



*Zorgstandaarden
Zeldzame Aandoeningen*

Erfelijkheid

bij zeldzame aandoeningen

November 2014

Generiek zorgthema ten behoeve van
zorgstandaarden voor zeldzame aandoeningen

Auteurs:

Drs. S.A. Hendriks, VSOP

Drs. E. van Vliet – Lachotzki, VSOP

Met adviezen en bijdragen van:

Mevrouw Prof. dr. C.T.R.M. Stumpel, klinisch geneticus ,
Afdeling Klinische genetica, MUMC+ Maastricht

Delen van de tekst werd becommentarieerd door:

Prof. dr. D. Lindhout, klinisch geneticus, kinderarts (niet praktiserend),
Afdeling Medische Genetica UMC Utrecht

Dr. I. Vajda, VSOP

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)
Koninginnelaan 23
3762 DA Soest

November 2014

Dit document vervangt de tekst Generiek zorgthema Genetica, d.d. januari 2013.

1 Inleiding

Dit zorgthema richt zich op erfelijkheid (genetica= erfelijkheidsleer) in relatie tot zeldzame aandoeningen. Het veld van de klinische genetica is voortdurende in ontwikkeling. Anno 2014 zijn ontwikkelingen gaande omtrent o.a. de onderzoekstechnieken; genoomanalyse, WES (Whole Exome Sequencing), en invoering van de NIPT (niet-invasieve prenatale test). De volledigheid c.q. actualiteit m.b.t. deze onderwerpen is derhalve gelimiteerd.

Circa 80% van de zeldzame aandoeningen is erfelijk. Erfelijkheidsadvisering (advies rondom aspecten van erfelijke aandoeningen) en genetische diagnostiek (diagnostisch onderzoek naar erfelijke aandoeningen), samen kort aangeduid als *erfelijkheidsonderzoek* maken daarom deel uit van dit zorgthema.

Erfelijkheidsonderzoek wordt verricht in klinisch genetische centra (KGC) om te achterhalen of een aandoening al dan niet erfelijk is en bij (vermoeden van) erfelijke aandoeningen te adviseren. Veelal bestaat het uit onderzoek (anamnese en lichamelijk onderzoek) van de patiënt (de zogenaamde index-patiënt) aangevuld met de familieanamnese inclusief stamboomonderzoek, en literatuuronderzoek [1]. Van (eventueel aangedane) familieleden wordt, met toestemming informatie opgevraagd. Indien er indicaties zijn voor vervolgonderzoek, kan laboratoriumonderzoek in de vorm van genoomonderzoek (chromosoom- en DNA-onderzoek) en/of metabool onderzoek plaatsvinden. Ook onderzoek bij andere (medisch) specialisten kan geïndiceerd zijn.

Op basis van de gegevens kan eventueel een risicobepaling voor de adviesvragers worden gedaan en kunnen mogelijke handelingsopties ten behoeve van het voorkomen van het overdragen c.q. het optreden van de aandoening worden besproken.

Voor de patiënt kan de genetische diagnose bijdragen tot (betere) medische begeleiding die gericht is op tijdige behandeling van gevolgen van de aandoening (secundaire preventie).

Adviesvragers zijn bijvoorbeeld de toekomstige ouders, een familielid, dan wel de index-patiënt zelf.

1.1 Begrippen in de genetica

Hierna volgt een korte toelichting op een aantal veel voorkomende begrippen in de genetica.

Voor meer informatie: zie www.erfelijkheid.nl en www.huisartsengenetica.nl.

1.1.1 Chromosoomparen

In de cellen van ons lichaam zitten paren chromosomen, waarbij er één set van de moeder en één set van de vader afkomstig is. De chromosoomparen zijn homoloog, dat wil zeggen; ze hebben dezelfde opbouw, maar zijn niet identiek. In alle lichaamscellen zitten 46 chromosomen (23 paren).

Dit is anders bij de eicellen en zaadcellen (geslachtscellen). Een geslachtscel bevat de helft van het aantal chromosomen, namelijk 23 van elk. Een embryo heeft na samenkomst van de eicel en de zaadcel dan weer 46 chromosomen in de lichaamscellen.

Chromosomen zijn opgebouwd uit verschillende genen. Genen zijn stukjes DNA waarvan de bouwstenen (nucleotiden) in een bepaalde volgorde liggen. Genen hebben een vaste plek (locatie) op een chromosoom.

1.1.2 DNA

DNA staat voor *deoxyribonucleic acid* (deoxyribonucleïnezuur). DNA heeft een dubbele helixstructuur en bestaat uit vier verschillende nucleotiden: Guanine(G), Adenine (A), Cytosine (C) en Thymin (T).

De chromosomen zijn opgebouwd uit stukjes DNA, de zogenaamde genen. De volgorde van de nucleotiden is kenmerkend voor een bepaald gen. Genen zijn drager van de informatie voor erfelijke eigenschappen.

1.1.3 Genvarianten

Een gen is een stukje DNA dat is opgebouwd uit nucleotiden in een bepaalde volgorde en dat informatie bevat voor een erfelijke eigenschap. Vaak bepalen meerdere genen een eigenschap.

Er zijn ruim 23.000 genen. Van elk gen heeft iedereen twee kopieën, één via de vader en één via de moeder. Elke genkopie kan van persoon tot persoon verschillen, zogenaamde genvarianten.

Genvarianten zijn in grote lijn als volgt in te delen:

- neutrale varianten;
- mutaties: d.w.z. varianten met een verhoogd risico op een aandoening of varianten die een aandoening/ziekte kunnen veroorzaken;
- (nog) niet nader in te delen varianten (unclassified variants).

Of dragerschap van een genmutatie c.q. genvariant leidt tot het hebben van een bepaalde aandoening en ook tot het optreden van ziekteverschijnselen(symptomen) is van meerdere factoren afhankelijk.

Factoren die een rol spelen zijn o.a.:

- de ligging op het chromosoom; autosomen (AD, AR), geslachtschromosomen (x-chromosoom, Y-chromosoom);
- of de twee genkopieën beide afwijkend zijn of niet;
- aanwezigheid van een combinatie van genvarianten;
- aanwezigheid van een combinatie van omgevingsfactoren;
- aanwezigheid van een combinatie van genvarianten en omgevingsfactoren.

Deze factoren zijn bepalend voor o.a. de manier waarop genveranderingen van generatie op generatie overgaan: *de overervingswijze* en hoe een bepaalde aandoening binnen een familie tot uiting komt: *herhalingsrisico* en *geslachtsverdeling*.

1.1.4 Overervingswijze, herhalingsrisico, geslachtsverdeling

In sommige families komt een aandoening veel voor, in andere families niet. De ene aandoening komt even vaak voor bij jongens als bij meisjes. Soms komen symptomen van een aandoening alleen bij jongens voor. Dat hangt af van de wijze van overerven.

Er zijn verschillende manieren waarop de mutaties op een volgende generatie kunnen worden overgedragen. De *overervingswijze* kan autosomaal dominant (AD), autosomaal recessief (AR), X-gebonden (XL, X-linked), mitochondrieel (MIT), of complex (door meerdere genafwijkingen of door meerdere factoren) zijn. De overervingswijze is dus medebepalend voor o.a. het *herhalingsrisico* en de *geslachtsverdeling* (zie Tabel 1).

Tabel 1 Overervingspatronen Bron: www.erfelijkheid.nl/erfelijkheid/overervingspatronen				
Overervingswijze	Geslachtsverdeling	Herhalingsrisico	Voorbeeld *	Aandachtspunt
Autosomaal Dominant (AD)	M:V = 1:1	50%	Neurofibromatose 50% nieuwe mutatie	nieuwe mutatie
Autosomaal Recessief (AR)	M:V = 1:1	25%	Cystic Fibrose	bloedverwantschap
X-gebonden	M >> V	Zonen: 50% aangedaan Dochters: 50% draagster wisselende kliniek	Alport syndroom	
Multifactoriële overerving	wisselt per aandoening	empirisch	Schisis	
Mitochondriële overerving	wisselt per aandoening	overerving via moeder	Lebers opticusatrofie (M>V)	

*Zie www.erfelijkheid.nl

In een aantal gevallen is niet bekend of iemand drager is van een mutatie. Dit komt vooral voor bij *AR-aandoeningen*. De aandoening komt dan alleen tot uiting wanneer *beide* ouders de genmutatie hebben overgedragen op hun kind. Wanneer de betreffende mutatie door slechts één ouder wordt overgedragen, komt de aandoening dus niet tot uiting bij het kind, maar deze persoon kan de genmutatie wel weer overgedragen op zijn nakomelingen. De dragers van een AR-aandoening (d.w.z. de beide ouders of de nakomelingen van de patiënt met de AR-aandoening) hebben meestal geen of enkel milde symptomen.

Ook bij *X-gebonden afwijkingen* krijgen niet alle dragers van de genmutatie daadwerkelijk ziekteverschijnselen. Een X-gebonden aandoening komt vooral bij jongens/mannen voor. Mannen met een X-gebonden aandoening hebben één X-chromosoom, namelijk één met het afwijkende gen. Het 'gezonde' X-chromosoom ontbreekt omdat mannen naast een X-chromosoom een Y-chromosoom hebben. Veel vrouwen die de genmutatie dragen, blijven zonder symptomen omdat zij naast het afwijkende chromosoom ook een chromosoom zonder de genverandering hebben. Soms hebben dragsters van een genmutatie op het X-chromosoom wel symptomen. De mate van X-activatie bepaalt of een vrouw met een X-gebonden mutatie wel of geen kenmerken (symptomen) heeft.

Bij een *autosomaal dominante genmutatie* komt de aandoening in principe wel vroeg of laat tot uiting. Er zijn maar weinig AD-aandoeningen waarbij symptomen helemaal niet tot uiting komen. Een dominante genverandering kan *spontaan* optreden. Deze *nieuwe mutatie* (ook wel "de novo" mutatie genoemd) is dan niet afkomstig van één van de ouders. Deze ouders hebben dus ook geen ziekteverschijnselen, en hun kind wel.

Zowel dominante genmutaties die zijn doorgegeven door de ouders, als genmutaties die spontaan zijn ontstaan, zijn erfelijk voor de kinderen van de persoon die deze mutatie/aandoening heeft. In deze volgende generatie kinderen komt de aandoening dus tot uiting bij hen aan wie de mutatie is doorgegeven (50% kans) (zie www.erfelijkheid.nl).

1.1.5 Consanguïniteit, ethnische of religieuze achtergrond

Als een (aanstaand) ouderpaar dezelfde voorouders heeft, zijn ze familie van elkaar. Dit heet *bloedverwantschap* (consanguïniteit). De graad van bloedverwantschap geeft aan hoe nauw men met een familielid verwant is. Bloedverwanten hebben meer overeenkomsten in hun genen. Er is daarom meer kans op het voorkomen van dezelfde mutatie, en dus ook meer kans dat dezelfde mutatie door beide (aanstaande) ouders wordt doorgegeven aan hun kinderen.

In Nederland is in het algemeen de kans op een kind met een aangeboren/erfelijke aandoening ongeveer 3 tot 5 %. Een neef en nicht hebben echter een kans van is 5 tot 8% op een kind met een aangeboren/erfelijke aandoening (www.erfelijkheid.nl).

In sommige culturen vinden vaker huwelijken/relaties plaats tussen familieleden, bijvoorbeeld in de Marokkaanse of Turkse gemeenschap. Bij mensen met deze ethnische achtergronden komen bepaalde autosomaal recessieve (AR) aandoeningen vaker voor.

Ook binnen bepaalde geloofsgemeenten of kleine geografisch geïsoleerde bevolkingsgroepen (bijvoorbeeld Katwijk e.o.) kunnen erfelijke ziekten vaker voorkomen. Door de hechtheid van deze gemeenschappen is de kans groter dat (verre) verwanten met elkaar huwen.

1.1.6 Prenatale diagnostiek (PND)

Prenatale diagnostiek is het verrichten van onderzoek tijdens de zwangerschap naar aangeboren of erfelijke afwijkingen bij het ongeboren kind. PND-onderzoek kan aan aanstaande ouders met een verhoogd risico op een kind met een erfelijke zeldzame aandoening worden aangeboden als handelingsoptie. Andere indicaties zijn de bevindingen bij de prenatale screening (zie [3.7 Onderzoek naar erfelijke aandoeningen bij het embryo](#)). De onderzoeken kunnen invasief of non-invasief zijn.

1.1.6.1 Invasieve prenatale diagnostiek

Doel is de specifieke chromosoom- of DNA-afwijking op te sporen in het embryo zodat meer duidelijk kan worden over de vraag of het ongeboren kind een bepaalde aandoening heeft. Voor chromosoom- en DNA-onderzoek van de foetus is invasief onderzoek, d.w.z. een vruchtwaterpunctie of een vlokkentest nodig (zie [3.7 Onderzoek naar erfelijke aandoeningen bij het embryo](#)).

1.1.6.2 Non-invasieve prenatale diagnostiek

Op indicatie (bijvoorbeeld de bevindingen bij de prenatale screening) kan uitgebreid echografisch onderzoek (GUO, geavanceerd ultrageluid onderzoek) worden verricht in de gespecialiseerde centra. Sinds 1 april 2014 wordt aan zwangeren, bij wie een medische reden bestaat of bij wie de Combinatietest (zie 1.1.7 Pre- en neonatale screening) afwijkend was, aangeboden om deel te nemen aan de NIPT-studie (naast de mogelijkheid van invasief onderzoek of afzien van nader onderzoek). Deze Niet-Invasieve Prenatale Test bestaat uit een bloedonderzoek, waarbij getest wordt op downsyndroom (trisomie 21), trisomie 18 (edwardsyndroom) en trisomie 13 (patausyndroom). Deze test biedt geen 100% zekerheid, maar heeft als voordeel dat er geen risico is op een miskraam, zoals dat bij invasief onderzoek bestaat (zie [3.7 Onderzoek naar erfelijke aandoeningen bij het embryo](#) en Generiek Zorgthema Preconceptie en Prenatale zorg) [2].

1.1.7 Pre- en neonatale screening

Zwangere vrouwen hebben in Nederland de mogelijkheid om hun kind voor de geboorte te laten onderzoeken. Dit heet prenatale screening en omvat de Combinatietest (bloedonderzoek en nekplooiemeting) en de 20-weeken-echo (SEO, Structureel Echoscopisch Onderzoek)(zie Erfelijkheid, 1.1.7 Pre- en neonatale screening). Deze screening is erop gericht te onderzoeken of het ongeboren kind een verhoogde kans heeft op respectievelijk het downsyndroom (combinatietest), of een open rug en/of open schedel (SEO). De onderzoeken kunnen echter ook gegevens over andere lichamelijke afwijkingen aan het licht brengen. Na voorlichting kunnen ouders aangeven of ze van deze screeningsmogelijkheden gebruik wensen te maken.

Afwijkende resultaten van deze onderzoeken zijn een indicatie voor nadere prenatale diagnostiek. Nadere prenatale diagnostiek kan bestaan uit non-invasieve (per 1 april 2014 NIPT-studie, niet-invasieve prenatale test, zie

1.1.6 Prenatale diagnostiek (PND)) of invasieve prenatale onderzoeken (zie 3.7 Onderzoek naar erfelijke aandoeningen bij het embryo).

Neonatale screening betreft een onderzoek dat aan alle pasgeborenen (i.c. hun ouders) wordt aangeboden. Anno 2014 worden 18 aandoeningen onderzocht in bloed, dat in de eerste dagen (binnen 72-168 uur) na de geboorte met een hielprick wordt verkregen. Bij een afwijkende uitslag wordt het kind naar de kinderarts verwezen.

1.1.8 Preïmplantatie genetische diagnostiek

Bij preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) kan de geboorte van kinderen met een ernstige genetische aandoening worden voorkomen als daarop een verhoogd risico bestaat. Bij PGD worden na een reageerbuisbevruchting de pre-embryo's onderzocht op de aandoening. Dit gebeurt op basis van genetisch onderzoek in enkele cellen van het pre-embryo. Een embryo zonder de aandoening wordt vervolgens in de baarmoeder geplaatst zodat innesteling (implantatie) kan plaatsvinden en een zwangerschap tot stand komt (zie 3.7 Onderzoek naar erfelijke aandoeningen bij het embryo).

2 Indicatie

Dit zorgthema heeft betrekking op de navolgende groepen zorgvragers en hun naasten:

- personen bij wie zich een zeldzame, genetische of verworven, aandoening heeft geopenbaard (de zogenaamde index-patiënt) ;
- personen die drager¹ zijn van een zeldzame, genetische aandoening;
- personen die de aandoening niet hebben c.q. niet dragen, maar naaste familieleden zijn van personen uit een van bovenstaande twee groepen.

Gemakshalve wordt in dit zorgthema uitgegaan van 'personen'. Hiermee worden alle bovenstaande doelgroepen bedoeld daar waar van toepassing. In het addendum wordt de specifieke term gehanteerd, passend bij het ziektebeeld.

¹ Iemand die de aandoening niet heeft, d.w.z. de aandoening openbaart zich niet, in geval van een autosomaal recessieve aandoening. Of Hij/ zij vertoont (in geval van een X-gebonden aandoening) alleen milde symptomen. De drager kan het dragerschap van de mutatie wel door geven. Bij een autosomaal dominante aandoening is de term -drager- niet van toepassing.

3 Verwijzing, diagnostiek, behandeling en begeleiding

3.1 Verwijzing

Verwijzing naar de klinisch genetische centra verloopt in principe via de huisarts. Vanuit de paramedische zorg als ook vanuit de nulde-lijnszorg (o.a. jeugdgezondheidszorg) verlopen de verwijzingen via de huisarts. Verloskundigen, gynaecologen en kinderartsen kunnen rechtstreeks naar de klinisch geneticus verwijzen. Ook andere medisch specialisten kunnen rechtstreeks naar de klinisch geneticus verwijzen.

Wie komen in aanmerking voor erfelijkheidsvoorlichting/-advisering en eventueel genetische diagnostiek (klinisch en laboratorium-onderzoek)?

- Mensen die zelf een erfelijke of (mogelijk erfelijke) aangeboren ziekte of beperking hebben
- Mensen die een kind hebben met erfelijke of (mogelijk erfelijke) aangeboren een lichamelijke en / of verstandelijke beperking
- Mensen waarbij in de familie een (mogelijk) erfelijke ziekte voorkomt
- Mensen met een afwijkende uitslag van chromosoomonderzoek of DNA-onderzoek²³
- Koppels met kinderwens bij wie er sprake is van bloedverwantschap (consanguïteit.)

Indicaties voor verwijzing voor prenatale diagnostiek door gynaecologen staan beschreven in de richtlijn van de NVOG: Indicaties prenatale diagnostiek⁴.

3.2 Erfelijkheidsadvisering: geïnformeerde keuze

Juist bij zorgvragen rondom erfelijkheid is een gebalanceerde keuze op basis van informatie over de mogelijke consequenties (ziektebeeld, uiting, preventieve- en behandelingsopties etc.) noodzakelijk. De informatie wordt zodanig gebracht dat de keuze vooral door de betrokkene(n) zelf wordt bepaald. Aan de afdelingen Klinische genetica van de universitaire medische centra zijn klinisch genetici, genetisch consulenten, psychologen en/of maatschappelijk werkenden verbonden die expertise hebben op het gebied van keuze-maken en ook vragen hieromtrent kunnen beantwoorden.

Verwijzing naar de klinisch genetische centra verloopt in principe via de huisarts. Ook vanuit de paramedische zorg als ook vanuit nulde-lijnszorg (o.a. jeugdgezondheidszorg) verlopen aanvragen voor genetisch advies/onderzoek via de huisarts. Ook jeugdartsen kunnen met een klinisch geneticus overleggen voorafgaand aan de verwijzing. Verloskundigen, gynaecologen en kinderartsen kunnen rechtstreeks naar de klinisch geneticus verwijzen. Ook andere medisch specialisten kunnen rechtstreeks naar de klinisch geneticus verwijzen. Voor verwijscriteria, zie 3.1 Verwijzing.

² Folder erfelijkheidsadvisering en erfelijkheidsonderzoek VKGN

³ <http://www.huisartsengenetica.nl/indicaties-voor-erfelijheidsadvisering>

⁴ http://nvog-documenten.nl/uploaded/docs/richtlijnen_pdf/28_indica_prenatale_diagno.pdf

3.3 Index-patiënt; diagnostiek, behandeling en begeleiding

Bij het maken van een keuze om het wel of geen erfelijkheidsonderzoek te verrichten, kunnen misverstanden en onwetendheid de overwegingen van de patiënt en diens naasten beïnvloeden. Het is cruciaal deze punten te inventariseren bij voorlichting over het zorgtraject en erfelijkheidsadviesing.

3.3.1 Genetische diagnostiek

Het proces om tot een diagnose van een genetische aandoening te kunnen komen bestaat uit: het ziekteverhaal (de anamnese) van de adviesvrager en familie, inclusief de bevindingen bij lichamelijke en/of afbeeldend onderzoek. Belangrijke aandachtspunten in de anamnese zijn kenmerken die passen bij de betreffende aandoening bijvoorbeeld de leeftijd bij diagnosestelling of uiterlijke afwijkingen (dysmorphie). Genoomanalyse of metabool onderzoek kan de klinische diagnose bevestigen, maar niet altijd. De patiënt binnen een familie, bij wie de aandoening is vastgesteld, heet *'index-patiënt'*. Wanneer de genmutatie bekend is, kan bij gezonde familieleden van de index-patiënt op indicatie worden onderzocht of zij de mutatie ook hebben (presymptomatisch onderzoek bij familieleden). Er is sprake van predispositie, als er een gerede kans bestaat dat de betreffende familieleden die mutatie ook hebben, daadwerkelijk ook de aandoening krijgen [3].

3.3.2 Behandeling en begeleiding van de index-patiënt

Behandeling en begeleiding zijn afhankelijk van de aandoening (zie de betreffende zorgstandaard). De door de beroepsgroep gehanteerde handelingsafspraken (o.a. richtlijnen, best practices) worden hierbij gevolgd. Tijdige diagnosticering en behandeling met steeds beter wordende medische technieken, dragen bij aan het stijgen van de behandel- c.q. overlevingskansen. Het is waarschijnlijk dat beschikbare behandelingen steeds vaker gegeven gaan worden op basis van de uitkomsten van nieuwe genetische profielen. Wanneer op basis van een specifiek genetische profiel therapie wordt ontwikkeld, is in de toekomst steeds meer een behandeling op maat mogelijk (personalized treatment) [4].

3.3.2.1 Voorlichting

Voorlichting over de erfelijkheidsaspecten en de consequenties van eventueel familieonderzoek heeft plaatsgevonden tijdens de diagnostische fase van het zorgtraject. Van belang bij de begeleiding van (eventueel behandelde) patiënten is dat zij moeten worden geïnstrueerd bij ontwikkeling van nieuwe (lichamelijke) symptomen laagdrempelig een arts te consulteren. Patiënten moeten goed worden voorgelicht over de eventuele andere verschijnselen van de desbetreffende aandoening.

3.3.2.2 Symptomatische behandeling

Voor veel erfelijke aandoeningen is het (nog) niet mogelijk te genezen door herstel van de genetische afwijking zelf (causale therapie). Het is daarom van belang om de gevolgen ervan, d.w.z. de symptomen tijdig op te sporen en te behandelen (symptomatische behandeling).

3.3.2.3 Periodiek klinisch onderzoek

Een periodieke algemene screening op symptomen (voor zover deze nog niet aanwezig zijn) is vaak moeilijk vanwege de grote variëteit aan klachten en de wijze van presenteren ook in relatie tot de verschijningsleeftijd. De coördinatie van een dergelijke surveillance (“preventief management”) is indien van toepassing vaak geregeld in de richtlijnen voor de desbetreffende aandoening [5].

Daar waar het hoofdbehandelaarschap onvoldoende vorm heeft gekregen of er nog geen centrale zorgverlener is, kan een andere discipline (bijvoorbeeld de huisarts) in samenspraak met de betrokkene de coördinerende rol op zich nemen.

3.3.2.4. Zelfbeschikkingsrecht

Elke patiënt heeft zelfbeschikkingsrecht. Daarom is de wens van de betrokkene om wel of niet klinische genetisch en/of DNA-onderzoek te laten verrichten bepalend. Soms heeft dit gevolgen voor familieleden, die hierdoor onwetend blijven over de genetische afwijking die in hun familie voorkomt en het daarbij horende risico op het hebben van de aandoening voor hen als verwanten. Het kan echter ook voorkomen dat iemand zijn familieleden niet wil laten weten wat de uitslag van het onderzoek is. Er bestaat geen wettelijke verplichting om familieleden hierover te informeren. Geloofsovertuiging, gesteldheid (lichamelijk/geestelijk), vooroordelen en misverstanden kunnen hieraan ten grondslag liggen.

Deze verschillende besluiten kunnen echter wel gevolgen hebben voor familieleden die hierdoor (wellicht) ook niet te weten komen dat zij mogelijk (ook) mutatie drager zijn.

Ook voor familieleden die juist verkiezen om géén kennis te willen nemen van de mogelijk erfelijke belasting in hun familie, hebben deze keuzes omtrent erfelijkheidsonderzoek consequenties. Genetisch consulenten, psychologen/maatschappelijk werkenden van de klinisch genetische afdelingen ondersteunen bij deze besluitvorming. Het ondersteuningsaanbod van deze teams levert een cruciale bijdrage aan deze vorm van zelfmanagement.

3.4 Familieleden; diagnostiek, behandeling en begeleiding

3.4.1 Diagnostiek bij familieleden

3.4.1.1 Familieonderzoek

Wanneer de mutatie is aangetoond bij de index-patiënt is er een indicatie voor erfelijkheidsadvisering (genetic counseling) en desgewenst genoomanalyse voor de familieleden. Als deze patiënt indien

geïndiceerd diens familieleden heeft ingelicht (bijvoorbeeld doormiddel van een familiebrief van de klinisch geneticus), kan voor betreffende verwanten een eigen zorgtraject worden gestart.

In de praktijk kan het traceren van een complete familie gecompliceerd worden door factoren als adoptie, emigratie, broullering en discrepant biologisch ouderschap (zie 3.5.6.3. **Onverwachte bevindingen: discrepant biologisch verwantschap**).

De klinisch geneticus kan voorlichten en adviseren bij de afweging om genetisch laboratoriumonderzoek te verrichten. Over het informeren van familieleden bij erfelijke aanleg voor kanker is een richtlijn van de VKGN vastgesteld (2012) [6].

3.4.1.2. Presymptomatisch onderzoek

Het is bij een aantal aandoeningen heel wel mogelijk dat een familielid nog geen symptomen heeft, maar wel die bepaalde genetische afwijking. Wanneer er een gerede kans bestaat dat de betreffende familieleden die mutatie ook hebben, en daadwerkelijk ook de aandoening gaan krijgen, is er sprake van *predispositie*. Wanneer (een gepredisposioneerde) persoon nog geen symptomen heeft, maar wel genoomanalyse en/of metabool onderzoek laat doen, wordt dit *voorspellend onderzoek* of *presymptomatisch onderzoek* of *presymptomatische screening* genoemd. De wetenschap mutatie drager te zijn, kan voordelen bieden, maar heeft ook een keerzijde.

Eenzijds kan deze wetenschap namelijk zekerheid bieden en daarmee een belangrijk psychosociaal voordeel opleveren. Een ander voordeel is dat tijdige diagnosticering en eventuele behandeling de kwaliteit van leven en de eventueel bedreigde levensverwachting kunnen vergroten. Indien van toepassing kan met preventieve ingrepen het risico op klachten worden gereduceerd.

Bij een kindwens zijn er meer handelingsopties mogelijk dan zonder deze kennis bijvoorbeeld prenatale diagnostiek of preïmplantatie genetische diagnostiek (zie Generiek zorgthema Preconceptiezorg, www.erfelijkheid.nl, www.pgdnederland.nl).

Anderzijds kan, zeker wanneer screeningsmogelijkheden en/of (preventieve) handelingsopties beperkt zijn, de wetenschap mutatie drager te zijn als belastend worden ervaren. De reële en continue dreiging dat zich de symptomen van een aandoening kunnen gaan ontwikkelen kan -distress- geven. Psychologische ondersteuning kan nodig zijn (zie 3.5.4 **Psychosociale zorg**).

De wetenschap kan ook maatschappelijke dilemma's opleveren. Zo kan men bij het afsluiten van levens- en/of een arbeidsongeschiktheidsverzekeringen tegen verschillende (bureaucratische) zaken aanlopen (bijvoorbeeld extra clausules in een polis). Diverse organisaties kunnen advies en hulp bieden bij deze trajecten. Op dit gebied zijn geregeld nieuwe ontwikkelingen.

Verzekeraars bieden zelf informatie over verzekeren in relatie tot erfelijkheid. Patiëntorganisaties zijn in het algemeen ook goed geïnformeerd over dit onderwerp. Veel patiëntenverenigingen zijn lid van de CG-raad en maken o.a. voor advies over juridische zaken gebruik van deze organisatie. Daarnaast heeft de VKGN een brochure over Verzekeren en erfelijkheid (zie Bijlage 1 Achtergrondinformatie) [7].

3.4.2 Behandeling en begeleiding van familieleden

3.4.2.1 Voorlichting

Voor familieleden bij wie een familiale genmutatie is vastgesteld, geldt dat zij in de toekomst geconfronteerd kunnen worden met symptomen van de aandoening, voor zover deze nog niet in (milde) mate aanwezig zijn.

3.4.2.2 Symptomatische behandeling

Wanneer bij een familielid een genmutatie wordt aangetoond, kunnen bestaande klachten in een kader vallen. Met het vaststellen van de genetische diagnose ontstaat voor het familielid een situatie als die van de index-patiënt (zie 3.3.2 *Behandeling en begeleiding van de index-patiënt*). Op basis hiervan start voor deze persoon een eigen zorgtraject.

3.4.2.3 Periodiek klinisch onderzoek

De familieleden met een aangetoonde genmutatie komen indien van toepassing bij de aandoening net als de index-patiënt in aanmerking voor een periodiek klinisch onderzoek. Dit screeningsprogramma is afhankelijk van de geldende richtlijn met betrekking tot de betreffende aandoening. De coördinatie van deze surveillance is vaak geregeld in deze richtlijnen. Daar waar het hoofdbehandelaarschap onvoldoende vorm heeft gekregen of er geen centrale zorgverlener is, kan een andere discipline (bijvoorbeeld de huisarts) in samenspraak met de zorgvrager de coördinerende rol op zich nemen. Eerstegraads familieleden die zich niet willen testen, komen ook in aanmerking voor periodiek klinisch onderzoek (zie 3.3.2.3 *Periodiek klinisch onderzoek*).

3.4.2.4 Zelfbeschikkingsrecht

Familieleden hebben net als de index-patiënt zelfbeschikkingsrecht. De beslissingen rondom de verrichting van screeningsonderzoeken, erfelijkheidsonderzoek en de uitkomsten ervan hebben niet alleen consequenties voor henzelf, maar deze kunnen ook gevolgen hebben voor andere verwanten, zie 3.3.2.4. *Zelfbeschikkingsrecht*). Behalve het recht om te weten, hebben zorgvragers ook het recht om niet te weten. Wanneer uit familieonderzoek gegevens bekend worden, kan hieruit een ethisch dilemma ontstaan. Genetische counseling biedt begeleiding bij deze problematiek.

3.4.2.5 Familieleden die alleen klinisch onderzoek zonder DNA-onderzoek wensen

Zonder resultaten van eigen DNA-onderzoek hebben eerstegraads verwanten van de index-patiënt in geval van een autosomaal dominante aandoening een verhoogd risico op de betreffende aandoening. Bij een spontane mutatie geldt dit in principe alleen voor de nakomelingen van de index-patiënt. Voor broers en

zussen van mensen met een autosomaal recessieve aandoening geldt een verhoogd risico van 25%. Bij X-gebonden aandoeningen kan een verhoogd risico bestaan, afhankelijk van de positie in de stamboom. Het is zeer wenselijk dat deze groep, net als familieleden waarvan wel een genmutatie bekend is, worden voorgelicht over symptomen van de betreffende aandoening.

3.4.2.6 Familieleden die geen drager zijn van de familiale genmutatie

Wanneer bij DNA-onderzoek de genmutatie (zoals deze bekend is bij de index-patiënt) niet wordt aangetoond bij het familielid (adviesvrager), is het risico voor dit familielid in geval van een autosomaal dominante aandoening even hoog als het bevolkingsrisico. Ook bij X-gebonden aandoeningen en autosomaal recessieve aandoeningen (AR) is in zo'n situatie is het risico niet hoger dan het bevolkingsrisico. In feite is het risico op een AR-aandoening zelfs lager.

3.5 Behandeling en begeleiding bij erfelijke aandoeningen : algemeen

3.5.1 Organisatie van klinisch genetische zorg

Klinische genetisch onderzoek van zowel de index-patiënt als van de familieleden (indien aan de orde) worden verricht bij de klinisch genetische afdelingen van de universitaire medische centra (zie website VKGN) en bij erfelijke vormen van kanker ook bij de Polikliniek Familiaire Tumoren van het Nederlands Kanker Instituut - Anthonie van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI-AVL). Daarnaast houden afdelingen Klinische genetica ook poliklinische spreekuren in de grotere perifere ziekenhuizen.

3.5.2 Leeftijd

Over het algemeen wordt (presymptomatisch) DNA-onderzoek op indicatie verricht vanaf de jongvolwassen leeftijd (16-18 jaar), indien het om een verwant van de index-patiënt gaat. Soms wordt van deze leidraad afgeweken. Met name wanneer er medische consequenties zijn op de kinderleeftijd. Zo is de leeftijdsgrens bij een erfelijke vorm van darmpoliepen (Familiaire Adenomateuze Polyposis, FAP) lager vanwege de vroege verschijnselen en behandelingsconsequenties van de ziekte (10-12 jaar).

3.5.3 Preventieve behandeling

Bij een aantal erfelijke aandoeningen, bijvoorbeeld een aantal erfelijke vormen van kanker is het mogelijk preventieve maatregelen te nemen en/of preventieve ingrepen te verrichten. Voorbeelden zijn een borstamputatie bij erfelijke vormen van borstkanker of bij erfelijke darmkanker het (op tijd) verwijderen van darmpoliepen (het voorloperstadium). Wanneer preventieve behandeling (profylaxe, profylactische behandeling) niet mogelijk is of zeer beperkt, heeft dit ook gevolgen voor andere aspecten van de ziekte; bijvoorbeeld bij het maken van de keuze om wel/niet presymptomatisch onderzoek te verrichten. Dit geldt bijvoorbeeld bij de ziekte van Huntington.

3.5.4 Psychosociale zorg

3.5.4.1 Belangrijk zorgonderdeel

Psychosociale ondersteuning is een belangrijk onderdeel van het zorgaanbod bij chronische niet-erfelijke en bij oncologische aandoeningen. Bij erfelijke aandoeningen heeft deze zorg minstens een zo belangrijke rol. Het erfelijkheidsaspect maakt dat psychosociale zorg niet alleen nodig is voor de patiënt zelf en zijn directe naasten (partner, gezinsleden), maar juist ook voor andere familieleden.

De patiënt heeft, bijvoorbeeld bij erfelijke vormen van kanker, vaak meerdere *rollen*. Hij is naast iemand met een aandoening ook vaak familielid van iemand met mogelijk dezelfde aandoening. Omgaan/coping met deze verschillende rollen verdient aandacht van de zorgverlener. De partner en andere naaste familieleden kunnen echter (met name bij erfelijke vormen van kanker) minstens evenveel disstress ervaren als de patiënt zelf. Ook hen moet daarom standaard psychosociale hulpverlening worden aangeboden.

Familieleden, die geen genmutatie dragen kunnen schuldgevoelens hebben ten opzichte van familieleden die wel zijn aangedaan.

Klinische genetische centra beschikken over diverse medewerkers die expertise hebben op het gebied van psychosociale aspecten bij erfelijkheidsvragen.

3.5.4.2 Organisaties van gespecialiseerde beroepsgroepen

Binnen de VKGN zijn zorgverleners beschikbaar die betrokken bij aan erfelijkheidsproblematiek gerelateerde psychosociale zorg. De Werkgroep Klinische Oncogenetica van de VKGN bestaat uit medici met kennis op dit gebied.

Zie de paragraaf Psychosociale zorg ("Fase 4") van in de verschillende hoofdstukken van de ziekte-specifieke zorgstandaarden. Zie het generieke zorgthema Psychosociale zorg.

3.5.5 Patiëntgegevens

3.5.5.1 Informeren familieleden

Indien dit aan de orde is, dan is het wenselijk dat de index-patiënt wordt gewezen op het belang voor de familieleden om kennis te hebben over erfelijke aandoening binnen de familie en op de morele verantwoordelijkheid hen hierover te informeren. Gezien de Nederlandse privacywetgeving is het de klinisch geneticus/consulenten in principe niet toegestaan rechtstreeks familieleden te informeren over de gevonden mutatie en andere bevindingen. Meestal kan de index-patiënt zelf zijn/haar familie adequaat informeren. Een (door de klinisch geneticus opgestelde) familiebrief en (eventuele) aanvullende begeleiding van de klinisch geneticus ondersteunen de patiënt hierbij. De VKGN-richtlijn 'Het informeren van familieleden bij erfelijke aanleg voor kanker' (september 2012)[2] biedt ruimte om de handelingsopties hieromtrent aan te passen aan de persoonlijke en familie-omstandigheden.

3.5.5.2 Opslag van gegevens

Zie het generieke zorgthema Registers en hoofdstuk 4 (Kwaliteitsinformatie) daarin.

3.5.6 Onverwachte bevindingen bij erfelijkheidsonderzoek

3.5.6.1 Onduidelijke bevindingen

Het ontbreken van een moleculair genetische diagnose na DNA-onderzoek sluit het risico op de betreffende aandoening, met name indien sprake is van een erfelijke vorm van kanker, niet uit (zie 1.1.4 Overervingswijze, herhalingsrisico, geslachtsverdeling).

Wanneer om onderzoekstechnische redenen een moleculair genetische diagnose ontbreekt, kan onderzoeksmateriaal (bloed, tumorweefsel) worden bewaard voor een later moment.

Soms kan onderzoekstechnisch wel een moleculair genetische afwijking worden vastgesteld, maar is niet zeker of deze gen afwijking ook daadwerkelijk pathogeen is, dit wordt een *unclassified variant* genoemd. Op basis van de beschikbare richtlijnen kan een individueel handelingsplan worden opgesteld. Met de ontwikkeling van nieuwe technieken op het gebied van de moleculaire genetica (o.a. genome-sequencing) zijn de mogelijkheden van DNA-onderzoek in de toekomst steeds uitgebreider, beter beschikbaar en op den duur ook minder kostbaar. Bij onduidelijke bevindingen of het ontbreken van een moleculair genetische diagnose is het van belang de (genetische) onderzoeksmogelijkheden periodiek te evalueren. Het handelingsplan kan vervolgens op indicatie worden aangepast.

3.5.6.2 Onverwachte bevindingen: andere diagnoses

Met het inzetten van nieuwe, uitgebreidere onderzoekstechnieken, zoals exome-sequencing kunnen onverwachte bevindingen (ook wel bijvangst genoemd) een rol gaan spelen. Het verrichten van uitgebreider moleculair genetisch onderzoek kan met zich mee brengen dat ook informatie over andere erfelijke aandoeningen aan het licht komt. Deze bijvangst aan informatie en de eventuele consequenties van deze bevindingen moeten voorafgaand aan het genetisch onderzoek besproken worden. In paragraaf 3.4 Genetica van het rapport van de Gezondheidsraad 'Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg' (2014) wordt ingegaan op de standpunten rond dit fenomeen dat steeds vaker optreedt [8]. Dit dilemma komt vaker voor dan het fenomeen van het discrepant biologisch verwantschap.

In Nederland wordt in vrijwel alle universitaire medische centra momenteel gewerkt volgens een tweetraps-procedure waarbij men eerst gericht kijkt naar bekende mutaties (genpanel) en in tweede instantie naar het gehele exoom. Een speciaal ingestelde multidisciplinaire commissie kan vervolgens advies geven over het wel of niet melden van de nevenbevindingen (en van *unclassified variants*) aan de patiënten [8].

3.5.6.3. Onverwachte bevindingen: discrepant biologisch verwantschap

Bij discrepant biologisch verwantschap blijken de familieleden biologisch niet met elkaar verwant te zijn. Bij 1 op de 40 kinderen (2-3%) blijkt de vaderfiguur in het gezin niet de biologische verwekker te zijn (paternale discrepantie) [9]. Wanneer dit gegeven niet bekend is bij de klinisch geneticus, heeft dit medische gevolgen en kunnen verkeerde personen worden getest. Biologisch niet-verwante personen ondergaan onderzoek terwijl dit niet nodig is en eventueel zelfs schadelijk kan zijn. Echte bloedverwanten blijven mogelijk juist buiten de kring van onderzoek en missen daarom adequate handelingsmogelijkheden. Echter bekend worden van het gegeven heeft gevolgen voor de familie en kan psychosociale schade geven. Het is daarom een dilemma of een vastgestelde discrepantie altijd besproken moet worden. Er zijn verschillende belangen die per casus zorgvuldig afgewogen moeten worden.

3.6 Dragerschaponderzoek van de toekomstige ouder(s)

Wanneer er op basis van erfelijkheidsonderzoek een indicatie bestaat, komt dragerschaponderzoek van de toekomstige ouders aan de orde. Dragerschaponderzoek kan bestaan uit genoomanalyse (chromosoomonderzoek, specifiek DNA-onderzoek) en/of metabool onderzoek. Voor gedetailleerde beschrijving, zie Generiek Zorgthema Preconceptie en Prenatale zorg.

3.7 Onderzoek naar erfelijke aandoeningen bij het embryo

Voor de geboorte kan het embryo onderzocht worden op de aanwezigheid van een genetische aandoening. Diverse onderzoeken zijn voor verschillende situaties beschikbaar: preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD⁵) of prenatale diagnostiek (PND). Wanneer PND wijst op een aandoening bij de foetus, kunnen de (toekomstige) ouders ervoor kiezen de zwangerschap te beëindigen of voort te zetten. Bij beide keuzes is het belangrijk dat psychosociale begeleiding en nadere medische voorlichting wordt aangeboden. Voor gedetailleerde beschrijving zie [10]. Zie Generiek Zorgthema Preconceptie en Prenatale zorg.

⁵ [www.pgdnederland.nl/wat is pgd/](http://www.pgdnederland.nl/wat_is_pgd/)

4 Gegevens ten behoeve van kwaliteitsinformatie

Met betrekking tot erfelijkheidsonderzoek kan de volgende *kwaliteitsinformatie* worden geformuleerd:

- Voorlichting geven over het diagnostisch traject, o.a. over de duur van het traject en over de te verwachten risico's en de mogelijke fysieke en psychosociale last die het onderzoek met zich mee kan brengen.
- Voorlichting geven die gericht is op het maken van een gebalanceerde keuze. Bij de keuze om wel of geen erfelijkheidsonderzoek te verrichten is het van belang om aandacht te hebben voor misverstanden en onwetendheid die de overwegingen van de patiënt en/of diens naasten kunnen beïnvloeden. De informatie wordt non-directief gebracht; d.w.z. zodanig dat de keuze vooral door de betrokkene(n) zelf wordt bepaald. De keuze van de patiënt en/of diens naasten m.b.t. het verrichten van erfelijkheidsonderzoek, heeft ook gevolgen voor eerstegraads familieleden. Ook het recht van betrokkenen om geen kennis te nemen van een uitslag heeft gevolgen voor andere eerstegraads familieleden. Ondersteunen van dit recht op zelfbeschikking, deze vorm van zelfmanagement is cruciaal.
- Voorlichting geven over de psychosociale/praktische gevolgen m.b.t. het hebben van een erfelijke aandoening. Zo mogelijk wijzen op een patiëntenvereniging/lotgenotencontact.
- Na uitkomsten van dragerschapsonderzoek of presymptomatische screening voorlichting over keuzemogelijkheden en psychosociale begeleiding bieden (ook aan familieleden), zie Generiek Zorgthema Preconceptie en Prenatale zorg.
- De behandelaar dient respect te tonen voor elke gemaakte keuze van de patiënt.
- Ten behoeve van de index-patiënt een individueel zorgplan opstellen en dit vastleggen in het dossier.
- Ten behoeve van de index-patiënt een zorgcoördinator aanstellen.
- Indien nodig, tijdig doorverwijzen naar een ander Klinisch Genetisch Centrum (bijvoorbeeld bij PGD).
- Alle onderzoeken en interventies dienen volgens de laatste richtlijnen verricht te worden.

Boven genoemde *kwaliteitsinformatie* is gebaseerd op de kwaliteitscriteria voor dragerschapsonderzoek en onderzoeken naar (de) erfelijke aandoening(en) bij het embryo, zie Generiek Zorgthema Preconceptie en Prenatale zorg en op de beschreven zorg in Hoofdstuk 3).

Vanuit het patiëntenperspectief wordt aangegeven dat het van belang is dat alle betrokken zorgverleners **gezamenlijk** een behandelplan in het patiëntendossier opnemen.

Alle afspraken over de begeleiding bij zeldzame aandoeningen met een genetisch karakter of specifiek in het kader van de zorg bij zwanger worden, zwangerschap, bevalling en kraamperiode komen hierin **bij elkaar** te staan. Aangeraden wordt dat de patiënt hier ook zelf op aandringt.

5 Literatuur

1. Afdeling Medische Genetica Divisie Biomedische Genetica, Sectie Erfelijkheidsadvisering, *Erfelijkheidsonderzoek: de procedure, 2007*, Universitair Medisch Centrum Utrecht: Utrecht.
2. Centraal Orgaan, RIVM. Gespreksleidraad voor counselors prenatale screening: informeren over NIPT. Maart 2014.
3. Richtlijn Voorspellend DNA-onderzoek. 2007. Vereniging Klinische Genetica Nederland, Utrecht. <http://www.vkgn.org/vakinformatie/richtlijnen-en-protocollen>
4. Klinische Genetica: Over innovaties en nieuwe generaties ORATIE Nine Knoers Medische Genetica UMCU 12 juni 2012 <http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/255097>
5. ERFELIJKE TUMOREN Richtlijn voor diagnostiek en preventie. 2010. Vereniging Klinische Genetica Nederland, Utrecht. i.s.m. Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren. <http://www.vkgn.org/vakinformatie/richtlijnen-en-protocollen>
6. Richtlijn Het informeren van familieleden bij erfelijke aanleg voor kanker. September 2012. Vereniging Klinische Genetica Nederland, Utrecht. <http://www.vkgn.org/vakinformatie/richtlijnen-en-protocollen>
7. Bunnik E. Erfelijk risico goed te verzekeren. *Medisch Contact* 2012; (67) 48: 2728-30.
8. Gezondheidsraad. Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatienummer 2014/13. http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201413_Nevenbevindingen_bij_diagnostiek_in_de_patiëntenzorg.pdf
9. Aalfs CM, van Maarle MC. Lust en last binnen de klinische genetica. Discrepant vaderschap zorgt voor dilemma's. *Klinische les. Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;154:A2785.
10. De Wert GMWR, Dondorp WJ, Knoppers BM. Preconception care and genetic risk: ethical issues *J Community Genet* accepted to be published in press. DOI 10.1007/s12687-011-0074-9.
11. Hes FJ, Breuning MH. Hoofdstuk 4 Klinische genetica, in: *Interne geneeskunde*. Stehouder CDA, Koopmans R-P, Meer van der J(red.). 14e druk, 2010. Bohn Stafleu van Loghum, Houten. ISBN 978

Bijlage 1 Achtergrondinformatie

Maatschappelijke gevolgen: verzekeringen

1. Informatie brochure van de Vereniging Klinische Genetica Nederland
www.vkgn.org/voorlichting/voorlichtingsmateriaal .
2. Website informatie van het KWF over verzekeren en werk
www.kanker.kwfkankerbestrijding.nl/kanker-in-de-familie-is-het-erfelijk/Pages/maatschappelijke-gevolgen.aspx
3. Website informatie van de Borstkanker vereniging Nederland
http://www.brca.nl/BRCA_C01/Default.asp?CustID=727&ComID=1&ModID=29&ItemID=36&SessionID=-1&bottest=