



UMC Utrecht
Julius Center

Ethische implicaties van Next Generation Sequencing

Dr Annelien L. Bredenoord

University Medical Center Utrecht
Department of Medical Humanities
A.L.Bredenoord@umcutrecht.nl

Disclosure statement

Nevenfunctie:

Lid Eerste Kamer der Staten-Generaal (D66)

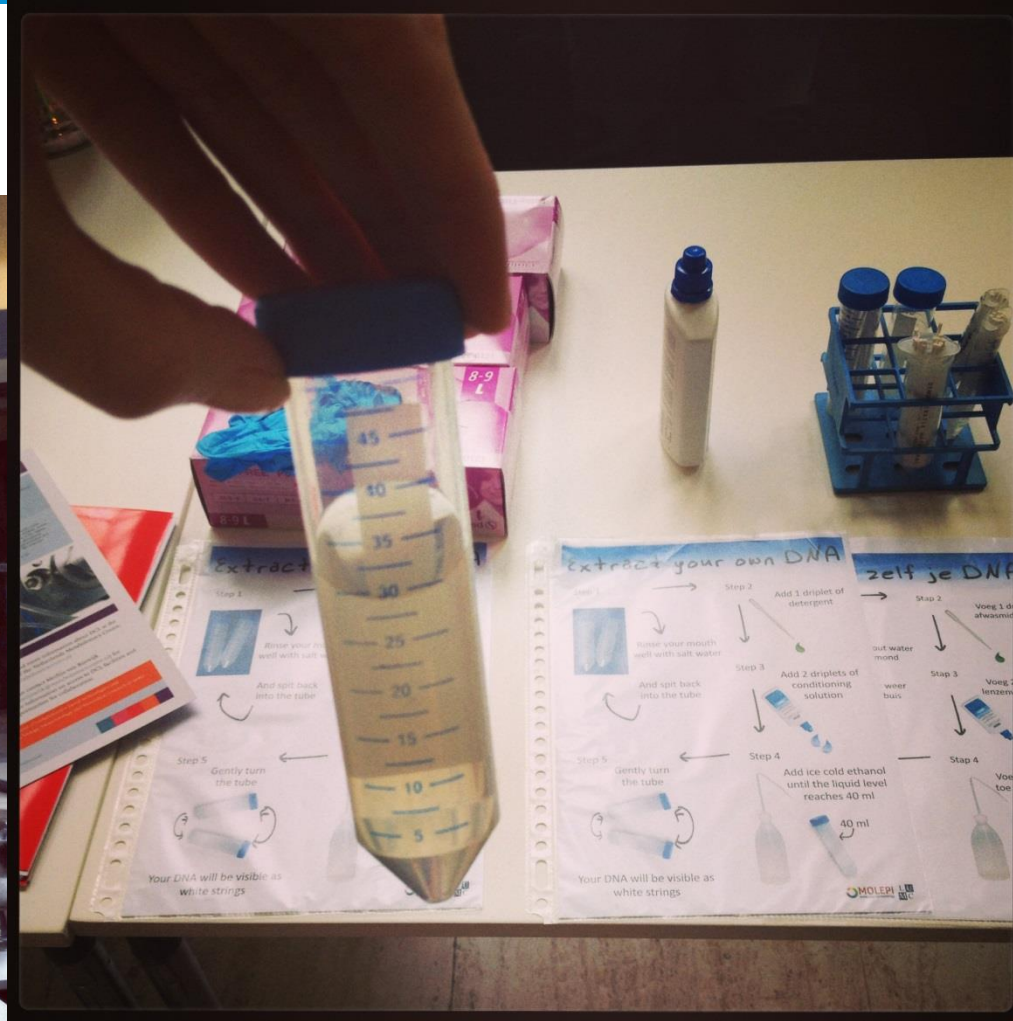
Portefeuille: VWS, privacy, databescherming, familie

Onderzoeksfinanciering:



ZonMw

Personalised Medicine > Next Generation DNA Sequencing



PERSPECTIVES



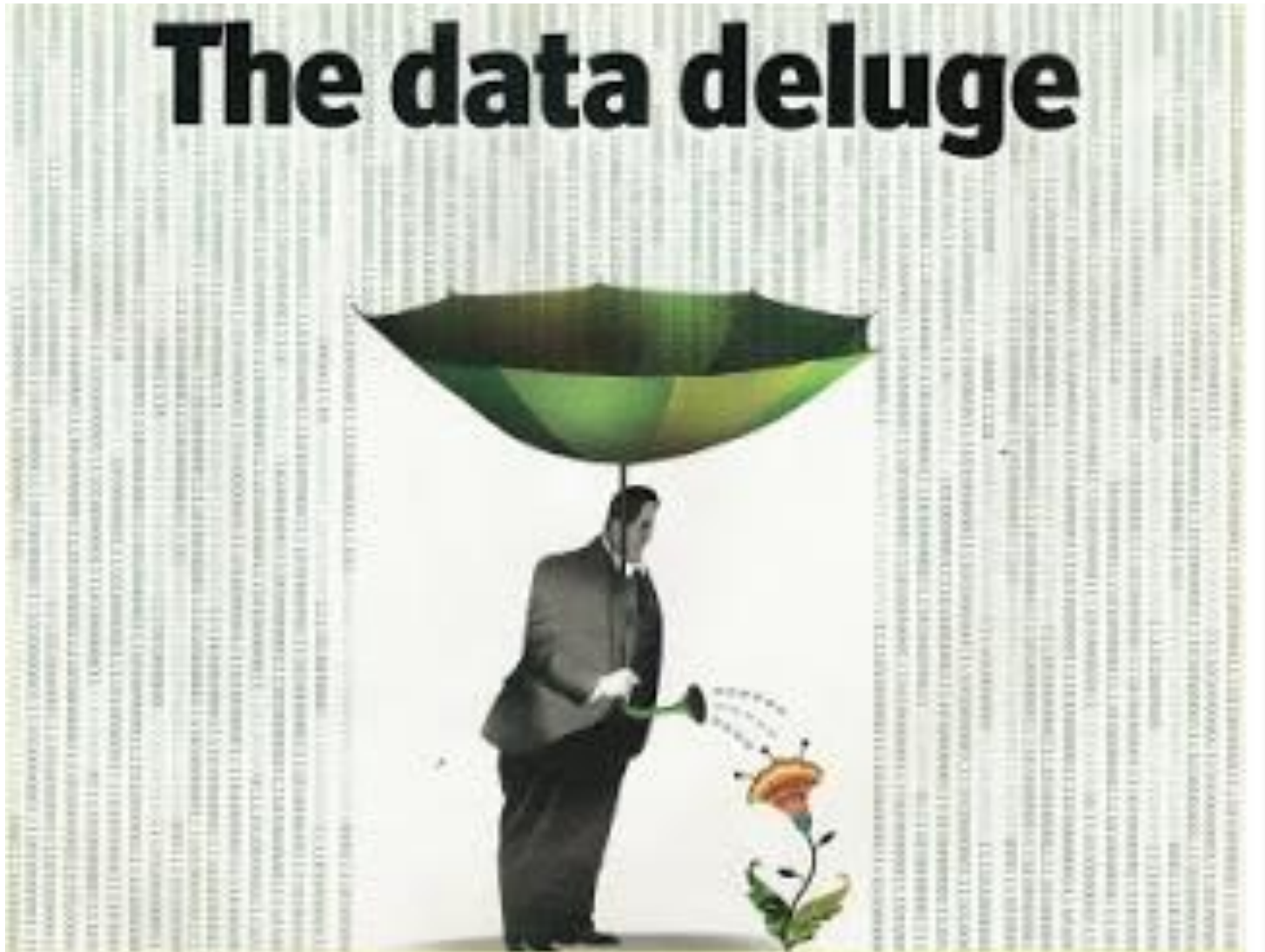
APPLICATIONS OF NEXT-GENERATION SEQUENCING — VIEWPOINT

Next-generation sequencing in the clinic: are we ready?

Leslie G. Biesecker, Wylie Burke, Isaac Kohane, Sharon E. Plon and Ron Zimmern

Abstract | We are entering an era in which the cost of clinical whole-genome and targeted sequencing tests is no longer prohibitive to their application. However, currently the infrastructure is not in place to support both the patient and the physicians that encounter the resultant data. Here, we ask five experts to give their opinions on whether clinical data should be treated differently from other medical data, given the potential use of these tests, and on the areas that must be developed to improve patient outcome.

Ethical challenges: Big Data challenges?



Genetische bijvangst moet gemeld

Medische ethiek // Moeten onderzoekers **alles melden** aan patiënt wat ze vinden in het DNA?

SANDER VOORMOLEN
REDACTEUR BIOLOGIE

UTRECHT. Artsen en genetici die bij DNA-onderzoek van patiënten afwijkingen tegenkomen die de kans op een ernstige ziekte vergroten, zijn „moreel verplicht“ dit aan de patiënt te melden. Dat zegt medisch ethicus Annelien Bredenoord, verbonden aan het Julius Centrum van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. „Deze opvatting is nog best controversieel. Het is iets waar moleculair biologen en genetici in eerste instantie niet op zaten te wachten. Maar dat begint nu langzaam te veranderen.“

Bredenoord sprak vrijdag op het congres *Wat worden we wijzer van genetisch testen* in Utrecht. Er moeten snel algemene richtlijnen komen voor het terugkoppelen van genetische informatie naar betrokkenen, vindt zij. Nu verschilt het in Nederland per ziekenhuis of en in welke mate dat gebeurt.

Toevallige bevindingen zijn er altijd geweest in de medische praktijk. Bijvoorbeeld bij de patiënt die zich bij de huisarts meldde met hoestklachten en waarbij de arts vervolgens een hartafwijking constateerde. Wat is er nieuw? „Het verschil zit in de omvang en significantie. De uitkomsten van genetisch onderzoek kunnen veel ingrijpend zijn, niet alleen voor de patiënt zelf, maar ook voor zijn of haar familie die immers dezelfde genen kunnen hebben.“

Het gaat om mensen die meedoen aan zogeheten genetische sequencingstudies, waarbij grote delen van het genoom in kaart worden gebracht om te zoeken naar genetische variaties die verband houden met een bepaalde ziekte. Maar terwijl dit onderzoek bijvoorbeeld bedoeld is om een aanleg voor hart- en vaatziekten te vinden, bevat de DNA-informatie ook gegevens over heel andere genvarianten die ziekte kunnen veroorzaken. Zulke ‘bij-

vangst’ kunnen ook aan het licht komen als iemands DNA gericht wordt gescand op een bepaalde erfelijke afwijking.

Maar moeten onderzoekers dan alles wat zij vinden melden aan patiënten of proefpersonen? Bredenoord denkt dat daarover het beste voorafgaand aan een genetisch onderzoek afspraken gemaakt kunnen worden. Dat zou kunnen op basis van vooraf bepaalde ‘pakketten’ met mogelijke uitkomsten.

Bredenoord: „Het basispakket zou genetische afwijkingen moeten bevatten die in hoge mate voorspel-

lend zijn voor direct levensbedreigende aandoeningen, als daarvoor tenminste een behandeling bestaat. Denk hierbij aan sommige vormen van kanker.“ In zulke gevallen bespreekt de arts deze bevindingen dus altijd met de betrokkene, behalve bij mensen die vooraf aangaven hierover per se niet geïnformeerd te willen worden.

Daarna wordt het lastiger, want er zijn veel genetische ziekten waarvoor geen genezing bestaat, of die niet direct dodelijk zijn, of die vooral belangrijk kunnen zijn voor mensen met een kinderwens. Dan kan het bijvoorbeeld om het dragerschap van een erfelijke aandoening gaan, zoals taaislijmziekte. Die zouden wat Bredenoord betreft moeten worden opgenomen in ‘keuzepakketten’, die mensen vooraf moeten aankruisen. „En je kunt ook denken aan een pretpakket, waarin bijvoorbeeld de sterk erfelijke eigenschap is opgenomen voor droog of nat oorsmeer.“

EN JE KUNT OOK
DENKEN AAN EEN
PRETPAKKET MET
TEST VOOR DROOG
OF NAT OORSMEER

Wat betekent een genetisch test voor de patiënt?

In de praktijk wordt een genetisch test vaak gebruikt om te kijken of iemand een aanleg heeft voor een bepaalde ziekte. Het is belangrijk om te weten dat een genetisch test niet altijd kan zeggen of iemand wel of niet ziek wordt. Het kan alleen zeggen of iemand een aanleg heeft voor een bepaalde ziekte.

Wat betekent een genetisch test voor de patiënt?

In de praktijk wordt een genetisch test vaak gebruikt om te kijken of iemand een aanleg heeft voor een bepaalde ziekte. Het is belangrijk om te weten dat een genetisch test niet altijd kan zeggen of iemand wel of niet ziek wordt. Het kan alleen zeggen of iemand een aanleg heeft voor een bepaalde ziekte.

Wat betekent een genetisch test voor de patiënt?

In de praktijk wordt een genetisch test vaak gebruikt om te kijken of iemand een aanleg heeft voor een bepaalde ziekte. Het is belangrijk om te weten dat een genetisch test niet altijd kan zeggen of iemand wel of niet ziek wordt. Het kan alleen zeggen of iemand een aanleg heeft voor een bepaalde ziekte.

Omgang met genetische informatie

Groeiende consensus

- Dat tenminste bepaalde genetische informatie aangeboden zou moeten worden
- Dat traditionele informed consent modellen inadequaatt zijn

Nog onduidelijk

- Hoe genetische informatie teruggekoppeld moet worden
- Of informatie altijd *moet* worden teruggekoppeld
- Morele verantwoordelijkheden van/naar familie
- Morele verantwoordelijkheden van/naar kinderen
- Morele verantwoordelijkheden post mortem

Should individual genetic data be disclosed to research participants?

No disclosure

Full disclosure

Restrictive disclosure

‘No, unless..’

Qualified disclosure

‘Yes, if....’



UMC Utrecht
Julius Center



PRIVACY_{and} PROGRESS in Whole Genome Sequencing

Presidential Commission
for the Study of Bioethical Issues

October 2012

“fully informed consent”

“robust and workable consent
process”

“sufficient information”



UMC Utrecht
Julius Center

Consent...but what type?

Assent

Informed consent

Opt-out

Broad consent

Blanket consent

Tiered consent

Generic consent

Opt-in



UMC Utrecht
Julius Center



Chinees Indisch Restaurant

TONG AH

Tel.: 050 - 313 74 61

Fax: 050 - 311 38 93

ELKE DAG VERS BEREID!

Alle gerechten worden geserveerd met witte rijst.

I.p.v. witte rijst met Nasi of Bami €0,70 extra

I.p.v. witte rijst met Miefang €2,50 extra

SOEPEN

1. Tomatensoep.....€ 2,60
2. Kippensoep.....€ 2,60
3. Champignonsoep.....€ 3,00
4. Haaleivinnensoep.....€ 2,60
5. Kerriesoep.....€ 3,00
6. Tong Ah Soep.....€ 3,80
soep met garnalen en chinese champignons
7. Sun La Tong.....€ 3,80
gebonden zure en pittige soep met peper, kippenvlees en groenten
8. Wantan Soep.....€ 4,00
geurige bouillon met kippenvlees omwikkeld in een speciale deeg
9. Groentensoep.....€ 3,00
vegetarische soep met groenten

VOOR- EN BIJGERECHTEN

10. Loempia.....€ 3,30
- 10a. Loempia van het huis.....€ 5,70
gevuld met gekruide rundvlees op Indische wijze
11. Tsun Kun, 3 kleine lenteloempiaatjes.....€ 2,90
12. Pangsit Goreng.....€ 3,90
fijngesneden kippenvlees in een gefrituurd deeg
13. Pisang Goreng.....€ 3,20
gebakken banaan, 6 stuks
14. Kroepoek.....€ 2,10
15. Cassave Kroepoek.....€ 2,70
16. Saté Ayam, kipfilet 4 stokjes met pindasaus.....€ 4,60
17. Saté Oedang, garnalen 3 stokjes met pindasaus.....€ 8,30
- 17a. Gebraden halve kip met pikante saus.....€ 4,20
- 17b. Sausen (pikante, pinda of zoetzure saus).....€ 1,90
- 17c. Witte rijst.....€ 2,30

EIERGERECHTEN

18. Foe Yong Hai met varkensvlees.....€ 8,20
19. Foe Yong Hai met kipfilet en knapperig gebraden kip erbovenop.....€ 9,40
20. Foe Yong Hai met Chinese garnalen.....€ 12,30
21. Foe Yong Hai met kreeft.....€ 12,30

GROENTENMIX GERECHTEN

22. Tjap Tjoy met varkenshaas.....€ 8,50
23. Tjap Tjoy met kipfilet en knapperig gebraden kip erbovenop.....€ 9,90
24. Tjap Tjoy met gesneden ossenhaas.....€ 12,30
25. Tjap Tjoy met Chinese garnalen.....€ 13,10

TOFU GERECHTEN

27. Ma Po Tofu.....€ 12,30
Tofu blokjes met fijngesneden varkensvlees en groenten in Ma Po Saus
28. Ka Hong Tofu.....€ 11,00
gebakken Tofu met varkenshaas, Chinese champignons en groenten
29. Tofu in sambalsaus.....€ 10,50
Gebakken Tofu met varkenshaas en groenten

CHINESE MIX SCHOTELS

30. Hao You San Xin.....€ 14,40
kip, garnalen en ossenhaas in oestersaus
31. Tofu Bao.....€ 13,30
Tofu, kip, garnalen en Cha Siewu
32. Tjap Ap Bao.....€ 14,40
for nam, Cha Siewu en Peking eend met pikante saus
33. Pi Kam Sam Xin.....€ 14,40
Chinese garnalen, kip, ossenhaas, varkenshaas met pikante tomatensaus

OSSENHAASGERECHTEN

34. Shanghai Paksoi.....€ 15,30
gesneden ossenhaas met Chinese groenten
35. Po Lo Ngau.....€ 15,30
gesneden ossenhaas met ananas in zoetzure saus
36. Kun Chong Ngau.....€ 15,30
gesneden ossenhaas met verse gember en lente-uitjes
37. Tausi Ngau.....€ 15,30
gesneden ossenhaas met zwarte sojabonensaus
38. Yeng Chong Ngau.....€ 15,30
gesneden ossenhaas met uien en verse tomaat
39. Ton Ko Ngau.....€ 15,30
gesneden ossenhaas met Chinese champignons
40. Ossenhaas met champignons.....€ 15,30
41. Ossenhaas met kerriesaus.....€ 15,30
- 41a. Hui Kuo Ngau.....€ 15,50
gesneden ossenhaas in Si-chuan (pittige) saus

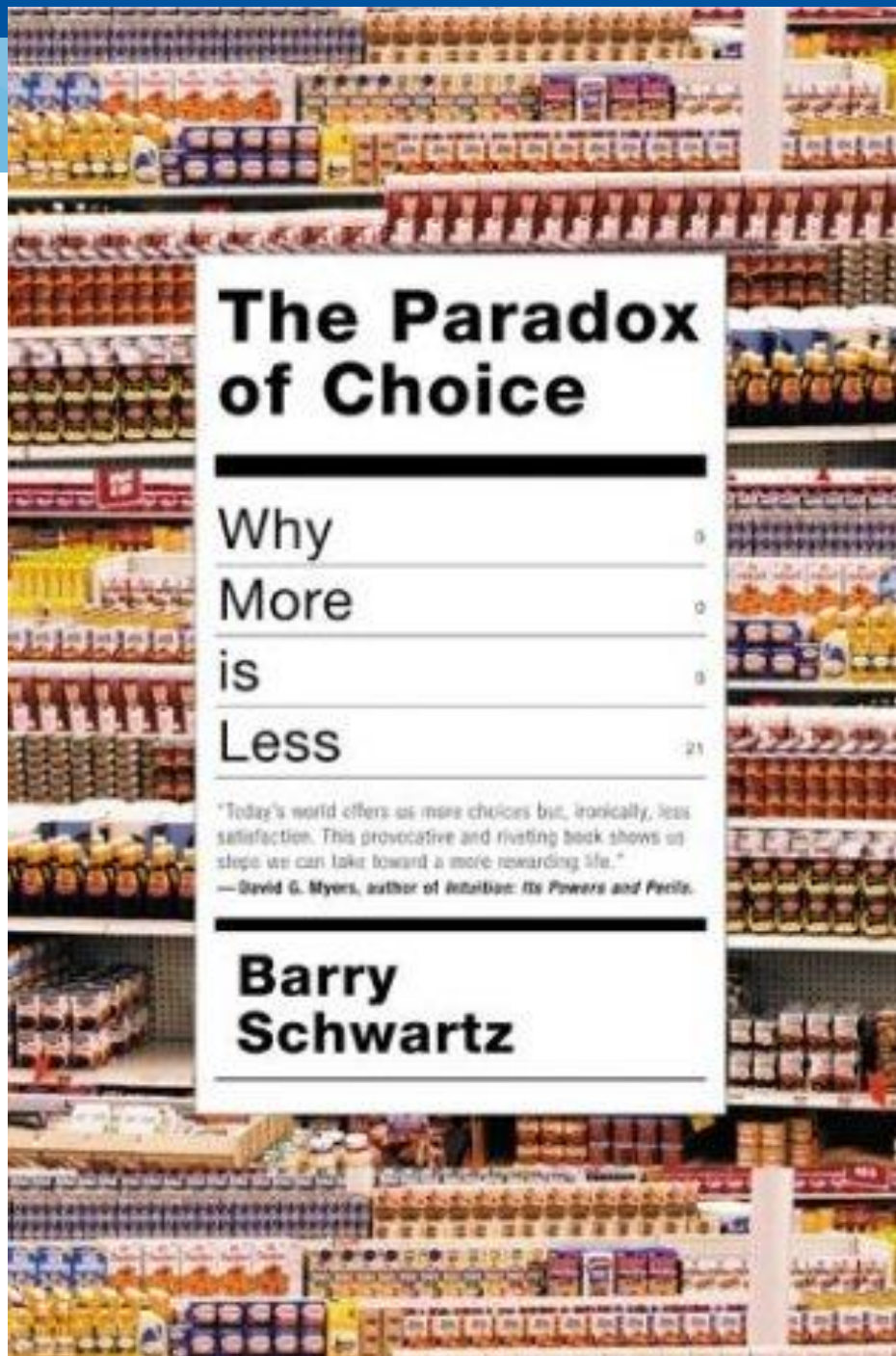
VARKENSHAASGERECHTEN

42. Cha Siewu.....€ 13,60
in honing gemarineerde varkenshaas
43. For Nam.....€ 13,60
geroosterd speenvarken met pikante saus
44. Lychee Yuk.....€ 12,80
varkenshaas met lychees in zoetzure saus
45. Yu Siang Lo Shi.....€ 13,80
fijn gesneden varkenshaas met een pittig gekruide saus
46. Kei Lan Yuk.....€ 12,00
varkenshaas met broccoli
47. Hui Kuo Lo Shi.....€ 13,80
fijn gesneden varkenshaas met pittige Si-chuan saus
48. Ton Ko Yuk.....€ 13,60
gesneden varkenshaas met Chinese champignons
49. Ku Lo Yuk.....€ 11,30
gepaneerde varkenshaas met vruchten en zoetzure saus
- 49a. Ku Lo Yuk.....€ 11,30
gepaneerde vleesballetjes met zoetzure saus
50. Gesneden varkenshaas met kerriesaus.....€ 11,00
52. Gesneden varkenshaas met champignons.....€ 11,00
53. Gesneden varkenshaas met Roedjaksaus.....€ 11,00

54. Babi Pangang in pikante saus.....€ 11,00
- 54a. Babi Pangang in pikante saus met ananas.....€ 11,00
55. Babi Pangang in kerriesaus.....€ 11,00
56. Babi Pangang in ketjapsaus.....€ 11,00
57. Babi Pangang in pindasaus.....€ 11,00
58. Babi Pangang in Roedjaksaus.....€ 11,30
Indisch gekruide saus

KIPGERECHTEN

59. Dan Zhi Kai.....€ 12,30
licht gepaneerde kipfilet met zoetzure saus
60. Gon Bao Kai.....€ 12,50
gesn. kipfilet met cashewnoten in pittige saus
61. Ton Ko Kai.....€ 12,50
gesn. kipfilet met Chinese champignons
62. Tausi Kai.....€ 12,00
gesneden kipfilet met zwarte sojabonensaus
63. Gesneden kipfilet met kerriesaus.....€ 12,00
64. Gesneden kipfilet met champignons.....€ 12,00
- 64a. Jiao van Kai.....€ 12,30
kipfilet gekruid met knoflook en peper
- 64b. Po Lo Kai.....€ 12,00
gesneden kipfilet met ananas en zoetzure saus
- 64c. Ku Lo Kai.....€ 12,00
Kippenballetjes met zoetzure saus



“Having no choice makes us unhappy, having some choice makes us happy, having too much choice makes us downright unhappy”



UMC Utrecht
Julius Center

Menu of options: tiered consent



CHINEES INDISCH KANTONEES SPECIALITEITEN RESTAURANT

JIN XING

keuken geopend:

Maandag t/m Woensdag:
16.00-21.00 uur

Donderdag t/m Zondag
& Feestdagen:
11.30-22.00 uur

Aaltenseweg 19 - 7131 NA - Lichtenvoorde - Tel: 0544 373998



Heeft u een feestje? Wij verzorgen graag al uw catering. Zowel voor bedrijven als voor particulier!
 Wij bezorgen chinese gerechten bij u aan huis in speciale warmhoud schalen.
 Uiteraard met borden & bestek. Gratis bezorgd vanaf 10 personen.
 Informeer naar alle mogelijkheden

Zelf ophalen ?
€ 0,40pp
 Korting

Catering A

- Saté Ayam
Kipsaté met Pindasaus
 - Mini Loempia's
 - Cassave Kroepoek
 - Babi Pangang
 - Kipfilet met Ananas
 - Koe Loe Yuk
Deegbolletjes met varkenshaas
 - Foe Yong Hai
Bekend Chinees omelet gerecht
 - Witte Rijst / Nasi / Bami

€ 8,50
 per persoon

Catering B

- Saté Ayam
 - Cassave Kroepoek
 - Mini Loempia's & Kerrie Ko
 - Pansit & Gebakken Banaan
 - Babi Pangang
 - Tjap Tjoy
 - Foe Yong Hai
 - Koe Loe Yuk
Deegbolletjes met varkenshaas
 - Kipfilet in Ketjapsaus
 - Daging Roedjak *(Ind. Rundvlees)*
 - Witte Rijst / Nasi / Bami

€ 10,80
 per persoon

Catering C

- Saté Ayam
 - Cassave Kroepoek
 - Cha Siu Mai & Gebakken Banaan
 - Mini Loempia's & Kerrie Ko
 - Babi Pangang & Cha Siew
 - Foe Yong Hai & Koe Loe Kai
 - Varkenshaas in Kerrie saus
 - Kipfilet met Cashewnoten
 - Gon Bao Niu Yuk
Ossenhaas in Gon Bao suas
 - Tja Jing Yu Pin
Droog Gebakken Tongfilet met pepersmaak
 - Witte Rijst / Nasi / Bami

€ 12,80
 per persoon

“Tyranny of choice”: tiered consent



Personalised cancer care



An empirical ethics study to introduce next-generation DNA sequencing into cancer care in a responsible way



Vlnr: Hester Wessels – Rhodé Bijlsma – Emile Voest – Annelien Bredenoord – Anne May
Niet op de foto: Roel Wouters, Margreet Ausems



1. What are cancer patients' intentions, needs and preferences toward receiving genetic (risk) information obtained by NGS and sharing this information with their family members?
2. Whether and to what extent are these results confirmed in a larger group of cancer patients and do differences exist between curable and advanced stage patients?
3. How should NGS be introduced into clinical oncology in an ethically sound way?



Op de interview locatie





<u>Patients n = 24</u>	<u>total</u>
<u>Age 29-79 years</u>	
<u>≤ 55 years old</u>	10 (42%)
<u>>55 years old</u>	14 (58%)
<u>Gender</u>	
Male	13 (54%)
<u>Female</u>	11 (46%)
<u>Stage</u>	
<u>curative, NGS naive</u>	7 (29%)
<u>palliative, NGS naive</u>	9 (38%)
<u>palliative, NGS experience</u>	8 (33%)
<u>Education level</u>	
low	3 (13%)
medium	5 (21%)
high	16 (66%)

Data saturatie na 24 interviews



- Basis film
- Open vragen (indirect measure)

1.

- Zou u geïnformeerd willen worden over onverwachte resultaten die uit het DNA onderzoek van het tumorbiops naar voren kunnen komen? Daarmee bedoelen we genetische informatie over uw risico op kanker, maar ook informatie over uw risico op andere ziektes.
 - Ja
 - Nee
 - Weet ik niet

2.

- Wat zijn voor u redenen voor het wel of niet terug willen horen van deze onverwachte resultaten?



Redenen om bijvangst terug te horen

- Voor eigen persoonlijke interesse
- Om voorbereid te zijn voor de toekomst
- Om leefstijlaanpassingen te kunnen doen
- Voor naaste familie leden
- Als verantwoordelijk voor (toekomstig) nageslacht

Redenen om niet terug te horen

- Expliciete keuze
- Zorgen over mentale capaciteit
- Zorgen over onrust bij familieleden
- Om een open toekomst te houden
- Verzekering, hypotheek, privacy issues

Opbouw interview (deel 2)

Basisfilm

- 4 categorieën worden getest op bruikbaarheid en volledigheid voor patiënten met kanker, aan de hand van vragen gebaseerd op de *Theory of Planned Behaviour* (Ajzen, 2002).
- extra praktische informatie



De “menukaart”

Category 1	Category 2	Category 3	Category 4
A gene variant that predisposes you to a disease that can be prevented or treated.	A gene variant that predisposes you to a disease that cannot be prevented or treated.	A gene variant that does not affect your own health, but that may be important to the health of your other relatives, such as your children or future offspring.	Uncertain gene variants, meaning they may or may not be important to your health or the health of your relatives.



- Minder patiënten willen bijvangst resultaten terug ontvangen (15 ipv 22 patiënten)
- Patiënten vragen naar subsets aan informatie, niet alle informatie
- Curatieve patiënten terughoudender dan palliatieve
- Patiënten stellen tijdens interview meer voorwaarden aan de informatie die terug gerapporteerd kan worden en de manier waarop (bijv actionable, ziekte op korte termijn, gerelateerd aan ziektebeeld, concrete info beschikbaar, psychosociale ondersteuning, hulp bij communicatie met familie).

Am I my families keeper?

- KWF onderzoek naar de wijze waarop de opsporing en registratie van personen met erfelijke of familiale aanleg voor kanker verbeterd kan worden (2016)
- Richtlijn “Het informeren van familieleden bij erfelijke aanleg voor kanker” (VKGN, 2012) > werkgroep herziening en uitbreiding (2016-2017)



Postmortem disclosure of genetic information to family members: active or passive?

Sarah N. Boers¹, Johannes J.M. van Delden¹, Nine V. Knoers², and Annelien L. Bredenoord¹

¹ Department of Medical Humanities, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Str 6.131, PO Box 85500, 3508 GA Utrecht, The Netherlands

² Department of Medical Genetics, University Medical Center Utrecht, KC04.084.2, PO Box 85090, 3508 GA Utrecht, The Netherlands

Moeten NGS data altijd worden teruggekoppeld?

Next Generation DNA Sequencing: Always Allow an Opt Out

Annelien L. Bredenoord, University Medical Center Utrecht

Rhodé M. Bijlsma, University Medical Center Utrecht

Hans van Delden, University Medical Center Utrecht

Conclusie

- (1) Ontwerp terugkoppelbeleid vooraf, gebaseerd op tiered consent
- (2) Roep een “disclosure committee” in het leven
- (3) Empirisch onderzoek naar patiëntenpreferenties
- (4) Nadere discussie over familie, kinderen, post mortem



Hartelijk dank

De 24 patienten

Rhode Bijlsma MD

Roel Wouters MD

Dr Hester Wessels

Dr Anne May

Dr Margreet Ausems

Prof dr Nine Knoers

Prof dr Hans van Delden



ZonMw



UMC Utrecht
Julius Center