

Nederlands Huisartsen Genootschap
t.a.v. de heer A.E. Timmermans
Postbus 3231
3502 GE UTRECHT

Den Haag, 6 maart 2008
Ons kenmerk: 2008/139

Onderwerp: Diagnostiek van genetische aandoeningen

Geachte heer Timmermans,

In het Forum Biotechnologie en Genetica zijn onlangs de mogelijkheden en problemen van de genetische diagnostiek besproken.

Eén van de knelpunten in die diagnostiek is de beperkte kennis van de genetica binnen de beroepsgroep van artsen. Zoals vermeld in bijgaand signalement, blijkt uit onderzoek dat die kennis onder basisartsen ernstig tekort schiet. Het FBG vraagt daarom de opleidingsinstituten in Nederland om meer aandacht te schenken aan de kennis van de genetica.

Gaarne vernemen wij of uwerzijds de bereidheid bestaat en de mogelijkheden aanwezig zijn om daaraan mee te werken. Het FBG is zeker bereid nader te overleggen.

Hoogachtend,
de voorzitter van het Forum Biotechnologie en Genetica,



Drs. Dick Dees

Bijlage: FBG-signalement Genetische diagnostiek.
Kopie: Ministerie VWS, mevrouw V. van Nederveen;
Ministerie OCW, mevrouw J.E. Hensing.

Signalement

Diagnostiek van genetische aandoeningen

Inleiding

In het FBG is enige malen de vraag aan de orde geweest of de in Nederland beschikbare genetische diagnostiek adequaat is. Bij de bespreking van de rapporten Integrale zorg en Toegankelijkheid van biomedische producten is opgemerkt dat als de diagnostiek tekort schiet, ook aan die zorg en toegankelijkheid afbreuk wordt gedaan.

Genetische diagnostiek betreft een zeer groot aantal aandoeningen. Een belangrijk deel wordt gevormd door de mendeliaans overervende ziektes. De databank OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/mimstats.html>) vermeldt er ruim 18000 (februari 2008). Ook zijn er duizenden chromosomale afwijkingen waarbij het aantal chromosomen of hun structuur abnormaal is.

De beoordeling van de kwaliteit van de diagnostiek loopt uiteen. Enerzijds is gesignaleerd dat soms lang gewacht moet worden en dat DNA-onderzoek soms niet beschikbaar is. Anderzijds is gesteld dat Nederland een goed systeem heeft voor de klinisch-genetische diagnostiek. Het voorliggende rapport geeft een beknopt overzicht van wat er kan, welke problemen er zijn, en welke maatregelen ter verbetering veldpartijen en/of overheid zouden kunnen nemen.

Praktijk

De eerste diagnostische stap is uiteraard niet het nalopen van een databank zoals OMIM. Soms zijn kort na de geboorte al symptomen van een genetische aandoening aanwezig, zoals veelal bij het syndroom van Down (de meest bekende chromosomale afwijking, trisomie 21). In die gevallen wordt normaliter spoedig verdere diagnostiek uitgevoerd. In andere gevallen kan in een latere levensfase op basis van klachten en symptomen bij de huisarts of op het consultatiebureau verdenking op een bepaalde genetische aandoening rijzen. Die verdenking kan vervolgens leiden tot een directe verwijzing voor genetische diagnostiek bij een specialist. Maar vaak is het niet eenvoudig om onderscheid te maken tussen de symptomen van erfelijke en verworven aandoeningen. Mensen met erfelijke aandoeningen vertonen veelal verschijnselen die een diversiteit aan oorzaken kunnen hebben. Een voorbeeld is achterstand in de groei bij kinderen, wat kan worden veroorzaakt door coeliakie (een darmziekte), verwaarlozing, te kort aan schildklierhormoon, maar ook een erfelijke metabole afwijking. De verscheidenheid aan mogelijke oorzaken kan ertoe leiden dat pas na verloop van tijd - waarin andere, vaker voorkomende aandoeningen worden nagezien - onderzoek naar erfelijke ziekte plaatsvindt. Dat uitstel kan nadelige effecten hebben. In geval van gewrichtsklachten bij ouderen wordt soms niet aan hemochromatose (erfelijke ijzerstapeling) gedacht. Die omissie wreekt zich als later ernstiger klachten optreden, die in een eerder stadium bij deze patiënten eenvoudig te voorkomen waren. In geval van cystische fibrose wordt soms eerst aan griep en verkoudheid gedacht en pas na aanhoudende klachten verder onderzoek gedaan. De toestand van de patiënt kan in die tijd onnodig verslechteren.

Vertraging in de diagnostiek kan dus optreden als symptomen doen denken aan vaak voorkomende aandoeningen en er daarom eerst ander onderzoek wordt gedaan. Als er overeenkomst is met relatief onschuldige ziektes kan besloten worden het beloop af te wachten. In dit rapport zullen deze vertragingen aangeduid worden als *het probleem van de eerste stap*.



Als de patiënt verwezen wordt naar een specialist, zal er in de regel nader onderzoek naar mogelijke oorzaken worden gedaan, inclusief de mogelijkheid van een erfelijke aandoening. In het genoemde voorbeeld van een groeiachterstand kan dan een bepaalde metabole aandoening gevonden worden, en kan eventueel DNA-onderzoek worden gedaan om het erfelijke defect nader te karakteriseren. Een ander voorbeeld is slapte (hypotonie) van een jong kind, wat aanleiding is tot verwijzing naar een kinderneuroloog. Op basis van neurologisch onderzoek kan besloten worden om DNA-onderzoek te verrichten, bijvoorbeeld naar spinale spieratrofie. Bepaalde combinaties van verschijnselen kunnen aanleiding zijn om chromosoomonderzoek te doen, bijvoorbeeld een fysieke afwijking met een mentale retardatie.

In Nederland bestaat voor de arts vrijwel altijd de mogelijkheid om laboratoriumonderzoek te laten verrichten. Voor basaal onderzoek zijn er verscheidene klinisch-chemische laboratoria, terwijl gespecialiseerde laboratoria, onder meer bij de academische ziekenhuizen, gedetailleerd metabool onderzoek, chromosoomanalyses en DNA-diagnostiek uitvoeren.

Het metabool onderzoek wordt onder meer gedaan door middel van massaspectrometrie: abnormale hoeveelheden van bepaalde metabolieten wijzen op bepaalde aandoeningen. Deze methode wordt ook bij de neonatale screening toegepast.

Chromosoomanalyse bestaat uit het vaststellen van het aantal chromosomen in cellen of van de mogelijkheid dat een of meer chromosomen van een patiënt een stuk chromosoom te veel of te weinig hebben. De cellen die voor dergelijk onderzoek worden gebruikt zijn bijvoorbeeld witte bloedcellen en huidcellen, en van het ongeboren kind de vruchtwatercellen. DNA-onderzoek wordt gedaan om mutaties op te sporen: voor meer dan 400 aandoeningen kan ten behoeve van de diagnostiek de sequentie (van één of meer genen) onderzocht worden. Daarbij kan al bekend zijn dat het om een bepaalde aandoening gaat, bijvoorbeeld een bij de neonatale screening gevonden adrenogenaalsyndroom waarvan dan de mutatie wordt vastgesteld (in een van de genen *CYP11B1*, *CYP21A2*, *POR* of *HSD3B2*). Ook kan het gaan om bevestiging van een klinische diagnose, bijvoorbeeld een spierdystrofie van Duchenne (deleties in het dystrofine-gen, wat onder meer een limb girdle dystrofie uitsluit). Als in een familie van een patiënt met een erfelijke aandoening een bepaalde DNA-afwijking is vastgesteld, kan bij andere familieleden het DNA-onderzoek in de plaats komen van klinisch onderzoek (bijvoorbeeld colonoscopie bij erfelijke darmkanker). De duur van DNA-onderzoek varieert van een dag voor de meeste basale bepalingen tot enige maanden voor mutatie-analyses. De wachttijd is vaak lang (2 tot 6 maanden), maar in het kader van prenatale diagnostiek geldt een richtlijn van 2 weken (zie <http://www.dnadiagnostiek.nl>); in de regel gaat het dan om bekende mutaties.

Uit deze voorbeelden moge blijken dat er zeer verschillende diagnostische wegen zijn waaronder relatief eenvoudige, maar ook complexe en langdurige wegen. Het is duidelijk dat de huisarts of consultatiebureau-arts onmogelijk in detail op de hoogte kan zijn van alle genetische aandoeningen; ook de medisch specialist kan slechts een deel van die kennis paraat hebben.

Problemen

Problemen die zich bij de diagnostiek van genetische aandoeningen kunnen voordoen betreffen de hiervoor omschreven eerste stap, de genetische kennis van artsen, de communicatie tussen verschillende artsen en de organisatie van de diagnostiek.

Artsen zullen niet direct genetisch onderzoek laten doen als de kans op een veel voorkomende verworven aandoening groot lijkt. Ook als het begin van een ziekte een schijnbaar mild beloop heeft, is het mogelijk dat een afwachtende houding wordt ingenomen die dan leidt tot uitstel van diagnostisch onderzoek. Omdat er zeer veel genetische aandoeningen zijn, de symptomen en het beloop sterk variëren, en de aandoeningen in de regel zeldzaam zijn, is het niet eenvoudig om deze vertragingen te voorkomen. Betere kennis van de genetica onder artsen kan daaraan bijdragen. Bij onderzoek naar die kennis blijkt echter dat het niveau van basisartsen overeenkomt met dat van middelbare scholieren (MJH Baars e.a. *Genet Med.* 2005;7:605-10).



Het gaat daarbij niet om gedetailleerde kennis over allerlei aandoeningen, daarvoor is het aantal aandoeningen veel te groot, maar om basiskennis. Die is onder meer belangrijk omdat het bij huis- en consultatiebureau-artsen de alertheid ten aanzien van de aanwezigheid van genetische afwijkingen bevordert. Hoewel ook voor relatief vaak voorkomende erfelijke aandoeningen zoals de ziekte van Duchenne de kans klein is dat een huisarts het in de eigen praktijk meemaakt, leidt het zeer grote aantal aandoeningen ertoe dat in elke praktijk patiënten met erfelijke aandoeningen voorkomen (Gezondheidsraad, Publiekskennis genetica, 2003). In de opleiding en de nascholing van artsen zou dan ook meer aandacht aan basiskennis van genetica besteed moeten worden.

Behalve betere kennis van artsen, kan ook meer kennis van (ouders van) patiënten over erfelijkheid enige verbetering opleveren, in het bijzonder als die kennis ertoe leidt dat de aanwezigheid van erfelijke aandoeningen in de familie tijdig wordt vermeld. Artsen kunnen dan gericht onderzoek doen en informatie over herhalingskansen geven. Publieksvoorlichting over het belang van familie-gegevens is daarom wenselijk. Hetzelfde geldt voor voorlichting over het optreden van miskramen: een herhaalde miskraam is een indicatie voor onderzoek naar chromosomale afwijkingen; die afwijkingen kunnen niet alleen tot meer miskramen leiden, maar ook tot de geboorte van een kind met een ernstige handicap.

Meer bevolkingsonderzoek kan uiteraard het probleem van de eerste stap verkleinen. Vertraging wordt voor bepaalde aandoeningen voorkomen doordat al op die aandoeningen is gescreend. De neonatale screening is een duidelijk voorbeeld; een uitbreiding zoals recent in Nederland is uitgevoerd vermindert het aantal patiënten waarbij de diagnose (te) lang heeft geduurd. Hetzelfde zou ook gelden voor genetisch onderzoek in het kader van preconceptiezorg. Ouders met kinderwens zouden een mogelijk dragerschap op bijvoorbeeld cystische fibrose of sikkelcelziekte kunnen laten onderzoeken.

Behalve door het probleem van de eerste stap is het mogelijk dat diagnostiek onvoldoende of inadequaat wordt uitgevoerd door problemen in de communicatie of de organisatie. Goede communicatie tussen artsen uit verschillende specialismes kan nodig zijn om doeltreffende diagnostische procedures te starten. Zoals opgemerkt in het FBG-signalement Integrale zorg, kan bij uiteenlopende symptomen een focus op een bepaald specialisme maken dat diagnostiek uit een ander specialisme over het hoofd wordt gezien. Meer aandacht voor communicatie tussen verschillende medische specialisten kan hierin verbetering brengen.

In de organisatie van de genetische diagnostiek kan onduidelijkheid ontstaan met betrekking tot de netwerkfunctie van de klinisch-genetische centra (Planningsbesluit klinisch-genetisch onderzoek en erfelijkheidsadviesing 2003), in het bijzonder over de verantwoordelijkheid voor de diagnostische verrichtingen in bij een netwerk aangesloten centra. De bereidheid van de klinisch genetische centra (meestal geïntegreerd in de academische ziekenhuizen) en de laboratoria van de veelal grote perifere ziekenhuizen om binnen het netwerk van het klinisch genetisch centrum samen te werken onder de eindverantwoordelijkheid van de eerstgenoemde is niet altijd aanwezig. Daarbij zij vermeld dat deze samenwerking in sommige gevallen uitstekend verloopt. De oplossing kan voor een deel gezocht worden in door de klinisch-genetische centra op te stellen protocollen waarin de kwaliteitscontrole is geregeld en bijvoorbeeld *audits* zijn opgenomen. Een goede organisatie kan ook bijdragen aan het verminderen van wachttijden, die zoals vermeld soms aanzienlijk zijn. Recente vernieuwingen in de onderzoeksmethodes geven daartoe mogelijkheden, in het bijzonder door snellere bepalingen van DNA-sequenties.



Conclusies

In Nederland bestaat een uitvoerig en adequaat systeem van genetische diagnostiek. Voor sommige vormen bestaat een aanzienlijke wachttijd, maar spoedbepalingen zijn mogelijk, bijvoorbeeld voor prenatale diagnostiek.

Diagnostiek kan vertraging oplopen doordat eerst naar meer frequent voorkomende aandoeningen wordt gezocht, mede vanwege het grote aantal genetische aandoeningen en de uiteenlopende ernst en symptomatologie. Het is niet eenvoudig die vertragingen te voorkomen. Meer erfelijkheidskennis in de eerste lijn biedt een beperkte mogelijkheid, maar verdient een stimulans omdat daardoor de alertheid ten aanzien van genetische aandoeningen toeneemt. Toename van die kennis in de eerste lijn is te bereiken door een ruimere plaats voor de humane genetica in de opleiding van geneeskundestudenten en in de nascholingen. Aandacht van de medische faculteiten voor dat onderwerp komt ook de toekomstige specialisten ten goede omdat in veel specialismes de genetica een aanzienlijk grotere rol speelt dan vroeger. Bij het organiseren van nascholing voor huisartsen is meer aandacht voor erfelijke aandoeningen gewenst; ook voor de diagnostiek van frequent voorkomende aandoeningen zoals hart- en vaatziekte is steeds vaker genetische kennis nodig.

Vertraging kan in bepaalde gevallen ook worden voorkomen door de huis- en consultatiearts tijdig te verwittigen van genetische aandoeningen in de familie, hetgeen in publieksvoorlichting over erfelijkheid onder de aandacht kan worden gebracht. Ook voorlichting over de mogelijke oorzaken van miskramen kan daaraan bijdragen. Een geheel andere mogelijkheid om vertraging in de diagnostiek voor bepaalde aandoeningen te vermijden is door bevolkingsonderzoek zoals in de neonatale en prenatale screening en in het kader van preconceptiezorg.

Het spreekt voor zich dat goede communicatie tussen medisch specialisten belangrijk is om te voorkomen dat diagnostiek over het hoofd wordt gezien, of dat klinische diagnostiek wordt verricht waar DNA-onderzoek minder ingrijpend is. De bereidheid van de klinisch genetische centra en de laboratoria van de perifere ziekenhuizen om binnen het netwerk van het klinisch genetisch centrum samen te werken onder de eindverantwoordelijkheid van de eerstgenoemde is niet altijd aanwezig, waarbij zij aangetekend dat deze samenwerking in sommige gevallen uitstekend verloopt. Protocollen over de kwaliteitscontrole kunnen bijdragen aan een goede netwerkfunctie. Bijzondere aandacht verdienen technische ontwikkelingen waardoor het wachten op laboratoriumuitslagen kan worden verkort.



Bijlage

Het signalement Diagnostiek van genetische aandoeningen is opgesteld door een werkgroep van het FBG bestaande uit: mevrouw Siderius, Nederlandse Vereniging Kindergeneeskunde; mevrouw Swinkels, Nederlandse Vereniging Klinische Chemie; de heer Breuning, Vereniging Klinische Genetica en de heer Bolhuis, secretaris FBG. Het is 7 februari 2008 besproken in de algemene vergadering van het FBG dat als volgt is samengesteld:

Drs. D.J.D. Dees	FBG, voorzitter
Dr. G.L.Engel	FBG, algemeen secretaris
Dr. P.A. Bolhuis	FBG, secretaris
Dr. M. van der Graaff	FBG, secretaris
Mw. Dr. C. Bouma	Nederlandse Federatie van Universitaire Medische Centra
Mw. Dr. M. Brandsma	ZonMw
Prof. Dr. M.H. Breuning	Nederlandse Vereniging voor Humane Genetica
Drs. C.A.M. van Bijsterveldt	Waarnemer Ministerie van VWS
Mw. Prof. Dr M.C. Cornel	Nederlandse Associatie Community Genetics
Mw. Dr. P. Evers	Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties
Mr. P.W.H.M. Francissen	Waarnemer Ministerie van VWS
Ir. J.G. Hanstede	Biofarmind
Mw. J.E. Hensing	Waarnemer Ministerie van OCW
Mw. Drs. S.J.M. Homsma	Verbond van Verzekeraars
Drs. R. Janssen	Niaba
Dr. M. Kenter	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
Mw. I. Kindt, arts	Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie
Mw. Mr. M.E. Kroes	College voor Zorgverzekeringen
Mw. Dr. S.H. Litjens	Raad voor Gezondheidsonderzoek
Dr. J. van Luijn, apotheker	College voor Zorgverzekeringen
Drs. A. Meel	Zorgverzekeraars
Mw. Ir. V. van Nederveen	Waarnemer Ministerie van VWS
Dr. C. Oosterwijk	Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties
Mw. Mr. E.T.M. Olsthoorn-Heim	Vereniging voor GezondheidsRecht
Prof. Dr. G.J.B. van Ommen	Nederlandse Vereniging voor Humane Genetica
Drs. L. Ottes	Raad Volksgezondheid en Zorg
Dr. L. Rietveld	Netherlands Genomics Initiative
Mw. Dr. Ir. V.W.T. Ruiz van Haperen	Gezondheidsraad
Dr. C.G. van Schagen	Dutch Vaccines Group
Mw. E.J. Siderius, kinderarts	Nederlandse Vereniging Kindergeneeskunde
Mw. Dr. M.J. Stukart	Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen
Mw. Dr. D.W. Swinkels	Nederlandse Vereniging Klinische Chemie
Mw. Dr. E. A. van Tienhoven	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
Prof. dr. F. van der Veen	Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie
Ir. P. Verloren van Themaat	Waarnemer Ministerie Economische Zaken
Mw. Mr. M. Wewer	Breed Platform Verzekerden en Werk
Mw. Dr. S. van Weely	Stuurgroep Weesgeneesmiddelen
Prof. dr. D.L. Willems	Nederlandse vereniging voor Bio-Ethiek
Ir. J.W.F. Zijlker	Waarnemer Ministerie van LNV