

TRENDS BINNEN DE KLINISCHE GENETICA

Gebruik van erfelijkheidsonderzoek in de patiëntenzorg neemt toe

Op dit moment is voor honderden erfelijke aandoeningen DNA-diagnostiek mogelijk en dit aantal groeit nog steeds. Huisartsen en specialisten verwijzen dan ook steeds vaker voor erfelijkheidsonderzoek. Dat heeft de nodige consequenties voor de capaciteit en de opleiding.

J.C. OOSTERWIJK
M.G.E.M. AUSEMIS

De klinische genetica werd in 1987 als medisch specialisme erkend en rond die tijd is ook de wetenschappelijke beroepsvereniging, de Vereniging Klinische Genetica Neder-

land (VKGN), opgericht. In de afgelopen decennia zijn duidelijke veranderingen opgetreden in zowel de werkwijze van het specialisme als in de aard van de verwezen problematiek.^{1,2} Dit heeft veel te maken met het toepassen van nieuwe diagnostische technieken en met de onderkenning van de genetische aspecten van veelvoorkomende aandoeningen. Aanvankelijk lag de nadruk op de (syndroom)diagnostiek van zeldzame aangeboren en erfelijke aandoeningen en waren de mogelijkheden van genonderzoek uiterst beperkt. Anno 2005 is voor honderden erfelijke aandoeningen

gezien. De werkwijze in de verschillende afdelingen is hierdoor goed vergelijkbaar en zodoende kan sinds enkele jaren de VKGN een landelijk overzicht bijhouden van verwijzingen, indicatiecategorieën en verrichtingen in de klinische genetica.³ Deze informatie maakt het mogelijk om landelijke trends vast te stellen en te anticiperen op toekomstige ontwikkelingen, bijvoorbeeld wat betreft capaciteit en opleiding.

VERWIJZINGEN

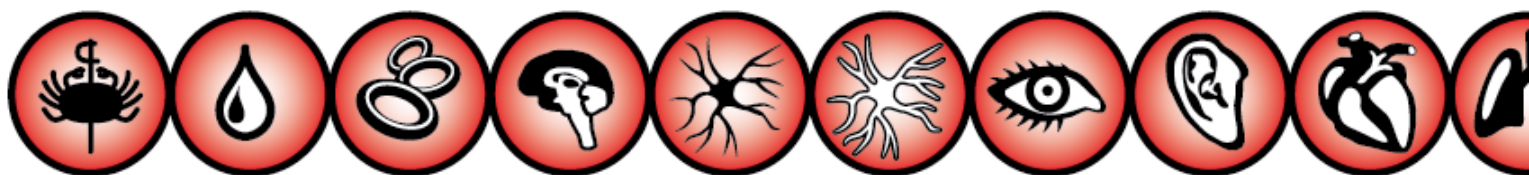
Jaarlijks verwijst de huisarts of specialist een groot aantal adviesvragers voor

Ieder jaar stijgt het aantal verwijzingen met 9 à 10 procent

DNA-diagnostiek mogelijk, is het chromosoomonderzoek verdergaand verfijnd, heeft verbeterde diagnostiek naar aangeboren stofwisselingsziekten een scala van aandoeningen onderkend en is klinisch-genetisch onderzoek van belang bij tal van veelvoorkomende aandoeningen.

De klinische genetica is een vrij klein en goed georganiseerd specialisme, geconcentreerd in de acht UMC's en het Nederlands Kanker Instituut waar alleen oncogenetische problematiek wordt

erfelijkheidsonderzoek. Het kan bijvoorbeeld gaan om dragerschaponderzoek naar een in de familie voorkomende erfelijke ziekte, maar ook om syndroomdiagnostiek bij een kind met aangeboren afwijkingen of mentale retardatie of om inschatting van het risico op borstkanker vanwege een sterk belaste familieanamnese. Het aantal nieuwe verwijzingen stijgt de laatste jaren met 9 à 10 procent per jaar en bedroeg in 2003 bijna 16.000. Deze stijging is het gevolg van de toegenomen bekendheid met de



mogelijkheden van genetisch onderzoek in de eerste en tweede lijn (inhaaleffect) en daarnaast van de voortschrijding van de kennis, waardoor voor steeds meer aandoeningen daadwerkelijk genetisch onderzoek mogelijk wordt. Het aantal verwijzingen per centrum ligt tussen 1100 en 2600 per jaar.

In 1995 zijn de indicaties voor verwijzing vastgelegd in samenspraak met de landelijke zorgverzekeraars.⁴ Grofweg zijn de verwijzingen onder te verdelen in twee groepen: de erfelijkheidsadvisering gericht op gezinsvorming (kinderwens), en het onderzoek in verband met risico's voor de eigen gezondheid.

In de eerste categorie moet worden gedacht aan ouders met een eerder kind dat een aangeboren afwijking of erfelijke ziekte heeft, aan (aanstaande) ouders die zelf een erfelijke ziekte of aangeboren afwijking hebben of hebben gehad, of aan de situatie waar dit in de familie voorkomt. Het gaat hier om aandoeningen als lip-kaak-ghemeltespleet, chromosoomafwijkingen, neuraalbuisdefect, Duchenne spierdystrofie, aangeboren stofwisselingsziekten, fragiele-X-syndroom, aangeboren hartafwijkingen, hemofilie, deletie-22q11-syndroom, cystische fibrose of sikkelcelziekte.

CASUS

Het echtpaar A heeft drie kinderen, van wie de jongste, een dochter van nu 21 jaar, lichamelijk en verstandelijk gehandicapt is. Bij haar geboorte bleek sprake van een rechtszijdige schisis van de lip en kaak. Zij is indertijd met succes geopereerd, maar toonde al vroeg een vertraagde ontwikkeling. Bovendien bleef haar lichamelijke groei achter, had ze milde microcefalie, een klein ventrikelseptumdefect en een eenzijdige nier-agenesie. Toen zij een peuter was, heeft de klinisch geneticus uitgebreid onderzoek verricht, maar kon geen oorzaak vaststellen.

Een definitieve uitspraak over de oorzaak en het herhalingsrisico was dus niet mogelijk.

Nu wenden de ouders zich opnieuw tot de klinische genetica, omdat hun andere kinderen aan gezinsvorming willen beginnen en zich afvragen of hun nageslacht ook een verhoogde kans heeft op aangeboren afwijkingen en een verstandelijk handicap. De familieanamnese is - net als destijds - negatief. Omdat het eerdere onderzoek meer dan 15 jaar geleden heeft plaatsgevonden, wordt opnieuw syndroomdiagnostiek verricht en aanvullend laboratoriumonderzoek overwogen. Omdat het klinisch beeld niet direct past in een van de bekende syndromen waarbij schisis voorkomt en de symptomen suggestief zijn voor een chromosoomafwijking, vindt aanvullend onderzoek plaats door middel van array-CGH. Met deze nieuwe techniek zijn heel kleine chromosoomafwijkingen aantoonbaar.

De uitslag laat zien dat er sprake is van een kleine deletie van chromosoom 22. Op basis hiervan wordt dragerschaponderzoek bij de ouders verricht, waarbij geen afwijkingen worden gevonden. De conclusie luidt dat bij de jongste dochter van het echtpaar sprake is van een 'microdeletie', hoogstwaarschijnlijk een nieuwe mutatie. Voor het nageslacht van hun andere twee kinderen (en voor andere familieleden) is er geen verhoogd risico op een dergelijke aangeboren afwijking. Zij kunnen worden gerustgesteld en eventueel invasief onderzoek tijdens de zwangerschap is niet meer aan de orde.

In de tweede categorie gaat het om mensen die willen weten of hun ziekte erfelijk is of welk risico zij lopen om een erfelijke ziekte te krijgen die in de familie voorkomt. Dit speelt vooral bij

later in het leven optredende aandoeningen, zoals erfelijke vormen van kanker (borstkanker, darmkanker, eierstokkanker, melanoom), neurodegeneratieve aandoeningen (bijvoorbeeld de ziekte van Huntington, erfelijke neuropathieën en ataxieën) en erfelijke hartaandoeningen (erfelijke cardiomyopathieën en geleidingsstoornissen). Voor veel van deze aandoeningen is nu presymptomatische (voorspellende) DNA-diagnostiek mogelijk. De uitslag is dan niet alleen bepalend voor de kans op een bepaalde aandoening bij de persoon zelf (die dan preventieve maatregelen kan nemen), maar geeft ook aan of de aandoening eventueel aan kinderen kan worden doorgegeven.

CASUS

Mevrouw B, 47 jaar, is al jaren onder controle bij de gastro-enteroloog omdat in haar familie darmkanker voorkomt. Haar oudste zus is op 48-jarige leeftijd aan darmkanker overleden, haar vader en diens zus zijn beiden aan darmkanker overleden voor hun 60ste. Ze komt samen met haar broer; hun vierjaarlijkse colonoscopiecontroles zijn altijd goed, maar ze hoorden dat er nu meer mogelijk is qua erfelijkheidsonderzoek. Ook willen ze weten of hun kinderen te zijner tijd onder controle moeten.

Medische gegevens bevestigen het adenocarcinoom in het colontransversum bij de zus, maar over vader en tante zijn geen gegevens meer te achterhalen. Wel blijkt dat een andere zus van vader kanker heeft gehad, waarvoor ze door de gynaecoloog is geopereerd. Helaas zijn ook deze gegevens acht jaar geleden vernietigd. Drie nauw verwanten in twee generaties met darmkanker, bij één van hen voor het 50ste jaar vastgesteld, en mogelijk ook nog baarmoederkanker in de >>



SAMENVATTING

- Uit gegevens van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) blijkt een gestage groei van het gebruik van erfelijkheidsonderzoek.
- De toename is het grootst bij erfelijkheidsonderzoek naar later in het leven optredende aandoeningen (hartafwijkingen, neurologische aandoeningen, kanker).
- Dit is vooral het gevolg van de steeds toenemende kennis en diagnostische mogelijkheden.
- Gepleit wordt voor voldoende opleidingscapaciteit binnen het eigen specialisme en voor meer genetica in opleiding tot huisarts en specialist.
- Door het ontwikkelen van regionale netwerken met klinisch-genetische sprekers op locatie, wordt de genetica ingebed in de dagelijkse praktijk, kan de groei worden opgevangen en wordt optimaal gebruikgemaakt van de mogelijkheden van erfelijkheidsonderzoek.

Binnen de erfelijkheidsadviesing wordt - ook wat betreft de DBC's - onderscheid gemaakt tussen complex erfelijkheidsonderzoek en enkelvoudig erfelijkheidsonderzoek. Dit laatste is aan de orde als het om relatief eenvoudige vraagstellingen gaat die veelal in één poliklinisch consult zijn af te handelen en waarbij geen aanvullende (laboratorium)diagnostiek noodzakelijk is. Het percentage enkelvoudige consulten ligt rond de

ingesteld. Echter, een algemeen genetisch spreekuur, met name ook voor de categorie later in het leven optredende aandoeningen, kennen tot nu toe slechts enkele ziekenhuizen; dit is zeker uit te bouwen.

Samenwerkingsverbanden met regionale ziekenhuizen kunnen ertoe leiden dat dergelijke poliklinieken Klinische Genetica op locatie voor de meeste patiëntencategorieën ter beschikking

Huisartsen zouden meer genetica in hun opleiding moeten opnemen

33 procent. Dit verschilt per diagnosecategorie tussen de 21 en 68 procent, maar het gemiddelde is de afgelopen jaren nagenoeg constant gebleven.

GEVOLGEN GROEI

De klinische genetica als vakgebied is de afgelopen jaren aanzienlijk gegroeid en het is aannemelijk dat dit nog enige tijd zal doorzetten.⁶ Dit heeft een aantal consequenties.

Er moeten voldoende klinisch genetici worden opgeleid om deze groei in de komende jaren het hoofd te kunnen bieden.⁶ Er is al een trend waarneembaar om genetisch consulenten - de 'nurse practitioners' van de klinische genetica - in te zetten bij de counseling van veelvoorkomende aandoeningen.

Verder moeten de academische afdelingen voor klinische genetica individueel en gezamenlijk initiatieven ontplooiën om zich te ontwikkelen tot regionale kennisnetwerken, zoals ook de staatssecretaris van VWS aangaf.⁷ In de afgelopen decaden is al veel ervaring opgedaan met spreekuren 'op locatie', die van oudsher veelal in samenspraak met de afdelingen kindergeneeskunde in de grotere regionale ziekenhuizen zijn

komen en zo een deel van de groei kunnen opvangen. Een goed model zou zijn als specialisten verbonden aan de afdeling Klinische Genetica in het UMC in deeltijd patiëntenzorg doen in de regionale ziekenhuizen en zo tegelijkertijd betrokken blijven bij onderzoek en onderwijs. Want het belangrijkste argument voor concentratie van de genetica in academische centra was destijds dat de zeldzaamheid van de meeste aandoeningen en de snelle ontwikkelingen op wetenschappelijk gebied een 'perifere' genetica onwenselijk maakte. De hier geschetste netwerkstructuur kan deze nadelen grotendeels ondervangen.

Er zal subspecialisatie gaan optreden en er zullen multidisciplinaire spreekuren met talrijke belendende specialismen komen. Hierdoor neemt de inbedding van de genetische knowhow in andere afdelingen in de UMC's toe en kan deze kennis optimaal worden benut.

Permanente na- en bijscholing van (para)medici in de nieuwe, voor hen relevante ontwikkelingen binnen de genetica is van groot belang. Het is daarom raadzaam dat huisartsen en andere specialismen meer genetica in hun oplei-

ding opnemen. Alleen op die manier kan kennis worden overgeheveld, zodat een groot aantal minder complexe vraagstellingen door de eerste en tweede lijn kan worden opgelost. ■

J.C. Oosterwijk,
afdeling Klinische Genetica, UMC Groningen,

M.G.E.M. Ausems,
afdeling Medische Genetica, UMC Utrecht

namens de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

Met dank aan L.P. ten Kate, afd. Antropogenetica VUMC Amsterdam voor het verzamelen en verwerken van de landelijke gegevens.

Correspondentieadres: j.c.oosterwijk@medgen.umcg.nl

Referenties

1. Galjaard H. Klinische genetica in Nederland (I en II). *N Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 2380-5 en 2386-91.
2. Breuning MH. De klinisch geneticus. *N Tijdschr Geneesk* studenteneditie 2003; 6: 74-6.
3. Jaarverslag 2003. Vereniging Klinische Genetica Nederland. Juli 2004.
4. Klinische genetica in Nederland anno 1996, indicaties en machtigingen. Overeenkomst Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o. en Zorgverzekeraars Nederland, 1996.
5. Sikkens EH, Walle HE de, Reefhuis J, Tintelen JP van, Essen AJ van. Referral for genetic counselling after the birth of a child with a congenital anomaly in the Northern Netherlands. *AJMG* 2002; 112: 133-7.
6. Velden LFJ van der, Hingstman L. Arbeidsmarktmonitor klinisch genetica 2002-2015. Utrecht: Nivel, 2004.
7. Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadviesing. *Staatscourant* 2003; 16: 11.



Meer MC-artikelen over genetica vindt u via onze website:
www.medischcontact.nl/dezeweek.