

## Beschouwingen

### Beleidsnotitie 'Moleculaire Diagnostiek'

E.J.B.M. MENSINK<sup>1</sup>, W. van SOLINGE<sup>2</sup> en H. STORM<sup>3</sup>

Binnen de geneeskunde neemt DNA-diagnostiek een steeds belangrijker plaats in, zowel voor diagnostiek, behandeling als preventie en het vaststellen van risicofactoren voor ziekte. Toepassing van deze diagnostiek is niet meer beperkt tot de klinisch genetische centra (KGC's), maar vindt ook plaats binnen diverse klinische onderzoek afdelingen en laboratoria. Ook binnen de klinische chemie wordt DNA diagnostiek toegepast in research en patiëntenzorg. De Commissie DNA-diagnostiek van de Gezondheidsraad heeft op 28 april jl. een advies uitgebracht aan de Minister van VWS. Dit advies betreft de stand van de wetenschap, de te verwachten ontwikkelingen, maatschappelijke en medisch-ethische aspecten, de ontwikkeling van de behoefte, aan de uitvoering en organisatie te stellen randvoorwaarden en kwaliteitseisen, de concentratie en de wijze waarop die in organisatie en regelgeving gestalte kan krijgen.

Door de Werkgroep Moleculair-Biologische Diagnostiek (WMBD) van de NVKC zijn hieronder een aantal aanbevelingen en opmerkingen uit het rapport weergegeven die voor onze beroepsgroep van belang zijn\*. Hoewel op dit moment de uitwerking door de Minister niet heeft plaatsgevonden, achten wij het nu reeds van groot belang te komen tot zelfregulatie binnen de beroepsgroep. Immers, waar de Minister constateert dat geen zelfregulatie plaatsvindt of zelfregulatie tot onvoldoende resultaat leidt, zal de regelgeving aangescherpt worden. Dit laatste zou op dit moment niet in ons voordeel werken.

#### Uit het rapport 'DNA diagnostiek'

Citaten uit het rapport zijn hieronder tussen aanhalingstekens weergegeven.

“De winst van DNA-diagnostiek is onder meer gelegen in de mogelijkheden om ziekteverschijnselen

gunstig te beïnvloeden of te voorkomen. Dat betekent dat risicodragers toegang dienen te hebben tot voorzieningen die hen betere gezondheidskansen kunnen verschaffen. Het is onomstreden dat patiënten die al ziekteverschijnselen hebben recht hebben op toegang tot en vergoeding van medische technologie, geneesmiddelengebruik, (erfelijkheids-) advisering en begeleiding”. (Adviesrapport 'DNA diagnostiek', pag. 18, 'Toegang tot de zorg').

#### Complexe en niet-complexe vormen van diagnostiek (Adviesrapport 'DNA diagnostiek' § 6.2.2., pag. 124)

“Er zijn grote verschillen in de complexiteit van diverse DNA-diagnostische bepalingen ten aanzien van de technische uitvoering, de indicatiestelling en interpretatie en in de consequenties ervan voor patiënten, familieleden en andere personen met een verhoogd risico op een ziekte. De commissie vindt het daarom noodzakelijk differentiatie naar complexiteit aan te brengen. Voor relatief 'eenvoudige' bepalingen moeten de algemene kwaliteitseisen voldoende waarborgen bieden, voor bepalingen van complexe aard is expliciet concentratie nodig omwille van de kwaliteit, de doelmatigheid en de implicaties. Criteria bij de beoordeling zijn:

- de moeilijkheidsgraad van indicatiestelling, uitvoering en interpretatie van de analyse
- de frequentie (zeldzaamheid) van de bepaling
- de complexiteit van de klinische interpretatie
- de snelheid van de wetenschappelijke ontwikkelingen en het belang van koppeling van de DNA diagnostiek aan klinisch-wetenschappelijk onderzoek en evaluatie
- de eventuele koppeling aan vormen van behandeling en follow-up die op zichzelf concentratie vereisen”.

Voor de erfelijke mutaties gelden bovendien de volgende criteria (Adviesrapport 'DNA diagnostiek' § 6.2.2., pag. 125):

- “de omvang van het relatieve en absolute risico en de mate waarin daarover gegevens beschikbaar zijn
- de aard en ernst van de consequenties voor indexpatiënten en gezonde dragers, met gevolgen voor infrastructuur en menskracht ten behoeve van voorlichting, advisering en begeleiding
- de aanwezigheid en de aard van handelingsopties ter vermindering van het risico op de ziekte en de wenselijkheid van het deelnemen van gezonde risicodragers aan een follow-upprogramma

*Centraal Hematologisch Laboratorium, Academisch Ziekenhuis Nijmegen<sup>1</sup>; Klin. Chem. Lab. Alg. Chr. Ziekenhuis Eemland, Amersfoort<sup>2</sup> en Stg. Klinisch Chemisch Laboratorium, Leeuwarden<sup>3</sup>*

Namens de Werkgroep Moleculair Biologische Diagnostiek  
Correspondentie: Dr. E.J.B.M. Mensink, Centraal Hematologisch Laboratorium, Academisch Ziekenhuis St. Radboud, postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

\* Het volledige rapport 'DNA diagnostiek' is te bestellen bij het ministerie van WVC, postbus 5406, 2280 HK Rijswijk of telefonisch 070- 3407520.

- de aard van de andere handelingsopties
- de wenselijkheid van predispositie-onderzoek bij kinderen
- het belang van koppeling aan genetisch epidemiologisch onderzoek en daarmee samenhangende eisen aan expertise en infrastructuur op het gebied van informatica en automatisering”.

### **Beheerste ontwikkeling: aanbevelingen voor regulering**

(Adviesrapport 'DNA diagnostiek' pag. 19, 'Samenvatting, conclusies en aanbevelingen')

“De commissie meent dat de huidige organisatie, regulering en financiering van DNA-diagnostiek die vrijwel uitsluitend betrekking hebben op de activiteiten binnen de KGC's, niet meer voldoende zijn toegesneden op de verwachte ontwikkelingen. Zij acht het noodzakelijk voorwaarden te scheppen voor een beheerste ontwikkeling. Dit behelst de formulering van algemene kwaliteitseisen, het onderscheiden van complexe vormen van DNA-diagnostiek waarvoor een expliciet concentratiebeleid gewenst is en het aangeven van die vormen van complexe DNA-diagnostiek waarvoor wettelijke regulering nodig is. De commissie stelt bij haar aanbevelingen de categoriaal oncologische centra op één lijn met de academische ziekenhuizen. Zij benadrukt dat DNA-diagnostiek bij erfelijke mutaties niet los kan worden gezien van het voor- en natraject: de indicatiestelling, voorlichting en advisering van patiënt en eventueel familieleden.

De commissie komt tot de conclusie dat het merendeel van de huidige bepalingen op het gebied van DNA-diagnostiek beschouwd moet worden als complex en in aanmerking komt voor concentratie in de academische centra”.

Dat complexe diagnostiek van kiembaanmutaties wettelijk gereguleerd dient te worden via artikel 2 WBMV\*\*, “laat onverlet dat reeds nu sommig onderzoek naar kiembaanmutaties als niet-complex kan gelden en dus ook niet wettelijk hoeft te worden geregeld. Deze categorie zal zich naar verwachting sterk uitbreiden. Voorbeelden op dit moment zijn de diagnostiek van de factor V-Leiden mutatie bij trombose en de HLA-B27 typering bij patiënten met de ziekte van Bechterew, waarbij in het algemeen nauwelijks implicaties zijn voor familieleden. In de toekomst zal

\*\* Wet voor Bijzondere Medische Verrichtingen, Artikel 2 (Komt in plaats van de Wet Ziekenhuisvoorzieningen, artikel 18)

1. Indien gewichtige belangen daartoe aanleiding geven, kan Onze Minister bij ministeriële regeling bepalen:
  - a. dat het verboden is zonder zijn vergunning medische verrichtingen van een bij de regeling aangegeven aard uit te voeren;
  - b. dat het verboden is zonder zijn vergunning apparatuur van een bij de regeling aangegeven aard ten behoeve van het uitvoeren van medische verrichtingen aan te schaffen of te gebruiken.
2. Een regeling als bedoeld in het eerste lid vervalt uiterlijk vier jaar na de inwerkingtreding. Voortzetting van het verbod kan slechts geschieden bij algemene maatregel van bestuur.

het onderzoek naar meer genetische risicofactoren en ook DNA-diagnostiek in verband met therapierespons veelal als niet-complex kunnen worden beschouwd”.

“Bij de diagnostiek van somatische mutaties is er geen sprake van bovengenoemde familiale, psychosociale en ethische aspecten. In principe beschouwt de commissie somatische DNA-diagnostiek als elke andere vorm van laboratoriumonderzoek. De technologie is echter nog sterk in ontwikkeling en dient grotendeels nog als complex te worden beschouwd. Bij een beperkt aantal indicaties is DNA-diagnostiek reeds nu richtinggevend voor de keuze van behandeling, waarbij het kan gaan om het al dan niet instellen van ingrijpende behandelvormen, met direct gevolg voor de overlevingskansen. Concentratie is dan ook noodzakelijk om de kwaliteit van de zorg te garanderen. Binnen de beroepsgroepen van de pathologie en klinische chemie zijn initiatieven genomen om deze concentratie te bereiken door middel van zelfregulering. Ingewikkeld is de situatie in de hemato-oncologie. Wegens de noodzakelijke laboratoriumexpertise valt het chromosoomonderzoek van beenmergcellen onder het KGC-pakket. De later ontwikkelde somatische DNA-diagnostiek op dit gebied vindt echter ook buiten de KGC's plaats.

De commissie acht (tijdelijk) toepassing van artikel 8 van de WBMV\*\*\* gewenst voor complexe chromosoom- en DNA-diagnostiek van somatische afwijkingen in het genetisch materiaal. Gerichte stimulering van academische centra die zich committeren aan afspraken over de indicatiestelling en onderlinge taakverdeling, kunnen een beheerste ontwikkeling en zelfregulatie bevorderen”.

(Adviesrapport 'DNA diagnostiek' § 6.2, pag. 123)

“De commissie meent dat DNA-diagnostiek als technologie met goede redenen veel breder zal worden toegepast dan op dit moment het geval is. Gezien de individuele en maatschappelijke implicaties, de nog te ontwikkelen kennis over de klinische consequenties, de kosten en de druk tot toepassing vanuit de industrie en het wetenschappelijke onderzoek, acht zij het noodzakelijk voorwaarden te scheppen voor een beheerste ontwikkeling. Zij ziet die voorwaarden gelegen in het formuleren van algemene kwaliteitseisen

\*\*\* Wet voor Bijzondere Medische Verrichtingen, Artikel 8

1. Onze Minister kan met betrekking tot medische verrichtingen waarop niet een regeling als bedoeld in artikel 2, 3 of 4 van toepassing is en waarvan de kosten niet worden vergoed op de voet van artikel 7, zijn beleidsvisie bekend maken ten aanzien van bijzondere aspecten van die verrichtingen, welke aspecten die verrichtingen onderscheiden van andere medische verrichtingen.
2. Een instelling kan Onze Minister verzoeken haar aan te wijzen voor de uitvoering van de bijzondere aspecten van de in het eerste lid bedoelde verrichtingen. Onze Minister kan zodanige aanwijzing uitsluitend weigeren indien het geven daarvan in strijd zou zijn met zijn beleidsvisie, bedoeld in het eerste lid.
3. Onze Minister kan aan een aanwijzing voorschriften verbinden, voor zover die voortvloeien uit de beleidsvisie. Artikel 6, derde lid, is van overeenkomstige toepassing.

aan DNA-diagnostiek, het onderscheiden van complexe vormen van DNA-diagnostiek waarvoor een expliciet concentratiebeleid gewenst is en het aangeven van die vormen van complexe DNA-diagnostiek waarvoor een wettelijke regulering noodzakelijk is”.

#### **Aanbevelingen voor de organisatie**

(Adviesrapport 'DNA diagnostiek' pag. 20, 'Samenvatting, conclusies en aanbevelingen')

“De ontwikkelingen in de DNA-diagnostiek buiten de KGC's zijn versnipperd en verkeren in verschillende fasen van ontwikkeling, zowel binnen academische ziekenhuizen als daarbuiten. Mede wegens deze diversiteit kiest de commissie voor een organisatievorm die ruimte laat om bestaande activiteiten zo goed mogelijk te coördineren en die bovendien de mogelijkheid biedt tot dynamiek: eventuele verschuiving van taken en functies indien de tijd daar rijp voor is, de mogelijkheid voor nieuwe ontwikkelingen en een efficiënt gebruik van middelen en expertise. De commissie stelt voor binnen academische centra een netwerkstructuur op te zetten waaraan alle afdelingen en laboratoria dienen deel te nemen die betrokken zijn bij wettelijk gereguleerde DNA-diagnostiek. Dit moet de inbreng van de klinisch specialisten bij de interpretatie van DNA-diagnostiek garanderen. Ook de KGC's dienen in zo'n netwerk te participeren, althans voor zover het de expertise betreft op het terrein van DNA-diagnostiek, familie-onderzoek en erfelijkheidsadvies. De bestaande organisatie, taken en financiering van de KGC's kunnen daarbij gehandhaafd blijven. Voorts dient het mogelijk te zijn dat deze netwerken samenwerkingsverbanden aangaan met niet-academische instituten zoals het CLB en bepaalde perifere laboratoria en afdelingen die op een specifiek gebied van DNA-diagnostiek aan de kwaliteitseisen voldoen. De vorm van het netwerk kan plaatselijk worden vastgesteld, aangepast aan de bestaande deskundigheid en aandachtsgebieden. Binnen een netwerk dient de verantwoordelijkheid voor het functioneren, het kwaliteitsbeleid en de zorgverlening te worden vastgelegd en kunnen nadere afspraken worden gemaakt over de taakverdeling, consultatie, verwijzing etcetera. De laboratoria binnen een netwerk zullen deelnemen aan procedures in het kader van de kwaliteitsborging en zullen jaarlijks onderling afgestemde productie-afspraken moeten maken. Bij nieuwe ontwikkelingen of voor zeldzame DNA-tests is landelijke taakverdeling gewenst”.

#### **Kwaliteitseisen**

(Adviesrapport 'DNA diagnostiek' § 6.2.2., pag. 123/124)

“De commissie meent dat specifieke kwaliteitseisen, behalve op de technische uitvoering, ook betrekking moeten hebben op de indicatiestelling, de klinische inbedding, de advisering en de follow-up. Het gaat in elk geval om eisen ten aanzien van

- expertise en faciliteiten
- voor de indicatiestelling van DNA-diagnostiek bij patiënten, inclusief de vaststelling of de gevraagde bepaling geschikt, nodig en voldoende is om de gewenste informatie te krijgen

- voor de technische uitvoering en de interpretatie van de analyse
- voor de interpretatie van de klinische betekenis van de bevindingen
- deelname aan onderlinge kwaliteitsbewaking
- beschikbaarheid van voldoende deskundigheid op het gebied van de moleculaire genetica
- samenwerking met andere laboratoria
- het inschakelen van een meer gespecialiseerd laboratorium of doorverwijzen naar een meer gespecialiseerde afdeling.

De commissie is van mening dat deze kwaliteitseisen uitgewerkt en opgenomen dienen te worden in het kwaliteitsbeleid van ziekenhuizen, laboratoria en beroepsverenigingen en tevens een rol dienen te spelen in de afspraken met ziektekostenverzekeraars. De eisen ten aanzien van de diagnostiek van erfelijke mutaties dienen ook te gelden voor DNA-diagnostiek in patiënt-gebonden wetenschappelijk onderzoek, indien dit gepaard gaat met advisering en familieonderzoek”.

#### **Toelichting, opmerkingen vanuit de WMBD**

Binnen diverse klinisch-chemische laboratoria wordt momenteel moleculair diagnostisch onderzoek gedaan. Veel van de diagnostiek binnen deze laboratoria is volgens de bovengenoemde definities van niet-complexe aard. Hoewel wij de indruk hebben dat nog niet alle laboratoria participeren in de kwaliteitscontrole rondzendingen van de WMBD, is het aantal deelnemers al boven de 25 gekomen. Dit geeft aan dat de betrokkenheid van klinisch chemici met deze vorm van diagnostiek groot is.

In het rapport wordt de rol van de klinische chemie in de moleculaire diagnostiek en de eerste stappen naar zelfregulatie binnen onze beroepsgroep onderkend. Dat neemt niet weg dat we ons de opmerking over noodzaak van kwaliteitseisen en zelfregulatie ook binnen onze beroepsgroep ter harte moeten nemen.

Het is de vraag of alle klinisch-chemische laboratoria deze testen moeten verrichten. Mede gezien de hierboven genoemde passages uit het advies en de verdere strekking van het uitgebrachte advies wil de WMBD komen met voorstellen voor een regulatie binnen onze beroepsgroep. Dit kan op een aantal manieren gestalte krijgen en de gedachtevorming hierover vindt reeds plaats. Met nadruk willen wij u vragen hierin te participeren en uw gedachten hierover aan ons kenbaar te maken.

We zullen ons voor bepaalde diagnostiek (in ieder geval voor de complexe diagnostiek) moeten aansluiten bij een op dat terrein ter zake deskundig netwerk dat volgens het rapport doorgaans zal uitgaan van een van de academische centra. Op sommige plaatsen bestaan al samenwerkingsvormen waarbij academische en niet academische laboratoria samenwerken en waarbij werkzaamheden (pakketten) worden verdeeld. We moeten ook binnen onze beroepsgroep gaan netwerken. Dat zou kunnen betekenen dat we expertisegebieden gaan verdelen en consulenten gaan aanwijken op verschillende gebieden.

Een aantal zaken willen wij, gezien de snelheid van

ontwikkelingen en het uitgebrachte advies, nu reeds ter overweging geven. Het is nog geen eis dat klinisch chemici worden opgeleid in de moleculaire biologie. De WMBD is van mening dat de klinisch chemicus adequate kennis moet hebben om deze diagnostiek te mogen verrichten. Het participeren in een netwerk, als beschreven in het advies, is een goede mogelijkheid om de benodigde expertise en kwaliteit te waarborgen.

Conform de criteria zoals die zijn opgesteld in het advies, zal de externe kwaliteitscontrole die door de WMBD wordt georganiseerd worden gecontinueerd; naast technische uitvoering zullen ook zaken als indicatiestelling, klinische inbedding, advisering en follow-up aan de orde komen.

### **Uitgangspunten**

De werkgroep heeft de volgende uitgangspunten geformuleerd, die op grond van bovenstaande overwegingen tot stand zijn gekomen, mede om de discussie te bevorderen.

1. Moleculaire diagnostiek binnen klinisch-chemische laboratoria is ingebed in netwerken waarin expertise, maar ook de minimale (bouw-)technische infrastructuur bewaakt wordt.
2. Een voorwaarde aan het uitvoeren van moleculaire diagnostiek is de deelname aan externe kwa-

liteitscontrole waarin ook voor- en natraject bewaakt wordt.

3. Om kennis en expertise niveau te kunnen halen en handhaven is een minimale omzet in bepalingen vereist.
4. Wanneer moleculair biologische diagnostiek binnen een ziekenhuislaboratorium wordt uitgevoerd, is het een vereiste dat deze diagnostiek in de kliniek begrepen en gedragen wordt. Dat geldt dus lokaal, maar waar mogelijk ook landelijk (te denken valt in dat verband aan landelijke afspraken over indicatiestelling).
5. De klinisch chemicus dient adequate en aantoonbare kennis en expertise te hebben om de diagnostiek te verrichten.
6. De vereniging zal formele opleidingseisen dienen op te stellen.

De WMBD is zich er terdege van bewust dat binnen de beroepsgroep sterk verschillende opvattingen over deze nieuwe diagnostiek heersen. Voordat regulatie een feit is zullen nog verscheidene discussies gevoerd worden. Echter, gezien de regelgeving, het advies en de huidige discussies tussen de verschillende betrokken beroepsgroepen, is zelfreflectie en zelfregulatie een noodzaak.