeksinstellingen' (zie bijlage 1 instellingsbesluit). Het Nationaal Regie-orgaan *Genomics* heeft een deel van de verkenning gefinancierd. Het Regie-orgaan heeft echter geen invloed gehad op de inhoud van het verkenningsrapport.

Het doel van de verkenning multifactoriële aandoeningen in het *genomics*-tijdperk is ten eerste in internationaal perspectief het verkennen van kansen en mogelijkheden van Nederlands onderzoek naar het ontstaan, beloop en preventie van multifactoriële chronische ziekten in het *genomics*-tijdperk. Hiernaast wordt beoogd draagvlak voor samenwerking tussen de betrokken disciplines te creëren en een analyse te maken van de infrastructurele voorzieningen en randvoorwaarden die nodig zijn om in Nederland dergelijk onderzoek uit te kunnen voeren.

Voor de samenstelling van de verkenningscommissie zie bijlage 2.

1.1 Methoden

Voor het verkennen van de kansen en mogelijkheden van het Nederlandse onderzoek naar multifactoriële aandoeningen zijn de volgende methoden gehanteerd. Er zijn afzonderlijke gestructureerde open interviews gehouden met diverse deskundigen, experts op de verschillende onderzoeksgebieden die onderdeel zijn van deze verkenning (zie bijlage 3 voor de lijst met namen van de geïnterviewde deskundigen). Er is gesproken met vertegenwoordigers van ZonMw, Nationaal Regie-Organ *Genomics* (NRG), Forum Biotechnologie en Genetica (FBG), ministeries en collectebusfondsen.

Er is een inventarisatie uitgevoerd van enerzijds alle lopende of startende populatiecohorten in Nederland en anderzijds van patiëntenbestanden voor een aantal voorbeeldaandoeningen (bijlage 4). Alvorens een keuze is gemaakt voor de voorbeeldaandoeningen, zijn de multifactoriële aandoeningen ingedeeld in drie clusters:

1. Chronische aandoeningen met toenemende incidentie en prevalentie waarbij geen eenduidige uitkomstmaten in de tijd bestaan
2. Chronische aandoeningen met een prominent mortaliteitsaspect en lange termijn effecten van behandeling en
3. Chronische aandoeningen die sterk geassocieerd zijn met een leeftijdsafhankelijke incidentie.

De inventarisatie is uitgevoerd voor de aandoeningen astma en reumatoïde artritis (cluster 1), borstkanker en lymfomen (cluster 2) en ziekte van Alzheimer (cluster 3).

Er zijn twee workshops georganiseerd met onderzoekers en andere actoren uit het onderzoeksveld voor afstemming en het verkrijgen van informatie (zie bijlagen 5 en 6). Tijdens de eerste workshop over biobanken zijn de mogelijkheden voor een algemene biobank in Nederland, inclusief de juridische en ethische aspecten, besproken. De tweede workshop was gericht op de implementatie van *genomics*-technieken in het klinisch onderzoek dat gebruik maakt van cohorten en/of patiëntenbestanden. Daarnaast zijn literatuurstudies verricht voor het verkrijgen van aanvullende informatie.

Tenslotte heeft op 16 november 2005 een openbare bijeenkomst met het veld plaatsgevonden. Tijdens deze dag is de inhoud van het conceptrapport bediscussieerd met onder andere wetenschappelijk onderzoekers, bestuursleden van wetenschappelijke instellingen, vertegenwoordigers van diverse ministeries, (medische) adviesraden, ZonMw, de collectebusfondsen, patiëntenorganisaties en zorgverzekeraars.

1.2 Opbouw van het rapport

In hoofdstuk 2 wordt de stand van zaken van het Nederlandse onderzoek aan multifactoriële aandoeningen beschreven. Dit gebeurt aan de hand van zeven voorbeeldaandoeningen die vallen binnen de bovenbeschreven drie clusters (Cluster 1: astma, Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD), Multiple Sclerose (MS) en Reumatoïde Artritis (RA), cluster 2: borstkanker en lymfeklierkanker, cluster 3: ziekte van Alzheimer.) De achtergrond van de voorbeeldaandoeningen, de huidige stand van het wetenschappelijk onderzoek, waaronder de gebruikte technieken en de knelpunten worden geschetst.

In hoofdstuk 3 wordt een overzicht gegeven van nieuwe kennis en *high-throughput* technologieën waarvan wordt verwacht dat ze een aanzienlijke bijdrage gaan leveren aan het onderzoek aan multifactoriële aandoeningen, of dat nu al doen. Aan bod komen verschillende manieren van DNA-analyse, expressieanalyse, analyse van eiwitten, analyse van metabolieten en bio-informatica. Voorts wordt de rol van financiering besproken en worden aanbevelingen gedaan om te komen tot een optimale inzet van deze technologieën.

Een belangrijke voorwaarde voor het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen en het gebruik van de verschillende technologieën blijkt de aanwezigheid van lichaamsmateriaal, gekoppeld aan medische gegevens van grote patiëntengroepen en populatiecohorten (biobanken). Hier zal in hoofdstuk 4 verder op in worden gegaan. Een gestandaardiseerde manier van fenotypering, registratie en opslag is hierbij van belang. Bovendien is het noodzakelijk de onderzoekspopula-

tie lang te volgen gezien bijvoorbeeld het chronische karakter van de aandoening, klinische expressie op latere leeftijd of late bijwerkingen van noodzakelijke therapie. De voor- en nadelen van de verschillende methoden voor het opzetten en gebruik van biobanken worden besproken. Juridische en ethische aspecten komen hierbij aan de orde, zoals privacybescherming, toestemming voor gebruik van lichaamsmateriaal en de bewaartermijn van patiëntgegevens. Ook algemene aandachtspunten zoals financiering, beheer, en mogelijk misbruik van de informatie worden behandeld. Tenslotte worden keuzes gemaakt voor de wijze waarop een algemene biobank in Nederland kan worden opgezet en worden aanbevelingen gedaan hoe dit te realiseren.

Conclusies over de kansen en mogelijkheden van het Nederlands onderzoek naar ontstaan, beloop en preventie van multifactoriële aandoeningen worden samengevat in hoofdstuk 5. Tevens worden aanbevelingen gedaan om de aanwezige kansen en mogelijkheden optimaal te benutten.

2. Stand van zaken

2.1 Inleiding

Multifactoriële aandoeningen worden veroorzaakt door een ingewikkeld samenspel van verscheidene factoren. Die factoren kunnen zowel genetisch zijn als vanuit de omgeving en leefstijl komen. Hoewel deze groep van aandoeningen, waaronder de meeste chronische ziekten vallen, zeer veel voorkomt is er nog maar weinig over bekend. Dit komt omdat er voor deze ziekten niet één duidelijke oorzaak is, maar dat een specifieke combinatie van allerlei mutaties in de genen en bepaalde omgevingsfactoren, met inbegrip van leefstijlfactoren als roken, voeding en alcoholconsumptie een rol kan spelen. Veel multifactoriële aandoeningen zoals RA, dementie, diabetes, astma, COPD en hart- en vaatziekten ontwikkelen zich gedurende het leven en komen pas later tot uiting. Ook aangeboren afwijkingen hebben vaak een multifactoriële etiologie. Mensen kunnen een genetische aanleg (predispositie) hebben voor één of meerdere multifactoriële aandoeningen, zoals diabetes en hart- en vaatziekten. Ook verschillende soorten kanker (bijvoorbeeld borst-, long- en darmkanker) zijn voorbeelden van multifactoriële aandoeningen waarvoor men een predispositie kan hebben en die later in het leven de kop op kunnen steken. Van de meeste aandoeningen is nog onbekend welke genen een rol spelen, hoe groot die rol is en hoe de genen elkaar beïnvloeden. Bovendien

zijn de omgevingsfactoren die de genen kunnen beïnvloeden, of een aanvullend effect kunnen hebben, vaak niet bekend en daardoor moeilijk te onderzoeken.

Met de publicatie van de volledige menselijke genomsequentie en nieuwe, snellere genetische laboratoriumtechnieken is nu grootschalig onderzoek naar de samenstelling en functie van erfelijk materiaal mogelijk. Ook producten daarvan, zoals eiwitten en stofwisselingsproducten, kunnen sinds kort grootschalig worden onderzocht. Daarmee is het terrein van *genomics*¹ voor wetenschappelijk onderzoek naar multifactoriële chronische aandoeningen sterk uitgebreid. De verwachting is dat toepassing van kennis vanuit *genomics* op de langere termijn zal leiden tot een beter inzicht in de oorzaken van het ontstaan (etiologie), het beloop en de prognose van vele multifactoriële chronische aandoeningen, waardoor nieuwe mogelijkheden voor diagnose, behandeling en preventie zullen ontstaan. Zo kunnen bijvoorbeeld bevolkingsgroepen geïdentificeerd worden die gevoelig zijn voor preventieve interventies of die verschillen in therapierespons of in bijwerkingen van geneesmiddelen.

Het Nederlandse onderzoek aan multifactoriële aandoeningen richt zich op factoren die een rol spelen bij het ontstaan en de progressie van chronische ziekten bij de mens. Door contrasten te zoeken tussen groepen gezonde en groepen zieke personen kunnen verbanden worden gelegd tussen genen, omgevingsfactoren en ziekte. De te onderzoeken groepen (cohorten en patiëntengroepen) dienen daartoe wel van aanzienlijke omvang te zijn. Bovendien is het noodzakelijk zulke groepen lang te volgen, niet alleen omdat sommige aandoeningen zich pas op latere leeftijd klinisch uiten, maar ook door de langzame progressie van veel van deze aandoeningen. Daarbij kan dankbaar gebruik worden gemaakt van het goed georganiseerde stelsel van de Nederlandse gezondheidszorg met zijn zorgvuldige administratie en goede herleidbaarheid van patiëntengegevens en patiëntenmateriaal. Andere voordelen van de Nederlandse situatie zijn de redelijk homogene opbouw van de Nederlandse bevolking en de bereikbaarheid van patiënten voor vervolgonderzoek. Dit komt doordat in Nederland relatief weinig (e)migratie plaatsvindt, en de afstanden klein zijn. Een nadeel van het huidige gezondheidszorgstelsel is dat dit gericht is op diagnose en behandeling en niet op het langdurig volgen van het beloop van chronische aandoeningen.

¹ Onder *genomics* wordt verstaan het grootschalig onderzoek naar de DNA-sequentie en de functie van genen van mensen, dieren, planten en micro-organismen, alsmede onderzoek naar de manier waarop erfelijke eigenschappen worden vertaald naar het functioneren van een cel en uiteindelijk naar het functioneren van het gehele organisme. Ook *high-throughput* technologieën als *proteomics* en *metabolomics* en de bio-informatica worden tot *genomics* gerekend.

In de volgende paragrafen zal het Nederlandse onderzoek aan multifactoriële aandoeningen worden besproken aan de hand van een aantal voorbeeldaandoeningen, die globaal ingedeeld kunnen worden in drie clusters. Dat betekent niet dat andere aandoeningen, zoals cardiovasculaire, tandheelkundige en psychiatrische aandoeningen, diabetes en nierziekten niet belangrijk zijn voor deze verkenning. De gekozen voorbeeldaandoeningen zijn representatief voor de drie clusters en de aanbevelingen in dit rapport gelden evenzeer voor alle andere multifactoriële aandoeningen.

De drie clusters van aandoeningen inclusief de voorbeeldaandoeningen die worden besproken, zijn:

Cluster 1. Chronische aandoeningen met toenemende incidentie² en prevalentie³ waarbij geen eenduidige uitkomstmaten in de tijd bestaan (voorbeeldaandoeningen astma, COPD, MS en RA).

Cluster 2. Chronische aandoeningen met een prominent mortaliteitsaspect en lange termijn effecten van behandeling (voorbeeldaandoeningen borstkanker en lymfomen).

Cluster 3. Chronische aandoeningen die sterk zijn geassocieerd met een leeftijdsafhankelijke incidentie (voorbeeldaandoening ziekte van Alzheimer).

2.2 Cluster 1. Chronische aandoeningen met toenemende incidentie en prevalentie waarbij geen eenduidige uitkomstmaten in de tijd bestaan

2.2.1 Astma

Achtergrond

Astma is een veelvoorkomende chronische aandoening van de luchtwegen die een grote invloed heeft op de kwaliteit van leven. Daarnaast levert het een substantiële bijdrage aan het school- en werkverzuim en aan de kosten van de gezondheidszorg. Op dit moment is astma de meest voorkomende chronische ziekte onder kinderen in Nederland. In diverse publicaties is de afgelopen decennia een toename beschreven van astma (vooral bij kinderen), niet alleen in Nederland, maar ook in een reeks andere westerse landen. De incidentie- en prevalentiecijfers van astma in Nederland zijn in tabel 1 weergegeven.

² Het aantal nieuwe gevallen van een ziekte (of een bepaald stadium van de ziekte) per tijdseenheid, per aantal van de bevolking.

³ Het aantal gevallen van een ziekte per duizend of honderduizend individuen op een specifiek moment in de bevolking.

Table 1. Prevalentie- en incidentiecijfers van astma in Nederland in 2000^a

leeftijdscategorieën	prevalentie ^b		incidentie ^b	
	man	vrouw	man	vrouw
0-4 jaar	6510	4430	3302	2246
35-39 jaar	2140	2690	304	466
70-74 jaar	1630	2320	324	434

^a bron RIVM

^b per 100.000/jaar

Astma wordt meestal op kinder- of jongvolwassen leeftijd ontdekt. In de preventienota *Langer gezond leven* van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport wordt astma genoemd als een aandoening die met voorrang moet worden aangepakt, gezien de ernst en de kosten van de ziekte. Meer begrip van de achtergrond en ontwikkeling van astma kan leiden tot betere preventie, betere behandeling en een mogelijke genezing. Uit onderzoek is gebleken dat de ontstaanswijze (pathogenese) en het verloop van astma complex is. Dit komt doordat zowel erfelijke factoren als omgevingsfactoren voor een groot deel het ontstaan van astma bepalen. Ook blijkt er een belangrijk verband te zijn tussen astma en allergie. Astma is niet één ziektebeeld maar kan verschillende uitingsvormen hebben. Zo bestaat het allergisch astma (extrinsiek), inspanningsastma, astma zonder duidelijke oorzaak (intrinsiek) en astma dat wordt veroorzaakt door blootstelling aan stoffen op het werk. De meest bestudeerde vorm is het allergisch astma, dat ook het meeste voorkomt.

Astma wordt beschouwd als een ontstekingsproces van de luchtwegen. Dit proces zorgt voor activatie van speciale cellen waardoor allerlei stoffen in het lichaam vrijkomen. Dit leidt tot beschadiging van de luchtwegen, meer productie van slijm, en verandering en samentrekking van de luchtwegspieren met de daarbij behorende klachten als benauwdheid, piepen, zagen op de borst en hoesten. Centraal in dit proces staan de T-helper-lymfocyten (Th). Deze cellen kunnen zich op twee manieren ontwikkelen namelijk richting Th1 (er ontstaat geen astma) en Th2 (er ontstaat wel astma). Verstoring van de balans tussen Th1 en Th2 lymfocyten kan leiden tot overgevoeligheid voor specifieke prikkels (zoals huisstofmijt) en niet-specifieke prikkels (zoals koude lucht en tabaksrook). Deze lokale processen zijn de laatste jaren belangrijke onderwerpen van onderzoek geweest. De reden daarvoor is dat hier sprake is van een continu verschuivend evenwicht tussen het ontstaan en remmen van een ontsteking waarbij de samenwerking tussen longepitheel en lymfocyten een belangrijke rol speelt. Zoals eerder beschreven is astma onder te verdelen in twee groepen, astma geassocieerd

met allergie (atopische astma)⁴ en astma gekenmerkt door een niet-allergische reactie (niet-atopische astma). De aan- of afwezigheid van allergeenspecifieke antistoffen in het bloed is het belangrijkste criterium voor het aantonen van een verschil tussen de twee groepen.

Wetenschappelijk onderzoek astma

Het astmaonderzoek in Nederland richt zich op de oorzakelijke factoren en het ontstaansmechanisme van het ziektebeeld alsmede op bestrijding van de ziekteprogressie door optimalisatie van therapie, reductie van het aantal exacerbaties (plotselinge verergeringen) en verbetering van de kwaliteit van leven.

Het fundamentele onderzoek richt zich daarbij onder meer op de biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan het ontstaan en de ontwikkeling van allergie en de anatomische ontwikkeling van de long en luchtwegen in relatie met omgevingsfactoren tijdens de zwangerschap of in de vroege jeugd. Onderzoek naar gen-gen interactie en gen-omgevingsinteracties vindt op dit moment plaats in een aantal grote prospectieve⁵ cohorten. Daarbij gaat de aandacht uit naar onder andere blootstelling aan tabaksrook en allergenen, luchtverontreiniging in buiten- en binnenmilieu en voeding. Daarnaast vindt veel onderzoek plaats naar de mechanismen die een rol spelen bij het uitlokken of juist voorkomen van de ontstekingsreactie. Hierbij krijgt de 'hygiënehypothese' veel aandacht. Na blootstelling aan bacteriën of virussen kan de immunologische balans tussen Th1 en Th2 lymfocyten doorslaan richting Th1. Deze situatie biedt bescherming tegen het ontstaan van allergie. In een meer hygiënische situatie (dus bij het ontbreken van bacteriën en virussen) kan de balans gestuurd worden richting Th2 lymfocyten, hetgeen bij daarvoor gevoelige personen de ontwikkeling van allergie en astma stimuleert.

Het genetisch onderzoek heeft tot nu toe een aantal nieuwe genen opgeleverd die een rol kunnen spelen bij het ontstaan van astma. Meerdere gen-omgevingsinteracties en gen-gen interacties zijn reeds bekend. Hierin heeft Nederland een voortrekkersrol gespeeld, onder meer door het vroegtijdig opzetten en langdurig vervolgen van grote cohorten goed gedefinieerde astmapatiënten en van cohorten van pasgeborenen, met inbegrip van gestandaardiseerde monitoring van omgevingsfactoren en vroegtijdig starten van genetisch onderzoek. Nationaal en in Europees verband worden deze cohorten meer en meer gebundeld waardoor het

⁴ Erfelijk bepaalde constitutie tot vorming van IgE-antistoffen tegen inhalatie- en/of voedselallergenen.

⁵ Cohorten waarbij op het moment dat een onderzoek van start gaat, alle relevante gebeurtenissen nog moeten plaatsvinden.

onderzoekspotentieel naar multipale genen en interacties met omgevingsfactoren wordt vergroot. Hierbij worden veelvuldig geautomatiseerde procedures toegepast waarmee grootschalig onderzoek kan worden uitgevoerd, de zogenoemde *high-throughput* systemen. Dit geldt niet alleen voor genetisch onderzoek maar ook voor onderzoek naar de toxische eigenschappen van stoffen en voor onderzoek naar de klinische respons op geneesmiddelen.

Patiëntgebonden onderzoek richt zich met name op de symptomen en de ziektelast van astma en hoe deze te bestrijden.

De behandeling van astma is sterk verbeterd door de introductie van het dagelijks gebruik van inhalatiecorticosteroiden. Hoewel het effect van deze corticosteroiden wordt toegeschreven aan de remming van de infiltratie van ontstekingscellen is het werkingsmechanisme van de medicijnen nog niet volledig bekend. Veel onderzoek wordt gedaan naar de optimale behandelingsinstelling van astmapatiënten. Daarin worden corticosteroiden en andere vaak gebruikte medicijnen getest op een zo optimaal mogelijke inzet en werking. Daarnaast blijkt dat de genetische predispositie van een patiënt een rol speelt in de reactie op een specifiek medicijn. Bij 10% van de astmapatiënten komt een ernstige vorm van astma voor die gepaard gaat met een absolute of relatieve ongevoeligheid voor ontstekingsremmers als corticosteroiden. Deze patiëntengroep brengt grote maatschappelijke kosten met zich mee door frequente ziekenhuisopnames en werkverzuim. Nederland loopt voorop in het onderzoek naar de achtergrond en behandeling van dit ziektebeeld. Ook wordt in Nederland veel onderzoek verricht naar de preventie van astma door middel van interventies, zoals borstvoeding en/of specifieke voeding, stoppen met roken en dieet. Daarnaast wordt de rol van stress bij het ontstaan van astma onderzocht.

Knelpunten astmaonderzoek

Omdat het verkrijgen van longweefselmateriaal sterk belastend is voor de patiënt, is voor onderzoek menselijk weefselmateriaal weinig voorhanden. Daardoor vindt de toepassing van *genomics*-technologieën nog beperkt plaats. Samenwerking op dit gebied - zowel nationaal als internationaal - kan dit slechts ten dele verhelpen.

Ondanks dat er in de transmurale zorg veel aandacht wordt besteed aan de samenwerking tussen huisartsen, specialisten, *nurse practitioners* en fysiotherapeuten en er in huisartspraktijken nationaal goed via richtlijnen wordt gewerkt, worden de diagnostische analysemogelijkheden (fenotypering) van astma, zoals symptoombeschrijving, longfunctiemeting, gevoeligheidstest van de luchtwegen, bepaling van de mate van allergie en de reversibiliteit van de luchtwegobstructie, nog niet eenduidig toegepast en geregistreerd. Ook de behandeling vindt nog niet volgens eenduidige normen plaats.

Een potentiële bedreiging is dat waardevolle cohorten die nu bijdragen aan onderzoek naar de invloed van omgevingsinteracties op het ontstaan van astma, in de toekomst niet kunnen worden gecontinueerd door het ontbreken van financiële middelen. Het gaat hierbij niet alleen om het volgen van de deelnemers, maar ook om de dataverwerking en het beheer van deze cohorten. Alhoewel er grote cohorten voorhanden zijn, zal het bepalen van de genetische achtergrond (genotypering) door financiële beperkingen binnen Nederland alleen plaats kunnen vinden in Europees dan wel mondiaal verband.

2.2.2. COPD

Achtergrond

COPD is een verzamelnaam voor chronische bronchitis en longemfyseem. Beiden zijn aandoeningen van de luchtwegen, die het ademen bemoeilijken. Bij COPD zijn de luchtwegen vernauwd door een ontsteking, hetgeen gepaard gaat met een abnormaal snel verlies van longfunctie. Bij COPD is roken één van de belangrijkste oorzaken voor het ontstaan van de ziekte, daarnaast speelt inhalatie van andere toxische omgevingsfactoren een rol. Luchtverontreiniging in het buitenmilieu is een belangrijke risicofactor voor de ontwikkeling van COPD. Luchtverontreiniging op de werkplek, door blootstelling aan stof (bijvoorbeeld graanstof), gruis, gassen en dampen, kan ook leiden tot COPD. De diagnose COPD wordt meestal tussen het 40ste en 60ste levensjaar gesteld. Door het onomkeerbare progressieve beloop leidt deze aandoening meestal tot beperking en uiteindelijk invaliditeit. Er is ook een erfelijke variant van COPD bekend waaraan 5.000-10.000 mensen in Nederland leiden. De symptomen beginnen meestal voor het 45ste jaar en worden veroorzaakt door een tekort aan het eiwit alfa-1-antitrypsine. De meest recente prevalentie- en incidentiecijfers van COPD in Nederland zijn weergegeven in tabel 2.

Verwacht wordt dat door vergrijzing van de bevolking het aantal mensen dat wereldwijd aan COPD overlijdt de komende jaren sterk toeneemt. De WHO voorspelt dat de sterfte aan COPD als doodsoorzaak in 2015 wereldwijd op de vierde

Tabel 2 Prevalentie- en incidentiecijfers van COPD in Nederland in 2003^a

prevalentie ^b		incidentie ^b	
man	Vrouw	man	vrouw
2430	1700	250	200

^a bron RIVM

^b per 100.000/jaar

plaats komt. Door veranderende rookgewoonten en een grotere gevoeligheid van vrouwen voor sigarettenrook zal COPD op steeds jongere leeftijd optreden en zal het aantal vrouwen met COPD in Nederland de komende jaren stijgen. In Denemarken is de sterfte ten gevolge van COPD al hoger bij vrouwen dan bij mannen.

Wetenschappelijk onderzoek COPD

De reden waarom slechts 20% van de rokende personen emfyseem ontwikkelt, is onbekend. Aangenomen wordt dat hieraan een interactie tussen genetische factoren en omgevingsfactoren ten grondslag ligt. Genetisch onderzoek is echter niet eenvoudig omdat de longaandoening zich pas op oudere leeftijd klinisch uit en daarnaast zeer heterogeen in zijn uitingsvorm is. Daardoor is de genetische achtergrond van de aandoening dan ook nog vrijwel onbekend.

Het ontstaan van COPD wordt binnen de bevolking onderzocht door middel van prospectief cohortonderzoek. Recent zijn daarvan de eerste resultaten bekend geworden. Uit dat onderzoek en uit Amerikaans onderzoek krijgt de hypothese dat genetische predispositie een rol speelt in het abnormaal snelle verlies van longfunctie een vaste voet binnen het denken over de oorzaak van COPD. Onderzoek vindt plaats bij klinisch goed gedefinieerde COPD-patiënten en bij controlepersonen. Naast het meten van het rookgedrag worden ook vroege COPD-specifieke biomarkers⁶, zoals eiwitten, gemeten in diverse stadia van de ziekte. Daarnaast wordt in diermodellen onderzocht hoe emfyseem ontstaat en hoe dit voorkomen kan worden. Onderzoek gericht op de vertaling van basaal onderzoek naar klinisch onderzoek, het zogenoemde translationeel onderzoek, heeft al nieuwe gezichtspunten naar voren gebracht over het ontstaan van COPD en de heterogeniteit van deze aandoening. Ook wordt onderzoek gedaan naar de over het lichaam verspreide (systemische) effecten van COPD, zoals ontstekingen, gewichtsverlies en slecht functionerende skeletspieren.

Mogelijkheden voor genetisch onderzoek met nieuwe *high-throughput* technieken worden beperkt doordat de aandoening zich in het longweefsel bevindt. Weefselonderzoek is alleen mogelijk op materiaal dat verkregen is tijdens een operatie (bijvoorbeeld bij longkanker), transplantatie- of obductie. Het gaat daarbij echter vaak om COPD-patiënten bij wie de aandoening zich in een gevorderd stadium bevindt. Veel wordt er verwacht van het meten van biomarkers in uitademingslucht. Boven beschreven fundamenteel wetenschappelijk onderzoek naar het ontstaan van COPD staat in Nederland op hoog niveau.

⁶ Biomarkers zijn karakteristieke lichamelijke waarden die in een organisme kunnen worden gemeten.

Klinisch onderzoek richt zich op het vergelijken van de ontsteking in de luchtwegen en longen in verschillende stadia van de ziekte, mede in relatie tot het ontstaan van exacerbaties van de ziekte. Hierbij wordt gebruik gemaakt van patiëntenmateriaal verkregen door longlavage of -scopie en van, geïnduceerd sputum of uitgeademde lucht. Daarnaast wordt longitudinaal onderzoek verricht naar de effecten van medicijnen op het ontstekingsproces.

Diagnostisch onderzoek richt zich op het karakteriseren van COPD-patiënten met behulp van computer tomografische (CT)-scans. Daarbij wordt veel aandacht wordt besteed aan het verbeteren van CT technieken. Ook richt het diagnostisch onderzoek zich op de gegeneraliseerde ontstekingen die bij COPD voorkomen.

Bij de behandeling van COPD wordt in toenemende mate de nadruk gelegd op geïntegreerde zorg waarbij diagnose, behandeling en revalidatie zo optimaal mogelijk worden afgestemd op de behoeften van de individuele patiënt. Onderzoek naar de behandeling van COPD is gericht op vermindering van de symptomen en verbetering van de kwaliteit van leven, vergroting van de inspanningscapaciteit, vermindering van het aantal exacerbaties en optimalisering van de behandeling ervan.

Farmacologische behandelingen worden steeds vaker gecombineerd met niet-farmacologische, *evidence-based*, behandelingen. Zo blijkt een subgroep van COPD patiënten uitgebreide systemische ontstekingen te hebben die gepaard gaat met verlies van spiermassa. Bij die groep kunnen voedingssupplementen in combinatie met revalidatie verbetering geven. Longrevalidatie, palliatieve zorg, zuurstoftherapie en voedingstherapieën zijn belangrijke onderdelen van de integrale zorg. Daarnaast zijn immuunmodulerende⁷ interventies in opkomst.

Knelpunten COPD onderzoek

Binnen de gezondheidszorg zal op het gebied van COPD een reorganisatie moeten plaatsvinden waarbij meer coördinatie en overleg tussen onderzoekers en behandelaren gerealiseerd wordt.

Evenals bij astma vindt de diagnosestelling van COPD-patiënten en vastlegging van gegevens op een niet-gestandaardiseerde manier plaats. Voor een optimaal gebruik van weefselmateriaal dat na operaties wordt opgeslagen in het kader van wetenschappelijk onderzoek is standaardisatie van patiëntengegevens echter wel noodzakelijk.

⁷ Wijziging van een immuunrespons door (in)activatie van verschillende typen cellen en/of effector-mechanismen.

Exacerbaties van COPD vormen de grootste belasting voor de patiënt en de maatschappij. Dit komt door de hoge medische kosten (ziekenhuisopnames), de hoge morbiditeit⁸ en het hoge sterftecijfer (mortaliteit) bij deze aandoening.

Evenals bij astma vindt toepassing van genetisch onderzoek met behulp van *high-throughput* technieken slechts fragmentarisch plaats door gebrek aan onderzoekswefsel.

2.2.3 Multiple Sclerose

Achtergrond

Multiple Sclerose (MS) is de meest voorkomende neurologische aandoening onder jongvolwassenen. Naarmate de breedtegraad toeneemt, en het klimaat koeler wordt, neemt de prevalentie van MS toe. Daarbij is het risico voor vrouwen om MS te krijgen hoger dan bij mannen. De ziekte wordt meestal ontdekt tussen het 20ste en 40ste levensjaar en vertoont veelal een progressief beloop. Wereldwijd zijn er 2,5 miljoen personen die aan MS lijden. Voor Nederland dateren de laatste prevalentie- en incidentiecijfers van MS uit 1996 (zie tabel 3).

Bij MS wordt het myeline, de isolerende buitenkant van de zenuwbanen in het centrale zenuwstelsel, aangetast en vernietigd (demyelinisatie). Hierdoor ontstaat een storing waardoor signalen niet meer goed kunnen worden doorgegeven, ze worden sterk vertraagd of ontbreken soms geheel. Daardoor treedt miscommunicatie op tussen het centrale zenuwstelsel (ruggenmerg en hersenen) en het perifere zenuwstelsel. Afhankelijk van de plaats van de demyelinisatie, treden klachten met een divers karakter op. De oorzaak van de demyelinisatie is tot nu toe slechts ten dele opgehelderd. Gangbare theorieën zijn dat MS een virale oorzaak heeft of dat het een auto-immuunziekte is. Dit laatste lijkt voor het ontstaan van de ziekte niet juist maar in het beloop van de ziekte lijken auto-immuun fenomenen wel een rol te spelen. Hoewel macrofagen en microglia in het auto-immuunproces de aanstichters zijn, is onduidelijk waarom deze cellen zich tegen het eigen myeline richten.

Tabel 3 Prevalentie- en incidentiecijfers van MS in Nederland uit 1996^a

prevalentie ^b		incidentie ^b	
man	vrouw	man	vrouw
55	113	2	5

^a bron MS centrum Nijmegen

^b per 100.000/jaar

⁸ De verhouding van het aantal lijdende aan een bepaalde ziekte tot de gehele bevolking.

Het herstelvermogen van het centrale zenuwstelsel is relatief beperkt. Toch is er bij MS wel sprake van herstel van myeline (remyelinisatie). In de praktijk blijkt remyelinisatie op de langere termijn echter onvoldoende plaats te vinden. Meestal komt dit door gebrek aan cellen die myeline aanmaken of door opnieuw optredende demyelinisatie.

Een belangrijk element bij ziekten van het centrale zenuwstelsel is de bloed-hersenbarrière. Cellen en de meeste eiwitten uit het bloed kunnen deze barrière niet passeren en bereiken daardoor nooit de hersenen. Bij MS treedt een verhoogde doorlaatbaarheid op van de barrière op waardoor cellen en mogelijk potentieel schadelijke stoffen (antigenen) het hersenweefsel nu wel kunnen bereiken. Het achterliggende mechanisme daarvan is nog niet onduidelijk, maar speelt zeker een rol in de ontwikkeling en/of de voortschrijding van de ziekte.

Wetenschappelijk onderzoek MS

Fundamenteel onderzoek naar MS in Nederland richt zich op de rol van beschadigingen aan zenuwcellen in het ontstaan en voortschrijden van MS, de wijze waarop de zenuwcellen beschadigd worden en hoe dit eventueel voorkomen zou kunnen worden. Dit type onderzoek, waarbij onder meer gebruik wordt gemaakt van proefdiermodellen, vindt op een relatief kleine schaal plaats, maar is van goede kwaliteit. Genetisch onderzoek bij mensen wordt op beperkte schaal verricht mede door de relatief lage prevalentie en de grote diversiteit van uitingsvormen van MS.

Diagnostisch onderzoek is lange tijd moeilijk geweest, omdat het onaantrekkelijk is bij levende individuen invasief onderzoek in het centrale zenuwstelsel te verrichten. Met de komst van de *magnetic resonance imaging* (MRI) technologie is het nu wel mogelijk om beelden te maken van de hersenen van MS-patiënten. Daarmee wordt in Nederland veel en zeer goed onderzoek verricht aan MS. Onderzoek naar de pathologie van de ziekte wordt, om begrijpelijke redenen, slechts op menselijk materiaal na overlijden (*post-mortem*) verricht. Lokaal worden beide onderzoekstechnieken wel gecombineerd, hetgeen een duidelijk aanvullend effect heeft voor beide vormen van onderzoek.

In 2000 is bij de afdeling Neurologie van het VU medisch centrum in Amsterdam de Multiple Sclerose Liquorbank gestart waarbij hersenvocht, MRI-scans en klinische gegevens van MS-patiënten en van controles (partners van MS-patiënten en patiënten waarbij een lumbale punctie is uitgevoerd voor andere diagnostische redenen dan MS) worden verzameld. In het hersenvocht kunnen verschillende, voor MS relevante, factoren worden geanalyseerd die mogelijk inzicht geven in het mechanisme van de ziekte en de verschillende wijzen waarop MS verloopt.

De liquorbank werkt nauw samen met de Nederlandse Hersenbank. Zo kunnen verbanden worden gelegd tussen de aanwezigheid van relevante factoren in het hersenvocht en de mate van demyelinisatie van het centrale zenuwstelsel. Nederland heeft met deze twee banken een sterke positie binnen het internationale onderzoeksveld.

Daarnaast wordt veel onderzoek verricht naar de behandelingsmogelijkheden van MS. MS is (nog) niet te genezen, maar er zijn wel mogelijkheden om de klachten te bestrijden. Vanwege de grilligheid en de diversiteit van het ziektebeeld is er echter geen standaardbehandeling. Op dit moment worden verschillende benaderingen om het immuunsysteem te moduleren klinisch uitgeprobeerd. Voor dit type onderzoek zijn grote patiëntengroepen nodig, wat participatie van veel centra met hun respectievelijke patiëntenpopulaties in Nederlands en Europees verband noodzakelijk maakt. Voorts wordt, zij het in beperkte mate, onderzoek gedaan naar het effect van fysiotherapie bij MS patiënten. Deze therapie is er op gericht de lichamelijke conditie van MS-patiënten zo goed mogelijk te houden ondanks hun lichamelijke beperkingen.

Knelpunten MS onderzoek

Het is vrijwel onmogelijk om tijdens het leven hersenweefsel van MS-patiënten te verzamelen voor biomedisch onderzoek. Afname gaat namelijk automatisch gepaard met beschadiging van de hersenen en de daarbij behorende uitval. Hersenweefselonderzoek is zodoende vrijwel geheel afhankelijk van postmortaal verkregen weefsel. Zelfs met het protocol dat de Nederlandse Hersenbank in staat stelt snel obducties te kunnen uitvoeren, hetgeen uniek is in de wereld, blijft het tijdsinterval tussen het overlijden van de patiënt en het veilig stellen van het hersenweefsel te lang voor het verkrijgen van een aantal biologisch producten, zoals bijvoorbeeld RNA. Oplossingen voor deze knelpunten zijn redelijkerwijs niet aanwezig.

Op het gebied van prognostisch onderzoek is één van de belangrijkste problemen het ontbreken van een patiëntenbestand/cohort met een noemenswaardig aantal deelnemers en waarin gegevens herhaaldelijk en op een gestandaardiseerde manier worden geregistreerd en opgeslagen. Op dit moment worden patiënten voornamelijk in de beginperiode na diagnose regelmatig gevolgd. Echter, zodra de 'stabiele' chronische fase is ingezet, neemt het aantal klinische onderzoeken af. Bij het overlijden zijn er overvloedige gegevens over complicaties aanwezig, maar herhaaldelijk neurologisch en/of radiologische onderzoek heeft dan al jaren niet meer plaatsgevonden. Dit is wel noodzakelijk voor het goed in kaart brengen van deze afwijkingen waarbij meerdere uitingvormen bestaan. Een investering in

een dergelijk patiëntenbestand of cohort is enorm en zal pas na 10 à 15 jaar winst opleveren. Een dergelijk initiatief is echter onontbeerlijk voor het Nederlandse MS-onderzoek.

2.2.4 Reumatoïde Artritis

Achtergrond

Reumatoïde artritis (RA) is een auto-immuunziekte van de gewrichten waarvan de oorzaak onbekend is en waarbij ontstekingsreacties in de gewrichten optreden, met name in de kleine hand- en voetgewrichtjes. De ontstekingsreacties leiden in de meerderheid van patiënten tot het verlies van kraakbeen en onherstelbare schade aan gewrichten waardoor de functie van de gewrichten wordt belemmerd. In tabel 4 worden de prevalentie- en incidentiecijfers van RA in Nederland weergegeven.

De ernst van de ziekte varieert van een betrekkelijk milde, niet-destructieve ontsteking in één gewricht tot een snel progressieve ontsteking in meerdere gewrichten (destructieve poliartritis). Een echte ziekteverwekker of een karakteristiek pathologisch beeld ontbreekt. Uit onderzoek blijkt dat RA op een complexe manier ontstaat, waarbij verschillende genetische en omgevingsfactoren mede verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van de chronische destructieve gewrichtsontstekingen.

Bij een groot deel van de RA-patiënten treedt invaliditeit op door functionele beperkingen. Die beperkingen worden voor een groot deel veroorzaakt door pijn, moeheid, stijfheid van de gewrichten en op den duur door onvoldoende functionerende gewrichten. De ziekte, die gemiddeld zo rond het 50ste levensjaar ontstaat, leidt daardoor tot een aanzienlijk verlies van arbeidsparticipatie. De meeste studies suggereren dat RA naast een aanzienlijke mate van invaliditeit (morbiditeit) ook een verkorting van de gemiddelde levensduur veroorzaakt.

Tabel 4 Prevalentie- en incidentiecijfers van RA in Nederland in 2000^a

leeftijdscategorieën	prevalentie ^b		incidentie ^b	
	man	vrouw	man	vrouw
0-4 jaar	15	75	9	10
35-39 jaar	489	544	61	176
70-74 jaar	2129	3256	195	334

^a bron website RIVM

^b per 100.000/jaar

Wetenschappelijk onderzoek RA

In het algemeen richt het RA-onderzoek in Nederland zich op de oorzakelijke factoren, het ontstaansmechanisme van de ziekte en op bestrijding van de progressie van de aandoening. Dit gebeurt door middel van optimalisatie van therapieën en verbetering van de kwaliteit van leven. Het Nederlandse onderzoek waarin de ziekteactiviteit wordt gerelateerd aan verschillende behandelstrategieën behoort tot de internationale top en heeft inmiddels geleid tot de invoering van nieuwe behandelmodellen waarbij de prognose van de RA-patiënt sterk verbeterd is. Ook is door Nederlandse onderzoekers voor het eerst de vondst beschreven van antistoffen tegen gecitrinulleerde eiwitten. Deze antistoffen blijken zeer specifiek voor RA te zijn. Er is dan ook een test ontwikkeld om deze antistoffen in patiënten aan te tonen. Een fraaie illustratie van gen-omgevingsinteracties is de bevinding dat roken de kans op het ontwikkelen van deze antistoffen verhoogt bij patiënten met bepaalde genetische eigenschappen (bepaalde HLA-klasse II allelen).

Het genetisch onderzoek richtte zich aanvankelijk op het identificeren van afwijkingen in bepaalde genen binnen families waarin RA regelmatig voorkomt. Geleidelijk heeft dit onderzoek zich verplaatst naar associatiestudies tussen grote groepen patiënten en controles. Binnen Nederland bestaat een aantal langlopende cohorten zoals de Leidse *Early Arthritis* kliniek waaraan meer dan 1800 patiënten deelnemen. De effecten van de bovengenoemde RA-specifieke anti-citrinuline-antistoffen zijn dan ook voor het eerst beschreven in deze Nederlandse cohorten. Momenteel worden *high-throughput* technologieën ingezet om gen-omgevingsinteracties te bestuderen. Hierbij participeert het Nederlandse cohort-onderzoek in studies met grote Europese consortia.

Het maken en de beoordeling van röntgenfoto's van handen en voeten zijn de belangrijkste methoden voor het stellen van de klinische diagnose en het monitoren van RA. Beeldvormende technieken geven echter geen beeld van de actuele ziekteactiviteit. Ze laten slechts de cumulatieve destructie van gewrichten zien. Biochemische markers daarentegen kunnen mogelijk een dynamischer beeld van ziekteactiviteit weergeven waardoor veranderingen sneller te kwantificeren zijn. De technologische ontwikkelingen die RA-specifieke biomarkers gevoelig kunnen detecteren zijn hoopgevend en van groot belang voor de vroegdiagnostiek en het vroegtijdig voorspellen van de uiteindelijke gewrichtsschade. Naast antistoffen kunnen ook metaboliëten in lichaamsvloeistoffen als biomarkers worden opgespoord. Kernspinresonantie (NMR) wordt gebruikt in combinatie met statistische patroonherkenninganalyse om een combinatie van metaboliëten te identificeren (een 'NMR vingerafdruk') die het beste RA-patiënten onderscheidt van controles. Hierdoor kunnen vervolgens ook de verschillende groepen van

patiënten van elkaar onderscheiden worden. Deze aanpak is reeds met succes toegepast in een caviamodel voor artrose: de NMR-vingerafdruk maakt een volledig onderscheid tussen zieke en gezonde dieren. Of deze veelbelovende techniek ook klinisch relevant is en in de mens toepasbaar is, wordt op dit moment onderzocht.

Knelpunten RA onderzoek

Doordat niet geheel duidelijk is welk weefsel het meest relevant is voor RA-onderzoek is het onduidelijk hoe *genomics*-technieken het best toegepast kunnen worden in RA. Zowel gewrichtsweefsel, lymfeklieren, beenmerg als bloed lijken bij RA van belang. Een beperking in het RA-onderzoek is dat diagnostische vragenlijsten en scoringsstrategieën, zoals bijvoorbeeld de frequentie waarmee röntgenfoto's van handen en voeten gemaakt worden niet volgens standaardrichtlijnen worden uitgevoerd. Dit geldt ook voor de behandelmethoden. Hierdoor wordt het samenvoegen van gegevens van cohorten of van patiëntengroepen die afkomstig zijn van verschillende centra bemoeilijkt.

De continuïteit van de financiering van waardevolle cohorten is onvoldoende gewaarborgd. Dit kan er toe leiden dat bij gebrek aan voldoende financiële middelen waardevolle cohorten verloren kunnen gaan.

2.3 Cluster 2. Chronische aandoeningen met een prominent mortaliteitsaspect en lange termijn effecten van behandeling

2.3.1 Kanker

Achtergrond

Kanker betreft een groep met elkaar verwante ziektebeelden waarbij genetische afwijkingen er voor zorgen dat er geen balans meer is tussen celaanwas (prolifera-tie), celrijping en natuurlijke celdood. Door het niet goed functioneren van normale reguleringsprocessen of zelfs door het ontbreken ervan, neemt de celaanwas toe. Door stagnatie van de celrijping of het achterwege blijven van een natuurlijke celdood vindt ophoping van cellen, ofwel tumorvorming plaats. Er zijn veranderingen in meerdere genen nodig om een gezonde lichaamscel te doen veranderen in een tumorcel. Daarbij kan bovendien genetische instabiliteit optreden, die de opstapeling van genetische defecten kan versnellen.

De prevalentie- en incidentiecijfers van kanker in Nederland zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 5 Prevalentie- en incidentiecijfers van kanker in Nederland

prevalentie ^a		incidentie ^b	
man	vrouw	man	vrouw
2000	1950	467	436

^a per 100.000/jaar, cijfers uit 2000, bron integraal kankercentrum zuid

^b per 100.000/jaar, cijfers uit 2003, bron integrale kankercentra

Wetenschappelijk onderzoek kanker algemeen

Om de verschillende typen kanker effectief aan te kunnen pakken, is gedetailleerde kennis nodig van het moleculair biologische proces dat een gezonde cel doet overgaan in een tumorcel. De huidige ontwikkelingen in het fundamentele onderzoek gaan snel en zullen naar verwachting in de komende jaren de diagnostiek en therapie van kanker ingrijpend veranderen. Een belangrijke stap vooruit is de schaalvergroting die mogelijk is geworden door de ontwikkeling van *high-throughput* benaderingen vanuit de *genomics* waardoor analyses van grote aantallen monsters in recordtijd kunnen plaatsvinden. De opheldering van het genoom van de muis heeft voor het kankeronderzoek een grote betekenis gehad. De gevolgen van genetische afwijkingen in de muis op cel- en weefselniveau kunnen model staan voor de mens.

De verkenningscommissie heeft zich binnen deze verkenning beperkt tot een tweetal voorbeeld-aandoeningen van kanker: borst- en lymfeklierkanker. De argumenten voor deze keuze zijn dat bij borstkanker en lymfeklierkanker genetisch onderzoek met behulp van *high-throughput* technologieën inmiddels volop deel uitmaakt van de patiëntenzorg. Bij lymfeklierkanker kan bovendien in een niet gering gedeelte van de patiënten genezing worden behaald. Daardoor wordt in toenemende mate de uiteindelijke therapiekeuze bepaald door de verwachte bijwerkingen op de lange termijn.

2.3.1.1 Borstkanker

Achtergrond

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen in Nederland. Meestal ontstaat het in de melkbuisjes (ductaalcarcinoom), soms ontstaat het in de melkkliertjes (lobulair carcinoom). De vijfjaars overlevingskans na ontdekking van borstkanker is ongeveer 70-80%. Wanneer de tumor niet groter is dan 2 centimeter en er geen uitzaaiingen zijn, is deze ongeveer 80 à 95%. Echter, omdat borstkanker nog tot 15 à 20 jaar na de primaire behandeling opnieuw de kop op kan steken, is de werkelijke sterfte veel hoger. In tabel 6 zijn de prevalentie- en incidentiecijfers van borstkanker in Nederland weergegeven.

Tabel 6 Prevalentie- en incidentiecijfer van borstkanker in Nederland

prevalentie ^a		incidentie ^b	
man	vrouw	man	vrouw
4	1050	1	143

^a per 100.000/jaar, cijfers uit 2000, bron integraal kankercentrum zuid

^b per 100.000/jaar, cijfers uit 2003, bron integrale kankercentra

Geschat wordt dat bij 10-15% van alle vrouwen met borstkanker een overerfbaar genetisch defect een rol speelde bij het ontstaan van kanker. Bij ongeveer 5% van deze vrouwen betreft dat een mutatie in het BRCA-1 of BRCA-2 gen. Vrouwen die draagster zijn van een BRCA1- of BRCA2-mutatie hebben een risico van 40-85% om borstkanker te krijgen. Bij deze erfelijke vorm van borstkanker ligt de leeftijd van diagnose veelal tussen het 30ste en 50ste levensjaar. Bij de sporadische vorm van kanker ligt de piek na het 50ste levensjaar.

Bekende niet-genetische risicofactoren voor borstkanker zijn factoren die samenhangen met de voortplanting zoals kinderloos blijven, de geboorte van het eerste kind op late leeftijd, geen borstvoeding geven, vroeg begin van de menstruatie en late menopauze. Ook overgewicht, het gebruik van een hormoonvervangende therapie tegen overgangsklachten, blootstelling aan ioniserende straling of gebrek aan lichaamsbeweging zijn risicofactoren voor borstkanker. Op dit moment bekende risicofactoren verklaren echter maar een deel (50%) van de incidentie van borstkanker.

Wetenschappelijk onderzoek borstkanker

Het Nederlandse borstkankeronderzoek richt zich, naast de identificatie van genetische factoren en risicofactoren gerelateerd aan de leefstijl, ook op onderzoek naar nieuwe technieken (MRI) om borstkanker op te sporen en op optimalisatie en evaluatie van de bestaande technieken (digitale mammografie). Ook wordt onderzoek gedaan naar de prognose en therapierespons met behulp van geavanceerde nieuwe technieken. Verwacht wordt dat voor het opsporen van nog niet kwaadaardige (premaligne) afwijkingen en meerdere tumorhaarden in de borst de toepassing van de MRI een grote vlucht zal nemen. Dit komt doordat de MRI nauwkeuriger lijkt dan de röntgologische mammografie in de opsporing van kanker. Dit geldt met name voor jonge vrouwen met een mutatie in het BRCA-1 of BRCA-2 gen of voor vrouwen die uit families komen waarin borstkanker veel voorkomt. Het NABON (Nationaal Borstkanker Overleg Nederland), de BOOG (Borstkanker OnderzoekGroep Nederland) en HEBON (Hereditair Borstkanker

Onderzoek in Nederland) spelen een cruciale rol bij de landelijke samenwerking op bovengenoemde onderzoeksterreinen. Het HEBON bevat gegevens van BRCA-1/2 families die afkomstig zijn uit vrijwel alle Nederlandse Klinisch Genetische Centra.

Onderzoek naar gen-omgevingsinteracties is ook van groot belang buiten de families met een BRCA1/2 mutatie. *High-throughput* technologieën zijn sterk in opkomst. Zij bieden onder meer perspectief voor vroegdiagnostiek en voor het voorspellen van de respons op geneesmiddelen. Bovendien bieden deze technologieën mogelijkheden om vrouwen met een zeer hoog risico op borstkanker op te sporen of vrouwen die al borstkanker hebben te onderscheiden op basis van prognostisch gerelateerde markers. De sterke positie van Nederland in dit onderzoek wordt mede veroorzaakt door het bestaan van een aantal weefselbanken waar vanaf de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw ingevroren tumorweefsel wordt bewaard. Het grote belang daarvan voor de patiënt is dat met betrekking tot therapie gunstige en ongunstige tumorprofielen geïdentificeerd kunnen worden waardoor een betere selectie kan plaatsvinden van patiënten die baat hebben bij een aanvullende chemotherapie. Patiënten voor wie de therapie geen nut heeft worden dan niet onnodig belast. Momenteel wordt chemotherapie aan de overgrote meerderheid van de borstkankerpatiënten onder de 65 tot 70 jaar gegeven (afhankelijk van conditie en co-morbiditeit), terwijl de behandeling een aantal bijwerkingen kent die door veel patiënten als zwaar worden ervaren.

Sinds 1995 kunnen in de klinisch genetische centra mutaties in de BRCA-1/2-genen worden opgespoord bij families waarin borstkanker veel voorkomt. De uitslag kan bijdragen aan de uiteindelijke beslissing van een patiënte om primaire dan wel secundaire preventie⁹ toe te passen. De huidige gedachte is dat een aanzienlijk deel van alle uitingsvormen van borstkanker het resultaat is van samenspel tussen laagpenetrante genen¹⁰, reproductieve factoren en/of leefgewoonten. De ontrafeling van deze interacties en de identificatie van de verantwoordelijke laagpenetrante genen vereisen nieuwe manieren van onderzoek. De verwachtingen rond onderzoek naar variaties die betrekking hebben op slechts één enkele nucleotide – de zogenoemde single nucleotide polymorfisme (SNP)-associatiestudies – zijn door een aantal teleurstellende resultaten op dit moment minder hoog.

Hoopgevende resultaten zijn wél geboekt op het gebied van de immunotherapie. Daarbij zijn antistoffen getest waarvan de werking is gebaseerd op de expres-

⁹ Primaire preventie beoogt het voorkomen van kanker bij nog gezonde personen. Secundaire preventie beoogt het voorkomen van terugkeer of verergering van de ziekte bij kankerpatiënten.

¹⁰ Afwijkingen in genen die zich slechts bij een deel van de dragers op celniveau manifesteren.

sie van specifieke oncogenen. Dit zijn defecte regelgenen die aanleiding kunnen geven tot ongecontroleerde celdaanwas en het ontstaan van tumoren. Met name antilichamen tegen het Her-2NEU-gen blijken in de kliniek bij patiënten bij wie het gen in de tumor geamplificeerd¹¹ is, een flinke verbetering van de ziektevrije overleving te geven. De klinische toepassing van gentherapie, waarbij specifieke genen in tumorcellen worden ingebouwd om zo de celdaanwas af te remmen, zal waarschijnlijk langer op zich laten wachten.

Een ander succesvol traject is de hormonale manipulatie van hormoongevoelige tumoren. Behandeling van mammacarcinoom door het anti-oestrogene tamoxifen is al jaren bekend, evenals het uitschakelen van de eierstokfunctie bij premenopausale vrouwen. Daarmee is de afgelopen decennia wereldwijd het leven van honderdduizenden vrouwen gered. De nieuwe generatie hormoontherapie - de zogenoemde aromatase remmers- blokkeren de aanmaak van oestradiol in de bijnier. Ook deze behandeling verbetert de ziektevrije overleving in belangrijke mate. Nederland speelt ook een rol in het onderzoek naar de opheldering van de werking van de verschillende hormoontherapieën. Daarbij wordt ook onderzocht waarom deze therapieën, naast succesvol zijn, ook regelmatig falen. Met deze kennis wordt het wellicht mogelijk om de hormoontherapie meer gericht toe te passen. Met de ontwikkelingen in de chemo-, immuno- en hormoontherapieën ziet het er naar uit dat borstkanker op termijn meer en meer een chronische ziekte wordt, met behoud van een acceptabele tot goede kwaliteit van leven.

Knelpunten borstkanker

Moleculair biologisch onderzoek is lastiger uit te voeren op het voorradige tumorweefsel dat vaak in paraffine bewaard wordt. Ingevroren tumorweefsel is lang niet altijd beschikbaar.

Translationeel patiëntgebonden onderzoek is logistiek lastig en kostbaar, zeker als het om grote groepen patiënten gaat in onderzoek waar meerdere centra bij betrokken zijn. Het moleculair biologisch onderzoek brengt hoge kosten met zich mee, met name als gebruikt wordt gemaakt van hoogwaardige *high-throughput* technieken.

2.3.1.2 Lymfeklierkanker

Achtergrond

Lymfeklierkanker, of kwaadaardig (maligne) lymfoom, is qua frequentie de zevende vorm van kanker in Nederland. Lymfomen ontstaan in een bepaald

¹¹ Er zijn extra kopieën van het gen, zodat er te veel eiwit wordt geproduceerd.

type witte bloedcellen (lymfocyten) en ontwikkelen zich als tumoren in de lymfeklieren, de milt, thymus (zwezerik), amandelen en het beenmerg. Lymfoom is een verzamelbegrip, er zijn zeer uiteenlopende typen aandoeningen die onder dit begrip vallen. Van oudsher wordt onderscheid gemaakt in het Hodgkin en het non-Hodgkin lymfoom. Het Hodgkin lymfoom ontwikkelt zich vanuit een bepaald type witte bloedcel, de zogenoemde B-lymfocyt. De tumorcellen hebben microscopisch een karakteristiek beeld, waardoor het Hodgkin lymfoom als aparte categorie diagnostisch goed kan worden herkend. De groep non-Hodgkin lymfomen bestaat uit een zeer heterogene verzameling van kwaadaardige tumoren van het lymfatische weefsel. Ze ontstaan meestal vanuit B-lymfocyten, soms vanuit andere celtypen, zoals de T-lymfocyten. Ze kunnen onderling sterk verschillen in hun histologische, immunologische en genetische kenmerken. Ook kunnen ze verschillen in hun klinisch beloop en de manier waarop ze op behandeling reageren. Klinisch gezien kan onderscheid worden gemaakt naar de graad van kwaadaardigheid, variërend van *low grade* via *intermediate grade* naar *high grade*. Daarnaast zijn er nog enkele zeldzame vormen bekend, die apart worden beschouwd.

Hoewel door onderzoek de laatste jaren binnen de groep van lymfomen een steeds grotere verscheidenheid kan worden onderscheiden, wordt in dit hoofdstuk de klassieke tweedeling gehanteerd, het non-Hodgkin lymfoom en het Hodgkin lymfoom.

Het non-Hodgkin lymfoom komt ongeveer drie keer zo vaak voor als het Hodgkin lymfoom (zie tabel 7) en treft vooral mensen boven de 50 jaar. Bij het non-Hodgkin lymfoom ligt de vijfjaars overleving gemiddeld rond 55%. Dit is zeer globaal aangeduid, omdat er aanzienlijke verschillen bestaan tussen de verschillende typen non-Hodgkin lymfomen en leeftijdsgroepen. Het Hodgkin lymfoom komt het meest frequent voor bij jongere mensen. Door de aanzienlijk verbeterde vijfjaarsoverleving, die momenteel boven de 80% ligt, is de sterfte ten gevolge van het Hodgkin lymfoom de afgelopen jaren afgenomen. De incidentie van het non-Hodgkin lymfoom stijgt met de leeftijd. Sinds de jaren zeventig van de vorige eeuw is de incidentie van het maligne lymfoom aanzienlijk gestegen, mede omdat het door de verbeterde diagnostiek beter herkend werd. Toch is de verwachting dat de incidentie in de nabije toekomst niet sterk zal veranderen.

Tabel 7. Prevalentie- en incidentiecijfers van lymfeklierkanker in Nederland

	prevalentie ^a		incidentie ^b	
	man	vrouw	man	vrouw
Non-Hodgkin lymfoom	75	55	16,5	13,6
Hodgkin lymfoom	32	23	3,1	1,9

^a per 100.000/jaar, cijfers uit 2000, bron integraal kankercentrum zuid

^b per 100.000/jaar, cijfers uit 2003, bron integrale kankercentra

De oorzaak van maligne lymfomen is over het algemeen onbekend. Wel komen ze vaker voor bij mensen met een verminderde immuniteit, veroorzaakt door bijvoorbeeld het humaan immuundeficiëntievirus (HIV) of door het gebruik van immuunsuppressiva. Dit zijn geneesmiddelen die immuunreacties onderdrukken, hetgeen bij mensen die bijvoorbeeld een orgaantransplantatie ondergaan noodzakelijk is. Ook is de incidentie van lymfomen onder allochtonen veel hoger dan onder autochtonen. Bepaalde typen non-Hodgkin lymfomen worden in verband gebracht met virussen, zoals het Epstein-Barr virus of bacteriën (zoals *Helicobacter pylori*) en bepaalde genetische afwijkingen.

Maligne lymfoom wordt, achtereenvolgens of in combinatie, behandeld met chemotherapie, radiotherapie, immunotherapie (bijvoorbeeld anti-B cel antilichamen) en/of stamceltransplantatie. De therapie kan mild van intensiteit zijn en daardoor geringe bijwerkingen hebben op het gezonde weefsel. Ook kan de therapie juist zeer intensief zijn door bijvoorbeeld een hoge dosis chemotherapie. De keuze van de behandeling is afhankelijk van de soort tumor en de kenmerken van een patiënt (bijvoorbeeld leeftijd). De lange termijn bijwerkingen van een therapie bepalen voorts de uiteindelijke uitkomst van de behandeling. De behandelingsmogelijkheden voor lymfeklierkanker, met name het Hodgkin lymfoom, zijn aanzienlijk verbeterd door de introductie van effectieve combinaties van chemotherapie en nieuwe radiotherapeutische technologieën. Deze tak van onderzoek voltrekt zich over het algemeen binnen grote studies met meerdere centra die prospectief worden uitgevoerd. Helaas is met het toenemen van de overleving ook duidelijk geworden dat een succesvolle behandeling van kanker soms jaren later aanleiding kan geven tot complicaties zoals de ontwikkeling van nieuwe tumoren die niet verwant zijn aan de eerdere tumor, hartproblemen, verminderde vruchtbaarheid door schade aan de geslachtsklieren, longfunctieproblemen, verminderde nierfunctie, schildklierstoornissen, infecties en vermoeidheid.

Wetenschappelijk onderzoek lymfeklierkanker

Het Nederlandse onderzoek op het gebied van lymfeklierkanker richt zich met name op de non-Hodgkin lymfomen. Onderzoek naar de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan deze vormen van lymfeklierkanker is van belang voor de herkenning van biologische verschillen tussen gezond weefsel en kwaadaardig tumorweefsel. Dit onderzoek is ook van direct belang voor een juist onderscheid tussen de verschillende genetische varianten van het maligne lymfoom. Dergelijk onderzoek levert inzichten op die rechtstreeks gebruikt kunnen worden in de klinische diagnostiek en verbeteren daarmee ook het vaststellen van de ziekteprognose. Niet in de laatste plaats levert dit onderzoek kennis op die

kan dienen als leidraad bij een meer geïndividualiseerde therapiekeuze. Zo zullen genetische kenmerken of genetische patronen een voorspellende waarde kunnen hebben voor het te verwachten effect van therapie. Die inzichten zijn ook van belang voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen die specifiek aangrijpen in het ontspoorde regelsysteem van de lymfoomcel. Het gaat hierbij bijvoorbeeld om het vaststellen van ‘tumor-specifieke’ translocaties¹² en de opheldering van andere veranderingen in de genen die betrokken zijn bij lymfeklierkanker. Op deze manier kan een specifiek genetisch patroon worden opgespoord dat past bij een specifieke verschijningsvorm van een lymfklierkankervariant. Bij dit zogenoemde klonaliteitsonderzoek kan onderscheid worden gemaakt in het type lymfproliferatie. Dit betekent dat er gezocht kan worden of de tumor ontstaan is uit één lymfocyt (monoklonaal) of dat de tumor uit meerdere lymfocyten (polyklonaal) is ontstaan. In het algemeen zijn polyklonale lymfomen minder kwaadaardige voorstadia en beter te behandelen. Met Europese financiering is veel onderzoek gedaan om de beschreven testen goed gevalideerd te krijgen. Dit heeft de implementatie en de inmiddels brede toepassing van de technieken in de routinediagnostiek in Nederland bevorderd.

Op dit moment worden nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld die de signaalwegen binnen het regelsysteem van de lymfoomcel kunnen blokkeren. Daarnaast staat de immunotherapeutische aanpak van lymfomen in het centrum van de belangstelling. De veelbelovende anti-B-lymfocyten- antistoftherapie is inmiddels een standaardtherapie geworden. Deze therapie is direct gericht op de tumor en geeft daardoor minder bijwerkingen op gezonde weefsels. Daarnaast wordt op deze wijze de resistentie voorkomen die door de traditionele chemotherapie vaak ontstaat. Aan deze antistoffen kan ook een toxine of radioactief label worden gekoppeld. Daardoor wordt hun werkzaamheid vergroot en zijn zij effectiever en specifiek voor de tumor. Deze nieuwe therapeutische middelen zullen daarom naar verwachting een prominente rol gaan spelen in de toekomstige behandelmethoden, in combinatie met de klassieke benaderingen.

Het klinisch onderzoek aan lymfomen is in therapeutische studies goed georganiseerd, onder andere door de inzet van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). Bij HOVON worden gegevens opgeslagen die afkomstig zijn van hemato-oncologische patiënten die in het kader van diagnostisch en therapeutisch strak geprotocolleerde studies worden behandeld. Ook zijn er aparte studies voor bijzondere typen lymfomen (zoals het zogenoemde mantelcel-lymfoom). Binnen het studienetwerk, waaraan meer dan 80

¹² Structurele chromosoomafwijking veroorzaakt door het optreden van twee of meer breuken, gevolgd door versmelting van gedeelten van verschillende chromosomen.

ziekenhuizen deelnemen, functioneren diverse werkgroepen op het gebied van pathologie, cytogenetische diagnostiek, moleculaire diagnostiek en een kwaliteitsnetwerk immunofenotypering. Hierdoor kan Nederland actief bijdragen aan de introductie, ontwikkeling en evaluatie van nieuwe diagnostische – en behandelmethoden voor het maligne lymfoom. Omdat het om relatief weinig voorkomende tumoren gaat, wordt in bepaalde klinisch studies internationaal samengewerkt met grote buitenlandse studiegroepen. Deze internationale studies vergroten de slagvaardigheid en verkorten de looptijd van het onderzoek.

Nederland heeft een sterke traditie op het gebied van onderzoek naar de late behandelingseffecten van het Hodgkin lymfoom. Dit komt vooral doordat enkele historische patiëntenbestanden voorhanden zijn met een zeer lang vervolg. Ook het feit dat in Nederland vrijwel alle patiënten opspoorbaar zijn (in tegenstelling tot de situatie in de Verenigde Staten, maakt dat dit type onderzoek hier succesvol is. Kennis over de bijdrage van behandelingsfactoren op het risico van een tweede tumor, hartschade of andere aandoeningen is van groot belang om nieuwe behandelingsstrategieën met minder late complicaties te kunnen ontwikkelen. Omdat de incidentie van het Hodgkin lymfoom relatief laag is, en sommige complicaties niet altijd optreden, is internationale samenwerking van groot belang. In de meest relevante klinische studies wordt onder andere nagegaan of een lagere dosis bestraling en kleinere bestralingsvelden minder complicaties geven zonder de genezingskans van het Hodgkin lymfoom te verminderen. Ook kan kennis over de late effecten van een gebruikte behandeling leiden tot aanpassingen in het vervolgtraject van patiënten die reeds zijn genezen. Een voorbeeld daarvan is het gericht onderzoeken van patiënten die ten gevolge van een behandeling in het verleden een hoog risico hebben op borstkanker of een hartinfarct. Daarnaast richt het onderzoek zich ook op het opsporen van patiënten die een genetische gevoeligheid hebben voor het ontwikkelen van late schade ten gevolge van radio- of chemotherapie.

Knelpunten lymfoomonderzoek

Het accent van de therapieontwikkeling bij maligne lymfomen ligt op de voorkoming van late toxiciteit bij patiënten. Er is nog onvoldoende inzicht in de factoren die het optreden van toxiciteit bevorderen.

Voor analyse van de ziekteheterogeniteit door middel van complementaire *high-throughput* technologie is de beschikbaarheid van patiëntenbestanden van voldoende omvang noodzakelijk. De gegevens in de bestanden moeten klinisch goed gedefinieerd zijn en er moet voldoende biologisch materiaal voor handen zijn. De uitvoering van dit soort *high-throughput* onderzoek gaat gepaard met

hoge kosten. Om analyses van grote statistische *power* te kunnen uitvoeren zijn patiëntenbestanden nodig die kunnen aansluiten op internationale (Europese) bestanden.

2.4 Cluster 3. Chronische aandoeningen die sterk geassocieerd zijn met een leeftijdsafhankelijke incidentie

2.4.1 Ziekte van Alzheimer

Achtergrond

De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende vorm van dementie en is een snel toenemend probleem voor de volksgezondheid. Momenteel lijden naar schatting 130.000 Nederlanders aan deze ziekte. Veroudering is de grootste risicofactor voor het ontwikkelen ervan. Aangezien de gemiddelde levensverwachting nog steeds toeneemt, zal ook het aantal Alzheimerpatiënten toenemen. Daarnaast spelen een aantal risicofactoren zoals het (herhaaldelijk) hebben doorgemaakt van hoofdtrauma, familiegeschiedenis, een laag scholingsniveau en een beperkt taalvermogen een belangrijke rol.

De ziekte van Alzheimer is een ongeneeslijke neurodegeneratieve ziekte, die klinisch wordt gekenmerkt door een toenemend geheugenverlies en afname van andere functies die het denkvermogen beïnvloeden. De ziekte is onomkeerbaar en ondanks uitgebreid wetenschappelijk onderzoek zijn de oorzaken nog steeds onbekend. Genezing van de ziekte is tot op heden niet mogelijk. Alzheimer wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van zogenoemde *plaques*¹³ en *tangles*¹⁴, met of zonder amyloïd angiopathie¹⁵. Dit gaat al dan niet gepaard met veranderingen in de witte stof van de hersenen waarbij de hersencellen uiteindelijk ophouden te functioneren en sterven.

Het stellen van de diagnose ‘ziekte van Alzheimer’ is gebaseerd op twee componenten, namelijk de klinische diagnose ‘waarschijnlijk ziekte van Alzheimer’ en de neuropathologische diagnose welke wordt gezien als een definitieve diagnose. De definitieve diagnose kan pas na het overlijden door autopsie op het hersenweefsel worden vastgesteld. De klinische diagnose wordt gesteld op het uitsluiten van andere vormen van dementie op basis van anamnese, lichamelijk onderzoek, neuro-imaging en laboratoriumtesten. Daarbij worden de criteria van het National Institute of Neurological and Communicative Disorders and

¹³ Ophoping van het beta-amyloid eiwit in de neuronen.

¹⁴ Ophoping van het tau-eiwit in de neuronen.

¹⁵ Afwijkingen die ontstaan door amyloïdafzettingen in de bloedvaatwand.

Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) gevolgd. De mate van dementie wordt geschat volgens de *Global Deterioration Scale*.

Wetenschappelijk onderzoek ziekte van Alzheimer

Het Alzheimer-onderzoek in Nederland richt zich op het ontstaan van de ziekte. Met name probeert het onderzoek te verklaren waarom hersenweefsel afsterft bij Alzheimer en waarom dit juist het geheugen treft. Het onderzoek naar mechanismen die een rol spelen bij het ontstaan van de ziekte richt zich op de cellen die ontstekingsstoffen (complementeiwitten, cytokinen en chemokinen) produceren. Dit zijn met name de microglia, astrocyten en in mindere mate de neuronen. Ook wordt veel onderzoek verricht naar het verband tussen de aantasting van de neuronen en de vorming van amyloidproducten. Bij dit type onderzoek wordt in toenemende mate gebruik gemaakt van de PET-scan techniek.

Het genetisch onderzoek heeft wat betreft de etiologie van de ziekte een grote verscheidenheid in ziektevormen aan het licht gebracht. Bij ongeveer twee procent van de patiënten met de ziekte van Alzheimer is sprake van autosomale dominante overerving¹⁶. Erfelijke invloeden door pleiotrope¹⁷ gevoeligheidsgenen komen echter veel vaker voor. Afhankelijk van het type genetisch defect kan de ziekte zich in een vroeg of laat (na het 65ste levensjaar) uiten. Deze vroege en late uitingsvormen worden ook wel *early onset* en *late onset* genoemd. Bij het ontstaan van de dominant erfelijke *early-onset*-vorm lijken drie chromosomen betrokken. De oorzaak is een aantal mutaties in het amyloïd precursor proteïne (APP) gen op chromosoom 21, in het PreSeniline (PS) 1 gen op chromosoom 14 of in het PS 2 gen op chromosoom 1. Deze genen worden over het algemeen beschouwd als 'causale genen'. Mutaties in het Apolipoproteïne E gen (ApoE) zijn een risicofactor voor de (*late-onset*) familiale ziekte van Alzheimer.

Hoewel *high-throughput* technologieën in ontwikkeling zijn, is hun toepasbaarheid nog beperkt. Hooguit wordt in een aantal centra in Nederland met enige reproduceerbaarheid daarvan gebruik gemaakt. Daarbij is het van cruciaal belang welk soort biologisch materiaal wordt gebruikt. Ook de kwaliteit van dit materiaal is zeer belangrijk.

Op het gebied van de diagnostiek wordt gekeken naar verbeteringen van de MRI-techniek die voor het vaststellen van de ziekte van Alzheimer bepalend is. Op dit moment zijn een aantal nieuwe toepassingen van de techniek in ontwik-

¹⁶ Erfelijke afwijking komt tot uiting als één exemplaar van het gen afwijkend is.

¹⁷ De manifestatie van één gen in meer dan één eigenschap.

keling. Een andere veelbelovende aanpak voor het vaststellen van de ziekte van Alzheimer is de ontwikkeling van diagnostische testen met hersenvocht, dat via een ruggenprik kan worden verkregen. De hoop is deze testen te kunnen gebruiken voor een vroege diagnose van de ziekte. De techniek staat echter nog in de kinderschoenen en de specificiteit laat op dit moment nog te wensen over.

Binnen het onderzoeksgebied neuropsychologie wordt gewerkt aan het meten van de ernst van dementie voor en na toediening van nieuwe medicijnen. Dit is nodig om bijvoorbeeld de juiste dosering van een geneesmiddel of de effectiviteit van een nieuwe behandelmethode te evalueren. Het onderzoek wordt verricht door middel van vragenlijsten.

Dierexperimenteel onderzoek betreft onder andere het testen van een immunisatiestrategie bij muizen. De eerste resultaten lijken positief. De immunisatie richt zich op het opwekken van antistoffen tegen een afbraakproduct van het APP dat in het hersenweefsel neerslaat als plaques. Deze antistoffen zouden de plaques kunnen afbreken en wellicht nieuwe plaques kunnen voorkomen. Daarmee zou de voortgang van de ziekte gestopt kunnen worden en is de ziekte misschien te genezen. Maar in klinisch onderzoek met mensen treden onverwachte bijwerkingen op. Om die reden is vooralsnog al het klinisch onderzoek stopgezet.

Knelpunten ziekte van Alzheimer

Hoewel de meeste onderzoekstechnieken in Nederland beschikbaar zijn en het onderzoek van goede kwaliteit is, zijn er enkele punten die de aandacht verdienen. Er bestaat een aantal belangrijke cohorten van patiënten met de ziekte van Alzheimer. De continuering hiervan wordt bemoeilijkt door gebrek aan financiële ondersteuning. Dit is opmerkelijk, omdat dementie door de vergrijzing een toenemend probleem in onze samenleving zal worden. In relatie met de toenemende incidentie van dementie is de belangstelling voor onderzoek gering. Met het beschikbaar komen van hersenweefsel voor onderzoek is een start gemaakt, mede dankzij de Nederlandse Hersenbank. Echter structurele financiering daarvoor ontbreekt. Faciliteiten voor transgene technieken (proefdieren, waarbij het genoom van het proefdier zodanig wordt gemodificeerd dat het kan dienen als ziektemodel) zijn relatief beperkt aanwezig. Pathologisch weefselmateriaal is pas na overlijden beschikbaar. Dit maakt genetisch onderzoek naar de oorzaak van de ziekte van Alzheimer bij mensen lastig.

2.5 Conclusies

Het is duidelijk dat de toepassing van *genomics*-technieken het onderzoek aan sommige multifactoriële aandoeningen al revolutionair heeft versneld en in de toekomst nog verder kan versnellen. Dit betreft vooral de chronische aandoeningen met een prominent mortaliteitsaspect, aangezien voor deze ziekten goede en gemakkelijke fenotypering plaats kan vinden. Het betreft in mindere mate sommige aandoeningen met toenemende incidentie en prevalentie zoals astma en COPD en het is vooral moeilijk bij ziekten zoals Alzheimer.

Een belangrijke stap vooruit is de schaalvergroting van onderzoek die mogelijk is geworden door de ontwikkeling van *high-throughput* benaderingen waardoor de analyse van grote aantallen monsters simultaan en in recordtijd kan plaatsvinden. Op deze manier komen grote hoeveelheden gegevens beschikbaar om patiënten nauwkeurig te beschrijven. De bio-informatica, die het mogelijk maakt grote hoeveelheden gegevens te ordenen en te analyseren, draagt essentieel bij aan deze versnelling in het onderzoek. Hierdoor zal meer inzicht in de oorzaken van deze ziekten ontstaan en wordt het mogelijk diagnostische en prognostische factoren sterker mee te laten wegen in de behandeling van de verschillende patiëntencategorieën. Een belangrijke voorwaarde voor dit type onderzoek is de aanwezigheid van menselijk weefsel al dan niet ondergebracht in biobanken. Zo bestaat er ten behoeve van het onderzoek aan borstkanker in Nederland een aantal biobanken waar vanaf de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw tumorweefsel wordt bewaard. Omdat bij sommige aandoeningen met toenemende incidentie en prevalentie (zoals astma, COPD en reuma) het verkrijgen van weefselmateriaal sterk belastend is voor de patiënt, of zelfs onmogelijk (zoals bij MS), is voor het onderzoek aan deze aandoeningen slechts weinig weefsel beschikbaar, of is alleen (hersens)weefsel na overlijden voorhanden. Het MS-onderzoek kan daarnaast ook putten uit de liquorbank waar hersenvocht van goed gedocumenteerde patiënten met MS wordt bewaard. Er zijn verder weinig organisaties in Nederland die structureel gegevens van patiënten met een bepaalde aandoening registreren. Een uitzondering vormt de Nederlandse Kankerregistratie waar sinds 1989 een landelijk dekkende continue registratie plaatsvindt van de gegevens van alle kankerpatiënten.

Een potentiële bedreiging is dat waardevolle patiëntenpopulaties en cohorten die nu bijdragen aan onderzoek naar de invloed van genen en omgevingsfactoren op het ontstaan van multifactoriële aandoeningen in de toekomst niet kunnen worden gecontinueerd, door het ontbreken van financiële middelen. Het gaat hierbij niet alleen om het volgen van de deelnemers, maar ook om de dataverwerking en het beheer van deze populaties.

Een grote zorg is verder dat bij de meeste voorbeeldaandoeningen de diagnosestelling en vastlegging van gegevens niet op een gestandaardiseerde manier plaatsvinden. Dit is voor een optimaal gebruik van weefselmateriaal in wetenschappelijk onderzoek noodzakelijk. In hoofdstuk 4 van dit rapport zal hier nader op in worden gegaan.

3. Nieuwe kennis en technologieën

3.1 Inleiding

Complexe processen in en tussen cellen waarbij DNA, RNA en eiwitten zijn betrokken, bepalen gezamenlijk of cellen en weefsels goed functioneren. Veranderingen, zoals mutaties in het DNA die tot een verstoring van deze processen leiden, kunnen ingrijpende gevolgen hebben voor het functioneren van een cel of weefsel. Uiteindelijk kan dit aanleiding geven tot de ontwikkeling van ziekten. Ligt 'slechts' één genetische afwijking ten grondslag aan de aandoening, dan wordt deze monogenetisch genoemd. Is meer dan één gen verantwoordelijk en spelen omgevingsfactoren tevens een cruciale rol in de etiologie van de aandoening, dan wordt deze multifactorieel genoemd. De niet-mendeliaanse overerving en het polygenetisch karakter van deze groep van aandoeningen vormen een niet te onderschatten struikelblok bij de identificatie van de causale genen. Voor het merendeel van de multifactoriële aandoeningen zijn de inzichten in de onderliggende genetische defecten daarom nog beperkt.

Voor het detecteren van DNA-afwijkingen op gen- of chromosoomniveau en het meten van de genactiviteit of van de genproducten – eiwitten – onder normale en pathologische omstandigheden zijn in de afgelopen decennia verschillende

high-throughput technologieën ontwikkeld. Met de term ‘*high-throughput*’ wordt die methodologie bedoeld die wordt ingezet om bepaalde eigenschappen van een grote groep individuen op een snelle manier te kunnen screenen. Deze technologieën maken het nu mogelijk om subtiele verschillen te detecteren die mogelijk een rol spelen bij het ontstaan en de progressie van multifactoriële aandoeningen.

3.1.1 Nieuwe ontwikkelingen en verwachtingen

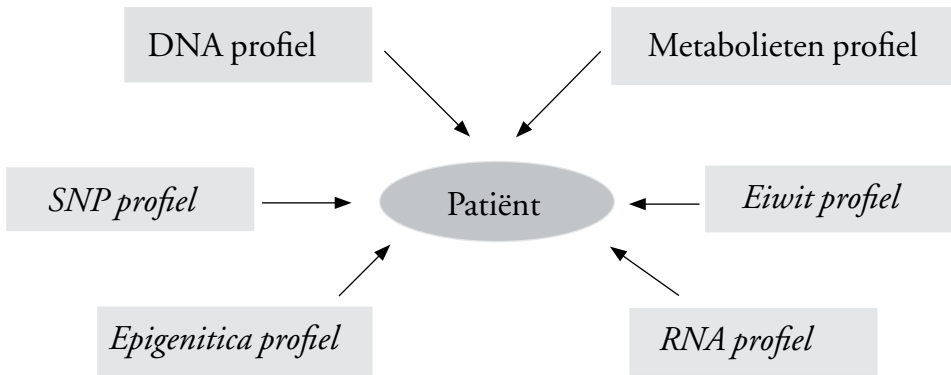
Met de opheldering van het humane genoom in 2001 is het onderzoek naar de functie van genen in een enorme stroomversnelling gekomen. Het aantal genen op het humane genoom wordt rond de 40.000 geschat. Activatie van een gen resulteert in een tussenproduct, *messenger RNA*, dat vertaald wordt in een eiwit. Door het ‘*alternative splicing*’ proces kunnen uit één gen meerdere *messengers* ontstaan die resulteren in verschillende eiwitten, ieder met zijn eigen functie. Daarnaast kunnen eiwitten worden gemodificeerd. Er zijn momenteel zo’n veertigtal modificaties bekend, waaronder acetylering, ubiquitineren, methylering en fosforylering, en deze verhogen de complexiteit aan eiwitvarianten sterk. Naast de 40.000 eiwitcoderende genen zijn er ook een groot aantal genen die niet coderen voor eiwit, maar waarbij het RNA-product zelf een belangrijke regulerende rol speelt.

Nieuwe technologische ontwikkelingen op het gebied van genomonderzoek hebben de mogelijkheden van wetenschappelijk onderzoek naar multifactoriële chronische aandoeningen sterk uitgebreid. In plaats van een reductionistische benadering die is gericht op het bestuderen van de structuur en functie van één enkel gen of eiwit, heeft er een enorme verbreding plaatsgevonden doordat het hele genoom kan worden bestudeerd.

Ondanks deze toenemende kennis is het grotendeels onbekend welke genen een rol spelen bij het ontstaan en ontwikkeling van multifactoriële aandoeningen en hoe genen dan wel het RNA en/of de genproducten (eiwitten) functioneren onder gezonde en pathologische omstandigheden.

Door afwijkingen op verschillende niveaus (DNA, RNA, eiwit, et cetera) te meten en te interpreteren, kan meer kennis en inzicht worden verkregen. Zo kan een DNA-profiel of een eiwit-profiel van een patiënt informatie geven over de ontwikkeling van een aandoening of over de best passende behandeling (figuur 1). *High-throughput* technologieën bieden hierbij de mogelijkheid om grote groepen patiënten te onderzoeken, zodat meer inzicht in de desbetreffende aandoening kan worden verkregen. Zo kunnen bijvoorbeeld verschillende fasen van een aandoening worden onderzocht, alsook de effecten van behandeling en bijwerkingen van geneesmiddelen.

Figuur 1 Schematisch overzicht van de verschillende niveaus waarop gemeten kan worden met behulp van high-throughput technologieën.



In dit hoofdstuk richt de verkeningscommissie zich op *high-throughput* technologieën die op dit moment of in de nabije toekomst kunnen worden ingezet in het onderzoek aan multifactoriële aandoeningen. Voorbeelden zijn het opsporen van afwijkingen in genen die betrokken zijn bij het ontstaan en/of de ontwikkeling van multifactoriële aandoeningen, het bepalen van de genactiviteit of het bepalen van de eiwitfunctie in gezonde of zieke cellen. Er zal een overzicht worden gegeven van die *high-throughput* technologieën die in opkomst zijn en waarvan verwacht wordt dat ze een aanzienlijke bijdrage gaan leveren op het onderzoeksterrein van de multifactoriële aandoeningen. Voorts worden de voorwaarden besproken die nodig zijn om *high-throughput* technologieën zo optimaal mogelijk te kunnen inzetten.

3.2 DNA-analyse

De ontwikkelingen binnen het genetisch onderzoek kunnen stormachtig worden genoemd. In de jaren '70 van de vorige eeuw konden met een kleuringmethode, de karyotypering, de chromosomen aan de hand van hun specifieke bandenpatroon onder de microscoop zichtbaar worden gemaakt. In de negentiger jaren werd het mogelijk om een groot aantal markers op het genoom te herkennen zodat associatie tussen deze markers en een ziektebeeld tot identificatie van een gebied op het genoom leidde waar genen liggen voor deze ziekte. Daarna was het een moeizame en langdurige taak om het gen of de genen precies in kaart te brengen en als de veroorzaker van de ziekte te identificeren.

3.2.1 CGH *micro-array*

De afgelopen jaren is gewerkt aan de ontwikkeling van een technologie die het mogelijk maakt subtiele deleties en duplicaties op te sporen in het humane genoom, de zogenaamde *micro-array based Comparative Genomic Hybridisation* (CGH *micro-array*). Door twee volledige genomen, voorzien van verschillende gekleurde labels, op de drager te analyseren, kunnen de twee genomen met elkaar worden vergeleken. Aan de hand van het zichtbare kleurenpatroon kan worden bepaald of er grove afwijkingen zoals deleties en duplicaties bij een patiënt aanwezig zijn. Het interpreteren van de verschillen in de genomen gebeurt met behulp van geavanceerde analyseprogramma's en resulteert in individuele genoomprofielen die informatie kunnen geven over diagnose, prognose, preventie of behandeling van bepaalde aandoeningen.

Nederland loopt voorop met de implementatie van de verschillende genomische *micro-array* technieken in de diagnostiek, mede dankzij de aanwezigheid van grote verzamelingen humaan materiaal en de goede karakterisering ervan. Verschillende klinische toepassingen bij Nederlandse onderzoekscentra zijn al bekend. Een voorbeeld is de implementatie van CGH *micro-array* technologie in de diagnostiek van patiënten met mentale retardatie. Ook wordt de CGH *micro-array* technologie ingezet in het klinisch kankeronderzoek en in het onderzoek naar een aantal monogenetische aandoeningen. De toepassing van de CGH *micro-array* op het gebied van de voorbeeldaandoeningen astma, COPD, RA en de ziekte van Alzheimer bevindt zich in een experimentele fase. Voor de CGH *micro-array* is alle soorten humaan materiaal bruikbaar, mits er voldoende en kwalitatief goed DNA uit gehaald kan worden.

Naar verwachting zullen nieuwe technologische verbeteringen in de komende jaren de resolutie, de sensitiviteit en de specificiteit van de CGH *micro-array* verder omhoog brengen. Op deze manier wordt het mogelijk steeds gevoeliger te meten

Micro-array

De term 'micro-array' verwijst naar een vaste drager (bijvoorbeeld een glaasje van 1 bij 2,54 cm) waarop het humane genoom in duizenden tot meerdere miljoenen fragmenten is aangebracht. Ieder fragment bevat DNA waarvan de locatie op het genoom exact bekend is. 'Comparative Genomic Hybridisation' betekent dat het genoom van een patiënt wordt vergeleken met het genoom van een gezond persoon waarbij gebruik wordt gemaakt van de eigenschap dat DNA zich bindt aan een complementaire sequentie.

zodat steeds gerichter kleinere afwijkingen (zoals kopie-aantallen van genen, puntmutaties en *Single Nucleotide Polymorphisms*) in het genoom kunnen worden gedetecteerd.

3.2.2 SNP-analyse

Variaties op een specifieke plaats in het DNA waar individuen op slechts één basepaar verschillen en die bij meer dan 1% van de algemene bevolking voorkomen, worden *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP's) genoemd. Ze komen gemiddeld 1 op de 1200 basen voor in het genoom en vormen verreweg het meest voorkomende type genetische variatie. Ze worden onder andere gebruikt als marker voor het lokaliseren en identificeren van ziektegerelateerde of gevoeligheidsgenen (zogenoemde associatiestudies). SNP's kunnen worden opgespoord met oligo *micro-arrays*, waarvoor elk type humaan materiaal kan worden gebruikt mits er voldoende en kwalitatief goed DNA uit te extraheren is.

De variatie in DNA tussen verschillende individuen kan een belangrijke verklaring zijn waarom één persoon vatbaar (der) is voor een bepaalde (multifactoriële) aandoening of waarom één persoon meer baat bij een bepaalde behandeling heeft en de ander niet. Van belang is dat sommige genvarianten een rol spelen bij meerdere aandoeningen (zie kader voor een voorbeeld).

Nieuwe inzichten in SNP-profielen van diverse overerfbare aandoeningen zullen niet alleen nieuwe diagnostische mogelijkheden openen, maar ook een initiële stap kunnen betekenen in de preventie en behandeling van deze aandoeningen. Op dit moment zijn de meeste van de 10 miljoen SNP's van het humane genoom geïdentificeerd. Echter, het testen van alle 10 miljoen SNP's in het ge-

Voorbeeld astma en COPD

ADAM33 is een gen dat geassocieerd is met remodellering van longweefsel. Dit gen werd in 2002 als één van de eerste astmagenen gevonden. Het is geassocieerd met astma, een ziekte die ook met remodellering gepaard gaat. Uitgebreid onderzoek in het UM Groningen wees uit dat dit gen met astma en met de achteruitgang van de longfunctie bij astmapatiënten, is geassocieerd. Tevens bleek dat SNP's in hetzelfde gen waren geassocieerd met een versneld verlies van de longfunctie bij COPD. Dezelfde genetische veranderingen worden derhalve bij twee verschillende aandoeningen aangetroffen en zijn geassocieerd met eenzelfde fenotype namelijk een versnelde achteruitgang van de longfunctie.

noom van een persoon is (nog) een te kostbare aangelegenheid. Daarom wordt momenteel gebruik gemaakt van het feit dat genetische varianten, bijvoorbeeld twee of meerdere SNP's, die dicht bij elkaar op één chromosoom liggen, met elkaar overerven. Het aantal mogelijke targets wordt op deze manier teruggebracht tot ongeveer 500.000 en dit aantal is veel lager dan de 10 miljoen voorkomende unieke SNP's. Dit maakt het doen van onderzoek met behulp van SNP's goedkoper, praktisch toepasbaar en dus aantrekkelijker. In Canada is een internationaal initiatief gestart, het HapMap-project, waarbij wetenschappers en fondsen uit Canada, China, Japan, Nigeria, Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten betrokken zijn. Het doel is om haplotypes die voorkomen in vier populaties van verschillende delen van de wereld te identificeren en te catalogiseren. Op deze manier worden onderzoekers in staat gesteld genen te identificeren die zijn betrokken bij de etiologie of progressie van bepaalde aandoeningen. De HapMap biedt daarom een krachtig instrument om genetische factoren te identificeren die bijdragen aan de variatie van individuele reacties op omgevingsfactoren, de gevoeligheid voor infecties en de doeltreffendheid van en nadelige reacties op medicijnen en vaccins.

SNP-profiel analyses worden inmiddels in een aantal Nederlandse onderzoekscentra toegepast, meestal voor de identificatie van genen die relevant zijn voor het ontstaan of beloop van de ziekte. Daarnaast kunnen ze worden gebruikt voor het bestuderen van aangeboren en verworven genetische veranderingen in tumorcellen en erfelijke factoren in het bloed van patiënten.

3.2.3 Epigenetica

Recente ontwikkelingen hebben aangetoond dat de genetische code zoals die is vastgelegd in het genoom niet de enige erfelijke informatie is die cellulaire processen reguleert. Er is nog een code, de epigenetische ('bovenop' de genetische) code. Deze code bestaat uit modificaties van de eiwitten die het DNA verpakken, de histonen, en methylering van cytosines in het DNA zelf. De histoncodering van het verpakte genoom in een spiercel is anders dan die van een hersencel. Beide cellen hebben wel dezelfde (volledige) genetische informatie, het genoom, maar in de spiercel wordt gebruik gemaakt van andere genen dan in de hersencel en dus is de verpakingscode – het epigenoom – ook verschillend. Veranderingen in de histoncode kunnen net zo desastreus zijn als foutjes in de DNA-code; de 'verkeerde' genen kunnen aan- of uitgeschakeld worden waardoor de cel zich anders gaat gedragen. Zijn de CpG's¹⁸ in een genregulerend deel van het genoom gemethy-

¹⁸ Een sequentie in het DNA waarin een cytosine-nucleotide naast een guanine-nucleotide ligt en waarbij de twee nucleotiden worden gescheiden door een fosfaatgroep.

leerd, dan kan dit gen niet worden afgelezen en is dus inactief. Veranderingen in de mate van methylering in specifieke cellen kan aanleiding geven tot de ontwikkeling van ziekte. Het bepalen van de methyleringspatronen in CpG's is essentieel geworden voor het verkrijgen van meer inzicht in de diversiteit van de biologische processen die ten grondslag liggen aan ziekte.

Nieuwe ontwikkelingen

Het onderzoek naar de epigenetische code staat momenteel wereldwijd in de schijnwerpers. Het maken van een epigenomische kaart is (nog steeds) uiterst complex en alleen mogelijk met behulp van een combinatie van hoog geavanceerde *high-throughput* technologieën. Eén van de technologieën die momenteel veel gebruikt wordt voor het bepalen van de methyleringsstatus in pathologisch en gezond weefsel is de methylspecifieke PCR (MSP). Voordelen van deze methode zijn dat relatief gezien kleine hoeveelheden DNA nodig zijn, de methode erg sensitief is en kan worden uitgevoerd op DNA afkomstig van weefsel dat is ingebed in paraffine. Een nadeel is dat deze methode niet geschikt is voor *high-throughput*. Daarom wordt steeds meer gebruik gemaakt van DNA *micro-array* technologieën om de methylering van DNA grootschalig en genoombreed in kaart te brengen. Het interpreteren hiervan gebeurt met behulp van geavanceerde analyseprogramma's.

Een recente ontwikkeling is chromatine-immunoprecipitatie (ChIP). In het kort, eiwit-DNA complexen – chromatine – worden in de levende cel gefixeerd met behulp van de stof formaldehyde en vervolgens verrijkt en gefragmenteerd. Hierdoor kunnen specifieke eiwitten (en het eraan gekoppelde DNA) met behulp van antistoffen worden opgezuiverd; dit wordt ChIP genoemd. Een voorwaarde voor deze aanpak is dat een antilichaam voor het betreffende eiwit, de histonmodificaties of gemethyleerd DNA (commercieel) beschikbaar is. De identiteit van het verrijkte DNA kan vervolgens worden bepaald en gekwantificeerd met behulp van de PCR. Aan de toepassing van ChIP in de diagnostiek wordt reeds volop gewerkt. ChIP in zijn 'simpele' variant is echter te arbeidsintensief om op een grote serie genen of het gehele genoom te worden toegepast. De technologische ontwikkelingen in dit nieuwe vakgebied gaan echter razendsnel. Door ChIP te combineren met de *micro-array* technologie – aangeduid met ChIP-on-chip – is het mogelijk zowel een globale eiwitinteractie als een epigenetische kaart te maken van het genoom in een gezonde en zieke cel. Daarnaast is het mogelijk diagnostische en prognostische markers, en therapeutische targets te bepalen op grond van de verschillen tussen de patronen.

ChIP en ChIP-on-chip zijn belangrijke en zeer krachtige ontwikkelingen die uiterst waardevolle informatie leveren over de epigenetische status van een gen,

het genoom en/of de regulerende gebieden. Daarom wordt op internationaal niveau veel aandacht geschonken aan epigenetisch onderzoek bij verschillende aandoeningen. In een toenemend aantal centra wordt al op grote schaal onderzoek verricht naar de rol van epigenetische veranderingen in ziekte bij de mens zoals in het ENCODE consortium (*Encyclopedia of DNA Elements*). Een belangrijk project waarvoor de Europese Gemeenschap een subsidie van 12 miljoen Euro heeft toegezegd, is HEROIC (*High-throughput Epigenetic Regulatory Organisation In Chromatin*). Dit project is geïntegreerd in het 6de Kader Programma van de Europese Unie (EU) en wordt gecoördineerd door de Radboud Universiteit Nijmegen. Dit programma richt zich op genetische en epigenetische factoren in stamceldifferentiatie bij de muis. Het EU-geïntegreerde project EPITRON (*Epigenetic treatment of neoplastic disease*) richt zich op de rol van epigenetische factoren in kanker en de toepassing van zogenaamde epigenetische medicijnen. Tevens wordt in Nederland intensief gewerkt aan ChIP-on-chip in gist (Universiteit Utrecht) en aan een alternatieve aanpak bij *Drosophila* en humane cellen (Nederlands Kanker Instituut (NKI)). Een beperking is dat dit type onderzoek zeer kostbaar is en er in Nederland absoluut onvoldoende financiële middelen beschikbaar zijn om een leidende rol in Europa te spelen, laat staan deze te verdiepen of te verbreden om het te kunnen implementeren bij multifactoriële aandoeningen.

3.3 Expressieanalyse

Veranderingen in genactiviteit, die tot een ontsporing van de cel en dus tot ziekte kunnen leiden, kunnen worden gekwantificeerd door meting van het aantal kopieën (mRNA) van dat gen. Grofweg kan worden gesteld dat hoe meer mRNA-kopieën van een bepaald gen worden gemaakt, hoe meer eiwit aanwezig is. Voor *high-throughput screening* van de verschillen in genexpressie in cellen en weefsel bij gezonde of zieke individuen wordt op grote schaal gebruik gemaakt van *microarray* technieken. De genexpressie kan variëren, afhankelijk van het celtype en afhankelijk van de activiteit van een cel (bijvoorbeeld de delingsactiviteit). Men kan aan de hand van profielen bepalen welke genen verhoogde, verminderde of geen expressie vertonen onder gezonde en pathologische omstandigheden. Op deze manier kunnen expressieprofielen van verschillende individuen worden vastgesteld die kunnen worden gekoppeld aan bepaalde (multifactoriële) aandoeningen.

Voorbeelden borstkanker en hoofdhalstumoren

Borstkanker

De huidige keuze van behandeling bij borstkanker wordt onder meer bepaald door prognostische en predictieve factoren (bijvoorbeeld leeftijd en menopausale status) en van de tumor (bijvoorbeeld tumorgrootte en lymfeklierstatus). Echter, niet alle borstkankerpatiënten hebben baat bij dezelfde behandeling. Dankzij onderzoek op het NKI en het Erasmus Medisch Centrum met behulp van expressieprofielbepaling kan nu een betere behandeling op maat plaatsvinden.

Metastasering van hoofdhalstumoren

Tot nu toe was moeilijk te bepalen welke factoren verantwoordelijk zijn voor het uitzaaien van hoofdhalstumoren. Onderzoek uitgevoerd door het UM Utrecht heeft een vingerafdruk van ruim 100 verschillende mRNA-moleculen opgeleverd die kenmerkend zijn voor uitgezaaide hoofdhalstumoren.

De toepassingen van genexpressieanalyse op het gebied van de multifactoriële aandoeningen liggen, naast het verkrijgen van meer inzicht in het ziekteproces, met name in het zoeken naar aangrijpingspunten voor diagnostiek en prognose. Door expressieprofielen te correleren aan het ziekteverloop hoopt men een prognose te kunnen geven of een bepaalde behandeling al dan niet zinvol is. Alleen vers ingevroren weefsel is bruikbaar voor genexpressiebepalingen.

3.4 Analyse van eiwitten

Bij *proteomics* staat het identificeren van eiwitten, het bepalen van de samenstelling van eiwitten en het ontrafelen van de structuur en functie van eiwitten in gezonde en zieke cellen en weefsels centraal. Het proteoom wordt gedefinieerd als de totale verzameling van eiwitten in een cel- of weefseltype. Het proteoom is dynamisch; verschillen in leeftijd, levenswijze en geslacht, zelfs de verschillende momenten van de dag, leveren een ander patroon aan eiwitten op. Daarnaast is de eiwitsamenstelling ook afhankelijk van het celtype. Dit heeft tot gevolg dat het uitermate complex en lastig is een eiwitprofiel onder zowel gezonde als pathologische omstandigheden vast te stellen en uiteindelijk te koppelen aan ziekte.

De analyse van eiwitten kan in principe veelbelovend en waardevol zijn voor de ontwikkeling van diagnostische tests en nieuwe medicijnen. Maar het is nog steeds een lange weg te gaan vóór grootschalige analyse en identificatie van eiwitten mogelijk is. De uitdaging van eiwitanalyse op grote schaal is dat er veel meer eiwitten aanwezig zijn dan genen en dat deze meer fragiel en aan verandering onderhevig zijn dan genen. Zij zijn vaak moeilijk te identificeren en te meten.

Op dit moment zijn echter nieuwe technieken in ontwikkeling die, gekoppeld aan geavanceerde data-analyse systemen in de nabije toekomst toegepast kunnen gaan worden.

Tien jaar geleden was het alleen mogelijk een eiwit te identificeren door het van de duizenden andere eiwitten te scheiden door middel van tweedimensionale electroforese. Deze techniek wordt nog steeds toegepast, maar is arbeidsintensief, levert niet altijd betrouwbare resultaten op en kan niet alle soorten van eiwitten identificeren (bijvoorbeeld geen membraaneiwitten, of laagmoleculaire, weinig voorkomende eiwitten). Identificatie van eiwitten wordt nu gedaan met behulp van de massaspectrometer. Hierbij worden eiwitten in peptidenfragmenten geknipt en geladen, en wordt in het analyse- en detectiegedeelte van de massaspectrometer zeer nauwkeurig de massa van ieder peptidenfragment bepaald. Uit het massaspectrum van de peptidenfragmenten kan vervolgens de identiteit van het oorspronkelijke eiwit worden afgeleid.

Nieuwe ontwikkelingen

Recente ontwikkelingen vooral met betrekking tot *high-throughput* technologieën zijn de microcapillaire vloeistofchromatografie scheiding van complexe eiwitmengsels en 'on-line' analyse in de massaspectrometer waarmee duizenden peptiden kunnen worden gedetecteerd. De ontwikkeling van tandem (MS-MS) en Fourier transform ion cyclotron resonantie massaspectrometrie (FT-MS) en Orbitrap maken het mogelijke om peptiden en andere biomoleculen met een hoge nauwkeurigheid en gevoeligheid te meten en te identificeren en hun post-translationele modificaties te bepalen.

Een andere belangrijke *high-throughput* technologie is de SELDI-TOF (*Ciphergen Surface-enhanced laser desorption ionization – time of flight*) die erg geschikt is voor de identificatie van biomarkers in zowel weefsels als lichaamsvloeistoffen. Het bepalen van een biomarker-profiel of clusters van biomarkers, de zogenaamde *expression difference mapping* (EDM), in monsters van verschillende oorsprong waaronder lichaamsvloeistoffen wordt uitgevoerd met behulp van chemisch geprepareerde chips. De scheiding van eiwitten in complexe monsters hangt hierbij af van de chemische eigenschappen van het eiwit en van de chip. Afhankelijk van de condities, binden subsets van eiwitten in het complexe mengsel en kunnen zo worden gekozen en geoptimaliseerd totdat er een onderscheid wordt gevonden in de profielen van zieke en gezonde cellen of lichaamsvloeistoffen. Een beperking van de SELDI-TOF aanpak is dat de identificatie van de specifieke biomarkers (nog) moeizaam is, maar gezien de snelle technologische ontwikkelingen moet het in de zeer nabije toekomst mogelijk zijn deze identificatie routinematig uit te voeren.

Nederland is bezig met een inhaalslag op het gebied van *proteomics*. Een belangrijke stap in deze richting is de financiering door de overheid van het Nederlands *Proteomics* Centrum (NPC), een strategische samenwerking van zes universiteiten, vier universitair medische centra en enkele biotechnologische bedrijven. Het hoofddoel van het NPC is het verbeteren en verfijnen van *proteomics*-technologieën en deze kennis beschikbaar stellen aan de internationale onderzoeksweld. Zo zijn er bijvoorbeeld ‘onderzoekshotels’ waar onderzoekers van elders een biologische of medische vraagstelling kunnen onderzoeken en waarbij gebruik wordt gemaakt van de door het NPC ontwikkelde technologieën. Goed getraind personeel past deze technologieën toe. Met dit initiatief hoopt Nederland het *proteomics*-onderzoek op een internationaal competitief niveau te brengen.

3.5 Analyse van metabolieten

Metabolomics is een relatief nieuwe discipline waarbij de metabolieten in het lichaam centraal staan om aanvullende informatie te leveren over het functioneren van cellen of weefsels onder gezonde en pathologische omstandigheden. Naast de cellulaire componenten zoals DNA, RNA en eiwitten zijn er de cellulaire inhoudsstoffen met een relatief laag moleculair gewicht, ‘metabolieten’ genaamd. Deze stoffen worden door enzymen geproduceerd en zijn essentieel voor onderhoud, de energieproductie en de structuur van de cel. Veranderingen in de metabolietensamenstelling en de regulatie hiervan bepalen mede de fenotypering van een multifactoriële aandoening. Het meten van de metabolieten op cel- of weefselniveau geeft informatie over het functioneren van de betreffende cel of weefsel en kan daarom meer inzicht geven in ziekteprocessen. In een gemiddelde cel kunnen er op één moment en onder bepaalde condities meer dan tienduizend metabolieten tegelijkertijd aanwezig zijn. Het meten van deze hoeveelheid en het bepalen van de samenstelling vraagt daarom om een grootschalige aanpak.

Technieken voor *high-throughput* metabolische profilering zijn volop in ontwikkeling. Hierbij wordt onderscheid gemaakt in target component analyse (kwantificeren van specifieke metabolieten of metabolic profiling (kwantitatieve en kwalitatieve bepaling van een groep gerelateerde componenten, of van specifieke *pathways*)) en *metabolic fingerprinting* (richt zich met name op classificatie van monsters d.m.v. een snelle globale screening van metaboliet-profielen). Gas- en vloeistofchromatografie technologieën evenals capillaire elektroforese worden toegepast voor het scheiden van de metabolieten op basis van verschillende chemische en fysiologische eigenschappen. Het gebruik van vloeistofchromatografie in combinatie van de capillaire elektroforese brengt resultaten met een hogere

precisie voort. Vervolgens kunnen de metaboliëten met behulp van de massaspectrometer worden geïdentificeerd. Doordat de metaboliëten qua samenstelling enorm van elkaar kunnen verschillen, is er op dit moment niet één techniek beschikbaar die een compleet metabool profiel kan geven. Om dit te kunnen bewerkstelligen zal een combinatie van technieken gebruikt moeten worden.

Metabolomics bevindt zich in Nederland nog in de beginfase, maar kan grote mogelijkheden geven voor het wetenschappelijk onderzoek naar multifactoriële aandoeningen. De *high-throughput* technologieën voor de bepaling van deze patronen hebben reeds een hoog resolutievermogen. Bovendien kunnen de analyses zowel in lichaamsmateriaal als in vloeistoffen worden verricht. Vooral dit laatste biedt mogelijkheden voor het onderzoek naar die multifactoriële aandoeningen waarvoor niet meteen humaan weefselmateriaal voorhanden is.

3.6 Bio-informatica

In het wetenschappelijk onderzoek naar ziekten wordt steeds meer gebruik gemaakt van omvangrijke (de)centrale gegevensbestanden. Toepassing van *high-throughput* technologieën genereert een enorme hoeveelheid informatie en er komt continu, en in een hoog tempo, nieuwe informatie bij. De exponentieel groeiende hoeveelheid gegevens betreft onder meer informatie over sequenties van genen, sequentievaryabiliteit van genen, de plaats van de genen op chromosomen, het samengaan van genen met erfelijke aandoeningen, het expressieprofiel van genen in divers weefsel, informatie over functies van eiwitten of de driedimensionale structuren van eiwitten. Al deze gegevens worden door wetenschappers opgeslagen in verschillende geïntegreerde databases ten behoeve van diverse onderzoeksdoeleinden. De noodzaak om de gegevens te kunnen verwerken en te interpreteren zodat relevante informatie kan worden onderscheiden van niet-relevante informatie, heeft geleid tot het vakgebied 'bio-informatica'. Nederland is druk bezig een inhaalslag te maken op dit gebied. Opleidingen zijn geïnitieerd en financiering is ervoor beschikbaar gesteld. Het is van groot belang de financiering te continueren, omdat de bio-informatica bij de interpretatie en verwerking van de gegevens van *high-throughput* technieken een cruciale rol speelt.

Er zijn verschillende initiatieven gaande in Nederland en Europa. Een belangrijk Nederlands initiatief is het Nederlands bioinformatica centrum (NBIC). Het NBIC coördineert activiteiten zoals het onderzoeksprogramma BioRange en het houdt een overzicht van alle bioinformatica opleidingen. Daarnaast geeft NBIC openbare toegang tot applicatiesystemen die worden ondersteund door bioinformatica experts die bij het NBIC zijn aangesloten. Eén voorbeeld van een applica-

tiesysteem is de *Bioinformatics Applications Service Provider* (Bio-ASP). Deze moet de bioinformatica in Nederland stimuleren door het ontwikkelen en aanbieden van een hoogwaardig en uniek dienstenpakket. Tevens is Bio-ASP verantwoordelijk voor de totstandkoming van het bio-informatica 'Technology Centre', waarbinnen de ambitie van Nederland op dit terrein moet worden gerealiseerd. De *Application Service Provider* (ASP) activiteiten hebben tot doel eenduidige toegang te geven en het onderhoud, zoals netwerkfaciliteiten, hardware en databases, aan gebruikers te garanderen voor grootschalige analyses en simulaties. Zowel het NBIC als de Bio-ASP worden gefinancierd door het Nationaal Regie-orgaan *Genomics*. Voorbeelden van Europese initiatieven zijn Homosapiens (gefinancierd door de EU), en GRID (onderdeel van het EMBRACE consortium).

3.7 Financiering van onderzoek met high-throughput technologieën

Een belangrijke voorwaarde voor onderzoek naar multifactoriële aandoeningen dat gebruik maakt van *high-throughput* technologieën, is de beschikbaarheid van voldoende financiële middelen. Immers, de aanschaf van de hiervoor benodigde zeer geavanceerde, en deels geautomatiseerde, apparatuur is een kostbare aangelegenheid. Ook moet financieel worden geïnvesteerd in het opleiden van mensen die de apparatuur kunnen bedienen. Tenslotte moeten ook de lopende kosten worden afgedekt. Veruit de meeste subsidievormen in Nederland zijn voor de korte termijn bedoeld en dekken bij lange na niet de kosten van het grootschalig inzetten van deze dure en geavanceerde technologieën.

Ter illustratie worden twee voorbeelden uit de praktijk gegeven. Een *micro-array* met 100.000 SNP's (van het bedrijf Affymetrix) kost, anno 2005, € 1500 per stuk. Een studie waarbij men van 200 patiënten en 200 controles het SNP-profiel wil bepalen en relateren aan de aandoening, kost dus € 600.000. De additionele kosten zoals personeelskosten zijn hierbij nog niet meegenomen. Wil men van een tumor het profiel van een bepaald gen vaststellen met behulp van de ChIP-on-chip technologie, dan is hiermee een bedrag van € 100.000 gemoeid. In een vervolgstudie waarbij profielen van tumoren met een slechte en een goede prognose worden vergeleken op basis van diagnostische en prognostische markers, kan een zogenaamde 'dedicated' *micro-array* worden gebruikt. Hierop zijn de bindingsplaatsen van de sequenties weergegeven die zijn gedetecteerd met de ChIP-on-chip technologie. Deze analyse kost € 200.000.

Gezien deze hoge kosten kan er onvoldoende continuering plaatsvinden van genetisch onderzoek naar multifactoriële aandoeningen. Ook financiering vanuit de Europese Unie (7de Kaderprogramma) biedt onvoldoende soelaas. Als het

niveau van financiering in de komende jaren gehandhaafd blijft, zal Nederland internationaal geen rol van betekenis kunnen spelen in het genetisch onderzoek naar multifactoriële aandoeningen.

3.8 Conclusies en aanbevelingen

3.8.1 Conclusies

In Nederland zijn volop ontwikkelingen gaande op het gebied van (nieuwe) *high-throughput* technologieën. De verschillende *genomics*-technologieën bevinden zich in verschillende stadia van implementatie in het wetenschappelijk onderzoek naar multifactoriële aandoeningen. Het belang van de geïmplementeerde SNP-analyse op het onderzoeksterrein van de multifactoriële aandoeningen is groot en de verwachtingen zijn hoog, zeker nu het HapMap-project sinds eind 2005 voor alle onderzoekers toegankelijk is geworden. De CGH *micro-array* technologie is al, of kan op korte termijn worden geïmplementeerd in het genetisch onderzoek naar die multifactoriële aandoeningen waarvoor humaan materiaal beschikbaar is. Op het terrein van de *proteomics* vindt in Nederland op dit moment een inhaalslag plaats.

Voor het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen is het van groot belang *high-throughput* technologieën grootschalig en gecombineerd in te zetten, zodat meer inzicht kan worden verkregen in de etiologie van de aandoeningen. Belangrijke voorwaarden hiervoor zijn de beschikbaarheid en de kwaliteit van weefselmateriaal dat is opgeslagen in biobanken. Juist omdat in Nederland relatief veel en goed gekarakteriseerd klinisch humaan materiaal voorhanden is, is een succesvolle toepassing van deze technologieën mogelijk.

De verwachting is dat verdergaande technologische ontwikkelingen zullen leiden tot een verminderd verbruik van het opgeslagen weefselmateriaal per analyse. Dit is voornamelijk van belang voor die biobanken waarin relatief weinig weefselmateriaal ligt opgeslagen. Een voorbeeld is de hielprikkaart van het hielprikscreeningprogramma van het RIVM. In hoofdstuk 4, biobanken, zal hier nader op in worden gegaan.

Door samenwerking van onderzoeksgroepen die zich bezig houden met de ontwikkeling en toepassing van verschillende *high-throughput* technologieën, kan een geïntegreerde toepassing van deze technologieën in het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen beter plaatsvinden. Het faciliteren van een geïntegreerde toepassing van deze technologieën in interdisciplinair (translationeel) onderzoek biedt voordelen ten opzichte van een separate aanpak. Daarnaast kan op interdisciplinair niveau kennisuitwisseling plaatsvinden.

Het is van groot belang de opslag, de verwerking en de analyse van materiaal met behulp van *high-throughput* technologieën te standaardiseren voor hun inzet in wetenschappelijk onderzoek naar multifactoriële aandoeningen waarbij gebruik wordt gemaakt van kleine en grote hoeveelheden humaan materiaal.

De inzet van bestaande *high-throughput* technologieën in het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen is voornamelijk een kostbare aangelegenheid. Met de huidige financiering (relatief veel salariskosten en weinig *bench-fee*) zijn testen van commerciële bedrijven (voornamelijk *micro-arrays* zoals aangeboden door Affymetrix, Agilent of Nimblegen) niet of te beperkt mogelijk. De huidige financieringsvorm zal moeten worden aangepast om te voorkomen dat Nederland in vergelijking met het buitenland achterloopt op het gebied van wetenschappelijk onderzoek naar multifactoriële aandoeningen, waarbij in toenemende mate gebruik wordt gemaakt van *high-throughput* technologieën.

Toepassing van *high-throughput* technologieën genereert een grote hoeveelheid gegevens en er komt continu, en in een hoog tempo, nieuwe informatie bij. Deze gegevens moeten worden verwerkt en geïnterpreteerd, opdat relevante informatie kan worden onderscheiden van niet-relevante informatie. Bio-informatica is een belangrijk vakgebied op het grensvlak van de moleculaire biologie, computerwetenschappen en statistiek dat zich bezig houdt met het analyseren van al die biologische gegevens. Nieuwe analysetechnieken moeten worden ontwikkeld die op maat zijn gesneden voor de verschillende *high-throughput* technologieën of ontworpen voor een combinatie van technologieën. Nederland is druk bezig een inhaalslag te maken op het gebied van de bio-informatica. Opleidingen op dit terrein zijn geïnitieerd en financiering is hiervoor beschikbaar gesteld. Het is van groot belang de financiering te continueren, omdat de bio-informatica in de verwerking en interpretatie van *high-throughput* gegevens een cruciale rol speelt.

3.8.2 Aanbevelingen

Voor een optimale inzet van *high-throughput* technologieën in het Nederlandse biomedisch onderzoek naar multifactoriële chronische aandoeningen, worden de volgende aanbevelingen gedaan.

- De ontwikkeling van *high-throughput* technologieën voltrekt zich in een recordtempo. Nederland moet zich, in het belang van haar positie in het internationale veld, richten op de ontwikkeling, evaluatie en implementatie van geavanceerde *high-throughput* technologieën.
- Het gecombineerde gebruik van verschillende *high-throughput* technologieën in het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen moet worden bevorderd. Hiervoor is het noodzakelijk een goede infrastructuur op te zetten waarbij een geïntegreerde toepassing van deze technologieën wordt gefaciliteerd op

- nationaal en/of internationaal niveau. Dit biedt voordelen ten opzichte van een separate aanpak. Deze geïntegreerde toepassing kan onder andere worden bevorderd door translationeel onderzoek te stimuleren op meerdere locaties.
- Translationeel onderzoek waarbij basale *genomics*-onderzoekers met epidemiologisch en klinisch onderzoekers samenwerken, dient gestimuleerd te worden. Op deze wijze wordt het mogelijk de meest geavanceerde technologieën toe te passen in de prekliniek en de kliniek.
 - Continuering en uitbreiding van de financiering van onderzoek naar multifactoriële aandoeningen met behulp van *high-throughput* technologieën is een voorwaarde om verdere vooruitgang te boeken in de kennis en toepassing op het gebied van etiologie, prognose en behandeling van deze aandoeningen en om verschillende bestaande bestanden beter te ontsluiten.
 - Nederland moet blijven investeren in bio-informatica opleidingen.

4. Biobanken

4.1 Inleiding

Het is gebruikelijk dat in het kader van geneeskundige behandelingen menselijk lichaamsmateriaal wordt afgenomen, onderzocht en bewaard. Zoals uiteengezet in hoofdstuk 2, vindt steeds meer biomedisch en genetisch onderzoek plaats naar de samenhang tussen de verschillende genetische en omgevingsfactoren die een rol spelen bij het ontstaan en de prognose van veel voorkomende multifactoriële aandoeningen. Dit type onderzoek biedt onder meer de mogelijkheid risicofactoren te identificeren die gerelateerd zijn aan meerdere ziektebeelden (*common denominators*) en het optreden van meerdere ziekten bij één individu. Ten behoeve van dit onderzoek zijn momenteel verschillende *high-throughput* technologieën in ontwikkeling of beschikbaar, zoals is uiteengezet in hoofdstuk 3.

Een absolute voorwaarde voor het optimaal gebruik van deze technologieën en voor het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen in het algemeen zijn goed gedocumenteerde, kwalitatief hoogstaande, collecties van DNA en biologisch materiaal van grote aantallen personen (zowel patiënten als gezonde vrijwilligers), gekoppeld aan de medische geschiedenis, gezondheidstoestand, levensstijl en levenscondities, ook wel biobanken genaamd. Er is met name om statistische redenen materiaal nodig van grote groepen mensen, omdat het onderzoek naar

multifactoriële aandoeningen zich richt op de invloed van meerdere genen op het ontstaan van een ziekte in interactie met verschillende omgevingsfactoren. Bovendien is het belangrijk dat deze personen in de tijd worden gevolgd. Om het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen mogelijk te maken, lijkt er dus behoefte aan één of meerdere breed toegankelijke biobanken in Nederland.

Een algemene biobank levert een bijdrage aan het medisch wetenschappelijk onderzoek, waaronder de farmacogenetica, en aan de patiëntenzorg. Hiernaast kan een biobank ook een impuls geven aan de kenniseconomie. Zo is er het directe belang voor de Nederlandse industrie, de octrooipositie van Nederland ten opzichte van andere westerse landen en met name het scheppen van directe werkgelegenheid. Verwacht mag worden dat het opzetten van een infrastructuur op het terrein van biobanken een positieve uitwerking heeft op de werkgelegenheid.

Aan het opzetten van een algemene biobank zijn ook andere aspecten verbonden. Tegenover het belang van de vrijheid van onderzoek en de vooruitgang van de geneeskunde en de Nederlandse kenniseconomie staan de individuele rechten, ofwel de zeggenschap van degenen van wie het lichaamsmateriaal en de gegevens afkomstig zijn. Het betreft het recht op privacy, het recht op lichamelijke integriteit en het recht op non-discriminatie. Naast deze juridische aspecten zijn aan het opzetten van een biobank ook ethische, financiële en praktische aspecten verbonden (zoals opzet beheer en het voorkomen van misbruik van de informatie), aspecten die later in dit hoofdstuk uitgebreid aan de orde zullen komen.

4.1.1 Definitie

Een ‘biobank’ is een voor wetenschappelijke doeleinden of behandeling bijeengebrachte verzameling van lichaamsmateriaal met daaraan gekoppeld medische en/of genetische en/of genealogische en/of andere gegevens over de donoren. Een biobank kan, maar hoeft niet in ruimtelijke zin bijeengebracht te zijn. Een biobank wordt daarom ook wel omschreven als een handelingsketen van het verzamelen, het vastleggen, het bewaren en het gebruik van lichaamsmateriaal en persoonsgegevens.

Deze definitie van biobanken laat veel ruimte open voor interpretatie. In principe kan iedere verzameling van lichaamsmateriaal een biobank worden genoemd. In de praktijk blijkt dan ook dat er lang niet altijd overeenstemming is over wat men verstaat onder het begrip biobank. Om te komen tot een begrijpelijk en goed interpreteerbaar verkenningrapport, is het van belang duidelijkheid te scheppen omtrent de terminologie. De gebruikte termen en begrippen worden in deze paragraaf gedefinieerd en toegelicht.

Er zijn biobanken in vele soorten en maten. Zo zijn er veel ‘bijzondere’ biobanken aanwezig in ziekenhuizen en onderzoeksinstituten. Dit betreft patiëntenbestanden en cohorten met lichaamsmateriaal. Deze biobanken zijn veelal redelijk specifiek en op zichzelf meestal niet geschikt voor onderzoek naar gen-omgeving interactie van diverse multifactoriële aandoeningen. Ze zijn vaak hypothese gedreven en behandelen één of enkele onderzoeksvragen.

Deze bijzondere biobanken verschillen onderling op volgende gebieden:

- opgenomen populatie (patiënten en/of gezonde vrijwilligers),
- aard en hoeveelheid van het opgeslagen materiaal en/of gegevens,
- kader waarbinnen het materiaal en/of de gegevens zijn verzameld voor klinische behandeling en diagnostiek of voor wetenschappelijk dan wel klinisch onderzoek),
- onderliggend doel (gezondheidszorg of wetenschappelijk onderzoek),
- organisatie (*stand alone* of onderdeel van een nationaal of internationaal netwerk),
- financiering.

Daarnaast zijn er in ziekenhuizen en onderzoekscentra en bij huisartsen ook veel waardevolle gegevensbestanden aanwezig, waar géén verzameling van lichaamsmateriaal aan is gekoppeld. Gedacht kan worden aan behandelingsdossiers, maar er zijn ook cohorten en patiëntenbestanden zonder lichaamsmateriaal. In dat geval wordt gesproken van ‘gegevensbestanden’ of ‘registraties’.

Een ‘algemene’ biobank (of meerdere algemene biobanken), waar in het kader van het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen behoefte aan is, onderscheidt zich van bovenbeschreven kleinere, vaak specifieke biobanken op de volgende punten. Een algemene biobank betreft niet een bepaalde selectie van een groep patiënten met een specifieke aandoening, maar een deel van de bevolking, ziek of gezond. Een algemene biobank is niet opgezet vanuit de studie van een bepaalde ziekte, maar is bedoeld als een zo algemeen mogelijke informatiebron voor, deels in de toekomst te formuleren, onderzoek van allerlei complexe ziekten. Hiervoor is het van cruciaal belang dat de verzameling regelmatig wordt bijgewerkt en aangevuld met nieuwe gegevens over optreden van ziekten en sterfte bij personen waarvan materiaal en gegevens zijn opgenomen. Wanneer een algemene biobank een representatief deel van de bevolking of de gehele bevolking beslaat, spreekt men over een ‘nationale’ biobank.

Uit bovenstaande definitie volgt dat een algemene biobank een van het begin af aan nieuw op te zetten, prospectieve, hypothese genererende, nationale biobank kan zijn. Een algemene biobank kan echter ook tot stand komen met gebruikmaking van één of meerdere bestaande (of ter aanvulling in de toekomst op te zetten), bijzondere biobanken met humaan lichaamsmateriaal en overige patiëntengegevens.

Tabel 1. Overzicht van definities

Term	Omschrijving
Biobank	Een verzameling van lichaamsmateriaal, met medische, genetische, genealogische en/of andere data daaraan gekoppeld.
Algemene biobank	Een biobank die materiaal bevat van een deel van de bevolking en zich niet beperkt tot één ziekte.
Nationale biobank	Een algemene biobank die beoogt een representatief deel van de bevolking, of de gehele bevolking, te beslaan; vaak hypothesegenererend. In dit rapport wordt er vanuit gegaan dat deze nieuw wordt opgezet.
Bijzondere biobank	Een cohort of patiëntenbestand met lichaamsmateriaal, vaak hypothesegedreven.
Een gegevensbestand	Een cohort of patiëntenbestand zonder lichaamsmateriaal of een huisartsen- of specialistenregistratie.

4.1.2 Wettelijk kader

In de Nederlandse Grondwet zijn in art. 10 en 11 het recht op privacy en het recht op lichamelijke integriteit vastgelegd, waaraan, behoudens toestemming, alleen bij of krachtens de wet beperkingen kunnen worden gesteld.

Experimenteel onderzoek is geregeld in de *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen* (WMO).

Voor onderzoek met lichaamsmateriaal ontbreekt wetgeving grotendeels. Enkele bepalingen in met name de *Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst* (WGBO) en de *Wet op de orgaandonatie* zijn hier relevant. Voorts is een *Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal* (WZL) aangekondigd. Voor wetenschappelijk onderzoek met persoonsgegevens zijn de WGBO en de *Wet bescherming persoonsgegevens* van belang. Voor wetenschappelijk onderzoek met zowel lichaamsmateriaal als persoonsgegevens zijn onder auspiciën van de Stichting Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen (FMWV) twee gedragscodes tot stand gekomen, respectievelijk de *Code Goed Gedrag* en de *Code Goed Gebruik*. De *Code Goed Gebruik* stelt gedragsregels vast voor wetenschappelijk onderzoekers die gebruik willen maken van lichaamsmateriaal dat in eerste instantie voor een ander doel is afgenomen, met name voor diagnostiek en behandeling. Volgens deze code mag anoniem en gecodeerd lichaamsmateriaal worden gebruikt, mits de betrokkene geen bezwaar heeft gemaakt. Direct herleidbaar (identificerend) materiaal mag alleen worden gebruikt op basis van gerichte toestemming (*informed consent*) van de betrokkene.

Geïnformeerde toestemming

Geïnformeerde toestemming is belangrijk voor de bescherming van het individu. Het vragen van toestemming geeft mensen de mogelijkheid hun fundamentele recht – het beslissen over hun eigen lichaamsmateriaal – uit te oefenen. Bij het vragen om geïnformeerde toestemming voor het gebruik van gegevens en lichaamsmateriaal moeten minimaal de volgende zaken worden opgenomen.

- *De onderzoeksvraagstelling.* Hierbij is van belang, zowel voor bestaande als nog op te zetten banken, dat vastgesteld wordt hoe nauwkeurig de vraagstelling of het onderzoeksdomein moet zijn omschreven om, wanneer gevraagd wordt om breed, algemeen *consent* voor deels in de toekomst te formuleren onderzoek, nog te kunnen spreken van geïnformeerd *consent*.
- *De belasting en risico's voor de donor.* Hierbij kan worden gedacht aan de risico's van het afnemen van materiaal, maar ook aan de risico's op het gebied van privacybescherming.
- *Op welke wijze de deelnemer wordt geïnformeerd over bevindingen.* Dit speelt alleen indien de deelnemer geïnformeerd wenst te worden.
- *Of de mogelijkheid bestaat voor deelnemers om zich (gegevens en materiaal) terug te trekken uit de biobank.*
- *De wijze waarop het materiaal en de gegevens worden bewaard.* Duidelijkheid moet worden geboden met betrekking tot beveiliging en onherleidbaarheid van het opgeslagen gecodeerde materiaal. Ook moet bij de opslag van biomaterialen rekening worden gehouden met het gebruik van nieuwe toekomstige technologieën.
- *De bewaartermijn.*
- *Wie toegang heeft tot de gegevens.* Hierbij moet ook worden opgenomen of de informatie mogelijkswijs uitgewisseld gaat worden, nationaal of internationaal.

In het kader van de *informed consent* procedure kan ook toestemming worden gevraagd voor bijvoorbeeld het opvragen van gegevens uit het patiëntendossier, koppeling met andere registraties, enzovoort.

Geïnformeerde toestemming veronderstelt wilsbekwaamheid. Bij wilsonbekwaamheid zal een vertegenwoordiger toestemming moeten geven. In de wmo is voor wilsonbekwamen een specifieke regeling opgenomen voor therapeutisch en voor niet-therapeutisch onderzoek. Voor therapeutisch onderzoek (dat wil zeggen onderzoek dat ook aan de wilsonbekwame zelf ten goede kan komen, bijvoorbeeld de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel) ligt hier geen we-

zenlijk probleem, tenzij de betrokkene zich verzet). De situatie ligt anders bij niet-therapeutisch onderzoek. Slechts bij groepsgebonden problematiek en bij verwaarloosbare risico's en minimale bezwaren is dergelijk onderzoek met wils-onbekwamen toelaatbaar. Hoe dit moet worden gezien bij 'nader'¹⁹ gebruik van lichaamsmateriaal is niet geheel duidelijk. Ook is niet duidelijk hoe te handelen als men lichaamsmateriaal van overledenen wil gebruiken.

Brede geïnformeerde toestemming voor deels in de toekomst te bepalen onderzoek

De vraag is in hoeverre nog van geïnformeerde toestemming gesproken kan worden indien toestemming wordt gevraagd voor breed, algemeen, deels in de toekomst te bepalen onderzoek. Er is dan slechts één moment van realisatie van de mogelijke consequenties voor de betrokkene. De deelnemer krijgt bij het geven van brede, geïnformeerde toestemming minder controle over zijn eigen lichaamsmateriaal. Dit is echter ten bate van het wetenschappelijk onderzoek dat ten goede komt aan preventie en behandeling van aandoeningen waar iedereen, en dus ook de deelnemer of zijn of haar nageslacht, mee te maken kan krijgen. Het geven van brede, algemene toestemming komt in de toekomst ten goede aan de gezondheidszorg en de gezondheid van de algemene bevolking. Het vragen van brede algemene toestemming lijkt in dit licht acceptabel. Het is echter wel van belang dat de deelnemers hiervan geen schade of nadelige gevolgen ondervinden.

4.1.3 Een algemene biobank in Nederland

Het is duidelijk dat de bestaande, vaak bijzondere, biobanken op zichzelf niet toereikend zijn om onderzoek naar multifactoriële aandoeningen uit te kunnen voeren, aangezien deze banken niet voldoende omvang hebben en vaak niet voldoende informatie bevatten voor dit type onderzoek. Om het onderzoek naar complexe, multifactoriële aandoeningen uit te kunnen voeren is het nodig in Nederland te komen tot één of meerdere algemene biobanken.

Het is de vraag wat de beste manier zou zijn om een algemene biobank te realiseren, rekening houdend met wat praktisch haalbaar is ten aanzien van juridische en ethische aspecten, financiën en publieke opinie. Er zijn globaal twee opties: het opzetten van een nationale biobank, of het koppelen van bestaande (en toekomstige) bijzondere biobanken en gegevensbestanden. Echter, binnen deze twee opties liggen weer verschillende mogelijkheden.

De volgende paragrafen geven een overzicht van de mogelijkheden voor het opzetten van een algemene biobank in Nederland. De verschillende aspecten

¹⁹ Het in het kader van diagnostiek of behandeling afstaan van lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek.

en de voor- en nadelen die aan de afzonderlijke mogelijkheden zijn verbonden worden besproken. Ook wordt Nederland op het gebied van biobanken in de Europese context geplaatst. Aan de hand van deze informatie worden aanbevelingen gedaan.

4.2 Het opzetten van een nationale biobank in Nederland

In onderstaande paragrafen wordt beschreven in hoeverre het opzetten van een nationale biobank haalbaar lijkt in Nederland, welke voor- en nadelen eraan verbonden zijn en met welke juridische en ethische aspecten men rekening moet houden. Eén van de informatiebronnen is een workshop over biobanken die de verkenningscommissie op 24 september 2004 heeft georganiseerd. Tijdens deze dag zijn de mogelijkheden voor het opzetten van een algemene biobank in Nederland besproken met een vijftigtal deskundigen. Zowel het opzetten van een nationale biobank, als het koppelen van bestaande biobanken is besproken. Zie bijlage 5c voor het verslag van deze dag. Tijdens deze workshop werden, naast de basale technologie, onder meer de voor- en nadelen van een nationale biobank besproken.

4.2.1 Voor- en nadelen van een nationale biobank

Voordelen van een nationale biobank

In dit rapport wordt er vanuit gegaan dat een nationale biobank nieuw wordt opgezet. Nieuw opzetten heeft als voordeel dat de biobank specifiek ontworpen kan worden voor het onderzoek naar, onder meer, etiologie en beloop van multifactoriële aandoeningen. Er kan dan tevens gekozen worden voor een hypothesegenererende opzet. Dit in tegenstelling tot bestaande of nieuw op te zetten bijzondere biobanken, die vaak hypothesegedreven zijn. Er kan bij een nieuw op te zetten nationale biobank namelijk breed worden verzameld over verschillende aandoeningen, waaronder lichaamsmateriaal en informatie over leefstijl- en omgevingsfactoren, gegevens over gezondheidszorg enzovoort. Dit biedt tevens de mogelijkheid tot het identificeren van gemeenschappelijke risicofactoren die gerelateerd zijn aan meerdere ziektebeelden en tot het bestuderen van het optreden van meerdere ziekten bij één individu. Afhankelijk van de opzet van de biobank is ook erfelijkheidsonderzoek binnen families mogelijk.

Een ander voordeel is dat de gegevens op gestandaardiseerde wijze worden vastgelegd. Dit maakt de uitkomsten van het onderzoek betrouwbaar. Hiernaast kan ieder persoon in Nederland er voor kiezen om op nationaal niveau bij te dragen aan een gezondere toekomst.

Tenslotte is het nieuw opzetten van een nationale biobank te prefereren vanuit wettelijk oogpunt. Er is namelijk bij vrijwilligers specifiek ten behoeve van deze biobank lichaamsmateriaal afgenomen. Het wettelijk kader hiervoor vormt de *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*, die vereist dat geïnformeerde toestemming wordt gevraagd aan alle deelnemers. Ter discussie staat of in het kader van de WMO brede algemene toestemming kan worden gevraagd voor deels in de toekomst te definiëren onderzoek, waarbij gebruik wordt gemaakt van lichaamsmateriaal.

Nadelen van een nationale biobank

Bij het nieuw opzetten van een nationale biobank is één van de grootste nadelen dat de biobank pas na een lange periode (ongeveer tien jaar) informatie zal opleveren, waarmee gedegen genetisch onderzoek kan worden verricht. Dit laat onverlet dat een aantal vraagstellingen ook binnen dit tijdsbestek kunnen worden opgelost. Dit is mede afhankelijk van de incidentie en prevalentie van een aandoening. Het koppelen van bestaande, reeds lang lopende biobanken en gegevensbestanden, eventueel in combinatie met het nieuw opzetten en koppelen van enkele aanvullende, bijzondere biobanken, staat wel op korte termijn onderzoek toe.

Politiek en publiek moeten hiernaast overtuigd worden van de voordelen van een nationale biobank. Ook moet het publiek bereid zijn hieraan deel te nemen. Het risico van onvoldoende helderheid en daardoor angst voor misbruik van de gegevens en negatieve publieke opinie is zeker aanwezig bij zo'n grootschalig project.

Een andere moeilijkheid is het bepalen welke informatie dient te worden verzameld. Er moeten op het moment van opzetten veel keuzes worden gemaakt die van grote invloed zijn op onderzoek met gegevens die pas jaren later geanalyseerd zullen worden. Het is dan ook onmogelijk volledige informatie te vergaren. Ten eerste omdat er een grens is aan de hoeveelheid informatie die men kan verzamelen per individu. Ten tweede omdat het bij de start van een onderzoek onmogelijk is te voorspellen welke informatiebehoefte er in de toekomst zijn. Gegevens zullen op gestandaardiseerde wijze worden vastgelegd, maar er kunnen in de toekomst wijzigingen optreden in de manier van classificeren of diagnosticeren.

Tenslotte moet de belangrijke vraag worden gesteld of een nationale biobank kosteneffectief is. De biobank is alleen bruikbaar bij voldoende grootte en voldoende lange follow-up (onder meer om te achterhalen welke aandoeningen de deelnemers in de loop van hun leven krijgen). Er is dus een aanzienlijke investering nodig voor de opzet van het onderzoek en het vervolgen van de deelnemers en daarnaast is langdurige financiering nodig voor handhaving van kwaliteit en voor onderhoud en beheer.

4.2.2 Juridische en ethische aspecten bij het opzetten van een nationale biobank

Bij het nieuw opzetten van een nationale biobank zal gebruik worden gemaakt van specifiek ten behoeve van de biobank afgestaan lichaamsmateriaal. In dit geval is er sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, waarop de wmo van toepassing is. Wanneer onderzoek met materiaal uit de biobank wordt gedaan, dient de opzet ervan te zijn neergelegd in een onderzoeksprotocol, dat de goedkeuring van een Medisch-Ethische Toetsingscommissie (METC) behoeft. Bij de beoordeling wordt gelet enerzijds op de wetenschappelijke deugdelijkheid en aanvaardbaarheid van het onderzoek, anderzijds op de eisen die de wet stelt ten aanzien van het *informed consent*. De wmo vereist dat de informatie zowel als de toestemming schriftelijk wordt gegeven.

4.3 Koppelen van bestaande (en toekomstige) biobanken in Nederland

Om te komen tot een algemene biobank in Nederland is er de mogelijkheid tot het koppelen van bestaande biobanken en gegevensbestanden, naast de genoemde mogelijkheid tot het opzetten van een nationale biobank (paragraaf 4.2). Met koppelen kan worden bedoeld:

- het koppelen van twee of meerdere biobanken of gegevensbestanden met gegevens van verschillende groepen personen,
- het koppelen van bijvoorbeeld een biobank aan een gegevensbestand waarin lichaamsmateriaal en gegevens zijn opgenomen van dezelfde groep personen.

Het koppelen van biobanken en/of gegevensbestanden gebeurt in Nederland al op relatief kleine schaal. Een voorbeeld hiervan is het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland (ICIN), dat werkt aan een fysieke koppeling van bestaande cardiovasculaire biobanken en gegevensbestanden. In onderstaande paragrafen wordt beschreven wat op grote schaal nodig is om het koppelen van bestanden mogelijk te maken, welke voor- en nadelen hieraan verbonden zijn en welke keuzes moeten worden gemaakt.

In het kader van de verkenning is een inventarisatie uitgevoerd in Nederland van enerzijds alle lopende cohorten en anderzijds patiëntenbestanden met of zonder de opslag van lichaamsmateriaal voor de ziektebeelden astma, reumatoïde artritis, borstkanker, lymfeklierkanker en ziekte van Alzheimer. Zie bijlage 4c voor de resultaten van deze inventarisatie. Daarnaast heeft de verkenningcommissie, zoals eerder genoemd, op 24 september 2004 een workshop over biobanken georganiseerd. Zie bijlage 5c voor het verslag van deze dag. De resultaten van

de inventarisatie en de resultaten van de workshop zijn gebruikt om te achterhalen wat de aard is van de bestaande bestanden in Nederland en wat de mogelijkheden zijn tot het koppelen van deze bestanden (paragrafen 4.3.1 en 4.3.2).

De bestaande huisartsen- en specialistenregistraties in Nederland zijn niet specifiek behandeld in de inventarisatie of workshops, maar kunnen bruikbare informatie bevatten ten behoeve van toekomstig onderzoek naar multifactoriële aandoeningen. Informatie over deze registraties en over het voorgenomen landelijk elektronisch patiëntendossier (EPD) is in paragraaf 4.3.3 opgenomen.

Aangezien het onwaarschijnlijk is dat alle benodigde informatie voor het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen aanwezig is in bestaande bestanden, moet hierbij ook rekening worden gehouden met in de toekomst op te zetten bijzondere biobanken zoals cohorten of patiëntenbestanden (paragraaf 4.3.4).

Tenslotte wordt in de laatste paragraaf aandacht besteed aan de juridische aspecten omtrent het koppelen van biobanken.

4.3.1 Inventarisatie van cohorten en patiëntenbestanden

Voor het uitvoeren van de inventarisatie is een website gebouwd waar de aangeschreven personen met behulp van een persoonlijk wachtwoord een vragenlijst konden invullen. In totaal zijn 252 personen van verschillende universitaire medische centra (afdelingen epidemiologie, huisartsengeneeskunde, reumatologie, oncologie, pathologie, longziekten, immunologie en genetica) aangeschreven. De respons was 60%.

Er werden gegevens van 47 populatiecohorten en 82 patiëntenbestanden geïnventariseerd. Het blijkt dat meer dan 80% van de onderzochte cohorten en patiëntenbestanden DNA en/of lichaamsmateriaal bevatten. In bijna alle gevallen wordt toestemming (*consent*) gevraagd aan de deelnemers; bij 51% voor een specifieke onderzoeksvraagstelling, bij 38% voor onderzoek in het algemeen. Het merendeel van de onderzoekers geeft aan dat ander onderzoek mogelijk is met het bestand (85%) en dat toegang kan worden verleend aan andere wetenschappers (gemiddeld 90%, onder gerichte voorwaarden). Ook is het in de meeste gevallen technisch mogelijk om bestanden met elkaar te koppelen (gemiddeld 76%). Minder vaak is men bereid de bestanden beschikbaar te stellen aan de industrie (gemiddeld 21%) of is lichaamsmateriaal beschikbaar voor derden (40%). In geen enkel geval is men bereid de gegevens geanonimiseerd publiekelijk beschikbaar te stellen.

Hieruit kan worden geconcludeerd dat een groot gedeelte van de bestaande cohorten en de onderzochte patiëntenbestanden in principe gekoppeld zou kunnen worden. In veel gevallen zal opnieuw *consent* aan de deelnemers moeten worden gevraagd, maar in de meeste gevallen zijn de onderzoekers bereid en is

het technisch mogelijk om de gegevens en het materiaal met andere wetenschappers te delen.

Bij cohorten en patiëntenbestanden die zich richten op tenminste één van de vijf voorbeeldaandoeningen van de verkenning, wordt hetzelfde beeld zichtbaar. Voor RA blijkt dat 7 van de 8 bestanden mogelijkwijs te koppelen zouden zijn, eventueel na het vragen van nieuw *consent*. Voor Alzheimer betreft dit 2 van de 6 bestanden, voor astma 17 van de 23, voor lymfeklierkanker 5 van de 7 en voor borstkanker 11 van de 16.

De variabelen die bij de start van het onderzoek worden gemeten verschillen echter in grote mate. Demografische kenmerken en klinische variabelen worden in meer dan 90% van alle bestanden gemeten, maar notatie van overige variabelen, zoals voeding, roken, alcohol en familiehistorie varieert van 33% tot 66%. Ook blijken er grote verschillen te bestaan tussen de bestanden ten aanzien van de inclusiecriteria en de belangrijkste klinische parameters per ziektebeeld. Dit vermindert de bruikbaarheid van de gegevens. Het zal namelijk van de vraagstelling van de onderzoeker afhangen of uit de gekoppelde bestanden ook daadwerkelijk de benodigde informatie te halen is. Om dit te verbeteren, is het nodig dat er in de toekomst meer protocollair wordt gewerkt.

4.3.2 Workshop biobanken

Als voorbeeld en input voor de discussie zijn tijdens deze workshop enkele biobanken in detail toegelicht en besproken. Deze betroffen twee Nederlandse follow-up studies die gebruik maken van speciaal voor dat doel opgezette algemene biobanken (de Nijmegen Biomedische Studie en Rotterdam Studie), een nieuwe, nationale biobank: Estland Genoom Project en twee grote bestaande biobanken met landelijke dekking, namelijk het hielprikscreeningsprogramma van het RIVM en PALGA (Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief). Aan de hand hiervan is besproken op welke wijze één of meerdere algemene biobanken in Nederland tot stand zouden kunnen komen. Hierbij zijn tevens de juridische en ethische aspecten in beschouwing genomen.

Tijdens de dag werd ten aanzien van bestaande biobanken en gegevensbestanden geconcludeerd dat het gebruik hiervan kan en moet worden geoptimaliseerd in Nederland. Tevens moet het koppelen van deze (en toekomstige) banken en bestanden mogelijk worden gemaakt of worden vereenvoudigd. De bereidwilligheid van de beheerder tot het verstrekken van informatie speelt hierbij een belangrijke rol. Het is van belang deze te verhogen.

Hiernaast werd geconcludeerd dat wetgeving in Nederland ontbreekt op het gebied van nader gebruik van lichaamsmateriaal en dat dit een juridisch probleem vormt bij het gebruik maken van bestaande biobanken.

Met name de twee besproken bestaande biobanken met landelijke dekking, het hielprikscreeningsprogramma van het RIVM en PALGA, zouden bruikbaar kunnen zijn bij het tot stand komen van een algemene biobank in Nederland. Beide biobanken worden hieronder behandeld. Ook de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) wordt hier besproken, aangezien PALGA en de NKR al gekoppeld kunnen worden.

Hielprikscreeningsprogramma (RIVM)

In Nederland worden pasgeboren baby's in het kader van het nationale neonatale screeningsprogramma gescreend voor de aandoeningen Adrenogenitaal syndroom (AGS), Congenitale hypothyreoidie (CHT) en Phenylketonurie (PKU). Deze screening wordt binnenkort met 15 erfelijke aandoeningen uitgebreid, zo heeft de staatssecretaris van vws onlangs aangekondigd. Hierbij wordt door middel van een hielprik bloed afgenomen. Het bloed wordt bij het RIVM bewaard op een zogenaamd hielprikkaartje, waarna het bloed wordt getest. De gegevens worden gecodeerd opgeslagen, zodat ze eventueel kunnen worden herleid naar de individuen waar het bloed van afkomstig is. Het RIVM kan een bepaalde kaart alleen terugzoeken aan de hand van het kaartnummer, dat bij de ent-administratie gekoppeld is aan de NAW-gegevens (Naam, Adres en Woonplaats) van het kind.

In het hielprikbestand van het RIVM is dus veel informatie beschikbaar. Het bevat populatiebreed biologisch materiaal, dat zeer waardevol kan zijn bij het onderzoek naar in ieder geval een aantal multifactoriële aandoeningen die identificeerbaar zijn met een beperkte set van parameters, zoals obesitas en diabetes. Bovendien zijn veel aangeboren afwijkingen multifactorieel en dit bestand biedt mogelijkheden deze afwijkingen te onderzoeken.

Aan dit bestand zijn momenteel echter ook beperkingen verbonden, die opgelost dienen te worden om het bestand optimaal bruikbaar te maken. Aan de ouders wordt bijvoorbeeld informed *consent* gevraagd, waarmee deze toestemming verlenen om de hielprikkaartjes 5 jaar te bewaren, daarna worden ze momenteel vernietigd. In het eerste jaar na afname bewaart het laboratorium het restant van het afgenomen bloed en is het beschikbaar voor klinisch onderzoek. Daarna worden de hielprikkaartjes gedurende 4 jaar opgeslagen bij het RIVM. Het bloed is beschikbaar voor wetenschappelijk onderzoek, maar voor het gebruik van individuele kaartjes moet opnieuw toestemming aan de ouders worden gevraagd, indien het om niet-anoniem (gecodeerd) materiaal gaat. Voor

gebruik van anonieme kaartjes is toestemming nodig van de Landelijke Begeleidingscommissie Neonatale Screening. Verder blijven de gegevens van overleden kinderen in het bestand aanwezig, zonder dat duidelijk is dat het gegevens van overleden kinderen betreft. Dit levert een vertekening van de prevalentie van een aandoening bij volwassenen op wanneer genetisch onderzoek wordt gedaan. Een andere beperkende factor is dat de hoeveelheid bloed die overblijft na screening op dit moment mogelijk niet voldoende is voor het uitvoeren van *high-throughput* analyses. De verwachting voor de toekomst is wat dit laatste punt betreft echter positief. Wanneer de verschillende technologieën zich verder ontwikkelen, zullen analyses waarschijnlijk mogelijk zijn met minder materiaal.

PALGA

PALGA staat voor Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief. De landelijke PALGA-databank bevat uittreksels, inclusief conclusieteksten, van alle onderzoeken verricht in alle Nederlandse pathologie laboratoria. Dit betreft weefselonderzoek (histologie), celonderzoek (cytologie), inclusief het Bevolkingsonderzoek cervix (baarmoederhalskanker), en postmortaal onderzoek (obducties). De databank bestaat sinds 1975 en sinds 1990 is er sprake van landelijke dekking. De databank bevat op dit moment (2005) circa 40 miljoen excerpten van bijna 10 miljoen patiënten en wordt dagelijks automatisch bijgewerkt vanuit de laboratoria. De gegevens worden gecodeerd opgeslagen in de databank, waarbij versleuteling van patiënt identificerende factoren plaats vindt in de laboratoria op moment van contact met de landelijke databank.

De landelijke databank biedt ondersteuning bij de dagelijkse directe patiëntenzorg: wanneer bij een patholoog een nieuw onderzoek wordt aangemeld, wordt via het computersysteem in het laboratorium automatisch de landelijke databank geraadpleegd. De patholoog ontvangt dan de pathologiegeschiedenis van de betreffende patiënt. Alle data uit de databank worden hierbij gebruikt. Via de landelijke databank kunnen ook de overige onderzoeksgegevens en weefselarchieven in de lokale pathologielaboratoria gericht worden ontsloten.

De landelijke databank groeit met 2 miljoen uitslagen per jaar en 300.000 nieuwe patiënten. Het gebruik van de gegevens is omgeven met uitgebreide reglementering, waarbinnen momenteel koppeling wordt toegestaan met populatie- en patiëntcohorten voor een scala aan (bevolkings)onderzoeken, waarbij, naast directe analyse van de data, ook via de laboratoria onderzoek aan de weefsels plaatsvindt. Hiervoor is in principe toestemming van de cohortleden nodig. Verder worden periodieke onderzoeken, die een langere termijn bestrijken informatief ondersteund. Ook het actueel periodiek signaleren van incidentie

van ziekten of onderzoek ten behoeve van patiënten- en ziekteregeerstraties vindt in toenemende mate plaats. Als koppelingmethode op patiëntniveau wordt gebruik gemaakt van geboortedatum, geslacht, eerste acht letters van de eigen naam (geëncrypteerd) en de eerste voorletter. Patiënten kunnen via het laboratorium opname in de landelijke databank weigeren en geregistreerde gegevens eventueel laten vernietigen.

PALGA is een langlopend bestand met zeer veel informatie, waar beter van kan worden geprofiteerd dan momenteel het geval is, met name wat betreft oncologische aandoeningen en andere aandoeningen waarbij operatieve ingrepen plaatsvinden. Er zijn echter beperkingen aan dit bestand verbonden. Ten eerste is er een logistieke beperking. Het lichaamsmateriaal van patiënten met één of meerdere specifieke aandoeningen ligt verspreid door het hele land opgeslagen en de beheerder geeft niet altijd makkelijk toegang tot de informatie. Hiernaast bestaan er met betrekking tot de opslag van lichaamsmateriaal geen duidelijke minimumeisen. Op dit moment wordt in de pathologielaboratoria alleen de minimaal noodzakelijke hoeveelheid weefsel voor diagnostiek verwerkt tot paraffineblokken en gearhiveerd. Niet altijd wordt materiaal ingevroren. Dit leidt tot beperkingen in onderzoeksmogelijkheden. In veel gevallen zou het goed mogelijk zijn meer materiaal van deze tumoren op te slaan voor biobankdoel-einden. Hiervoor is momenteel echter geen prikkel, integendeel, het betekent alleen maar extra kosten. Als de functie van pathologielaboratoria bij het opzetten van algemene biobanken wordt erkend en (financieel) gewaardeerd, opent dit mogelijkheden om dit probleem te voorkomen. Hiernaast is er geen standaard aanpak voor pathologische diagnosestelling. Ook zijn de criteria voor het classificeren van oncologische aandoeningen veranderd in de loop der jaren. Verder is verbetering mogelijk van de kwaliteit van de data. Zo komen er nu door de manier van coderen foutpositieve koppelingen voor (verschillende personen met dezelfde geboortedatum, eerste acht letters van de eigen naam en voorletter). Dit zorgt voor problemen, ondanks de beschikbaarheid van datum van onderzoek, viercijferige postcode, woonplaats en (vaak) geboorteplaats om nadere selectie te kunnen maken bij foutpositieve koppelingen.

Tenslotte kunnen met dit bestand niet alle aandoeningen worden bestudeerd. PALGA beschikt namelijk voornamelijk over humaan materiaal dat verkregen is via biopsie, cytologie of obductie van die multifactoriële aandoeningen die operabel zijn, of voor diagnose weefselonderzoek vereisen. Echter, bij veel multifactoriële aandoeningen wordt geen gebruik gemaakt van weefselonderzoek ten behoeve van diagnose of behandeling, zoals bij de ziekte van Kahler, leukemie, diabetes, reumatoïde artritis, astma, cardiovasculaire aandoeningen, COPD, dementie of psychiatrische aandoeningen.

Nederlandse Kankerregistratie

De Nederlandse Kankerregistratie verzamelt vanaf 1989 op nationaal niveau gegevens over kanker in Nederland, zoals tumorsoort, diagnosedatum en stadium. Het doel van de NKR is gegevens te bieden voor onder meer wetenschappelijk (epidemiologisch) onderzoek, klinische studies, evaluatie van preventieprogramma's en het ontwikkelen van beleid door zorginstellingen en overheid.

De gegevens van bijna alle kankerpatiënten (95%) die in een ziekenhuis zijn opgenomen, of waarvan de ziekte door middel van weefselonderzoek is vastgesteld, worden geregistreerd en gecodeerd opgeslagen. Als codering gebruikt de NKR de eerste vier letters van de (meisjes)naam, het geslacht en de geboortedatum. Deze wijze van codering is vergelijkbaar met PALGA. Evenals bij PALGA kan ook hier worden gekoppeld met populatie- of patiëntencohorten om het optreden van maligne aandoeningen te onderzoeken. Voor koppeling is in principe toestemming nodig.

De patiënt kan bezwaar maken tegen opname van gegevens bij de behandelend arts. Ook kan de patiënt de vastgestelde gegevens laten vernietigen. De NKR is opgebouwd met gegevens uit de negen registraties van integrale kankercentra en omvat de gehele Nederlandse bevolking. De integrale kankercentra ontvangen wekelijks, via de pathologielaboratoria, landelijke informatie uit PALGA over eerste incidenties van kankerdiagnoses.

4.3.3 Huisartsen- en specialistenregistraties

Een punt van aandacht is de integratie van *genomics*-onderzoek en de patiëntenzorg in Nederland. Gestandaardiseerde karakterisering (fenotypering) van personen en gestandaardiseerde registratie zijn van groot belang ten behoeve van het huidige en toekomstig *genomics*-onderzoek.

In in huisarts- en specialistenpraktijken worden gegevens vastgelegd betreffende karakteristieken van patiënten die bij de arts komen met klachten. In de huisartspraktijk worden de gegevens meestal geregistreerd in computerbestanden. Nederland telt momenteel meer dan 16 miljoen inwoners. Het grootste deel daarvan staat ingeschreven als patiënt bij één van de meer dan 7.500 Nederlandse huisartsen. De huisarts levert gezondheidszorg en verwijst de patiënt indien nodig door naar andere gezondheidsfaciliteiten. Deze gezondheidsfaciliteiten koppelen alle relevante informatie over de patiënt weer terug naar de huisarts. Het resultaat is dat iedere huisarts een aanzienlijke hoeveelheid informatie over een aanzienlijke hoeveelheid patiënten moet beheren. Huisartsen worstelen dan ook van oudsher met het probleem van standaard classificatie (van aandoeningen, behandeling et cetera) en vergelijkbaarheid van de gegevens, nationaal en internationaal.

Automatisering is in de loop der jaren in de huisartspraktijk een grote rol gaan spelen bij het verzamelen en classificeren van gegevens. Automatisering vergroot de kwaliteit van de gezondheidszorg en maakt daarnaast het gebruik van data voor wetenschappelijk onderzoek mogelijk. Meer dan 85% van de Nederlandse huisartsenpraktijken is inmiddels geautomatiseerd en er wordt grotendeels met dezelfde classificatie gewerkt. Ongeveer 90% van de huisartsen gebruikt één van de drie softwaresystemen die door het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) zijn geaccrediteerd. Eén van de vereisten hiervoor is dat het systeem voldoet aan de *International Classification of Primary Care* (ICPC). Door dit systeem wordt veel informatie grotendeels op dezelfde wijze geregistreerd door de huisartsen. Het gebruik van dit systeem garandeert echter niet dat alle informatie gecodeerd wordt ingevoerd en door de mogelijkheid vrije tekst in te voeren kunnen verschillen ontstaan. Dit kan een probleem zijn indien van de gegevens gebruik wordt gemaakt voor wetenschappelijk onderzoek.

In de specialistenpraktijk vindt het registreren in computerbestanden in veel vakgebieden (nog) niet plaats. In ziekenhuizen wordt momenteel gebruik gemaakt van een ander classificatiesysteem, de *International Classification of Diseases* (ICD-10). Dit systeem is niet compatibel met de ICPC, maar er wordt in samenwerking met de WHO getracht de volgende versie van ICD (ICD-11) wel compatibel te maken met de volgende versie van ICPC (ICPC-3).

Het aantrekkelijke van computergeregistreerde patiëntenkenmerken is dat dit mogelijk maakt de patiëntenbestanden te koppelen aan *genomics*-gegevens die in verschillende biobanken worden opgeslagen. Dit verbreedt mogelijkheden voor *genomics*-onderzoek en versnelt het krijgen van inzicht in genetische achtergronden van aandoeningen. Er is echter ook een beperking aan de huidige registraties. Voor adequaat genetisch onderzoek is het essentieel dat personen in ieder geval voor een beperkt aantal kerngegevens op identieke wijze worden gekarakteriseerd. In veel gevallen zullen de patiëntgegevens in Nederland echter niet op gestandaardiseerde, ofwel vergelijkbare wijze zijn verkregen.

Voor *genomics*-onderzoek in de toekomst is het dus van groot belang dat alle multifactoriële aandoeningen op min of meer identieke wijze in de huisarts- én specialistenpraktijk worden gefenotypeerd en geregistreerd. Deze registratie zal dan bij voorkeur een zo klein mogelijk aantal nationaal geaccepteerde kenmerken omvatten die door alle artsen op dezelfde wijze worden verzameld. Hierbij moet rekening worden gehouden met het feit dat er in de toekomst behoefte kan zijn aan andere informatie. De minimale dataset moet daarom niet te rigide zijn en de mogelijkheid om deze set in de toekomst te wijzigen moet aanwezig zijn. Daarnaast kan de arts uiteraard, afhankelijk van het klachtenpatroon, meer uitgebreid onderzoek inzetten.

Een voordeel van bovengenoemde fenotypering en registratie is dat alle patiënten kunnen participeren in *genomics*-onderzoek als dit in de toekomst plaatsvindt. In dat geval kan een koppeling van registraties en biobanken plaatsvinden, uiteraard met in achtname van medisch ethische en juridische voorwaarden. Dit zal de kosten van het onderzoek reduceren. Een tweede voordeel is dat inzichtelijk wordt gemaakt welke effecten therapie heeft op de aandoening en gebruik van middelen in farmacologisch en maatschappelijk opzicht. Dergelijke prestatie-indicatoren kunnen helpen bij efficiënte, gestructureerde patiëntenzorg.

Gebruik maken van minimale fenotypering en registratie sluit ook aan bij de wens van de overheid om prestatie-indicatoren in de gezondheidszorg in te zetten. Dit is één van de nieuwe methodieken voor de eerste fase van het 'Gelaagd en Gefaseerd Toezicht door de Inspectie voor de Gezondheidszorg'. Ieder jaar zal de inspectie aan de ziekenhuizen vragen om uitkomstindicatoren over een aantal zorginhoudelijke aspecten te publiceren. Momenteel wordt een definitieset opgesteld in overleg met koepelorganisaties en wetenschappelijke verenigingen. Om optimaal gebruik te kunnen maken van minimale registratie en fenotypering is het ook van belang dat het gebruik hiervan doordringt in de artsenopleiding.

Elektronisch patiëntendossier

Momenteel wordt er gewerkt aan het opzetten van het landelijk elektronisch medicatiedossier (EMD). Uiteindelijk is het de bedoeling dat er een landelijk dekend elektronisch patiëntendossier komt, dat zoveel mogelijk informatie over de patiënt bevat. Dit omvat een samenwerking tussen eerste en tweede lijn, dat wil zeggen tussen huisartsen, apothekers, verzorgingstehuizen en ziekenhuizen. Het EPD moet de kwaliteit en doelmatigheid van de zorgverlening vergroten. Daarnaast kan het EPD worden gebruikt voor pro-actieve monitoring. Het is nog niet duidelijk hoe invulling zal worden gegeven aan het EPD. De Raad voor de Volksgezondheid vindt dat het EPD longitudinaal en integraal moet zijn. Hiervoor is een zogenaamde *semantische interoperabiliteit* vereist: verschillende computersystemen moeten elkaar kunnen 'begrijpen'; ze moeten niet alleen gegevens aan elkaar kunnen tonen, maar deze gegevens ook kunnen verwerken en integreren. Bij het realiseren van een integraal EPD, is standaardisatie op het niveau van de informatiesystemen noodzakelijk. Indien het EPD wordt gerealiseerd, betekent dit een vergaande standaardisatie van de informatiesystemen van huisartsen en specialisten, maar ook van zorginstellingen, behandelaars, apothekers, enzovoort. Dit levert een schat aan informatie op die, als de informatie gestandaardiseerd wordt ingevoerd en verwerkt, zeer bruikbaar is voor het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen.

4.3.4 Toekomstige biobanken

Uit het bovenstaande blijkt dat het mogelijk is het gebruik van bestaande biobanken en gegevensbestanden te optimaliseren en deze te koppelen om zo te komen tot één of meerdere algemene biobanken in Nederland. Dit, en het breed beschikbaar stellen van de hieruit voortkomende gegevens aan andere onderzoekers, zal het beantwoorden van een aantal vragen op het gebied van de multifactoriële aandoeningen mogelijk maken. Om data en gegevens over lichaamsmateriaal echter daadwerkelijk te kunnen vergelijken is het daarnaast ook nodig over de technieken te beschikken waarmee dit kan. Bio-informatica is nodig bij het onderzoeken van verbanden tussen gegevens om onderzoeksvragen op het gebied van de multifactoriële aandoeningen te kunnen beantwoorden. Niet alle benodigde informatie voor dit type onderzoek zal echter aanwezig zijn in de bestaande biobanken. Bestaande biobanken richten zich namelijk vaak op één specifieke ziekte of zijn opgezet om één, dan wel een beperkt aantal vragen te beantwoorden. Aangezien veel multifactoriële aandoeningen gemeenschappelijke risicofactoren hebben en meerdere ziekten tijdens het leven van één individu geclusterd op kunnen treden, is het nodig voor meerdere aandoeningen tegelijk onderzoek te kunnen doen naar de factoren die van invloed zijn op het ontstaan of verloop van deze ziekten.

Het in de toekomst opzetten van nieuwe (bijzondere) biobanken is dan ook noodzakelijk om informatieleemtes op te vullen. Indien nieuwe biobanken op worden gezet, is het van belang dat er rekening wordt gehouden met de nog benodigde gegevens voor het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen, met andere woorden, deze banken moeten hypothesegeïnduceerd zijn. Verder moeten deze toekomstige biobanken zo worden opgezet dat ze relatief eenvoudig te koppelen zijn, ook met bestaande biobanken. Dit kan onder meer worden bewerkstelligd door protocollair werken: goede fenotypering op gestandaardiseerde, vergelijkbare wijze. Ook moeten deze biobanken onderzoek naar *common denominators* voor verschillende ziekten mogelijk maken. Tenslotte is het hierbij van belang dat de informatie toegankelijk is voor andere onderzoekers.

4.3.5 Juridische en ethische aspecten bij het koppelen van biobanken

Algemene, ethische en juridische principes zijn gebaseerd op respect voor menselijke normen, waarden en rechten en komen neer op autonomie, privacy, lichamelijke integriteit, gelijkheid en vrijheid. Met betrekking tot de ethische aspecten rond het koppelen van biobanken vertaalt zich dit voornamelijk naar zeggenschap van de donor en bescherming van de privacy en hoe deze twee principes worden gewaarborgd, al dan niet door wetgeving. Hiernaast kan ook worden gedacht aan ethische normen als wederkerigheid, solidariteit, burgerschap en universaliteit.

Voor de vraag welke rechtsregels op een biobank van toepassing zijn, is van groot belang op welke wijze het lichaamsmateriaal wordt verkregen. Gebruik kan worden gemaakt van (1) specifiek ten behoeve van de biobank afgestaan lichaamsmateriaal en (2) lichaamsmateriaal dat in een andere context is verkregen – doorgaans in het kader van diagnostiek en/of medische behandeling – en nu voor wetenschappelijke doeleinden wordt gebruikt.

In het geval van specifiek ten behoeve van een biobank afgestaan lichaamsmateriaal (nr. 1) is sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, waarop de WMO van toepassing is. In dit geval is geïnformeerde toestemming van de deelnemer nodig.

Het tweede geval, het in het kader van diagnostiek of behandeling afstaan van lichaamsmateriaal (restmateriaal) wordt meestal aangeduid als ‘nader gebruik’ van lichaamsmateriaal, waarop afhankelijk van de context waarin het materiaal is verkregen en de al of niet herleidbaarheid van het materiaal, verschillende regels van toepassing kunnen zijn. Bij het koppelen van bestaande bestanden zal in bijna alle gevallen sprake zijn van de tweede situatie.

Nader gebruik lichaamsmateriaal

Wanneer gebruik wordt gemaakt van lichaamsmateriaal dat bijvoorbeeld in het kader van diagnostiek of behandeling is afgenomen, hangt het toepasselijke rechtsregime in belangrijke mate af van de vorm waarin het materiaal voor de biobank beschikbaar komt. Daarbij dient onderscheid te worden gemaakt tussen anoniem (niet-herleidbaar) lichaamsmateriaal, gecodeerd lichaamsmateriaal en identificerend (direct herleidbaar) lichaamsmateriaal. Voor persoonsgegevens geldt hetzelfde.

Van *anoniem* lichaamsmateriaal is sprake als er een onevenredige hoeveelheid geld, tijd en menskracht nodig zou zijn om het materiaal te koppelen aan een bepaald individu. Van absolute onherleidbaarheid hoeft dus geen sprake te zijn, nog daargelaten of dit voor lichaamsmateriaal überhaupt mogelijk is. Bij *gecodeerd* lichaamsmateriaal worden de identificerende gegevens via een bepaalde methode versleuteld (door degene die het lichaamsmateriaal heeft afgenomen of onder zich heeft) en dan pas aan de onderzoeker ter beschikking gesteld. Of een bepaalde vorm van codering voldoende bescherming biedt tegen identificatie, hangt sterk af van de technische mogelijkheden. Gelet op de snelle ontwikkelingen op dit terrein is dit een punt van aandacht. Van *identificerend* lichaamsmateriaal is sprake als een gegevensbestand is voorzien van identificatoren zoals NAW-gegevens, het (toekomstige) Burger Service Nummer¹⁹ of ziekenhuisregi-

¹⁹ Het Burger Service Nummer is een nieuw, uniek persoonsgebonden nummer dat naar verwachting in 2006 in de zorg zal worden ingevoerd. Het is sterk identificerend en verwijst naar één individu. Het doel is de doelmatigheid van de administratie van de overheid en enige andere sectoren te vergroten en de dienstverlening aan de burger te verbeteren.

stratienummer, waardoor de identiteit van de donor gemakkelijk kan worden vastgesteld.

Bij het gebruik van *anoniem* lichaamsmateriaal voor medisch-wetenschappelijk onderzoek is de hoofdregel vastgelegd in artikel 7:467 van het *Burgerlijk Wetboek* (BW). Anoniem lichaamsmateriaal mag gebruikt worden voor medisch wetenschappelijk onderzoek voor zover de betrokkene daartegen geen bezwaar heeft gemaakt en het onderzoek met de vereiste zorgvuldigheid wordt verricht. Dat bezwaar dient uiteraard te worden gemaakt voordat het lichaamsmateriaal anoniem wordt gemaakt. Over de mogelijkheid tot bezwaar maken, dient de patiënt in algemene zin te zijn voorgelicht, bijvoorbeeld via folders. Voor groot-schalig opgezette biobanken lijkt specifiek op de biobank toegesneden informatie op zijn plaats. Volgens de *Code Goed Gebruik* dient onderzoek met anoniem lichaamsmateriaal door een METC te worden getoetst, indien de resultaten naar verwachting grote gevolgen kunnen hebben voor een herkenbare groep van personen. Voor grootschalige biobanken alsmede voor biobanken met een lange of in principe oneindige looptijd lijkt een dergelijke toetsing eveneens aangewezen.

Het volledig anoniem maken van het materiaal is echter niet gewenst. Er is dan geen koppeling meer mogelijk tussen de donor en het materiaal (of onderzoeksresultaten die met dat materiaal verkregen zijn). Dit maakt het onmogelijk voor vervolgonderzoek additionele vragen te stellen of nieuw materiaal van de donor te verzamelen. Zonder deze mogelijkheid tot follow-up van deelnemers is een biobank waarschijnlijk te star en minder bruikbaar bij het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen. Dit is bijvoorbeeld momenteel het geval bij het gegevensbestand van het hielprikscreeningsprogramma

Als er gebruikt wordt gemaakt van *identificerend* lichaamsmateriaal, dan is de uitdrukkelijke toestemming van de betrokkene vereist. Ook als lichaamsmateriaal in herleidbare vorm wordt verkregen, dient de biobank het materiaal voor opslag en gebruik zoveel mogelijk te coderen. Bij het verkrijgen van het lichaamsmateriaal kunnen afspraken worden gemaakt over het al dan niet meedelen van eventuele nieuwe bevindingen aan betrokkenen. Volgens de *Code Goed Gebruik* dient dit contact niet rechtstreeks met de patiënt te verlopen, maar via de verstrekker. De biobank dient te werken volgens een protocol, dat vooraf dient te zijn goedgekeurd door een METC.

De regelgeving is duidelijk bij gebruik van anoniem of identificerend lichaamsmateriaal, maar niet bij gebruik van *gecodeerd* lichaamsmateriaal.

Nader gebruik van gecodeerd lichaamsmateriaal: geïnformeerde toestemming versus geen bezwaar

Lange tijd is aangenomen dat, zoals voor identificerend lichaamsmateriaal, voor het gebruik van gecodeerd lichaamsmateriaal de uitdrukkelijke *geïnformeerde toe-*

stemming van de betrokkene vereist is. Deze regel is weliswaar niet uitdrukkelijk in de wet vastgelegd, maar werd afgeleid uit het systeem van de wet. Hierbij wordt het wettelijk geregelde ‘geen bezwaar’ systeem voor anoniem lichaamsmateriaal als een uitzondering gezien op de hoofdregel dat voor gebruik van lichaamsmateriaal voor medisch-wetenschappelijk onderzoek de toestemming van de betrokkene vereist is. Er zijn twee mogelijkheden voor het vragen van geïnformeerde toestemming:

- Specifieke toestemming vragen voor één onderzoeksvraag en vervolgens voor iedere nieuwe onderzoeksvraag opnieuw toestemming vragen.
- Brede algemene toestemming vragen voor (deels) in de toekomst nader te bepalen wetenschappelijk onderzoek.

Ad. 1. Specifieke toestemming vragen voor één onderzoeksvraag en de patiënt opnieuw benaderen voor iedere nieuwe onderzoeksvraag is niet gewenst. Patiënten of familieleden, als ze al teruggevonden kunnen worden, vinden het vaak pijnlijk en confronterend om iedere keer opnieuw benaderd te worden over het gebruik van hun lichaamsmateriaal. In sommige gevallen is de patiënt zelfs overleden en dit kan confronterende situaties teweeg brengen.

Ad. 2. Het vragen van brede, algemene geïnformeerde toestemming voor deels in de toekomst te bepalen onderzoek is acceptabel, zolang de betrokkene hier geen nadelige gevolgen van ondervindt. Indien mensen niet bereid zijn algemene toestemming te geven is het beter het materiaal niet te gebruiken.

Op dit moment wordt in Nederland de *Code Goed Gebruik* toegepast, die uitgaat van een andere benadering. Volgens deze gedragscode mag gecodeerd lichaamsmateriaal voor medisch-wetenschappelijk onderzoek worden gebruikt als de betrokkene hier *geen bezwaar* tegen heeft gemaakt. Informatie over het gebruik van het lichaamsmateriaal dient te worden verstrekt via bijvoorbeeld patiëntenfolders. Wanneer de betrokkene geen bezwaar aantekent, mag het lichaamsmateriaal worden gebruikt voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. De betrokkene dient uit eigen initiatief aan te geven of hij of zij over nieuwe bevindingen geïnformeerd wenst te worden. Dergelijk onderzoek moet altijd door een METC zijn goedgekeurd als waarborg ten opzichte van de patiënt. De *Code Goed Gebruik* met de daarin opgenomen ‘geen bezwaar’-regeling blijkt goed te werken in de praktijk. Er bestaat een breed draagvlak onder onderzoekers, artsen en patiënten voor deze gedragscode. Bij het opstellen van de Code is als uitgangspunt genomen een evenwichtige afweging van enerzijds de belangen van de individuele patiënt en anderzijds de belangen van het onderzoek dat ten goede kan komen aan de toekomstige zorg voor patiënten in het algemeen.

Er is een wezenlijk verschil tussen het gebruik maken van een systeem van brede algemene geïnformeerde toestemming of van een ‘geen bezwaar’-regeling, voor het nader gebruik van gecodeerd lichaamsmateriaal. Zie hiervoor tabel 2.

Voor beide systemen zijn beweegredenen om ze toe te passen. Voor beiden geldt dat onderzoek op restmateriaal tegemoetkomt vooral aan het feit dat patiënten graag vooruitgang willen zien in diagnostiek en zorg. Dit verplicht tot onderzoek. Dit kan met behulp van opgeslagen restmateriaal, uiteraard onder waarborging van zorgvuldigheid op basis van toetsing van het onderzoek door de METC.

Beweegredenen voor een ‘geen bezwaar’ regeling zijn:

- Onderzoek aan restmateriaal leidt tot weinig belasting van het individu.
- De huidige *Code Goed Gebruik* werkt goed in de praktijk.
- Er blijkt bij het vragen van brede geïnformeerde toestemming een lagere respons te zijn om al dan niet toestemming te geven dan bij een ‘geen bezwaar’ regeling. In Zweden is gebleken dat dit kan leiden tot een mindere beschikbaarheid van lichaamsmateriaal. Daarnaast kan selectieve respons leiden tot kwalitatief minder goede onderzoeksresultaten.
- Het is voor de patiënt die voor het eerst een diagnose hoort en behandeld moet worden, belastend en verwarrend als er een overmaat aan informatie wordt gegeven. Voorop moet staan dat de patiënt goede informatie over de aandoening krijgt. Vervolgens moet de behandeling worden uitgelegd. Bij een groot aantal aandoeningen wordt de patiënt meteen gevraagd te participeren in een specifiek onderzoek en ook dit moet worden uitgelegd. Indien de patiënt daar-

Tabel 2. ‘Brede geïnformeerde toestemming’ versus ‘geen bezwaar’ regeling

Brede geïnformeerde toestemming	‘Geen bezwaar’ regeling
Het initiatief ligt bij het ziekenhuis.	Het initiatief ligt bij de patiënt.
Informatie wordt geïndividualiseerd verstrekt en er is direct contact met de patiënt.	Informatie wordt breed verstrekt, bijvoorbeeld via een folder.
Indien de informatie niet verstrekt is en/of de patiënt geen toestemming heeft gegeven, kan het lichaamsmateriaal niet worden gebruikt.	Indien de patiënt de verstrekte informatie niet heeft gelezen en/of begrepen, kan het lichaamsmateriaal toch worden gebruikt.
De bewijslast ligt in beginsel bij de aanvrager van het onderzoek.	De bewijslast ligt in beginsel bij de patiënt.

naast ook nog brede toestemming moet worden gevraagd, voor in de toekomst nader te bepalen onderzoek, kan dit leiden tot verwarring en onzekerheid en onnodige belasting van de patiënt.

- Bij een systeem van brede geïnformeerde toestemming moet meer tijd worden geïnvesteerd in het informatietraject. Immers, een deel van de patiënten zal niet onmiddellijk geïnformeerde toestemming geven. Dit brengt met name uitvoeringsproblemen met zich mee in de perifere ziekenhuizen waar weinig onderzoek wordt gedaan en de belasting in de zorg hoog is.

Beweegredenen voor een systeem van brede geïnformeerde toestemming zijn:

- Het vragen van geïnformeerde toestemming geeft mensen de mogelijkheid tot het uitoefenen van het fundamentele recht om te beslissen over hun eigen lichaamsmateriaal.
- De patiënt kan vragen stellen op het moment dat de informatie wordt verstrekt.
- De patiënt krijgt de mogelijkheid om *actief* te besluiten al dan niet te participeren.

Het is van belang dat in de voorgenomen *Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal* keuzes worden gemaakt. Hierbij is vooral de kwaliteit van informatieoverdracht van belang. Een randvoorwaarde is: volledige en duidelijke informatieverstrekking op papier door alle ziekenhuizen aan alle betrokkenen. De zorgvuldigheid mag nooit door praktische bezwaren in het geding komen.

Nader gebruik van gegevens

Voor gebruik van via de behandeling verkregen medische gegevens voor medisch-wetenschappelijk onderzoek, geldt als uitgangspunt de toestemming van de deelnemer (artikel 7:457 BW). Hierop bestaan echter enkele belangrijke uitzonderingen. Wanneer het vragen van toestemming (1) niet mogelijk dan wel (2) niet haalbaar is, kan onder nadere voorwaarden van een ‘geen bezwaar’ systeem worden uitgegaan. (Het onderzoek dient in dit geval het algemeen belang, zonder de betreffende gegevens kan het onderzoek niet worden uitgevoerd. In het patiëntendossier moet een aantekening worden gemaakt van de verstrekking van de gegevens (artikel 7:458 BW).

In het eerste geval, toestemming vragen is niet mogelijk, gaat het om redenen aan de kant van de patiënt. Deze is overleden, door verhuizing kan zijn adres niet meer worden achterhaald of de toestemmingsvraag is emotioneel te belastend voor de patiënt. Voor een (nationale) biobank zal deze uitzondering

waarschijnlijk niet snel van betekenis zijn. Dat ligt anders voor de tweede uitzonderingsgrond, de onhaalbaarheid van het vragen van toestemming. Hierop kan onder meer een beroep worden gedaan wanneer grote aantallen patiënten in het onderzoek worden betrokken of wanneer het gaat om onderzoek naar een zeer zeldzame ziekte waarbij weigering van toestemming de uitkomsten van het onderzoek te zeer zouden verstoren. In dat geval dienen de gegevens in gecodeerde vorm te worden verstrekt. Of het vragen van toestemming niet haalbaar is, zal mede afhangen van de verdere opzet van de biobank. Zo zal, wanneer de biobank wordt verrijkt met gegevens uit vragenlijsten ingevuld door betrokken patiënten, het vragen van toestemming voor de toegang tot het patiëntendossier, wel mogelijk zijn, ondanks de grote aantallen patiënten.

4.4 Algemene aandachtspunten

Naast aspecten waar specifiek rekening mee moet worden gehouden bij het opzetten van een nationale biobank of bij het koppelen van bestaande biobanken, zijn er ook algemene aspecten die van belang zijn bij het opzetten van een biobank, ongeacht de wijze waarop deze tot stand komt. De algemene aspecten zijn; langdurige financiering, opzet en beheer van de biobank, bewaartermijnen en mogelijk misbruik van medische en genetische informatie.

4.4.1 Financiering

Zowel het coördineren van het koppelen en toegankelijk maken van verschillende bestaande (of nog op te zetten) biobanken als het opzetten van een nationale biobank vergt een startbudget en vervolgens langdurige financiering voor kwaliteitscontrole van ingevoerde data, onderhoud en beheer. Het is moeilijk financiering te krijgen van het opzetten van databestanden. Financiering voor het opschonen en valideren van data en voor het onderhoud en beheer van databestanden is nog moeilijker te krijgen. Dit is echter onontbeerlijk voor goed *genomics*-onderzoek. Hiernaast moet geld worden uitgetrokken voor flankerend beleid, zoals het geven van voorlichting aan de burgers. De investering voor het van de grond af opzetten van een nationale biobank, zal naar grote waarschijnlijkheid omvangrijker zijn dan het koppelen van bestaande (en toekomstige) banken. In beide gevallen moet er echter geld beschikbaar komen. De overheid zal hier hoogstwaarschijnlijk een rol in moeten spelen, aangezien in de praktijk in andere landen is gebleken dat de financiering niet hoofdzakelijk aan de markt kan worden overgelaten. Er kan op termijn wellicht worden gezocht naar publiek-private samenwerking.

4.4.2 Opzet en beheer

Verschillende instanties, zoals universiteiten, maar ook overheidsinstanties enzovoort, kunnen het initiatief nemen om over te gaan tot het koppelen van bestaande en/of toekomstige biobanken. Om te komen tot een adequate beheersstructuur van een algemene biobank is een reglement nodig, waarin zaken betreffende eigendom en beheer (technisch, maar ook wetenschappelijk, bijvoorbeeld het toetsen van onderzoeksprotocollen), verantwoordelijkheden en rechten van de verschillende betrokken partijen (producent algemene biobank, onderzoeker, donor) en eventueel de relatie met commerciële partijen en maatschappelijke organisaties, medisch ethische commissie en buitenlandse biobanken zijn vastgelegd. Ook moet vaststaan op welke wijze privacy van de deelnemers gewaarborgd blijft en hoe mogelijk misbruik van de genetische informatie wordt voorkomen. Hiernaast moet duidelijk zijn wat wordt opgenomen in de consentprocedure. Tenslotte is het mogelijk dat een instelling op een gegeven moment (bijvoorbeeld vanwege kostenoverwegingen) besluit om de exploitatie van een biobank te beëindigen. De vraag is dan wat er met de biobank gebeurt. Vernietiging zal doorgaans geen optie zijn, omdat daardoor kostbaar wetenschappelijk materiaal verloren gaat. Ook over de transitie van een biobank naar een andere houder/beheerder zal vooraf moeten worden nagedacht en hierover zullen afspraken moeten worden gemaakt.

Op de naleving van het reglement dient strikt te worden toegezien, anders kunnen de beloftes uit de *informed consent* procedure niet worden waargemaakt. Het is van belang te voorzien in een toezichtstructuur voor de correcte uitvoering van de gemaakte afspraken, zeker als er wordt gewerkt met ruim omschreven onderzoeksdoelen, globale toestemming en lange bewaartermijnen.

Als voorbeeld kan worden gekeken naar de Europese Biobank Maastricht, welke is ingesteld door de Universiteit Maastricht, het Academisch Ziekenhuis Maastricht en het Radiotherapeutisch Instituut Limburg. Deze biobank heeft als doelstelling het faciliteren van opslag van grote verzamelingen humaan biologisch materiaal voor wetenschappelijk onderzoek in de (bio)medische onderzoeksdisciplines.

4.4.3 Bewaartermijn patiëntengegevens

De uit 1995 daterende WBO bepaalt dat medische dossiers gedurende tien jaar bewaard moeten blijven, of zoveel langer als uit de zorg van een goed hulpverlener voortvloeit. De keerzijde van deze regeling is dat gegevens ouder dan tien jaar die niet meer nodig zijn voor goede zorg worden vernietigd. Dit heeft gevolgen voor de beschikbaarheid van deze gegevens op de lange termijn, ook in het kader van

biobanken, en daarmee voor zowel het wetenschappelijk onderzoek (naar multifactoriële aandoeningen) als voor de zorg.

In het voorjaar van 2004 heeft de commissie Bewaartermijn WGBO van de Gezondheidsraad het advies 'Bewaartermijn patiëntengegevens; pleidooi voor wetswijziging' aangeboden aan de minister van vws. Bovenstaande commissie concludeert in haar advies dat het nodig is via wetswijziging ruimte te maken voor substantieel langer bewaren van medische gegevens. Hoewel als radicale mogelijkheid een zeer lange algemene bewaartermijn (bijvoorbeeld honderd jaar na de geboorte van de patiënt) wordt genoemd waarin alle relevante belangen (patiëntenzorg, onderzoek, verwanten) zijn verdisconteerd, is dat niet de benadering die het rapport bepleit. Een regeling die afzonderlijke bewaartermijnen omvat voor zorg, voor onderzoek en voor verwanten, is op dit moment de best verdedigbare balans tussen het belang van langer bewaren enerzijds en de uitgangspunten van privacybescherming en zeggenschap anderzijds. Dat sluit niet uit dat nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen de argumenten voor de eerdere genoemde radicale oplossing op termijn aan kracht zullen doen winnen. Het rapport adviseert uit te gaan van 30 jaar als minimale bewaartermijn voor de zorg. Medische gegevens die niet meer nodig zijn voor de zorg gaan vervolgens over naar een apart wettelijk regiem, waaronder ze zo lang bewaard kunnen blijven als voor het doel van medisch-wetenschappelijk onderzoek nodig is. Dit voorstel vergt nadere uitwerking.

Naar aanleiding van het advies heeft de ministerraad, in afwachting van verdere besluitvorming over de voorstellen van de Gezondheidsraad, ingestemd met een wetsvoorstel waarin de bewaartermijn van tien jaar wordt verlengd met vijf jaar. De overgangstermijn voor het langer bewaren van gegevens van vóór 1995 wordt met vijf jaar verlengd tot 1 april 2010. Het wetsvoorstel ligt momenteel nog bij de Tweede Kamer. Er is echter dringend behoefte aan besluitvorming over een definitieve regeling die recht doet aan het advies van de Gezondheidsraad. Een langere bewaartermijn is van onschatbare waarde voor wetenschappelijk onderzoek. Een langere bewaartermijn is noodzakelijk, aangezien nu vaak nog onbekend is welk wetenschappelijk onderzoek op de lange termijn mogelijk is.

4.4.4 Mogelijk misbruik van informatie

In een algemene biobank zijn naast de genetische informatie veel gecodeerde gegevens over de patiënt opgenomen, gecombineerd met lichaamsmateriaal. Hierdoor kunnen problemen ontstaan met de beveiliging en herleidbaarheid van de gecodeerde opslag en ontstaat het gevaar van mogelijk misbruik van genetische en medische informatie. Dit speelt met name in de context van arbeid en verzeke-

ringen. Nederland kent overigens de Wet op de medische keuringen die restricties bevat voor het gebruik van genetische informatie bij keuringen voor arbeid en bij het aangaan van particuliere verzekeringen. Een algemene biobank dient alleen voor wetenschappelijk onderzoek toegankelijk te zijn. De vertrouwelijkheid van gegevens ten opzichte van met name overheid, justitie en politie zal daarom ook moeten worden gewaarborgd. Adequate maatregelen moeten worden getroffen om te voorkomen dat de informatie voor dergelijke niet-onderzoeksdoeleinden beschikbaar komt. Door adequate codering zal ook moeten worden voorkomen dat derden, die zich illegaal toegang weten te verschaffen tot de bank – een risico dat nooit geheel is uit te sluiten – en deze informatie voor oneigenlijke doelen kunnen gebruiken.

Een ander aspect is dat genetisch onderzoek ook informatie over de bloedverwanten van de donor genereert. De donor mag dan hebben toegestemd in participatie in de biobank, dat geldt niet voor diens bloedverwanten. Zij kunnen onverwacht en ongewild worden geconfronteerd met genetische informatie. Aan de andere kant kunnen donoren, als uitvloeisel van hun zelfbeschikkingsrecht, niet (door hun genetische verwanten) worden belemmerd om hun genetisch materiaal ter beschikking te stellen voor wetenschappelijk onderzoek.

4.5 Internationale context

Het blijkt dat activiteiten op het gebied van biobanken in alle landen toenemen, als gevolg van een toename van genetisch onderzoek. Op nationaal en internationaal niveau worden aanbevelingen gedaan en initiatieven genomen tot het vormen van biobanken. Het is daarom belangrijk Nederland binnen deze context te plaatsen en ervaringen die elders zijn opgedaan en besluiten die zijn genomen, mee te nemen in de overwegingen die spelen bij het opzetten van een algemene biobank in Nederland. Niet alleen om er lering uit te trekken, maar ook om Europese samenwerking in de toekomst mogelijk te maken.

4.5.1 Europese regelgeving

Met betrekking tot wetenschappelijk onderzoek in de gezondheidszorg zijn er geen specifieke mondiale verdragen. Wel zijn er enkele algemene mensenrechtenverdragen (het Internationaal Verdrag inzake Burgerrechten en Politieke Rechten en het Internationaal Verdrag inzake Economische, Sociale en Culturele Rechten) die onder omstandigheden van toepassing kunnen zijn. Recent is door Unesco een (niet-bindende) International Declaration on Human Genetic Data uitgebracht. Voorts kan nog worden gewezen op de Verklaring van Helsinki, die onder auspiciën van de World Medical Association tot stand is gekomen, en geregeld wordt geactualiseerd.

Het Europese, verdragsrechtelijke kader wordt vooral getrokken door de Raad van Europa en de Europese Unie. In het kader van de Europese Unie zijn diverse richtlijnen tot stand gekomen; Richtlijn 95/46/EG inzake de bescherming van persoonsgegevens (in Nederland geïmplementeerd via de *Wet bescherming persoonsgegevens*) en Richtlijn 2001/20/EG inzake Good Clinical Practice (GCP) bij geneesmiddelenonderzoek. In Nederland is deze richtlijn geïmplementeerd via een wijziging van de *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen* die per 1 maart 2006 in werking treedt.

De Raad van Europa heeft in 1997 het Verdrag inzake mensenrechten en biogeneeskunde tot stand gebracht. Dit verdrag is nog niet door Nederland geratificeerd. Als uitgangspunt is in artikel 2 het primaat van de mens boven de wetenschap vastgelegd. Artikel 15 verordert het beginsel van de onderzoeksvrijheid. In artikel 16 en 17 zijn regels opgenomen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (aanvaardbaarheid, toetsing, *informed consent*, wilsonbekwame proefpersonen). Daarnaast is artikel 22 van belang, waarin is vastgelegd dat opslag en gebruik van lichaamsmateriaal voor andere doeleinden dan waarvoor het is verkregen alleen toelaatbaar is *'if this is done in conformity with appropriate information and consent procedures'*. Gewezen kan ook nog worden op artikel 21, dat het maken van winst op lichaamsmateriaal (als zodanig) verbiedt.

Niet specifiek voor de gezondheidszorg is het Europees Verdrag tot bescherming van de Rechten van de Mens (EVRM), waarvan in dit kader vooral artikel 8 (recht op privacy) van belang is. In het tweede lid van artikel 8 is aangegeven op welke gronden op dit recht inbreuk kan worden gemaakt.

Een specifiek probleem bij samenwerking op het gebied van biobanken en het uitwisselen van materiaal en gegevens, is dat het niveau van privacybescherming in de verschillende landen uiteenloopt. Dit geldt voor landen buiten Europa, maar ook voor landen binnen Europa. Voor de landen die zijn aangesloten bij de EU geldt, daar waar het gaat om persoonsgegevens, de Richtlijn bescherming persoonsgegevens. Over het gebruik van lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek bestaat geen Europese consensus.

4.5.2 Ervaringen binnen Europa

Er is binnen Europa onderzoek gedaan naar wettelijke kaders en praktijk van zowel bestaande, bijzondere biobanken bij ziekenhuizen en onderzoekscentra als naar grote, algemene (soms nationale) biobanken. Hieronder worden enkele organisaties, onderzoeken en bevindingen kort beschreven.

Bestaande biobanken: ervaringen in Europa

Het EUROGENBANK consortium is een Europees onderzoeksproject gericht op humane en niet-humane biobanken. In 2003 is voor een onderdeel van dit project gedetailleerde informatie verzameld over biobanken in Frankrijk, Duitsland, Nederland, Portugal, Spanje en Groot-Brittannië. De nadruk lag hierbij op de organisatorische, economische en ethische aspecten binnen de nationale contexten. Grote, nationale biobanken zijn buiten beschouwing gelaten.

Hiernaast is door de European Society of Human Genetics onderzoek gedaan naar opslag van data en DNA-banken in Europa (gepubliceerd in 2003). Dit onderzoek is gebaseerd op de bestaande richtlijnen, wettelijke kaders en andere internationale documenten met betrekking tot opslag van gegevens en DNA. Ook is een internationale workshop georganiseerd om de aspecten rond biobanken te bediscussieren. Het doel was te komen tot een wetenschappelijk standpunt wat betreft de sociale, ethische en wettelijke aspecten die spelen rond dit onderwerp.

Verder is er het Public Population Project in *Genomics* (P3G), een non-profit en niet commerciële organisatie. Het doel is een internationaal consortium op te richten om (internationale) samenwerking tussen onderzoekers op het gebied van populatiegenetica te bevorderen. Er wordt samengewerkt met het GenomeUtwinn project (Europa), het Estonian Genome Project (Estland), CARTAGENE (Canada) en Centre for Integrated Genomic Medical Research (Verenigd Koninkrijk).

Ook bestaat het Tubafrost- project. Dit Europese project behelst het opzetten van een netwerk van ziektegestuurde systematische weefselbanken aanwezig op pathologieafdelingen van academische ziekenhuizen. De coördinatie vindt plaats vanuit het Erasmus MC. Het is een virtuele weefselbank waarbij de weefsels in opslag blijven bij de verzamelaar en de gegevens in een centrale database worden verzameld. Het voogdijschap over de weefsels is gelaten bij de verzamelaar. Daardoor kan de verzamelaar zelf besluiten al dan niet in te gaan op een weefselaanvraag en kan eventueel zelf een vergoeding of een samenwerking met eventueel co-auteurschap vragen. Daarbij wordt ook standaardisatie van het verzamelen en opslaan van de weefsels over de verschillende deelnemende instellingen nagestreefd. De database is na registratie toegankelijk via een website. Om de uitwisseling van weefsels tussen verschillende landen mogelijk te maken is een *Code of Conduct* opgesteld, waarin de wet die geldt in het land waar het weefsel is verzameld wordt gerespecteerd. Er moet wel minimaal een opt out mogelijkheid zijn geweest tijdens het verzamelen van het weefsel.

Kort samengevat komen uit bovenstaande projecten onder meer de volgende punten naar voren die belangrijk zijn voor het gebruik van biobanken op grote schaal:

- verkrijgen van overzicht van de activiteiten op het gebied van biobanken,
- opstarten van projecten voor gedetailleerde kostenevaluatie,
- opstellen van richtlijnen voor kwaliteit van de collecties (datacollectie en -opslag),
- voorlichten van publiek (bijvoorbeeld wat betreft de bijdrage van genetische determinanten voor ziekte en gezondheid),
- opleiding van betrokken wetenschappers,
- ontwikkeling van een Europees standpunt wat betreft *benefit sharing*,
- optimaliseren van (internationale) samenwerking onder meer door:
 - internationale standaardisatie van ethische en juridische regels,
 - vereenvoudiging en harmonisatie van administratieve procedures,
 - harmonisatie van im- en exportregels binnen Europa,
 - harmonisatie van consentformulieren en uitwisselingsovereenkomsten door het opstellen van modellen (*consent* is nodig voor alle typen DNA-banken, maar breed *consent* mag gevraagd worden voor meerdere onderzoeksdoeleinden wanneer moeilijk te voorspellen is welk onderzoek in de toekomst uitgevoerd zal worden),
- verduidelijken wie/welk orgaan op Europees niveau verantwoordelijk is voor biobanken en hiervoor benaderd kan worden met vragen,
- opstarten van projecten voor uitwisseling van data.

Nationale biobanken: ervaringen in Europa

In het Verenigd Koninkrijk, Estland en IJsland zijn nationale biobanken opgezet en in Denemarken worden vanaf 1982 van elke zwangere vrouw en pasgeboren baby bloed en persoonsgegevens bewaard. De motivatie voor het opzetten van een nationale biobank ligt onder meer in het feit dat de bevolking redelijk homogeen is en hierdoor geschikt voor grootschalig medisch-genetisch onderzoek. Verder is de motivatie vaak verbetering van de volksgezondheid, bevorderen van onderzoek en versterking van de economie. Wat betreft de reikwijdte van het te geven *consent* is bij de drie nationale biobanken het uitgangspunt dat het *consent* niet wordt gegeven voor een specifieke studie, maar voor algemeen, deels in de toekomst te formuleren, wetenschappelijk onderzoek. Er zijn technische en juridische waarborgen opgenomen die het oneigenlijk gebruik van de gegevens tegen moeten gaan.

Uit de daar opgedane ervaringen kan worden geleerd dat het succes van een grootschalige nationale biobank staat of valt met de medewerking en het vertrouwen van de deelnemers. Dit betekent allereerst dat alleen op vrijwillige basis (*opting in* met geïnformeerd *consent*) kan worden deelgenomen. Hierbij moet ook de

post-mortem situatie goed worden geregeld. In veel gevallen kan de donor zich op ieder gewenst moment terugtrekken. Een knelpunt is het gebrek aan vertrouwen van de donor, mede doordat privacybeschermende maatregelen onvoldoende vastgelegd zijn. Andere knelpunten bij sommige biobanken zijn onder meer de te laag ingeschatte kosten van de biobank en het moeilijk verkrijgen van aanvullende financiering daarvoor.

4.6 Conclusies en aanbevelingen

Uit bovenstaande paragrafen komen de volgende conclusies en aanbevelingen voort.

4.6.1 Conclusies

Ten behoeve van het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen lijkt er in Nederland geen noodzaak tot het opzetten van een nationale biobank.

Een nationale biobank, zoals die in Estland, wordt meestal nieuw opgezet en lijkt mogelijkheden te bieden die bestaande biobanken niet hebben. Door de hypothese genererende opzet en het breed verzamelen van alle benodigde informatie is andersoortig onderzoek mogelijk dan met de bijzondere biobanken. Dit betreft voornamelijk het onderzoek naar risicofactoren die gerelateerd zijn aan meerdere multifactoriële aandoeningen (*common denominators*). Verdere mogelijkheden van een nationale biobank zijn dat men regels kan stellen aan gestandaardiseerd werken en aan het beschikbaar stellen van de informatie aan andere onderzoekers. Tenslotte is van het begin af aan relevante wet- en regelgeving beschikbaar.

Het voordeel vanuit wettelijk oogpunt staat vast. Bij het opzetten van een nationale biobank kan aan alle eisen van de WMO en de in voorbereiding zijnde WZL worden voldaan.

Echter, de voordelen van alle benodigde informatie verzamelen en gestandaardiseerd werken, zullen op de lange termijn waarschijnlijk geen stand houden, wegens mogelijk veranderende omstandigheden in de toekomst. Hierbij kan worden gedacht aan andere inzichten in welke informatie nodig is en wijziging van classificaties van aandoeningen door nieuwe inzichten.

Voorts is het beschikbaar stellen van de informatie aan andere onderzoekers ook bij bestaande en toekomstige biobanken aanwezig. Uit onze inventarisatie blijkt dat het grootste gedeelte van de beheerders van bestaande biobanken (90%) aangeeft geen bezwaar te hebben tegen het, onder voorwaarden, beschikbaar stellen van persoonsgegevens en lichaamsmateriaal aan andere onderzoekers.

Een groot nadeel verbonden aan het opzetten van een nationale biobank, is dat de biobank pas na een lange periode informatie zal opleveren. Bovendien is het onmogelijk van het begin af aan alle informatie voor mogelijk relevante aandoeningen te verzamelen. Een ander aspect is dat publiek en politiek moeten worden overtuigd van de voordelen van een nationale biobank en dat het publiek bereid moet zijn hieraan deel te nemen. Het risico van onvoldoende helderheid en daardoor angst voor misbruik van de gegevens en negatieve publieke opinie vergt aandacht bij een dergelijk grootschalig project.

Wanneer tenslotte grote twijfels over de kosteneffectiviteit van een nationale biobank enerzijds en het beschikbaar zijn van veel bestaande bestanden in Nederland en Europa waar beter gebruik van kan worden gemaakt anderzijds in beschouwing worden genomen, lijkt er op basis van bovenstaande argumenten geen noodzaak tot het opzetten van een nationale biobank in Nederland.

Om te komen tot één of meerdere algemene biobanken in Nederland, die het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen beter mogelijk maken, is het noodzakelijk het gebruik van bestaande biobanken en gegevensbestanden te optimaliseren en deze te koppelen. Hiernaast zijn nieuw op te zetten, hypothese gedreven biobanken nodig, om informatie te vergaren die niet beschikbaar is in bestaande biobanken.

In Nederland bestaan goede mogelijkheden om te komen tot een algemene biobank, ten eerste door het koppelen van bijzondere biobanken. Uit de voor deze verkenning uitgevoerde inventarisatie blijkt dat een groot gedeelte van de bestaande cohorten en patiëntenbestanden in principe gekoppeld kan worden. In de meeste gevallen zijn de betrokkenen ertoe bereid en is het technisch mogelijk om de gegevens en het materiaal met andere wetenschappers te delen.

Ten tweede blijkt dat grote bestaande bestanden, zoals PALGA en het bestand van het hieprikscreeningsprogramma veel relevante informatie en/of materiaal bevatten voor het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen, evenals bestaande cohorten en patiëntenbestanden en registraties van huisartsen en specialisten. Hier kan veel beter gebruik van worden gemaakt dan momenteel het geval is.

In nieuw op te zetten biobanken kan ten derde informatie worden vergaard die niet in bestaande biobanken aanwezig is. Nieuwe biobanken kunnen het onderzoek naar *common denominators* voor verschillende ziekten mogelijk maken, hetzij op zichzelf dan wel door koppeling met andere banken. Een voorwaarde voor het opzetten van toekomstige biobanken moet zijn dat de informatie toegankelijk is voor andere onderzoekers.

- Om biobanken en gegevensbestanden te koppelen en optimaal gebruik hiervan mogelijk te maken, moet worden voldaan aan de volgende voorwaarden:
- Beter toegankelijkheid en bruikbaarheid van de grote bestaande biobanken.
 - Vergelijkbaarheid van data en materiaal uit bestaande en toekomstige biobanken. Teneinde koppeling met patiënten- en populatiecohorten en biobanken mogelijk te maken is standaardisatie nodig van:
 - fenotypering (klinische karakterisering) van de deelnemers in de biobanken,
 - registratie van omgevingsfactoren in de biobanken,
 - kwaliteit van de opslag van biologische materialen in de biobanken,
 - wijze van opslag van data in de biobanken.
 - Helderheid wat betreft juridische en ethische aspecten.
 - Financiering voor opzet en onderhoud.
 - Goede voorlichting aan het publiek.
 - Europese samenwerking.

Het blijkt dat de grote bestaande bestanden zoals het hielprikscreeningsprogramma en PALGA veel potentie hebben en beter benut kunnen worden dan momenteel het geval is. Hiervoor moeten een aantal knelpunten opgelost worden.

Ook blijkt dat de klinische parameters en de omgevingsfactoren zeer verschillend worden geregistreerd in de verschillende biobanken. Verder blijkt dat de manier van opslag van het lichaamsmateriaal en van de data verschilt voor de bestaande biobanken. Indien biobanken worden gekoppeld is het echter noodzakelijk dat materiaal en gegevens vergelijkbaar zijn. Standaardisatie is dus van groot belang.

Verder moet voldoende aandacht worden besteed aan juridische en ethische aspecten betreffende het gebruik van materiaal en gegevens uit bestaande en toekomstige biobanken. Wetgeving moet erin voorzien dat wetenschappers optimaal gebruik kunnen maken van de biobanken, maar dat tevens de privacy en zeggenschap van de donor gewaarborgd blijven. Het is wenselijk dat de wvz te zijner tijd voorziet in regelgeving hiervoor. Wetgeving op het gebied van het nader gebruik van gecodeerd lichaamsmateriaal ontbreekt nu grotendeels in Nederland. Er wordt momenteel gebruik gemaakt van de *Code Goed Gebruik*.

Hiernaast blijkt dat langdurige financiering van een algemene biobank en de publieke opinie ook belangrijke aandachtspunten zijn.

Tenslotte zijn er binnen Europa volop activiteiten gaande om het gebruik van gegevens en materiaal uit biobanken voor wetenschappelijk onderzoek te vergemakkelijken en snel beschikbaar te stellen. Verschillende oriënterende projecten

en samenwerkingsverbanden zijn opgestart. De activiteiten in Nederland passen goed binnen deze context. Gezien het grote aantal kleine biobanken binnen Europa en de inmiddels in sommige Europese landen opgezette nationale biobanken, kunnen de gegevens die nodig zijn voor onderzoek naar een groot aantal hoogprevalente, multifactoriële aandoeningen waarschijnlijk hieruit worden verkregen.

4.6.2 Aanbevelingen voor optimalisatie en koppelen van bestaande en toekomstige biobanken

Om het gebruik van bestaande en toekomstige biobanken en gegevensbestanden te optimaliseren en het koppelen van deze banken en bestanden mogelijk te maken, moet worden voldaan aan een aantal voorwaarden. Om dit te bewerkstelligen worden de volgende aanbevelingen gedaan.

Aanbevelingen voor betere toegankelijkheid, bruikbaarheid en vergelijkbaarheid van bestaande en toekomstige biobanken

- Om de haalbaarheid van optimalisatie van het bestand van het hielprikscreeningsprogramma te toetsen, dient eerst een pilotstudie te worden uitgevoerd naar de participatie van ouders aan het programma, als *consent* gevraagd wordt voor:
 - het bewaren van de kaartjes en gegevens voor een langere periode, bijvoorbeeld voor een periode van 100 jaar na de geboorte,
 - het doen van wetenschappelijk onderzoek met het materiaal in deze periode.

Indien de participatiegraad hoog blijft, wordt aanbevolen de consentprocedure van het hielprikscreeningsprogramma op bovenstaande punten te wijzigen.

- Om het gebruik van PALGA te optimaliseren wordt aanbevolen de koppelmogelijkheden van PALGA met andere databanken uit te breiden en te verbeteren. Om foutpositieve koppelingen te voorkomen zou het aantal koppelingitems moeten worden uitgebreid.
- Het is nodig de beheerders van bestaande biobanken te overtuigen van nut en noodzaak van het beschikbaar stellen en toegankelijk maken van gegevens en lichaamsmateriaal voor onderzoekers.

De vergelijkbaarheid van data en materiaal (dezelfde data en hetzelfde materiaal opgeslagen op vergelijkbare wijze) is een voorwaarde voor het koppelen en optimaal gebruik maken van biobanken.

- Het is noodzakelijk dat er meer protocollair gewerkt gaat worden, zowel bij bestaande als toekomstige biobanken. Dit houdt onder meer in dat in de huisartsen- en specialistenpraktijk, zowel in academische als in perifere medische centra, een goede fenotypering en registratie plaatsvindt op een gestandaardiseerde manier. Dit betreft zowel de diagnosestelling als het vervolgonderzoek. Ook is het nodig dat pathologen tot een standaard histopathologische fenotypering komen. De door de Nederlandse Vereniging voor Pathologie opgestelde protocollen voor een aantal veel voorkomende aandoeningen zullen hier behulpzaam bij zijn. Het toekomstig EPD kan in hoge mate bijdragen aan de standaardisering van registratie.
- De benodigde fenotypering moet per multifactoriële aandoening worden vastgesteld om protocollair werken in de klinische praktijk mogelijk te maken. Een mogelijke praktische invulling hiervoor is het opzetten van een website, waarop per ziektebeeld door klinici (huisartsen en specialisten) en wetenschappers en patiëntenorganisaties gezamenlijk wordt vastgelegd welke parameters ter fenotypering minimaal moeten worden bepaald voor een ziektediagnose (minimale dataset). Dit geldt voor zowel onderzoek als voor de klinische praktijk van huisartsen en specialisten. Hiernaast wordt momenteel, voor het in de toekomst inzetten van prestatie-indicatoren, een definitieset opgesteld in overleg met koepelorganisaties en wetenschappelijke verenigingen. Het is zinvol de werkzaamheden om te komen tot een minimale dataset hierin te integreren.
- Er moeten duidelijke minimumeisen worden opgesteld voor weefselopslag zoals minimumtermijn van bewaren en de condities waaronder. Dit is uitermate relevant voor de analyse van weefsels met *high-throughput* technieken. De pathologielaboratoria kunnen een belangrijke rol hierbij spelen. Als deze functie wordt erkend en financieel gewaardeerd, zijn er goede mogelijkheden meer en beter (paraffine en ingevroren) weefselmateriaal op te slaan voor biobank doeleinden.
- Gestimuleerd dient te worden dat de pathologielaboratoria extra weefselmateriaal dat overblijft na diagnostiek overhevelen naar regionale weefselbanken bij de academische centra. Het materiaal zou virtueel kunnen worden 'gedoneerd' aan het nationale weefselarchief, tenzij de patiënt daar expliciet bezwaar tegen maakt. Een weefselbank waar restmateriaal langdurig wordt opgeslagen is van nationaal belang. Hiervoor is ruimte en financiële ondersteuning nodig.

Eén van de problemen wat betreft de vergelijkbaarheid van gegevens en lichaamsmateriaal, is dat bestaande biobanken veelal gebruik maken van een eigen codering van gegevens. Hierbij speelt ook het eerder bij PALGA genoemde punt van een te klein aantal koppelingsitems. De verschillende manieren van coderen en het gebrek aan koppelingsitems maken het koppelen van biobanken en gegevensbestanden moeilijk.

- Aanbevolen wordt de verschillende biobanken en gegevensbestanden een zelfde codering van gegevens te laten gebruiken (daarbij gebruik makend van voldoende koppelingsitems). Dit vergemakkelijkt het koppelen. Onderzocht moet worden of het mogelijk is hierbij gebruik te gaan maken van het toekomstige Burger Service Nummer (BSN). Hierbij moet in gedachten worden gehouden dat het BSN in hoge mate identificerend is.
- Om optimaal gebruik te kunnen maken van veel aanwezige informatie is het nodig dat de classificatiesystemen van huisartsen en specialisten op zeer korte termijn compatibel worden. De WHO heeft het voornemen hiertoe uitgesproken. Dit proces moet worden versneld.

Om data en gegevens over lichaamsmateriaal daadwerkelijk te kunnen vergelijken is het verder nodig over de technieken te beschikken waarmee dit kan. Bio-informatica is essentieel bij het onderzoeken van verbanden tussen gegevens.

- De *datamining*, dat wil zeggen het zoeken naar en het ontdekken van verbanden tussen verschillende gegevens over ziekten uit één of meerdere biobanken of gegevensbestanden, moet met behulp van bio-informatica worden geoptimaliseerd.

Aanbevelingen wat betreft juridische aspecten van biobanken

Het wettelijk kader voor lichaamsmateriaal dat wordt afgestaan ten behoeve van een nieuw op te zetten (nationale) biobank wordt gevormd door de *Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen*. Deze vereist dat geïnformeerde toestemming wordt gevraagd aan alle deelnemers. Wanneer gebruik wordt gemaakt van lichaamsmateriaal dat in het kader van diagnostiek of behandeling is afgenomen (restmateriaal), hangt de geldende wetgeving in belangrijke mate af van de vorm waarin het materiaal voor de biobank beschikbaar komt. Volgens het *Burgerlijk Wetboek* mag *anoniem* lichaamsmateriaal worden gebruikt voor zover de betrokkene daartegen geen bezwaar heeft gemaakt en het onderzoek met de vereiste zorgvuldigheid wordt verricht. Voor *identificerend* lichaamsmateriaal, is de uitdrukkelijke toestemming van de betrokkene vereist.

Wetgeving op het gebied van nader gebruik van *gecodeerd* restmateriaal ontbreekt echter grotendeels in Nederland. Er wordt momenteel gebruik gemaakt van de *Code Goed Gebruik*. Het is echter noodzakelijk dat er wetgeving komt op dit gebied. Het ontbreken van een juridisch kader kan nadelige gevolgen hebben. Hiernaast dwingt wetgeving alle ziekenhuizen tot het adequaat informeren van patiënten over nader gebruik van lichaamsmateriaal.

- Aanbevolen wordt invulling te geven aan het voornemen te komen tot een *Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal*.
- Voor *bestaande* biobanken moet een overgangsmaatregel van kracht worden wanneer de wZL in werking treedt.

Bij *nieuw op te zetten* biobanken met restmateriaal, is een aandachtspunt in de wZL of bij het nader gebruik van gecodeerd lichaamsmateriaal een ‘geen bezwaar’ regeling gehanteerd dient te worden of een systeem van geïnformeerde toestemming. Het merendeel van de commissie pleit voor een ‘geen bezwaar’ regeling. Enkele leden van de commissie geven de voorkeur aan een systeem van brede algemene toestemming

- Bij een ‘geen bezwaar’ regeling kan de *Code Goed Gebruik* als basis dienen. De *Code Goed Gebruik* kan op een breed draagvlak rekenen onder onderzoekers, artsen en patiënten. De code reflecteert een evenwichtige afweging van enerzijds de belangen van de individuele patiënt en anderzijds de belangen van het onderzoek dat ten goede kan komen aan de toekomstige zorg voor patiënten in het algemeen. Er is met de *Code Goed Gebruik* veel ervaring opgedaan in het veld.
- Bij geïnformeerde toestemming, acht de verkenningcommissie het zeer onwenselijk dat voor iedere nieuwe onderzoeksvraag de betrokkene of zijn familie opnieuw moet worden benaderd. Brede toestemming voor deels in de toekomst te bepalen onderzoek is verantwoord, mits voldoende waarborgen worden ingebouwd om te voorkomen dat de deelnemer nadelige gevolgen ondervindt. De deelnemer moet hiervan van tevoren schriftelijk op de hoogte worden gebracht. Indien de patiënt niet instemt, kan het lichaamsmateriaal niet worden gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek.
- Aanbevolen wordt dat in beide gevallen in alle ziekenhuizen de kwaliteit van informatieoverdracht aan de betrokkenen wordt gewaarborgd.

De deelnemer kan nadelige gevolgen ondervinden van het geven van brede toestemming of het niet aantekenen van bezwaar, wanneer er geen zorgvuldige afspraken zijn gemaakt over de terugkoppeling van eventuele bevindingen. Er kan volgens de *Code Goed Gebruik* onderscheid worden gemaakt tussen nieuwe bevindingen en toevalsbevindingen. *Nieuwe bevindingen* zijn nieuwe onderzoeksresultaten die relevant zijn op groepsniveau, maar niet zozeer voor het individu zelf. Dit betekent dat de consequenties voor de betrokkene niet met zekerheid zijn aan te geven. Er bestaat in dergelijke situaties vrijwel nooit een behandeling of een andere interventiemogelijkheid. *Toevalsbevindingen* kunnen daarentegen directe consequenties hebben voor de gezondheid van de betrokkene en hiervoor is behandeling of interventie mogelijk. De kans op toevalsbevindingen is echter minimaal.

- Het is ongewenst *nieuwe bevindingen* terug te koppelen naar de deelnemer. Zolang de bevindingen geen directe consequenties voor de betrokkene hebben, zal terugkoppeling slechts tot veel verwarring bij de betrokkene en zijn naasten kunnen leiden.
- Aanbevolen wordt *toevalsbevindingen* wel, via tussenkomst van de behandelend arts, terug te koppelen naar de deelnemer. Een speciale toevalsbevindingen-commissie of de METC kan per keer beoordelen of het terugkoppelen nodig en verantwoord is.

Een algemene biobank dient verder alleen voor wetenschappelijk onderzoek toegankelijk te zijn. Om mogelijk misbruik van genetische en medische informatie te voorkomen moet de vertrouwelijkheid ten opzichte van met name verzekeringen, maar ook overheid, justitie en politie zijn gewaarborgd. Hiertoe moeten adequate maatregelen worden getroffen.

- In de WZL moeten voldoende waarborgen worden opgenomen om te voorkomen dat de informatie uit (algemene) biobanken voor niet-onderzoeksdoeleinden beschikbaar komt.

Volgens de WGBO moeten medische dossiers in principe 10 jaar worden bewaard. Daarna mogen ze worden vernietigd. Dit vermindert tevens de bruikbaarheid van het opgeslagen lichaamsmateriaal, omdat in de praktijk voor lichaamsmateriaal vaak een vergelijkbare bewaartermijn wordt aangehouden. Er ligt momenteel een wetsvoorstel bij de Tweede Kamer waarin de bewaartermijn van tien jaar wordt verlengd tot vijftien jaar. Een nog langere bewaartermijn, zoals voorgesteld in het

advies van de Gezondheidsraad, is echter zeer wenselijk, omdat langdurig bewaarde medische dossiers en hieraan gekoppeld lichaamsmateriaal van onschatbare waarde zijn voor wetenschappelijk onderzoek naar etiologie en prognose van multifactoriële aandoeningen, inclusief de genetische effecten op medicamenteuze responsen.

- Er is op korte termijn besluitvorming nodig over een definitieve regeling die recht doet aan het advies van de Gezondheidsraad over de substantiële verruiming van bewaartermijnen van medische dossiers. Voor het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen is het van groot belang dat deze niet worden vernietigd.

Aanbevelingen voor financiering van een algemene biobank

Opzet en beheer van een algemene biobank vergt een startbudget en vervolgens langdurige financiering voor onderhoud en beheer.

- Aanbevolen wordt een gedetailleerde begroting op te stellen van de kosten die gepaard gaan met het koppelen van bestaande en toekomstige biobanken en het langdurige beheer van een algemene biobank.
- Aanbevolen wordt te inventariseren wat de mogelijkheden tot financiering zijn, op korte en lange termijn.

Nederland binnen de internationale context: aanbevelingen

Het blijkt dat er binnen Europa volop activiteiten gaande zijn, om het gebruik van gegevens en materiaal uit biobanken voor wetenschappelijk onderzoek makkelijker en sneller te laten verlopen. Verschillende oriënterende projecten en samenwerkingsverbanden zijn opgestart. De activiteiten in Nederland passen goed binnen deze context. De verschillende conclusies die op Europees niveau worden getrokken en de aanbevelingen die daaruit voortvloeien, onderbouwen de conclusies en aanbevelingen uit dit hoofdstuk van de verkenningscommissie. Een extra leerpunt dat uit verschillende Europese ervaringen voortvloeit voor Nederland, is het belang van het vertrouwen van deelnemers en publiek.

- Een communicatietraject moet worden gestart om de bevolking volledig te informeren met betrekking tot privacy en veiligheid van en zeggenschap over gegevens. Openheid is nodig om wantrouwen te voorkomen en de bereidheid tot deelname te bevorderen.

Gezien het grote aantal binnen Europa bestaande bijzondere biobanken en de inmiddels in sommige Europese landen opgezette nationale biobanken, kunnen de gegevens benodigd voor het onderzoek naar een groot aantal hoogprevalente multifactoriële aandoeningen, waarschijnlijk hieruit worden verkregen. Het is denkbaar dat door samenwerking -niet alleen binnen Nederland maar ook op Europees niveau- op korte termijn bestanden van aanzienlijke omvang gegenereerd kunnen worden (algemene biobanken), welke bruikbaar zijn voor het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen.

- Aanbevolen wordt de Nederlandse mogelijkheden voor Europese samenwerking te verkennen. Hierbij moet rekening worden gehouden met het gebrek aan Europese consensus voor het gebruik van persoonsgegevens en lichaamsmateriaal. Voortgebouwd kan worden op de ervaring met al vanuit Nederland lopende initiatieven, zoals het ‘Tubafrost-project’.

Proefprojecten om te komen tot één of meerdere algemene biobanken

Een gedeelte van bovenstaande aanbevelingen met betrekking tot vergelijkbaarheid van data en materiaal en wet- en regelgeving wordt bij voorkeur uitgewerkt in een proefproject. Door het opzetten van enkele proefprojecten kunnen wet- en regelgeving, waaronder consentprocedures, verder uitkristalliseren. Op deze wijze kunnen ook informatieleemtes worden opgevuld en overige obstakels (financieel, methodologisch, ethisch) worden geslecht. Het lanceren van enkele goed gekozen proefprojecten kan op praktische wijze de weg effenen voor het koppelen van kleinere biobanken tot enkele grotere, algemene biobanken. Probleemidentificatie en -oplossing vindt op die manier plaats in de praktijk. Hiermee kan de basis worden gelegd voor een infrastructuur ten behoeve van toekomstig onderzoek naar multifactoriële aandoeningen.

Conclusies en aanbevelingen

Het Nederlandse onderzoek aan multifactoriële aandoeningen richt zich op factoren die een rol spelen bij het ontstaan en de progressie van chronische ziekten bij de mens. Door contrasten te zoeken tussen groepen gezonde en groepen zieke personen kunnen verbanden worden gelegd tussen genen, omgevingsfactoren en ziekte. Met de publicatie van de volledige menselijke genoomsequentie en de ontwikkelingen van nieuwe *high-throughput* technieken is nu grootschalig genetisch onderzoek naar de samenstelling en functie van erfelijk materiaal mogelijk. Ook producten daarvan, zoals eiwitten en stofwisselingsproducten, kunnen sinds kort grootschalig worden onderzocht.

Voorwaarden voor het onderzoek aan multifactoriële aandoeningen zijn de beschikbaarheid van voldoende lichaamsmateriaal en aanvullende gegevens van zowel zieke als gezonde individuen, alsmede de aanwezigheid van de benodigde onderzoekstechnieken en statistische methoden (bio-informatica). Uit de verkenning blijkt dat de in kaart gebrachte ontwikkelingen, kansen en mogelijkheden bieden voor het wetenschappelijk onderzoek naar multifactoriële chronische aandoeningen in Nederland. Dit hoofdstuk geeft een samenvatting van de conclusies en aanbevelingen die in de voorafgaande hoofdstukken zijn gedaan.

Conclusions and recommendations

Dutch research into multifactorial diseases focuses on factors that play a role in causing chronic diseases in humans and in the course of such diseases. By exploring contrasts between groups of healthy and sick individuals, researchers are able to identify links between genes, environmental factors and disease. The publication of the complete human genome sequence and the development of new high-throughput techniques have made it possible to carry out large-scale genetic research into the composition and function of genetic material. It has also recently become possible to carry out large-scale studies on the products of such material, for example proteins and metabolic products. Research into multifactorial diseases depends on the availability of sufficient biological material and additional data concerning both healthy and sick individuals, as well as on the necessary research techniques and statistical methods (bioinformatics). According to the foresight study, the trends surveyed offer good opportunities for research into multifactorial chronic diseases in the Netherlands. This section summarises the conclusions and recommendations of this report.

5.1 Conclusies

5.1.1 Stand van zaken

Aan de hand van drie clusters van aandoeningen is een overzicht gegeven van de stand van zaken van het Nederlandse onderzoek aan multifactoriële aandoeningen dat gebruik maakt van grote patiëntengroepen en/of populatiecohorten. De clusters zijn:

1. Chronische aandoeningen met toenemende incidentie en prevalentie waarbij geen eenduidige uitkomstmaten in de tijd bestaan.
2. Chronische aandoeningen met een prominent mortaliteitsaspect en lange termijn effecten van behandeling.
3. Chronische aandoeningen die sterk geassocieerd zijn met een leeftijdsafhankelijke incidentie.

Voor elk van de clusters is een aantal voorbeeldaandoeningen in detail behandeld. Dit betreft de aandoeningen astma, COPD, multiple sclerose, reumatoïde artritis (cluster 1); borstkanker, lymfomen (cluster 2); de ziekte van Alzheimer (cluster 3). Dit betekent niet dat het belang van andere aandoeningen, zoals cardiovasculaire, tandheelkundige en psychiatrische aandoeningen, diabetes en nierziekten niet wordt erkend. De gekozen voorbeeldaandoeningen zijn representatief voor de drie clusters en de aanbevelingen in dit rapport gelden evenzeer voor alle andere multifactoriële aandoeningen.

Geconcludeerd wordt dat de schaalvergroting van onderzoek, die mogelijk is geworden door de ontwikkeling van *high-throughput* benaderingen, een grote stap vooruit is voor alle drie de clusters. Met name bij het kankeronderzoek (cluster 2) worden deze technologieën al veelvuldig toegepast. Door schaalvergroting kan de analyse van grote aantallen monsters simultaan en in korte tijd plaatsvinden. Op deze manier komen grote hoeveelheden gegevens beschikbaar om patiënten nauwkeurig te beschrijven. De bio-informatica, die het mogelijk maakt grote hoeveelheden gegevens te ordenen en te analyseren, draagt essentieel bij aan deze versnelling in het onderzoek. Hierdoor zal meer inzicht in de oorzaken van deze ziekten ontstaan en wordt het mogelijk diagnostische en prognostische factoren sterker mee te laten wegen in de behandeling van de verschillende patiëntencategorieën. Bij de voorbeeldaandoeningen uit clusters 1 en 3 worden *high-throughput* technologieën op minder grote schaal toegepast. De reden hiervoor is dat bij deze aandoeningen geen of weinig weefselmateriaal beschikbaar is. Soms is weefselafname namelijk sterk belastend voor de patiënt of pas mogelijk na over-

5.1 Conclusions

5.1.1 Current situation

The foresight study discusses three clusters of disorders as a means of surveying the current state of Dutch research on multifactorial diseases involving large groups of patients and/or population cohorts. The clusters are:

1. Chronic disorders that are increasing in incidence or prevalence for which no unequivocal outcome measures exist.
2. Chronic disorders that have a prominent mortality aspect and for which long-term therapeutic effects have been recorded.
3. Chronic disorders closely associated with an age-related incidence. In each of the clusters a closer look is taken at a number of example disorders.

For cluster 1 these are asthma, COPD, multiple sclerosis and rheumatoid arthritis; for cluster 2 they are breast cancer and lymphomas; and for cluster 3 Alzheimer's Disease. This does not imply that the Foresight Committee does not acknowledge the importance of other disorders, for example cardiovascular disease, dental and psychiatric disorders, diabetes and kidney disease. The example disorders are representative for the three clusters and the recommendations in this report apply equally to all other multifactorial diseases.

The Foresight Committee has concluded that the scale increase in research – which has been made possible by new high-throughput technologies – represents a huge step forward in all three clusters. These technologies have already become very common in clinical research on cancer (cluster 2). The increase in scale means that larger numbers of samples can be analysed simultaneously and without delay, so that large quantities of data become available for accurate patient descriptions. Bioinformatics, which makes it possible to organise and analyse large quantities of data, has played a crucial role in speeding up advances in research. The result will be a better understanding of the causes of these diseases and more emphasis on diagnostic and prognostic factors when treating the various patient categories. High-throughput technologies are less common in research on the example disorders in clusters 1 and 3, specifically because there is little or no relevant human tissue available. In some cases it may be highly uncomfortable for patients to donate tissue; in others, tissue can only be recovered after death. It is therefore important that any existing relevant tissue is stored in tissue banks, so that it is available for medical research.

lijden. Bij deze aandoeningen is het belangrijk dat het materiaal dat wel aanwezig is, wordt opgeslagen in weefselbanken, zodat het beschikbaar komt voor wetenschappelijk onderzoek.

Naast de aanwezigheid van voldoende menselijk lichaamsmateriaal, is een ander knelpunt dat de diagnosestelling en vastlegging van gegevens niet op een gestandaardiseerde manier plaatsvinden. Dit is voor een optimaal gebruik van weefselmateriaal in wetenschappelijk onderzoek echter wel noodzakelijk. Ook de financiering van bestaande waardevolle patiëntenpopulaties en cohorten die bijdragen aan het onderzoek naar de invloed van genen en omgevingsfactoren is een belangrijk aandachtspunt. Een potentiële bedreiging voor het onderzoek aan multifactoriële aandoeningen is dat deze populaties en cohorten in de toekomst niet kunnen worden voortgezet door het ontbreken van financiële middelen. Het gaat hier met name om het onderhoud, de dataverwerking en het databeheer van de populaties en cohorten.

5.1.2 Nieuwe kennis en technologieën

In Nederland zijn volop ontwikkelingen gaande op het gebied van *high-throughput* technologieën. Diverse *genomics*-technieken bevinden zich in verschillende fasen van toepassing in preklinisch- en klinisch onderzoek naar multifactoriële aandoeningen. Zo blijkt het belang van de al geïmplementeerde SNP-analyse al groot, zeker nu het HapMap-project eind 2005 toegankelijk is geworden voor alle onderzoekers. De CGH *micro-array* technologie wordt reeds geïmplementeerd in het klinisch kankeronderzoek en bij een aantal monogenetische aandoeningen. Verwacht wordt dat deze technologie op korte termijn verder kan worden toegepast in het genetisch onderzoek naar die multifactoriële aandoeningen waarvoor humaan cel- of weefselmateriaal beschikbaar is. Op het terrein van de *proteomics* vindt in Nederland op dit moment een inhaalslag plaats.

Voor het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen is het van groot belang de *high-throughput* technologieën geïntegreerd en grootschalig in te zetten, zodat meer inzicht kan worden verkregen in de etiologie, preventie, prognose en behandeling van de aandoeningen. Door samenwerking van de verschillende onderzoeksgroepen die zich bezig houden met de ontwikkeling en toepassing van *high-throughput* technologieën, kan een geïntegreerde toepassing van deze technologieën in het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen beter plaatsvinden. Bovendien kan op kleine schaal uitwisseling van kennis en expertise plaatsvinden. Het faciliteren van een geïntegreerde toepassing van deze technologieën in interdisciplinair onderzoek biedt voordelen ten opzichte van een separate aanpak.

In addition to the presence or absence of sufficient human biological samples, another problem is that the diagnostics and data recording methods have not been standardised. Such standardisation is, however, vital if tissue material is to be used to best advantage in scientific research. A further point to consider is the funding of existing valuable patient populations and cohorts that contribute to research on the influence of genes and environmental factors. The fact that it may not be possible to continue to track such populations and cohorts owing to a lack of funding represents a potential threat to research on multifactorial diseases. In particular, such funding supports the associated updating, data processing and data management.

5.1.2 New expertise and new technologies

Major advances are being made in the Netherlands in high-throughput technologies. At the moment, a range of genomics techniques are in different phases of application in pre-clinical and clinical research on multifactorial diseases. One example that has already been implemented is SNP analysis, which has become particularly important since late 2005, when data from the HapMap Project became accessible to all researchers. CGH micro-array technology is already being implemented in clinical cancer research and for a number of monogenetic disorders. The expectation is that this technology will soon be ready for implementation in genetic research on multifactorial diseases for which human cellular or tissue material is available. The Netherlands is currently making up for lost ground in the field of proteomics.

In order to acquire a better understanding of the aetiology, prevention, prognosis and treatment of multifactorial diseases, it is important to make combined, large-scale use of high-throughput technologies. Collaboration between the various research groups involved in developing and applying these technologies will make it easier to combine them in the research on multifactorial diseases. Such collaboration will also encourage individual researchers to share their knowledge and expertise. Encouraging the combined application of these technologies in interdisciplinary research is preferable to approaching them separately. The deployment of high-throughput technologies in biomedical research on multifactorial diseases depends, amongst other things, on the availability and quality of human tissue. The fact that relatively well characterised clinical samples are available in the Netherlands makes the successful application of these technologies possible. Crucially, this will require all samples to be stored in an identical manner. In addition, when high-throughput technologies are used, the processing and analysis of the material must be standardised and computerised.

Belangrijke voorwaarden voor de inzet van *high-throughput* technologieën in biomedisch onderzoek naar multifactoriële aandoeningen zijn de beschikbaarheid en kwaliteit van weefselmateriaal. Juist omdat in Nederland relatief goed gekarakteriseerd klinisch humaan materiaal voorhanden is, is een succesvolle toepassing van deze technologieën mogelijk. Van essentieel belang hiervoor is dat het materiaal op een identieke wijze wordt opgeslagen. Daarnaast is het van groot belang de verwerking en analyse van materiaal met behulp van *high-throughput* technologieën te standaardiseren en te automatiseren.

De inzet van bestaande *high-throughput* technologieën in het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen is vooralsnog een kostbare aangelegenheid en alleen mogelijk met een adequate financiering. Met de huidige financiering van onderzoek (relatief veel salariskosten en weinig bench-fee) is een grootschalige inzet van *high-throughput* technologieën te beperkt mogelijk, gezien het gegeven dat deze geavanceerde technologieën hoge kosten met zich meebrengen en er grote aantallen monsters worden onderzocht. De financieringsvorm zal dan ook moeten worden aangepast om te voorkomen dat Nederland in vergelijking met het buitenland achterloopt op het gebied van wetenschappelijk onderzoek naar multifactoriële aandoeningen.

Nederland is druk bezig een inhaalslag te maken op het gebied van de bio-informatica. Opleidingen op dit terrein zijn geïnitieerd en financiering is hiervoor beschikbaar gesteld. Het is van groot belang deze initiatieven te continueren, omdat de bio-informatica in de verwerking en interpretatie van *high-throughput* gegevens een cruciale rol speelt.

5.1.3 Biobanken

Een belangrijke voorwaarde voor het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen en het gebruik van de verschillende *genomics*-technologieën is de aanwezigheid van goed gedocumenteerde, kwalitatief hoogstaande collecties van DNA en lichaamsmateriaal van grote aantallen personen (zowel patiënten als gezonde vrijwilligers), gekoppeld aan de medische geschiedenis, gezondheidstoestand, levensstijl en levenscondities, ook wel biobanken genaamd. Er is om statistische redenen materiaal nodig van grote groepen mensen, omdat het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen zich richt op de invloed van meerdere genen op het ontstaan van een ziekte in interactie met verschillende omgevingsfactoren. Bovendien is het belangrijk dat deze personen in de tijd worden gevolgd. Om het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen mogelijk te maken is er dus behoefte aan één of meerdere breed toegankelijke biobanken in Nederland. Het is dus van belang in Nederland te komen tot algemene biobanken, die materiaal en gegevens bevatten van een deel van de bevolking en zich niet beperken tot één

Using existing high-throughput technologies in research on multifactorial diseases is still an expensive affair and only possible with adequate funding. The current research funding system (which involves relatively large salary costs and low bench fees) limits the large-scale deployment of high-throughput technologies, as such advanced technologies are hugely expensive and involve the analysis of large numbers of samples. The funding system will therefore need to be modified if the Netherlands is to avoid falling behind other countries with respect to research on multifactorial diseases.

The Netherlands is making up for lost ground in the field of bioinformatics. Bioinformatics training programmes have now been set up and the related funding has been made available. It is essential that such initiatives should be continued, as bioinformatics plays a key role in the processing and interpretation of high-throughput data.

5.1.3 Biobanks

One important criterion for research on multifactorial diseases and the use of the various genomics technologies is the presence of properly documented, good-quality collections of DNA and biological samples taken from large numbers of people (both patients and healthy volunteers), linked to their medical histories, state of health, lifestyle and living conditions. Such collections are known as biobanks. It is particularly important for statistical purposes to have material taken from large groups of people because research on multifactorial diseases explores how multiple genes influence the development of a disease in interaction with various environmental factors. It is also important to track these persons over the course of time. To make research on multifactorial diseases possible, then, one or more generally accessible biobanks are needed in the Netherlands. Therefore, general biobanks that contain biological samples and data taken from parts of the population and that are not restricted to a single disorder are needed. It is not, however, necessary to set up a national biobank with the aim of covering a representative part of the population or the population as a whole.

In order to create general biobanks, the use of the existing biobanks and databases must be optimised, and it must be made possible to link them to one another and to newly developed hypothesis-driven biobanks. New biobanks are needed to collect information that is not available in the existing ones. The new biobanks can also facilitate research on common risk factors for various diseases. Any future biobanks must be set up in such a way that the information is available to other researchers.

ziekte. Er is geen noodzaak voor het opzetten van een nationale biobank die beoogt een representatief deel van de bevolking, of de gehele bevolking, te beslaan.

Om te komen tot algemene biobanken is het noodzakelijk het gebruik van bestaande biobanken en gegevensbestanden te optimaliseren en moet het mogelijk worden deze te koppelen met elkaar en met nieuw op te zetten, hypothese gedreven biobanken. Nieuwe biobanken zijn nodig om informatie te vergaren die niet beschikbaar is in bestaande biobanken. Ook kunnen nieuwe biobanken het onderzoek naar gemeenschappelijke risicofactoren voor verschillende ziekten mogelijk maken. Een voorwaarde voor het opzetten van toekomstige biobanken moet zijn dat de informatie toegankelijk is voor andere onderzoekers.

Een in het kader van deze verkenning uitgevoerde inventarisatie heeft aangetoond dat er in Nederland goede mogelijkheden bestaan voor het koppelen van biobanken en gegevensbestanden. De verkenningscommissie heeft uit deze inventarisatie geconcludeerd dat de betrokken onderzoekers in de meeste gevallen hiertoe bereid zijn en dat het technisch mogelijk is om de gegevens en het materiaal met andere wetenschappers te delen. Verder is gebleken dat grote bestaande bestanden, zoals het landelijk pathologisch archief, PALGA, en het bestand van het hielprikscreeningsprogramma bij het RIVM, veel beter kunnen worden gebruikt bij het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen, evenals bestaande cohorten en patiëntenbestanden en registraties van huisartsen en specialisten.

Op het moment dat biobanken worden gekoppeld, is het noodzakelijk dat materiaal en gegevens vergelijkbaar zijn. Standaardisatie is dus van groot belang. De klinische parameters en omgevingsfactoren worden nu zeer verschillend geregistreerd in de verschillende biobanken. Ook de opslag van het lichaamsmateriaal en de hierbij behorende gegevens verschilt voor de bestaande biobanken.

Er moet verder voldoende aandacht worden besteed aan juridische en ethische aspecten betreffende de opslag en het gebruik van materiaal en gegevens uit bestaande en toekomstige biobanken. Wetgeving moet erin voorzien dat wetenschappers optimaal gebruik kunnen maken van de biobanken, maar dat tevens de privacy en zeggenschap van de donor gewaarborgd blijven.

Daarnaast zijn langdurige financiering van een algemene biobank en de publieke opinie ook belangrijke aandachtspunten. Tenslotte zijn er binnen Europa volop activiteiten gaande, om het gebruik van gegevens en materiaal uit biobanken voor wetenschappelijk onderzoek makkelijker en sneller te laten verlopen. Verschillende oriënterende projecten en samenwerkingsverbanden zijn opgestart. De activiteiten in Nederland passen goed binnen deze context en de mogelijkheden tot Europese samenwerking moeten worden onderzocht.

A survey conducted within the context of this foresight study has shown that there are good prospects in the Netherlands for linking biobanks and databases. The Foresight Committee has concluded that most of the researchers involved are prepared to undertake such a project and that it is technically feasible to share data and material with other researchers. It has also become clear that much better use can be made of existing databases in research on multifactorial diseases, for example the national histopathology and cytopathology network and registry (PALGA) and the PKU screening programme database of the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). The same holds true for existing cohorts, patient databases, and general practitioner and specialist records. If biobanks are to be linked, the biological material and data must be comparable. Standardisation is therefore highly important. At present, the methods used to record the clinical parameters and environmental factors differ considerably from one biobank to the other. That is also true of the way biological samples and the related data are stored.

In addition, it is important to consider the legal and ethical aspects involved in storing and using biological samples and data from existing and future biobanks. The law must ensure that researchers can make maximum use of the biobanks while at the same time ensuring donor privacy and consent. Other important points to consider are the long-term funding of a general biobank and the public opinion.

Finally, a whole series of activities are being carried out in Europe to facilitate the use of biobank data and biological samples for scientific research. Various exploratory projects and partnerships have already been set up. The activities undertaken in the Netherlands fit into this context and opportunities for European collaboration should be explored.

The following requirements must be met in order to link existing and future biobanks and databases and optimise their use:

- Access to large existing biobanks must be increased and their utility improved.
- Data and material from existing and future biobanks must be comparable. In order to link patient and population cohorts and biobanks, the following must be standardised:
 - phenotyping (clinical characterisation) of the biobank participants
 - registration of environmental factors in the biobanks
 - quality of the storage of biological samples in the biobanks
 - data storage method in the biobanks.

Om bestaande en toekomstige biobanken en gegevensbestanden te koppelen en optimaal gebruik hiervan mogelijk te maken, moet worden voldaan aan de volgende voorwaarden:

- Betere toegankelijkheid en bruikbaarheid van de grote bestaande biobanken.
- Vergelijkbaarheid van data en materiaal uit bestaande en toekomstige biobanken. Teneinde koppeling met patiënten- en populatiecohorten en biobanken mogelijk te maken is standaardisatie nodig van:
 - fenotypering (klinische karakterisering) van de deelnemers in de biobanken
 - registratie van omgevingsfactoren in de biobanken
 - kwaliteit van de opslag van biologische materialen in de biobanken
 - wijze van opslag van data in de biobanken.
- Helderheid wat betreft juridische en ethische aspecten.
- Financiering voor opzet en onderhoud.
- Goede voorlichting aan het publiek.
- Europese samenwerking.

5.2 Aanbevelingen

Nieuwe kennis en technologieën

De verkenningscommissie beveelt de ministers van OCW, VWS en EZ aan maatregelen te nemen gericht op de ontwikkeling, de evaluatie en de implementatie van geavanceerde high-throughput technologieën ter verbetering van de Nederlandse positie in het internationale veld.

ZonMw en het Nationaal Regie-orgaan Genomics wordt aanbevolen het gecombineerde gebruik van verschillende high-throughput technologieën in het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen te bevorderen.

Hiervoor is het noodzakelijk dat een goede infrastructuur wordt opgezet, waarbij een geïntegreerde toepassing van deze technologieën wordt gefaciliteerd op nationaal en/of internationaal niveau.

Het is gewenst dat de ministers van OCW en VWS de toepassing van geavanceerde technologieën in prekliniek en kliniek bevorderen.

Daarvoor is het nodig translationeel onderzoek, waarbij basale genomics-onderzoekers met epidemiologisch en klinisch onderzoekers samenwerken, te stimuleren.

- The legal and ethical aspects must be clarified.
- Funding must be available for start-up and maintenance.
- The public must be properly informed.
- European collaboration must be encouraged.

5.2 Recommendations

New expertise and new technologies

The Foresight Committee advises the Minister of Science, the Minister of Health and the Minister of Economic Affairs to take steps to ensure the development, evaluation and implementation of advanced high-throughput technologies in order to improve the international position of the Netherlands.

The Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw) and the Netherlands Genomics Initiative should promote the combined use of various high-throughput technologies in research on multifactorial diseases.

This will require setting up a proper infrastructure that will facilitate the integrated application of these technologies at national and/or international level.

The Minister of Science and the Minister of Health should promote the use of advanced technologies in pre-clinical and clinical research.

They will need to encourage translational research in which genomics researchers collaborate with epidemiologists and clinical researchers.

The Netherlands Organisation for Health Research and Development, the Netherlands Genomics Initiative and charitable funds should continue to fund research that uses high-throughput technologies to study multifactorial diseases, and they should furthermore increase the amount of funding provided.

Such funding is required if researchers are to continue to acquire a better understanding of the aetiology, prognosis and treatment of these disorders and the related applications.

It is important for the National Genomics Initiative and the universities to make a substantial (sustained) investment in bioinformatics and in education in this field.

The practice of data-mining – which makes use of bioinformatics to explore and uncover links between different disease-related data in one or more biobanks or databases – should be optimised.

Het is noodzakelijk dat ZonMw, het Nationaal Regie-orgaan Genomics en de charitatieve fondsen de financiering van onderzoek naar multifactoriële aandoeningen met behulp van high-throughput technologieën continueren en uitbreiden.

Dit is een voorwaarde om verdere vooruitgang te boeken in de kennis en toepassing op het gebied van etiologie, prognose en behandeling van deze aandoeningen.

Het is belangrijk dat het Nationaal Regie-orgaan Genomics en de universiteiten krachtig (blijven) investeren in de bio-informatica en opleidingen daarvoor.

Datamining, het met behulp van bio-informatica zoeken naar en het ontdekken van verbanden tussen verschillende gegevens over ziekten uit één of meerdere biobanken of gegevensbestanden, moet worden geoptimaliseerd.

Biobanken

De verkenningscommissie beveelt de ministers van OCW, VWS en EZ aan actief een proces te bevorderen waardoor in Nederland één of meerdere algemene biobanken worden opgezet, die materiaal en gegevens bevatten van een deel van de bevolking en zich niet beperken tot één ziekte.

- Om te komen tot algemene biobanken is het noodzakelijk het gebruik van bestaande biobanken en gegevensbestanden te optimaliseren en deze te koppelen met elkaar en met nieuw op te zetten biobanken.
- Om te komen tot zo volledig mogelijke algemene biobanken is het nodig hypothese gedreven biobanken nieuw op te zetten. Zo kan informatie worden vergaard die niet beschikbaar is in bestaande biobanken.

Het is noodzakelijk dat de ministers van VWS en OCW en de onderzoeksinstituten bevorderen dat bestaande biobanken beter toegankelijk en bruikbaar worden gemaakt.

- Voor wat betreft het bestand van het hieprikscreeningsprogramma wordt aanbevolen dat het RIVM een pilotstudie uitwerkt waar in toestemming wordt gevraagd het materiaal en de gegevens voor een langere periode, bij voorkeur tot 100 jaar na geboorte, te bewaren ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek.
- Het is gewenst dat de pathologielaboratoria er zorg voor dragen dat uitbreiding en verbetering van de koppelingsmogelijkheden van PALGA met andere databanken plaatsvindt.
- Het wordt aanbevolen dat de pathologielaboratoria extra weefselmateriaal dat overblijft na diagnostiek of behandeling (restmateriaal) overhevelen naar regionale weefselbanken bij de academische centra. Het materiaal zou

Biobanks

The Foresight Committee advises the Minister of Science, the Minister of Health and the Minister of Economic Affairs to actively promote the setting up of one or more general biobanks in the Netherlands that contain biological samples and data taken from parts of the population and that are not restricted to a single disorder.

- In order to create general biobanks, the use of the existing biobanks and databases must be optimised and they must be linked to one another and to newly developed hypothesis-driven biobanks.
- In order to ensure that the general biobanks are as complete as possible, it will be necessary to set up new hypothesis-driven biobanks that make it possible to collect information not available in existing biobanks.

The Minister of Health, the Minister of Science and research institutions should ensure that existing biobanks become more accessible and workable.

- With respect to the existing PKU screening programme database, the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) is advised to set up a pilot study and request parents' consent for the long-term storage of material and data (preferably for up to 100 years following a child's birth) for research purposes.
- Pathology laboratories should see that the links between PALGA and other databases are expanded and improved.
- Pathology laboratories are advised to transfer any residual tissue samples left over after diagnosis or treatment to regional tissue banks at the academic centres. The material could be "donated" virtually to the national tissue archive, unless the patient in question explicitly objects. It is of national importance to set up a tissue bank for the long-term storage of residual tissues.
- The Minister of Health should encourage different biobanks and databases to use the same coding system (one that makes use of a sufficient number of linking items) in order to prevent false positive links, and furthermore persuade the research institutions to provide the necessary supervision. Consideration must be given to whether the Citizen Service Number can be used for this purpose.
- The managers of existing biobanks must be persuaded of the usefulness and necessity of making data and biological samples available and accessible to researchers.

virtueel kunnen worden 'gedoneerd' aan het nationale weefselarchief, tenzij de patiënt daar expliciet bezwaar tegen maakt. Een weefselbank waar rest-materiaal langdurig wordt opgeslagen is van nationaal belang.

- Het is gewenst dat de minister van vws bevordert dat verschillende biobanken en gegevensbestanden een zelfde codering gebruiken (gebruik makend van voldoende koppelingssystemen), om foutpositieve koppelingen te voorkomen en dat de onderzoeksinstellingen hierop toezien. Onderzocht moet worden of het mogelijk is hierbij gebruik te maken van het toekomstige BSN.
- Het is nodig de beheerders van bestaande biobanken te overtuigen van nut en noodzaak van het beschikbaar stellen en toegankelijk maken van gegevens en lichaamsmateriaal voor onderzoekers.

Het is gewenst dat de ministers van OCW en vws stimuleren dat standaardisatie plaatsvindt van fenotypering en dat registratie en opslag van data en biologisch materiaal plaatsvindt in bestaande en toekomstige biobanken.

- In de huisartsen- en specialistenpraktijken, zowel in academische als in perifere medische centra, dient een goede fenotypering en registratie plaats te vinden op een gestandaardiseerde manier. Dit betreft zowel de diagnosestelling als het vervolgonderzoek en behandeling. Het toekomstige EPD kan bijdragen aan standaardisering van registratie en beschikbaarheid geven van longitudinale en integrale gegevens van de patiënt.
- Het is noodzakelijk dat klinici, wetenschappers en patiëntenorganisaties per multifactoriële aandoening een minimale dataset voor fenotypering vaststellen.
- Het is essentieel dat de classificatiesystemen van huisartsen en specialisten op zeer korte termijn compatibel worden. De WHO heeft het voornemen hiertoe uitgesproken. Het is gewenst dat de minister van vws zijn invloed aanwendt, opdat dit snel wordt gerealiseerd.
- De Nederlandse Vereniging voor Pathologie wordt aanbevolen te bevorderen dat pathologen tot een standaard histopathologische fenotypering komen. De door deze Vereniging opgestelde protocollen kunnen hier behulpzaam bij zijn.
- Het is noodzakelijk dat de pathologielaboratoria duidelijke minimumeisen voor de opslag van lichaamsmateriaal opstellen en de condities waaronder dit dient te gebeuren. Dit is uitermate relevant voor de analyse van weefsels met *high-throughput* technieken.

The Minister of Science and the Minister of Health should encourage standardisation with respect to the phenotyping, registration and storage of data and biological material in existing and future biobanks.

- Proper phenotyping and registration should take place according to a standardised method in general and specialist medical practices, whether at university or peripheral medical centres. Diagnostics and follow-up tests and treatment should all be standardised. The future Electronic Patient Dossier may help to standardise the registration and availability of patients' longitudinal and integral data.
- Clinicians, researchers and patient organisations should define a minimum data set for phenotyping for each multifactorial disorder.
- It is vital that the classification systems used by general practitioners and specialists are made compatible as soon as possible. The World Health Organisation has proposed that this should be done. The Minister of Health should use his influence to ensure that such compatibility is quickly achieved.
- The Netherlands Association for Pathology is advised to encourage pathologists to develop standard histopathological phenotyping. The protocols drawn up by the Association may be of help in this respect.
- Pathology laboratories must draw up clear minimum requirements for storing biological material and the related storage conditions. Such requirements are highly relevant for the analysis of tissues by means of high-throughput techniques.

The Minister of Health is advised to follow up on the intention to draft a Dutch Human Tissue Act (wZL).

The Foresight Committee recommends the following with respect to the substance of such an Act:

- A transitional measure should be put into place for existing biobanks.
- As to whether a 'no objection' rule or a system of 'informed consent' should be applied in the case of the secondary use of coded residual human tissue in new biobanks, the majority of the Foresight Committee members prefers a 'no objection' rule. The quality of the information transfer to those involved must be ensured in all hospitals.
 - Should a 'no objection' rule be selected, the Committee recommends using the Code for Proper Secondary Use of Human Tissue (*Code Goed Gebruik*) as a basis. The Code considers the interests of individual patients on the one hand and the interests of research on the other, the lat-

De minister van VWS wordt aanbevolen invulling te geven aan het voornemen te komen tot een Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal.

Aanbevelingen voor de invulling van de wZL zijn:

- Voor bestaande biobanken moet een overgangsmaatregel worden getroffen.
- Ten aanzien van de vraag of bij het nader gebruik van gecodeerd lichaamsmateriaal ten behoeve van nieuw op te zetten biobanken een ‘geen bezwaar’ regeling of een systeem van geïnformeerde toestemming gehanteerd dient te worden, kiest de verkenningscommissie in meerderheid voor een ‘geen bezwaar’ regeling. De kwaliteit van informatieoverdracht aan de betrokkenen moet in ieder geval worden gewaarborgd in alle ziekenhuizen.
 - Bij een ‘geen bezwaar’ regeling wordt aanbevolen de *Code Goed Gebruik* als basis te laten dienen. De Code reflecteert een evenwichtige afweging van enerzijds de belangen van de individuele patiënt en anderzijds de belangen van het onderzoek dat ten goede kan komen aan de toekomstige zorg voor patiënten in het algemeen. De *Code Goed Gebruik* kan op een breed draagvlak rekenen onder onderzoekers, artsen en patiënten. Er is met de *Code Goed Gebruik* veel ervaring opgedaan in het veld.
 - Bij ‘geïnformeerde toestemming’ is het zeer onwenselijk dat voor iedere nieuwe onderzoeksvraag de betrokkene of zijn familie opnieuw benaderd zou moeten worden. Brede toestemming voor deels in de toekomst te bepalen onderzoek is verantwoord, mits voldoende waarborgen worden ingebouwd om te voorkomen dat de deelnemer nadelige gevolgen ondervindt. Indien de patiënt niet instemt, kan het lichaamsmateriaal niet worden gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek.
- *Toevalsbevindingen* (die directe consequenties hebben voor de gezondheid van de betrokkene en waarvoor behandeling of interventie mogelijk is), moeten via tussenkomst van de behandelend arts worden teruggekoppeld naar de deelnemer. Een speciale toevalsbevindingencommissie of de METC kan per keer beoordelen of het terugkoppelen nodig en verantwoord is.
- Ontraden wordt *nieuwe bevindingen* (die relevant zijn op groepsniveau, maar niet zozeer voor het individu zelf), terug te koppelen naar de deelnemer.
- In de wZL moeten voldoende waarborgen worden opgenomen om te voorkomen dat de informatie uit (algemene) biobanken voor niet-onderzoeksdoeleinden beschikbaar komt.

ter having potential benefits for future general patient care. The Code has considerable support among researchers, physicians and patients and has been already been used extensively in the field.

- Should the ‘informed consent’ option be selected, then it would be most undesirable to have to approach the donor or his/her family for every new research proposal. Obtaining the general consent of participants to use human tissue in present and future research is acceptable if sufficient guarantees can be given that such use will not be to their detriment. If the patient refuses consent, the biological material cannot be used for scientific research.
- ‘Chance findings’ (that have direct consequences for the participant’s health and for which treatment or intervention is available) should be communicated to the participant via the acting physician. A special chance findings committee or the Committee on Medical Ethics (METC) can determine on a case-by-case basis whether it is necessary or sensible to communicate a chance finding to the participant.
- It is not advisable for ‘new findings’ (relevant at group level but not for the individual) to be communicated to the participant.
- The WZL should include sufficient guarantees that information from biobanks will not be made available for non-research purposes.

The Minister of Health should decide shortly on a conclusive regulation that reflects the Health Council’s recommendation to substantially increase the maximum retention period for medical data.

The Minister of Science and the Minister of Health should ensure that sufficient funding becomes available to set up and maintain general biobanks.

- The Committee advises drawing up a detailed budget of the costs associated with linking existing and future biobanks and the long-term management of general biobanks.
- The Committee also recommends surveying the various short-term and long-term funding options.

The Minister of Health should encourage a communication campaign informing the public about all the relevant aspects of biobanks, including privacy and data security. Openness is necessary to prevent mistrust and to encourage participation.

Het is noodzakelijk dat de minister van VWS op korte termijn besluit over een definitieve regeling, die recht doet aan het advies van de Gezondheidsraad, over de substantiële verruiming van bewaartermijnen van medische dossiers.

Het is gewenst dat de ministers van OCW en VWS er zorg voor dragen dat voldoende financiering beschikbaar is voor de opzet en het onderhoud van algemene biobanken.

- Aanbevolen wordt een gedetailleerde begroting op te stellen van de kosten die gepaard gaan met het koppelen van bestaande en toekomstige biobanken en het langdurige beheer van algemene biobanken.
- Aanbevolen wordt te inventariseren wat de mogelijkheden tot financiering zijn, op korte en lange termijn.

Het is nodig dat de minister van VWS bevordert dat een communicatietraject wordt ingezet om de bevolking te informeren over alle relevante aspecten omtrent biobanken, waaronder privacy en veiligheid van gegevens.

Openheid is nodig om wantrouwen te voorkomen en de bereidheid tot deelname te bevorderen.

Het is gewenst dat de ministers van OCW en VWS de Nederlandse mogelijkheden voor Europese samenwerking verkennen.

Hierbij moet rekening worden gehouden met het gebrek aan Europese consensus voor het gebruik van persoonsgegevens en lichaamsmateriaal. Er kan worden voortgebouwd op de ervaring met al vanuit Nederland lopende initiatieven, zoals het ‘Tubafrost-project’. Dit project behelst het opzetten van een database met informatie van tumorweefselbanken aanwezig op pathologieafdelingen van academische ziekenhuizen in Europa.

Het is gewenst dat de ministers van VWS, OCW en EZ financiën beschikbaar stellen aan ZonMw en/of het Nationaal Regie-orgaan Genomics om enkele proefprojecten te starten, waarin een gedeelte van bovenstaande aanbevelingen met betrekking tot vergelijkbaarheid van data en materiaal en wet- en regelgeving in praktijk wordt gebracht.

Door het opzetten van enkele proefprojecten kunnen wet- en regelgeving, waaronder consentprocedures, verder uitkristalliseren. Op deze wijze kunnen ook informatieleemtes worden opgevuld en overige obstakels worden geslecht (financieel, methodologisch, ethisch). Het lanceren van enkele goed gekozen proefprojecten kan op praktische wijze de weg effenen voor het koppelen van kleinere biobanken tot enkele grotere, algemene biobanken. Probleemidentificatie en –oplossing vindt op die manier plaats in de praktijk en kan onder

The Minister of Science and the Minister of Health should explore the possibilities for Dutch cooperation at European level.

In doing so, they should consider the lack of European consensus with respect to using personal data and human biological material. Existing initiatives spear-headed by the Netherlands, for example the TuBaFrost Project, can offer the necessary experience on which to build. This project involves setting up a database collecting the information of human tumour frozen tissue banks at the pathology departments of university hospitals in Europe.

The Minister of Health, the Minister of Science and the Minister of Economic Affairs should make funding available to the Netherlands Organisation for Health Research and Development and/or the Netherlands Genomics Initiative to start up a number of pilot projects implementing the foregoing recommendations concerning the comparability of data and material and the necessary legislation and regulations.

By setting up a number of pilot projects, it will be possible to explore the necessary legislation and regulations, including the consent procedures, fill in gaps in information, and overcome other obstacles (financial, methodological, ethical). Launching a number of well-chosen pilot projects is a practical way of ensuring that smaller biobanks will be linked to form a number of larger, general biobanks. Problems can be identified and solved in practice, with the outcomes being disseminated among stakeholders. All this will help to build the foundations of an infrastructure for future research on multifactorial diseases.

Researchers can be invited to link existing biobanks via a call for proposals. The calls can be issued by the Netherlands Organisation for Health Research and Development and/or the Netherlands Genomics Initiative. The most promising projects will be selected from those submitted. It is important that the outcomes of the projects will be accessible to everyone in the Netherlands.

belanghebbenden worden verspreid. Hiermee kan de basis worden gelegd voor een infrastructuur ten behoeve van toekomstig onderzoek naar multifactoriële aandoeningen.

Onderzoekers kunnen via een *call for proposals* worden uitgenodigd tot het koppelen van bestaande biobanken. ZonMw en/of het Nationaal Regie-orgaan *Genomics* kunnen de *calls* uitzetten. Uit de reacties worden de meest kansrijke projecten gekozen. Het is hierbij van belang dat de uitkomsten van de projecten toegankelijk zijn voor iedereen in Nederland.

Literatuur

- Akker, M. van den et al. (2004). *General Practice, a gold mine for research. Data and scientific use of the Registration Network Family Practices*, Unigraphic: Universiteit Maastricht.
- Barbour, V. (2003). UK biobank: a project in search of a protocol? *The Lancet*, 361, 1734-1738.
- Boggs S.E. (2004). Protein profiling in respiratory disease: techniques and impact. *Expert Rev Proteomics*, 1, 29-36.
- Boom, S. van & Most, W. (2005). Proteomics, van techniek tot inzicht. *Mediator*, 3, jaargang 16, 6-7.
- Brookes, A.J. & Prince, J.A. (2005). Genetic association analysis: lessons from the study of Alzheimer's disease. *Mutation Research*, 573 (1-2), 152-159.
- Bouter, L.M. & Van Dongen, M.C.I.M. (2000, vierde herziene druk). *Epidemiologisch onderzoek; opzet en interpretatie*. Bohn Stafleu Van Loghum bv.
- Bovenberg J.A. (2006). *Propertyrights in blood, genes and data; naturally yours?* Leiden/Boston: Brill/Martinus Nijhoff Academic Publishers.
- Bovenberg, J.A. (2005). Bloed, zweet en subsidies; honest Jim en het databank-enrecht. *Genomics, Policy and Society*, vol. 1, no. 2.
- Bovenberg, J.A. (2004). Lessen uit het buitenland voor een algemene biobank in Nederland. *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht*, 79, 330-342.

- Bovenberg, J.A. (2004) Rol biobank in gezondheidsonderzoek onderzocht. *Conceptuur*, 39, 14-16.
- Breekveldt, J. (2002). Teleurstellend onderzoek redden met meer privacyschending? *BioBrief*, 10, 13-14.
- Dekkers, W., Olde Rikkert, M. & Vorm, A. van der (2004). Ethische aspecten van genetisch onderzoek naar de ziekte van Alzheimer. *Ethische Perspectieven*, 14 (3), 352-357.
- Dondorp, W.J. (2003). Biobanken voor medisch wetenschappelijk onderzoek: ethische en juridische aspecten. *Graadmeter*, 5, 14-20.
- Dute, J.C.J. (2004). Nieuwe ontwikkelingen, nieuwe vragen. Biobanken in IJsland, Engeland en Nederland, *Nieuwsbrief Nederlandse Vereniging voor Bio-ethiek*, 11, 8-9.
- European Biobank Maastricht (2003). *Reglement Europese Biobank Maastricht*.
- Federatie van medisch wetenschappelijke verenigingen (2002). *Code Goed Gebruik*.
- Forum Biotechnologie en Genetica, werkgroep Biobanken (2004). *Signalement Biobanken*, 1-23.
- Gezondheidsraad (2004). Persbericht *Wetswijziging nodig om verlies van patiëntengegevens te voorkomen*.
- Godard, B. et al. (2003). Data storage and DNA banking for biomedical research: *informed consent*, confidentiality, quality issues, ownership, return of benefits. A professional perspective. *European journal of human genetics*, 11, Suppl. 2, S88-S122.
- Goldstein, D.B. & Cavalieri G.L. (2005). Understanding human diversity. *Nature*, 437, 1241-1242.
- Guezennec, X. et al. (2005). Targeted discovery tools: proteomics and ChIP-on-chip. *BJU int.* 96, suppl. 2, 16-22.
- Harris, J. (2003). *Biobanks: Ethical and social issues; implications for donors and the population in general*. Paper prepared for the joint event with the Human Genetics Commission and the German National Ethics Council at the British Embassy, 1-6.
- Herman, J.G. et al. (1996) Methylation-specific PCR: a novel PCR assay for methylation status of CpG islands. *Proceedings of the National Academy of Science*, 93, 9821-26.
- Hirtzlin, I. et al. (2003). A empirical survey on biobanking of human genetic material and data in six EU countries. *European journal of human genetics*, 11, 475-488.
- Hoheisel, J.D. (2006). Microarray technology: beyond transcript profiling and genotype analysis. *Nat. Rev. Genet.*, 7, 200-210.

- Hoogendoorn, W.E., Casparie, M.K. & Leeuwen, F.E. van (2005). Snelle signalering van nieuwe patiënten met kanker via het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) zodat tumormateriaal kan worden ingevroren voor moleculair-epidemiologisch onderzoek. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 149, 2222-2227.
- Ioannidis, J.P.A. (2005). Microarrays and molecular research: noise discovery? *The Lancet*, 365, 454-455.
- Kallioniemi, A. (2002) Molecular signatures of breast cancer – predicting the future. *New England journal of medicine*, 347, no. 5, 2067-2068.
- Klijn, J.G.M. & Vries, E.G.E. de (2005) De waarde van genexpressieprofielen vastgesteld met microarrays voor het individualiseren van adjuvante therapie bij patiënten na chirurgische behandeling wegens mammacarcinoom. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 149 (12), 618-622.
- Knoppers, B.M. & Chadwick, R. (2005). Human genetics research: emerging trends in ethics. *Nat. Rev. Genet*, 6, 76-79.
- KWF kankerbestrijding (2004). *Kanker in Nederland; trends, prognoses en implicaties voor zorgvraag*. Van den Boogaard Oisterwijk bv.
- Lin, Z., Owen, A.B. & Altman R.B. (2004). Genomic research and human subject privacy. *Science*, 305, 183.
- Löwenberg, B., Delwel, H.R. & Valk P.J.M. (2005). Diagnostiek van acute myeloïde leukemie in een stroomversnelling door toepassing van DNA-microarrays. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 149 (12), 623-625.
- McKhann, G. et al. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34 (7), 939-944.
- Merali, Z. & Giles, J. (2005) Special report: Databases in peril. *Nature*, 435, 1010-1011.
- Michiels, S., Koscielny, S. & Hill, C. (2005) Prediction of cancer outcome with microarrays: a multiple random validation strategy. *The Lancet*, 365, 488-492.
- Nationaal Regie-Organ *Genomics* (2002). *Strategisch Plan 2002-2006*, 1-13.
- Norwegian University of Science and Technology (2004). *Health Surveys and Biobanking. A foresight analysis towards 2020*. Report Medical Technology.
- NWO-KNAW commissie voor de positiebepaling van de bioinformatica in Nederland (2002). *De toekomst van de bioinformatica in Nederland* (position paper).
- Ong, S.E. et al. (2002). Stable isotope labelling by amino acids in cell culture, SILAC, as a simple and accurate approach to expression proteomics. *Molecular & Cellular Proteomics*, 1(5), 376-86.

- Parliamentary Office of Science and technology (2002). The UK biobank, *Post-note*, 180, 1-4.
- Pinkhof, H. (1998, tiende, herziene en uitgebreide druk). *Geneeskundig woordenboek*. Bohn Stafleu Van Loghum.
- Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (2003). *Langer gezond leven; ook een kwestie van gezond gedrag* (preventienota).
- Pronk, E. (2005). Epigenetica en ziekte. *Medisch Contact*, 31/32, 60e jaargang, 1266-68.
- Pouw Kraan, C.T.M., Dijkstra C.D. van der & Verweij, C.L. (2005). Moleculaire ontrafeling van ziekte met DNA-microarrays. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 149 (12), 626-631.
- Raad voor gezondheidsonderzoek (2002). *Advies Nieuwe toepassing van genetische kennis in de gezondheidszorg: welke kennis is nodig?* Advies 35.
- Recommendations of the European Society of Human Genetics (2003). Data storage and DNA banking for biomedical research: technical, social and ethical issues. *European journal of human genetics*, 11, Suppl. 2, S8-S10.
- Reisberg, B. et al. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139, 1136-1139.
- Shen, R. et al. (2005) High-throughput SNP genotyping on universal bead arrays. *Mutation Research*, 573 (1-2), 70-82.
- Spek, P.J. van der (2004). Bioinformatica@ErasmusMC. *Tijdschrift Kanker*, 3, 34-36.
- The International HapMap Consortium (2005). A haplotype map of the human genome. *Nature*, vol. 437, 1299-1320.
- Valk, P.J., Delwel R. & Lowenberg B. (2005). Gene expression profiling in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol*, 12, 76-81.
- Vandenbroucke, J.P. (aanvaard januari 2006). Geen voorafgaande 'informed consent' vereist bij wetenschappelijk onderzoek zonder risico. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*.
- Vandenbroucke, J.P. (1990). Medical ethics, should medicine turn the other cheek? *The Lancet*, 336, 846-847.
- Veen, E.B. van (2006, in voorbereiding). Overzicht nationale en internationale regelingen met betrekking tot nader gebruik van lichaamsmateriaal.
- Veer, L.J. van 't, Rodenhuis, S. & Vijver, M.J. van de (2005). Prognostische betekenis van het genexpressieprofiel van mammatumoren, bepaald met DNA-microarrays. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 149 (12), 638-641.
- Vissers, L.E., Veltman J.A. & Geurts van Kessel A. (2005). Identification of disease genes by whole genome CGH arrays. *Hum Mol Genet*, 14, R215-223.

- Wayenburg, C.A. et al. (2005). Nutritional deficiency in Dutch primary care: data from general practice research and registration networks, *European Journal of Clin. Nutr.*, 59, suppl. 1, S187-94.
- Weaver, T., Maurer, J. & Hayashizaki, Y. (2004) Sharing genomes: an integrated approach to funding, managing and distributing genomic clone resources. *Nature reviews*, vol. 5, 861-873.
- Weel, C. (2005). Longitudinal research and data collection in primary care. *Annals of Family Medicine*, vol. 3, suppl. 1, S46-S51.
- Weigelt B., Peterse J.L. & van 't Veer L.J. (2005). Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer*, 5, 591-602.
- World Organization of National Colleges (1987). *Academies, and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians International Classification of Primary Care*. Oxford Medical Publications.

Geraadpleegde websites

www.astmafonds.nl
www.reuma-stichting.nl
www.reumafonds.nl
www.ikcnet.nl
www.rivm.nl
www.alzheimer-nederland.nl
www.hersensbank.nl
www.genomics.nl
www.fmwv.nl
www.biobank.unimaas.nl
www.who.int/classifications
www.ukbiobank.ac.uk
www.nhg.artsennet.nl
www.lhv.nl
www.nivel.nl

Lijst met gebruikte afkortingen

AA	Alpha-1 Antitrypsine
ADAM33	A Desintegrin And Metalloprotease 33
AGS	Adrenogenaal syndroom
AMC	Academisch Medisch Centrum
ApoE	Apoliproteïne E
APP	Amyloïd Precursor Proteïne
AvL	Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis
AZG	Academisch Ziekenhuis Groningen
AZM	Academisch Ziekenhuis Maastricht
AZVU	Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit
BFSC	Biophysical Structural Chemistry
BHB	Bloed-Hersenbarrière
BioASP	Bioinformatics Applications Service Provider
BOOG	Borstkanker Onderzoekgroep Nederland
BRCA	Breast Cancer
BSN	Burger Service Nummer
BW	Burgerlijk Wetboek
CBP	College Bescherming Persoonsgegevens

CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CGH	Comparative Genomic Hybridisation
ChIP	Chromatine-Immunoprecipitatie
ChIP-on-chip	Chromatine-Immunoprecipitatie op een <i>micro-array</i>
CHT	Congenitale Hypothyreoidie
CIGMR	Centre for Integrated Genomic Medical Research
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Diseases
CpG	Cytosine-fosfaat-Guanine
CT	Computer Tomografie
DNA	Desoxyribonucleïnezuur
EDM	Expression Difference Mapping
EMD	Elektronisch Medicatiedossier
EMGO	Instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek
ENCODE	Encyclopedia Of DNA Elements
EPD	Elektronisch Patiënten Dossier
EPG	Estland Genoom Project
EPITRON	Epigenetic Treatment of Neoplastic disease
Erasmus MC	Erasmus Medisch Centrum
EU	Europese Unie
EVRM	Europees Verdrag tot bescherming van de Rechten van de Mens
EZ	Ministerie van Economische Zaken
FBG	Forum Biotechnologie en Genetica
FMWV	Stichting Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen
FT-MS	Fourier Transform ion cyclotron resonantie MassaSpectrometrie
GCP	Good Clinical Practice
GGD	Gemeentelijke Gezondheidsdienst
GGZ	Geestelijke Gezondheidszorg
GR	Gezondheidsraad
HapMap	Haplotype Map
HEBON	Hereditair Borstkanker Onderzoek in Nederland
Her-2 NEU	Human epidermal growth factor receptor 2
HEROIC	<i>High-throughput</i> Epigenetic Regulatory Organisation In Chromatin
HGRA	Human Genome Research Act
HIV	Humaan Immundeficiëntievirus

HLA	Humane Leukocyt Antigen
HOVON	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
ICD	International Classification of Diseases
ICIN	Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands
ICPC	International Classification of Primary Care
IKW	Integraal Kankercentrum West
IKZ	Integraal Kankercentrum Zuid
IOI	Interuniversitair Oogheelkundig Instituut
IRAS	Interfaculty Institute for Risk Assessment Sciences
KGC	Klinisch Genetisch Centrum
KNAW	Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
KUN	Katholieke Universiteit Nijmegen
KWF	Koningin Wilhelmina Fonds, kankerbestrijding
LASA	Longitudinaal Aging Study Amsterdam
LUMC	Leids Universitair Medisch Centrum
METC	Medisch-Ethische Toetsingscommissie
MFA	Multifactoriële Aandoeningen
MRI	Magnetic Resonance Imaging
mRNA	messenger Ribonucleïne zuur
MS	Multiple Sclerose
MS-MS	Tandem Massaspectrometrie
MSP	Methylspecifieke PCR
NABON	Nationaal Borstkanker Overleg Nederland
NAW	Naam, Adres en Woonplaats
NBIC	Nederlands Bio-informatica Centrum
NBS	Nijmegen Biomedische Studie
NCMLS	Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NHS	Nederlandse Hartstichting
NKI	Nederlands Kanker Instituut
NKR	Nederlandse Kankerregistratie
NINCDS-ADRA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMR	Nucleair Magneet Resonantie/kernspinresonantie
NPC	Nederlands Proteomics Centrum
NRG	Nationaal Regie-orgaan <i>Genomics</i>
NWO	Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek

OCW	Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap
PALGA	Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
PCR	Polymerase Chain Reaction
PET	Positron Emissie Tomografie
P3G	Public Population Project in <i>Genomics</i>
PKU	Phenylketonurie
PS	Preseniline
RA	Reumatoïde Artritis
RGO	Raad voor Gezondheidsonderzoek
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RMW	Raad voor Medische Wetenschappen
RNA	Ribonucleïne zuur
RUG	Rijksuniversiteit Groningen
RUN	Radboud Universiteit Nijmegen
SELDI-TOF	Ciphergen Surface-Enhanced Laser Desorption Ionization - Time Of Flight
SNP	Single Nucleotide Polymorfisme
TNO	Nederlandse organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek
UK	United Kingdom
UM	Universiteit Maastricht
UM	Universitair Medisch Centrum
UMCG	Universitair Medisch Centrum Groningen
UMCN	Universitair Medisch Centrum Nijmegen
UMCU	Universitair Medisch Centrum Utrecht
UU	Universiteit Utrecht
UVA	Universiteit van Amsterdam
VU	Vrije Universiteit
VUMC	Vrije Universiteit Medisch Centrum
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WCFS	Wageningen Centre for Food Sciences
WGBO	Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst
WHO	World Health Organisation
WKZ	Wilhelmina Kinderziekenhuis
WMO	Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen
WUR	Wageningen Universiteit en Researchcentrum
WZL	Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal
ZonMw	Zorgonderzoek Nederland - Medische Wetenschappen

Lijst met definities

Algemene biobank	Een biobank die materiaal bevat van een deel van de bevolking en zich niet beperkt tot één ziekte.
Amyloïd angiopathie	Afwijkingen die ontstaan door amyloïd afzettingen in de bloedvaatwand.
Genamplificatie	Genvermeerdering.
Anoniem lichaamsmateriaal	Niet-herleidbaar lichaamsmateriaal; hiervan is sprake als er een onevenredige hoeveelheid geld, tijd en menskracht nodig zou zijn om het materiaal te koppelen aan een bepaald individu.
Atopie	Erfelijk bepaalde constitutie tot vorming van IgE-antistoffen tegen inhalatie- en/of voedselallergenen.
Autosomaal dominante overerving	Erfelijke afwijking komt tot uiting als één exemplaar/allel van het gen afwijkend is.
Biobank	Een voor wetenschappelijke doeleinden of behandeling bijeengebrachte verzameling van lichaamsmateriaal met daaraan gekoppeld medische en/of genetische en/of genealogische en/of andere gegevens over de donoren.

Bijzondere biobank	Een cohort of patiëntenbestand met lichaamsmateriaal, vaak hypothesege driven.
Biomarker	Karakteristieke lichamelijke waarden die in een organisme kunnen worden gemeten.
Burger Service Nummer	Nieuw, uniek persoonsgebonden nummer dat naar verwachting in 2006 zal worden ingevoerd. Het is sterk identificerend en verwijst naar één individu. Het doel is de doelmatigheid van de administratie van de overheid en enige andere sectoren te vergroten en de dienstverlening van de burger te verbeteren.
<i>Code Goed Gebruik</i>	Gedragscode voor nader gebruik van lichaamsmateriaal in wetenschappelijk onderzoek.
Cohort	Gesloten populatie. Het “lidmaatschap” van een cohort wordt bepaald door een bepaalde gebeurtenis en is van onbeperkte duur.
Common denominators	Gemeenschappelijke determinanten. Een risicofactor die een rol speelt in de etiologie van meer dan één aandoening.
Comparative genomics	Vergelijken van twee genomen waarbij gebruik wordt gemaakt van de hybridisation eigenschap dat DNA bindt aan een overeenkomstige sequentie.
CpG sequentie	Een sequentie in het DNA waarin een cytosine-nucleotide naast een guanine-nucleotide ligt en waarbij de twee nucleotiden worden gescheiden door een fosfaatgroep.
Datamining	Het zoeken naar en het ontdekken van verbanden tussen verschillende gegevens over ziekten uit een of meerdere databases.
Eiwit	Een biopolymeer die bestaat uit één of meerdere ketens van aminozuren en die worden verbonden door peptidenverbindingen. Deze verbindingen zijn essentieel voor levende organismen.
Epigenetica	‘Bovenop’ de genetische code liggend.
Etiologie	De ontstaanswijze van een aandoening.
Exarcerbatie	Plotselinge verergeringen.
<i>Ex vivo</i>	Buiten het lichaam.

Fenotype	Het totaal aan eigenschappen van een organisme, zowel eigenschappen die zijn geërfd, als die na de bevruchting zijn verworven.
Foutpositieve koppeling	Bij een aantal manieren van coderen kan het voorkomen dat meerdere personen dezelfde codering krijgen (bijvoorbeeld dezelfde geboortedatum, eerste acht letters van de eigen naam en voorletter) en als één persoon worden herkend door het systeem.
Gecodeerd lichaamsmateriaal	Identificerende gegevens zijn via een bepaalde methode versleuteld zodat ze niet direct zijn terug te leiden naar de betreffende persoon.
‘Geen-bezwaar’ systeem	Indien een persoon niet expliciet bezwaar aantekent, wordt er van uit gegaan dat zijn of haar lichaamsmateriaal mag worden gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek.
<i>Genomics</i>	Grootschalig onderzoek naar de DNA-sequentie en de functie van genen van mensen, dieren, planten en micro-organismen, alsmede onderzoek naar de manier waarop erfelijke eigenschappen worden vertaald naar het functioneren van een cel en uiteindelijk naar het functioneren van het gehele organisme. Ook <i>high-throughput</i> technologieën als proteomics en metabolomics en de bio-informatica worden tot <i>genomics</i> gerekend.
Genoom	De volledige verzameling van genen van een organisme.
Gestandaardiseerde fenotypering	Het op een gestandaardiseerde manier karakteriseren van een fenotypering aandoening.
Haplotype	Het woord ‘haplotype’ is ontstaan uit “haploïd genotype” en is een verzameling van allelen, gelegen op één chromosoom, die behoren bij gekoppelde loci.
Internationaal HapMap project	Een samenwerkingsverband tussen wetenschappers en fondsen uit project Canada, China, Japan, Nigeria, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten. Het doel van dit project is het ontwikkelen van een publiek toegankelijke bron

<i>High-throughput</i> technologie	die wetenschappers moet helpen kandidaat-genen te vinden die geassocieerd zijn met een aandoening of met medicijnrespons. Technologieën waarbij met betrekkelijk geringe experimentele inspanning massaal informatie beschikbaar komt. Deze worden ingezet om bepaalde eigenschappen van een grote groep individuen op een snelle manier te kunnen screenen.
Hypothesegereven onderzoek	Onderzoek uitgaande van een aangenomen veronderstelling.
Hypothesegenererend onderzoek	Explorerend onderzoek.
Identificerend lichaamsmateriaal	Direct herleidbaar lichaamsmateriaal; de gegevens zijn voorzien van lichaamsmateriaal identificatoren waardoor de identiteit van de donor gemakkelijk kan worden vastgesteld.
Incidentie	Het aantal nieuwe gevallen van een ziekte (of een bepaald stadium van de ziekte) per tijdseenheid, per aantal van de bevolking.
Inflammatie	Ontsteking.
Immunisatiestrategie	Het onvatbaar maken voor toxinen of bacteriën door het inbrengen van immuunstoffen of door het inbrengen van een onschadelijke gemaakt antigeen.
Immuunmodulerend	Wijziging van een immuunrespons door (in)activatie van verschillende typen cellen en/of effectormechanismen.
Immuunsuppressief	Algemene (niet antigeenspecifieke) onderdrukking van de immuunreactiviteit.
<i>Informed consent</i>	Geïnformeerde toestemming.
Kandidaat gen	Een gen dat mogelijk een rol speelt bij het krijgen of het verloop van een bepaalde aandoening.
Karyotypering	Chromosoomonderzoek waarbij alle chromosomen van een cel, meestal een bloedcel, worden gekleurd, onder de microscoop worden geteld en afzonderlijk onderzocht.
Laagpenetrant gen	Afwijking in een gen die zich slechts bij een deel van de dragers op celniveau manifesteert.

<i>Metabolomics</i>	Grootschalige kwalitatieve en kwantitatieve analyse van alle metabolieten (stofwisselingsproducten) op een bepaald tijdstip onder bepaalde condities.
Monogenetisch	Veroorzaakt door één genetische afwijking.
<i>Micro-array</i>	Vaste drager (bijvoorbeeld een glaasje van 1 bij 2,54 cm) waarop het humane genoom in duizenden tot meerdere miljoenen fragmenten is aangebracht.
Morbiditeit	De verhouding van het aantal lijdens aan een bepaalde ziekte tot de gehele bevolking.
Mortaliteit	Sterfte.
Mutaties	Erfelijke genetische veranderingen.
Multifactoriële aandoening	De ziekte wordt niet door één enkele genetische mutatie of één specifieke omgevingsfactor veroorzaakt. De ziekte is het gevolg van de gecombineerde invloed van verschillende genen en omgevingsfactoren.
Nationale biobank	Een algemene biobank die beoogt een representatief deel van de bevolking of de gehele bevolking te beslaan. Deze is vaak hypothesegenerend.
Nieuwe bevinding	Een bevinding die relevant is op groepsniveau, maar niet zozeer voor het individu zelf.
Pathogenese	Wijze waarop een aandoening ontstaat.
Peptide	Chemische eiwitverbinding van twee of meer aminozuren.
Plaque	Ophoping bij de ziekte van Alzheimer van het lichaamseiwit -amyloid dat is omgezet in een vorm die toxisch is voor de hersenen
Pleiotroop	De manifestatie van één gen in meer dan één eigenschap.
Polyartritis	Ontstekingen aan meerdere gewrichten.
Polygenetisch	Veroorzaakt door meerdere genen.
Predispositie	Genetische aanleg.
Prevalentie	Het aantal gevallen van een ziekte per duizend of honderdduizend individuen op een specifiek moment in de bevolking.

Primaire preventie	Primaire preventie beoogt het voorkómen van een aandoening bij nog gezonde personen.
Progressie	Verergering van de aandoening.
Prospectief cohort	Cohort waarbij op het moment dat een onderzoek van start gaat, alle relevante gebeurtenissen nog moeten plaatsvinden.
Proteomics	Grootschalig onderzoek naar eiwitten waarbij met name de structuur en de functie ervan centraal staan. De term is bedacht als analogie met <i>genomics</i> .
Proteoom	Totale verzameling van eiwitten in één cel- of weefseltype.
Randomized clinical trial	Klinisch experimenteel onderzoek ter bepaling van de werkzaamheid en veiligheid van een behandeling bijvoorbeeld met een nieuw geneesmiddel, een nieuwe operatiemethode of een dieet.
Registratie	Bestand met persoonsgegevens, maar zonder een verzameling van lichaamsmateriaal daaraan gekoppeld.
Retrospectief	Met een blik naar het verleden.
Secundaire preventie	Secundaire preventie beoogt het voorkomen van terugkeer of verergering van een aandoening bij patiënten.
Semantische interoperabiliteit	Het kunnen ‘begrijpen’, tonen, verwerken en integreren van gegevens afkomstig van verschillende computersystemen.
Systemisch	Het hele lichaam betreffend.
Tangle	Ophoping van het eiwit Tau in de zenuwcellen van de hersenen.
Target component analyse	Methode om een groep gerelateerde metaboliëten/componenten op een kwantitatieve en kwalitatieve manier te bepalen.
Toevalsbevinding	Een bevinding die directe consequenties kan hebben voor de gezondheid voor de betrokkene en waarvoor behandeling of interventie mogelijk is.
<i>Transcriptomics</i>	Grootschalig onderzoek van het transcriptoom (de complete set van RNA transcripten die worden geproduceerd door het genoom op een bepaald tijdstip).

Translationeel onderzoek	Onderzoek gericht op de vertaling van basaal naar klinisch onderzoek.
Translocatie	Structurele chromosoomafwijking veroorzaakt door het optreden van twee of meer breuken, gevolgd door versmelting van gedeelten van verschillende chromosomen.
Wilsbekwaam	In staat zijn en bevoegd zijn te beslissen of men aan een bepaald onderzoek wil meedoen of een bepaalde behandeling wel of niet wil ondergaan. Voorafgaand aan het nemen van een beslissing moet informatie zijn verstrekt, die is afgestemd op het bevattingsvermogen van de persoon in kwestie en door de persoon is begrepen.
Wilsonbekwaam	Niet in staat of bevoegd zijn om zelf te beslissen over deelname aan een bepaald onderzoek of het ondergaan van een bepaalde behandeling.

Bijlagen

Bijlage 1. Instellingsbesluit Verkenningcommissie Multifactoriële aandoeningen in het genomics-tijdperk

Het dagelijks bestuur van de KNAW, in overeenstemming met het bestuur van de Afdeling Natuurkunde, gelezen het voorstel van de Raad voor Medische Wetenschappen voor een verkenning Multifactoriële aandoeningen in het *genomics* tijdperk en het naar aanleiding hiervan uitgebrachte advies van de coördinator verkenningen stelt met ingang van 15 oktober de Verkenningcommissie Multifactoriële aandoeningen in het *genomics* tijdperk (hierna: Verkenningcommissie) in.

Samenstelling

Tot leden van de verkenningcommissie worden op persoonlijke titel benoemd:

- Mw. prof. dr. D.S. Postma (voorzitter)
- Mw. prof. dr. ir. F.E. van Leeuwen
- Mw. prof. dr. C. Van Broeckhoven
- Prof. dr. ir. H.G. Stunnenberg
- Prof. dr. E.F.M. Wouters
- Prof. dr. P. van der Valk
- Prof. mr. J.C.J. Dute
- Prof. dr. T.W.J. Huizinga

Secretariaat

Het dagelijks bestuur voorziet in de ondersteuning van de Verkenningcommissie.

Opdracht

De opdracht aan de Verkenningcommissie is het uitvoeren van een wetenschapsverkenning naar het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van multifactoriële aandoeningen in het *genomics* tijdperk die resulteert in concrete aanbevelingen aan overheid (ministerie OCW en vws), ZonMw, NWO en overige financiers van onderzoek, ziektereagerende organen, universiteiten, universitaire medische centra en onderzoekinstellingen.

Gebied

De verkenning richt zich op het wetenschappelijk onderzoek naar multifactoriële chronische aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten, reuma, dementie, diabetes, astma, COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) en kanker. Deze aandoeningen worden veroorzaakt door een combinatie van verschillende erfelijke en

omgevingsfactoren, met inbegrip van leefstijlfactoren als roken, dieet en alcoholconsumptie.

Doel

Een verkenning in internationaal perspectief van de kansen en mogelijkheden van Nederlands onderzoek naar het ontstaan en beloop van multifactoriële chronische ziekten en de preventie daarvan in het *genomics* tijdperk. Het creëren van een draagvlak voor samenwerking tussen de betrokken disciplines. Het maken van een analyse van de infrastructurele voorzieningen en randvoorwaarden die nodig zijn om in Nederland dergelijk onderzoek uit te kunnen voeren.

Vragen

De Verkenningcommissie dient in het door haar uit te brengen rapport in ieder geval antwoord te geven op de volgende vragen:

1. Welke wetenschapsinhoudelijke ontwikkelingen zijn te verwachten die de aanpak van het onderzoek naar de multifactoriële etiologie en prognose van chronische ziekten, op het grensvlak met de basale wetenschappen en gebruikmakend van grote patiëntenbestanden bepalend zullen beïnvloeden? Welke nieuwe benaderingen en technologieën - bijvoorbeeld in de bio-informatica en op het terrein van proteomics - doen zich voor?
2. Wat is de stand van zaken van het Nederlandse onderzoek op het terrein van multifactoriële chronische aandoeningen; wat zijn de sterke en zwakke punten?
3. Op welke wijze kan het Nederlandse onderzoek het beste inspelen op de onder punt 1. genoemde ontwikkelingen, benaderingen en technologieën en hoe kan hiervan optimaal gebruik worden gemaakt? Welke lijnen van onderzoek en samenwerking tussen disciplines zouden daartoe moeten worden gestimuleerd?
4. Welke maatregelen zijn noodzakelijk om cohorten, databestanden, patiëntendossiers en lichaamsmateriaal optimaal te kunnen inzetten voor dit type wetenschappelijk onderzoek? Welke juridische en ethische aspecten spelen hierbij? Welke afspraken zouden in nationaal en internationaal (in het bijzonder Europees) verband op dit vlak moeten worden gemaakt?
5. Welke toepassingsmogelijkheden, bijvoorbeeld in de sfeer van preventieprogramma's, zijn te verwachten van het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen, en hoe kunnen deze toepassingen worden gestimuleerd? Welk wetenschappelijk onderzoek is hiervoor nodig?
6. Welke mogelijkheden voor nationale en internationale (Europese) samenwerking op dit terrein van onderzoek moeten worden benut?

7. Welke voorzieningen op het gebied van personeel, organisatie en financiering van onderzoek zijn nodig om de gewenste ontwikkeling van het onderzoek naar multifactoriële chronische aandoeningen in Nederland mogelijk te maken?

Werkwijze/werkplan

De Verkenningcommissie kiest haar eigen werkwijze en bepaalt op basis hiervan haar werkplan met inachtneming van de gestelde rapportagermijn. De verkenningcommissie verzekert zich in ieder geval van voldoende draagvlak voor haar conclusies en aanbevelingen.

Begroting/werkplan

De voorzitter legt uiterlijk 1 december 2003 een werkplan en begroting ter vaststelling voor aan het dagelijks bestuur.

Rapportage

De verkenningcommissie rapporteert met regelmaat over haar vorderingen aan de Raad voor Medische Wetenschappen.

De Verkenningcommissie brengt uiterlijk 31 december 2004 haar eindrapport uit aan het dagelijks bestuur.

Amsterdam, 7 oktober 2003

Prof. dr. W.J.M. Levelt
president

Prof. dr. R. Kaptein
algemeen secretaris

Bijlage 2. Leden verkenningcommissie

Mw. prof. dr. D.S. Postma, UMCG (voorzitter)
Prof. mr. J.C.J. Dute, Erasmus Universiteit Rotterdam
Prof. dr. T.W.J. Huizinga, LUMC
Prof. dr. L.P. ten Kate, VUMC
Mw. prof. dr. ir. F.E. van Leeuwen, NKI
Prof. dr. H.G. Stunnenberg, NCMLS, RUN
Prof. dr. P. van der Valk, VUMC
Prof. dr. E.F.M. Wouters, AZM
Prof. dr. B. Löwenberg, Erasmus MC (waarnemer)
Mw. dr. M.J. Stukart (projectleider)
Mw. dr. M. Brink (secretaris)
Mw. drs. J. van Zoelen (projectmedewerker)

Bijlage 3. Lijst van geconsulteerde personen

Dr. E.P. Beem, ZonMw
Drs. C.A.M. Bijsterveldt, vws
Dr. G.H. Boerrigter, kWF kankerbestrijding
Prof. dr. J.L. Bos, UMC Utrecht
Mr. dr. J.A. Bovenberg, Universiteit Leiden
Dr. F.J. Flier, vws
Prof. dr. ir. P. Folstar, NRG
Mr. P.W.H.M. Francissen, vws
Dr. B. de Geus, NRG
Mw. drs. J. Hazelhoff, Reumafonds
Prof. dr. A.J.R. Heck, Universiteit Utrecht
Drs. R.M.F. van de Laar, EZ
Dr. C.H. Langeveld, RGO
Prof. dr. B. Löwenberg, Erasmus MC
Mw. dr. I. Meijer, RGO
Prof. dr. M. Müller, WUR
Mw. dr. M. Nijenhuis, Stichting MS Research
Dr. G.J. Olthof, vws
Prof. dr. G.-J.B. van Ommen, LUMC
Mw. dr. J.W.A. Ridder-Numan, OCW
Prof. dr. P. van der Spek, Erasmus MC
Mw. dr. A.C. Tersmette, ZonMw
Mw. dr. L.J. van 't Veer, NKI
Mw. drs. A.C. Verkamman, SenterNovem
Dr. ir. C.M. Vos, vws
Prof.dr. Ch. van Weel, UMC St. Radboud
Drs. J.B. van de Wijngaard, vws

Leden van het Forum Biotechnologie en Genetica (FBG)

Bijlage 4A. Aangeschreven personen voor enquête cohorten en patiëntenbestanden in Nederland

Naam	Voorletters	Organisatie
Aalderen, van	W.M.C.	AMC
Aaronson	N.K.	NKI
Aben	K.	UMCN
Assendelft	P.W.J.J.	LUMC
Baas	F.	AMC-UVA
Balkom, van	A.J.L.M.	GGZ/VUMC
Bausch-Goldbohm	A.	TNO voeding
Beek, ter	L.	UMCG
Beek	P.J.	VUMC
Beekman	A.T.F.	VUMC
Beelen	R.H.J.	VUMC
Berge, ten	J.M.F.	RUG
Bernards	R.	NKI
Berns	T.A.J.M.	NKI
Bertina	R.M.	LUMC
Beusmans	G.H.M.I.	UM
Bie, de	R.A.	UM
Bijlsma	H.	UMCU
Bindels	P.J.E.	AMC-UVA
Binsbergen, van	J.J.	UMCN
Blaey, de	C.J.	UMCU
Blankenstein	R.M.A.	VUMC
Bloemena	E.	VUMC
Boer, de	A.	UMCU
Boer, de	P.W.I.	astmafonds
Boerrigter	G.	KWF kankerbestrijding
Boers	M.	VUMC
Boezen	M.H.M.	UMCG
Bont	L.	UMCU
Boomsma	D.I.	VUMC
Borel Rinkes	I.H.M.	UMCU
Borst	P.	NKI
Bos	J.D.	AMC-UVA
Bosch, van den	W.J.H.M.	UMCN

Bossuyt	P.M.M.	AMC-UVA
Bouter	L.M.	VUMC
Brandt, van den	P.A.	UM
Breedveld	F.	LUMC
Breteler	M.M.B.	Erasmus MC
Brink, van den	W.	AMC-UVA
Broeder, den	E.	VUMC
Brunekreef	B.	UMCU
Bruynzeel	D.P.	AZVU
Bueno-de-Mesquita	B.H.	RIVM
Buntinx	F.J.V.M.	UM
Burger	M.P.M.	AMC-UVA
Buunk	B.A.P.	UMCG
Bögels	A.	Astmafonds
Caron	H.N.	AMC-UVA
Castelijns	J.A.	VUMC
Clevers	H.J.C.	UMCU
Coebergh	J.W.	Erasmus MC
Cohen-Kettenis	P.T.	VUMC
Cools	H.J.M.	LUMC
Countinho	R.	GGD Amsterdam
Crebolder	H.F.J.M.	UM
Dagnelie	P.	UM
Dekhuijzen	R.	UMCN
Devilee	P.	LUMC
Dijck, van	J.	UMCN
Dijkmans	B.	VUMC
Dinant	G-J.	UM
Dongen, van	G.A.M.S.	VUMC
Dongen, van	J.	Erasmus MC
Doreleijers	T.A.H.	VUMC
Dröes	R-M	VUMC
Duijn, van	C.M.	Erasmus MC
Duiverman	E.J.	UMCG
Dyck, van	R.	GGZ
Egberts	T.A.C.G.	UMCU
Eikelenboom	P.	AMC-UVA
Elsen, van den	P.J.	LUMC

Engels	R.	KUN
Evenhuis	H.M.	Erasmus MC
Frants	R.R.	LUMC
Gersons	B.P.R.	AMC-UVA
Giaccone	G.	VUMC
Gils, van	C.H.	UMCU
Gool, van	W.A.	AMC-UVA
Graaf, van der	Y.	UMCU
Grobbee	R.D.E.	UMCU
Groothoff	J.W.	RUG
Haan, de	J.	RUG
Haan, de	M.	VUMC
Haan, de	R.J.	AMC-UVA
Hack	C.E.	VUMC
Haes, de	H.J.C.J.M.	AMC-UVA
Hagenbeek	A.	UMCU
Haisma	H.J.	RUG
Hazes	M.	Erasmus MC
Heijde, van der	D.	UMCG
Heimans	J.J.	VUMC
Helmerhorst	T.J.M.	Erasmus MC
Hoekstra	M.O.	UMCU
Hoes	A.W.	UMCU
Hofman	A	Erasmus MC
Hoogendijk	W.J.G.	GGZ
Hoogsteden	H.C.	Erasmus MC
Hout, van	B.A.	UMCU
Huizinga	T.W.J.	LUMC
Hunink	M.M.G.	Erasmus MC
Jansen	H.M.	AMC-UVA
Janssen-Heynen	M.L.G.	IKZ
Joenje	H.	VUMC
Jong, de	D.	NKI
Jong, de	J.T.V.M.	VUMC
Jong, de	J.G.A.M.	UMCU
Jong, de	P.J.	UMCG
Jong, de	P.T.V.M.	Erasmus MC
Jong-van den Berg, de	L.T.W.	UMCG

Jongste, de	J.	Erasmus MC
Kampman	E.	WUR
Kapsenberg	M.L.	AMC-UVA
Kate, ten	F.J.W.	AMC-UVA
Kate, ten	L.P.	VUMC
Kenemans	P.	VUMC
Kievit	P.J.	astmafonds
Kimpen	J.	UMCU
Kloppenburg	M.	LUMC
Kluin	P.	UMCG
Klumperman	J.	UMCU
Knipschild	P.G.	UM
Knottnerus	A.J.	UM
Koes	B.W.	Erasmus MC
Kok	F.J.	WUR
Koomen	G.-J.	UVA
Koot	J.M.	VUMC
Kooy, van de	K.	IKW
Kooyk, van	Y.	VUMC
Koëter	G.H.	UMCG
Kremer	H.	UMCN
Krieken, van	H.	UMCN
Kromhout	D.	WUR
Kuis	W.	UMCU
Laar, van de	M.	Medisch Spectrum Twente
Lagro-Janssen	T.L.M.	UMCN
Lamberts	H.	AMC-UVA
Lammers	J.-W.	UMCU
Leemans	C.R.	VUMC
Leeuwen, van	F.E.	NKI
Leufkens	H.G.M.	UMCU
Linden, van der	S.	AZM
Linszen	D.H.	AMC-UVA
Lips	P.T.A.M.	VUMC
Loeber	G.	RIVM
Lubsen	J.	Erasmus MC
Löwenberg	B.	Erasmus MC
Mackenbach	J.	Erasmus MC

Mariman	E.C.M.	UM
Meijer	G.A.	VUMC
Meijer	S.	VUMC
Mensink	R.P.	UM
Metsemakers	J.F.M.	UM
Meyboom-de Jong	B.	RUG
Neeleman	J.	UMCU
Noord, van	P.A.H.	UMCU
Ommen, van	G-J.B.	LUMC
Oosterhuis	J.W.	Erasmus MC
Ossenkoppele	G.J.	VUMC
Peeters	P.	UMCU
Peters	G.J.	VUMC
Pieters	A.H.L.M.	RUG
Pinedo	B.H.M.	VUMC
Ploeg, van der	H.M.	VUMC
Postma	D.S	UMCG
Postmus	P.E.	VUMC
Prins	M.H.	UM
Pöll	R.G.	VUMC
Raaijmakers	J.A.M.	UMCU
Ravid	R.	De Nederlandse Hersenbank
Ree, van	J.W.	UM
Richel	D.J.	AMC-UVA
Riegman	P.H.J.	Erasmus MC
Riel, van	P.	UMCN
Rijswijk, van	M.H.	UMCG
Rodenhuis	S.	NKI
Rookus	M.	NKI
Roos	R.A.C.	LUMC
Rosendaal	F.	LUMC
Rutten	G.E.H.M.	UMCU
Sande, van de	M.G.	AMC-UVA
Saris	W.H.M.	UM
Schaap	C.P.D.R.	RUG
Schadé	B.	AMC-UVA
Schayk, van	O.	UM
Schene	A.H.	AMC-UVA

Scheper	R.J.	VUMC
Schmand	B.A.	AMC-UVA
Schmidt	M.K.	NKI
Schobben	A.F.A.M.	UMCU
Schouten	E.	WUR
Schrijvers	A.J.P.	UMCU
Schutjens	M.-H.D.B.	Nefarma
Schuurhuis	G.J.	VUMC
Slagboom	E.	LUMC
Slotman	B.J.	VUMC
Smit	J.	RIVM
Snoek	F.J.	VUMC
Solinge, van	W.W.	UMCU
Someren, van	E.	Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek
Stalman	W.A.B.	VUMC
Starink	T.M.	VUMC
Stegge	G.T.M.	VUMC
Sterk	P.J.	LUMC
Stevens	N.L.	VUMC
Stijnen	T.	Erasmus MC
Stricker	B.H.C.	Erasmus MC
Stunnenberg	H.G.	NCMLS
Sturmans	F.	GGD Rotterdam
Swaab	D.F.	Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek
Tak	P-P.	AMC-UVA
Thijs	C.	UM
Thomas	S.	Erasmus MC
Tibben	A.	LUMC
Tilburg, van	W.	GGZ
Trapman	J.	Erasmus MC
Tuinzing	B.D.B.	VUMC
Valk, van der	P.	VUMC
Vandenbroucke	J.P.	LUMC
Vandertop	W.P.	VUMC
Veer, van 't	P.	WUR
Veerman	A.J.P.	VUMC

Verbeek	A.	UMCN
Verbout	A.J.	UMCU
Verheij	T.J.M.	UMCU
Verheijen	R.H.M.	VUMC
Vernooij-Dassen	M.J.F.J.	KUN
Versteeg	R.	AMC-UVA
Vliet, van der	P.C.	UMCU
Voskuil	D.	NKI
Waal, van der	I.	VUMC
Weel, van	Ch.	UMCN
Westendorp	R.G.J.	LUMC
Wiel, van de	H.B.M.	UMCG
Willems	D.L.	AMC-UVA
Willemze	R.	LUMC
Wolffers	I.N.	VUMC
Wolters	E.Ch.	VUMC
Wouters	E.F.M.	AZM
Wuisman	P.I.J.M.	VUMC
Zee, van der	A.	AZG
Zielhuis	G.A.	UMCN

Bijlage 4B Vragenlijst inventarisatie cohorten en patiëntenbestanden

Instructie: U kunt meerdere antwoorden aankruisen. Mocht u meerdere populatie-cohorten en/of meerdere patiëntenstudies uitvoeren, verzoeken we u voor elke studie apart een enquêteformulier in te vullen.

1. Wordt er op dit moment bij u onderzoek verricht met één of meerdere populatie-cohorten of verzamelingen van patiëntengegevens (patiëntenbestanden)? Kunt u de juiste mogelijkheid uit de onderstaande rij aankruisen? Het betreft
 - onderzoek met een populatie-cohort zonder lichaamsmateriaal (ga door naar vraag 3)
 - onderzoek met een populatie-cohort studie met lichaamsmateriaal (ga door naar vraag 3)
 - onderzoek met een patiëntenbestand zonder lichaamsmateriaal (ga door naar vraag 31)
 - onderzoek met een patiëntenbestand met lichaamsmateriaal (ga door naar vraag 31)
 - nee

2. Betreft dit onderzoek aan één specifieke aandoening of is de studie ziekte-overstijgend opgezet?
 - één specifieke aandoening
 - ziekte-overstijgend

Vragen met betrekking tot populatie-cohort studies:

3. Wat is de naam van de studie?
4. Wat is de hoofdvraagstelling van de studie?
5. Wanneer is de studie van start gegaan?
6. Als het een retrospectieve studie betreft, wanneer is deze gestart en vervolgens geëindigd?
7. Wat zijn de inclusiecriteria geweest?

8. Hoeveel deelnemers heeft u geïncludeerd in uw cohort? _____ deelnemers
9. Als de werving van deelnemers nog niet is gestart of voltooid, hoeveel deelnemers beoogt u te werven? _____ deelnemers
10. Welk type 'consent' bent u overeengekomen met uw participanten?
- consent voor een specifieke onderzoeksvraagstelling
 - consent voor onderzoek in het algemeen
 - aanvullend/anders
11. Is er apart toestemming gevraagd voor het verrichten van onderzoek met kiembaanmutaties?
- ja
 - nee
12. Hoe lang is de follow-up duur tot op heden? _____
13. Wanneer is de laatste update van de vitale status geweest? _____
14. Wanneer is de laatste update van de ziekte status geweest? _____
15. Welke van de onderstaande groepen variabelen zijn gemeten 'at baseline'?
- demografische kenmerken als leeftijd en geslacht
 - klinische variabelen
 - voedingsvariabelen
 - roken
 - alcohol
 - familie historie
 - andere blootstelling
 - geen

N.B. hier zijn meerdere opties mogelijk

16. Worden verschillende groepen van variabelen herhaaldelijk gemeten? Zo ja, welke zijn dat?
- demografische kenmerken als leeftijd
 - klinische variabelen
 - voedingsvariabelen

- roken
- alcohol
- familie historie
- andere blootstelling
- geen

N.B. hier zijn meerdere opties mogelijk

17. Wat zijn de drie voor uw onderzoekscohort belangrijkste klinische parameters die bij de inclusie van deelnemers gemeten worden?

1. _____
2. _____
3. _____

18. Heeft u DNA van de participanten tot uw beschikking en/of heeft u lichaamsmateriaal verzameld en zo ja, onder welke condities bewaart u het DNA dan wel lichaamsmateriaal?

- | | | <i>-80 °C</i> | <i>vloeibare stikstof</i> |
|--|---|--------------------------|---------------------------|
| <input type="checkbox"/> DNA | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nee | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> lichaamsmateriaal | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nee | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

19. Welk lichaamsmateriaal verzamelt u en hoe wordt het materiaal opgeslagen?

- | | | <i>-80 °C</i> | <i>vloeibare stikstof</i> |
|--|---|--------------------------|---------------------------|
| <input type="checkbox"/> bloed | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nee | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> urine | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nee | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> wangslimvlies | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nee | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

- | | | | |
|---|------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> weefsel | | | |
| <input type="checkbox"/> vers | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | <input type="checkbox"/> nee | | |
| <input type="checkbox"/> paraffine | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | <input type="checkbox"/> nee | | |
|
 | | | |
| <input type="checkbox"/> nagels | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | <input type="checkbox"/> nee | | |
|
 | | | |
| <input type="checkbox"/> restmateriaal | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | <input type="checkbox"/> nee | | |

20. Heeft u al publicaties op uw naam staan betreffende deze cohort studie?

- ja
 nee

Zo ja, wilt u 1 publicatie die een goed overzicht van uw onderzoekspopulatie of cohort weergeeft als attachment meesturen?

21. Maakt deze cohort-studie onderdeel uit van een multicentre studie binnen **Nederland** en/of zijn de baseline-metingen vergelijkbaar met een andere cohort-studie in **Nederland**?

- ja, het is een onderdeel van een multicentre studie in Nederland
 ja, de baseline-metingen zijn vergelijkbaar met een andere cohort-studie in Nederland
 ja, het is een onderdeel van een multicentre studie binnen Nederland en de baseline-metingen zijn vergelijkbaar
 nee

22. Zo ja, welke studies zijn onderdeel van deze multicentre studie en wie coördineert deze?

23. Maakt deze cohort-studie onderdeel van een multicentre studie **binnen Europa** en/of zijn de baseline-metingen vergelijkbaar met een andere cohort-studie in **Europa**?

- ja, het is een onderdeel van een multicentre studie binnen Europa
 ja, de baseline-metingen zijn vergelijkbaar met een andere cohort-studie in Europa

- ja, het is een onderdeel van een multicentre studie binnen Europa en de baseline-metingen zijn vergelijkbaar
- nee

24. Zo ja, welke studies zijn onderdeel van deze multicentre studie en wie coördineert deze?

25. Heeft u van de METC alleen toestemming om onderzoek te verrichten gericht op de vraagstelling of heeft u ook toestemming om onderzoek te verrichten voor meerdere doeleinden zoals het gebruik van lichaamsmateriaal?

- alleen toestemming om onderzoek te verrichten gericht op de vraagstelling
- toestemming om onderzoek te verrichten voor meerdere doeleinden
- beide
- nee

Toegang materiaal en gegevens voor andere wetenschappers:

26. Is uw bestand met gegevens wetenschappelijk (in het bijzonder inzake de meegenomen parameters) zo opgesteld dat daarop (met inachtneming van de privacy-eisen) ook ander wetenschappelijk onderzoek mogelijk is dan het onderzoek waarvoor de gegevens oorspronkelijk werden verzameld?

- ja
- nee

27. Is uw bestand met gegevens technisch (inzake gebruikte soft- en hardware) zo ingericht dat andere wetenschappers daar (met inachtneming van de privacy-eisen) ook hun eigen onderzoek op kunnen doen?

- ja
- nee

28. Verleent U toegang tot uw databestand aan andere academische wetenschappers?

- ja, op verzoek
- ja, de data zijn (geanonimiseerd) publiekelijk beschikbaar
- ja, maar alleen onder gerichte voorwaarden
- nee

29. Verleent U toegang tot uw databestand aan de industrie voor hun eigen (commerciële) onderzoek?

- ja, op verzoek
- ja, de data zijn (geanonimiseerd) publiekelijk beschikbaar
- ja, maar alleen onder gerichte voorwaarden
- nee

30. Is het lichaamsmateriaal beschikbaar voor derden?

- ja
- ja, mits het een samenwerking betreft
- ja, tegen een vergoeding
- nee

Vragen met betrekking tot patiëntenbestanden:

31. Als het een studie naar één specifieke aandoening betreft, welk van de onderstaande aandoeningen is het?

- kanker lymfomen
- Reumatoïde Artritis (RA) borstkanker
- Alzheimer
- astma
- geen van de bovenstaande aandoeningen

32. Betreft het bij U een patiëntenbestand bestaande uit alle deelnemers genoemd onder vraag 3 die bij U in de kliniek/praktijk komen en vervolgens worden geregistreerd?

- ja
- nee

Zo nee, ga dan naar vraag 33

Zo ja, wat zijn de drie belangrijkste fenotypes die u nodig hebt om uw patiëntenbestand met dat van een andere onderzoeksgroep te vergelijken?

- a. _____
- b. _____
- c. _____

33. Worden er op dit moment nieuwe deelnemers geïncludeerd?

- ja
- nee

34. Hoeveel deelnemers heeft U op dit moment geïncludeerd? _____
deelnemers

35. Welk type 'consent' bent u overeengekomen met uw participanten?

- consent voor een specifieke onderzoeksvraagstelling
- consent voor onderzoek in het algemeen
- aanvullend/anders

36. Is er apart toestemming gevraagd voor het verrichten van onderzoek met
kiembaanmutaties?

- ja
- nee

37. Heeft U al publicaties op uw naam staan betreffende deze patiëntengroep?

- ja
- nee

Zo ja, wilt u 1 publicatie die een goed overzicht van uw onderzoekspopulatie of
cohort weergeeft als attachment meesturen?

38. Heeft u DNA van patiënten tot uw beschikking en/of heeft U lichaamsmate-
riaal verzameld en hoe wordt het bewaard?

- | | | <i>-80 °C</i> | <i>vloeibare stikstof</i> |
|--|---|--------------------------|---------------------------|
| <input type="checkbox"/> DNA | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nee | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> lichaamsmateriaal | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nee | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

39. Welk lichaamsmateriaal verzamelt U van de patiënten en hoe wordt het bewaard?

		<i>-80 °C</i>	<i>vloeibare stikstof</i>
<input type="checkbox"/> bloed	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> urine	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> weefsel			
<input type="checkbox"/> vers	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> paraffine	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> nagels	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> restmateriaal	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

40. Wat zijn de inclusiecriteria voor uw patiëntengroep?

41. Is er ook een controlegroep?

- ja
 nee

42. Zo ja, welke inclusiecriteria gebruikt U voor deze controlegroep?

43. Hoe groot is de controlegroep? _____ controles

44. Heeft u DNA van de **controles** tot uw beschikking of heeft U lichaamsmateriaal verzameld en hoe wordt het bewaard?

		<i>-80 °C</i>	<i>vloeibare stikstof</i>
<input type="checkbox"/> DNA	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> lichaamsmateriaal	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

45. Welk lichaamsmateriaal verzamelt U van de controles en hoe wordt het materiaal bewaard?

		<i>-80 °C</i>	<i>vloeibare stikstof</i>
<input type="checkbox"/> bloed	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> urine	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> weefsel			
<input type="checkbox"/> vers	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> paraffine	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> wangslijmvlies	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> nagels	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> restmateriaal	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

46. In welk jaar is de verzameling van patiëntengegevens begonnen en gestopt (indien het laatste ook van toepassing is)?

begonnen

19..

20..

gestopt

19..

20..

47. Wanneer is de laatste update van de vitale status geweest?

48. Wanneer is de laatste update van de ziekte status geweest?

49. Welke van de onderstaande groepen variabelen zijn gemeten 'at baseline'?

demografische kenmerken als leeftijd en geslacht

klinische variabelen

voedingsvariabelen

roken

alcohol

familie historie

andere blootstellingen

geen

N.B. hier zijn meerdere opties mogelijk

50. Worden verschillende parameters herhaaldelijk gemeten? Zo ja, welke zijn dat?

demografische kenmerken als leeftijd

klinische variabelen

voedingsvariabelen

roken

alcohol

familie historie

andere blootstellingen

geen

N.B. hier zijn meerdere opties mogelijk

51. Maakt dit patiëntenbestand onderdeel van een multicentre studie binnen Nederland en/of zijn de baseline-metingen vergelijkbaar met een ander patiëntenbestand in Nederland?
- ja, het is een onderdeel van een multicentre studie in Nederland
 - ja, de baseline-metingen zijn vergelijkbaar met een andere cohort-studie
 - ja, het is een onderdeel van een multicentre studie binnen Nederland en de baseline-metingen zijn vergelijkbaar
 - nee
52. Zo ja, welke studies zijn onderdeel van deze multicentre studie en wie coördineert deze?
53. Maakt dit patiëntenbestand onderdeel uit van een multicentre studie binnen Europa en/of zijn baseline-metingen vergelijkbaar met een andere patiëntenbestand in Europa?
- ja, het is een onderdeel van een multicentre studie binnen Europa
 - ja, de baseline-metingen zijn vergelijkbaar met een andere patiëntenbestand in Europa
 - ja, het is een onderdeel van een multicentre studie binnen Europa en de baseline-metingen zijn vergelijkbaar
 - nee
54. Zo ja, welke studies zijn onderdeel van deze multicentre studie en wie coördineert deze?
55. Heeft u van de METC alleen toestemming om onderzoek te verrichten gericht op de vraagstelling of heeft u ook toestemming om onderzoek te verrichten voor meerdere doeleinden zoals het gebruik van lichaamsmateriaal?
- alleen toestemming om onderzoek te verrichten gericht op de vraagstelling
 - toestemming om onderzoek te verrichten voor meerdere doeleinden
 - beide
 - nee

Toegang materiaal en gegevens voor andere wetenschappers:

56. Is uw bestand met gegevens wetenschappelijk (in het bijzonder inzake de meegenomen parameters) zo opgesteld dat daarop (met inachtneming van de privacy-eisen) ook ander wetenschappelijk onderzoek mogelijk is dan het onderzoek waarvoor de gegevens oorspronkelijk werden verzameld?

- ja
- nee

57. Is uw bestand met gegevens technisch (inzake gebruikte soft- en hardware) zo ingericht dat andere wetenschappers daar (met inachtneming van de privacy- eisen) ook hun eigen onderzoek op kunnen doen?

- ja
- nee

58. Verleent U toegang tot uw databestand aan andere academische wetenschappers?

- ja, op verzoek
- ja, de data zijn (geanonimiseerd) publiekelijk beschikbaar
- ja, maar alleen onder gerichte voorwaarden
- nee

59. Verleent U toegang tot uw databestand aan de industrie voor hun eigen (commerciële) onderzoek?

- ja, op verzoek
- ja, de data zijn (geanonimiseerd) publiekelijk beschikbaar
- ja, maar alleen onder gerichte voorwaarden
- nee

60. Is het lichaamsmateriaal beschikbaar voor derden?

- ja
- ja, mits het een samenwerking betreft
- ja, tegen een vergoeding
- nee

Bijlage 4C. Resultaten inventarisatie cohorten en patiëntenbestanden, maart 2005

Algemeen

In het kader van de Verkenning Multifactoriële aandoeningen in het *genomics* tijdperk is een inventarisatie gemaakt van enerzijds alle lopende populatiecohorten in Nederland en anderzijds patiëntenbestanden met of zonder de opslag van lichaamsmateriaal voor de ziektebeelden astma, reumatoïde artritis (RA), borstkanker, lymfeklierkanker en ziekte van Alzheimer. Hiertoe is een website gebouwd waar de aangeschreven personen met behulp van een persoonlijk wachtwoord een vragenlijst in hebben gevuld.

In totaal zijn er 252 personen van verschillende universitaire centra (afdelingen epidemiologie, huisartsengeneeskunde, reumatologie, oncologie, pathologie, longziekten, immunologie) aangeschreven. Hiervan hebben er 150 gereageerd, die in totaal 190 vragenlijsten hebben ingevuld. De respons is dus 60%. Het betreft 47 populatiecohorten en 82 patiëntenbestanden en in 55 gevallen gaf men aan geen cohort of patiëntenbestand te beheren (5 cohorten en 1 patiëntenbestand waren dubbel ingevoerd).

Het aantal participanten per cohort varieert van 0 tot 200.000, met een gemiddelde van 17.274 en een mediaan van 4.000. Het aantal participanten per patiëntenbestand varieert van 0 tot 10.000.000, met een gemiddelde van 129.000 en een mediaan van 500. In 65 van deze gevallen (79%) betrof het patiëntenbestanden met participanten die in de kliniek/praktijk van de respondent komen en vervolgens worden geregistreerd.

Van de in totaal 47 populatiecohorten zijn er 32 ziekte-overstijgend en 15 gericht op een specifieke aandoening. Van de in totaal 82 patiëntenbestanden zijn er 30 ziekte-overstijgend. Hiervan nemen 9 bestanden ook tenminste één van de vijf bovengenoemde aandoeningen mee waar de vraagstelling van de verkenningcommissie zich in eerste instantie op richt. Verder richten 31 bestanden zich specifiek op één van deze vijf aandoeningen en richten 21 bestanden zich op een andere specifieke aandoening.

Van de 40 patiëntenbestanden (31 + 9) die zich richten op tenminste één van de vijf genoemde aandoeningen, gaat het om 5 bestanden met lymfeklierkanker, 10 met borstkanker, 8 met RA, 6 met Alzheimer en 11 met astma.

Aangezien de inventarisatie zich richt op alle cohorten en op de patiëntenbestanden met één van de vijf bovengenoemde aandoeningen, zijn, tenzij anders vermeld, alle onderstaande berekeningen uitgevoerd voor alle 47 cohorten en voor de 40 patiëntenbestanden die zich richten op de vijf aandoeningen.

Verzamelen van DNA en lichaamsmateriaal

Bij de cohorten is de vraag met betrekking tot het verzamelen en opslaan van DNA en lichaamsmateriaal in 12 gevallen niet ingevuld. Bij de overige 35 cohorten wordt in 23 gevallen (66%) DNA én lichaamsmateriaal verzameld en op één of meerdere manieren opgeslagen en in 6 gevallen (17%) alleen DNA.

De vraag met betrekking tot het verzamelen en opslaan van DNA en lichaamsmateriaal is bij 14 van de 40 patiëntenbestanden niet ingevuld. Bij de overige 26 bestanden wordt in 10 gevallen (38%) DNA én lichaamsmateriaal verzameld en op één of meerdere manieren opgeslagen, in 7 gevallen (27%) alleen lichaamsmateriaal en in 6 gevallen (23%) alleen DNA.

Bij 20 van de 40 patiëntenbestanden is er een controlegroep (personen die niet ziek zijn of een andere dan de betreffende aandoening hebben). Van deze patiëntenbestanden met een controlegroep, is op 5 vragenlijsten deze vraag niet ingevuld. Bij de overige 15 controlegroepbestanden wordt er in 3 gevallen (20%) DNA én lichaamsmateriaal verzameld en op één of meerdere manieren opgeslagen, in 3 gevallen (20%) alleen lichaamsmateriaal en in 7 gevallen (47%) alleen DNA. Zie tabel 1a voor een overzicht van deze percentages.

Voor de cohorten wordt relatief vaker DNA én lichaamsmateriaal verzameld dan voor patiëntenbestanden. Verder komt het bij cohorten nooit voor dat alleen lichaamsmateriaal wordt verzameld.

Tabel 1a. Cohorten, patiëntenbestanden en controlegroepen waarbij DNA en lichaamsmateriaal wordt verzameld

	Cohort (36)	Patiëntenbestand	
		Patiëntenbestand (27)	Controlegroep (15)
DNA en			
lichaamsmateriaal	66%	38%	20%
DNA	17%	23%	47%
Lichaamsmateriaal	0%	27%	20%
Totaal	83%	88%	87%

Tabel 1b beschrijft de aard en wijze van opslag van DNA en de verschillende lichaamsmaterialen in absolute aantallen (en percentages) voor cohorten, patiëntenbestanden en controlegroepen. Aangezien bij sommige cohorten en patiëntenbestanden het DNA of lichaamsmateriaal op meerdere manieren opgeslagen wordt, kunnen de som van deze aantallen en het percentage hoger uitkomen dan de hierboven genoemde getallen.

DNA en de verschillende soorten lichaamsmateriaal worden het vaakst bij -80°C opgeslagen, gevolgd door opslag bij -20°C. Dit verschilt niet voor cohorten, patiëntenbestanden of de controlegroepen.

Bloed, serum, plasma en witte bloedcellen zijn de lichaamsmaterialen die voor zowel cohorten als patiëntenbestanden veelvuldig verzameld en opgeslagen worden. Hiernaast wordt voor de patiëntenbestanden nog vaak urine, weefsel en rest(weefsel)materiaal verzameld.

Tabel 1b. Aard en wijze van opslag van het verzamelde materiaal in absolute aantallen en percentages

	- 80°C		-20°C		vloeibare N		kam. temp.		anders		ja totaal		
	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	Pc
DNA	8	8	13	6	5	1	-	-	6	3	32 (91%)	18 (69%)	11 (73%)
Bloed	14	8	4	6	4	2	-	-	3	1	25 (71%)	17 (65%)	6 (40%)
Urine	1	3	5	3	0	0	-	-	1	0	7 (20%)	6 (23%)	2 (13%)
Weefsel (vers)	0	7	0	0	2	2	-	-	0	1	2 (1%)	10 (38%)	5 (33%)
Weefsel (paraf.)	-	-	-	-	-	-	3	12	0	1	3 (1%)	13 (50%)	4 (27%)
Nagels	-	-	-	-	-	-	2	0	0	0	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Rest	1	2	0	1	0	0	-	-	2	2	3 (1%)	5 (19%)	3 (20%)
Serum	13	10	9	9	3	0	-	-	0	0	25 (71%)	19 (73%)	8 (53%)
Plasma	10	8	3	6	3	0	-	-	1	0	17 (49%)	14 (54%)	8 (53%)
Witte bloedc.	6	6	1	2	5	3	-	-	2	0	14 (40%)	11 (42%)	5 (33%)

- dit was geen keuzemogelijkheid

0 niemand heeft deze mogelijkheid gekozen

C Cohorten

P Patiëntenbestanden

Pc Controlegroep patiëntenbestanden

Consent

In ongeveer de helft van alle gevallen werd zowel bij cohorten als patiëntenbestanden *consent* gevraagd aan de deelnemers voor een specifieke onderzoeksvraagstelling. Ruim 35% vraagt *consent* voor onderzoek in het algemeen. Wanneer wordt gekeken naar de cohorten en patiëntenbestanden waarbij DNA wordt verzameld, wordt relatief iets vaker *consent* gevraagd voor onderzoek in het algemeen (specifiek 42%, algemeen 45%).

Tabel 2a. Het type consent dat is overeengekomen

	C	P	Totaal	%
Consent voor een specifieke onderzoeksvraagstelling	23	21	44	51
Consent voor onderzoek in het algemeen	20	13	33	38
Anders	4	6	10	11
Totaal	47	40	87	100

C Cohorten

P Patiëntenbestanden

Tabel 2b. Het type consent dat is overeengekomen wanneer DNA verzameld werd

	C	P	Totaal	%
Consent voor een specifieke onderzoeksvraagstelling	11	8	19	42
Consent voor onderzoek in het algemeen	16	4	20	45
Anders	2	4	6	13
Totaal	29	16	45	100

C Cohorten

P Patiëntenbestanden

METC toestemming: specifiek of algemeen

Uit tabel 2c blijkt dat de METC in iets minder dan de helft van de gevallen toestemming verleent voor een specifieke onderzoeksvraagstelling. Bij ongeveer een kwart van de bestanden wordt toestemming verleend voor meerdere doeleinden. Bij 13% werd geen toestemming gevraagd aan of verleend door de METC.

Tabel 2c. Het type toestemming dat de metc heeft verleend

	C	P	Totaal	%
METC toestemming specifieke onderzoeksvraagstelling	21	19	44	46
METC toestemming meerdere doeleinden	15	6	21	24
Beide	8	7	15	17
Nee	3	8	11	13
Totaal	47	40	87	100

C Cohorten

P Patiëntenbestanden

Bij de cohorten werd slechts in 3 van de 47 gevallen (6%) apart toestemming gevraagd voor het verrichten van onderzoek met kiembaanmutaties. Bij de patiëntenbestanden betrof dit 5 van de 40 bestanden (13%).

Gemeten variabelen

Uit tabel 3 blijkt dat bij zowel cohorten als patiëntenbestanden *at baseline* in de meeste gevallen demografische kenmerken en klinische variabelen worden gemeten. De andere variabelen (voeding, roken, alcohol, familiehistorie) worden vaker *at baseline* gemeten bij cohorten (ongeveer tweederde) dan bij patiëntenbestanden (ongeveer eenderde).

De klinische variabelen worden zowel bij cohorten als patiëntenbestanden herhaaldelijk gemeten (70%-80%). De overige groepen variabelen worden minder vaak herhaaldelijk gemeten, maar vaker bij de cohorten dan bij de patiëntenbestanden.

Tabel 3. Variabelen gemeten *at baseline* en herhaaldelijk, bij cohorten en patiëntenbestanden

	At baseline						Herhaaldelijk					
	Cohort		Pbestand		Totaal		Cohort		Pbestand		Totaal	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%
Demografische kenmerken	46	98	36	90	82	94	27	57	17	43	44	51
Klinische variabelen	39	83	40	100	79	91	33	70	32	80	65	75
Voedingsvariabelen	27	57	3	71	30	34	17	36	1	3	18	21
Roken	35	74	19	48	54	62	23	49	7	18	30	34
Alcohol	28	60	13	33	41	47	16	34	3	8	19	22
Familiehistorie	33	70	24	60	57	66	19	40	5	13	24	28
Andere blootstelling	31	66	11	28	42	48	22	47	6	15	28	32
Geen	1	2	0	0	1	1	10	21	7	18	17	20

Toegankelijkheid en beschikbaarheid

Aangegeven wordt dat met 85% van alle databestanden ander onderzoek mogelijk is. Ook is ander onderzoek bij de meeste bestanden (gemiddeld 76%) technisch mogelijk. Gemiddeld 90% van de respondenten geeft aan dat andere wetenschappelijke onderzoekers gebruik mogen maken van de data, maar vaak wel onder gerichte voorwaarden. Wetenschappers krijgen wat vaker toegang tot informatie van cohorten dan van patiëntenbestanden. Slechts 21% stelt gegevens beschikbaar voor industrie, patiëntenbestanden iets vaker dan cohorten. In 40% van de gevallen is lichaamsmateriaal beschikbaar voor derden, maar vaak alleen in samenwerking. Wat verder opvalt, is dat geen enkel databestand geanonimiseerd publiekelijk toegankelijk is (zie tabel 4).

Tabel 4. Toegankelijkheid van data voor wetenschappers en industrie en de beschikbaarheid van lichaamsmateriaal voor derden

	Ander onderzoek mogelijk		Technisch toegankelijk		Toegankelijk wetenschappers		Toegankelijk industrie		Lich.mat. beschikbaar derden	
	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P
Ja	29	23	37	29	-	-	-	-	1	0
Ja, gedeeltelijk	11	11	-	-	-	-	-	-	-	-
Ja, op verzoek	-	-	-	-	3	5	0	0	-	-
Ja, geanonimiseerd publiekelijk	-	-	-	-	0	0	0	0	-	-
Ja, onder gerichte voorwaarden	-	-	-	-	42	28	8	10	-	-
Ja, mits in samenwerking	-	-	-	-	-	-	-	-	16	15
Ja, tegen vergoeding	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1
Ja, totaal	40 (85%)	34 (85%)	37 (85%)	29 (73%)	45 (96%)	33 (83%)	8 (25%)	10 (25%)	19 (40%)	16 (40%)
Nee	7	6	10	11	2	7	39	30	28	24
Ja (gemiddeld)	74 (85%)		66 (76%)		78 (90%)		18 (21%)		35 (40%)	
Nee (gemiddeld)	13		21		9		69		52	

- dit was een keuzemogelijkheid

0 niemand heeft deze mogelijkheid gekozen

C Cohorten

P Patiëntenbestanden

De mogelijkheid tot het koppelen van bestanden per ziektebeeld

In de eerste paragraaf staat beschreven hoeveel van de patiëntenbestanden zich (al dan niet specifiek) richten op de vijf genoemde aandoeningen. De overige analyses zijn uitgevoerd voor alle cohorten, ongeacht op welke aandoening zij zich richten.

Het blijkt echter dat ook een aantal cohorten zich (al dan niet specifiek) richt op één van de vijf genoemde aandoeningen. Hoeveel bestanden voor welke aandoeningen het betreft wordt voor patiëntenbestanden en cohorten samengevat in tabel 5.

Tabel 5. Aantal cohorten en patiëntenbestanden dat zich richt op één van de vijf voorbeeld aandoeningen

	Cohort	Patiëntenbestand	Totaal
Reumatoïde artritis (RA)	0	8	8
Alzheimer	0	6	6
Astma	12	11	23
Lymfeklierkanker	0	5	5
Borstkanker	4	10	14
Borst- en lymfeklierkanker	2	0	2

Per bestand is nagegaan of dit eenvoudig te koppelen zou zijn met andere bestanden en of hier eventueel nieuw consent voor gevraagd moet worden, of dat het bestand moeilijk met andere bestanden te koppelen is. Dit laatste kan komen doordat een bestand technisch ontoegankelijk is of doordat het onwenselijk is dat anderen hier gebruik van maken. Het komt ook voor dat er meerdere belemmerende factoren zijn, die alles bij elkaar een te grote investering zouden vergen om het bestand toegankelijk te maken (bijvoorbeeld specifiek consent in combinatie met technisch ontoegankelijk). De resultaten hiervan zijn samengevat in tabel 6.

Tabel 6. Een overzicht per aandoening van mogelijkheden tot koppelen en belemmerende factoren

	Koppelen relatief een- voudig		Nieuw consent nodig		Technisch on- toegankelijk		Toegang ongewenst		Meerdere factoren moeilijk	
	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C
RA	3	-	4	-	1	-	0	-	0	-
Alzheimer	1	-	1	-	2	-	1	-	1	-
Astma	1	2	7	7	1	0	0	0	2	3
Lymfeklierkanker	0	-	3	-	0	-	0	-	2	-
Borstkanker	2	1	4	2	1	0	0	0	3	1
Lymfeklier- en borst- kanker	-	1	-	1	-	0	-	0	-	0

C Cohorten

P Patiëntenbestand

Voor reumatoïde artritis blijkt dat 7 van de 8 bestanden mogelijk te koppelen zouden zijn, eventueel na het vragen van nieuw consent. Voor Alzheimer betreft dit 2 van de 6 bestanden, voor astma 17 van de 23, voor lymfeklierkanker 5 van de 7 en voor borstkanker 11 van de 16 (in de laatste twee gevallen zijn de twee bestanden die zich op borst- en lymfeklierkanker richten hierbij opgeteld). Uit de ingevulde vragenlijsten blijkt hiernaast dat er grote verschillen bestaan tussen de bestanden ten aanzien van de inclusiecriteria en de belangrijkste klinische parameters. Of uit de bestanden die mogelijk te koppelen zijn ook daadwerkelijk

Bijlage 5A. Workshop Biobanken, 24 september 2004

- 10.45-11.15 Registration and welcome with coffee and tea
- 11.15-11.30 Opening by the chair of the KNAW foresight committee
Prof. dr. D.S. Postma, Department of Pulmonology, UMCG, Groningen, The Netherlands
- 11.30-11.55 Estonian Genome Project
Prof. A. Metspalu, Tartu University, head of the Department of Biotechnology, Estonia
- 11.55-12.20 Newborn screening heelprick cards: useful for other purposes
Dr. J.G. Loeber, RIVM, The Netherlands
- 12.20-12.45 Nijmegen Biomedical Study: a new regional biobank
Prof. dr. L.A.L.M. Kiemeny, Department of Epidemiology and Biostatistics, UM Nijmegen, The Netherlands
- 12.45-14.00 Lunch
- 14.00-14.25 Legal aspects of biobanking
Dr. J. Dute, Department of Health Law, Maastricht, The Netherlands
- 14.25-14.50 PALGA, the Dutch national pathology database and the key to the national tissue archive
Prof. Dr. P. van der Valk, Department of Pathology, VU Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands
- 14.50-15.15 The Rotterdam Study: an example of an epidemiological study and biobank
Prof. dr. C. van Duijn, Department of Epidemiology and Biostatistics, EMC Rotterdam, The Netherlands
- 15.15-15.40 Pro's and con's of a biobank with newly collected samples versus a biobank on existing human material
Prof. dr. J.P. Vandenbroucke, Department of Clinical Epidemiology, LUMC, Leiden, The Netherlands

- 15.40-16.00 Coffee/tea break
- 16.00-17.00 General discussion and closing
- 17.00-18.00 Reception

Bijlage 5B. Deelnemerslijst workshop 'Biobanken', 24 september 2004

Sprekers

Metspalu	A.	Tartu Universiteit, Estland
Duijn, van	C.M.	Erasmus MC
Kiemeney	L.A.L.M.	UMC St. Radboud
Loeber	J.G.	RIVM
Olsthoorn-Heim	E.T.M.	Met Recht
Valk, van der	P.	VUMC
Vandenbroucke	J.P.	LUMC

Overige deelnemers

Boomsma	D.I.	VUMC
Bolhuis	P.A.	Gezondheidsraad
Bovenberg	J.A.	Universiteit Leiden
Brink	M.	Raad voor Medische Wetenschappen, KNAW
Delden, van	J.J.M.	UMCU
Graaff, van der	M.	Nefarma
Kate, ten	L.P.	VUMC
Leeuwen, van	F.E.	NKI
Löwenberg	B.	Erasmus MC
Ommen, van	G.J.B.	LUMC
Peeters	G.	AZM
Postma	D.S.	UMCG
Riegman	P.H.J.	Erasmus MC
Ruyscher, de	D.	MAASTRO kliniek, Heerlen
Schouten	L.J.	UM
Stukart	M.J.	Raad voor Medische Wetenschappen, KNAW
Stunnenberg	H.G.	NCMLS
Veer, van 't	L.J.	NKI
Westendorp	R.G.J.	LUMC
Wolffenbuttel	B.H.R.	UMCG
Wouters	E.F.M.	AZM
Zoelen, van	J.	Raad voor Medische Wetenschappen, KNAW

Bijlage 5C. Verslag workshop 'Biobanken', 24 september 2004

Op vrijdag 24 september j.l. is de workshop 'biobanken' gehouden in het kader van de verkenning 'Multifactoriële aandoeningen in het *Genomics*-tijdperk'. Ongeveer 30 experts op dit gebied namen deel aan de workshop.

Het doel van deze workshop was het bediscussiëren van de verschillende mogelijkheden voor het creëren van een biobank in Nederland. Hiervoor zijn twee opties mogelijk, namelijk het opzetten van een 'de novo', prospectieve, centrale biobank of het koppelen van al bestaande databanken met humaan materiaal en overige patiëntgegevens.

In het eerste deel van de dag werd de praktijk van beide mogelijkheden toegelicht in een zevental presentaties. Deze worden hieronder besproken. De dag werd afgesloten met een plenaire discussie, waarin, naast de voor- en nadelen van beide aanpakken, tevens de juridische, ethische en financiële aspecten aan bod kwamen. Deze punten worden in het tweede deel van dit verslag besproken.

Plenaire presentaties

De presentaties hadden globaal twee insteken:

1. Een de novo biobank: Estland Genoom Project (nationale, algemene biobank), Nijmegen Biomedische Studie en de Rotterdam Studie.
2. Bestaande verzamelingen/biobanken koppelen en gebruiken voor onderzoek: PALGA en de hieprijk studie van het RIVM (deze is vanuit de zorg geïnitieerd).

Hiernaast werden de wettelijke aspecten toegelicht en werden beide opties met elkaar vergeleken.

Estland Genoom Project

prof. Metspalu, Universiteit van Tartu, Estland

Het doel van het Estland Genoom Project (EGP) is om een genenbank te creëren, een database met gezondheids- en genetische data van de inwoners van Estland. Door dit initiatief wordt de mogelijkheid gecreëerd om gen- en gezondheidsonderzoek uit te voeren zodanig dat genen kunnen worden gevonden die betrokken zijn bij de ontwikkeling van veel voorkomende ziektebeelden. Het doel was om bloedmonsters en gezondheidsgegevens van 100.000 vrijwilligers te verzamelen. De totale populatie van Estland beslaat 1,4 miljoen inwoners.

In 2001 is door de regering het EGP gestart. In 2002 hebben investeerders van het bedrijf Egeen Inc. het EGP met 4 miljoen euro gesteund. Deze investering gaf het bedrijf exclusieve rechten voor de toegang tot de gegevens in de databank.

Een andere oplossing (financiering met privaatgeld) bleek in Estland niet mogelijk. Inmiddels is financiering door Egeen Inc. gestopt en zijn de onderzoekers genoodzaakt om bij de overheid aan te kloppen.

Gezondheidsgegevens (omgeving, dieet, werk, leefstijl, klinische gegevens) en bloedmonsters van vrijwilligers worden verzameld via huisartspraktijken. Als een persoon geïnteresseerd is in deelname aan het EGP, wordt deze persoon verzocht een afspraak met zijn/haar huisarts te maken. Als de persoon, na een introductie van de studie door de betreffende huisarts, vervolgens wil deelnemen, zal hij/zij een gendonor consentformulier moeten ondertekenen. Daarbij ontvangt hij/zij een informatiepakket. Met het ondertekenen van het *informed consent* geeft een vrijwilliger toestemming voor commercieel gebruik van de anonieme gegevens en het gebruik van additionele gegevens van de vrijwilliger afkomstig uit andere databases. De vrijwilliger heeft op ieder moment toegang tot zijn eigen gegevens, kan er vragen over stellen en kan op ieder moment stoppen met de deelname. Na ondertekening van het consent, vult de vrijwilliger de vragenlijst in en wordt er 50 ml bloed afgenomen. Het bloedmonster en het ondertekende consent formulier worden door de huisarts per koerier naar het EGP gestuurd, de ingevulde vragenlijst wordt, in de vorm van een gemachtigd document, elektronisch naar het EGP gestuurd. Het opslaan van bloedmonsters kost ongeveer € 80,- per vrijwilliger.

De Human Genome Research Act (HGRA) en de Estlandse Medisch Ethische Commissie hebben toestemming gegeven voor het verzamelen van de gegevens mits de gegevens dubbel gecodeerd zouden worden, dus met tussenkomst van een onafhankelijk bureau dat de sleutel voor het coderen/decoderen van de gegevens beheert. Persoonsgegevens die op de vragenlijst zijn ingevuld, worden gescheiden van de gezondheidsgegevens. De persoonsgegevens worden voorzien van een 16-cijferige code en opgeslagen door het onafhankelijk bureau 'Protection Agency'. Bij dit bureau werken drie mensen om één PC continue te beheren. Op deze manier wordt de integriteit van de vrijwilliger (donor) tegen onder meer misbruik van de genetische informatie of genetische discriminatie, beschermt.

Eén van de nevensdoelen van dit project is het testen van de werking van medicijnen op DNA/eiwit niveau. Hier wordt in Estland veel aandacht aan besteed door middel van voorlichting aan het publiek. Maatschappelijke acceptatie is naar verwachting hoog in Estland mede door de aandacht van de media voor onderwerpen betreffende gen- en gezondheidsonderzoek.

Andere nevensdoelen zijn het bevorderen van biotechnologische en gentechnologische industrieën in Estland en het opzetten van een zodanige infrastructuur dat genetisch en moleculair epidemiologisch onderzoek in de toekomst mogelijk wordt gemaakt.

De belangrijkste knelpunten binnen het EGP bevonden/bevinden zich op het gebied van financiering. Wetenschap en industrie hebben verschillende verwachtingen over de uiteindelijke resultaten van het EGP en het is moeilijk financiers te overtuigen van de voordelen op lange termijn. Hiernaast vraagt management van een zeer complex publiek-privaat project veel personeel en nauwkeurigheid.

Screeningsprogramma voor pasgeborenen met behulp van hielprikkaartjes: bruikbaar voor andere doeleinden?

dr. Loeber, RIVM

In Nederland worden baby's gescreend voor drie aandoeningen in het kader van het nationale neonatale screeningsprogramma. Hierbij wordt door middel van een hielprik bloed afgenomen. Het bloed wordt verzameld op een hielprikkaartje waarna het bloed wordt getest op de aandoeningen Adrenogenitaal syndroom (AGS), Congenitale hypothyreoïdie (CHT) en Phenylketonurie (PKU). In 2002 werden er van de ruim 200.000 gescreende baby's ongeveer 100 met één van deze drie ziektebeelden gediagnosticeerd. De ruim 1,4 miljoen hielprikkaartjes uit de periode van 1993 tot 2000 werden door het RIVM in Bilthoven voor onbepaalde tijd opgeslagen. Op deze manier werd tevens de mogelijkheid gecreëerd een kind op andere ziekten te onderzoeken.

Naar aanleiding van berichtgeving over de vuurwerkcramp in Enschede in 2000 werd duidelijk dat gebruik van de hielprikkaartjes voor wetenschappelijk onderzoek door een deel van de bevolking niet werd geaccepteerd. Naar aanleiding hiervan werd een onderzoek ingesteld door de Rekenkamer. Dit had onder meer tot gevolg dat nu een *informed consent* van de ouders nodig is voor het bewaren van de kaartjes, dat de maximale opslagtijd voor de kaartjes is teruggebracht tot 5 jaar en dat de managementprocedures voor de databank werden aangepast en openbaar gemaakt. De ouders van de baby's waarvan de hielprikkaartjes reeds waren opgeslagen, werden via een advertentie in nationale kranten op de hoogte gebracht van de mogelijkheid deze te laten vernietigen. In totaal maakten ca. 500 ouders gebruik van deze mogelijkheid.

Met het ondertekenen van het huidige *informed consent*, verlenen de ouders toestemming de hielprikkaartjes 5 jaar te bewaren. Het laboratorium bewaart het restant van het afgenomen bloed gedurende 1 jaar na afname van de hielprik om in bijzondere situaties het eerdere onderzoek te kunnen controleren. Daarna is het restant bloed gedurende 4 jaar beschikbaar (en opgeslagen bij het RIVM) voor medisch-wetenschappelijk onderzoek naar andere aangeboren afwijkingen om na te gaan of hiervoor preventieprogramma's kunnen worden ontwikkeld. Dit onderzoek gebeurt anoniem. Mocht de onderzoeker toch gebruik willen ma-

ken van de persoonsgegevens van een kind, dan zal hiervoor apart toestemming aan de ouders moeten worden gevraagd. Het RIVM kan een bepaalde kaart alleen terugzoeken aan de hand van het kaartnummer, dat bij de entadministratie gelinkt is aan de NAW-gegevens van het kind.

De verzameling van hielprikkaartjes kan worden aangemerkt als een biobank. De verzameling is uiteraard niet vrij toegankelijk. Voor aanvraag van individuele kaartjes is toestemming van de ouders nodig en voor aanvraag van anonieme kaartjes is toestemming nodig van de Landelijke begeleidingscommissie Neonatale Screening.

Nijmegen Biomedische Studie: een nieuwe regionale biobank

prof. Kiemeny, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Het Universitair Medisch Centrum St. Radboud voert populatiegeoriënteerde en ziekenhuisgeoriënteerde patiënt-controlestudies uit op verschillende onderzoekgebieden. Deze studies zijn gestart naar aanleiding van specifieke vraagstellingen. In een aantal van deze studies is tevens humaan materiaal verzameld. Een nadeel is dat weefsel afkomstig van gezonde individuen niet aanwezig is en dat vergelijkingen tussen patiëntengroepen en gezonde individuen op genetisch niveau niet te maken zijn. Om deze reden is besloten om een databank met gegevens en humaan materiaal afkomstig van gezonde individuen uit Nijmegen en naaste omgeving op te zetten.

In 2002 zijn de afdelingen Epidemiologie & Biostatistiek en Klinische Chemie gestart met de Nijmegen Biomedische Studie (NBS). Binnen geslachtsspecifieke leeftijdscategorieën zijn op een random wijze 22.500 inwoners geselecteerd en uitgenodigd om een vragenlijst over leefgewoonten en medische geschiedenis in te vullen en tweemaal 8,5 ml bloed te doneren. De laatste pagina van de vragenlijst is het *informed consent* formulier, waarmee de deelnemer toestemming verleent voor het gebruik van deze gegevens. Het *informed consent* kan worden gebruikt voor alle onderzoek met serummonsters en voor DNA-onderzoek naar (relatief) laagpenetrante aandoeningen. Bij onderzoek met duidelijke implicaties voor familieleden van de deelnemers moet opnieuw een *informed consent* worden aangevraagd. In het *informed consent* wordt tevens toestemming gevraagd voor het bewaren van persoonsgegevens gedurende 25 jaar, voor het opvragen van medische gegevens, en voor terugrapportage van afwijkende bloedwaarden via de huisarts.

Van de benaderde inwoners heeft ongeveer 43% (N=9386) de vragenlijst ingevuld en heeft uiteindelijk 30% een bloedmonster gedoneerd. In een bescheiden non-respons onderzoek van N=200 geeft slechts 1% van de non-respondenten

aan principiële bezwaren te hebben tegen het verstrekken van DNA. Een groot deel van de deelnemers (minstens 93% van de respondenten) geeft toestemming voor het bewaren van identificeerbare informatie voor 25 jaar, voor toegang tot medische gegevens en voor opnieuw benaderd worden in vervolgfases van onderzoek. De bewaartermijn van een beperkte periode, namelijk 25 jaar, wordt als voorwaarde door de METC gesteld. Echter, er is geen wettelijk bezwaar tegen een langere bewaartermijn van humaan materiaal. Voor een goede respons is persoonlijke informatie van groot belang, met als beoogd doel dat de deelnemer het belang van de studie inziend en gemotiveerd zal zijn om mee te (blijven) doen.

Door de relatief lage respons van de studie en door de sampling uit slechts 1 gemeente is bij het gebruik van de data in patiënt-controle onderzoek selectiebias een potentieel probleem. Het voor de dataverzameling benodigde budget was in de NBS € 300.000,- ofwel € 46,- per vrijwilliger die bloed heeft afgeestaan. Een realistisch budget, waarin alle kosten worden meegerekend, is ongeveer € 65,- tot € 75,- per vrijwilliger.

Derde partijen kunnen, onder strikte voorwaarden, gebruik maken van de gegevens en bloedmonsters. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen tijdelijk gebruik of bezit (kopen) van data. Derde partijen onderschatten vaak de inspanningen en de kosten van een dergelijk project.

Juridische en ethische aspecten betreffende biobanken

mw. mr. Olsthoorn, Met Recht, Amsterdam

De Nederlandse samenleving is -vanuit juridisch oogpunt- niet toe aan een biobank. Eerst is er uitgebreide besluitvorming nodig over een aantal kwesties, zoals de mate van vrijwilligheid van deelneming, de toegankelijkheid van het opgeslagen lichaamsmateriaal, de herleidbaarheid, nieuwe bevindingen, rechten van betrokkenen, vergunningseisen, toezicht, eventuele commerciële belangen en verhindering van gebruik buiten de gezondheidszorg. De resultaten van die besluitvorming behoren te worden vastgelegd en voor iedereen kenbaar te zijn. Het betreft hier een gevoelige aangelegenheid, reden om in het parlement te beslissen hoe ver de bescherming van mensen reikt. Een beperking in Nederland is het ontbreken van een adequaat wettelijk kader voor opzet en beheer van een algemene biobank. Nu is alleen het gebruik van (medische) gegevens wettelijk afdoende geregeld, dat van lichaamsmateriaal niet.

Kan men dan niet beter gebruik maken van bestaande verzamelingen van lichaamsmateriaal? Ook daarvoor is Nederland niet klaar, omdat er geen zekerheid is over wat wel en niet is toegestaan met beschikbaar lichaamsmateriaal en welke regels en voorwaarden gelden. Er is namelijk geen algemene wet voor

lichaamsmateriaal, alleen de bijzondere situaties zijn min of meer geregeld (organen, bloed, foetaal weefsel, geslachtscellen en embryo's). Voor nader gebruik van 'gewoon' overgebleven lichaamsmateriaal geldt slechts het ene artikel in de WGBO dat wetenschappelijk gebruik van anoniem materiaal toestaat, mits de betrokkene geen bezwaar heeft gemaakt. Maar het meeste materiaal is niet anoniem, en niemand weet precies hoe daarmee om te gaan. De betrokken patiënten zijn geen vrijwilligers, zij beseffen niet dat hun materiaal er nog is, laat staan dat het wordt gebruikt, en het doel waarvoor zij het afstonden is verschoven. De casus van het hielprikbloed geeft -zacht gezegd- een ongemakkelijk gevoel, en is -sterker uitgedrukt- in strijd met het recht.

Juridisch gesproken is Nederland niet klaar voor het systematisch wetenschappelijk gebruik van lichaamsmateriaal, of het nu bestaande collecties betreft of een nieuw op te richten biobank. Er moet gezocht worden naar een aanvaardbare balans tussen de voordelen voor de (volks)gezondheid en de gerechtvaardigde gevoelens, verwachtingen en rechten van burgers. Dat is -evenals doorzichtigheidsbuitengewoon belangrijk voor de acceptatie bij het publiek en in de politiek. De commissie zou kunnen pleiten voor een (bescheiden) wet die voorwaarden schept voor zowel een biobank als voor nader gebruik van bestaand materiaal.

PALGA, de Nederlandse pathologie database en de sleutel tot het nationale weefselarchief
prof. Van der Valk, VUMC, Amsterdam

PALGA staat voor Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief en is een database voor alle pathologierapporten in Nederland. PALGA is in 1971 opgericht en dekt sinds 1991 heel Nederland. De database bevat 38 miljoen rapporten van 10 miljoen individuen met onder andere gegevens over geslacht en leeftijd, bevindingen van macroscopisch en microscopisch onderzoek, de aanwezigheid of afwezigheid van micro-organismen en aangrijpingspunten van medicijnen. PALGA kan worden gezien als een biobank met humaan materiaal, waar jaarlijks materiaal van 200.000 individuen bij komt. PALGA is indirect een databank voor het verloop van ziekten, geeft toegang tot het landelijk weefselarchief en geeft toegang tot DNA van zowel zieke als gezonde personen. Gegevens kunnen gekoppeld worden met de gegevens die worden verzameld door de Nederlandse Kanker Registratie (NKR).

Er zijn echter ook beperkingen aan deze biobank. Zo ligt het weefsel van de patiënten verspreid in archieven over het hele land opgeslagen en niet altijd onder de beste omstandigheden. Om het materiaal te kunnen gebruiken moet een verzoek ingediend worden om het materiaal te laten opsturen of moet het opgehaald worden in het betreffende archief. Hiernaast zijn patholoog, wetenschapper,

overheid en publiek niet voldoende bewust van het grote algemene belang dat het nationale weefselarchief kan dienen.

Doordat de criteria voor het classificeren van (oncologische) aandoeningen veranderen over de jaren, is het lastig gegevens te vergelijken. Tevens is er een verschil in interpretatie van klinische gegevens tussen pathologen en kunnen er vergissingen gemaakt worden bij het stellen van de diagnose.

Tenslotte kunnen met dit weefselarchief niet alle aandoeningen worden bestudeerd. Het archief beschikt over humaan materiaal dat verkregen is via biopsie, cytologie of obductie van die multifactoriële aandoeningen die operabel zijn. Bij veel multifactoriële aandoeningen wordt geen gebruik gemaakt van weefselonderzoek ten behoeve van diagnose of behandeling (zoals diabetes, RA, dementie of psychiatrische aandoeningen).

Wanneer bovenstaande beperkingen met behulp van de nodige financiering opgelost zouden kunnen worden, is PALGA een zeer bruikbare biobank voor met name oncologische aandoeningen.

*De Rotterdam Studie: een voorbeeld van een epidemiologische studie en biobank
mw. prof. Van Duijn, Erasmus MC, Rotterdam*

Dit betreft een longitudinaal populatiecohort, waarbij onder meer de genetische variatie van patiënten met of zonder een bepaalde aandoening worden onderzocht. Hiervoor werd gebruik gemaakt van het aanwezige materiaal. Op basis van het genotype van een gezond individu kan vervolgens de kans voor het krijgen van de betreffende aandoening worden geschat. Uiteraard spelen bij veel aandoeningen ook interacties met omgevingsfactoren een grote rol. Hiernaast kan één gen betrokken zijn bij het tot uiting komen van verschillende aandoeningen en zijn vaak meerdere genen betrokken bij het tot uiting komen van één aandoening. Deze complexe interacties spelen een belangrijke rol in het wel of niet ziek worden van een individu. Om meer inzicht in deze complexiteit te verkrijgen is De Rotterdam Studie opgezet.

De Rotterdam Studie betreft een follow-up studie van 15 jaar van 12.000 deelnemers (55 jaar of ouder). Iedere vijf jaar worden risicofactoren gemeten, worden de deelnemers gescreend op aanwezigheid van verschillende vasculaire, neurologische, oogheeskundige en botaandoeningen en wordt er lichaamsmateriaal (serum, plasma, urine, speeksel en neusvocht) verzameld.

De Rotterdam Studie biedt verschillende voordelen. Er is namelijk een standaard protocol voor het stellen van de diagnose gebruikt, gen-gen interacties en gen-omgeving interacties kunnen worden onderzocht en het ontwerp biedt de mogelijkheid de kans op het krijgen van een ziekte te voorspellen.

Er zijn echter ook beperkingen aan verbonden. Het is kostbaar om de deelnemers iedere vijf jaar te screenen, over omgevingsfactoren die in de tussenliggende periodes veranderen, is niets bekend, en het aantal patiënten met zeldzame aandoeningen is beperkt. Daarnaast worden genetische gevoeligheden die voor de geboorte aanwezig zijn of in de vroege jeugd kunnen ontstaan, niet geïnventariseerd. Tevens zijn bekende risicofactoren waaraan blootstelling voor de geboorte of in de vroege jeugd heeft plaatsgevonden, niet gemeten. Deze genetische gevoeligheden en risicofactoren kunnen interacties met elkaar aangaan welke een grote invloed zouden kunnen uitoefenen op de ontwikkeling van een bepaalde aandoening.

De pro's en con's van een biobank met nieuw verzameld materiaal versus een biobank met bestaand humaan materiaal

prof. Vandenbroucke, LUMC, Leiden

Om te bepalen welke gegevens opgenomen moeten worden in een biobank, is het belangrijk eerst de vraagstelling van het onderzoek te specificeren en vast te stellen en vervolgens welk studieobject hiervoor gebruikt moet worden. Bij onderzoek naar oorzaken van chronische ziekten is een *case-control* studie het meest geschikt, met name bij onderzoek naar genetische oorzaken en gen-omgeving interacties. Om dit mogelijk te maken is een onderzoekspopulatie (*sampling frame*) nodig waaruit zowel patiënten als de controles kunnen worden geselecteerd.

Een nieuw op te zetten algemene biobank zou hiervoor een mogelijkheid kunnen zijn. Het kan echter tientallen jaren duren voordat informatie uit een dergelijke bank bruikbaar is. In Nederland zou een dergelijke onderzoekspopulatie ook kunnen worden samengesteld door gebruik te maken van bestaande bronnen, zoals PALGA, gegevensbestanden van ziekenhuizen en combinaties van bestaande cohortstudies. Er is op deze wijze vaak meer informatie beschikbaar dan uit een nieuw opgezette algemene biobank. In het geval van onderzoek naar veneuze trombose is bijvoorbeeld gebruik gemaakt van gegevens van *case-control* studies die zijn verzameld van zes verschillende onderzoekscentra in drie jaar. Voor dezelfde informatie zou een 'de novo' biobank nodig zijn die 8 jaar daarvoor is opgezet met 500.000 personen. Het is evident dat de eerste aanpak relatief gezien minder tijd, geld en inspanning kost.

Het voordeel van een *case-control* studie is bovendien dat diverse risicofactoren, ook als de ziekte zich al heeft ontwikkeld, alsnog via bijvoorbeeld genetisch onderzoek en serologie bepaald kunnen worden. Ook andere risicofactoren kunnen achteraf nog worden bepaald.

De belangrijkste obstakels bij het tot stand komen van bovengenoemde manier van werken zijn de ego's van onderzoekers en beheerders van data- en weefsel-

banken, de moeizame samenwerking tussen grote ziekenhuizen, technische en organisatorische aspecten, wetgeving en privacy-aspecten.

Discussie

Eerst werd discussie gevoerd over de juridische en ethische aspecten. Vervolgens werden de verschillende mogelijkheden voor een biobank in Nederland bediscussieerd.

Discussie juridische en ethische aspecten

In de discussie die volgt naar aanleiding van de presentatie over de juridische en ethische aspecten wordt geïnformeerd naar de *Code Goed Gebruik*. Zelfregulering is een goede ontwikkeling, maar waar fundamentele rechten van mensen in het geding zijn, is en blijft wetgeving noodzakelijk. De commissie zou wellicht met een aanbeveling wetgeving kunnen versnellen. Het belang het publiek te betrekken bij de ontwikkelingen rond biobanken wordt benadrukt. Heldere definities, consensus en openheid zijn nodig om een breed draagvlak te creëren. Het eigendomsrecht is bij lichaamsmateriaal minder relevant, het zijn de fundamentele rechten die hier gelden, zodat er enige vorm van zeggenschap voor het individu behoort te zijn. Er is geen Europese richtlijn op dit gebied (alleen een richtlijn voor de veiligheid van weefsels voor therapeutisch gebruik). Er zijn wel Europese verdragen van toepassing en daarin vormt *informed consent* het uitgangspunt. Tenslotte komt de *Wet Geneeskundige Behandelingsovereenkomst* (WGBO, 1995) ter sprake. Deze wet bepaalt dat medische dossiers 10 jaar worden bewaard of zoveel langer als voor een goede behandeling nodig is. Daarna mogen ze worden vernietigd. Het is nadelig dat in de praktijk op basis van deze wet veel medische gegevens worden vernietigd, ondanks het feit dat hiertoe geen echte verplichting bestaat. Het niet meer aanwezig zijn van medische dossiers heeft consequenties voor de wetenschappelijke bruikbaarheid van opgeslagen lichaamsmateriaal. Immers, verbanden tussen bijvoorbeeld klinische gegevens en genprofielen kunnen niet meer worden onderzocht. De gezondheidsraad heeft geadviseerd de bewaartermijn van de dossiers te verruimen en de grens van 10 jaar na inwerkingtreding op te schuiven naar 1 april 2010.

Discussie mogelijkheden biobanken

Uit het plenaire deel van de dag kwamen uiteindelijk de volgende vier opties voor het opzetten van een biobank naar voren, die aansluiten bij de situatie in Nederland:

1. Een biobank volgens het model/gebruik makend van PALGA.
2. Een biobank vergelijkbaar met het type dat momenteel in het VK wordt opgezet.

3. Een biobank opgezet zoals/gebruik makend van de gegevens van de hielprikstudie van het RIVM (deze is vanuit de zorg geïnitieerd en in eerste instantie hiervoor gebruikt).
4. Een combinatie van follow-up studies.

Combinaties van deze vier mogelijkheden zijn uiteraard ook mogelijk. Aan de deelnemers van de workshop werd gevraagd welke optie hun voorkeur heeft. Van bovenstaande mogelijkheden moet van tevoren geen enkele uitgesloten worden, aangezien niet te voorspellen is hoe de ontwikkeling van een biobank zal verlopen. In gedachten gehouden moet worden, dat een nieuw op te zetten biobank pas na minimaal 10 jaar zinvolle informatie op zal leveren. Gebruik maken van bestaande databanken kan daarentegen vrij direct, maar wellicht niet alle wenselijke, resultaten opleveren.

Het PALGA-systeem is een stap in de goede richting, maar er zijn nadelen aan verbonden. Zo kunnen er, zoals ook bij andere soortgelijke systemen, fouten gemaakt worden bij de diagnose en interpretatie van gegevens. Niet alle ziektebeelden die een hoge incidentie en/of prevalentie in Nederland hebben (zoals diabetes, osteoporose, astma, etc.) worden door PALGA geïnccludeerd, er wordt niet gekeken naar combinaties van ziekten en informatie vanaf de eerst diagnose (*early detection*) is niet aanwezig.

Een doordacht ontworpen biobank (2), waarbij aanvullend externe factoren/eigenschappen (zoals roken, andere leefgewoonten, omgevingsfactoren) en familiebanden worden gedocumenteerd (waarmee eventueel onderzoek kan worden gedaan naar genetische achtergronden), heeft zeker meerwaarde. Ook zou informatie over de benodigde gezondheidszorg en bijbehorende uitgaven per ziekte opgenomen moeten worden. Een nieuwe biobank vergt waarschijnlijk meer investeringen, maar levert resultaten op die via gebruikmaking van PALGA (of een dergelijk systeem) niet te verkrijgen zijn. Deze twee systemen vullen elkaar aan en moeten allebei worden gebruikt.

Er is minder noodzaak voor een nieuwe, algemene biobank wanneer het mogelijk en toegestaan is alle bestaande databanken te linken. In Scandinavië bijvoorbeeld is het heel gebruikelijk databestanden aan elkaar te koppelen door middel van het persoonlijke identificatienummer dat iedereen heeft. In Nederland heeft een individu geen persoonlijk identificatienummer. Tevens moet toestemming voor het koppelen van bestanden worden gevraagd. Er moet rekening gehouden worden met de privacy van de burger.

Vanuit wettelijk oogpunt is het opzetten van een nieuwe biobank dan ook te prefereren: je kunt gebruik maken van vrijwilligers die hun toestemming verlenen voor gebruik van hun persoonlijke gegevens en materiaal, het is open en

transparant, dus er valt minder weerstand vanuit de maatschappij te verwachten en het geeft mensen de mogelijkheid altruïstisch te zijn.

Een aandachtspunt bij een dergelijke UK-type biobank is hoe je de data anoniem maakt, maar nog steeds herleidbaar naar (gegevens van) de persoon in kwestie voor eventueel vervolgonderzoek (en om te weten of dat laatste wenselijk is). Mogelijkerwijs kan er gebruik gemaakt worden van gecodeerde gegevens met behulp van een uniek registratienummer. Opgemerkt wordt dat voor gegevens andere wetten gelden dan voor humaan materiaal. *Informed consent* is cruciaal bij het werken met persoonsgegevens en lichaamsmateriaal. Een knelpunt bij het linken van systemen zoals PALGA en de databank van de hielprikken is dat deze persoonlijke toestemming van de ‘deelnemers’ niet is verleend.

Een nadeel van het gebruik maken van bestaande databanken is dat het voor een onderzoeker of bedrijf praktisch onmogelijk is ze allemaal te benaderen voor het verkrijgen van data. Je krijgt lang niet altijd medewerking van de beheerders en ook is het technisch vaak erg moeilijk alles aan elkaar te koppelen. Daarnaast wil je als onderzoeker niet alleen data, maar zelf kunnen werken met het materiaal (DNA, plasma, urine).

Het opzetten van een algemene biobank is dus nodig, maar het is af te raden deze meteen volledig te willen maken. Klein beginnen en geleidelijk uitbouwen lijkt een beter alternatief. Samenwerking tussen wetenschap en bedrijfsleven/industrie is hierbij van belang, omdat je niet alleen wetenschappelijke inzichten, maar ook daadwerkelijk medicijnen en remedies wil vinden.

Aan de andere kant wordt de waarde van een algemene, populatiegeoriënteerde biobank overschat. Het is onmogelijk alles op te nemen, zoals alle (nog te ontdekken) ziekten, in alle stadia, familiebanden enzovoort. Mede omdat het onmogelijk is te voorspellen welke ontwikkelingen er zullen plaatsvinden, zullen er altijd vragen rijzen waar geen antwoord op gegeven kan worden met de beschikbare informatie. Het is onmogelijk te anticiperen op ziekten, wetenschap en techniek van de toekomst. Ook is het onmogelijk alle informatie op te nemen over leefstijlfactoren. Als blijkt dat een factor van invloed is waar tot dan toe geen weet van was, zal daarover geen informatie zijn verzameld.

Verder zul je bij het opzetten van een nieuwe biobank nog steeds gebruik moeten maken van de achterliggende gegevens in PALGA (waar eerder door enkelen vraagtekens bij gezet zijn met betrekking tot diagnose enzovoort). Hiernaast is het mogelijk dat de steekproef die je gebruikt (zoals de 500.000 mensen in het UK) voor een dergelijke biobank niet alle (intermediaire) fenotypen omvat. Het is van belang dat het een steekproef uit de algemene bevolking betreft. De (verschillende fenotypes van de) ziektebeelden die in de steekproef zullen voorkomen zal een afspiegeling zijn van het voorkomen in de algemene bevolking.

Nu kun je er natuurlijk voor kiezen niet alles bij iedereen te meten. Hypothese gedreven onderzoek naar een gelimiteerd aantal multifactoriële aandoeningen leidt tot betere resultaten. Er moet in ieder geval gebruik gemaakt (kunnen) worden van de beschikbare informatie. Het is belangrijk te inventariseren wat aanwezig is. Momenteel wordt van veel bestaande gegevens, die aanwezig zijn bij verschillende cohorten of patiëntenbestanden, geen gebruik gemaakt. Ook worden de investeringen die hier reeds voor gedaan zijn vaak onderschat.

Bestaande databanken kunnen naast elkaar blijven bestaan. Ze bevatten allemaal verschillende informatie en hebben allemaal voor- en nadelen, maar gevonden resultaten gebaseerd op gegevens uit één databank, kunnen geverifieerd worden met behulp van een andere databank. Wat betreft de vraag of een nieuwe biobank gegevens over alle of enkele (multifactoriële) ziekten moet bevatten, wordt opgemerkt dat het onmogelijk is alle ziekten op te nemen. Je zult altijd keuzes moeten maken en het lijkt zinvol in ieder geval ook de veel voorkomende ziektebeelden mee te nemen. Ook zijn er risicofactoren (*common denominators*) die gerelateerd zijn met meerdere ziektebeelden, deze moeten dus ook gemeten worden. Uit een eerdere discussie kwam naar voren dat langdurige/chronische ziektebeelden met een hoog sociaal-economische impact en een zware persoonlijke last van belang zijn om op te nemen.

Een realistische dekking van veel voorkomende ziekten en risicofactoren in Nederland is politiek beter te verantwoorden. Het is namelijk erg belangrijk de politiek en het publiek vanaf het begin te betrekken en te enthousiastmeren. Hiervoor is het onder meer nodig aan te tonen wat de (meer)waarde van een biobank is. Je moet die onderwerpen opnemen waar nog geen informatie over beschikbaar is.

Verder speelt de kwestie van financiering bij het opzetten van ieder soort biobank. Een publiekprivate samenwerking is een mogelijkheid. De vraag is of het bedrijfsleven/industrie er ook bij betrokken moet worden en op welke manier. Voor financiering van de overheid is het belangrijk dit onderwerp op de agenda van het 'National Genomic Initiative' te krijgen.

Samenvatting van de discussie

PALGA

- Het is een bestaande databank met pathologische gegevens.
- Gegevens worden toegepast in progressieve case-control studies.
- Gegevens cohort studie kunnen worden gekoppeld aan gegevens van PALGA.

Voordelen

- Het is een grote, bestaande databank met veel (pathologische) informatie en kan vrij direct resultaten opleveren.
- Resultaten kunnen wellicht geverifieerd worden als meerdere databanken naast elkaar bestaan.

Nadelen

- De diagnose is niet altijd via een standaard protocol vastgesteld.
- Er is geen informatie over leefstijlfactoren beschikbaar.
- Informatie over een aantal ziektebeelden is aanwezig, er is geen informatie vanaf de eerste diagnose, geen informatie over gezondheidszorg en er is nauwelijks erfelijkheidsonderzoek mogelijk.
- Er is geen *informed consent* gevraagd.
- De beheerder verleent niet altijd medewerking.
- Het is technisch vaak moeilijk PALGA te koppelen aan andere databanken.

VK-type biobank

- Dit is een nieuw op te zetten algemene biobank die populatie georiënteerd is.

Voordelen

- Er kan rekening gehouden worden met leefgewoonten en –omgeving.
- Afhankelijk van de opzet is erfelijkheidsonderzoek mogelijk.
- Van tevoren kan bepaald worden welke informatie wordt verzameld: leefstijlfactoren, welke/hoeveel ziektebeelden, vanaf welk stadium, gezondheidszorg enzovoort.
- Dit is te prefereren vanuit wettelijk oogpunt, onder meer vanwege de mogelijkheid tot *informed consent*.

Nadelen

- Pas na een lange periode (10 jaar) gaat een nieuwe biobank informatie opleveren afhankelijk van de incidentie/prevalentie van een ziektebeeld.
- Er zijn veel onduidelijkheden en vragen omtrent het opzetten van een nieuwe biobank.

Enkele vragen

- Op welke wijze kunnen data en lichaamsmateriaal anoniem gemaakt worden, maar wel herleid worden naar de donor? En is dit laatste wenselijk/nodig?
- Welke ziekten, risicofactoren en overige informatie moeten opgenomen worden?
- Hoe kunnen politiek en publiek worden overtuigd van de voordelen?
- Hoe wordt een nieuwe biobank blijvend gefinancierd?
- Ook bij een nog op te zetten biobank is het onmogelijk volledige informatie te vergaren, mede omdat het onmogelijk is te voorspellen aan welke informatie behoefte is in de toekomst.
- Je moet gebruik maken van informatie uit andere bestaande registratiesystemen.

Overig

Voordelen van het gebruik maken van bestanden van hielprik, follow-up studies, PALGA enzovoort.

- Gebruik maken van bestaande data kan snel resultaten opleveren.
- Resultaten kunnen wellicht geverifieerd/gereproduceerd worden in andere databestanden of er kan een grotere groep patiënten worden gevormd door middel van koppeling van verschillende databestanden.

Nadelen van het gebruik maken van bestanden van hielprik, follow-up studies, PALGA enzovoort.

- Er kunnen fouten gemaakt zijn bij diagnose en interpretatie van gegevens.
- Er is vaak geen *informed consent* gevraagd.
- De beheerder verleent niet altijd medewerking.
- Koppelingen tot stand brengen met andere databanken is technisch vaak moeilijk.

Conclusies uit dit verslag

- Het is zinvol de vier verschillende opties van biobanken naast elkaar te benutten. Er is veel informatie beschikbaar in Nederland. Van een groot deel van de opgeslagen gegevens is echter nog nooit gebruik gemaakt. Het gebruik van bestaande databanken kan worden geoptimaliseerd en de mogelijkheid tot het linken van databestanden kan hieraan bijdragen. Een nieuwe biobank kan echter aanvullende informatie leveren die niet te verkrijgen is met behulp van bestaande bestanden.
- Wetgeving in Nederland ontbreekt op dit gebied en vanuit wettelijk oogpunt is het opzetten en gebruiken van een nieuwe biobank (wanneer wet- en regelgeving zijn ontwikkeld) te verkiezen boven het gebruik maken van bestaande databanken. Je kunt gebruik maken van *informed consent* en stuit waarschijnlijk op minder weerstand uit de maatschappij.
- Bij het opzetten van een nieuwe biobank moet rekening gehouden worden met een groot aantal factoren en er moeten veel keuzes gemaakt worden. Het is dan ook aan te raden niet te ambitieus te beginnen. De te maken keuzes betreffen onder meer welke informatie opgenomen moet worden, op welke wijze informatie verzameld moet worden, met welke argumenten politiek en burger geënthousiasmeerd kunnen worden en hoe de biobank blijvend gefinancierd kan worden.

Bijlage 6A. Workshop 'New technologies and their implications for multifactorial diseases', 2 november 2004

Morning program (in English)

- 09.30-10.00 Registration and welcome with coffee and tea
- 10.00-10.15 Opening by the chair of the KNAW foresight committee
Prof. dr. D.S. Postma, Department of Pulmonology, UMCG, Groningen, The Netherlands
- 10.15-10.45 Genomic profiling by array CGH identifies DNA copy number alterations linked to disease as well as variation in the normal population. *Links to multifactorial disease?*
Dr. J.A. Veltman, Department of Human Genetics, UMC Nijmegen, The Netherlands
- 10.45-11.30 *High-throughput* molecular, cellular and clinical cancer research and drug development
Prof. dr. O. Kallioniemi, Medical Biotechnology Department, VTT Technical Research Centre of Finland & University of Turku, Finland
- 11.30-12.00 Integrative biology through transcriptomics, proteomics and metabolomics, and its implications for multifactorial disease
Dr. E.R. Verheij, TNO Pharma, Zeist, The Netherlands
- 12.00-12.30 Comparative *genomics* for prediction of protein function and pathways
Prof. dr. M. Huynen, Department of Statistics, UM Nijmegen, The Netherlands
- 12.30-13.30 Lunch

Afternoon program (in Dutch)

Discussion leader Prof. dr. D.S. Postma

- | | |
|-------------|--|
| 13.30-15.30 | Participants are divided in three groups to discuss about the new technologies and their implications in clinical research |
| 15.30-16.00 | Coffee/tea |
| 16.00-17.00 | The chairmen of each discussion group will present the conclusions.
Conclusions and recommendations by the chair of the foresight committee |
| 17.00-18.00 | Closing and reception |

Bijlage 6B. Workshop 'New technologies and their implications for multifactorial diseases', 2 november 2004

Sprekers

Huynen	M.A.	UMC St. Radboud
Kallioniemi	O.-P.	Turku Universiteit, Finland
Veltman	J.A.	UMC St. Radboud
Verheij	E.R.	TNO Pharma, Zeist

Overige deelnemers

Aarts	M.G.M.	WUR
Agami	R.	NKI
Blaak	E.E.	UM
Bos	J.L.	UU
Brink	M.	KNAW
Burg, van der	S.	Erasmus MC
Delwel	R.	Erasmus MC
Feng	L.	Universiteit Twente
Haan, de	G.	UMCG
Hokke	R.	LUMC
Huizinga	T.W.J.	LUMC
Jenster	G.	Erasmus MC
Kate, ten	L.P.	VUMC
Langen	R.C.J.	UM
Leeuwen, van	F.	NKI
Leeuwen, van	F.E.	NKI
Logie	C.	NCMLS
Lohrum	M.	NCMLS
Löwenberg	B.	Erasmus MC
Maarel, van der	S.M.	LUMC
Meijers-Heijboer	E.J.	Erasmus MC
Postma	D.S.	UMCG
Stukart	M.J.	KNAW
Stunnenberg	H.G.	NCMLS
Toes	R.E.M.	LIMC
Valk	P.J.M.	Erasmus MC
Valk, van der	P.	VUMC
Zoelen, van	J.	KNAW

Bijlage 6C. Verslag workshop 'New technologies and their implications for multifactorial diseases', 2 november 2004

De workshop 'New technologies and their implications for multifactorial diseases' werd gehouden in het kader van de verkenning 'Multifactoriële aandoeningen in het *Genomics*-tijdperk'. Het doel van deze workshop was om met een groep jonge onderzoekers te discussiëren over de nieuwste technologische ontwikkelingen afkomstig uit het *genomics*-onderzoek, de toepassingsmogelijkheden van deze technieken in het klinische onderzoek en de (praktische) beperkingen die op dit moment een belangrijke rol spelen.

De dag werd gestart met een korte introductie van de verkenning, gevolgd door vier introducerende voordrachten over *Genomics*-technieken waarbij veranderingen op het niveau van DNA, RNA of eiwitten gemeten kunnen worden. Tevens is de rol van de bio-informatica gepresenteerd. In deze presentaties kwamen verschillende technieken, de toepassingsmogelijkheden, en de voordelen en de (praktische) problemen aan de orde.

In de twee presentaties werden onder meer de mogelijkheden van de Comparative Genoom Hybridisatie (*array CGH*) techniek gepresenteerd. Met deze techniek kunnen veranderingen op chromosomaal niveau met een resolutie van 100 kb worden gemeten bij verschillende monogenetische aandoeningen. Na de presentatie kwam een korte discussie op gang waarin onderwerpen als validiteit van de techniek, de resolutie van de techniek, toekomstige mogelijkheden (bijvoorbeeld het bepalen van polymorfismen) en het verwerken van de grote hoeveelheid data door de bio-informatici werden besproken.

Verschillende technieken werden vervolgens gepresenteerd voor het bepalen van gen-expressie profielen. Een belangrijk punt hierbij is dat de gegevens over de expressieprofielen gekoppeld dienen te worden aan de genomische veranderingen. Veel studies zijn er op gericht om bepaalde genen in pathways die betrokken zijn bij de ontwikkeling van onder andere kanker, te blokkeren. Als gevolg van het uitschakelen van deze genen, wordt op transcriptniveau het effect bepaald. Als de technieken goed zijn, kunnen veel gegevens gegenereerd worden. Het uitwisselen van gegevens/kennis tussen verschillende disciplines of verschillende laboratoria is van groot belang. Dit kan echter worden bemoeilijkt door de verschillen in labprocedures. Hoewel deze verschillen aanwezig zijn, kunnen gegevens toch redelijk goed aan elkaar gekoppeld worden.

In de derde presentatie kwam de systeembioologie aan de orde, het vakgebied waarbij alle processen in een levende cel met behulp van een computermodel kunnen worden nagebootst. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de gegevens over

de RNA- en/of eiwitstatus in gezonde dan wel zieke cellen/weefsels, afkomstig van dier-experimentele, in vitro en/of epidemiologische studies. Vervolgens kunnen deze gegevens met behulp van verschillende statistische technieken worden geanalyseerd (bijvoorbeeld met multivariante analyse of door clustervorming van data). Door deze analysetechnieken toe te passen, kunnen groepen patiënten onderscheiden worden of kunnen uitspraken over 'common denominators' worden gedaan. Door de 'omics'-technieken, die nu in een exploratieve fase zitten, toe te passen, wordt een enorme hoeveelheid data gecreëerd.

Met behulp van een statistisch pakket en de kennis die aanwezig is over de fysiologie en de biologische mechanismen, kan een computermodel worden gemaakt dat processen in de cel simplistisch beschrijft. Het is noodzakelijk om samen te werken met verschillende disciplines. Het standaardiseren van labprocedures is hierbij onontbeerlijk.

De laatste voordracht betrof het vergelijken van verschillende genomprofielen om de eiwitfunctie en de *pathways* waarbij deze eiwitten zijn betrokken, te kunnen voorspellen. Het voorspellen van de betrokken eiwitten in *pathways* is relatief gemakkelijk, maar het toetsen hiervan is moeilijk. De gevoeligheid van de methodiek neemt af naarmate het voorspellingsniveau toeneemt. Voor de uiteindelijke bepaling van de functies van eiwitten zijn de *genomics*-gegevens (waar veel ruis in zit) en kennis van de eiwitstructuur nodig.

Tijdens het middagprogramma werden de aanwezige deelnemers opgedeeld in drie kleinere discussiegroepen. Bij iedere discussiegroep was een senioronderzoeker als discussieleider aanwezig. Aan alle deelnemers was gevraagd om een korte uitleg van de door de hen gebruikte techniek voor te bereiden. Hierbij moest de nadruk liggen op zijn/haar ervaringen met deze techniek, de voor- en nadelen ervan en zijn/haar mening over de bruikbaarheid van deze techniek in het toekomstige (klinische) onderzoek. Vervolgens werd gesproken over de toepassingsmogelijkheden van de verschillende technieken bij onderzoek naar multifactoriële aandoeningen. Daarbij konden de volgende vragen worden gesteld om de discussie te sturen: kunnen de gebruikte technieken worden toegepast op multifactoriële aandoeningen? Wat is hiervoor nodig inzake humaan materiaal? Wat kunnen we doen met biobanken?

De dag werd afgesloten met een plenaire discussie waarin de conclusies van de afzonderlijke discussiegroepen kort werden weergegeven. Over het algemeen kwamen alle groepen tot dezelfde conclusies/aanbevelingen namelijk:

- Het detecteren van multifactoriële aandoeningen kan met behulp van array-CGH (standaardisatie hoog).
- Het belang van de SNP-technologieën op het gebied van multifactoriële aandoeningen is groot, mede dankzij het commercieel verkrijgen van deze technieken (standaardisatie hoog). De kosten zijn hiervoor nu nog hoog.
- Integratie van verschillende technieken moet gestimuleerd worden.
- Er moet meer aandacht komen voor het standaardiseren van data-analyses.
- De rol van de bio-informatica is zeer belangrijk, maar er zijn te weinig bio-informatici.
- De kwaliteit en standaardisatie van het humane materiaal is erg belangrijk voor het bepalen van biomarkers.
- Het delen van gegevens dan wel resultaten moet worden gestimuleerd. Het is echter van belang te weten dat nieuwe technieken, zoals *arrays* (nog) niet in alle onderzoeksvelden kunnen worden toegepast. Door middel van samenwerking (een virtueel laboratorium) kan Nederland sneller voortgang boeken. Deze samenwerking kan op één instituut of tussen verschillende instituten plaatsvinden.
- Er moet continuïteit in de financiering komen; vaak wordt geld in termijnen van 4 jaar verstrekt.

Op de vraag hoe Nederland op het onderzoeksgebied van de multifactoriële aandoeningen verder zou moeten, werden verschillende suggesties gedaan:

- Nederland zou zich kunnen concentreren op een paar multifactoriële aandoeningen en daarin excelleren, zoals de genetica van deze aandoeningen of ziekten die optreden bij veroudering.
- Nederland zou zich kunnen richten op het standaardiseren van een aantal technieken, die van belang zullen zijn bij bepaalde multifactoriële aandoeningen. Aan de andere kant moet Nederland zich richten op de ontwikkeling van nieuwe technologieën. Dit is ook belangrijk voor de positionering van het Nederlandse onderzoek in Europa.
- Nederland zou zich sterker kunnen maken in het onderzoek naar meerdere multifactoriële aandoeningen. Dit zou kunnen worden uitgevoerd aan de hand van een onderzoek dat ziekte-overstijgend wordt opgezet en waarbij *common denominators* in omgeving en genetica worden gemeten.

Bijlage 7A. Programma discussiebijeenkomst ‘Multifactoriële aandoeningen in het genomics-tijdperk’, 16 november 2005

- 13.00-13.30 Registratie en welkom met koffie en thee
- 13.30-13.40 Opening en korte inleiding van de verkenning
Prof. dr. D.S. Postma
- Voorzitter: prof. dr. D.S. Postma*
- 13.40-13.55 ‘Biobanken’
Prof. dr. P. van der Valk
- 13.55-14.25 Discussie naar aanleiding van het onderwerp ‘Biobanken’
- 14.25-14.40 ‘Nieuwe technologieën’
Dr. ir. J.A. Veltman, Antropogenetica, UM St. Radboud Nijmegen
- 14.40-15.10 Discussie naar aanleiding van het onderwerp ‘Nieuwe technologieën’
- 15.10-15.40 Pauze met koffie en thee
- Voorzitter: prof. dr. B. Löwenberg*
- 15.40-15.55 ‘Wetgeving’
Prof. dr. ir. F.E. van Leeuwen
- 15.55-16.30 Discussie naar aanleiding van het onderwerp ‘Wetgeving’
- 16.30-16.45 ‘Gestandaardiseerde fenotypering’
Prof. dr. D.S. Postma
- 16.45-17.15 Discussie naar aanleiding van het onderwerp ‘Gestandaardiseerde fenotypering’
- 17.15-18.15 Sluiting / receptie

**Bijlage 7B. Deelnemerslijst discussiebijeenkomst
‘Multifactoriële aandoeningen in het genomics-tijdperk’, 16
november 2005**

Aalderen, van	W.M.C.	Kinderlongziekten, AMC
Aarnoudse	J.G.W.	Obstetrie, UMCG
Adan	R.	UMCU
Akker, van den	M.	Huisartsgeneeskunde, UM
Assendelft	W.J.J.	Huisartsgeneeskunde, LUMC
Beem	E.P.	ZonMw
Bellen, van	A.	Stichting Bloedlink
Benneker	H.W.	RGO
Bergen	A.	IOI
Berger	R.	UMCU
Bertina	R.M.	LUMC
Bindels	P.J.E.	Huisartsgeneeskunde, AMC
Bloemers	M.	ZonMw
Boer, de	W.I.	Astmafonds
Boomsma	D.I.	Biologische Psychologie, VUMC
Bor, van de	M.	VU Zwolle
Bovenberg	J.A.	AMC
Brandsma	M.	ZonMw
Brink	M.	KNAW
Broesterhuizen	E.	KNAW
Brummer	R.J.M.	WCFS / UM
Büller	H.R.	AMC
Buntinx	F.	UM
Buys	C.H.C.M.	UMCG
Castelijns	J.A.	VUMC
Cath	D.	GGZ Buitenamstel
Claassen	L.	EMGO, VUMC
Cliné	Y.	ZonMw
Collijn	D.H.	UM
Cools	A.R.	UM St. Radboud
Daha	M.R.	LUMC
Dahan	A.	LUMC
Deeg	D.J.H.	EMGO, LASA, VUMC
Delwel	R.	Erasmus MC
Detmar	S.	TNO-KvL

Devilee	P.	LUMC
Dinant	G.-J.	UM
Dondorp	W.	Gezondheidsraad
Dongen, van	J.J.M.	Erasmus MC
Dörenberg	V.E.T.	UM St. Radboud
Dubois	A.E.J.	UMCG
Duijn, van	C.M.	Erasmus MC
Eikmans	M.	LUMC
Elsen, van den	P.J.	VUMC
Fausser	B.C.J.M	UMCU
Feskens	E.	WUR
Ferrari	M.D.	LUMC
Festen	C.	Erasmus MC
Foekens	J.	Erasmus MC
Frantzen	J.	VUMC
Gaag, van der	R.J.	UM St. Radboud
Gemke	R.J.B.J.	VUMC
Gevers	J.K.M.	AMC-UVA
Gilst, van	W.H.	ICIN
Graaff, van der	M.	Nefarma
Groen	H.J.M.	UMCG
Groot, de	Ph.G.	UMCU
't Hart	L.M.	LUMC
Heederik	D.	IRAS, UU
Heutink	P.	VUMC
Hiltten, van	J.	Sanquin Bloedbank Amsterdam
Hoebee	B.	RIVM
Homsma	S.J.M.	Verbond van Verzekeraars
Hoogendijk	W.J.G.	GGZ Buitenamstel
Hoogerbrugge	P.M.	UM St. Radboud
Jaarsma	W.	LUMC
Jager	M.J.	LUMC
Jansen	H.M.	AMC
Jansen	J.B.M.J.	UMCN
Jong, de	P.E.	UMCG
Jongste, de	J.C.	Erasmus MC
Kate, ten	L.P.	VUMC
Kauffman	H.F.	UMCG

Kimpen	J.L.L.	WKZ
Klungel	O.H.	UU
Koenderman	L.	UMCU
Kosterink	J.G.W.	UMCG
Krom, de	M.	Rudolf Magnus Inst. v. Neurowetenschappen, UU
Kruisbeek	A.	VUMC
Kuis	W.	UMCU
Kukenheim	R.D.	LUMC
Kummer	J.A.	UMCU
Lagarde	S.M.	AMC
Lamberts	H.	AMC
Lammers	J.-W.J.	UMCU
Langendijk	J.A.	UMCG
Leeuwen, van	F.E.	NKI
Leschot	N.J.	AMC
Lether	I.C.	Reumafonds
Lindemans	J.	Erasmus MC
Linszen	D.H.	AMC / De Meren
Loeber	G.	RIVM
Loonen	A.J.M.	Delta Psychiatrisch Centrum
Löwenberg	B.	Erasmus MC
Lunshof	J.E.	VUMC
Mackenbach	J.	Erasmus MC
Meer, van der	J.W.M.	UM St. Radboud
Meijer	G.A.	VUMC
Meijer	I.	RGO
Meygaard	L.	UMCU
Molema	G.	UMCG
Morraeu	H.	LUMC
Mulder	N.H.	UMCG
Mulder	Ph.	UM St. Raboud
Nelissen	R.G.H.M.	LUMC
Nietfeld	J.J.	UMCU
Nijenhuis	M.	Stichting ms Research
Nooijen	A.	NKI / KWF Kankerbestrijding
Nortier	J.W.R.	LUMC
Noteborn	M.H.M.	BFSC, Universiteit Leiden
Offringa	M.	AMC

Oldehinkel	A.J.	UMCG
Olthof	G.	Ministerie van vws
Ommen, van	G.J.B.	LUMC
Oosterwijk	C.	vsOP, Soestdijk
Ossenkoppele	G.J.	VUMC
Ottenhoff	T.H.M.	LUMC
Padberg	G.	UM St. Radboud
Pannekoek	H.	AMC
Peters	R.J.G.	AMC
Pieters	T.H.M.	VUMC
Postma	D.S.	UMCG
Prens	E.P.	Erasmus MC
Prins	M.H.	UM
Ree, van	J.M.	UU
Reitsma	P.H.	AMC-UVA
Repping	S.	AMC
Riegman	P.H.J.	Erasmus MC
Rietveld	L.	ZonMw
Rodenhuis	S.	NKI-AvL
Sande, van der	R.	RGO
Sanders	E.A.M.	UMCU
Schagen, van	C.G.	GlaxoSmithKline
Schiereck	J.D.	KNAW
Schmidt	M.	NKI
Schröder	C.H.	Wilhelmina Kinderziekenhuis
Simoons	M.L.	Erasmus MC
Slootweg	P.J.	UM St. Radboud
Smit	H.A.	RIVM
Speksnijder	A.	UU
Sramek	A.	LUMC
Stockbrugger	R.W.	AZM
Stolwijk	A.M.	UM St. Radboud
Stoof	J.C.	UMCU
Strous	G.	Celbiologie, UU
Stukart	M.J.	KNAW
Swaab	D.F.	Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek
Tanke	H.J.	LUMC
Ten Berge	R.J.M.	AMC
Tersmette	A.C.	ZonMw

Tollenaar	R.A.E.M.	LUMC
Trapman	J.	Erasmus MC
Troost	D.	AMC
Uitterlinden	A.G.	Erasmus MC
Valk, van der	P.	VUMC
Vandenbroucke	J.P.	LUMC
Veelen, van	W.	KWF kankerbestrijding
Veer, van 't	L.	NKI
Veltman	J.A.	UM St. Radboud
Verheij	Th.J.M.	Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen
Verloove-Vanhorick	P.	TNO
Visser	F.C.	Cardiologie, VUMC
Vliet, van der	P.C.	Fysiologische Chemie, UMCU
Vonk	R.J.	UMCG
Vorm, van der	A.	UM St. Radboud
Vries, de	A.	RIVM
Vries, de	M.W.	Sociale Psychologie, UM
Vries, de	R.R.P.	LUMC
Weel, van	C.	Huisartsgeneeskunde, UM St. Radboud
Weenink	K.	Ministerie van OC&W
Wenting	M.	Reumatologie en Klinische Immunologie, UMCU
Wesseling	J.	Reumatologie en Klinische Immunologie, UMCU
Westerhof	N.	Nederlandse Hartstichting
Wevers	R.A.	Geneeskunde en Neurologie, UM St. Radboud
Wijmenga	C.	Biomedische Genetica, UMCU
Willems	D.	Huisartsgeneeskunde, AMC
Willemsen	A.H.M.	Biologische Psychologie, VUMC
Willemze	R.	Dermatologie, LUMC
Winkelhoff, van	A.J.	Orale Microbiologie, VUMC
Wit	H.P.	KNO, UMCU
Wit, de	E.	Stichting Diabetes Fonds
Wouters	E.F.M.	Longziekten, AZM
Zee, van der	J.S.	Longziekten, AMC

Bijlage 7C Verslag discussiebijeenkomst ‘Multifactoriële aandoeningen in het genomics-tijdperk’, 16 november 2005

Sinds 1 januari 2004 heeft een commissie van de Raad voor Medische Wetenschappen van de KNAW, onder voorzitterschap van mw. prof. dr. D.S. Postma, een wetenschapsverkenning uitgevoerd op het terrein van onderzoek naar multifactoriële aandoeningen in het *genomics*-tijdperk. In deze verkenning zijn de kansen en mogelijkheden van het Nederlandse onderzoek naar ontstaan, beloop en preventie van multifactoriële, chronische ziekten onderzocht. Het gaat daarbij om onderzoek dat gebruik maakt van grote populatie- en/of patiëntenbestanden en dat zich afspeelt op het grensvlak van klinisch en basaal onderzoek. Hierbij zijn de toepassingen van nieuwe *high-throughput* technologische ontwikkelingen in het klinisch onderzoek nadrukkelijk meegenomen. Tevens zijn de voorzieningen, waaronder biobanken, en de randvoorwaarden, die nodig zijn om dit onderzoek in Nederland succesvol uit te kunnen voeren, geëvalueerd. De uitkomsten van deze verkenning en de hieruit voortvloeiende aanbevelingen worden beschreven in een rapport.

Alvorens dit rapport in de openbaarheid te brengen, heeft de commissie besloten de inhoud van de concepthoofdstukken van het KNAW-rapport tijdens een bijeenkomst te bespreken. Deze bijeenkomst is gehouden op woensdagmiddag 16 november 2005 met onder meer onderzoekers uit het veld, ZonMw, RGO, GR, de collectebusfondsen, patiëntenorganisaties, zorgverzekeraars, gezondheidsjuristen en beleidsmakers. Deelname aan deze bijeenkomst was alleen mogelijk op basis van een uitnodiging. Er konden maximaal 200 genodigden deelnemen. De belangstelling bleek erg groot; er hebben zich ruim 200 mensen aangemeld. De concepthoofdstukken zijn onder de deelnemers verspreid alvorens de bijeenkomst plaatsvond.

De voorzitter van de verkenningcommissie opent de bijeenkomst met een korte introductie van het hoe en waarom van wetenschapsverkenningen binnen de KNAW, de totstandkoming van de verkenning ‘Multifactoriële aandoeningen in het *genomics*-tijdperk’ en de uitvoering hiervan. Tijdens deze introductie wordt uitdrukkelijk aangegeven dat binnen de verkenning is gekozen voor een aantal voorbeeldaandoeningen, maar dat dit niet betekent dat andere belangrijke aandoeningen zoals hart- en vaatziekten, metabole aandoeningen of psychiatrische aandoeningen er niet toe doen. Het eindrapport zal zodanig worden geschreven dat iedereen zich moet kunnen herkennen in de eindconclusies en dat het toepasbaar is voor iedere multifactoriële aandoening.

De inhoud van de concepthoofdstukken wordt aan de hand van vier onderwerpen gepresenteerd door een aantal verkenningcommissieleden of hun vervangers. Het betreft de volgende vier onderwerpen:

1. Biobanken (prof.dr. P. van der Valk)
2. Nieuwe technologieën (dr. ir. J.A. Veltman, UM St. Radboud)
3. Wetgeving (mw. prof. dr. ir. F.E. van Leeuwen)
4. Gestandaardiseerde fenotypering (mw. prof.dr. D.S. Postma)

Per onderwerp vindt een discussie plaats tussen de genodigden en de verkenningcommissie. De punten die tijdens de discussies aan bod komen, worden hieronder besproken. De hand-outs van de presentaties zijn bijgevoegd.

Discussie en opmerkingen naar aanleiding van ‘Biobanken’

- Er wordt in het rapport onderscheid gemaakt tussen twee soorten biobanken namelijk een ziektegerelateerde biobank en een algemene biobank. De verkenningcommissie heeft zijn voorkeur voor een algemene biobank. Gevraagd wordt of de commissie kan aangeven van hoeveel personen materiaal in een algemene biobank moet worden opgenomen, dit bepaalt namelijk de mogelijkheden voor genetisch wetenschappelijk onderzoek. Opgemerkt wordt dat dit zal afhangen van de complexiteit van de vraagstelling. De commissie geeft aan geen richtlijnen voor het aantal personen in een algemene biobank te willen en kunnen geven, omdat dit voor een groot deel afhankelijk is van de multifactoriële aandoening die wordt onderzocht. De commissie is wel van mening dat een biobank zo groot mogelijk moet zijn; dit is mogelijk door zoveel mogelijk individuele bestanden met elkaar te koppelen.
- Bij de afdeling Pathologie van het UM Utrecht is men met een algemene biobank gestart waarbij een algemeen en breed *informed consent* voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek wordt gevraagd voor het gebruik van afgenomen lichaamsmateriaal. Het betreft hierbij afgenomen materiaal dat niet voor nader gebruik is gespecificeerd. Dit initiatief is goedgekeurd door de METC.
- Aangegeven wordt dat de commissie duidelijker moet aangeven waarom zij de voorkeur geeft aan het koppelen van bestaande bestanden boven die van het opzetten van een nationale biobank. Immers, de nadelen die voor een nationale biobank bestaan, gelden evengoed voor allerlei andere typen biobanken.

Koppeling van bestaande bestanden biedt geen sinecure op dat punt. Daarnaast kunnen de kosten alleen niet de enige overweging zijn voor het aanbevelen van koppelen van bestaande bestanden.

Het verschil tussen populatiecohorten en systematische, projectmatige biobanken is niet altijd even duidelijk aangegeven in de concepttekst van het hoofdstuk 'Biobanken'. Dit kan tot verwarring leiden. De commissie zal deze punten nogmaals in overweging nemen en trachten het vertrouwen in de aanbeveling voor het koppelen van bestaande biobanken meer door te laten klinken. Tevens geeft de commissie aan dat in samenwerking met ZonMw, vws en Regie-orgaan *Genomics* een call-for-proposals wordt voorbereid voor proefprojecten waarbij knelpunten tijdens het koppelen van bestaande bestanden in kaart zullen worden gebracht. In het verlengde hiervan zal men streven naar het creëren van een verbeterde infrastructuur die nodig zal zijn om bestanden te kunnen koppelen.

- Het gebruik van en de koppeling met PALGA en/of de Nederlandse Kankerregistratie moet worden gestimuleerd, omdat in deze bestanden basismetingen zijn geregistreerd. Omdat de basismetingen door verschillende personen zijn uitgevoerd, dient de betrouwbaarheid van deze gegevens nader bekeken te worden.
- De commissie wordt geattendeerd op de Deense nationale biobank waarbij bloed en persoonsgegevens van elke zwangere en pasgeborene wordt bewaard sinds 1982. Deze biobank zou in het rapport moeten worden genoemd als een Europees initiatief.
- Eén van de aanbevelingen in het rapport zal zijn om de bewaartermijn voor lichaamsmateriaal minimaal 100 jaar te laten zijn (één mensenleven). Gevraagd wordt of dit in de praktijk haalbaar is. Immers, voldoende opslagruimte hiervoor is van essentieel belang. De commissie geeft aan dat het voor het toekomstig wetenschappelijk onderzoek van groot belang zal zijn om lichaamsmateriaal zo lang mogelijk op te slaan en dat een oplossing gezocht moet worden voor het tekort aan opslagcapaciteit.
- De toegangsregels en de wetgeving voor het samenvoegen en uitwisselen van lichaamsmateriaal zowel op nationaal als internationaal niveau moeten belangrijke drijfveren zijn voor het vormgeven van biobanken.

- De definitie van een biobank zoals opgenomen in het concept hoofdstuk luidt ‘een voor wetenschappelijke doeleinden of behandeling bijeengebrachte verzameling van lichaamsmateriaal met daaraan gekoppeld medische en/of genetische en/of genealogische en/of andere gegevens over de donoren’. Gevraagd wordt of hiermee ook de opslag van bestaande metingen in vivo zoals MRI-resultaten worden bedoeld. Deze gegevens zijn van onschatbare waarde voor wetenschappelijk onderzoek juist naar die (multifactoriële) aandoeningen waarvoor geen of nauwelijks humaan materiaal voorhanden is. De commissie geeft aan dit op te nemen in het rapport.
- Gevraagd wordt welke mogelijkheden ten aanzien van biobanken in Nederland zijn om prognostisch en preventie-onderzoek te kunnen doen. Daarnaast wordt geïnformeerd in hoeverre de commissie heeft nagedacht over de vraag ‘waarom het van belang is dat iemand zijn lichaamsmateriaal doneert/afstaat aan een biobank’? De commissie geeft aan dat de bereidheid van personen om lichaamsmateriaal af te staan voor wetenschappelijk onderzoek meer dan 99% is. De commissie is het ermee eens dat dit punt iets meer aandacht behoeft in het rapport.
- De opmerking wordt gemaakt dat, als wordt besloten de hieprikkartjes niet na 5 jaar te vernietigen, dit bestand uiteindelijk een nationale biobank zal kunnen worden.
- Vanuit het ICIN, in samenwerking met de Nederlandse Hartstichting, is een initiatief gaande waarbij individuele bestanden worden geïdentificeerd op het gebied van de hart- en vaatziekten. Tevens worden de mogelijkheden en de beperkingen ten aanzien van koppeling van de bestaande bestanden in kaart gebracht. Het is een zelfde soort initiatief als waarover wordt gesproken in deze verkenning. Het kan ook als leidraad dienen voor de *call-for-proposals*. Het verdient aanbeveling dit in het rapport op te nemen.
- Naar aanleiding van de presentatie van een deel van de onderzoeksresultaten van de inventarisatie wordt geïnformeerd of de verzamelde gegevens openbaar gemaakt kunnen worden. Geïnteresseerden zouden vervolgens deze database kunnen raadplegen. De commissie geeft aan dat de elektronische vragenlijst met daarin de opgeslagen resultaten is vernietigd en dat het een beperkte database betrof.

Discussie en opmerkingen naar aanleiding van ‘Nieuwe technologieën’

- Aangegeven wordt dat het onderwerp metaboliëten-analyse in het concept-hoofdstuk wordt onderbelicht. Er worden een aantal voordelen genoemd voor de inzet van metaboliëten patronen in onderzoek naar multifactoriële aandoeningen. Eén voordeel is dat de *high-throughput* technologieën voor de bepaling van deze patronen reeds een hoog resolutievermogen hebben. Veranderingen in metaboliëtensamenstelling (door bijvoorbeeld de inwerking van de microflora op de darminhoud) bepalen mede de fenotypering van een multifactoriële aandoening. Een ander voordeel is dat veranderingen in de metaboliëtensamenstelling en de regulatie hiervan ook in dierexperimenteel onderzoek onderzocht kunnen worden. De samenstelling en de regulatie van metaboliëten is vergelijkbaar met die van de mens.
- Een integratie van de aanbevelingen van de hoofdstukken ‘Biobanken’ en ‘Nieuwe technieken’ ontbreekt. De aanbeveling dat in Nederland samenwerking tussen verschillende disciplines/instituten moet worden gestimuleerd, geldt zowel voor biobanken als voor de *high-throughput* technologieën. Daarbij moet ook worden gedacht aan samenwerking met de industrie. Eén van de resultaten van de inventarisatie was dat 21% van de onderzoekers (die de vragenlijst hadden ingevuld) had aangegeven bereid te zijn samen te werken met de industrie. Daarnaast kan worden gedacht aan grotere samenwerkingsverbanden op nationaal of internationaal niveau waarbij tevens patiëntenorganisaties worden betrokken. Met name de patiëntenorganisaties kunnen input leveren over de integratie met de klinische tak en over hoe op patiënteniveau over dit soort initiatieven wordt gedacht.

In Europa leeft de gemiddelde oudere langer, neemt de vruchtbaarheid af en neemt de migratie toe. In plaats van nationale biobanken is het denkbaar om op Europees niveau bijvoorbeeld vier populatiedatabanken (Noord, Oost, Zuid, West) voor verschillende aandoeningen op te zetten en deze te integreren. Op deze manier kan op een efficiëntere wijze met financiering worden omgegaan en worden tevens veel mogelijkheden voor de (verdere) ontwikkeling van *high-throughput* technologieën geboden.
- De aanbeveling dat een goede infrastructuur moet worden gecreëerd voor samenwerking op het gebied van *high-throughput* technologieën is te algemeen. Dit zou moeten aansluiten bij de aanbevelingen over biobanken. De commissie moet aangeven hoe en op welke punten zij denkt deze infrastructuur

te kunnen verbeteren. Voor de bestaande banken moet een aanbeveling over financiering voor onderhoud waarbij onder andere bio-informatica een rol speelt, worden opgenomen. Er moet geld beschikbaar worden gesteld voor het kunnen uitbreiden van bestaande banken met nieuwe gegevens.

- In het hoofdstuk dient een opmerking te worden opgenomen dat de *high-throughput* technologie die zal worden ingezet het type weefsel bepaalt, en dus het type biobank, waarvan gebruik kan worden gemaakt.
- De commissie wordt gevraagd hoe zij de samenwerking op het gebied van de ontwikkeling en facilitering van *high-throughput* technologieën ziet. Geeft de commissie de voorkeur aan een nationale faciliteit? Deze brengt een grote investering met zich mee; als voorbeeld wordt Australië genoemd dat een nationaal genoomcentrum heeft dat redelijk goed werkt. De commissie geeft aan dat zij de voorkeur geeft aan het zo goed mogelijk faciliteren van alle aanwezige expertise en dat dit op verschillende locaties in Nederland kan plaatsvinden. De commissie meent geen redenen te zien om centralisatie aan te bevelen. Hierop wordt vanuit de zaal gereageerd dat reeds in Europa een aantal initiatieven zijn gestart met centra waarbij op een gecentraliseerde manier *high-throughput* bepalingen kunnen worden gedaan met grote bestanden en waarvan bekend is dat ook andere onderzoeksinstellingen daarvan gebruik kunnen maken. Een voorbeeld is het Sanger-centrum in Engeland.
- Pathologisch lichaamsmateriaal is heterogeen van samenstelling; hiermee wordt bedoeld dat in verschillende delen van het weefsel de cellen een verschillende genetische opmaak hebben. DNA-profiel bepalingen geven het gecombineerde resultaat van alle cellen bij elkaar, maar zeggen niets over de afzonderlijke celgroepen. Door ‘fijner’ te gaan meten, kan deze informatie waarschijnlijk wel verkregen worden. Vanuit de zaal komt daarom de vraag of in het rapport de essentie van miniaturisering van technologieën, met name de niet-genetisch bepaalde technologieën (zoals *transcriptomics*) aangegeven kunnen worden. Het is van groot belang te erkennen dat lichaamweefsel een heterogene samenstelling heeft (celopbouw) en dat dit zijn vertaalslag heeft in genetisch onderzoek naar multifactoriële aandoeningen.

Discussie en opmerkingen naar aanleiding van ‘Wetgeving’

- Opgemerkt wordt dat de *Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal* (wzL) sinds 1996 in voorbereiding is en dat de commissie op spoed moet aandringen bij vws om het wetsvoorstel definitief te maken. Verzocht wordt om tevens een aantal parlementsleden actief te benaderen.
De commissie geeft aan gesproken te hebben met het departement en ook input op de conceptversie van de wzL heeft mogen leveren.
- De definitie ‘anoniem’ in het kader van de methode van registratie van persoonsgegevens en humaan materiaal zoals nu opgenomen in het concepthoofdstuk ‘Biobanken’ zal niet worden ondersteund door het College Bescherming Persoonsgegevens (CBP). De commissie zegt hiervan op de hoogte te zijn.
- Aangegeven wordt dat de wetgeving voor het afstaan van lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek zoals beschreven in het concepthoofdstuk niet alleen voor patiënten moet gelden, maar voor iedereen die lichaamsmateriaal afstaat. Het moet in een breder kader geplaatst worden. Gezonde mensen die lichaamsmateriaal afstaan, zouden een *informed consent* moeten tekenen waarin staat aangegeven dat na een opslagperiode van bijvoorbeeld 10 jaar nog steeds onderzoek met hun materiaal mogelijk is.
- Er vindt veel discussie plaats over het ‘geen bezwaar’ systeem (passief) en de brede toestemmingsprocedure (actief). Gevraagd wat de commissie vindt van het idee om een patiënt iedere keer opnieuw gespecificeerde toestemming te vragen voor iedere nieuwe vraagstelling. Met name in de psychiatrische hoek verwacht men veel tegenstand tegen een ‘geen bezwaar’ systeem, omdat het openbaar maken van gegevens van (ex-) psychiatrische patiënten heel gevoelig ligt. Het geven van een vrijkaart (in de vorm van een ‘geen bezwaar’ systeem) voor alle vormen van onderzoek waarbij zijn/haar materiaal en gegevens worden gebruikt, zal niet vanuit deze hoek worden gestimuleerd.
De commissie geeft aan het onwenselijk te vinden dat de patiënt of familieleden iedere keer lastig wordt gevallen en geconfronteerd met zijn/haar ziekte. De commissie zal nog nader discussiëren over een ‘geen bezwaar’ versus een ‘brede toestemmingsprocedure’.
Wel wordt gepleit voor het verkrijgen van toestemming van de METC voor het uitvoeren van ieder wetenschappelijk project waarbij gebruik wordt ge-

maakt van lichaamsmateriaal. Interessant zou zijn om te weten hoe de patiëntenzorg hiermee om zou gaan en hoe de algemene bevolking hierover denkt.

- Aangegeven wordt dat de relatie tussen patiënten en onderzoekers een relatie op basis van vertrouwen moet zijn. Immers, de onderzoeker kan van iedere persoon waarvan lichaamsmateriaal beschikbaar is, het genetische profiel bepalen. Tijdschriften waarin publicaties hierover verschijnen, vragen steeds vaker openbare toegang tot deze gegevens. Op deze manier zouden gegevens uiteindelijk kunnen worden herleid naar het individu. Hier moet zorgvuldig mee worden omgegaan.
- Het verschil tussen toevalsbevindingen en nieuwe bevindingen is niet altijd even scherp en gevraagd wordt of terugkoppeling van nieuwe bevindingen op individueel niveau noodzakelijk/gewenst is. In het *informed consent* dient duidelijk te worden aangegeven of nieuwe bevindingen zullen worden teruggekoppeld en of dit wenselijk is. De aanbeveling omtrent toevalsbevindingen wordt vanuit het veld ondersteund. Opgemerkt wordt dat terugkoppeling van toevalsbevindingen dient te geschieden via de behandelend arts.
- Ervaring met een Europese weefselbank is opgedaan met het ‘TuBaFrost-project’ waarin de Pathologie-afdeling van het Erasmus MC een coördinerende rol speelt. Om weefseluitwisseling tussen landen mogelijk te maken, is een *Code of Conduct* ontwikkeld die gebaseerd is op de *Code Goed Gebruik*. Deze stelt dat de geldende wet van het land waar het materiaal is verzameld, wordt gerespecteerd en dat er een ‘*opt out*’ mogelijkheid is geweest tijdens het verzamelen van het weefsel. Het weefsel mag vervolgens worden gebruikt in wetenschappelijk onderzoek, uitgevoerd in een ander Europees land ook al hanteert dit land andere regels. Een harmonisatie van de regelgeving bleek niet mogelijk, omdat dit zou leiden tot de strengst mogelijke mix van regelgeving. Daardoor zou het onmogelijk worden weefsel op internationaal niveau uit te wisselen. Daarom is gekozen voor een gedragscode die volledig in de Europese wetgeving is ingebed.
- Wat betreft de aanbeveling over het gebruik van een uniek onderzoek identiteitsnummer (bijvoorbeeld het Burger Service Nummer (BSN)), worden twijfels geuit. Immers, gegevens worden op deze manier makkelijk toegankelijk voor derden zoals de overheid of verzekeringsmaatschappijen. Een idee zou zijn om de patiënt ook hiervoor toestemming te vragen. In de *Wet Medische Keuringen*

staat echter al beschreven hoe verzekeraars om dienen te gaan met de gegevens van verzekerden. Ook bestaat een protocol voor verzekeringskeuringen (2002) die de rechten en plichten van verzekeraars beschrijft. Verzekeraars dienen door verzekerden te worden gemachtigd alvorens de eerste groep gebruik mag maken van de gegevens van de laatste groep. De persoonsgegevens zijn dus niet openbaar toegankelijk voor verzekeringsmaatschappijen. De commissie legt uit dat als men gebruik wil maken van het BSN, altijd toestemming aan de patiënt dan wel het gezonde individu moet worden gevraagd. Een andere mogelijkheid is het inschakelen van een koppelingsbureau dat de sleutel voor codering/decodering van gegevens beheert.

- Een aanbeveling van de commissie zou kunnen zijn om een vertegenwoordiger vanuit de patiëntenorganisatie in de METC te laten opnemen. De CCMO is hier echter op tegen.

Discussie en opmerkingen naar aanleiding van ‘Gestandaardiseerde fenotypering’

- Multifactoriële aandoeningen worden veroorzaakt door een ingewikkeld samenspel van genetische en omgevingsfactoren. Hoewel deze groep van aandoeningen, waaronder de meeste chronische ziekten vallen, zeer veel voorkomt is er nog maar weinig over bekend. Het zal daarom lastig zijn te bepalen wat de minimale set voor fenotypering van bepaalde aandoeningen moet zijn. De commissie geeft aan dat er een afweging tussen haalbaarheid en het ‘verder komen’ per aandoening moet worden gemaakt.
- De Nederlandse Hartstichting (NHS) heeft via zijn commissie Genetische Epidemiologie een call uit laten gaan met dezelfde vragen als waar de verkeningscommissie mee komt. De call van de NHS kan dienen als een voorbeeld voor de call van de KNAW verkeningscommissie.
- In het rapport worden de psychiatrische aandoeningen niet behandeld, terwijl deze aandoeningen hun specifieke fenotypering hebben. Deze gebeurt o.a. aan de hand van een score die de mate van dementie bepaalt. De commissie vraagt of men vanuit deze hoek een aanvulling wil geven.

- Voor gestandaardiseerde fenotypering geldt ‘*garbage in, garbage out*’. Binnen de patiëntenzorg is het noodzakelijk dat de persoon die de minimale set van eigenschappen inventariseert en registreert goed geïnformeerd wordt over de juiste invulling hiervan.
- Het doel van gestandaardiseerde fenotypering is, deze te gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek naar multifactoriële aandoeningen teneinde de ziekte beter te kunnen diagnosticeren en te behandelen. Daarnaast kan de samenhang tussen ziekten beter worden onderzocht. Een aandachtspunt is het in een eerder stadium kunnen behandelen van patiënten die tot een hoge risicogroep (gekaracteriseerd m.b.v. fenotypering) behoren. Dit is kostenbesparend voor de gezondheidszorg. Een ander aandachtspunt betreft de preventie van multifactoriële aandoeningen.
- Voor hart- en vaatziekten wordt de diagnose/het fenotype op meer dan 50 karakteristieken (afhankelijk van de omstandigheden) bepaald. Deze karakteristieken zijn op Europees niveau vastgesteld. De verkenningcommissie stelt in haar rapport dat multifactoriële aandoeningen op minimaal 3 karakteristieken gefenotypeerd moeten worden; dit lijkt in tegenstelling tot de set karakteristieken voor de hart- en vaatziekten, erg weinig. Er moet een goede afstemming worden gemaakt tussen de specialisten en huisartsen. Daarnaast kan ook de industrie erbij worden betrokken door middel van het leveren van elektronische patiëntendossiers.
- Het belang van gestandaardiseerde fenotypering is groot, maar de vraag rijst of dit haalbaar is in, met name, de perifere ziekenhuizen. Vaak betreft het in deze sector de moeilijkste patiënten en wordt prioriteit gegeven aan de behandeling.
- De suggestie wordt gedaan om gestandaardiseerde fenotypering binnen epidemiologische studies te stimuleren.
- Aangeraden wordt de standaardisatie van fenotypering stap-voor-stap aan te pakken. Er is reeds veel ervaring bij een aantal regionale bestanden en in de huisartsenpraktijken. De richtlijnen voor het bepalen van een fenotype zijn voortdurend onderhevig aan verandering, omdat inzicht in de ziektebeelden, onder meer door toepassing van *genomics*-technieken, toeneemt.

- Gemeld wordt dat het voornemen is om ook in PALGA gestructureerde, geco-deerde informatie op te nemen.
- In het rapport wordt niets vermeld over design van studies. Genetisch onder-zoek betreft niet alleen associatiestudies (bijvoorbeeld patiënt versus controle), maar ook onderzoek met families waarin bijvoorbeeld de rol van SNP's (single nucleotide polymorfisme) in multifactoriële aandoeningen kunnen worden bestudeerd. Dit komt in het conceptrapport te weinig aan bod. De verken-ningscommissie zal hiernaar kijken.

