

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44

# Richtlijn Counseling bij genoombrede detectie van chromosoomveranderingen (CNV) middels array of NGS diagnostiek

## **INITIATIEF**

Vereniging Klinische Genetica Nederland

## **IN SAMENWERKING MET**

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Beroepsvereniging van Professionals in Sociaal Werk

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties

Centre for Genome Diagnostics

## **MET ONDERSTEUNING VAN**

Kennisinstituut van Medisch Specialisten

## **FINANCIERING**

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

1 **Colofon**  
2 RICHTLIJN COUNSELING BIJ GENOOMBREDE DETECTIE VAN CHROMOSOOMVERANDERINGEN  
3 (CNV) MIDDELS ARRAY OF NGS DIAGNOSTIEK  
4 ©2016  
5 Vereniging Klinische Genetica Nederland  
6 Postbus 2296 3500 GG UTRECHT  
7 030-6868769 / 0183-646329  
8 secretariaat@vkgn.org  
9 vkgn.org

10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

1	<b>Inhoudsopgave</b>	
2		
3		
4	Samenstelling van de werkgroep .....	4
5	Afkortingenlijst .....	5
6	Samenvatting.....	6
7	Hoofdstuk 1 Algemene inleiding .....	12
8	Hoofdstuk 2 Verantwoording .....	18
9	Hoofdstuk 3 Prenatale indicaties .....	22
10	Hoofdstuk 4 Postnatale indicaties.....	27
11	Hoofdstuk 5 Aanvragers .....	36
12	Hoofdstuk 6 Mogelijke uitkomsten en rapportage door het laboratorium.....	38
13	Hoofdstuk 7 Prenatale counseling .....	47
14	7.1 Pre-test counseling.....	47
15	7.2 Post-test counseling.....	53
16	Hoofdstuk 8 Postnatale counseling.....	57
17	8.1 Pre-test counseling.....	57
18	8.2 Post-test counseling.....	62
19	Hoofdstuk 9 Follow-up en beleid rondom hernieuwd contact.....	66
20	Bijlage 1 Zoekverantwoording.....	69
21	Bijlage 2 Knelpunten.....	71
22	Bijlage 3 Kennislacunes .....	75
23	Bijlage 4 Indicatoren.....	77
24	Bijlage 5 Implementatieplan .....	82
25	Bijlage 6 Belangenverklaringen .....	90
26		

# 1 Samenstelling van de werkgroep

2  
3

## 4 Werkgroep

- 5 – Prof. dr. C.M.A. van Ravenswaaij-Arts, klinisch geneticus, Universitair Medisch Centrum
- 6 Groningen (voorzitter)
- 7 – Drs. J.J.T. van Harssel, klinisch geneticus, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- 8 – Drs. J.S. Klein Wassink-Ruiter, klinisch geneticus, Universitair Medisch Centrum Groningen
- 9 – Dr. M. Kriek, klinisch geneticus, Leids Universitair Medisch Centrum
- 10 – Dr. P. Lakeman, klinisch geneticus, Academisch Medisch Centrum
- 11 – Dr. S. Verhoef, klinisch geneticus, Antoni van Leeuwenhoek
- 12 – Dr. M. Vreeburg, klinisch geneticus, Maastricht Universitair Medisch Centrum
- 13 – Dr. L.B.A. de Vries, klinisch geneticus, Radboud universitair medisch centrum
- 14 – Dr. M.W. Wessels, klinisch geneticus, Erasmus MC
- 15 – Dr. P.J.G. Zwijnenburg, klinisch geneticus, VU medisch centrum
- 16 – Dr. T. Dijkhuizen, laboratoriumspecialist klinische genetica, Universitair Medisch Centrum
- 17 Groningen
- 18 – Dr. R. Pfundt, laboratoriumspecialist klinische genetica, Radboud universitair medisch
- 19 centrum

20

## 21 Klankbordgroep

- 22 – Drs. A.M. Blom, maatschappelijk werker, Academisch Medisch Centrum
- 23 – Dr. I.F.M. de Coo, (kinder)neuroloog, Erasmus MC
- 24 – Dr. A.B.C. Coumans, gynaecoloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum
- 25 – Drs. M.E. Doornbos, kinderarts, Albert Schweitzer Ziekenhuis
- 26 – Dr. C. Oosterwijk, directeur, Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties
- 27 – Dr. E. Pajkrt, gynaecoloog, Academisch Medisch Centrum
- 28 – Prof. mr. J.G. Sijmons, advocaat Nysingh Advocaten en hoogleraar Gezondheidsrecht,
- 29 Universiteit Utrecht
- 30 – Dr. Ir. T. Vrijenhoek, programmacoördinator, Centre for Genome Diagnostics
- 31 – Prof. dr. G.M.W.R. de Wert, hoogleraar biomedische ethiek, Universiteit Maastricht

32

## 33 Met ondersteuning van:

- 34 – N.F. Bullock, secretaresse, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- 35 – S.K. Josso, secretaresse, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- 36 – Dr. N.H.J. van Veen, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- 37 – M.E. Wessels MSc, medisch informatiespecialist, Kennisinstituut van Medisch Specialisten

38

39

40

## 1 **Afkortingenlijst**

2

CGH	Comparative Genomic Hybridization
CNV	Copy Number Variation
DSD	Disorders of Sex Development
EDTA	Ethyleen Diamine Tetra Azijnzuur
EQA	External Quality Assessments
FISH	Fluorescent In Situ Hybridization
IUGR	Intra-uteriene groeiretardatie
IUVD	Intra-uteriene vruchtdood
MCA	Multiple Congenital Anomalies
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
NGS	Next Generation Sequencing
NIPT	Niet Invasieve Prenatale Test
NT	Nuchal Translucency
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
QF-PCR	Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction
RAD	Rapid Aneuploidie Detectie
ROH	Regions of Homozygosity
SHOX	Short Stature Homeobox
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
THR	Target Height Range
UPD	Uni Parentale Disomie
VKGL	Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek
VKGN	Vereniging Klinische Genetica Nederland
VOUS	Variants Of Unknown Significance

3

4

## 1 **Samenvatting**

2  
3

4 Onderstaande is een overzicht van de uitgangsvragen en aanbevelingen per hoofdstuk uit de  
5 richtlijn 'Counseling bij genoombrede detectie van chromosoomveranderingen (CNV) middels  
6 array of NGS diagnostiek'. Deze richtlijn is bedoeld om de counseling van deze diagnostiek te  
7 optimaliseren. In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen  
8 die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze  
9 context informatie verwezen naar de volledige richtlijn. Deze samenvatting van aanbevelingen  
10 staat niet op zichzelf. Bij medische besluitvorming dient rekening te worden gehouden met de  
11 omstandigheden en voorkeuren van de patiënt. Behandeling en procedures met betrekking tot  
12 de individuele patiënt berusten op wederzijdse communicatie tussen de patiënt, arts en andere  
13 zorgverleners.

14

## 15 **Aanbevelingen**

16

### 17 **Prenatale indicaties**

18 *Uitgangsvraag: Wanneer is CNV-detectie diagnostiek prenataal geïndiceerd?*

19

### 20 **Aanbeveling**

Overweeg invasieve prenatale CNV-detectie diagnostiek indien er sprake is van:

- echografische afwijkingen, bij voorkeur na een normale uitslag van de *rapid aneuploidie detectie* (RAD) analyse van chromosomen 13, 18, 21, X en Y;
- een eerder geboren kind of een ouder met een bewezen pathogene CNV;
- een ouder met een gebalanceerde chromosoomverandering (translocatie, inversie of insertie), die kan leiden tot een klinisch relevante CNV bij het ongeborn kind.\*

*\*Als een ouder drager is van een Robertsoniaanse translocatie dan kan bij gebruik van SNP-array ook een indicatie verkregen worden van UPD14 of UPD15. Echter een heterodisomie kan hiermee gemist worden, waardoor een moleculaire test bij blijvende verdenking geïndiceerd is.*

21

22

### 23 **Postnatale indicaties**

24 *Uitgangsvraag: Wanneer is CNV-detectie diagnostiek postnataal geïndiceerd?*

25

### 26 **Aanbeveling**

Overweeg postnatale CNV-detectie diagnostiek bij:

- verstandelijke beperking (IQ<70) of evidente motore retardatie, al dan niet in combinatie met dysmorphieën en orgaanafwijkingen;
- syndromale of moeilijk behandelbare epilepsie;
- neuropsychiatrische problematiek in combinatie met ontwikkelingsachterstand en/of andere kenmerken;
- een combinatie van aangeboren afwijkingen in meerdere organen;
- een aangeboren afwijking in combinatie met andere problematiek of dysmorphieën;
- geïsoleerde aangeboren orgaanafwijking in de neonatale periode;
- groeistoornissen, zoals een kleine lengte of hemihypertrofie in combinatie met andere klinische kenmerken;
- syndromale of bijzondere presentatie van oncologie;
- dragerschapsonderzoek ouders na vinden van een CNV bij het kind.

Overweeg postnatale CNV-detectie diagnostiek als tweede stap bij de volgende indicaties:

- ambigue genitaal (na snelle chromosomale geslachtsbepaling);
- IUVD (termijn >16 weken)/onverklaarde perinatale sterfte met of zonder MCA.

1

Bij verdenking op een uniparentale disomie is een op SNPs gebaseerde array (SNP array) obligaat.\*

*Echter een heterodisomie kan hiermee gemist worden, waardoor een moleculaire test bij blijvende verdenking geïndiceerd is.*

2

Wees terughoudend met het inzetten van CNV-detectie diagnostiek bij patiënten met:

- milde neuropsychiatrische problematiek als enige kenmerk;
- bipolaire stoornissen;
- geïsoleerde bewegingsstoornissen.

3

Zet geen postnatale CNV-detectie diagnostiek in bij de volgende indicaties:

- aandoeningen waarvoor gerichte DNA-analyse noodzakelijk/mogelijk is;
- herhaalde miskramen (gebruik hiervoor conventionele karyotypering, vanwege vraagstelling translocatie/inversie/insertie);
- verdenking op geslachtschromosomale afwijking (gebruik hiervoor karyotypering en FISH vanwege mogelijk mozaïcisme);
- spoed bij vraagstelling trisomie 13, 18, 21 (gebruik hiervoor een gerichte snelle test; RAD of FISH);
- uitsluiten gebalanceerde translocatie/insertie bij ouders als oorzaak van de pathogene CNV bij het kind (gebruik hiervoor karyotypering of FISH).

4

5

## **Aanvragers**

*Uitgangsvraag: Wie vragen CNV-detectie diagnostiek aan?*

8

9

## **Aanbeveling**

Aanvragers van CNV-detectie diagnostiek moeten bevoegd en bekwaam zijn voor het aanvragen. Dit houdt in dat aanvragers weten:

- wat de mogelijkheden en beperkingen van CNV-detectie diagnostiek zijn;
- hoe ze de patiënt (en/of zijn wettelijke vertegenwoordigers) kunnen informeren over de voor- en nadelen van de test en begeleiden in het maken van een geïnformeerde keuze;
- wat het ethische en juridisch kader is;
- wanneer een klinisch geneticus geraadpleegd dient te worden.

10

11

## **Mogelijke uitkomsten van CNV-detectie diagnostiek en rapportage door het laboratorium**

*Uitgangsvraag: Wat zijn mogelijke uitkomsten van CNV-detectie diagnostiek, al dan niet in relatie tot de kliniek van de patiënt, en welke uitkomsten worden in de uitslag vermeld?*

15

16

## **Aanbeveling**

Vermeld als aanvrager altijd het klinisch beeld op de aanvraag voor CNV-detectie diagnostiek volgens het door het laboratorium aangegeven format. Zonder klinische gegevens mag het laboratorium een aanvraag weigeren en verzoeken eerst deze gegevens aan te leveren.

17

Het laboratorium legt zo nodig nevenbevindingen voor aan een daarvoor ingestelde commissie.

Het laboratorium vermeldt de volgende uitkomsten in de CNV-detectie uitslag:

- alle gedetecteerde kopie nummer varianten (CNVs) die binnen de gerapporteerde resolutie van de gebruikte techniek vallen en die niet kunnen worden afgedaan als normale (waarschijnlijk) onschuldige genoom variatie. De in de CNV gelegen OMIM-ziektegerelateerde genen dienen vermeld te worden;
- de te rapporteren CNVs betreffen evidente pathogene afwijkingen, potentieel pathogene afwijkingen en varianten met een (nog) onduidelijke klinische relevantie. Deze CNVs dienen te zijn voorzien van informatie/interpretatie;
- indien gebruik wordt gemaakt van een techniek met SNP informatie, dient tevens in de uitslag melding te worden gemaakt van een verdenking (vermoeden) op consanguiniteit of uniparentale disomie.
- Bij het vaststellen van een uniparentale disomie, dient het laboratorium te adviseren om aanvullend FISH onderzoek te laten verrichten om een laaggradige mozaiek aneuploidie van het betreffende chromosoom te onderzoeken. Hierbij kunnen tevens andere weefsels dan bloed worden onderzocht.

1

2

### 3 **Prenatale counseling**

#### 4 Pre-test counseling

5 *Uitgangsvraag: Wat dient besproken te worden tijdens de pre-test counseling voorafgaande aan*  
6 *het prenataal inzetten van CNV-detectie diagnostiek?*

7

#### 8 **Aanbeveling**

Bespreek (bij aanvraag van prenatale CNV-detectie diagnostiek) tijdens de pre-test counseling de volgende aspecten met de zwangere (en haar partner):

- doel van het onderzoek;
- methode van het onderzoek;
- de mogelijke uitkomsten (normaal, afwijkend en mogelijke nevenbevindingen) en de consequenties hiervan voor het vervolg (beleid / medisch traject);
- eventuele consequenties van de mogelijke uitkomst van CNV-detectie diagnostiek voor de gezondheid van de zwangere en/of partner (en hun familieleden) en zo nodig de bijbehorende ethische dilemma's;
- termijn van de uitslag en hoe de uitslag wordt gecommuniceerd;
- de wettelijk toegestane termijn voor zwangerschapsbeëindiging;
- de keuze om af te zien van de test.

Bied, waar nodig, de mogelijkheid van psychosociale begeleiding en/of genetische counseling.

Geef de zwangere (en haar partner) voldoende tijd om te beslissen wel of geen CNV-detectie diagnostiek te laten verrichten.

Documenteer het besluit van de zwangere (en haar partner).

9

Geef na afloop van de pre-test counseling schriftelijke informatie over CNV-detectie diagnostiek mee aan de zwangere (en haar partner), inclusief contactgegevens.

10

Indien de zwangere (en haar partner) besluit tot CNV-detectie diagnostiek, laat dan bij voorkeur

direct bloed van de zwangere (en haar partner) prikken en inzenden.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7

### Post-test counseling

*Uitgangsvraag: Wat dient besproken te worden tijdens de post-test counseling nadat prenataal CNV-detectie diagnostiek is verricht?*

### **Aanbeveling**

Bespreek bij een normale uitslag, bij indicatie echoafwijkingen, met de zwangere (en haar partner) dat er geen aanwijzingen zijn gevonden voor een genetische oorzaak, maar dat dit met de gebruikte methode van CNV-detectie diagnostiek ook niet (volledig) is uitgesloten.

Bespreek bij een normale uitslag, bij indicatie familiale afwijking\*, met de zwangere (en haar partner) dat er geen afwijkingen zijn gevonden, maar dat elke zwangerschap risico's heeft en dat deze niet allemaal zijn uit te sluiten met de gebruikte test.

*\*dat wil zeggen indicatie parentale translocatie/inversie/insertie of familiale CNV*

8  
9

Bespreek, bij een afwijkende uitslag (duidelijke pathogene bevindingen) de betekenis ervan met de zwangere (en haar partner).

10

Bespreek bij een nevenbevinding met mogelijke belangrijke consequenties voor de gezondheid van het toekomstige kind, henzelf of familieleden, de betekenis ervan met de zwangere (en haar partner). Het gaat hierbij in de regel om late-onset aandoeningen mét handelingsopties.

11

Bespreek, indien gewenst, met ouders de mogelijkheid van een zwangerschapsafbreking als er afwijkende uitslagen vóór een zwangerschapstermijn van 24 weken beschikbaar zijn. Hierbij moet zoveel mogelijk rekening gehouden worden met de wettelijke bedenktijd van 5 dagen.

12

Bied, waar nodig, de mogelijkheid van psychosociale begeleiding en/of genetische counseling aan de zwangere (en haar partner).

13

Indien de aanvrager zich onvoldoende bekwaam voelt om alle aspecten van de uitslag te bespreken met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers), dient een klinisch geneticus te worden betrokken.

Verwijzing naar een klinisch geneticus dient in ieder geval plaats te vinden bij een niet-normale uitslag.

14

Zorg ervoor dat, in ieder geval bij een afwijkende uitslag, de zwangere (en haar partner) een schriftelijk verslag ontvangt van de aanvrager of klinisch geneticus.

Maak hierin duidelijke afspraken over follow-up en hernieuwd contact, met name bij CNVs met een (nog) onduidelijke klinische relevantie.

15

### **Postnatale counseling**

16

### Pre-test counseling

17

*Uitgangsvraag: Wat dient besproken te worden tijdens de pre-test counseling voorafgaande aan het prenataal inzetten van CNV-detectie diagnostiek?*

18  
19

1 **Aanbeveling**

Bespreek (bij aanvraag van postnatale CNV-detectie diagnostiek) tijdens de pre-test counseling de volgende aspecten met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers):

- doel van het onderzoek;
- methode van het onderzoek;
- de mogelijke uitkomsten (normaal, (mogelijk) afwijkend en mogelijke nevenbevindingen) en de consequenties hiervan voor het vervolg (beleid / medisch traject);
- eventuele consequenties van de mogelijke uitkomst van CNV-detectie diagnostiek voor de gezondheid van de patiënt (en diens familieleden) en zo nodig de bijbehorende ethische dilemma's;
- termijn van de uitslag en hoe de uitslag wordt gecommuniceerd;
- de keuze om af te zien van de test.

Bied, waar nodig, de mogelijkheid van psychosociale begeleiding en/of genetische counseling.

Geef de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) voldoende tijd om te beslissen wel of geen CNV-detectie diagnostiek te laten verrichten.

Documenteer het besluit van de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers).

2

Geef na afloop van de pre-test counseling schriftelijke informatie over CNV-detectie diagnostiek mee aan de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers), inclusief contactgegevens.

3

4

5 Post-test counseling

6 *Uitgangsvraag: Wat dient besproken te worden tijdens de post-test counseling nadat postnataal*  
7 *CNV-detectie diagnostiek is verricht?*

8

9 **Aanbeveling**

Bespreek bij een normale uitslag met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) dat er geen aanwijzingen zijn gevonden voor een genetische oorzaak, maar dat dit met de gebruikte methode van CNV-detectie diagnostiek ook niet (volledig) is uitgesloten.

10

Bespreek bij een afwijkende uitslag (duidelijke pathogene bevindingen, CNVs met een onduidelijke betekenis en/of verminderde penetrantie), de betekenis ervan met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers).

11

Bespreek bij een nevenbevinding met mogelijke belangrijke consequenties voor de gezondheid van henzelf of familieleden, de betekenis ervan met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers). Het gaat hierbij in de regel om aandoeningen mét handelingsopties.

12

Bied, waar nodig, de mogelijkheid van psychosociale begeleiding en/of genetische counseling aan de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers).

13

Indien de aanvrager zich onvoldoende bekwaam voelt om alle aspecten van de uitslag te bespreken met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers), dient een klinisch geneticus of kinderarts erfelijke en aangeboren afwijkingen te worden betrokken. Verwijzing naar een klinisch geneticus dient in ieder geval plaats te vinden bij een niet-normale uitslag (voor o.a. familieonderzoek).

1

Zorg ervoor dat, bij in ieder geval een afwijkende uitslag, de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) een schriftelijk verslag ontvangt van de aanvrager of klinisch geneticus. Maak hierin duidelijke afspraken over follow-up en hernieuwd contact, met name bij CNVs met een (nog) onduidelijke klinische relevantie.

2

3

#### 4 **Follow-up en beleid rondom hernieuwd contact**

5 *Uitgangsvraag: Wat is het follow-up beleid na CNV-detectie diagnostiek?*

6

#### 7 **Aanbeveling**

8

##### 9 *Prenatale follow-up*

Adviseer de zwangere vrouw (en haar partner), in geval van een prenataal gedetecteerde CNV met *een vermoeden op mogelijke* klinische consequenties, om enkele maanden na de geboorte van het kind een follow-up afspraak te maken met een klinisch geneticus of een (EEA) kinderarts. Tijdens dit consult zal bepaald worden of er een indicatie is voor vervolgbeleid.

10

##### 11 *Postnataal hernieuwd contact*

Adviseer een patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) bij voorkeur in een afrondende brief, indien geen (duidelijk) oorzakelijke diagnose gesteld kon worden en de kans op een genetische oorzaak substantieel geacht wordt, over twee tot drie jaar opnieuw contact op te nemen met een klinisch geneticus om te informeren naar nieuwe inzichten en onderzoeksmogelijkheden.

12

Adviseer de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) bij voorkeur in een afrondende brief, in geval van een *de novo* CNV of een CNV met *een vermoeden op mogelijke* klinische consequenties, over twee tot drie jaar contact op te nemen met een klinisch geneticus om te informeren naar nieuwe inzichten en onderzoeksmogelijkheden.

13

14

15

16

17

# 1 Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

2  
3

## 4 **Aanleiding voor het maken van de richtlijn**

5 Sinds 2008 is het grootste deel van het microscopisch chromosomenonderzoek geleidelijk  
6 vervangen door de genoombrede array diagnostiek als methode van eerste keus voor het  
7 opsporen van ongebalanceerde chromosomale afwijkingen (zie verderop in dit hoofdstuk voor  
8 achtergrondinformatie). Tot op heden zijn er geen kwaliteitscriteria gedefinieerd voor de pre- en  
9 post-test counseling. Er zijn bijvoorbeeld geen afspraken over welke chromosomale afwijkingen  
10 (kopie-aantal veranderingen, copy number variations, CNVs), vastgesteld met behulp van array  
11 of een next generation sequencing (NGS) techniek, wel of niet gecommuniceerd worden naar  
12 aanvrager en de patiënt. Ook is er onduidelijkheid over voor welke bevindingen vooraf  
13 toestemming aan de patiënt gevraagd moet worden. Het betreft hierbij onder andere de  
14 bevindingen die klinisch relevant (kunnen) zijn, maar die geen relatie hebben met de  
15 oorspronkelijke diagnostische vraag. Voorbeelden zijn deleties van tumor-suppressor genen of  
16 deleties van recessieve genen. In de prenatale setting komen daar tevens de bevindingen bij die  
17 een klinisch zeer variabele presentatie hebben, maar de echoscopische afwijkingen bij het  
18 ongeboren kind niet kunnen verklaren. Een voorbeeld zijn CNVs die een verhoogde kans geven  
19 op ontwikkelingsachterstand, maar ook voor kunnen komen bij personen zonder problemen. Er  
20 is bij de beroepsgroep duidelijk behoefte aan een eenduidig beleid. De kwaliteit van zorg en  
21 patiëntveiligheid zijn gebaat bij kwaliteitscriteria ten aanzien van pre- en post-test counseling en  
22 ten aanzien van informatiemateriaal voor patiënten.

23

24 In het op 6 mei 2014 aan de minister aangeboden rapport van de Gezondheidsraad  
25 “Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg” staan aanbevelingen, die ook voor deze  
26 richtlijn van toepassing zijn [GR Nr. 2014/13]. Deze, in dezelfde periode geschreven, richtlijn sluit  
27 in ieder geval aan op de aanbeveling dat beroepsgroepen richtlijnen moeten ontwikkelen voor  
28 het omgaan met nevenbevindingen. Waar van toepassing zal in deze richtlijn verwezen worden  
29 naar het rapport van de Gezondheidsraad.

30

## 31 **Doel van de richtlijn**

32 Het doel van de richtlijn is het definiëren van voorwaarden waaraan de pre- en post-test  
33 counseling moet voldoen in zowel de prenatale als postnatale situatie. Omdat zowel aanvragers,  
34 klinische omstandigheden en patiëntengroep in beide situaties wezenlijk verschillend zijn, is  
35 ervoor gekozen pre- en postnatale situatie apart te behandelen. Niet te vermijden was dat in de  
36 betreffende hoofdstukken veel overlap zit. Wij hebben ervoor gekozen dat zo te laten, zodat de  
37 hoofdstukken door de gebruikers als een op zichzelf staand hoofdstuk gelezen kunnen worden.

38

## 39 **Leeswijzer**

40 In verband met snel veranderende technieken zal in deze richtlijn verder gesproken worden over  
41 CNV-detectie diagnostiek (in plaats van microarray diagnostiek), waarbij wordt uitgegaan van  
42 een resolutie van tenminste 200kb (Vermeesch, 2012).

43

44 In dit hoofdstuk (Algemene inleiding en achtergrondinformatie) geven wij enige beknopte  
45 achtergrondinformatie ten aanzien van de plaats van CNV-detectie binnen de algemene  
46 diagnostiek, een korte beschrijving van de verschillende vormen van CNV-detectie diagnostiek  
47 en enkele technische aspecten.

48

1 In hoofdstuk 2 (Verantwoording) komen doel, doelgroep en afbakening van de richtlijn aan de  
2 orde. Ook wordt de gebruikte werkwijze bij het tot stand komen van de richtlijn besproken.

3  
4 Voordat wordt overgegaan tot pre-testcounseling is het belangrijk de indicaties voor CNV-  
5 detectie diagnostiek te kennen. In de hoofdstukken 3 (Prenatale indicaties) en 4 (Postnatale  
6 indicaties) worden deze gedefinieerd voor respectievelijk de pre- en postnatale situatie.

7  
8 In hoofdstuk 5 (Aanvragers) wordt ingegaan op de vraag welke hulpverleners CNV-detectie  
9 diagnostiek mogen aanvragen.

10  
11 Voor zowel de pre- als de post-test counseling is het belangrijk op de hoogte te zijn van de  
12 mogelijke uitkomsten van CNV-detectie diagnostiek. Deze mogelijke uitkomsten worden,  
13 inclusief beknopte achtergrondinformatie, omschreven in hoofdstuk 6 (Mogelijke uitkomsten en  
14 rapportage door het laboratorium). Hierbij wordt ook de rapportage van deze uitkomsten  
15 besproken. Tevens wordt aangegeven wanneer laboratorium en aanvrager dienen te overleggen  
16 en wanneer bespreking in een commissie nodig wordt geacht (bij nevenbevindingen). Het gaat  
17 hierbij over de communicatie tussen laboratorium en aanvrager. De volgende hoofdstukken  
18 gaan over de communicatie tussen aanvrager en patiënt: in hoofdstuk 7 (Prenatale counseling)  
19 de prenatale en in hoofdstuk 8 (Postnatale counseling) de postnatale pre- en post-test  
20 counseling.

21  
22 De snelle toename in kennis over de klinische betekenis van CNVs maakt dat de interpretatie van  
23 een uitslag in de loop der tijd kan wijzigen. Daarom is het belangrijk dat er ook afspraken worden  
24 gemaakt ten aanzien van het beleid rond follow-up en hernieuwd contact. Deze staan  
25 beschreven in hoofdstuk 9 (Follow-up en beleid rondom hernieuwd contact).

26  
27 Tot slot heeft de werkgroep knelpunten en kennishiaten geconstateerd (zie bijlagen), die nu en  
28 in de toekomst aandacht verdienen. Naar aanleiding van de richtlijn zijn ook  
29 kwaliteitsindicatoren geformuleerd (zie bijlage) en wordt er landelijke patiënten informatie  
30 ontwikkeld.

31

## 32 **Achtergrondinformatie**

### 33 *Plaats van CNV-detectie diagnostiek*

34 Het gebruik van CNV-detectie diagnostiek met een resolutie van tenminste 200 kb (Vermeesch,  
35 2012), in plaats van microscopische karyotypering, voor het opsporen van chromosomale  
36 veranderingen als oorzaak voor aangeboren afwijkingen, verstandelijke beperking en  
37 gedragsstoornissen heeft als belangrijkste voordelen:

- 38 1) het kunnen opsporen van veel kleinere afwijkingen en daarmee het kunnen stellen van  
39 meer oorzakelijke diagnoses;
- 40 2) het veel nauwkeuriger kunnen bepalen van de afwijkingen en daarmee het beter kunnen  
41 counselen van families.

42

43 Bijkomende voordelen zijn het beter kunnen automatiseren en vaststellen van de kwaliteit van  
44 het onderzoek. Door de meer objectieve karakterisering – het meten van relatieve  
45 hoeveelheden stukjes DNA ten opzichte van het visueel beoordelen van een microscopische  
46 opname – kunnen de bevindingen makkelijker onderling vergeleken worden. Door de  
47 beschikbaarheid van internationale databases neemt de kennis over de betekenis van kleine  
48 chromosomale afwijkingen, gedetecteerd als CNVs snel toe.

49

1 De meest gebruikte technieken voor CNV-detectie diagnostiek zijn op dit moment  
2 oligonucleotide array-CGH en SNP-array. Afwijkingen die niet met de array kunnen worden  
3 aangetoond zijn gebalanceerde chromosoomafwijkingen en laag-gradige mozaïeken. Hiervoor is  
4 respectievelijk microscopische karyotypering en FISH-onderzoek nodig. Ook afwijkingen onder  
5 de resolutiegrens (variërend per array-platform) en puntmutaties zijn niet met array op te  
6 sporen. De geëigende technieken hiervoor zijn MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe  
7 Amplification) en DNA sequencing. Voor andere afwijkingen geldt dat ze wel met een SNP-array,  
8 maar niet met een oligo-array aan te tonen zijn: triploidie en uniparentale disomie gebaseerd op  
9 heterodisomie. Voor een overzicht van de genetische afwijkingen die niet met array kunnen  
10 worden opgespoord zie het addendum bij dit hoofdstuk.

11  
12 De laatste jaren zijn ook NGS technieken beschikbaar gekomen voor CNV-detectie. Deze richtlijn  
13 omschrijft het counselingbeleid rondom CNV-detectie diagnostiek, hieronder vallen dus array-  
14 diagnostiek en CNV-detectie middels NGS-technieken. Met NGS-technieken kunnen tevens  
15 puntmutaties worden opgespoord, maar dat valt buiten deze richtlijn.

#### 16 *Vormen van CNV-detectie diagnostiek*

17 CNVs kunnen gedetecteerd worden middels array-diagnostiek en genoombrede NGS technieken.  
18 Afhankelijk van het gebruikte type array-platform wordt wel (SNP-array) of geen (array-CGH)  
19 haplotype-informatie verkregen. Haplotype-informatie kan een indicatie geven voor  
20 uniparentale disomie (UPD) en consanguiniteit. Indien ook de ouders worden onderzocht, kan  
21 tevens de parentale herkomst van de novo CNVs met SNP-array worden bepaald. Als  
22 nevenbevinding kan non-paterniteit worden vastgesteld.

#### 23 Array-CGH

24  
25 Bij array-based comparative genomic hybridization (array-CGH) wordt het DNA van een patiënt  
26 vergeleken met dat van gezonde personen. Verspreid over het hele genoom worden hiervoor  
27 tien- tot honderdduizenden meetpunten (kleine stukjes DNA = oligonucleotiden, probes)  
28 bekeken. Door het kwantitatief vergelijken van fluorescent gelabeld DNA van een patiënt, met  
29 fluorescent gelabeld DNA van gezonde controle personen, kan voor elk meetpunt  
30 (oligonucleotide/probe) bepaald worden of bij de patiënt het normale aantal kopieën aanwezig  
31 is. Als er één of meer kopieën te weinig (bij een deletie/loss) of te veel (bij een duplicatie/gain)  
32 zijn in het genomisch materiaal van de patiënt, dan leidt dit tot een respectievelijk verlaagd of  
33 verhoogd signaal van de betreffende array probes ten opzichte van de controle (Zwijnenburg,  
34 2014).

#### 35 SNP-array

36  
37 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) zijn (onschuldige) variaties in het genoom die steeds  
38 een enkele nucleotide betreffen en die kunnen verschillen tussen individuen. Bij SNP-arrays  
39 wordt een identieke procedure gehanteerd als bij de hierboven beschreven array-CGH. Vele  
40 honderdduizenden SNP probes bepalen de relatieve kopie aantallen van een patiënt ten  
41 opzichte van gezonde controles door het vergelijken van signalen, waardoor deleties en  
42 duplicaties kunnen worden opgespoord. Bij een SNP-array zijn de array probes echter zo  
43 gekozen dat er naast de informatie over de relatieve hoeveelheid DNA materiaal, ook informatie  
44 gegeven wordt over de SNP op deze positie. Op deze manier worden tienduizenden tot vele  
45 honderdduizenden SNPs verspreid over het genoom getypeerd. Deze SNP-typering (het  
46 haplotype) kan gebruikt worden als een interne bevestiging van een vastgestelde CNV, maar  
47 belangrijker, behalve deleties en duplicaties kunnen ook zogenaamde homozygote gebieden  
48 geïdentificeerd worden. In homozygote regio's wordt bij een grote serie van opeenvolgende  
49

1 SNPs steeds hetzelfde allel in tweevoud gemeten; op het chromosoom van maternale afkomst  
2 zijn de SNPs dan identiek aan de SNPs op het chromosoom van paternale afkomst. Deze  
3 homozygote gebieden worden ook wel regions of homozygosity (ROH) genoemd. De identificatie  
4 van veel grote gebieden van homozygotie is een aanwijzing voor verwantschap (consanguiniteit)  
5 tussen de ouders van de onderzochte patiënt. Homozygote gebieden groter dan >5-10Mb zijn  
6 zeer uitzonderlijk bij kinderen van ouders zonder bloedverwantschap (Wang, 2014). Grote ROHs  
7 beperkt tot één chromosoom duiden op de mogelijkheid van uniparentale disomie: de herkomst  
8 van beide chromosomen van een paar van één ouder. Verder kunnen ROHs richting geven aan  
9 verdere diagnostiek bij verdenking op een recessief ziektebeeld. Er zijn hulpmiddelen waarmee  
10 in ROH-gebieden gezocht kan worden naar Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) genen,  
11 die geassocieerd zijn met een specifiek fenotype (Wierenga, 2013).

12

### 13 Combinatie arrays

14 De laatste generatie arrays bevatten vaak een combinatie van probes die alleen de kopie  
15 aantallen bepalen (copy-number probes) én probes die kopie aantallen en SNP-  
16 typeringsinformatie genereren (SNP-probes). Deze combinatie zorgt voor een hoge resolutie met  
17 een gelijkmatige genomische dekking én haplotyperings informatie (Zwijnenburg, 2014).

18

### 19 CNV-detectie middels next generation sequencing

20 CNV-analyse kan ook worden verricht op de data verkregen met genoombrede NGS. Met NGS  
21 technieken worden de sequentievorgordes van miljoenen korte stukken DNA bepaald. Hoe vaker  
22 een sequentievorgorde van een specifiek DNA fragment wordt bepaald bij een NGS analyse, hoe  
23 betrouwbaarder deze data wordt beschouwd. Dit wordt de read-depth (sequentie diepte)  
24 genoemd.

25 Er zijn twee verschillende soorten NGS technieken: de sequentie analyse van kort unieke  
26 sequenties (short reads) en de paired-end analyse waarbij de sequentie volgorden worden  
27 bepaald aan weerszijden van een groter stuk DNA, waarbij de afstand tussen die gepaarde  
28 sequenties bekend is.

29

30 CNV-analyse op short-read data is gebaseerd op het vergelijken van de relatieve sequentie  
31 diepte ten opzichte van referentie data. In het geval van een chromosomale deletie, zal de  
32 relatieve sequentie diepte in de betreffende regio lager zijn ten opzichte van referentie data. Bij  
33 een duplicatie zal de relatieve sequentie diepte juist hoger zijn.

34

35 CNV-analyse op paired-end data is gebaseerd op het vaststellen van een verandering in de  
36 bekende afstand tussen de gepaarde sequenties. Door het meten van de grootte van de  
37 afstandsverandering kan worden bepaald welke deletie of duplicatie in het onderzochte DNA  
38 monster aanwezig is. Bovendien kunnen in de data van de paired-end analyses chromosomale  
39 afwijkingen zoals inserties, inversies of translocaties worden gedetecteerd aangezien dit ook  
40 leidt tot een verstoring van de op voorhand verwachte lengte en afstand van de read-pairs.

41

### 42 *Technische aspecten CNV-detectie diagnostiek*

#### 43 Aanvragen

44 Voor deze diagnostiek is DNA nodig. Dit kan uit verschillende weefsels verkregen worden. Meest  
45 gebruikt zijn perifeer bloed (EDTA), huid, vruchtwater en chorionvlokken. De aanvrager is  
46 verantwoordelijk voor het goed aanleveren van het juiste materiaal, alsmede voor de voor de  
47 interpretatie van de uitslag benodigde klinische informatie. Het laboratorium dient hiervoor  
48 eenduidige instructies op het aanvraagformulier te plaatsen.

49

## 1 Technische uitvoering

2 De kwaliteit van het onderzoek is de verantwoordelijkheid van de genetische laboratoria,  
3 verenigd in de Vereniging Klinische Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL) en dient  
4 minimaal te voldoen aan de internationale richtlijnen die hierover bestaan. Onafhankelijk van  
5 het gebuikte platform is de (rapportage)resolutie minimaal 200 kb (Vermeesch, 2012).

## 7 Interpretatie van de bevindingen

8 Ook de interpretatie van de bevindingen is de verantwoordelijkheid van de genetische  
9 laboratoria (VKGL), waarbij zij indien nodig klinisch genetici consulteren. Voor de interpretatie  
10 zijn klinische gegevens onontbeerlijk. Dit is de verantwoordelijkheid van de aanvrager.

12 Er zijn diverse publicaties waarin richtlijnen worden gegeven voor de interpretatie (Hehir-Kwa,  
13 2013; Palmer, 2014; Riggs, 2012; Srebniak, 2014) en tevens kan gebruik gemaakt worden van  
14 web-based databases (De Leeuw, 2012). Zie verder Hoofdstuk 6 over de mogelijke uitkomsten  
15 van CNV-detectie diagnostiek.

## 17 Uitslagrapportage

18 Het uitslagrapport dient te voldoen aan de internationale richtlijn, zoals getoetst middels  
19 External Quality Assessments (EQA) en beschreven in een publicatie van Claustres et al. (2014).

21 Belangrijk punt hierbij is de interpretatie en beschrijving van de gevonden CNVs, alsmede welke  
22 CNVs wel en niet in de uitslag dienen te worden vermeld. Uniformiteit in de manier van  
23 rapporteren van met name de bevindingen met onduidelijke klinische relevantie is wenselijk en  
24 dit heeft de aandacht van de VKGL. Welke bevindingen in de uitslag dienen te komen, is van  
25 primair belang voor de pre- en post-test counseling. Wat de aanvrager wil weten, bepaalt mede  
26 wat er in de uitslag hoort te komen. In hoofdstuk 6 wordt mede ingegaan op het belang van  
27 communicatie tussen laboratorium en aanvrager.

## 29 **Literatuur**

- 30 Claustres M, Kožich V, Dequeker E, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical,  
31 cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet* 2014;22(2):160-70.
- 32 De Leeuw N, Dijkhuizen T, Hehir-Kwa JY, et al. Diagnostic interpretation of array data using public databases and internet  
33 sources. *Hum Mutat* 2012;14. doi: 10.1002/humu.22049. [Epub ahead of print]
- 34 Gezondheidsraad. Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg. Den Haag: 6 mei 2014 [GR Nr. 2014/13].
- 35 Hehir-Kwa JY, Pfundt R, Veltman JA, et al. Pathogenic or not? Assessing the clinical relevance of copy number variants. *Clin*  
36 *Genet* 2013;84(5):415-21.
- 37 Palmer E, Speirs H, Taylor PJ, et al. Changing interpretation of chromosomal microarray over time in a community cohort  
38 with intellectual disability. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(2):377-85.
- 39 Riggs ER, Church DM, Hanson K, et al. Towards an evidence-based process for the clinical interpretation of copy number  
40 variation. *Clin Genet* 2012;81(5):403-12.
- 41 Srebniak MI, Diderich KE, Govaerts LC, Joosten M, Riedijk S et al. Types of array findings detectable in cytogenetic diagnosis:  
42 a proposal for a generic classification. *Eur J Hum Genet*. 2014 Jul;22(7):856-8.
- 43 Vermeesch JR, Brady PD, Sanlaville D, et al. Genome-wide arrays: quality criteria and platforms to be used in routine  
44 diagnostics. *Hum Mut* 2012;33(6):906-15.
- 45 Wang JC, Ross L, Mahon LW, et al. Regions of homozygosity identified by oligonucleotide SNP arrays: evaluating the  
46 incidence and clinical utility. *Eur J Hum Genet*. 2014. doi: 10.1038/ejhg.2014.153. [Epub ahead of print].
- 47 Wierenga KJ, Jiang Z, Yang AC, et al. A clinical evaluation tool for SNP arrays, especially for autosomal recessive conditions in  
48 offspring of consanguineous parents. *Genet Med* 2013;15(5):354-60.
- 49 Zwijnenburg PJG, Lakeman P, Pfundt R, et al. Namens de richtlijncommissie VKGN "Pre- en posttest counseling bij array  
50 diagnostiek". Detectie van submicroscopische chromosomale afwijkingen middels array diagnostiek: de  
51 meerwaarde en de valkuilen in de prenatale en postnatale diagnostiek. *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde*  
52 2014;82:3-18.

1 **Addendum bij Hoofdstuk 1 Overzicht van genetische afwijkingen die niet met array kunnen**  
2 **worden opgespoord**

- 3  
4
- 5 – gebalanceerde chromosoomherschikkingen:
    - 6 – translocaties, inserties, inversies;
  - 7 – afwijkingen die zo klein dat ze het signaal van onvoldoende naast elkaar gelegen probes  
8 beïnvloeden om gedetecteerd te worden (technische resolutie):
    - 9 – deleties en duplicaties onder detectiegrens;
  - 10 – afwijkingen die zo klein zijn dat ze niet boven de door het laboratorium vastgestelde  
11 kwaliteitsgrens uit komen (kwaliteitsresolutie):
    - 12 – minimaal aantal naast elkaar gelegen SNPs of oligo's met een afwijkende ratio dat  
13 reproduceerbaar kan worden vast gesteld;
  - 14 – laaggradige mozaïeken (deleties/duplicaties):
    - 15 – aanwezig in minder dan x% van het aantal cellen in het onderzochte weefsel, waarbij x  
16 afhangt van het gebruikte platform en analyse programma<sup>1</sup>;
    - 17 – weefsel specifieke mozaïcismen (bijvoorbeeld gonodaal mozaïcisme);
  - 18 – methylatie defecten / afwijkingen (epigenetische veranderingen);
  - 19 – regions of homozygosity door UPD of consanguiniteit in geval van gebruik oligo-array;  
20 echter een heterodisomie kan hiermee gemist worden, waardoor een moleculaire test bij  
21 blijvende verdenking geïndiceerd is;
  - 22 – triploidie in geval van gebruik oligo-array;
  - 23 – volledige tetraploïdiën (op oligo- of SNP array);
  - 24 – single- of oligo-basepaar veranderingen/puntmutaties zoals missense, nonsense, indels /  
25 frameshift mutaties;
  - 26 – aandoeningen als gevolg van repeat-expansie (zoals bij Fragiele X syndroom);
  - 27 – veranderingen van het mitochondriëel DNA;
  - 28 – deleties/duplicaties in gebieden waarin kopiën van stukken erfelijk materiaal zitten, LCR  
29 (low copy repeat) regio's;
- 30  
31

---

<sup>1</sup> Dit dient door het laboratorium bij de implementatie van het platform vastgelegd te worden en vermeld in elke uitslag.

## 1 **Hoofdstuk 2 Verantwoording**

### 4 **Autorisatiedatum en geldigheid**

5 Autorisatiedatum: 1 februari 2016

### 7 **Herziening**

8 Uiterlijk in 2020 bepaalt het bestuur van de Vereniging Klinische Genetica Nederland of deze  
9 richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te  
10 herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen  
11 aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

12  
13 De Vereniging Klinische Genetica Nederland is als houder van deze richtlijn de  
14 eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn  
15 deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de  
16 verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen  
17 binnen hun vakgebied.

### 19 **Initiatief en autorisatie**

20 Initiatief:

- 21 – Vereniging Klinische Genetica Nederland

23 Geautoriseerd door:

- 24 – Vereniging Klinische Genetica Nederland
- 25 – Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek
- 26 – Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- 27 – Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- 28 – Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- 29 – Beroepsvereniging van Professionals in Sociaal Werk
- 30 – Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties

### 32 **Doel en doelgroep**

33 *Doel*

34 Het doel van deze richtlijn is het komen tot een eenduidig beleid binnen Nederland ten aanzien  
35 van de pre- en post-test counseling bij genoombrede CNV-detectie diagnostiek in zowel de  
36 prenatale als postnatale setting. Hierbij dienen minimale kwaliteitscriteria geformuleerd te  
37 worden voor de counseling, het informed consent en het te gebruiken informatiemateriaal. Op  
38 basis van literatuuronderzoek, ethische en juridische overwegingen zullen daarbij landelijke  
39 keuzes gemaakt moeten worden waarbij de principes van “niet schaden” en “goed doen”  
40 zorgvuldig worden afgewogen, zonder voorbij te gaan aan de autonomie van de patiënt.  
41 Uiteindelijk moet het beleid transparant worden voor aanvragers en patiënten.

43 *Afbakening van de richtlijn*

44 De richtlijn betreft de volgende patiëntengroepen:

- 45 – prenataal: voornamelijk bij echoafwijkingen. Het gaat hierbij om een toenemend aantal  
46 onderzoeken, in 2012 waren dit er ongeveer 2000 (zie hoofdstuk 3 voor prenatale  
47 indicaties);
- 48 – postnataal: voornamelijk patiënten met aangeboren problemen, ontwikkelingsachterstand  
49 en/of gedragsproblemen. Daarnaast patiënten met fertiliteitproblemen en complexe

1           aandoeningen (bijvoorbeeld binnen de oncogenetica). Het gaat hierbij om 7500  
2           onderzoeken per jaar (waarvan 25% afwijkende uitslagen) (zie hoofdstuk 4 voor postnatale  
3           indicaties).

#### 4 5 *Buiten deze richtlijn valt:*

6 –       tumordiagnostiek voor leukemieën en lymfomen met array technieken;

7 Bij verhoogde kans op Down syndroom of trisomie 13/18 na eerste trimester screening wordt  
8 door sommige centra in plaats van *rapid aneuploidy detection* (RAD) middels MLPA of QF-PCR,  
9 laag-resolutie CNV-detectie diagnostiek toegepast. Laag-resolutie diagnostiek valt buiten het  
10 kader van deze richtlijn. Op basis van het snel veranderende landschap bij de prenatale  
11 screening (o.a. de invoering van de niet-invasieve prenatale test) zal hier in de toekomst mogelijk  
12 wel verandering in komen. Landelijk onderzoek hiernaar loopt.

#### 13 14 *Beoogde gebruikers van de richtlijn*

15 Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die counseling verrichten bij  
16 CNV-detectie diagnostiek.

#### 17 18 **Samenstelling werkgroep**

19 Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2013 een werkgroep en klankbordgroep ingesteld. De  
20 werkgroep bestond uit vertegenwoordigers van alle klinisch genetische centra en twee  
21 laboratoriumspecialisten klinische genetica. In de klankbordgroep hadden gynaecologen, een  
22 kinderarts, een (kinder)neuroloog en een maatschappelijk werker zitting. De werkgroepleden en  
23 klankbordgroepleden zijn door hun beroepsvereniging gemandateerd voor deelname. Daarnaast  
24 maakten vertegenwoordigers van de Vereniging Samenwerkende Ouder- en  
25 Patiëntenorganisaties (VSOP) en het Centre for Genome Diagnostics (CGD) alsmede een ethicus  
26 en een jurist deel uit van de klankbordgroep. De klankbordgroep heeft gedurende het  
27 ontwikkeltraject op verzoek van de werkgroep conceptteksten becommentarieerd.

28  
29 De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De  
30 werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

#### 31 32 **Belangenverklaringen**

33 De leden van de werkgroep en klankbordgroep hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste  
34 vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven,  
35 organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is  
36 navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties,  
37 belangen door middel van reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd  
38 onderzoek en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij het  
39 secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten. Een overzicht vindt u in de bijlage  
40 'Belangenverklaringen'.

#### 41 42 **Inbreng patiëntenperspectief**

43 Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door een afgevaardigde van de  
44 patiëntenvereniging in de klankbordgroep. Gedurende het ontwikkeltraject is advies en feedback  
45 gevraagd aan de VSOP als vertegenwoordiger van patiëntenverenigingen. De conceptrichtlijn is  
46 tevens voor commentaar voorgelegd aan de patiëntenvereniging.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49

## **Implementatie**

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Er is een implementatieplan opgesteld (zie bijlage 'Implementatieplan').

De richtlijn wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Ook is de richtlijn in te zien vanaf de website van de Richtlijndatabase ([www.richtlijndatabase.nl](http://www.richtlijndatabase.nl)).

## **Werkwijze**

### *AGREE*

Deze richtlijn is opgesteld aan de hand van het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit ([www.kwaliteitskoepel.nl](http://www.kwaliteitskoepel.nl)). Dit rapport is mede gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) (<http://www.agreetrust.org/>), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is voor de beoordeling van richtlijnen.

### *Knelpunteninventarisatie*

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Tevens zijn er tijdens een invitationale conferentie en schriftelijk knelpunten aangedragen door de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties, de Nederlandse Associatie voor Community Genetics en Public Health Genomics, het College voor Zorgverzekeringen, de Inspectie voor de Gezondheidszorg, de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra, Zorgverzekeraars Nederland en een ethicus. Een overzicht van aangedragen knelpunten is te vinden in de bijlage 'Knelpunten'.

### *Uitgangsvragen*

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld.

### *Zoeken literatuur*

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen in Medline (OVID) en in de databases van Guidelines International Network, Trip en van het National Guideline Clearinghouse (USA) en naar systematische reviews via Medline (OVID).

Er werd aanvankelijk aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies. Al snel bleek echter dat de uitgangsvragen zich niet leenden voor het opstellen van PICO vraagstellingen. Er werd per uitgangsvraag voor de onderbouwing wel zoveel mogelijk naar relevante literatuur gezocht. Bij de formulering van de aanbevelingen werd rekening gehouden met de mate waarin wetenschappelijke onderbouwing aanwezig was. De zoekverantwoording is te vinden in de bijlage 'Zoekverantwoording'.

### *Overwegingen*

Voor een aanbeveling zijn ook andere aspecten belangrijk, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische zaken. Voor de overwegingen is gebruik gemaakt van relevante publicaties

1 (onder andere consensus statements, reviews, juridisch kader) en de expertise van de  
2 werkgroepleden.

3

#### 4 *Formuleren van aanbevelingen*

5 De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op de beschikbare  
6 literatuur en de overwegingen.

7

#### 8 *Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)*

9 Bij de ontwikkeling van de richtlijn is rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle  
10 aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie,  
11 communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die  
12 relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van  
13 de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag.

14

#### 15 *Indicatorontwikkeling*

16 Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werden er interne kwaliteitsindicatoren  
17 ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Zie bijlage  
18 'Indicatoren'.

19

#### 20 *Kennislacunes*

21 Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk  
22 onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader/vervolg onderzoek staat in  
23 de bijlage 'Kennislacunes'.

24

#### 25 *Commentaar- en autorisatiefase*

26 De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen, de  
27 klankbordgroepleden en de genodigden voor de invitational conference voorgelegd voor  
28 commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar  
29 aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld  
30 door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke)  
31 verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

32

#### 33 *Juridische betekenis van richtlijnen*

34 Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar bevatten inzichten en aanbevelingen om  
35 kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn  
36 op 'optimale zorg voor de gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners  
37 op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de  
38 richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Afwijkingen van  
39 de richtlijn dienen altijd beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

40

41

## 1 Hoofdstuk 3 Prenatale indicaties

### 4 Uitgangsvraag

5 Wanneer is CNV-detectie diagnostiek prenataal geïndiceerd?

### 8 Inleiding

9 CNV-detectie diagnostiek of array-CGH binnen de prenatale diagnostiek vindt meestal plaats  
10 middels SNP array en heeft als doel de detectie van (sub) microscopische chromosomale  
11 veranderingen (CNVs) bij het ongeboren kind om bijvoorbeeld een diagnostische verklaring te  
12 vinden voor echografisch vastgestelde afwijkingen. Deze richtlijn richt zich expliciet op CNV-  
13 detectie diagnostiek met een minimale resolutie van 200 kb (Vetro, 2012)

14 Het doel van prenatale diagnostiek in algemene zin is om:

- 15 a) ouders met een verhoogd (genetisch) risico te informeren over de aan- of afwezigheid van
- 16 aangeboren, familiale en/of erfelijke aandoeningen;
- 17 b) bij het vaststellen van echoscopische afwijkingen tijdens de zwangerschap zo vroeg en
- 18 volledig mogelijk informatie te geven over de te verwachten aard, ernst en
- 19 behandelingsmogelijkheden van de vastgestelde afwijking(en).
- 20
- 21

22 Ouders krijgen aldus de gelegenheid om een keuze te maken over het al dan niet voortzetten  
23 van de zwangerschap. Als wordt besloten de zwangerschap voort te zetten, kunnen zij zich  
24 voorbereiden op de geboorte van een kind met afwijkingen, waarbij afspraken kunnen worden  
25 gemaakt over het beleid tijdens de zwangerschap, de baring en na de geboorte van het kind.

26 Bij prenataal onderzoek wordt onderscheid gemaakt tussen niet-invasief onderzoek en invasief  
27 onderzoek.

- 28 – Tot de niet-invasieve prenatale testen behoort echo-onderzoek tijdens de zwangerschap
- 29 (NVOG, 2000), foetale geslachtsbepaling en de niet-invasieve prenatale test (NIPT). NIPT is
- 30 de niet-invasieve prenatale test op maternaal bloed voor downsyndroom, trisomie 13 en
- 31 18 (Schipper, 2014).
- 32 – Invasieve prenatale diagnostiek ten behoeve van een klinisch-genetische vraagstelling
- 33 omvat onderzoek aan materiaal dat is afgenomen van het ongeboren kind, hetzij
- 34 chorioncellen door middel van een vlokcentest, hetzij amnioncellen door middel van een
- 35 vruchtwaterpunctie of bloedcellen door middel van een cordocentese.
- 36
- 37

38 Binnen de invasieve prenatale diagnostiek kan CNV-detectie diagnostiek ingezet worden om:

- 39 1. een diagnostische verklaring aan te tonen voor prenataal echografisch vastgestelde
- 40 afwijkingen bij het ongeboren kind:
  - 41 a. door middel van het vaststellen van een pathogene (micro)deletie of (micro)duplicatie
  - 42 of het vaststellen van UPD van een regio met bekend imprintingseffect;
  - 43 b. door middel van het vaststellen van homozygote regio's bij het ongeboren kind die
  - 44 kunnen helpen bij de zoektocht naar een eventuele recessieve aandoening
  - 45 (bijvoorbeeld bij consanguine ouders).
- 46 2. aan te tonen of er sprake is van een chromosomaal gebalanceerde dan wel
- 47 ongebalanceerde situatie bij het nageslacht van dragers van een gebalanceerde
- 48 chromosoomafwijking (translocatie, inversie of insertie).
- 49

1 Tot voor kort was het in de meeste academische centra in Nederland niet standaard om als  
2 eerste test CNV-detectie diagnostiek in te zetten bij echografische afwijkingen indien een  
3 zwangere kiest voor invasieve prenatale diagnostiek. In het algemeen wordt eerst Rapid  
4 Aneuploidie Diagnostiek (RAD) uitgevoerd, middels bijvoorbeeld MLPA of QF-PCR, om na te gaan  
5 of bij het ongeboren kind sprake is van trisomie 13, 18 of 21 of een aneuploidie van de  
6 geslachtschromosomen. De meeste centra bieden vervolgens als tweede stap standaard array  
7 diagnostiek aan. Dit hoofdstuk gaat in op de vraag wanneer in ieder geval CNV-detectie  
8 diagnostiek prenataal geïndiceerd is.

9  
10 Gezien de aard van het onderzoek (er wordt naar het hele genoom gekeken en niet gericht naar  
11 een specifieke regio of aandoening) is er een kans van 1 tot 2% op nevenbevindingen (De Jong,  
12 2013). Er moet daarom een zorgvuldige afweging gemaakt worden tussen het nut (de kans op  
13 een diagnose) en de negatieve effecten van eventuele nevenbevindingen conform het advies  
14 van de Gezondheidsraad omtrent nevenbevindingen in de diagnostiek (Gezondheidsraad, 2014).  
15 Indien er (sterke) aanwijzingen zijn voor een specifiek syndroom, kan gerichte DNA-diagnostiek  
16 parallel aan de CNV-detectie diagnostiek ingezet worden (i.v.m. tijdsdruk), terwijl in sommige  
17 situaties (bv. bij evidente skeletdysplasie) CNV-detectie diagnostiek achterwege kan blijven.

### 18 19 **Zoeken en selecteren**

20 Zie Hoofdstuk 2 Zoeken literatuur. Voor deze vraag is er gezocht naar gepubliceerde  
21 wetenschappelijke studies die de opbrengst van CNV-detectie diagnostiek per echoafwijking  
22 onderzochten.

### 23 24 25 **Samenvatting literatuur**

26 Hillman et al. (2013) geven een overzicht van onderzoeken waarbij prenatale diagnostiek  
27 middels array-CGH wordt vergeleken met klassieke karyotypering bij een structurele  
28 echoafwijking. Uit deze meta-analyse van 17 onderzoeken bleek dat met CNV-detectie  
29 diagnostiek gemiddeld 10% (95% BI: 7,90-12,50%) extra klinisch relevante bevindingen  
30 opgespoord werden ten opzichte van conventioneel chromosomenonderzoek (karyotypering). Er  
31 was echter sprake van statistisch significante heterogeniteit tussen de studies ( $p < 0,01$ ).

32  
33 Wapner et al. (2012) differentieert de resultaten naar indicatie en komt tot de conclusie dat bij  
34 de indicatie “echo-afwijking(en)” in 6% van de gevallen prenataal een significante CNV afwijking  
35 wordt aangetoond (bij eerder aangetoond normaal karyogram) en in 1,7% van de gevallen blijkt  
36 een (potentieel) significante afwijking te worden aangetoond als de indicatie “maternale  
37 leeftijd” of “verhoogd risico bij de combinatietest” is, waarvan 0,5% een zeker pathogene  
38 bevinding betreft. Hierbij moet worden opgemerkt dat de verwachte opbrengst van de CNV-  
39 detectie diagnostiek in de huidige setting iets hoger zal zijn, omdat de CNV detectie diagnostiek  
40 niet meer vooraf gegaan wordt door een volledige karyotypering, maar ‘alleen’ door Rapid  
41 Aneuploidie Detectie (RAD) van trisomie 13, 18 en 21 of een aneuploidie van de  
42 geslachtschromosomen. Microscopische ongebalanceerde chromosoomtranslocaties die  
43 voorheen met karyotypering werden vastgesteld, zullen nu met de CNV-detectie diagnostiek  
44 worden geïdentificeerd.

45  
46 In de studie van de Wit et al. (2014) wordt voor enkele echoafwijkingen beschreven wat de  
47 opbrengst is van CNV-detectie diagnostiek (de Wit, 2014). Echter, de meeste deletie- en  
48 duplicatie syndromen presenteren zich niet met slechts één of meer karakteristieke

1 echoafwijkingen en kunnen vaak zelfs in het geheel geen prenataal zichtbare echoafwijkingen  
2 geven (Fruhman, 2010).

3  
4

## 5 **Overwegingen**

### 6 *Indicaties voor prenatale invasieve diagnostiek*

7 In de huidige prenatale zorg wordt in de regel niet direct gekozen voor invasieve prenatale  
8 chromosoomdiagnostiek. Uitzondering hierop vormen zwangerschappen waar een sterk  
9 verhoogde kans bestaat op een ongebalanceerd chromosomenpatroon door dragerschap van  
10 een gebalanceerde chromosoomverandering of bekende pathogene CNV bij één van de  
11 aanstaande ouders of bij een eerder kind. Middels niet-invasieve prenatale screening in het  
12 eerste trimester van de zwangerschap (zie achtergrondinformatie in addendum bij dit  
13 hoofdstuk) en/of structureel echo-onderzoek bij 20 weken zwangerschap, kunnen zwangere  
14 vrouwen geïdentificeerd worden voor wie invasieve prenatale diagnostiek geïndiceerd is.

15

16 Invasieve prenatale diagnostiek wordt in de meeste centra gestart met een gericht RAD  
17 onderzoek naar trisomie 13, 18 en 21 en aneuploidieën van de geslachtschromosomen, voordat  
18 wordt overgegaan op CNV-detectie diagnostiek. Dit wordt gedaan omdat met RAD de meest  
19 voorkomende chromosoomafwijkingen relatief snel gericht worden opgespoord. Dit is dus een  
20 relatief snelle vorm van diagnostiek die aansluit bij de aanbeveling van de Gezondheidsraad om  
21 zo gericht mogelijke diagnostiek aan te bieden om hiermee de kans op nevenbevindingen te  
22 vermijden (Dondorp, 2010; Gezondheidsraad, 2014; Ploem, 2014; van El, 2013).

23 Indien de primaire indicatie voor invasieve diagnostiek een verhoogde kans is op trisomie 13, 18  
24 of 21, dan wordt in de meeste centra in Nederland in eerste instantie alleen een gericht RAD  
25 onderzoek uitgevoerd. In een aantal centra wordt aansluitend een CNV-detectie onderzoek  
26 aangeboden. Sinds kort wordt bij een verhoogde kans op trisomie 13, 18 of 21 na 1<sup>e</sup> trimester  
27 screening, de zwangere de keus van NIPT of een invasieve test met RAD voor gelegd. Onderzoek  
28 naar de positief voorspellende waarde van de NIPT loopt nog en is nog onduidelijk voor  
29 afwijkingen anders dan trisomie 21. Met de NIPT is het in theorie technisch mogelijk om ook  
30 andere aneuploidieën (dan trisomie 13, 18 en 21) of grotere chromosomale onbalans (> 10Mb)  
31 op te sporen. In een aantal centra is ervoor gekozen om hier wel naar te kijken, terwijl andere  
32 centra ervoor gekozen hebben alleen naar trisomie 13, 18 en 21 te kijken. Hierdoor is er bij een  
33 verhoogd risico op trisomie 13, 18 en 21 bij de eerste trimester screening (combinatietest) geen  
34 consensus t.a.v. het vervolgleid: enkel RAD of sowieso CNV-detectie bij invasieve diagnostiek.  
35 Landelijk onderzoek hiernaar loopt nog.

36

37

### 38 *Indicaties voor prenatale invasieve CNV-detectie diagnostiek*

39 Samengevat zijn er twee groepen indicaties voor prenatale CNV-detectie diagnostiek:

- 40 – een verhoogde kans op een ongebalanceerd chromosomenpatroon door dragerschap van  
41 een gebalanceerde chromosoomverandering of bekende pathogene CNV bij één van de  
42 aanstaande ouders of bij een eerder kind;
- 43 – het voorkomen van echoafwijkingen bij het ongeborn kind.

44 Het toepassen van CNV-detectie bij de indicatie verhoogde kans op trisomie 13, 18 of 21 als  
45 alternatieve keuze voor NIPT is zoals gezegd nog onderwerp van onderzoek.

46

47 De commissie heeft er expliciet voor gekozen om geen exacte en gedetailleerde lijst op te nemen  
48 met echoafwijkingen waarvoor CNV-detectie diagnostiek geïndiceerd is, omdat een dergelijke  
49 lijst nooit volledig kan zijn. Voorbeelden van echoafwijkingen waarbij CNV-detectie diagnostiek

1 overwogen kan worden (na normale RAD) zijn: een verdikte nekplooi (NT  $\geq$  3,5 mm), verhoogde  
2 hoeveelheid nekoedeem bij 20 weken ( $\geq$  6,0 mm), structurele afwijkingen aan de organen of  
3 hersenen, skeletafwijkingen, foetale akinesie, hydrops foetalis en ernstige IUGR (intrauterine  
4 growth restriction) met normale placentaire flows.

5  
6 Daarnaast kan een combinatie van meerdere soft markers een reden zijn voor nadere  
7 diagnostiek. Soft markers zijn per definitie varianten van normaal, die in verhoogde frequentie  
8 voorkomen bij ongeboren kinderen met een onderliggende afwijking. Voor de definitie en het  
9 beleid rond soft markers, zie de NVOG richtlijn "Indicaties voor prenatale diagnostiek" (2000).

## 12 **Aanbeveling**

Overweeg invasieve prenatale CNV-detectie diagnostiek indien er sprake is van:

- echografische afwijkingen, bij voorkeur na een normale uitslag van de *rapid aneuploidie detectie* (RAD) analyse van chromosoom 13, 18, 21, X en Y;
- een eerder geboren kind of een ouder met een bewezen pathogene CNV;
- een ouder met een gebalanceerde chromosoomverandering (translocatie, inversie of insertie), die kan leiden tot een klinisch relevante CNV bij het ongeboren kind.\*

*\*Als een ouder drager is van een Robertsoniaanse translocatie dan kan bij gebruik van SNP-array ook een indicatie verkregen worden van UPD14 of UPD15. Echter een heterodisomie kan hiermee gemist worden, waardoor een moleculaire test bij blijvende verdenking geïndiceerd is.*

## 15 **Literatuur**

- 13  
14  
15 de Jong A, Dondorp WJ, Macville MV, de Die-734 Smulders CE, van Lith JM, de Wert GM. Microarrays as a diagnostic tool in  
16 prenatal screening strategies: ethical reflection. Human genetics. 2013.  
17 de Wit MC, Srebniak MI, Govaerts LC, Van Opstal D, Galjaard RJ, Go AT. Additional value of prenatal genomic array testing in  
18 fetuses with isolated structural ultrasound abnormalities and a normal karyotype: a systematic review of the  
19 literature. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;43(2):139-46.  
20 Dondorp W, De Wert G. Het duizend dollar genoom: een ethische exploratie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2010.  
21 Fruhman G, Van den Veyver I. Applications of array comparative genomic hybridization in obstetrics. Obstet gynecol Clin  
22 North Am 2010;37:71-85.  
23 Gezondheidsraad. Prenatale screening: Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag:  
24 Gezondheidsraad; 2001. Report no.: 2001/11. ISBN 90-5549-374-0.  
25 Gezondheidsraad. Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg. Den Haag: Gezondheidsraad; 6 mei 2014. GR Nr.  
26 2014/13.  
27 Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic  
28 review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;41(6):610-20.  
29 NVOG. Richtlijn Indicaties voor prenatale diagnostiek. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie;  
30 2000 Jan. 6 p. Report no.: 28.  
31 Ploem C, Dondorp W, de Wert G, et al. Invoering van 'next generation sequencing' in de zorg. Ned Tijdschr Geneeskd  
32 2014;158:A6757  
33 Schippers EI. Niet Invasieve Prenatale Test en andere prenatale testen. Den Haag: brief van de Minister van  
34 Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 28 maart 2014. Kenmerk: 354834-119064-Z.  
35 Van El CG, Cornel MC, Borry P, et al. Whole-genome sequencing in health care. Recommendations of the European Society  
36 of Human Genetics. Eur J Hum Genet 2013;21(6):580-4Vetro A, Bouman K, Hastings R, et al. The introduction of  
37 arrays in prenatal diagnosis: a special challenge. Hum Mutat 2012;33(6):923-9.  
38 Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. N Eng J Med  
39 2012;367(23):2175-84.  
40  
41

1 **Addendum bij hoofdstuk 3 Achtergrondinformatie over de huidige setting van prenatale**  
2 **screening in Nederland**

3

4

5 In Nederland wordt aan alle zwangeren, ongeacht de leeftijd, een 1<sup>e</sup> trimester combinatietest  
6 aangeboden en structureel echografisch onderzoek bij een zwangerschapstermijn van 20 weken,  
7 vastgelegd conform de Wet Bevolkings Onderzoek (WBO) (Gezondheidsraad, 2001). De  
8 combinatietest bestaat uit een maternaal bloedonderzoek van de zwangerschapshormonen vrij-  
9 bèta-hCG en PAPP-A en een echoscopische nekplooiemeting (NT-meting) rond 11 tot 13 weken  
10 amenorroedeuur. Middels een kansberekeningsprogramma geeft dit een kans (en dus géén  
11 zekerheid) op de meest frequente aneuploidieën, te weten Down syndroom (trisomie 21),  
12 Edwards syndroom (trisomie 18) en Patau syndroom (trisomie 13). Bij een verhoogde kans  
13 (hoger dan of gelijk aan 1 op 200) kan direct gekozen worden voor invasieve prenatale  
14 diagnostiek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie), of eerst gekozen worden voor een niet-  
15 invasieve prenatale test (NIPT). Bij de vlokkentest of vruchtwaterpunctie zal eerst middels een  
16 RAD analyse (MLPA of QF-PCR) gekeken worden naar de aanwezigheid van trisomie 21, 18 of 13  
17 of een aneuploidie van de geslachtschromosomen. Indien met RAD onderzoek een trisomie 21 of  
18 trisomie 13 wordt aangetoond, dan volgt microscopische karyotypering ter uitsluiting (of  
19 aantonen) van een translocatie (d.i. een erfelijke vorm van bijvoorbeeld downsyndroom).. Bij  
20 een NIPT test wordt foetaal (placentair) DNA in de maternale circulatie onderzocht op  
21 aanwezigheid van trisomie 21, 18 of 13. Indien de NIPT positief is kan alsnog gekozen worden  
22 voor invasieve prenatale diagnostiek (vruchtwaterpunctie) ter bevestiging van de niet-invasieve  
23 diagnose met RAD. Indien de diagnose in vruchtwater wordt bevestigd, volgt daarna een  
24 volledige karyotypering voor het eventueel opsporen van een erfelijke vorm van bijvoorbeeld  
25 trisomie 21 (translocatie). Indien bij de vlokkentest of vruchtwaterpunctie geen trisomie 21, 18  
26 of 13 of aneuploidie van de geslachtschromosomen wordt aangetoond, kan er een indicatie  
27 bestaan voor vervolgonderzoek middels CNV-detectie diagnostiek.

28

## 1 **Hoofdstuk 4 Postnatale indicaties**

### 4 **Uitgangsvraag**

5 Wanneer is CNV-detectie diagnostiek postnataal geïndiceerd?

### 8 **Inleiding**

9 CNV-detectie diagnostiek heeft als doel de detectie van microscopische kopieveranderingen  
10 (CNVs) met een minimal resolutie van 200kb en een causale relatie tot de kliniek van een  
11 patiënt. In de postnatale setting wordt deze diagnostiek aangeboden aan een brede groep  
12 patiënten met een ontwikkelingsachterstand, aangeboren afwijkingen, gedragsproblematiek of  
13 een combinatie hiervan.

14  
15 Daarnaast wordt CNV-detectie diagnostiek aangeboden bij onverklaarde perinatale sterfte en  
16 complexe oncologie (Kooper, 2014; Ledig, 2010a; Krepischi, 2012). Een genetische diagnose is  
17 belangrijk voor patiënt en familie. Het vaststellen van een oorzaak heeft implicaties voor  
18 behandeling- of screeningsmogelijkheden, geeft inzicht in het ziekteverloop en de prognose en  
19 geeft duidelijkheid over een eventueel herhalingsrisico.

20  
21 Gezien de aard van het onderzoek (er wordt naar het hele genoom gekeken en niet gericht naar  
22 een specifieke regio of aandoening) is er een kans op nevenbevindingen. Er moet daarom een  
23 zorgvuldige afweging gemaakt worden tussen het nut (de kans op een diagnose) en de negatieve  
24 effecten van eventuele nevenbevindingen conform het advies van de Gezondheidsraad omtrent  
25 nevenbevindingen in de diagnostiek. Indien er (sterke) aanwijzingen zijn voor een bepaald  
26 syndroom, waarbij gerichte DNA-diagnostiek mogelijk is, zal in eerste instantie deze gerichte  
27 diagnostiek plaatsvinden en vervalt de indicatie voor CNV-detectie diagnostiek  
28 (Gezondheidsraad, 2014).

### 31 **Zoeken en selecteren**

32 Zie Hoofdstuk 2 Zoeken literatuur. Voor deze vraag is er gezocht naar gepubliceerde  
33 wetenschappelijke studies die de opbrengst van array diagnostiek per klinisch kenmerk  
34 (indicatie) onderzochten.

### 37 **Samenvatting literatuur**

38 Er zijn twee overzichtsartikelen geraadpleegd, waarbij naar onderzoeken is gekeken uit  
39 verschillende diagnose groepen (Hochstenbach, 2011; Miller, 2010). Slechts in specifieke  
40 gevallen is het mogelijk om per klinisch kenmerk een diagnose opbrengst te deduceren,  
41 aangezien het merendeel van de patiënten een combinatie van klinische kenmerken laat zien. In  
42 die gevallen, waarbij ook CNV-detectie diagnostiek is gedaan bij patiënten met een geïsoleerde  
43 vorm van een klinisch kenmerk, zien we een duidelijk lagere diagnostische opbrengst bij de  
44 geïsoleerde casus dan bij patiënten met een syndromale presentatie van dat klinische kenmerk.  
45 Zo worden duidelijk minder CNVs gevonden bij patiënten met een geïsoleerde structurele  
46 hartafwijking (3,6%) dan bij patiënten met een syndromale aangeboren hartafwijking (19%)  
47 (Breckpot, 2011). Hetzelfde geldt voor patiënten met een op zichzelf staande autisme  
48 spectrumstoornis (10%) ten opzichte van een autisme spectrum stoornis in het kader van een  
49 syndroom (20%) (Hochstenbach, 2011). In het algemeen geldt dat de aanwezigheid van

1 meerdere klinische kenmerken de kans op het vinden van een causale oorzaak middels CNV-  
2 detectie diagnostiek vergroot.

3 De globale diagnostische opbrengst bij de totale groep patiënten met aangeboren afwijkingen  
4 en/of ontwikkelingsachterstand ligt tussen de 15 en 20%. Wanneer gekeken wordt hoe vaak een  
5 dergelijke genetische diagnose gevonden wordt die tevens direct effect heeft op het klinisch  
6 beleid voor patiënt en familie dan geldt een percentage positieve opbrengst van 7% (Riggs,  
7 2014). Uit onderzoek is gebleken dat het percentage nevenbevindingen bij deze patiëntengroep  
8 klein is, namelijk kleiner dan 1% (Ahn, 2013, Pichert, 2011) (zie verder hoofdstukken 6 en 8).

9  
10 Op grond van bovenstaande lijkt CNV-detectie diagnostiek bij alle patiënten met  
11 ontwikkelingsachterstand en/of (een combinatie van) aangeboren afwijkingen gerechtvaardigd.  
12 In het addendum bij dit hoofdstuk worden voorbeelden gegeven van klinische kenmerken die  
13 een indicatie kunnen zijn voor CNV-detectie diagnostiek.

14  
15

### 16 **Overwegingen**

17 Hieronder worden kort de belangrijkste groepen indicaties besproken. Daarbij geldt voor alle  
18 indicaties het volgende: indien er op basis van de combinatie van afwijkingen en/of de familie-  
19 anamnese een verdenking is op een monogene oorzaak voor de problematiek dan verdient het  
20 aanbeveling eerst gerichte DNA-diagnostiek in te zetten (Gezondheidsraad, 2014).

21

#### 22 *Verstandelijke beperking en andere neurologische problemen*

23 De meest voorkomende indicatie voor het aanvragen van CNV-detectie diagnostiek is een  
24 verstandelijke beperking (IQ<70), al dan niet in combinatie met bijzondere uiterlijke kenmerken  
25 (dysmorfieën) en/of orgaanafwijkingen. Verschillende studies hebben aangetoond dat CNV-  
26 detectie diagnostiek de eerste keus is (boven bijvoorbeeld karyotypering of FISH-onderzoek) als  
27 methode van genoombrede diagnostiek bij verstandelijke beperking. De opbrengst is hierbij  
28 onder andere afhankelijk van de definitie van verstandelijke beperking. De meeste studies  
29 rapporteren een opbrengst tussen de 15 en 20% voor deze groep patiënten (Miller, 2010;  
30 Michelson, 2011; Schaaf, 2011; Tzetis, 2012; Taylor, 2010; Mannik, 2011; Hochstenbach, 2011;  
31 Ellison, 2013).

32

33 Andere onverklaarde neurologische problemen, zoals moeilijk behandelbare epilepsie, kunnen  
34 ook een indicatie zijn voor CNV-detectie diagnostiek. Uit literatuuronderzoek blijkt dat bij 3 tot  
35 4% van de patiënten met gegeneraliseerde epilepsie een causale of bijdragende CNV wordt  
36 gevonden (Hochstenbach, 2011). Ook hierbij geldt dat wanneer dergelijke neurologische  
37 problematiek in combinatie met andere kenmerken, zoals verstandelijke beperking of  
38 aangeboren afwijkingen, voorkomt de opbrengst hoger ligt dan wanneer sprake is van een  
39 geïsoleerd neurologisch beeld (Helbig, 2014; Grayton, 2012; Striano, 2012).

40

41 Een bewegingsstoornis, waaronder dyskinesie, chorea en myoclonieën, is vooral in combinatie  
42 met andere neurologische of gedragsproblematiek een indicatie voor CNV-detectie diagnostiek  
43 (Dale, 2012). Geïsoleerde dystonie heeft echter meestal een monogene oorzaak (Lohmann,  
44 2013), waarvoor gerichte diagnostiek wordt aanbevolen (bijv. een dystonie-specifiek genpanel of  
45 whole genome sequencing met dystonie-filter). Het percentage causale CNVs bij (andere)  
46 geïsoleerde bewegingsstoornissen is niet bekend.

47

48

49

## 1 *Gedrags- en psychiatrische problemen*

2 De groep patiënten met neuropsychiatrische problematiek is heterogeen. Het zijn patiënten met  
3 autismespectrumstoornissen, ADHD of psychiatrische ziektebeelden als schizofrenie, waarbij de  
4 neuropsychiatrische problematiek vaak aanwezig is in combinatie met andere verschijnselen,  
5 zoals ontwikkelingsachterstand, verstandelijke beperking of verschillende dysmorfe kenmerken.  
6 Een erfelijke component is zeker aanwezig (Franke, 2009; Cross-Disorder Group of the  
7 Psychiatric Genomics Consortium, 2013; Heil, 2013). Opvallend is dat dezelfde of overlappende  
8 CNVs worden gevonden voor de verschillende gedrags- en psychiatrische ziektebeelden, duidend  
9 op een gedeelde risicofactor of gedeelde onderliggende pathologie (Williams, 2010; Ramos-  
10 Quiroga, 2014; Hochstenbach, 2011). Een samenvatting van de gepubliceerde literatuur wijst op  
11 een hoger aantal, grotere CNVs bij patiënten ten opzichte van controles (Williams, 2010; Ramos-  
12 Quiroga, 2014; Georgieva, 2014). Daarbij is elke beschreven individuele CNV zeldzaam en  
13 aanwezig in minder dan 1% van alle casus. Aangezien veel van deze CNVs ook worden gevonden  
14 in niet aangedane controles lijkt tevens sprake van incomplete penetrantie. CNV-detectie  
15 diagnostiek is daarom uitdrukkelijk niet bedoeld om de diagnose te stellen, maar kan helpen in  
16 het vaststellen van een mogelijke erfelijke bijdrage (Heil, 2013).

17  
18 Met name een combinatie van neurologische problematiek en andere kenmerken is een  
19 indicatie voor CNV-detectie diagnostiek. Hochstenbach et al. (2011) maken onderscheid tussen  
20 autisme in het kader van een syndroom en geïsoleerd autisme met een diagnostische opbrengst  
21 van respectievelijk 20% en 10%. Volgens een review van Heil et al. (2013) wordt 7 tot 20% van de  
22 in de literatuur beschreven casus met een autisme spectrumstoornis verklaard door te  
23 detecteren CNVs. Voor patiënten met schizofrenie wordt een percentage causale CNVs verwacht  
24 van 5% tot 8% (Hochstenbach, 2011; Georgieva, 2014). Bij patiënten met ADHD zijn geen CNVs  
25 gevonden die specifiek gerelateerd zijn aan ADHD alleen (Ramos-Quiroga, 2014). Wel is ook hier  
26 overlap met CNVs gerelateerd aan schizofrenie en autisme en is het percentage causale CNVs  
27 groter wanneer ook sprake is van bijvoorbeeld een ontwikkelingsachterstand (Williams, 2010).  
28 De rol van (de novo) CNVs bij het ontstaan van bipolaire stoornissen lijkt klein (Hochstenbach,  
29 2011; Georgieva, 2014). Een bipolaire stoornis is derhalve geen goede indicatie voor CNV-  
30 detectie diagnostiek.

31  
32 Concluderend verdient het aanbeveling om terughoudend te zijn met het verrichten van CNV-  
33 detectie diagnostiek bij geïsoleerde (milde) neuropsychiatrische problematiek, omdat de  
34 opbrengst hierbij vaak niet klinisch relevant blijkt. Wanneer er echter bijkomende problematiek  
35 is, is er wel een indicatie voor CNV-detectie diagnostiek.

## 36 37 *Aangeboren afwijkingen*

38 Een combinatie van aangeboren afwijkingen in meerdere organen of een orgaanafwijking in  
39 combinatie met andere problematiek (zoals groeiachterstand, dysmaturiteit of microcefalie) of  
40 meerdere dysmorphieën is zeker een indicatie voor CNV-detectie diagnostiek (Lu, 2008). De  
41 opbrengst hangt hierbij sterk af van de aard van de afwijkingen. Bij een geïsoleerde aangeboren  
42 afwijking is de kans op een onderliggende chromosomale oorzaak meestal niet hoog. In de  
43 neonatale situatie is men echter niet geïnformeerd over de ontwikkeling van het kind of is de  
44 klinische presentatie (nog) aspecifiek.

45  
46 In een tweetal studies wordt bij patiënten met meerdere aangeboren afwijkingen overall in 17  
47 tot 20% een pathogene CNV gevonden (Lu, 2008; Ming, 2006). Ook wanneer in de neonatale  
48 setting sprake is van een ogenschijnlijk geïsoleerde aangeboren orgaanafwijking, zoals een  
49 structurele hartafwijking, kan CNV-detectie diagnostiek zeker overwogen worden en bijdragen

1 aan het tijdig stellen van een syndromale diagnose (Erdogan, 2008). Bij neonaten met een  
2 congenitale hartafwijking wordt in meer dan 20% van de gevallen een pathogene CNV gezien  
3 (Bachman, 2013; Lu, 2008).

#### 4 *Groeistoornis*

5 Als voorbeelden van groeistoornissen worden hieronder kleine lengte en hemihypertrofie  
6 besproken.

#### 7 Kleine lengte

8  
9 Bij een geïsoleerde kleine lengte (kleiner dan -2,5 SD) en onder de onderste grens van de THR  
10 (target height range) dienen eerst veel voorkomende oorzaken voor een kleine lengte te worden  
11 uitgesloten conform de daarvoor opgestelde NVK Richtlijn “Kleine Lengte” (2008). Indien sprake  
12 is van een proportionele kleine lengte met dysmorphe kenmerken (zonder duidelijk klinisch  
13 syndroom en bij meisjes na uitsluiten turnersyndroom) kan CNV-detectie diagnostiek worden  
14 overwogen. In geval van disproportionele kleine lengte kan CNV-detectie overwogen worden als  
15 short stature homeobox (SHOX)-analyse en een skeletstatus niet tot een diagnose leiden (Kant  
16 2003; 2014). Met name als naast een kleine lengte ook andere klinische problemen spelen, is  
17 CNV-detectie diagnostiek een zinvolle aanvulling (Van Duyvenvoorde, 2014).

#### 18 Hemihypertrofie

19  
20 De aanwezigheid van hemihypertrofie, een eenzijdige groei­afwijking (hypertrofie) van één of  
21 meerdere delen van het lichaam, kan duiden op een onderliggende chromosomale mozaïek. Als  
22 voorbeeld hiervan: Beckwith-Wiedemann syndroom kan in circa 20% van de gevallen verklaard  
23 worden door een somatische mozaïek uniparentale disomie (UPD) 11p15. Bij verdenking op een  
24 chromosomale mozaïek en/of UPD gaat de voorkeur uit naar een op SNPs gebaseerde array,  
25 omdat deze techniek beter in staat is om chromosomale mozaïeken te detecteren en als enige in  
26 staat is om UPD aan te tonen (dit laatste kan met een array-CGH niet). Bij het constateren van  
27 hemihypertrofie dienen echter eerst andere veel voorkomende oorzaken te zijn uitgesloten  
28 (Shuman, 2010; Begemann, 2012).

#### 29 *Onverklaarde Perinatale sterfte en IUVD (zwangerschapsduur >16 weken) met of zonder* 30 *aangeboren afwijkingen*

31 De meest voorkomende chromosomale oorzaken voor perinatale sterfte en intra-uteriene  
32 vruchtdood (IUVD) zijn trisomie 13, 18, 21 en turnersyndroom. Het percentage IUVDs met  
33 chromosomale aneuploidie is daarbij gerelateerd aan de zwangerschapstermijn en is het hoogst  
34 bij zeer vroege IUVDs. Voor eerste, tweede en derde trimester IUVDs is het percentage  
35 chromosomale aneuploidie respectievelijk 47%, 13% en 3% (Kooper, 2014). Het verdient daarom  
36 de aanbeveling bij eerste en tweede trimester IUVDs eerst een RAD test te doen alvorens CNV-  
37 detectie diagnostiek wordt ingezet. De kans op chromosomale aneuploidie in derde trimester  
38 IUVDs of perinatale sterfte lijkt klein (3%). Hier kan CNV detectie diagnostiek als eerste test  
39 overwogen worden.

40 Bij aanvullende CNV-detectie diagnostiek, na uitsluiting van genoemde chromosomale  
41 aneuploidie, wordt in nog eens 4,2% van de foetus een klinisch relevante CNV gevonden  
42 (Kooper, 2014).

#### 43 *Dragerschapsonderzoek bij ouders na vinden CNV bij kind*

44 Er kunnen verschillende redenen zijn om dragerschapsonderzoek middels CNV-detectie  
45 diagnostiek bij de ouders te doen:

- 1 – indien er sprake is van een CNV met onduidelijke klinische betekenis, dan kan onderzoek  
2 bij de ouders helpen de klinische relevantie van de gevonden CNV te duiden;  
3 – indien er sprake is van een CNV met bekende grote klinische variabiliteit dan kan één van  
4 de ouders asymptomatisch drager zijn. Het terugvinden van een CNV bij één van de ouders  
5 wil dus niet zeggen dat er geen causaal verband is tussen het fenotype en de CNV, dit  
6 moet per CNV beoordeeld worden. Als een ouder drager blijkt is dit van belang voor het  
7 herhalingsrisico (bij een eventuele volgende zwangerschap) (Vulto-van Silfhout, 2013);  
8 – indien de ouder zelf vergelijkbare problemen heeft als het kind. Ook dit is van belang voor  
9 het herhalingsrisico;

10

11 In de regel verdient het aanbeveling om het onderzoek bij de ouders te beperken tot de  
12 bevindingen bij het kind, tenzij de klinische kenmerken van de ouder op zich een indicatie zijn  
13 voor genomebrede CNV-detectie diagnostiek (Gezondheidsraad, 2014). Het is van belang de  
14 benodigde ethische en juridische zorgvuldigheid te betrachten bij genetisch onderzoek van  
15 ouders; ook hier heeft gericht onderzoek, waar mogelijk, de voorkeur.

16

17 N.B.: Daarnaast is het voor het herhalingsrisico belangrijk dat, indien een pathogene CNV wordt  
18 gevonden, bij de ouders een gebalanceerde structurele chromosoomverandering wordt  
19 uitgesloten middels karyotypering of FISH (zie verder hoofdstuk 8 Postnatale counseling).

20

#### 21 *Ambigue genitaal*

22 Bij kinderen geboren met een onduidelijk geslacht wordt eerst een spoedgeslachtsbepaling  
23 middels FISH of RAD uitgevoerd conform de VKGN richtlijn “Genetisch onderzoek bij Disorders of  
24 Sex Development” (DSD) (2010). Is er sprake van bijkomende dysmorphieën of aangeboren  
25 afwijkingen van andere organen dan is er een indicatie voor CNV-detectie diagnostiek tenzij er  
26 verdenking is op een syndroom waarvoor gerichte DNA-diagnostiek mogelijk is. Ook bij een  
27 geïsoleerd ambigue genitaal kan er sprake zijn van een pathogene CNV (bijvoorbeeld duplicatie  
28 NROB1, deletie NR5A1), echter deze zijn zeldzaam en CNV-detectie wordt daarom meestal pas  
29 ingezet nadat frequentere oorzaken voor abnormale geslachtelijke ontwikkeling zijn uitgesloten  
30 (Ledig, 2010b; Van Silfhout 2009).

31

32 Bij verdenking geslachtschromosomale afwijking, met name turnersyndroom, verdient  
33 karyotypering en eventueel FISH ter uitsluiting van mozaïeken, de voorkeur (zie VKGN richtlijn  
34 DSD, 2010).

35

#### 36 *Bijzondere oncologie*

37 De combinatie van een jonge presentatie van tumoren in combinatie met dysmorphe kenmerken  
38 of andere aangeboren afwijkingen is een indicatie voor CNV-detectie diagnostiek. Ook het  
39 voorkomen van meerdere primaire tumoren bij één patiënt zonder middels andere technieken  
40 (next generation sequencing) gevonden verklaring is een indicatie voor CNV-detectie diagnostiek  
41 (Krepischi, 2012; Yang, 2014).

42

43

#### 44 **Aanbeveling**

Overweeg postnatale CNV-detectie diagnostiek bij:

- verstandelijke beperking (IQ<70) of evidente motore retardatie, al dan niet in combinatie met dysmorphieën en orgaanafwijkingen;
- syndromale of moeilijk behandelbare epilepsie;
- neuropsychiatrische problematiek in combinatie met ontwikkelingsachterstand en/of

andere kenmerken;

- een combinatie van aangeboren afwijkingen in meerdere organen;
- een aangeboren afwijking in combinatie met andere problematiek of dysmorphieën;
- geïsoleerde aangeboren orgaanafwijking in de neonatale periode;
- groeistoornissen, zoals een kleine lengte of hemihypertrofie in combinatie met andere klinische kenmerken;
- syndromale of bijzondere presentatie van oncologie;
- dragerschapsonderzoek ouders na vinden van een CNV bij het kind.

Overweeg postnatale CNV-detectie diagnostiek als tweede stap bij de volgende indicaties:

- ambiguë genitaal (na snelle chromosomale geslachtsbepaling);
- IUVD (termijn >16 weken)/onverklaarde perinatale sterfte met of zonder MCA.

1

Bij verdenking op een uniparentale disomie is een op SNPs gebaseerde array (SNP array) Obligaat.\*

*Echter een heterodisomie kan hiermee gemist worden, waardoor een moleculaire test bij blijvende verdenking geïndiceerd is.*

2

Wees terughoudend met het inzetten van CNV-detectie diagnostiek bij patiënten met:

- milde neuropsychiatrische problematiek als enige kenmerk;
- bipolaire stoornissen;
- geïsoleerde bewegingsstoornissen.

3

Zet geen postnatale CNV-detectie diagnostiek in bij de volgende indicaties:

- aandoeningen waarvoor gerichte DNA-analyse noodzakelijk/mogelijk is;
- herhaalde miskramen (gebruik hiervoor conventionele karyotypering, vanwege vraagstelling translocatie/inversie/insertie);
- verdenking op geslachtschromosomale afwijking (gebruik hiervoor karyotypering en FISH vanwege mogelijk mozaïcisme);
- spoed bij vraagstelling trisomie 13, 18, 21 (gebruik hiervoor een gerichte snelle test; RAD of FISH);
- uitsluiten gebalanceerde translocatie/insertie bij ouders als oorzaak van de pathogene CNV bij het kind (gebruik hiervoor karyotypering of FISH).

4

5

## 6 Literatuur

- 7 Ahn JW, Bint S, Bergbaum A, Mann K, et al. Array CGH as a first line diagnostic test in place of karyotyping for postnatal  
8 referrals – results from four years' clinical application for over 8,700 patients. *Molecular Cytogenetics*. 2013, 6:16.
- 9 Bachman KK, Deward SJ, Chrysostomou C, et al. Array CGH as a first-tier test for neonates with congenital heart disease.  
10 *Cardiol Young*. 2013 Nov 6:1-8. [Epub ahead of print].
- 11 Begemann M, Spengler S, Gogiel M, et al. Clinical significance of copy number variations in the 11p15.5 imprinting control  
12 regions: new cases and review of the literature. *J Med Genet* 2012;49(9):547-53.
- 13 Breckpot J, Thienpont B, Arens Y, et al. Challenges of interpreting copy number variation in syndromic and non-syndromic  
14 congenital heart defects. *Cytogenet Genome Res* 2011;135(3-4):251-9.
- 15 Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders  
16 estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 2013;45(9):984-94.
- 17 Dale RC, Grattan-Smith P, Nicholson M, et al. Microdeletions detected using chromosome microarray in children with  
18 suspected genetic movement disorders: a single-centre study. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(7):618-23.
- 19 Ellison JW, Rosenfeld JA, Shaffer LG. Genetic basis of intellectual disability. *Annu Rev Med* 2013;64:441-50.
- 20 Erdogan F, Larsen LA, Zhang L, et al. High frequency of submicroscopic genomic aberrations detected by tiling path array  
21 comparative genome hybridisation in patients with isolated congenital heart disease. *J Med Genet* 2008;45(11):704-  
22 9.

1 Franke B, Neale, BM, Faraone, SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet* 2009;126:13-50.  
2 Georgieva L, Rees E, Moran JL, et al. De novo CNVs in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Hum Mol Genet*. 2014 Jul  
3 23. pii: ddu379. [Epub ahead of print]  
4 Gezondheidsraad. Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg. Den Haag: 6 mei 2014. GR Nr. 2014/13.  
5 Grayton HM, Fernandes C, Rujescu D, et al. Copy number variations in neurodevelopmental disorders. *Prog Neurobiol*  
6 2012;99(1):81-91.  
7 Heil KM, Schaaf CP. The genetics of Autism Spectrum Disorders--a guide for clinicians. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15(1):334.  
8 Helbig I, Swinkels ME, Aten E, et al. Structural genomic variation in childhood epilepsies with complex phenotypes. *Eur J*  
9 *Hum Genet* 2014;22(7):896-901.  
10 Hochstenbach R, Buizer-Voskamp JE, Vorstman JA, et al. Genome arrays for the detection of copy number variations in  
11 idiopathic mental retardation, idiopathic generalized epilepsy and neuropsychiatric disorders: lessons for diagnostic  
12 workflow and research. *Cytogenet Genome Res* 2011;135(3-4):174-202.  
13 Kant SG, Walenkamp MJ. Genetische oorzaken van kleine lengte. *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde* 2014;82(1):26-34.  
14 Kant SG, Wit JM, Breuning MH. Genetic analysis of short stature. *Horm Res* 2003;60(4):157-65.  
15 Kooper AJ, Faas BH, Feenstra I, et al. Best diagnostic approach for the genetic evaluation of fetuses after intrauterine death  
16 in first, second or third trimester: qPCR, karyotyping, and/or genome wide SNP array analysis. *Molecular*  
17 *Cytogenetics* 2014;7(1):6.  
18 Krepischi AC, Pearson PL, Rosenberg C. Germline copy number variations and cancer predisposition. *Future Oncol*  
19 2012;8(4):441-50.  
20 Ledig S, Hiort O, Scherer G, et al. Array-CGH analysis in patients with syndromic and non-syndromic XY gonadal dysgenesis:  
21 evaluation of array CGH as diagnostic tool and search for new candidate loci. *Hum Reprod* 2010b;25(10):2637-46.  
22 Lohmann K, Klein C. Genetics of dystonia: what's known? What's new? What's next? *Mov Disord* 2013;28(7):899-905.  
23 Lu X-Y, Phung MT, Shaw CA, et al. Genomic imbalances in neonates with birth defects: high detection rates by using  
24 chromosomal microarray analysis. *Pediatrics* 2008;122(6):1310-8.  
25 Mannik K, Parkel S, Palta P, et al. A parallel SNP array study of genomic aberrations associated with mental retardation in  
26 patients and general population in Estonia. *Eur J Med Genet* 2011;54:136-43.  
27 Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH, et al. Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global  
28 developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and  
29 the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2011;77:1629-35.  
30 Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test  
31 for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;86(5):749-64.  
32 Ming JE, Geiger E, James AC, et al. Rapid detection of submicroscopic chromosomal rearrangements in children with  
33 multiple congenital anomalies using high density oligonucleotide arrays. *Hum Mutat* 2006;27(5):467-73.  
34 NVK. Richtlijn Kleine lengte. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde; mei 2008. [www.kwaliteitskoepel.nl](http://www.kwaliteitskoepel.nl).  
35 Pichert G, Mohammed SN, Ahn JW, et al. Unexpected findings in cancer predisposition genes detected by array  
36 comparative genomic hybridisation: what are the issues? *J Med Genet* 2011;48:535-9.  
37 Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, Casas M, et al. Genome-wide copy number variation analysis in adult attention-deficit  
38 and hyperactivity disorder. *J Psychiatr Res* 2014;49:60-7.  
39 Riggs E, Wain K, Riethmaier D, et al. Chromosomal microarray impacts clinical management. *Clin Genet*. 2013 Jan 25; doi:  
40 10.1111/cge.12107. [Epub ahead of print].  
41 Riggs ER, Wain KE, Riethmaier D, et al. Chromosomal microarray impacts clinical management. *Clin Genet* 2014;82(2):147-  
42 53.  
43 Schaaf CP, Wiszniewska J, Beaudet AL. Copy number and SNP arrays in clinical diagnostics. *Annu Rev Genomics Hum Genet*  
44 2011;12:25-51.  
45 Shuman C, Beckwith JB, Smith AC, et al. Beckwith-Wiedemann Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD,  
46 Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews®* Seattle (WA): University of Washington, Seattle;  
47 1993-2014; 2000 Mar 03 [updated 2010 Dec 14].  
48 Striano P, Coppola A, Paravidino R, et al. Clinical significance of rare copy number variations in epilepsy: a case-control  
49 survey using microarray-based comparative genomic hybridization. *Arch Neurol* 2012;69(3):322-30.  
50 Taylor MR, Jirikowic J, Wells C, et al. High prevalence of array comparative genomic hybridization abnormalities in adults  
51 with unexplained intellectual disability. *Genet Med* 2010;12:32-8.  
52 Tzetis M, Kitsiou-Tzeli S, Frysira H, et al. The clinical utility of molecular karyotyping using high-resolution array-comparative  
53 genomic hybridization. *Expert Rev Mol Diagn*. 2012;12:449-57.  
54 Van Duyvenvoorde HA, Lui JC, Kant SG, et al. Copy number variants in patients with short stature. *Eur J Hum Genet*  
55 2014;22(5):602-9.  
56 Van Silfhout A, Boot AM, Dijkhuizen T, et al. A unique 970kb microdeletion in 9q33.3, including the NR5A1 gene in a 46,XY  
57 female. *Eur J Med Genet* 2009;52(2-3):157-60.  
58 VKGN. Richtlijn Genetisch onderzoek bij Disorders of Sex Development. Vereniging Klinische Genetica Nederland; oktober  
59 2010 (versie 25-10-2010). [www.kwaliteitskoepel.nl](http://www.kwaliteitskoepel.nl)  
60 Vulto-van Silfhout AT, Hehir-Kwa JY, van Bon BW, et al. Clinical significance of de novo and inherited copy-number variation.  
61 *Hum Mutat* 2013;34(12):1679-87.  
62 Williams NM, Zaharieva I, Martin A, et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity  
63 disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* 2010;376:1401-1408.

1 Yang R, Chen B, Pfütze K, et al. Genome-wide analysis associates familial colorectal cancer with increases in copy number  
2 variations and a rare structural variation at 12p12.3. *Carcinogenesis* 2014;35(2):315-23.  
3

1 **Addendum bij hoofdstuk 4 Voorbeelden van geïsoleerde klinische kenmerken die een indicatie**  
2 **kunnen zijn voor CNV-detectie diagnostiek**

3

4

5 NB: deze lijst is niet uitputtend en dient niet als leidraad te worden beschouwd!

6

7 – verstandelijke beperking (IQ<70) of evidente psychomotore retardatie;

8 – syndromale of moeilijk behandelbare epilepsie;

9 – hemihypertrofie;

10 – congenitale aanlegstoornis van organen, waaraan relatief vaak een chromosomale oorzaak  
11 ten grondslag ligt, zoals een complexe hartafwijking (met name van de outflow tract),  
12 tracheo-oesofageale afwijking, nieragenesie of major structurele hersenafwijking  
13 (waaronder encephalocele, holoprosencephalie, etc.).

14

15 Voorbeelden van klinische kenmerken die in combinatie een indicatie kunnen zijn voor CNV-  
16 detectie diagnostiek

17 – milde verstandelijke beperking (IQ70-80) of milde psychomotore retardatie;

18 – gedrags- en psychiatrische stoornissen (zoals autisme, ADHD);

19 – dysmorfe kenmerken (bijvoorbeeld hypertelorisme, pectus excavatum, proximale inplant  
20 duim);

21 – coloboom;

22 – schisis van lip en/of gehemelte;

23 – (ongecomplieerde) epilepsie;

24 – hypotonie;

25 – groeiachterstand<sup>1</sup>

26 – omphalocele, anusatresie;

27 – contracturen, klompvoeten, milde skeletafwijkingen.

28

29 Bijzondere categorieën (zie ook de tekst)

30 – onverklaarde perinatale sterfte en IUVD, bij normale uitslag RAD (13, 18, 21, X en Y)

31 – dragerschaponderzoek van bekende CNV in familie

32 – ambigue genitaal<sup>2</sup>

33 – bijzondere oncologie

34

35

---

<sup>1</sup> Richtlijn kleine lengte (NVK)

<sup>2</sup> Richtlijn DSD (VKGN)

## 1 Hoofdstuk 5 Aanvragers

### 4 Uitgangsvraag

5 Wie vragen CNV-detectie diagnostiek aan?

### 8 Inleiding

9 In de huidige praktijk zijn de belangrijkste aanvragers van CNV-detectie diagnostiek klinisch  
10 genetici, kinderartsen, kinderneurologen, artsen verstandelijk gehandicapten (AVG) en  
11 gynaecologen. Echter ook andere artsen kunnen deze diagnostiek aanvragen. Uitgangspunt  
12 hoort daarbij te zijn dat aanvragers kennis hebben van wat de diagnostiek inhoudt, wat wel en  
13 wat niet aangetoond kan worden en dat zij de uitslagbrief kunnen begrijpen en uitleggen aan de  
14 patiënt, ofwel weten wanneer verwijzing naar een klinisch geneticus noodzakelijk is.

### 17 Zoeken en selecteren

18 Zie Hoofdstuk 2 Zoeken literatuur. Voor de beantwoording van de vraag is gebruik gemaakt van  
19 relevante publicaties.

### 22 Overwegingen

23 In principe kunnen alle artsen CNV-detectie diagnostiek aanvragen, mits zij zich bekwaam achten  
24 in ten minste de pre-test counseling (zie Hoofdstuk 7 en 8) en zij weten wanneer verwijzing naar  
25 een klinisch geneticus geïndiceerd is.

26  
27 De literatuur laat zien dat inadequate counseling tot misverstanden en onzekerheden kan leiden  
28 bij patiënten over de uitslag van het onderzoek (Darilek, 2008; Lipinski, 2006; Reiff, 2012).

29  
30 De belangrijkste bekwaamheden voor counseling liggen op het communicatieve vlak (onder  
31 andere structureren van een adviesgesprek en het meedelen van een onderzoeksuitslag).  
32 Daarnaast moet de counselor kennis hebben van de gebruikte technieken, hun mogelijkheden  
33 en beperkingen. Specifiek voor de post-test counseling dient de counselor de uitslagen klinisch  
34 te kunnen interpreteren. Verder moet de counselor op de hoogte zijn van het ethisch en  
35 juridisch kader. De elementen die tijdens de counseling besproken dienen te worden, staan  
36 beschreven in de hoofdstukken Prenatale counseling (hoofdstuk 7) en Postnatale counseling  
37 (hoofdstuk 8).

38  
39 Er kan een indicatie zijn om voor of na het uitvoeren van CNV-detectie diagnostiek de patiënt  
40 (en/of wettelijke vertegenwoordigers) te verwijzen naar één van de klinisch genetische centra.  
41 De indicaties voor erfelijkheidsadvisering (= verwijzing naar de klinische genetica) zijn vastgelegd  
42 in een overeenkomst van de Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o. en  
43 Zorgverzekeraars Nederland (1996).

- 1 Verwijzing naar een klinisch geneticus is in ieder geval geïndiceerd indien bij CNV-detectie  
2 diagnostiek:
- 3 - een de kliniek verklarende pathogene afwijking wordt gevonden (voor counseling, bepalen  
4 herhalingsrisico, bespreken reproductieve opties en zo nodig familieonderzoek);
  - 5 - een afwijking wordt gevonden waarbij twijfel bestaat of deze de kliniek verklaart;
  - 6 - een afwijking wordt gevonden die wel klinisch relevant is, doch niet de kliniek verklaart;
  - 7 - geen afwijking wordt gevonden, maar de verdenking op een genetische oorzaak aanwezig  
8 blijft dan wel er verdenking is op een genetische aandoening die niet middels de gebruikte  
9 techniek vastgesteld kan worden.

10  
11  
12

### **Aanbeveling**

Aanvragers van CNV-detectie diagnostiek moeten bevoegd en bekwaam zijn voor het aanvragen.  
Dit houdt in dat aanvragers weten:

- wat de mogelijkheden en beperkingen van CNV-detectie diagnostiek zijn;
- hoe ze de patiënt (en/of zijn wettelijke vertegenwoordigers) kunnen informeren over de voor- en nadelen van de test en begeleiden in het maken van een geïnformeerde keuze;
- wat het ethische en juridisch kader is;
- wanneer een klinisch geneticus geraadpleegd dient te worden.

13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25

### **Literatuur**

- Darilek S, Ward P, Pursley A, et al. Pre- and postnatal genetic testing by array-comparative genomic hybridization: genetic counseling perspectives. *Genet Med* 2008;10(1):13-8.
- Lipinski SE, Lipinski MJ, Biesecker LG, et al. Uncertainty and perceived personal control among parents of children with rare chromosome conditions: the role of genetic counseling. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C(4):232-40.
- Reiff M, Bernhardt BA, Mulchandani S, et al. "What does it mean?": uncertainties in understanding results of chromosomal microarray testing. *Genet Med* 2012;14(2):250-8.
- Overeenkomst Klinische genetica in Nederland anno 1996; indicaties en machtigingen. Houten: Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o. en Zorgverzekeraars Nederland, 1995.

## 1 Hoofdstuk 6 Mogelijke uitkomsten en rapportage door het laboratorium

### 4 **Uitgangsvraag**

5 Wat zijn mogelijke uitkomsten van CNV-detectie diagnostiek, al dan niet in relatie tot de kliniek  
6 van de patiënt, en welke uitkomsten worden in de uitslag vermeld?

### 9 **Inleiding**

10 Voor een goede pre- en post-test counseling dient men zich bewust te zijn van de mogelijke  
11 bevindingen bij genoombrede diagnostiek van CNVs: deleties en duplicaties van chromosomaal  
12 materiaal. De counselor dient te weten welke bevindingen het uitvoerende genetisch  
13 laboratorium in ieder geval vermeldt in de uitslag (i.e. wat de afspraken binnen het betreffende  
14 klinisch genetisch centrum zijn). Ook dient de counselor te weten wat de mogelijke  
15 (neven)bevindingen zijn en wat niet met de gebruikte techniek opgespoord kan worden (zie  
16 addendum bij hoofdstuk 1). Hier kan bij de pre-test en post-test counseling van de patiënt en/of  
17 diens wettelijk vertegenwoordigers rekening mee worden gehouden. De counselingaspecten  
18 worden verder besproken in de hoofdstukken Prenatale counseling (7) en Postnatale counseling  
19 (8). In dit hoofdstuk staat de rapportage door het laboratorium en de communicatie hierover  
20 met de aanvrager centraal.

### 23 **Zoeken en selecteren**

24 Zie Hoofdstuk 2 Zoeken literatuur. Voor de beantwoording van de vraag is gebruik gemaakt van  
25 relevante publicaties.

### 28 **Overwegingen**

#### 29 *Uitslagbrief*

30 Het laboratorium dient in de uitslagbrief een testbeschrijving en/of een disclaimer op te nemen,  
31 waarin wordt vermeld welk type test is gebruikt en wat de resolutie en de gebruikte versie van  
32 de human genome build bij het uitgevoerde onderzoek is (Claustres, 2014). Als de testmethode  
33 bovendien naast CNV informatie tevens genotyperingsinformatie (SNPs) levert, kunnen naast  
34 CNVs ook grotere aaneengesloten homozygote gebieden worden gevonden, de zogenaamde  
35 Regions of Homozygosity (ROH). Het detecteren van een groot ROH gebied of een groot aantal  
36 ROH gebieden kan van belang zijn voor (of richting geven aan) het diagnostische onderzoek. Het  
37 is dus van belang om naast informatie over CNVs, ook relevante ROH informatie in de uitslag te  
38 vermelden.

39  
40 In de uitslagbrief van het laboratorium moet bij afwijkende bevindingen (duidelijke pathogene  
41 bevindingen, CNVs met een onduidelijke betekenis en/of verminderde penetrantie en/of bij  
42 nevenbevindingen) vermeld staan dat deze besproken dienen te worden met een klinisch  
43 geneticus en dat een verwijzing naar de klinische genetica geïndiceerd is.

1 Alle gevonden varianten (CNVs en/of ROHs) die groter zijn dan, of gelijk zijn aan de aangegeven  
2 resolutie, dienen door het laboratorium geanalyseerd en geïnterpreteerd te worden. Om  
3 onderscheid te maken tussen onschuldige genoomvarianten en (potentieel) klinisch relevante  
4 CNVs wordt door laboratoria gebruik gemaakt van CNV-informatie van onderzochte gezonde  
5 personen (controle cohorten). Als een CNV vaker gevonden is in gezonde controles, dan kan  
6 deze worden geclassificeerd als onschuldige variant. Als een CNV niet eerder gevonden is in  
7 gezonde controles, dan betreft het een potentieel klinisch relevante CNV, die vermeld dient te  
8 worden in de uiteindelijke uitslag.

9

#### 10 *Mogelijke uitkomsten*

11 Hieronder volgt een systematische opsomming van de mogelijke uitslaguitkomsten van een  
12 genomwijde CNV analyse, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen verschillende typen  
13 uitslagen. Deze mogelijke uitkomsten sluiten aan bij de uitslag categorieën zoals voorgesteld  
14 door Srebnik et al. (2014), die hieronder cursief zijn toegevoegd:

- 15 1) een normale uitslag;
- 16 2) een uitslag met een pathogene bevinding die hoogstwaarschijnlijk de klinische  
17 problematiek van de patiënt(e) verklaart (*Pathogenic, causative findings*);
- 18 3) een uitslag met een potentieel pathogene bevinding met een incomplete penetrantie, die  
19 mogelijk de klinische problematiek van de patiënt(e) verklaart (*Pathogenic, "susceptibility*  
20 *loci"*);
- 21 4) een uitslag met een potentieel pathogene bevinding door een deletie van een recessief  
22 gen passend bij de klinische problematiek van de patiënt(e) (*Status for recessive disease*);
- 23 5) een uitslag met een bevinding van onduidelijke klinische relevantie, waarbij een relatie  
24 met de klinische problematiek van de patiënt(e) niet op voorhand is uit te sluiten (*VOUS,*  
25 *variant of unknown significance*);
- 26 6) een uitslag met een bevinding die (mogelijk) wel klinisch relevant kan zijn, maar die geen  
27 verklaring geeft voor huidige klinische problematiek, een zogenaamde nevenbevinding  
28 (*Incidental findings*).

29

30 Zoals uit onderstaande beschrijvingen van de verschillende typen uitslagen blijkt, is het voor de  
31 beoordeling van de gevonden CNVs van cruciaal belang dat de aanvrager de klinische gegevens  
32 van de patiënt op het aanvraagformulier vermeldt. Zonder klinische informatie is een correcte  
33 interpretatie niet altijd mogelijk. Zo nodig dient het laboratorium deze informatie vóór het  
34 afgeven van de uitslag op te vragen bij de aanvrager.

35

#### 36 **1) Normale uitslag**

37 Een normale uitslag wordt in ongeveer 75% van de aanvragen gevonden en betekent dat er in  
38 het onderzochte genetische materiaal geen (potentieel) klinisch relevante CNVs en/of ROHs zijn  
39 gevonden die voldoen aan de aangegeven resolutie (Vulto-van Silfhout, 2013).

40

#### 41 ***Normale uitslag; ten aanzien van CNVs:***

42 Ten aanzien van CNVs betekent een normale uitslag dat er in het onderzochte genetische  
43 materiaal boven de aangegeven resolutie:

- 44 - geen CNVs zijn gedetecteerd, of
- 45 - alleen CNVs zijn gedetecteerd die eerder gerapporteerd zijn in gezonde controles (dus  
46 voorkomen in databases van normale variatie, incl. in-huis database). Deze normale  
47 (benigne) genoom varianten worden doorgaans niet in uitslagen vermeld (kunnen  
48 eventueel wel worden opgevraagd bij het betreffende laboratorium).

49

1 CNVs (kleiner dan de aangegeven resolutie) worden doorgaans niet in uitslagen vermeld, maar  
2 kunnen worden opgevraagd bij het laboratorium indien er bijvoorbeeld verdenking is op een  
3 monogene aandoening voorafgaand aan of zonder afwijkingen bij sequencing van het  
4 betreffende gen of van een panel genen.

5

6 **Normale uitslag; ten aanzien van ROHs:**

7 Ten aanzien van ROHs betekent een normale uitslag dat er in het onderzochte genetische  
8 materiaal geen ROHs zijn gedetecteerd die groter zijn dan de aangegeven resolutie. Kleinere  
9 ROHs worden doorgaans niet in uitslagen vermeld, maar kunnen worden opgevraagd bij het  
10 laboratorium indien er een verdenking is op een recessieve aandoening en verre verwantschap  
11 van de ouders.

12

13 **2) Uitslag met een pathogene bevinding in relatie tot de kliniek van patiënt**

14 Een uitslag met een pathogene bevinding betekent dat er in het onderzochte genetische  
15 materiaal één (of meerdere) klinisch relevante CNVs en/of ROHs zijn gevonden die passen bij het  
16 klinisch fenotype van de patiënt. Het percentage patiënten bij wie een pathogene bevinding  
17 wordt gedaan, is afhankelijk van de gebruikte resolutie van het onderzoek en de  
18 patiëntselectie. In ongeveer 5 tot 15% van de onderzoeken wordt een duidelijk pathogene  
19 CNV gevonden, gerelateerd aan de onderzoeksvraag (Miller, 2010).

20 NB. Een pathogene bevinding die los staat van de indicatie is een nevenbevinding en wordt apart  
21 besproken (zie verderop).

22

23 ***Uitslag met een pathogene bevinding; ten aanzien van CNVs:***

24 Een CNV wordt als pathogeen afgegeven indien er op basis van de literatuur en databases  
25 voldoende bewijs bestaat dat de gevonden CNV het klinisch beeld van patiënt kan verklaren.

26

27 Bij een (mogelijk) pathogene CNV dient het laboratorium een lijst van de in de CNV gelegen, op  
28 dat moment bekende, OMIM ziekte-gerelateerde genen (met vermelding van bron) toe te  
29 voegen aan de uitslag. Indien deze lijst te lang is (meer dan 10), kan de lijst opgevraagd worden  
30 en de uitslag beperkt blijven tot alleen die genen die een direct klinisch belang hebben voor de  
31 patiënt.

32

33 ***Uitslag met een pathogene bevinding; ten aanzien van ROHs:***

34 Het detecteren van een ROH leidt vrijwel nooit direct tot een pathogene bevinding, maar geeft  
35 doorgaans richting aan vervolgonderzoek. Bij ROH bevindingen die een groot deel van één van  
36 de chromosomen omvatten, waarvan bekend is dat ze onderhevig zijn aan imprinting (zoals  
37 bijvoorbeeld de chromosomen 6, 7, 11, 14 en 15) is het, zeker bij een passend fenotype, soms  
38 evident dat er sprake is van een zogenaamde uniparentale disomie (UPD). Echter ook in deze  
39 gevallen is het noodzakelijk om door onderzoek bij de ouders, de UPD te bevestigen en de  
40 parentale oorsprong te bepalen.

41

42 *NB. Zie addendum bij dit hoofdstuk voor beknopte uitleg over aantonen aanwijzing voor*  
43 *uniparentale disomie op basis van ROH.*

44

1 **3) Uitslag met een potentieel pathogene bevinding: incomplete penetrantie**

2 Van een toenemend aantal CNVs is bekend dat zij vaker voorkomen bij personen met  
3 bijvoorbeeld een verstandelijke beperking of aangeboren afwijkingen, dan in de algehele  
4 populatie (onder andere Rosenfeld, 2013). Deze CNVs zou men risicofactoren kunnen noemen.  
5 Zij worden bij ongeveer 3% van de aanvragen gevonden. Daarnaast zijn er CNVs waarvan de  
6 klinische variatie zo groot is dat ook hiervan niet altijd met zekerheid gezegd kan worden dat het  
7 (volledige) klinische beeld wordt verklaard door de betreffende CNV. Over het algemeen kan  
8 gesteld worden dat deze CNVs in de uitslag vermeld dienen te worden, waarbij het aan de  
9 aanvrager is om te bepalen of hiermee de kliniek volledig kan worden verklaard dan wel  
10 aanvullend onderzoek nodig is. De kennis over deze CNVs neemt toe en de groep wordt steeds  
11 groter, maar er is zeker ook nog steeds een grijs gebied tussen deze CNVs en die met  
12 onduidelijke klinische relevantie.

13  
14 **4) Uitslag met een potentieel pathogene bevinding: deletie recessief gen**

15 Een bijzondere categorie mogelijk pathogene CNVs zijn deleties van recessieve genen die  
16 geassocieerd zijn aan een ziektebeeld passend bij de klinische gegevens van patiënt. Er kan  
17 hierbij sprake zijn van zogenaamd demaskeren van een recessieve mutatie in een bekend  
18 ziektegen. Er bestaat dan een combinatie van bijvoorbeeld een deletie van (een deel van) het  
19 ziektegen op het ene allel samen met een mutatie op het tweede allel. Een dergelijke mutatie  
20 kan indien de gebruikte test een oligo- of SNP-array is, niet gedetecteerd worden, zodat  
21 aanvullende sequentie analyses nodig zijn. Het vermoeden op een dergelijke situatie dient in de  
22 uitslag vermeld te worden. Het is niet bekend hoe vaak een dergelijke situatie voorkomt, naar  
23 schatting in minder dan 1% van de aanvragen.

24  
25 **5) Uitslag met een bevinding van onduidelijke klinische relevantie**

26 Een uitslag met een bevinding van onduidelijke klinische relevantie meldt één of meerdere CNVs  
27 en/of ROHs, die niet direct geduid kunnen worden als onschuldige varianten (vaker  
28 gerapporteerd in gezonde personen), maar waarvan de (directe) klinische relevantie vooralsnog  
29 onduidelijk is of niet met zekerheid bewezen. Vaak geven dergelijke uitslagen aanleiding tot  
30 vervolg onderzoeken bij de patiënt of diens ouders/familieleden aangezien het terugvinden van  
31 dezelfde variant in een gezonde ouder, de pathogeniciteit van de variant minder waarschijnlijk  
32 maakt. Afhankelijk van het vervolgonderzoek wordt een dergelijke CNV beschouwd als  
33 “waarschijnlijk pathogeen” indien het een de novo CNV betreft, of “waarschijnlijk niet  
34 pathogeen” als de CNV wordt terug gevonden bij een gezonde ouder. Hoewel de “de novo”  
35 status van een genomische variant vaak een sterke aanwijzing is voor pathogeniciteit, is dit niet  
36 bewijzend (zie tevens Vermeesch, 2011). Als er aanleiding is om te veronderstellen dat een de  
37 novo CNV de kliniek niet (voldoende) verklaart, dan kan alsnog andere vervolgdagnostiek zinvol  
38 zijn.

39  
40 ***Uitslag met een bevinding van onduidelijke klinische relevantie; ten aanzien van CNVs:***

41 Dit is een dynamische groep van CNVs. Door toenemende datasets en voortschrijdend inzicht  
42 verschuift de betekenis van verscheidene CNVs naar de groepen pathogeen, onvolledige  
43 penetrantie (risicofactor) en onschuldige varianten. Juist vanwege de toename in kennis is het  
44 belangrijk dat deze CNVs gerapporteerd worden. De genetische laboratoria hanteren hiervoor  
45 verschillende manieren van rapporteren, al dan niet gebruik makend van een classificatie.  
46 Belangrijk is dat de uitslag voor de aanvrager helder is, dat duidelijk is op grond waarvan de  
47 conclusie tot stand is gekomen en dat de interpretatie in de toekomst kan veranderen. Dit  
48 betekent dat als er gebruik gemaakt wordt van een classificatie (bijvoorbeeld VOUS classificatie),  
49 helder moet zijn voor de aanvrager wat de betekenis en de status van de classificatie is én wat

1 eventuele gewenste vervolg onderzoeken zijn. Een landelijk uniforme verslaglegging van deze  
2 groep CNVs verdient aanbeveling.

3

4 Bij een (mogelijk) pathogene CNV dient het laboratorium een lijst van de in de CNV gelegen, op  
5 dat moment bekende, OMIM ziekte-gerelateerde genen (met vermelding van bron en datum)  
6 toe te voegen aan de uitslag.

7

#### 8 ***Uitslag met een bevinding van onduidelijke klinische relevantie; ten aanzien van ROHs:***

9 Er zijn een aantal gepubliceerde studies waarin grotere groepen van niet verwante personen zijn  
10 onderzocht op ROH regio's. Hieruit is gebleken dat ROH gebieden in ieder individu voorkomen,  
11 maar dat grote ROH regio's (groter dan ~5 tot 10 megabasen (Mb)) erg zeldzaam zijn (Rehder,  
12 2013). Het rapporteren van dergelijke grote gebieden kan erg nuttig zijn voor het bepalen van  
13 een goede strategie in de vervolgdagnostiek (het vermoeden op een recessieve aandoening en  
14 het gericht aanvragen van sequencing). Als er sprake is van (meerdere) grotere ROH gebieden  
15 kan er sprake zijn van consanguiniteit, identity-by-descent of, indien gelegen op één  
16 chromosoom, een uniparentale disomie. In al deze situaties kunnen in de ROH gebieden  
17 recessieve genen aanwezig zijn die, indien gemuteerd, de kliniek van patiënt kunnen verklaren.  
18 In die situatie is dan sprake van een homozygote mutatie in het betreffende gen door  
19 verwantschap of uniparentale disomie. Daarom dient het vermoeden op uniparental disomie  
20 ook gemeld te worden voor de chromosomen waarvan niet bekend is dat ze aan imprinting  
21 onderhevig zijn. De oorzaak van uniparentale disomie van een chromosoom kan post-zygotische  
22 *rescue* van een aneuploidie van het betreffende chromosoom zijn. Het uitsluiten van een laag-  
23 gradig mozaïek aneuploidie voor dat chromosoom met behulp van FISH, eventueel in  
24 verschillende weefsels, wordt daarom aangeraden, zeker indien dit past bij het klinisch beeld.

25

26 Op basis van het percentage homozygotie kan een inschatting gemaakt worden van de mate van  
27 verwantschap tussen de ouders met 25% voor eerste graads verwanten, 12,5% voor tweede  
28 graads verwanten, 6,25% voor derde graads etc. Wanneer er sprake is van één of meer ROH  
29 stretches van 5 tot 10 Mb, dient dit door het laboratorium gerapporteerd te worden. Hierbij kan  
30 tevens worden vermeld welk percentage van het (autosomale) genoom homozygoot is.

31

#### 32 **6) Uitslag met een nevenbevinding**

33 Aangezien alle CNVs en ROHs die binnen de resolutie van de gebruikte array vallen dienen te  
34 worden geïnterpreteerd en gerapporteerd als deze geen bekende normale (benigne)  
35 genoomvarianten betreffen, kunnen hiermee ook nevenbevindingen worden gedaan. Deze  
36 CNV/ROH nevenbevindingen dienen afhankelijk van het type nevenbevinding vermeld te worden  
37 in de uitslag door het genetische laboratorium of eerst besproken te worden met aanvrager dan  
38 wel voorgelegd aan een commissie.

39

#### 40 ***Uitslag met een nevenbevinding; ten aanzien van CNVs:***

41 Een CNV wordt als nevenbevinding (ook wel toevalsbevinding) afgegeven indien er op basis van  
42 de literatuur en databases voldoende bewijs bestaat dat de gevonden CNV klinisch  
43 consequenties voor patiënt heeft, doch niet diens huidig klinisch beeld kan verklaren. Over het  
44 algemeen worden de volgende nevenbevindingen onderscheiden:

- 45 1. betreft een (risico op een) later in het leven optredende (preventief) behandelbare  
46 aandoening;
- 47 2. betreft een (risico op een) later in het leven optredende niet-behandelbare aandoening;

- 1 3. betreft een CNV op het X-chromosoom bij een vrouwelijke patiënt met een hoog risico  
2 voor mannelijke nakomelingen van patiënte en eventueel haar vrouwelijke familieleden,  
3 maar geen risico voor de gezondheid van patiënte zelf (X-linked recessieve aandoening);
- 4 4. betreft een verlies van een recessief ziektegen, zonder risico voor de gezondheid van  
5 patiënt maar resulterend in een verhoogde kans op die aandoening bij nakomelingen,  
6 waarbij de hoogte van die kans afhankelijk is van de dragerschapsfrequentie in de  
7 betreffende populatie en eventuele bloedverwantschap tussen patiënt en partner.

8  
9 Of een bevinding in categorie 1 of 2 hoort, en dus of deze wel of niet met patiënt besproken  
10 dient te worden, wordt in veel UMC's voor gelegd aan een onafhankelijke commissie van  
11 specialisten. De commissie kan, in overleg met de behandelend arts, besluiten of het wel of niet  
12 in het belang van de patiënt en zijn familie is, de patiënt te informeren over de nevenbevinding.  
13 Een nevenbevinding uit categorie 1 wordt meestal vóór de schriftelijke rapportage door de  
14 laboratoriumspecialist besproken met de aanvrager. Wanneer de bevinding beschouwd wordt  
15 als mogelijk van belang voor de patiënt of het nageslacht, dan wordt deze na overleg met de  
16 aanvrager vermeld in de uitslag. In de praktijk zullen deze bevindingen in de uitslag gemeld  
17 worden tenzij de wilsbekwame patiënt duidelijk heeft aangegeven niet geïnformeerd te willen  
18 worden over dergelijke bevindingen. Dit recht op niet-weten kan in bepaalde situaties  
19 doorbroken worden (zie hoofdstukken over counseling).

20  
21 Categorie 3 nevenbevindingen worden expliciet vermeld in de uitslag, gezien het risico voor  
22 mannelijke nakomelingen. Verwijzing naar een klinisch geneticus is geïndiceerd voor counseling  
23 en familieonderzoek. Dit wordt in de uitslag aangegeven (Claustres, 2013).

24  
25 De in de CNV gedeleteerde autosomaal recessieve OMIM genen (categorie 4), worden gemeld in  
26 de uitslag indien zij in een niet-benigne CNV liggen met een grootte boven de rapportagegrens.  
27 Afhankelijk van de ernst van de betreffende aandoening, de dragerschapsfrequentie (in een  
28 specifieke populatie) en de setting (prenatale versus postnatale counseling) bespreekt de  
29 counselor met de (aanstaande) ouders of dragerschapsonderzoek in de familie zinvol wordt  
30 geacht (zie tevens Fares, 2008).

31  
32 In alle gevallen zal de patiënt door de aanvrager van het onderzoek op de hoogte gebracht  
33 worden van de bevindingen van het onderzoek. Bij minderjarigen of wilsonbekwamen zal de  
34 uitslag, afhankelijk van de leeftijd en situatie (mede) besproken worden met de voogd, ouder of  
35 vertegenwoordiger, conform de WGBO.

36  
37 Bij een CNV-nevenbevinding, die gerapporteerd wordt, dient het laboratorium een lijst van de in  
38 de CNV gelegen, op dat moment bekende, OMIM ziekte-gerelateerde genen (met vermelding  
39 van bron) toe te voegen aan de uitslag.

#### 40 ***Uitslag met een nevenbevinding; ten aanzien van ROHs:***

41  
42 Als bij de analyse veel grote ROH gebieden worden gedetecteerd die samen meer dan 15 tot  
43 20% van het autosomale genoom beslaan, is dit een sterke aanwijzing voor eerste- of  
44 tweedegraads verwantschap van de biologische ouders van de onderzochte persoon. Dit  
45 betekent dat ook een verdenking op incest aantoonbaar is. In de internationale literatuur  
46 bestaat geen consensus over het rapporteren van verwantschap, daar waar het mogelijk nauwe  
47 verwantschap (eerste- of tweedegraads verwantschap) van ouders betreft, met name bij  
48 minderjarige moeders of bij een verstandelijke beperking (Rehder, 2013; Schaaf, 2011). Wanneer  
49 deze mogelijkheid van zeer nauwe verwantschap uit de ROH analyse blijkt, dient mondeling

1 overleg met de aanvrager plaats te vinden voor schriftelijke rapportage van de uitslag. De  
2 counselor moet wel weten dat in geval van zeer sterke aanwijzingen van incest, waarbij de  
3 moeder minderjarig is, de verplichte meldcode huiselijk geweld en kindermishandeling van de  
4 instelling gevolgd dient te worden (artikel 4a Kwaliteitswet zorginstellingen) (zie ook  
5 hoofdstukken Prenatale en Postnatale counseling).

6  
7 Bij het (gelijktijdig) onderzoeken van zowel de patiënt als diens ouders (zoals in de prenatale  
8 setting vaak gebeurt), kan op basis van SNP informatie non-paterniteit worden gedetecteerd.  
9 Wanneer de mogelijkheid van non-paterniteit uit de CNV-analyse blijkt, dient eveneens  
10 mondeling overleg met de aanvrager plaats te vinden. In de regel wordt non-paterniteit niet in  
11 de uitslag vermeld, tenzij het in het belang is van de interpretatie.

#### 12 13 14 **Aanbeveling**

Vermeld als aanvrager altijd het klinisch beeld op de aanvraag voor CNV-detectie diagnostiek volgens het door het laboratorium aangegeven format. Zonder klinische gegevens mag het laboratorium een aanvraag weigeren en verzoeken eerst deze gegevens aan te leveren.

15 Het laboratorium legt zo nodig nevenbevindingen voor aan een daarvoor ingestelde commissie.

Het laboratorium vermeldt de volgende uitkomsten in de CNV-detectie uitslag:

- alle gedetecteerde kopie nummer varianten (CNVs) die binnen de gerapporteerde resolutie van de gebruikte techniek vallen en die niet kunnen worden afgedaan als normale (waarschijnlijk) onschuldige genoom variatie. De in de CNV gelegen OMIM-ziektegerelateerde genen dienen vermeld te worden;
- de te rapporteren CNVs betreffen evidente pathogene afwijkingen, potentieel pathogene afwijkingen en varianten met een (nog) onduidelijke klinische relevantie. Deze CNVs dienen te zijn voorzien van informatie/interpretatie;
- indien gebruik wordt gemaakt van een techniek met SNP informatie, dient tevens in de uitslag melding te worden gemaakt van een verdenking (vermoeden) op consanguiniteit of uniparentale disomie.
- Bij het vaststellen van een uniparentale disomie, dient het laboratorium te adviseren om aanvullend FISH onderzoek te laten verrichten om een laaggradige mozaiek aneuploidie van het betreffende chromosoom te onderzoeken. Hierbij kunnen tevens andere weefsels dan bloed worden onderzocht.

#### 16 17 18 **Literatuur**

- 19 Claustres M, Kozich V, Dequeker E, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet* 2014;22(2):160-70.
- 20 Fares F, Badarneh K, Abosaleh M, Harari-Shaham, Diukman R, David M. Carrier frequency of autosomal-recessive disorders in the Ashkenazi Jewish population: should the rationale for mutation choice for screening be reevaluated? *Prenat Diagn* 2008;28:236-41.
- 21 Engel E. A fascination with chromosome rescue in uniparental disomy: Mendelian recessive outlaws and imprinting copyrights infringements. *Eur J Hum Genet* 2006;14(11):1158-69.
- 22 Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;86(5):749-64.
- 23 Rehder CW, David KL, Hirsch B, et al. American College of Medical Genetics and Genomics: standards and guidelines for documenting suspected consanguinity as an incidental finding of genomic testing. *Genet Med* 2013;15(2):150-2.
- 24 Rosenfeld JA, Coe BP, Eichler EE, et al. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genet Med* 2013;15(6):478-81.
- 25  
26  
27  
28  
29  
30  
31

1 Schaaf CP, Scott DA, Wiszniewska J, et al. Identification of incestuous parental relationships by SNP-based DNA microarrays.  
2 Lancet 2011;377(9765):555-6.  
3 Srebniak MI, Diderich KEM, Govaerts LCP, Joosten M, Riedijk S et al. Types of array findings detectable in cytogenetic  
4 diagnosis: a proposal for a generic classification. Eur J Hum Genet 2014;22(7):856-8.  
5 Vermeesch JR, Balikova I, Schrandt-Stumpel C, Fryns JP, Devriendt K. The causality of de novo copy number variants is  
6 overestimated. Eur J Hum Genet 19:1112–1113.  
7 Vulto-van Silfhout AT, Hehir-Kwa JY, van Bon BW, et al. Clinical significance of de novo and inherited copy-number variation.  
8 Hum Mutat 2013;34(12):1679-87.  
9  
10

1 **Addendum bij hoofdstuk 6 Detectie uniparentale disomie op basis van ROHs**

2

3

4 Indien een groot deel van een chromosoom ROH vertoont dan wijst dat op het bestaan van een  
5 uniparentale disomie. Een chromosoom dat in zijn geheel homozygoot is, kan alleen het gevolg  
6 zijn van een zogenaamde uniparentale iso-disomie. Dat betekent dat beide chromosomen niet  
7 alleen van dezelfde ouder komen, maar ook vrijwel exact dezelfde erfelijke informatie bevatten.  
8 Dit is meestal het gevolg van post-zyotische monosomie rescue.

9

10 Veel vaker zien we bij UPD dat slechts een groot deel en niet het gehele chromosoom ROH  
11 vertoont. Indien dit rond het centromeer is dan is dit vrijwel altijd trisomie rescue na een meiose  
12 2 nondisjunctie, terwijl trisomie *rescue* na een meiose 1 nondisjunctie vooral distale ROH geeft.

13

14 Distale ROH kan ook het gevolg zijn van post-zygotische zusterchromatide uitwisseling, maar  
15 vaak is er dan sprake van een mozaïek partiële uniparentale disomie met dus een mozaïek ROH  
16 gebied.

17

## 1 Hoofdstuk 7 Prenatale counseling

### 4 **Uitgangsvraag**

- 5 7.1 Wat dient besproken te worden tijdens de pre-test counseling voorafgaande aan het  
6 prenataal inzetten van CNV-detectie diagnostiek?
- 7 7.2 Wat dient besproken te worden tijdens de post-test counseling nadat prenataal CNV-  
8 detectie diagnostiek is verricht?

### 11 **7.1 Pre-test counseling**

#### 13 **Inleiding**

14 Het primaire doel van prenatale CNV-detectie diagnostiek is het verkrijgen van informatie over  
15 de aan- of afwezigheid van een klinisch relevante (sub)microscopische chromosoomafwijking die  
16 a) een verklaring vormt voor prenataal vastgestelde echoafwijkingen of die b) het gevolg is van  
17 een gebalanceerde chromosoomverandering of bekende pathogene CNV bij één van de  
18 aanstaande ouders (zie hoofdstuk 3). Deze informatie kan relevant zijn voor de beslissing van de  
19 zwangere en haar partner om de zwangerschap wel of niet te continueren, of voor het  
20 perinatale beleid. Het is van belang dat de zwangere, en bij voorkeur ook haar partner,  
21 voorafgaand aan het onderzoek zorgvuldig en uniform geïnformeerd worden over het doel en de  
22 mogelijke bevindingen van het verrichten van CNV-detectie diagnostiek op materiaal van hun  
23 ongeboren kind(eren). Indien er een verhoogde kans is op (kleine) chromosomale afwijkingen,  
24 dan is CNV-detectie diagnostiek de meest optimale diagnostiek (zie H3 Prenatale indicaties,  
25 waarin ook het veranderende beleid ten aanzien van inzetten CNV-detectie diagnostiek in kader  
26 van prenatale screening wordt benoemd). De pre-test counseling, voorafgaand aan het  
27 prenataal inzetten van CNV-detectie diagnostiek, vindt meestal plaats door de gynaecoloog of  
28 klinisch geneticus. De uitslag van de CNV-detectie diagnostiek bepaalt wie de post-test  
29 counseling het beste zou kunnen verrichten. Tot nu toe ontbreekt een landelijke consensus over  
30 wat er tijdens de counseling minimaal besproken zou moeten worden.

#### 33 **Zoeken en selecteren**

34 Zie Hoofdstuk 2 Zoeken literatuur. Voor de beantwoording van de vraag is er gebruik gemaakt  
35 van relevante publicaties.

#### 38 **Overwegingen**

39 *Wat zijn specifieke aandachtspunten voor de counselor?*

40 De aanvrager is zich bij de aanvraag voor CNV-detectie diagnostiek van de volgende zaken  
41 bewust en houdt hiermee rekening tijdens de prenatale pre-test counseling:

- 42 – reden/doel waarom prenatale CNV-detectie diagnostiek zinvol is/geïndiceerd is (zie  
43 inleiding);  
44 bij het geven van informatie over de test is het aan te bevelen om rekening te houden met  
45 de mogelijkheid van de zwangere (en haar partner) om deze informatie tot zich te kunnen  
46 nemen: de uitleg dient daarom zoveel mogelijk aan te sluiten bij het (begrips)niveau van de  
47 zwangere (en haar partner). Dit is conform de WGBO: patiënten hebben recht op duidelijke  
48 informatie. CNV-detectie diagnostiek kan pas aangevraagd worden als de zwangere hiervoor  
49 toestemming heeft gegeven (mag mondeling). Hiervan dient een aantekening te worden

1 gemaakt in het (elektronisch) patiëntendossier. Hierbij moet duidelijk zijn dat er ook de  
2 keuze is om af te zien van CNV-detectie diagnostiek. In het geval van afzien van CNV-detectie  
3 diagnostiek kan nog wel, na Rapid Aneuploidie Detectie (RAD) analyse, eventueel  
4 karyotypering plaats vinden;

- 5 – voldoende tijd en (medische en psychosociale) begeleiding dienen waar nodig geboden te  
6 worden om het paar tot een geïnformeerde keuze te laten komen. Hierbij moet worden  
7 opgemerkt dat juist in de prenatale setting ernaar gestreefd moet worden om de informatie  
8 over de test op een non-directieve wijze en zonder waardeoordeel met de zwangere en haar  
9 partner te bespreken door een professional (Dondorp, 2012);
- 10 – de complexiteit van de prenatale fenotypering op basis van echografische beeldvormende  
11 diagnostiek: de meeste deletie- en duplicatiesyndromen zijn niet op basis van de  
12 echoafwijkingen alleen vast te stellen. Echoafwijkingen zijn hiervoor in het algemeen niet  
13 specifiek genoeg (Fruhman, 2010). Wel kan afhankelijk van de echobevindingen een  
14 voorbeeld besproken worden (bijvoorbeeld 22q11 deletie syndroom bij een foetale  
15 hartafwijking);
- 16 – Tijdens de pre-test counseling zal besproken worden dat het prenatale onderzoek twee  
17 stappen kent, waarbij de CNV-detectie diagnostiek in het algemeen pas wordt ingezet nadat  
18 bij de RAD-analyse naar trisomie 21, 18 en 13 geen afwijkingen zijn aangetoond. Bespreek  
19 tevens dat men, indien gewenst, ook enkel voor RAD kan kiezen en daarna kan afzien van  
20 CNV -etectie diagnostiek (of kan kiezen voor karyotypering);
- 21 – het verkrijgen van een uitslag duurt meestal twee tot vier weken. In uitzonderingssituaties is  
22 in overleg met het laboratorium soms een kortere uitslagtermijn haalbaar. Afhankelijk van  
23 de afnametermijn, is er een mogelijkheid dat de uitslag niet beschikbaar is voor 24 weken  
24 (i.e. wettelijk toegestane termijn in Nederland voor een eventuele  
25 zwangerschapsbeëindiging);
- 26 – daarom dient iedere aanvrager zich ten tijde van de aanvraag af te vragen of een parallelle  
27 verwijzing naar de klinische genetica geïndiceerd is alvorens de uitslag van de CNV-detectie  
28 diagnostiek af te wachten;
- 29 – het lukt meestal om een prenatale CNV-detectie diagnostiek uit te voeren op ongekweekte  
30 chorioncellen of ongekweekte amnioncellen. Toch zal het laboratorium altijd een deel van  
31 het afgenomen materiaal reserveren voor een zogenaamde “reserve kweek”, mocht de  
32 directe DNA isolatie uit ongekweekt materiaal onvoldoende bruikbaar DNA opleveren;
- 33 – voor een juiste interpretatie van de betekenis van een onbekende CNV is het cruciaal om te  
34 beschikken over DNA van beide ouders. In circa 20-30% van de onderzoeken blijkt onderzoek  
35 bij de ouders nodig om de betekenis van een CNV bij de foetus te kunnen duiden. Het  
36 verdient daarom aanbeveling om direct bloed van de ouders in te zenden (Vetro, 2012).;
- 37 – het is belangrijk dat men zich realiseert dat het accent op de verscheidene in de volgende  
38 paragraaf genoemde informatieve aspecten beïnvloed wordt door diverse factoren, zoals de  
39 zwangerschapstermijn waarbij en de indicatie waarvoor de CNV-detectie diagnostiek wordt  
40 aangeboden (bijvoorbeeld in het eerste trimester op basis van een nekplooï >3,5 mm versus  
41 na de 20 weken op basis van echo-afwijkingen). Ook een eventuele beslissing van de  
42 zwangere en haar partner om de zwangerschap hoe dan ook af te breken op basis van de  
43 prenataal vastgestelde echobevindingen, beïnvloedt de inhoud van de prenatale pre-test  
44 counseling.

45  
46  
47  
48  
49

1 *Welke algemene informatie dient besproken te worden?*

2 De volgende aspecten dienen in algemene zin besproken te worden met de zwangere (en haar  
3 partner):

- 4 – uitleg van chromosomen als dragers van de erfelijke eigenschappen, waarvan 22 paar  
5 autosomen (1-22) en een paar geslachtschromosomen (X en Y). Hierbij kan verwezen  
6 worden naar informatie van het Erfocentrum;
- 7 – CNV-detectie diagnostiek kan niet alle genetische afwijkingen detecteren;
- 8 – de mogelijke uitkomsten van het onderzoek (zie ook hoofdstuk Mogelijke uitkomsten). In  
9 de volgende paragraaf wordt hier uitgebreider op ingegaan;
- 10 – eventuele consequenties van de mogelijke uitkomst van CNV detectie diagnostiek voor de  
11 gezondheid van de zwangere en/of partner (en diens familieleden);
- 12 – het DNA van ouders zal primair worden gebruikt voor de interpretatie van de aangetoonde  
13 CNV met onduidelijke betekenis en er wordt niet naar het volledige genoom van de ouders  
14 gekeken (tenzij dit in het betreffende centrum wel het geval is). Indien de biologische  
15 vader niet beschikbaar is voor een bloedafname kan de interpretatie van een bevinding  
16 met onduidelijke betekenis lastiger zijn;
- 17 – welke handelingsopties er zijn bij een eventuele afwijkende uitslag (afhankelijk van de  
18 termijn van de zwangerschap). Indien in deze fase van de pre-test counseling al vragen zijn  
19 over de gang van zaken bij een eventuele zwangerschapsbeëindiging, is het van belang  
20 deze informatie al te geven of de zwangere en haar partner te verwijzen;

21

22

23 *Wat moet er over de mogelijke uitkomsten besproken worden?*

24 Zoals in hoofdstuk 6 genoemd zijn er verschillende mogelijke uitslagen gedefinieerd (Srebniak et  
25 al. 2014), namelijk:

- 26 1) een normale uitslag;
- 27 2) een uitslag met een pathogene bevinding die hoogstwaarschijnlijk de klinische  
28 problematiek van de patiënt(e) (lees hier: foetus) verklaart (*pathogenic, causative*  
29 *finding*);
- 30 3) een uitslag met een potentieel pathogene bevinding met een incomplete penetrantie,  
31 die mogelijk de klinische problematiek van de patiënt(e) verklaart ("*susceptibility locus*");
- 32 4) een uitslag met een potentieel pathogene bevinding met een deletie van een recessief  
33 gen passend bij de klinische problematiek van de patiënt(e) (*status for recessive disease*);
- 34 5) een uitslag met een bevinding van onduidelijke klinische relevantie, waarbij een relatie  
35 met de klinische problematiek van de patiënt(e) niet op voorhand is uit te sluiten (*VOUS*);
- 36 6) een uitslag met een bevinding die (mogelijk) wel klinisch relevant kan zijn, maar die geen  
37 verklaring geeft voor huidige klinische problematiek, een zogenaamde nevenbevinding  
38 (*incidental finding*).

39

40 Wat er aan mogelijke uitkomsten besproken dient te worden in de pre-test counseling zijn in  
41 ieder geval 1, 2 en 6. Mogelijkheden 3 en 4 zijn erg specifiek, waarbij het afhangt van de casus of  
42 het relevant is om deze vooraf apart te benoemen (Dondorp, 2012). Mogelijkheid 5 wordt in  
43 principe niet besproken. Uiteraard dienen optie 3 en 4 wel uitvoering besproken te worden  
44 tijdens de post-test counseling, mocht een uitslag van deze aard zich voordoen.

45

46 *Hieronder staat genoemd welke informatie bij de pre-test counseling aan de orde moet komen*  
47 *ten aanzien van de mogelijke uitslagen genoemd onder 1, 2, (3), (4), (5) en 6.*

48

49

1 1) Een normale uitslag

2 Een normale uitslag betekent dat er geen (chromosomale) verklaring gevonden is voor de  
3 klinische verschijnselen bij de foetus. Hierbij dient tevens de nauwkeurigheid van de test  
4 (resolutie) besproken te worden, ofwel dat niet alle chromosomale afwijkingen kunnen worden  
5 vastgesteld dan wel uitgesloten, en dat met een normale uitslag een erfelijke oorzaak niet is  
6 uitgesloten (gen-mutaties worden immers niet vastgesteld met CNV-detectie diagnostiek). Een  
7 CNV die bij één van de ouders wordt teruggevonden, wordt meestal als niet-relevant  
8 beschouwd. In het laatste geval zal er vermeld staan: normale uitslag op basis van profiel ouders,  
9 en zal in de uitslag vermeld dienen te worden dat men uit gegaan is van een normaal fenotype  
10 bij de betreffende ouder.

11

12 2) Een uitslag met een pathogene bevinding die de klinische bevinding verklaart

13 Genoemd moet worden dat een afwijkende uitslag gevonden kan worden die direct een  
14 verklaring is voor de afwijkingen die op de echo bij de foetus zijn gezien (bijvoorbeeld bekende  
15 microdeletie/duplicatie syndromen die gepaard gaan met een specifieke hartafwijking). Uit  
16 onderzoek van Wapner et al. (2012) bleek dat bij de indicatie “echo-afwijking(en)” in circa 6%  
17 van de onderzoeken een significante afwijking werd aangetoond met CNV detectiediagnostiek  
18 (na de RAD), wat inhoudt dat er sprake is van een zeker pathogene bevinding in 3% en een  
19 potentieel klinisch relevante CNV in 3% van de gevallen (zie punt 5 hieronder). Ook zal in de  
20 prenatale setting besproken moeten worden dat bij het vinden van een pathogene CNV het  
21 bloed van ouders gebruikt zal worden om te bepalen of de afwijking nieuw (de novo) is ontstaan.

22

23 (3, 4 en 5) Een uitslag met een bevinding (met incomplete penetrantie of) van onduidelijke  
24 klinische relevantie

25 Er is een CNV aangetoond waarbij een relatie met de echo-afwijkingen bij het ongeborn kind  
26 mogelijk maar niet zeker is. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen CNVs die potentieel  
27 klinisch relevant zijn ((3) in 3% van de gevallen) en CNVs die waarschijnlijk, maar niet zeker,  
28 benigne zijn ((5) in ca. 2% van de gevallen) (Wapner, 2012). Als een CNV uit categorie 5 niet bij  
29 één van beide ouders wordt teruggevonden is het waarschijnlijker dat er een relatie bestaat met  
30 de aangetoonde echoafwijkingen, maar dit is geen zekerheid. Indien een CNV met onduidelijke  
31 klinische relevantie wel wordt aangetoond bij één van beide ouders met een normaal fenotype,  
32 dan is het minder waarschijnlijk dat de echoafwijkingen door de CNV worden veroorzaakt.  
33 Feitelijk valt ook deletie van een recessief gen hieronder, immers de klinische relevantie is pas  
34 duidelijk als er een mutatie op het andere allel aanwezig is. Dit is echter te specifiek om in pre-  
35 test counseling te bespreken.

36

37 Het is belangrijk dat in de pre-test counseling helder wordt welke resultaten uit deze categorieën  
38 met de zwangere en haar partner besproken zullen worden. Dit dient in het dossier genoteerd te  
39 worden en bij voorkeur met het laboratorium gecommuniceerd.

40

41 6) Een uitslag met een nevenbevinding

42 Bij een deel (< 1%) van de onderzoeken zal een afwijkende uitslag vastgesteld worden die geen  
43 verband houdt met de aangetoonde echoafwijkingen bij het ongeborn kind die de  
44 oorspronkelijke indicatie vormden om de diagnostiek aan te vragen (Ahn, 2013; Pichert, 2011,  
45 zie ook hoofdstuk 4 Postnatale indicaties). Bespreek met de zwangere en haar partner in  
46 algemene en categoriserende termen wat dit zou kunnen betekenen en noem hierbij ook een  
47 voorbeeld, zoals “Het zou kunnen dat een CNV wordt aangetoond, waarvan we weten dat deze  
48 gepaard gaat met een verhoogde kans op darmkanker”. Het expliciet benoemen van de

1 verschillende mogelijke nevenbevindingen is geen absolute vereiste. Dit hangt af van de  
2 individuele casus (onder andere familieanamnese, begripsniveau).

3

4 Een nevenbevinding wordt bij voorkeur in (medisch) teamverband besproken en geëvalueerd  
5 voor de post-test counseling, in ieder geval zal hiertoe een klinisch geneticus geraadpleegd  
6 moeten worden. Mocht de gevonden afwijking handelingsopties hebben voor het toekomstige  
7 kind en/of betrokken familieleden dan zal deze uitslag met de zwangere en haar partner worden  
8 besproken.

9

10 Nevenbevindingen die een verhoogd risico geven op onbehandelbare late-onset aandoeningen  
11 zullen in principe niet aan aanstaande ouders worden meegedeeld. Dergelijke uitslagen zullen in  
12 teamverband worden besproken. Afhankelijk van de persoonlijke situatie en de wens van het  
13 aanstaande ouderpaar, kan hiervan worden afgeweken.

14

15 De zwangere (en haar partner) heeft het recht aan te geven niet geïnformeerd te willen worden  
16 over nevenbevindingen. Als de zwangere (en haar partner) dit aangeeft dan dient besproken te  
17 worden in welke situaties dit recht doorbroken zal worden. Het gaat daarbij om situaties waarbij  
18 het belang dat de zwangere (en haar partner) heeft bij het niet-geïnformeerd worden niet  
19 opweegt tegen het nadeel dat daaruit voor zichzelf of anderen kan voortvloeien (zie artikel 7:449  
20 BW). Het eerste (nadeel voor zichzelf) kan zich voordoen als er bij het onderzoek specifieke  
21 risico's aan het licht komen die de zwangere (en haar partner) van tevoren onvoldoende heeft  
22 onderkend toen zij in algemene zin aangaf van nevenbevindingen niet op de hoogte te willen  
23 worden gesteld. Het tweede (nadeel voor anderen) kan zich met name voordoen bij genetisch  
24 onderzoek, als naaste verwanten er voor hun eigen gezondheid groot belang bij hebben kennis  
25 te nemen van nevenbevindingen. De professional heeft daarom de mogelijkheid om  
26 weloverwogen de wens om niet geïnformeerd te willen worden over uitslagen die geen relatie  
27 hebben met de echoafwijkingen, maar die wel belangrijk is voor de gezondheid van het  
28 toekomstige kind, de aanstaande ouders en hun familieleden, te doorbreken (Dondorp, 2012;  
29 Lacroix, 2008; Van El, 2013).

30

31 Een andere nevenbevinding die naar voren kan komen, is dat er sprake is van non-paterniteit of  
32 dat er sprake is geweest van incest bij de totstandkoming van de zwangerschap. De mogelijkheid  
33 van het vaststellen van non-paterniteit of incest hoeft niet in de pre-test counseling besproken  
34 te worden.

35

36 *Waarover dient informed consent gegeven te worden door de patiënt?*

37 De zwangere (en indien beschikbaar ook haar partner) dient informed consent te geven voor het  
38 verrichten van CNV-detectie diagnostiek. Hierbij dient de WGBO gevolgd te worden. Deze  
39 toestemming dient aangetekend te worden in het patiëntendossier. Bij uitzondering: als de  
40 patiënt expliciet aangeeft na gegeven informatie/counseling dat hij bepaalde informatie niet wil,  
41 dan wordt dit aangetekend in het patiëntendossier en gecommuniceerd met het laboratorium.

42

43 *Schriftelijke informatie*

44 De zwangere (en haar partner) dient na de pre-test counseling schriftelijke informatie mee te  
45 krijgen. Hierin staat ten minste uitgelegd:

- 46 – het doel van het onderzoek;
- 47 – de mogelijke uitkomsten van het onderzoek;
- 48 – wanneer bij henzelf onderzoek nodig is;
- 49 – kosten en eventuele vergoeding van het onderzoek;

- 1 - contactgegevens (waar men terecht kan met vragen).

2

3

4

#### **Aanbeveling**

Bespreek (bij aanvraag van prenatale CNV-detectie diagnostiek) tijdens de pre-test counseling de volgende aspecten met de zwangere (en haar partner):

- doel van het onderzoek;
- methode van het onderzoek;
- de mogelijke uitkomsten (normaal, afwijkend en mogelijke nevenbevindingen) en de consequenties hiervan voor het vervolg (beleid / medisch traject);
- eventuele consequenties van de mogelijke uitkomst van CNV-detectie diagnostiek voor de gezondheid van de zwangere en/of partner (en hun familieleden) en zo nodig de bijbehorende ethische dilemma's;
- termijn van de uitslag en hoe de uitslag wordt gecommuniceerd;
- de wettelijk toegestane termijn voor zwangerschapsbeëindiging;
- de keuze om af te zien van de test.

Bied, waar nodig, de mogelijkheid van psychosociale begeleiding en/of genetische counseling.

Geef de zwangere (en haar partner) voldoende tijd om te beslissen wel of geen CNV-detectie diagnostiek te laten verrichten.

Documenteer het besluit van de zwangere (en haar partner).

5

Geef na afloop van de pre-test counseling schriftelijke informatie over CNV-detectie diagnostiek mee aan de zwangere (en haar partner), inclusief contactgegevens.

6

Indien de zwangere (en haar partner) besluit tot CNV-detectie diagnostiek, laat dan bij voorkeur direct bloed van de zwangere (en haar partner) prikken en inzenden.

7

8

9

#### **Literatuur**

- 10 De Jong A, Dondorp WJ, Frints SG, et al. Advances in prenatal screening: the ethical dimension. *Nat Rev Genet*  
11 2011;12(9):657-663.
- 12 De Jong A, Dondorp WJ, Macville MV, et al. Microarrays as a diagnostic tool in prenatal screening strategies: ethical  
13 reflection. *Hum Genet* 2014;133(2):163-172.
- 14 Dondorp W, Sikkema-Raddatz B, de Die-Smulders C, et al. Arrays in postnatal and prenatal diagnosis: an exploration of the  
15 ethics of consent. *Hum Mutat* 2012;33(6):916-22.
- 16 Fruhman G, Van den Veyver I. Applications of array comparative genomic hybridization in obstetrics. *Obstet gynecol Clin*  
17 *North Am* 2010;37:71-85.
- 18 Lacroix M, Nycum G, Godard B, et al. Should physicians warn patients' relatives of genetic risks? *CMAJ* 2008;178(5):593-5.
- 19 Van El CG, Cornel MC, Borry P, et al. Whole-genome sequencing in health care. Recommendations of the European Society  
20 of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2013;21(6):580-4.
- 21 Vetro A, Bouman K, Hastings R, et al. The introduction of arrays in prenatal diagnosis: a special challenge. *Hum Mutat*  
22 2012;33(6):923-9.
- 23 Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Eng J Med*  
24 2012;367(23):2175-84.

25

## 1 7.2 Post-test counseling

### 3 Inleiding

4 De uitslag van de CNV-detectie diagnostiek bepaalt wie de post-test counseling moet verrichten.  
5 Een 'normale' uitslag kan door de gynaecoloog met de zwangere en haar partner besproken  
6 worden. Hierbij dient overwogen te worden of een verwijzing naar de klinische genetica op basis  
7 van de echo-afwijkingen bij de foetus niet alsnog geïndiceerd is (indien dit nog niet gebeurd is).

8  
9 Bij afwijkende uitslagen (duidelijk pathogene bevindingen), dient de betekenis hiervan door de  
10 klinisch geneticus met de zwangere en haar partner te worden besproken en is een verwijzing  
11 dus altijd geïndiceerd. Indien afwijkende uitslagen voor een zwangerschapstermijn van 24 weken  
12 beschikbaar zijn, zal, indien gewenst met ouders de mogelijkheid van een  
13 zwangerschapsafbreking besproken worden. Hierbij moet rekening gehouden worden met de  
14 wettelijke bedenktijd van vijf dagen. Psychosociale begeleiding dient waar nodig aangeboden te  
15 worden.

### 18 Zoeken en selecteren

19 Zie Hoofdstuk 2 Zoeken literatuur. Voor de beantwoording van de vraag is er gebruik gemaakt  
20 van relevante publicaties.

### 23 Overwegingen

#### 24 1) *Wat dient minimaal besproken te worden bij een normale uitslag?*

25 Een normale uitslag betekent dat er geen aanwijzingen zijn gevonden voor een klinisch relevante  
26 CNV (binnen de detectiegrens). Dit betekent echter ook de aanwezigheid van een erfelijke /  
27 genetische oorzaak hiermee niet uitgesloten is. Een normale uitslag geeft geen informatie over  
28 dragerschap van een gebalanceerde chromosoomtranslocatie. Dit dient benoemd te worden als  
29 dragerschap van een gebalanceerde chromosoomtranslocatie bij één van ouders de indicatie  
30 was voor de prenatale CNV detectie diagnostiek.

#### 32 2) *Wat dient minimaal besproken te worden bij een uitslag met een pathogene bevinding?*

33 De klinisch geneticus dient met de zwangere (en haar partner) te bespreken welke CNV  
34 aangetoond is en met welke mate van zekerheid (eventueel mosaïcisme noemen als dit van  
35 toepassing is). Ook dient besproken te worden of de CNV nieuw is ontstaan of dat één van de  
36 ouders dezelfde CNV “draagt”. De klinisch geneticus dient zich voorafgaand aan het gesprek te  
37 verdiepen in de betekenis van deze betreffende CNV, zoals de klinische kenmerken, andere erbij  
38 voorkomende gezondheidsklachten en of structurele afwijkingen aan organen en of de CNV naar  
39 alle waarschijnlijkheid wel of niet gepaard gaat met verstandelijke beperking.

40 Indien de CNV daartoe aanleiding geeft, dient een herhaling van het echografisch onderzoek te  
41 worden aanbevolen om na te gaan of bij de CNV beschreven afwijkingen (al) aanwezig zijn of  
42 niet. Indien een ouder drager is van dezelfde CNV, kan het zijn dat deze ouder een fenotype  
43 heeft, dat passend is bij deze CNV. Er kunnen dan ook controle afspraken voor de  
44 desbetreffende ouder geïndiceerd zijn.

#### 46 3) *Wat dient minimaal besproken te worden bij een potentieel pathogene CNV met 47 incomplete penetrantie en bij een CNV met onduidelijke klinische betekenis?*

48 Een bevinding met incomplete penetrantie en/of onduidelijke klinische relevantie zal gepaard  
49 gaan met een complexe counseling, die begeleid dient te worden door psychosociale hulp. De

1 klinisch geneticus dient zoveel mogelijk informatie te verzamelen en deze neutraal te  
2 presenteren. Of dit type uitslagen wel of niet besproken wordt hangt ook af van de afspraken  
3 gemaakt tijdens de pre-test counseling. Hierbij is het tevens van belang te weten of het paar  
4 heeft besloten om de zwangerschap te beëindigen op basis van de echo-afwijkingen alleen of  
5 dat de CNV met incomplete penetrantie/onduidelijke klinische relevantie meeweegt in de  
6 beslissing om wel of niet de zwangerschap te beëindigen. Als mensen ervoor kiezen om de  
7 zwangerschap niet te beëindigen, dan dient een goede follow-up na de geboorte afgesproken te  
8 worden.

9  
10 Bespreek dat het bij bovengenoemde CNVs tijdens de zwangerschap moeilijk te voorspellen is  
11 wat de klinische consequenties van deze bevinding zijn voor het ongeboren kind.

#### 12 13 4) *Wat dient minimaal besproken te worden bij nevenbevindingen?*

14 Als er sprake is van een pathogene CNV die niet gerelateerd is aan de echo-afwijkingen, maar  
15 waardoor wel informatie verkregen is, die relevant kan zijn of is voor de gezondheid van het  
16 toekomstige kind en/of voor de gezondheid van één van de aanstaande ouders (en hun  
17 familieleden), dan kan dit de zwangere, haar partner en de hulpverleners voor een lastig  
18 dilemma plaatsen.

19  
20 Allereerst zal besproken moeten worden of de nevenbevinding op zichzelf eventueel aanleiding  
21 geeft bij het paar tot een verzoek de zwangerschap te beëindigen (eventueel in verband met de  
22 combinatie van de aanwezigheid van echo-afwijkingen). Bij een doorgaande zwangerschap kan  
23 de situatie ontstaan dat al prenataal medische informatie over de foetus bekend wordt, die pas  
24 later in het leven consequenties heeft of kan hebben (bijvoorbeeld deletie van een darmkanker  
25 gen). Dit mag geen belemmering zijn om deze informatie te vertellen indien er sprake is van  
26 behandelbaarheid en het belang van familieleden zwaarwegend is. De consequenties van deze  
27 informatie voor het toekomstige kind ten aanzien van aspecten zoals verzekeraarheid wegen in  
28 de regel niet op tegen de gezondheidsbelangen van het kind en de familie. Zoals gezegd zal in  
29 principe geen informatie worden gegeven aan aanstaande ouders over nevenbevindingen die  
30 gepaard gaan met een verhoogde kans op onbehandelbare late-onset aandoeningen.

31  
32 Als er medische consequenties / handelingsopties en/of screeningsopties bekend zijn, zullen  
33 deze besproken moeten worden (inclusief hoe het beleid er na de geboorte waarschijnlijk uit zal  
34 zien).

35  
36 Vaak hebben nevenbevindingen ook gezondheidsconsequenties voor andere familieleden (zoals  
37 eerder geboren kinderen van het paar). De ontdekking van een nevenbevinding met mogelijke  
38 consequenties voor familieleden en de eigen gezondheid van de aanstaande ouders, juist in een  
39 periode waarin nagedacht moet worden over het wel of niet willen behouden van de huidige  
40 zwangerschap, wordt door de meeste paren als zeer stressvol ervaren. Hier dient bij de post-test  
41 counseling ruimschoots aandacht voor te zijn (inclusief psychosociale begeleiding).

#### 42 43 *Non-paterniteit of incest*

44 Indien deze situatie zich voordoet, is het aan de counselor te beslissen of het in die specifieke  
45 casus klinisch relevant is om deze bevindingen tijdens de post-test counseling te benoemen. In  
46 de regel zal het laboratorium bij een dergelijke bevinding eerst contact opnemen met de  
47 aanvrager/verwijzer, voordat zij besluiten een dergelijke bevinding in de uitslag te vermelden.  
48 De counselor moet wel weten dat in geval van zeer sterke aanwijzingen van incest, waarbij de  
49 moeder minderjarig is, de verplichte meldcode huiselijk geweld en kindermishandeling van de

1 instelling gevolgd dient te worden (artikel 4a Kwaliteitswet zorginstellingen). Die meldcode  
2 schrijft in de regel voor dat nadat de aanwijzingen zijn vastgelegd in het dossier de casus in  
3 eerste instantie anoniem wordt voorgelegd aan het Meldpunt Veilig Thuis.

4  
5 Degene die de post-test counseling verricht, dient de patiënten een schriftelijke samenvatting  
6 toe te sturen van de uitslag en implicaties, zoals deze besproken zijn tijdens de post-test  
7 counseling met een kopie aan de verwijzend gynaecoloog (indien niet de counselor), de huisarts  
8 en (indien van toepassing) de verloskundige. In deze samenvatting dient ook te worden  
9 vastgelegd welke keuzes door de zwangere en haar partner zijn gemaakt.

10  
11  
12

### **Aanbeveling**

Bespreek bij een normale uitslag, bij indicatie echoafwijkingen, met de zwangere (en haar partner) dat er geen aanwijzingen zijn gevonden voor een genetische oorzaak, maar dat dit met de gebruikte methode van CNV-detectie diagnostiek ook niet (volledig) is uitgesloten.

Bespreek bij een normale uitslag, bij indicatie familiale afwijking\*, met de zwangere (en haar partner) dat er geen afwijkingen zijn gevonden, maar dat elke zwangerschap risico's heeft en dat deze niet allemaal zijn uit te sluiten met de gebruikte test.

*\*dat wil zeggen indicatie parentale translocatie/inversie/insertie of familiale CNV*

13

Bespreek, bij een afwijkende uitslag (duidelijke pathogene bevindingen) de betekenis ervan met de zwangere (en haar partner).

14

Bespreek bij een nevenbevinding met mogelijke belangrijke consequenties voor de gezondheid van het toekomstige kind, henzelf of familieleden, de betekenis ervan met de zwangere (en haar partner). Het gaat hierbij in de regel om late-onset aandoeningen mét handelingsopties.

15

Bespreek, indien gewenst, met ouders de mogelijkheid van een zwangerschapsafbreking als er afwijkende uitslagen vóór een zwangerschapstermijn van 24 weken beschikbaar zijn. Hierbij moet zoveel mogelijk rekening gehouden worden met de wettelijke bedenktijd van 5 dagen.

16

Bied, waar nodig, de mogelijkheid van psychosociale begeleiding en/of genetische counseling aan de zwangere (en haar partner).

17

Indien de aanvrager zich onvoldoende bekwaam voelt om alle aspecten van de uitslag te bespreken met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers), dient een klinisch geneticus te worden betrokken.

Verwijzing naar een klinisch geneticus dient in ieder geval plaats te vinden bij een niet-normale uitslag.

18

Zorg ervoor dat, bij in ieder geval een afwijkende uitslag, de zwangere (en haar partner) een schriftelijk verslag ontvangt van de aanvrager of klinisch geneticus.

Maak hierin duidelijke afspraken over follow-up en hernieuwd contact, met name bij CNVs met een (nog) onduidelijke klinische relevantie.

19

20

1 **Literatuur**

2 De Jong A, Dondorp WJ, Macville MV, et al. Microarrays as a diagnostic tool in prenatal screening strategies: ethical  
3 reflection. *Hum Genet* 2014;133(2):163-172.  
4 Dondorp W, Sikkema-Raddatz B, de Die-Smulders C, et al. Arrays in postnatal and prenatal diagnosis: an exploration of the  
5 ethics of consent. *Hum Mutat* 2012;33(6):916-22.  
6 Van El CG, Cornel MC, Borry P, et al. Whole-genome sequencing in health care. Recommendations of the European Society  
7 of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2013;21(6):580-4.  
8 Wapner RJ, Driscoll DA, Simpson JL. Integration of microarray technology into prenatal diagnosis: counselling issues  
9 generated during the NICHD clinical trial. *Prenat Diagn* 2012;3294:396-400.

10  
11  
12

## 1 Hoofdstuk 8 Postnatale counseling

### 4 Uitgangsvraag

- 5 8.1 Wat dient besproken te worden tijdens de pre-test counseling voorafgaande aan het  
6 postnataal inzetten van CNV-detectie diagnostiek?
- 7 8.2 Wat dient besproken te worden tijdens de post-test counseling nadat postnataal CNV-  
8 detectie diagnostiek is verricht?

### 11 8.1 Pre-test counseling

#### 13 Inleiding

14 Het is van belang dat de patiënt en/of diens wettelijke vertegenwoordigers, voorafgaand aan het  
15 onderzoek, zorgvuldig en uniform geïnformeerd worden over het doel en de mogelijke  
16 bevindingen van het verrichten van CNV-detectie diagnostiek. Tot nu toe ontbreekt een  
17 landelijke consensus over wat er tijdens de pre-test counseling minimaal besproken zou moeten  
18 worden. Zie hoofdstuk 4 voor Postnatale indicaties voor CNV detectiediagnostiek.

#### 21 Zoeken en selecteren

22 Zie Hoofdstuk 2 Zoeken literatuur. Voor de beantwoording van de vraag is er gebruik gemaakt  
23 van relevante publicaties.

#### 26 Overwegingen

27 *Wat zijn specifieke aandachtspunten voor de counselor?*

28 De aanvrager moet zich bij de aanvraag voor CNV-detectie diagnostiek van de volgende zaken  
29 bewust zijn en hiermee rekening houden tijdens de postnatale pre-test counseling:

- 30 – bij het geven van informatie over de test moet rekening worden gehouden met de  
31 mogelijkheid van de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) om deze  
32 informatie tot zich te kunnen nemen: de uitleg moet aansluiten bij het (begrips-)niveau.  
33 Dit is conform de WGBO: patiënten hebben recht op duidelijke informatie. CNV-detectie  
34 diagnostiek kan pas aangevraagd worden als hiervoor toestemming is van de patiënt of de  
35 daartoe gemachtigde (vaak ouders van een kind, maar dit kan ook een curator zijn).  
36 Hiervan dient een aantekening te worden gemaakt in het (elektronisch) patiëntendossier.  
37 Hierbij moet duidelijk zijn dat er ook een keuze is om af te zien van CNV-detectie  
38 diagnostiek;
- 39 – indien benodigde familieleden niet beschikbaar zijn voor een bloedafname voor verder  
40 onderzoek, kan de interpretatie van een bevinding met onduidelijke betekenis lastig zijn.  
41 Het verdient aanbeveling dit bij de pre-test counseling te benoemen;
- 42 – na de pre-test counseling dient schriftelijke informatie aan de patiënt mee gegeven te  
43 worden.

1 *Welke algemene informatie dient besproken te worden?*

2 De volgende aspecten dienen besproken te worden met de patiënt en/of diens wettelijke  
3 vertegenwoordigers:

- 4 – een begrijpelijke uitleg van chromosomen als dragers van de erfelijke eigenschappen,  
5 waarvan 22 paar autosomen (1-22) en een paar geslachtschromosomen (X en Y). Hierbij  
6 kan verwezen worden naar informatie van het Erfocentrum;
- 7 – reden/doel waarom CNV-detectie diagnostiek zinvol is/geïndiceerd is;
- 8 – dat CNV-detectie diagnostiek niet alle genetische afwijkingen kan detecteren;
- 9 – de mogelijke uitkomsten van het onderzoek (zie ook H6). In de volgende paragraaf wordt  
10 hier uitgebreider op ingegaan;
- 11 – eventuele maatschappelijke consequenties van de mogelijke uitkomst van CNV-detectie  
12 diagnostiek voor de patiënt en diens familieleden (bijvoorbeeld afsluiten van  
13 verzekeringen);
- 14 – uitslagtermijn van de diagnostiek (afhankelijk van het betreffende laboratorium voor  
15 genoomdiagnostiek);
- 16 – eventuele bloedafname bij ouders/familieleden bij een bevinding met onduidelijke  
17 betekenis (nodig voor de interpretatie).

18

19 *Wat moet er over de mogelijke uitkomsten besproken worden?*

20 Zoals in Hoofdstuk 6 genoemd zijn er verschillende mogelijke uitslagen gedefinieerd (Srebniak et  
21 al. 2014), namelijk:

- 22 1) een normale uitslag;
- 23 2) een uitslag met een pathogene bevinding die hoogstwaarschijnlijk de klinische  
24 problematiek van de patiënt(e) verklaart (*pathogenic, causative finding*);
- 25 3) een uitslag met een potentieel pathogene bevinding met een incomplete penetrantie, die  
26 mogelijk de klinische problematiek van de patiënt(e) verklaart (*“susceptibility locus”*);
- 27 4) een uitslag met een potentieel pathogene bevinding met een deletie van een recessief gen  
28 passend bij de klinische problematiek van de patiënt(e) (*status for recessive disease*);
- 29 5) een uitslag met een bevinding van onduidelijke klinische relevantie, waarbij een relatie  
30 met de klinische problematiek van de patiënt(e) niet op voorhand is uit te sluiten (*VOUS*);
- 31 6) een uitslag met een bevinding die (mogelijk) wel klinisch relevant kan zijn, maar die geen  
32 verklaring geeft voor huidige klinische problematiek, een zogenaamde nevenbevinding  
33 (*incidental finding*).

34

35 Wat er aan mogelijke uitkomsten besproken dient te worden in de pre-test counseling zijn in  
36 ieder geval 1, 2, 5 en 6. Mogelijkheden 3 en 4 zijn erg specifiek, waarbij het afhangt van de casus  
37 of het relevant is om apart te benoemen. Uiteraard dienen optie 3 en 4 wel uitvoering  
38 besproken te worden tijdens de post-test counseling, mochten een uitslag van deze aard zich  
39 voordoen.

40

41 *Hieronder staat per mogelijkheid genoemd welke informatie bij de pre-test counseling aan de*  
42 *orde moet komen:*

43

44 1) Een normale uitslag

45 Een normale uitslag betekent dat er geen (chromosomale) verklaring gevonden is voor de  
46 klinische verschijnselen bij de patiënt(e). Hierbij dient tevens de nauwkeurigheid van de test  
47 (resolutie) besproken te worden, ofwel dat niet alle chromosomale afwijkingen kunnen worden  
48 vastgesteld dan wel uitgesloten, en dat met een normale uitslag een erfelijke oorzaak niet is  
49 uitgesloten (gen-mutaties worden immers niet vastgesteld met CNV-detectie diagnostiek).

## 2) Een uitslag met een pathogene bevinding

Genoemd moet worden dat bij een deel van de patiënten een afwijkende uitslag gevonden wordt die direct een verklaring is voor de problemen bij de patiënt (bijvoorbeeld bekende microdeletie/duplicatie syndromen). Bij vragen over de herhalingskans dient alvast besproken te worden dat in veel gevallen bij het vinden van een oorzaak het advies is om vervolgonderzoek bij ouders te doen. Dit vervolgonderzoek bij ouders dient om te bepalen of de afwijking nieuw (de novo) is ontstaan of, afhankelijk van de uitslag, om te bepalen of één van beide ouders drager is van een chromosoomverandering (structurele gebalanceerde chromosoomverandering). Als de uitslag bij één van beide ouders afwijkend is betekent dit dat er daarmee een verhoogde kans op herhaling is. Bij een de novo afwijking is de kans op herhaling klein (kiembaanmozaïek).

## (3, 4 en 5) Een uitslag met een bevinding (met incomplete penetrantie of) van onduidelijke klinische relevantie

Bij een deel van de bevindingen is sprake van een onduidelijkheid over de klinische betekenis ofwel een (vooralsnog) niet verklarende uitslag. Besproken dient te worden dat in dit geval vervolgonderzoek bij de ouders meer duidelijkheid kan geven over de betekenis van de bevinding. Ouders hebben uiteraard het recht af te zien van vervolgonderzoek.

Ook bij incomplete penetrantie (3) en bij deletie van een recessief gen (4) is de klinische relevantie pas duidelijk als (bij 3) het fenotype voldoende verklaard kan worden door de CNV of (bij 4) er een mutatie op het andere allel aanwezig is. Dit is echter veelal te specifiek om in pre-test counseling te bespreken (uitzondering kan bijvoorbeeld zijn een postieve familie-anamnese of sterk vermoeden op een recessieve aandoening).

Zoals in Hoofdstuk 6 ook genoemd wordt, is er onderscheid te maken tussen een bevinding met onduidelijke klinische relevantie ten aanzien van CNVs en van ROHs.

- ten aanzien van CNVs: In de meerderheid van de gevallen geldt: als sprake blijkt van een nieuwe (de novo) afwijking bij de patiënt, is het meer waarschijnlijk dat deze de novo afwijking oorzakelijk is. Indien één van de klinisch niet-aangedane ouders dezelfde afwijking blijkt te hebben wordt dit minder waarschijnlijk. Hierbij moet wel rekening gehouden worden met het type aandoening waarvoor getest is en het voorkomen van non-penetrantie (Rosenfeld, 2013);
- ten aanzien van ROHs: afhankelijk van de casus kan het relevant zijn om hier meer informatie over te geven. Dit zou bijvoorbeeld het geval kunnen zijn, wanneer sprake is van consanguiniteit.

## 6) Een uitslag met een nevenbevinding

Bij een klein deel (< 1%) van de onderzoeken zal een afwijkende uitslag vastgesteld worden die geen verband houdt met de oorspronkelijke diagnostische vraag (Ahn, 2013; Pichert, 2011; zie ook hoofdstuk 4 Postnatale indicaties). Als sprake blijkt van een dergelijke bevinding wordt deze uitslag bij voorkeur in (medisch) teamverband besproken en geëvalueerd, in ieder geval zal hiertoe een klinisch geneticus geraadpleegd moeten worden. Mocht de gevonden afwijking implicaties met handelingsopties hebben voor de patiënt en/of betrokken familieleden dan zal deze uitslag met patiënt en/of betrokken familieleden (veelal ouders) worden besproken.

Tijdens de pre-test counseling moet ten minste genoemd worden dat er een kans bestaat op nevenbevindingen en dat hiertoe verschillende mogelijkheden bestaan, waaronder behandelbare en niet-behandelbare aandoeningen (zie voor de mogelijkheden Hoofdstuk Mogelijke uitkomsten). Het expliciet benoemen van de verschillende mogelijke nevenbevindingen is geen absolute vereiste, eventueel kan een voorbeeld genoemd worden

1 (bijvoorbeeld deletie van een darmkanker-gerelateerd gen). Dit hangt af van de individuele  
2 casus. Wel dient besproken te worden dat een commissie mede beslist welke nevenbevindingen  
3 wenselijk zijn te rapporteren en dat in de regel aandoeningen zonder handelingsoptie niet  
4 gemeld worden.

5  
6 De patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) heeft het recht aan te geven niet  
7 geïnformeerd te willen worden over nevenbevindingen. Als de patiënt dit aangeeft dan dient  
8 besproken te worden in welke situaties dit recht doorbroken zal worden. Het gaat daarbij om  
9 situaties waarbij het belang dat de patiënt heeft bij het niet-geïnformeerd worden niet opweegt  
10 tegen het nadeel dat daaruit voor zichzelf of anderen kan voortvloeien (zie artikel 7:449 BW).  
11 Het eerste (nadeel voor zichzelf) kan zich voordoen als er bij het onderzoek specifieke risico's  
12 aan het licht komen die de patiënt van tevoren onvoldoende heeft onderkend toen hij in  
13 algemene zin aangaf van nevenbevindingen niet op de hoogte te willen worden gesteld. Het  
14 tweede (nadeel voor anderen) kan zich met name voordoen bij genetisch onderzoek, als naaste  
15 verwanten er voor hun eigen gezondheid groot belang bij hebben kennis te nemen van  
16 nevenbevindingen. Tot slot is het zo dat als ouders/vertegenwoordigers het recht op niet-weten  
17 uitoefenen namens hun kind het recht op niet-weten minder ver reikt en de arts dan steeds  
18 moet afwegen of hieraan meewerken zich verdraagt met goed hulpverlenerschap (art. 7:465 lid  
19 4 BW).

20  
21 Als de kans op het vinden van een specifieke nevenbevinding op voorhand groot is, is het wel  
22 wenselijk dit voorafgaande aan de test te bespreken. Als voorbeeld kan hierbij genoemd worden  
23 de situatie, waarbij (mogelijk) sprake is van verwantschap (consanguiniteit): in dat geval is het  
24 wenselijk dat besproken wordt dat consanguiniteit kan worden vastgesteld met SNP array-  
25 diagnostiek.

26  
27 De mogelijkheid van het vaststellen van non-paterniteit indien kind en ouders met SNP-array of  
28 een NGS-techniek worden onderzocht, hoeft niet in de pre-test counseling besproken te worden.  
29 Het kan wel in de schriftelijke patiënten informatie opgenomen worden.

30  
31 *Waarover dient informed consent gegeven te worden door de patiënt?*  
32 De patiënt (of wettelijke vertegenwoordiger) dient informed consent te geven voor het  
33 verrichten van CNV-detectie diagnostiek. Hierbij dient de WGBO gevolgd te worden. Deze  
34 toestemming dient aangetekend te worden in het patiëntendossier. Bij uitzondering: als de  
35 patiënt expliciet aangeeft na gegeven informatie/counseling dat hij bepaalde informatie niet wil  
36 (tenzij dit recht doorbroken moet worden), dan wordt dit aangetekend in het patiëntendossier  
37 en gecommuniceerd met het laboratorium.

38  
39 *Schriftelijke informatie*  
40 De (ouders van) patiënt dient na de pre-test counseling schriftelijke informatie mee te krijgen.  
41 Hierin staat tenminste uitgelegd:

- 42 – het doel van het onderzoek;
- 43 – de mogelijke uitkomsten van het onderzoek;
- 44 – wanneer onderzoek bij familieleden nodig is;
- 45 – kosten en eventuele vergoeding van het onderzoek;
- 46 – contactgegevens (waar men terecht kan bij vragen).

47  
48

1  
2

## Aanbeveling

Bespreek (bij aanvraag van postnatale CNV-detectie diagnostiek) tijdens de pre-test counseling de volgende aspecten met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers):

- doel van het onderzoek;
- methode van het onderzoek;
- de mogelijke uitkomsten (normaal, (mogelijk) afwijkend en mogelijke nevenbevindingen) en de consequenties hiervan voor het vervolg (beleid / medisch traject);
- eventuele consequenties van de mogelijke uitkomst van CNV-detectie diagnostiek voor de gezondheid van de patiënt (en diens familieleden) en zo nodig de bijbehorende ethische dilemma's;
- termijn van de uitslag en hoe de uitslag wordt gecommuniceerd;
- de keuze om af te zien van de test.

Bied, waar nodig, de mogelijkheid van psychosociale begeleiding en/of genetische counseling.

Geef de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) voldoende tijd om te beslissen wel of geen CNV-detectie diagnostiek te laten verrichten.

Documenteer het besluit van de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers).

3

Geef na afloop van de pre-test counseling schriftelijke informatie over CNV-detectie diagnostiek mee aan de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers), inclusief contactgegevens.

4

5

## Literatuur

7 Ahn JW, Bint S, Bergbaum A, et al. Array CGH as a first line diagnostic test in place of karyotyping for postnatal referrals –

8 results from four years' clinical application for over 8,700 patients. *Molecular Cytogenetics* 2013;6:16.

9 Pichert G, Mohammed SN, Ahn JW, et al. Unexpected findings in cancer predisposition genes detected by array

10 comparative genomic hybridisation: what are the issues? *J Med Genet* 2011;48:535-539.

11 Rosenfeld JA, Coe BP, Eichler EE, et al. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genet*

12 *Med* 2013;15(6):478-81.

13

## 1 **8.2 Post-test counseling**

### 3 **Inleiding**

4 Voorafgaand aan de post-test counseling dient de counselor zich ervan te vergewissen dat de  
5 CNV uitslag helder is en correct geïnterpreteerd in de context van de kliniek van de patiënt. Bij  
6 twijfel dient voorafgaand aan de counseling overleg plaats te vinden met de  
7 laboratoriumspecialist en indien nodig met een klinisch geneticus.

9 Het is van belang dat de patiënt en familieleden (veelal ouders) zorgvuldig en uniform  
10 geïnformeerd worden over de bevindingen bij CNV detectie.

12 De uitslag zal eerst met de patiënt/ouders besproken worden door de arts die de test heeft  
13 aangevraagd. Afhankelijk van de complexiteit en het type aandoening zal in de uitslagbrief  
14 worden vermeld dat geadviseerd wordt om de patiënt door te verwijzen naar een klinisch  
15 geneticus voor verdere counseling en eventuele verdere genetische analyse (tenzij de betrokken  
16 arts zelf klinisch geneticus is) (Netzer, 2009).

### 19 **Zoeken en selecteren**

20 Zie Hoofdstuk 2 Zoeken literatuur. Voor de beantwoording van de vraag is er gebruik gemaakt  
21 van relevante publicaties.

### 24 **Overwegingen**

#### 25 *1) Wat dient minimaal besproken te worden bij een normale uitslag?*

26 Een normale uitslag betekent dat:

- 27 – er geen aanwijzingen zijn gevonden voor een klinisch relevante CNV (binnen de  
28 detectiegrens);
- 29 – de aanwezigheid van een erfelijke/genetische oorzaak hiermee niet uitgesloten is.

#### 31 *2) Wat dient minimaal besproken te worden bij een uitslag met een pathogene bevinding?*

- 32 – de zekerheid waarmee de bevinding het klinisch beeld bij de patiënt verklaart;
- 33 – de beschikbare kennis over de klinische verschijnselen gerelateerd aan de gevonden  
34 bevinding en de adviezen voor controles en begeleiding. Dit eventueel aangevuld met  
35 informatie over patiëntverenigingen en/of andere beschikbare en toegankelijke  
36 informatie;
- 37 – afhankelijk van de complexiteit en het type aandoening zal de betrokken arts de patiënt  
38 doorverwijzen naar een klinisch geneticus en/of een specialist op het gebied van de  
39 aandoening.
- 40 – de kans op herhaling bij het nageslacht van patiënt en/of andere betrokkenen (veelal  
41 ouders) en de verschillende reproductieve opties.
- 42 – de betekenis van de pathogene uitslag voor andere familieleden en afspraken over hoe  
43 familieleden hierover kunnen worden geïnformeerd.
- 44 – bij vragen over herhaling is veelal het advies om vervolgonderzoek bij ouders te doen (zie  
45 ook pre-test counseling). Als dit van toepassing is dient dit besproken te worden en dienen  
46 hierover afspraken te worden gemaakt.

- 1 3) *Wat dient minimaal besproken te worden bij een CNV met incomplete penetrantie?*  
2 – laag-penetrante CNVs en CNVs met een zeer variabele (en dus ook veelal heel milde)  
3 expressie die gerelateerd kunnen worden aan de oorspronkelijke diagnostische vraag  
4 zullen met de patiënt en/of betrokken ouders dienen te worden besproken (zie ook  
5 punten bij pathogene CNV). Ook eventueel benodigd aanvullend onderzoek, zoals  
6 onderzoek bij ouders en andere familieleden, dient te worden besproken (Rosenfeld,  
7 2013);  
8 – er kan nog steeds sprake zijn van een andere al dan niet genetische (bijdragende) oorzaak  
9 die niet met de gebruikte techniek is aan te tonen;  
10 – het is hierbij wenselijk om voorafgaand aan het uitslaggesprek te overleggen met een  
11 klinisch geneticus;  
12 – verder moet besproken worden wat de mogelijkheden zijn voor follow-up en wordt  
13 geadviseerd hiervoor afspraken te maken.  
14
- 15 4) *Wat dient minimaal besproken te worden bij een CNV (deletie) van een recessief gen met*  
16 *mogelijke relatie met het klinisch beeld?*  
17 In een dergelijke situatie is vervolgonderzoek nodig. Als de aanvrager het klinisch beeld  
18 inderdaad vindt passen bij de betreffende recessieve aandoening dan zal het nog  
19 resterende allel op mutaties onderzocht moeten worden (Sanger sequencing).  
20
- 21 5) *Wat dient minimaal besproken te worden bij een CNV met onduidelijke klinische betekenis?*  
22 – indien de betekenis van een gevonden verandering niet duidelijk is dienen afspraken te  
23 worden gemaakt over het vervolgen hiervan. Hoofdstuk 9 van deze richtlijn gaat hier  
24 verder op in met adviezen over follow-up en contact in de toekomst indien een CNV met  
25 onduidelijke betekenis is gevonden;  
26 – er kan nog steeds sprake zijn van een andere al dan niet genetische (bijdragende) oorzaak  
27 die niet met de gebruikte techniek is aan te tonen. De mogelijkheid van verwijzing naar  
28 een klinisch geneticus.  
29
- 30 6) *Wat dient minimaal besproken te worden indien de volgende nevenbevindingen zijn*  
31 *gevonden:*  
32 a) Betreft een (risico op een) later in het leven optredende (preventief) behandelbare  
33 aandoening (nevenbevindingen met handelingsopties):  
34 – nevenbevindingen met duidelijke handelingsopties dienen gemeld te worden, bij voorkeur  
35 na intercollegiaal overleg;  
36 – de punten die besproken dienen te worden zijn dezelfde algemene punten als bij een  
37 uitslag met pathogene bevinding (zie hierboven);  
38 – daarnaast dient de aandoening besproken te worden en de mogelijke behandelingen of  
39 andere handelopties (bijvoorbeeld screening) van patiënt(e). Een verwijzing naar een  
40 klinisch genetisch centrum is een sterke aanbeveling.  
41 – bij twijfel of onduidelijkheden over handelingsopties dient altijd intercollegiaal overleg  
42 met een klinisch geneticus of een team klinisch genetici (en eventueel  
43 laboratoriumspecialist) plaats te vinden, alvorens deze nevenbevindingen met  
44 adviesvrager/patiënt te bespreken. Afhankelijk van het type aandoening kan overleg met  
45 een medisch specialist die deskundig is over de betreffende de aandoening, wenselijk zijn;  
46 – afhankelijk van de ernst en/of urgentie voor behandeling van de aandoening kan een  
47 gecombineerde afspraak met de klinisch geneticus en de betrokken deskundige  
48 (deel)specialist worden overwogen;  
49 – daarnaast is het wenselijk in deze situatie altijd psychosociale begeleiding aan te bieden.

- 1 b) Betreft een (risico op een) later in het leven optredende niet-behandelbare aandoening  
2 – Na intercollegiaal overleg, voor rapportage van de uitslag, worden aandoeningen zonder  
3 handelingsopties in de regel niet vermeld in de uitslag en dus ook niet besproken met de  
4 patiënt. Zie ook Hoofdstuk 6.  
5
- 6 c) Betreft een CNV op het X-chromosoom bij een vrouwelijke patiënt (X-gebonden recessieve  
7 aandoening)  
8 – als sprake blijkt van draagsterschap van een geslachtsgebonden recessieve aandoening  
9 dient dit altijd besproken te worden met patiënte en/of ouders. Dit in verband met  
10 verhoogde risico's bij het (toekomstige) nageslacht van patiënte en/of ouders en/of  
11 andere familieleden verbonden in de vrouwelijke lijn. Voor de eigen gezondheid heeft  
12 dergelijke dragerschap meestal geen of slechts milde gevolgen.  
13
- 14 d) Betreft een verlies van een recessief ziektegen (autosomaal recessief)  
15 – beoordeeld dient te worden in hoeverre het klinisch beeld bij patiënt overeenkomt met  
16 een mogelijke compound heterozygote genetische afwijking. Mocht dit verband er zijn dan  
17 dient vervolg genetisch onderzoek van het homologe allel overwogen te worden, hetgeen  
18 vanzelfsprekend met patiënt(e) zal worden besproken. Formeel is dit geen nevenbevinding  
19 (zie 4) hierboven);  
20 – mocht er geen of zeer waarschijnlijk geen verband zijn dan zal het wel of niet bespreken  
21 van de afwijking afhangen van de frequentie van dragerschap in de algemene bevolking.  
22 Op deze manier zal er een risico schatting op de betreffende aandoening voor het  
23 eventuele nageslacht van patiënt en/of andere familieleden kunnen worden gemaakt.  
24 Aanbevolen wordt om alleen deleties van recessieve genen te bespreken bij een algemene  
25 dragerschapfrequentie in de betreffende populatie hoger dan 1/60 (Fares, 2008). Er  
26 kunnen redenen zijn om ook aandoeningen met een lagere frequentie te bespreken, zoals  
27 in het geval van consanguiniteit in de familie en/of een positieve familieanamnese met  
28 betrekking tot de aandoening waarvoor dragerschap is aangetoond.  
29
- 30 e) uitslag met een nevenbevinding ten aanzien van ROHs: vaststellen van  
31 consanguiniteit/vermoeden incestueuze relatie/non-paterniteit  
32 – het is hierbij wenselijk om voorafgaand aan het uitslaggesprek te overleggen met een  
33 laboratoriumspecialist en een klinisch geneticus (indien de aanvrager zelf geen klinisch  
34 geneticus is). Bij non-paterniteit en vermoeden op incest is het sterk aan te bevelen  
35 voorafgaand aan het uitslaggesprek te overleggen met een deskundige specialist (Schaaf  
36 2011);  
37 – bij het vaststellen van consanguiniteit moet de aanvragend arts zich realiseren dat dit  
38 verband zou kunnen houden met het ziektebeeld (vanwege verhoogde kans op een  
39 autosomaal recessief overervende aandoening);  
40 – wanneer sprake blijkt van non-paterniteit dan wordt dit alleen besproken als hier klinisch  
41 een belangrijke reden voor is;  
42 – in geval van zeer sterke aanwijzingen van incest, waarbij de moeder minderjarig is, dan  
43 dient de verplichte meldcode huiselijk geweld en kindermishandeling van de instelling  
44 gevolgd te worden (artikel 4a Kwaliteitswet zorginstellingen). Die meldcode schrijft in de  
45 regel voor dat nadat de aanwijzingen zijn vastgelegd in het dossier de casus in eerste  
46 instantie anoniem wordt voorgelegd aan het Meldpunt Veilig Thuis.  
47  
48

1 **Aanbeveling**

Bespreek bij een normale uitslag met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) dat er geen aanwijzingen zijn gevonden voor een genetische oorzaak, maar dat dit met de gebruikte methode van CNV-detectie diagnostiek ook niet (volledig) is uitgesloten.

2

Bespreek bij een afwijkende uitslag (duidelijke pathogene bevindingen, CNVs met een onduidelijke betekenis en/of verminderde penetrantie), de betekenis ervan met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers).

3

Bespreek bij een nevenbevinding met mogelijke belangrijke consequenties voor de gezondheid van henzelf of familieleden, de betekenis ervan met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers). Het gaat hierbij in de regel om aandoeningen mét handelingsopties.

4

Bied, waar nodig, de mogelijkheid van psychosociale begeleiding en/of genetische counseling aan de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers).

5

Indien de aanvrager zich onvoldoende bekwaam voelt om alle aspecten van de uitslag te bespreken met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers), dient een klinisch geneticus of kinderarts erfelijke en aangeboren afwijkingen te worden betrokken. Verwijzing naar een klinisch geneticus dient in ieder geval plaats te vinden bij een niet-normale uitslag (voor o.a. familieonderzoek).

6

Zorg ervoor dat, bij in ieder geval een afwijkende uitslag, de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) een schriftelijk verslag ontvangt van de aanvrager of klinisch geneticus. Maak hierin duidelijke afspraken over follow-up en hernieuwd contact, met name bij CNVs met een (nog) onduidelijke klinische relevantie.

7

8

9 **Literatuur**

- 10 Dondorp W, Sikkema-Raddatz B, de Die-Smulders C, et al. Arrays in postnatal and prenatal diagnosis: an exploration of the  
11 ethics of consent. *Hum Mutat* 2012;33:916–22.
- 12 Fares F, Badarneh K, Abosaleh M, et al. Carrier frequency of autosomal-recessive disorders in the Ashkenazi Jewish  
13 population: should the rationale for mutation choice for screening be reevaluated? *Prenat Diagn* 2008;28:236–41.
- 14 Netzer C, Klein C, Kohlhase J, et al. New challenges for informed consent through whole genome array testing. *J Med Genet*  
15 2009;46(7):495–6.
- 16 Rosenfeld JA, Coe BP, Eichler EE, et al. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genet*  
17 *Med* 2013;15(6):478–81.
- 18 Schaaf CP, Scott DA, Wiszniewska J, et al. Identification of incestuous parental relationships by SNP-based DNA microarrays.  
19 *Lancet* 2011;377(9765):555–6.

20

21

## 1 Hoofdstuk 9 Follow-up en beleid rondom hernieuwd contact

### 4 **Uitgangsvraag**

5 Wat is het follow-up beleid na CNV-detectie diagnostiek?

### 7 **Deelvragen**

- 8 – Wanneer dient follow-up in een prenatale en in een postnatale setting plaats te vinden?
- 9 – Wanneer dient hernieuwd contact in een prenatale en in een postnatale setting plaats te vinden?

### 13 **Inleiding**

14 Indien CNV-detectie diagnostiek heeft plaatsgevonden en er waren bevindingen met (nog)  
15 onduidelijke klinische relevantie, is de vraag of en zo ja wanneer follow-up en hernieuwd contact  
16 nodig is.

### 19 **Zoeken en selecteren**

20 Zie Hoofdstuk 2 Zoeken literatuur. Voor de beantwoording van de vraag is er gebruik gemaakt  
21 van relevante publicaties.

### 24 **Overwegingen**

25 In het artikel van Ploem et al. (2014) wordt ingegaan op vragen rondom het bewaren en  
26 hergebruiken van de genetische informatie. Daarnaast is door Otten et al. (2014) een review  
27 artikel gepubliceerd over ‘duty to recontact’ (verplichting tot hernieuwd contact). Geconcludeerd  
28 werd dat er in de literatuur geen algemene verplichting tot hernieuwd contact bestaat binnen de  
29 klinisch genetische setting. Ondanks dat een initiatief voor hernieuwd contact in sommige  
30 gevallen wenselijk is, is de logistiek hieromtrent vaak een beperkende factor. Eén van de  
31 aangedragen oplossingen is om patiënten een meer leidende rol te geven in dit proces. Kortom,  
32 er is op basis van de literatuur nog geen duidelijkheid over wanneer, door wie en op welke  
33 manier hernieuwd contact vormgegeven moet worden.

### 35 *Follow-up*

36 Onder follow-up wordt hier verstaan: het terugzien van de patiënt zonder tussentijds beëindigen  
37 van de behandelrelatie middels een afrondende brief. Dit zal in de praktijk voornamelijk in de  
38 prenatale setting voorkomen, maar incidenteel ook in de postnatale setting in het geval van  
39 speciale follow-up poliklinieken. Postnataal is er dan meestal sprake van follow-up in het kader  
40 van een zeer waarschijnlijk ziekte-veroorzakende, zeldzame chromosoomaandoening.

42 In geval van de detectie van een CNV met incomplete penetrantie in een prenatale setting is de  
43 beslissing om het kind post partum wel of niet terug te zien afhankelijk van de indicatie voor het  
44 onderzoek, de aard van de bevinding en de behoefte van de ouders.

### 46 *Hernieuwd contact*

47 Hernieuwd contact (“recontact”) wil zeggen dat een arts opnieuw contact heeft met een patiënt  
48 bij wie hij eerder CNV-detectie diagnostiek uitvoerde, met als doel de genetische gegevens  
49 opnieuw te beoordelen. De arts heeft deze verantwoordelijkheid als de patiënt nog steeds bij de

1 betrokken arts onder controle is, en als de herbeoordeling van resultaten nieuw licht werpt op  
2 zowel de aandoening die aanleiding was voor het verrichten van de CNV detectie diagnostiek als  
3 nieuwe inzichten die niet aan de oorspronkelijke hulpvraag gerelateerd zijn. Wanneer de  
4 behandelrelatie beëindigd werd, middels een afrondende brief, is een verantwoordelijkheid tot  
5 hernieuwd contact niet vanzelfsprekend. Van de hulpverlener kan in alle redelijkheid niet  
6 worden verwacht dat deze alle voormalige patiënten blijft informeren over de betekenis van  
7 relevante nieuwe wetenschappelijke inzichten voor hun gezondheidssituatie (Ploem, 2014).  
8 Artsen hebben wel een verantwoordelijkheid om in de afrondende brief de, op het moment van  
9 de afronding beschikbare opties voor hernieuwd contact, te vermelden en eventueel toe te  
10 lichten.

11  
12 Praktisch houdt bovenstaande in dat na CNV analyse de behandelrelatie met de patiënt wordt  
13 beëindigd middels een afrondende brief waarin, indien relevant, de patiënt gewezen wordt op  
14 de mogelijkheid van hernieuwd contact.

15

#### 16 *Hernieuwd contact in geval van CNV-detectie in zowel de pre- als postnatale setting*

17 Voor hernieuwd contact komen de volgende drie categorieën patiënten in aanmerking:

- 18 1. Indien er geen diagnose werd gesteld en de kans op een genetische oorzaak wordt door de  
19 klinisch geneticus substantieel geacht, wordt de patiënt of de behandelaar geadviseerd om  
20 over twee tot drie jaar te informeren naar de mogelijkheid tot het verrichten van  
21 genetische diagnostiek met een hogere resolutie.
- 22 2. De optie voor hernieuwd contact na een bepaald interval geldt ook voor de  
23 patiëntengroep, waarbij een de novo CNV of een overgeërfde CNV wordt gevonden met  
24 vermoeden op mogelijke klinische consequenties en waarbij de verwachting bestaat dat  
25 hierover in de toekomst meer duidelijkheid komt. Deze mogelijke klinische consequenties  
26 kunnen gerelateerd zijn aan het klinisch beeld van de patiënt of een nevenbevinding  
27 betreffen.

28  
29 De termijn wordt in overleg met de direct betrokkenen bepaald en zal mede afhankelijk zijn van  
30 de aard van de aandoening en de kans op nadere informatie in de nabije toekomst over de  
31 klinische consequenties van de gevonden afwijking.

32

#### 33 *Vorbereiding counseling*

34 Voor de counseling wordt nagegaan welke nieuwe informatie beschikbaar is over de deletie /  
35 duplicatie ten opzichte van het vorige contactmoment in:

- 36 – DECIPHER of ECARUCA
- 37 – Pubmed

38

39 Daarnaast worden de bekende ziektegenen in kaart gebracht met behulp van beschrijvingen in  
40 Online Mendelian Inheritance of Man (OMIM) (morbide genen). De verantwoordelijkheid voor  
41 de bestudering van eventueel nieuwe informatie ligt bij de behandelend arts.

42

43 Nieuwe kennis wordt besproken tijdens het consult met de patiënt en/of diens wettelijke  
44 vertegenwoordigers. Dit consult hoeft niet live plaats te vinden, maar kan ook telefonisch of via  
45 web-consulting plaatsvinden.

46

47 Indien er geen of een onduidelijke CNV is gevonden en hernieuwd contact wenselijk is, wordt  
48 onderstaande alinea of een tekst met vergelijkbare strekking opgenomen in de brief naar de  
49 patiënten.

- 1 - met de huidige kennis bleek het niet mogelijk om de oorzaak van uw huidige klacht te  
2 identificeren;  
3 - er is wel een variant gevonden waarvan de klinische betekenis op dit moment niet  
4 duidelijk is;  
5 - u kunt over twee tot drie jaar nogmaals contact met ons opnemen om te informeren over  
6 de eventueel nieuwe inzichten betreffende de gevonden deletie / duplicatie; betreffende  
7 nieuwe mogelijkheden van onderzoek.  
8  
9

## 10 **Aanbeveling**

### 11 *Prenatale follow-up*

Adviseer de zwangere vrouw (en haar partner), in geval van een prenataal gedetecteerde CNV met een vermoeden op mogelijke klinische consequenties, om enkele maanden na de geboorte van het kind een follow-up afspraak te maken met een klinisch geneticus of een (EEA) kinderarts. Tijdens dit consult zal bepaald worden of er een indicatie is voor vervolgsbeleid.

12

### 13 *Postnataal hernieuwd contact*

Adviseer een patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) bij voorkeur in een afrondende brief, indien geen (duidelijk) oorzakelijke diagnose gesteld kon worden en de kans op een genetische oorzaak substantieel geacht wordt, over twee tot drie jaar opnieuw contact op te nemen met een klinisch geneticus om te informeren naar nieuwe inzichten en onderzoeksmogelijkheden.

14

Adviseer de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) bij voorkeur in een afrondende brief, in geval van een *de novo* CNV of een CNV met een vermoeden op mogelijke klinische consequenties, over twee tot drie jaar contact op te nemen met een klinisch geneticus om te informeren naar nieuwe inzichten en onderzoeksmogelijkheden.

15

16

## 17 **Literatuur**

18 Ploem C, Dondorp W, de Wert G, et al. Invoering van 'next generation sequencing' in de zorg. Ned Tijdschr Geneeskd  
19 2014;158:A6757.

20 Otten E, Plantinga M, Birnie E, Verkerk MA, Lucassen AM et al. Is there a duty to recontact in light of new genetic  
21 technologies? A systematic review of the literature. Genet Med 2014; Dec 11. doi: 10.1038/gim.2014.173  
22

23

# 1 Bijlage 1 Zoekverantwoording

2  
3

Oriënterende search		
Medline (OVID)	<p>1 cytogenetic analysis/ or comparative genomic hybridization/ or sequence analysis/ or oligonucleotide array sequence analysis/ or genome-wide association study/ or "Polymorphism, Single Nucleotide"/ or "Sequence Analysis, DNA"/ or "Nucleic Acid Hybridization"/ or exp microarray analysis/ or oligonucleotide array sequence analysis/ or protein array analysis/ or tissue array analysis/ (275346)</p> <p>2 ("genome-wide array analysis" or "whole genome array*" or "array CGH" or "comparative genomic hybridization" or "oligo array*" or "SNP array*" or "cytogenetic microarray*" or "chromosomal microarray*").ti,ab. (8508)</p> <p>3 1 or 2 (277856)</p> <p>4 Genetic Counseling/ or exp Informed Consent/ (44845)</p> <p>5 (Counseling or counselling or ((pretest or pre-test or posttest or post-test) adj3 counseling) or "informed consent" or prenatal or postnatal).ti,ab. (196184)</p> <p>6 (((unsolicited or unexpected findings or unanticipated) adj3 findings) or non-paternity or consanguinity or CNV or "uncertain clinical significance" or "carrier state" or "recessive disorder*").ti,ab. [termen vooralsnog niet gebruikt] (16837)</p> <p>7 4 or 5 (226696)</p> <p>8 3 and 7 (2871)</p> <p>9 limit 8 to (dutch or english or french or german) (2747)</p> <p>SR (15)</p> <p>Richtlijnen (23)</p>	<p>15 SR</p> <p>23 RL</p>

4

Prenatale indicatie		
Medline (OVID)	<p>1 cytogenetic analysis/ or comparative genomic hybridization/ or oligonucleotide array sequence analysis/ or exp microarray analysis/ or oligonucleotide array sequence analysis/ or protein array analysis/ or tissue array analysis/ (94481)</p> <p>2 ("array CGH" or "SNP array*" or "cytogenetic microarray*" or "chromosomal microarray*" or "oligo array*").ti,ab. (4223)</p> <p>3 1 or 2 (96457)</p> <p>27 prenatal.ti,ab. (68345)</p> <p>31 "Maternal Age"/ (16369)</p> <p>33 Prenatal Diagnosis/ (31185)</p> <p>34 "Fetal Diseases"/di [Diagnosis] (9282)</p> <p>37 27 or 31 or 33 or 34 (102997)</p> <p>38 3 and 37 (821)</p> <p>39 limit 38 to (yr="2000 -Current" and (dutch or english)) (760)</p> <p>40 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (218149)</p> <p>41 39 and 40 (22)</p>	22 SR

5

Postnatale indicatie		Totaal
Medline (OVID)	1 cytogenetic analysis/ or comparative genomic hybridization/ or oligonucleotide array sequence analysis/ or exp microarray analysis/ or oligonucleotide array sequence analysis/ or protein array analysis/ or tissue array analysis/ (93623)	94
1946-okt. 2013	2 ("array CGH" or "SNP array*" or "cytogenetic microarray*" or "chromosomal microarray*" or "oligo array*").ti,ab. (4135)	
	3 1 or 2 (95549)	
Engels, Nederlands	8 "Congenital Abnormalities"/di, ge (6095)	
	9 "Developmental Disabilities"/di, ge (5377)	
	10 "Intellectual Disability"/di, ge (13277)	
	11 exp Child Development Disorders, Pervasive/di, ge (8536)	
	12 ("Congenital Abnormalities" or indication* or "mental retardation" or ((Developmental or Intellectual or learning) adj2 (disabilit* or impairment*)) or autism* or PDD-NOS or "Pervasive Developmental Disorder*").ti,ab. (269788)	
	13 8 or 9 or 10 or 12 (285311)	

14	3 and 13 (2131)	
15	limit 14 to (yr="2000 -Current" and (dutch or english)) (2070)	
16	15 not (animals/ not humans/) (1952)	
17	prenatal.ti. (29381)	
18	16 and 17 (55)	
19	*"Prenatal Diagnosis"/ (19013)	
20	16 and 19 (50)	
21	18 or 20 (67)	
22	16 not 21 (1885)	
25	exp epidemiological studies/ (1663064)	
26	22 and 25 (168)	
27	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (214145)	
28	22 and 27 (39) – 30 uniek	
31	(recommend* or consensus*).ti. (43033)	
32	guideline*.ab. /freq=2 (41712)	
33	guideline*.ti. (49132)	
34	Guideline/ or Practice Guideline/ or guidelines as topic/ or practice guidelines as topic/ (135522)	
35	or/31-34 (196818)	
37	limit 22 to (guideline or practice guideline) (8)	
38	22 and 35 (23)	
39	37 or 38 (23)	
40	28 or 39 (59)	
41	(diagnostic adj3 yield).ti.ab. (5729)	
42	(3 and 41) not (17 or 19) (55)	
43	limit 42 to (yr="2000 -Current" and (dutch or english)) (55)	
44	prevalence/ or ep.fs. (1227709)	
45	26 and 44 (14)	
46	39 or 43 or 45 (78) – 64 uniek	

1

Follow-up beleid		Totaal
Medline (OVID)	1 comparative genomic hybridization/ or oligonucleotide array sequence analysis/ or "Polymorphism, Single Nucleotide"/ or "Nucleic Acid Hybridization"/ or microarray analysis/ (196753) 2 ("genome-wide array analysis" or "whole genome array*" or "array CGH" or "comparative genomic hybridization" or "oligo array*" or "SNP array*" or "cytogenetic microarray*" or "chromosomal microarray*" or "microarray analysis").ti,ab. (28320) 3 1 or 2 (207044) 13 "incidental findings".ti,ab. (1729) 14 3 and 13 (12) 16 incidental findings/ (5684) 20 3 and 16 (11) 21 "Genomics"/es [Ethics] (259) 22 16 and 21 (20) 29 20 or 22 or 14 (43) - 34 uniek	34

2

3

## 1 **Bijlage 2 Knelpunten**

2  
3

4 Tijdens de invitational conference d.d. 27 mei 2013 en in de werkgroep en klankbordgroep zijn  
5 onderstaande knelpunten geïnventariseerd.

6  
7

### 8 **Doelgroep richtlijn**

- 9 - voor welke patiënten is de richtlijn bedoeld? Goed definiëren in de richtlijn. Denk aan  
10 koppeling met zorgpaden;
- 11 - voor welke professionals is de richtlijn bedoeld? Goed definiëren in de richtlijn. In principe  
12 voor en dus dan ook door (leden van) alle beroepsverenigingen die counseling bij array  
13 diagnostiek verrichten;
- 14 - hoe wordt ervoor gezorgd dat andere aanvragers dan klinisch genetici de richtlijn gaan  
15 gebruiken?

16  
17

### 18 **Afbakening richtlijn**

- 19 - beperken tot array diagnostiek, met array bestaat nu voldoende ervaring zodat de  
20 geformuleerde antwoorden op de kernvragen straks bij de centra daadwerkelijk getoetst  
21 kunnen worden aan de praktijk;
- 22 - het is nu beperkt tot postnataal en prenataal, wat met betrekking tot tumor diagnostiek?
- 23 - in de knelpunten die beschreven staan worden ook punten genoemd, die wel relevant zijn  
24 voor de array diagnostiek (zoals rapportage door het lab), maar die misschien niet zozeer  
25 thuis horen in een richtlijn over counseling. Naar onze mening kun je een aparte richtlijn  
26 maken over welke bevindingen wel/niet gerapporteerd moeten worden etc. Wij zijn dus  
27 van mening dat er veel strakker gekeken moet worden welke punten relevant zijn voor de  
28 counseling.

29  
30

### 31 **Postnatale counseling**

32 De punten die nu bij pre-test en post-test counseling staan onder het kopje "postnataal" gelden  
33 net zo goed voor de prenatale setting. Ik zou daarom eerst beginnen de algemene knelpunten te  
34 herkennen / beschrijven en daarna specifiek nog knelpunten zoeken die uniek zijn voor de  
35 postnatale setting en de prenatale setting.

36  
37

#### 37 *Pre-test counseling:*

- 38 - Welke informatie moet, voorafgaand aan array diagnostiek, aan een patiënt gegeven  
39 worden?
  - 40 - Welke informatie is verplicht (WBGO)?
  - 41 - Wat wil de patiënt van tevoren weten (noodzaak versus overload)?
    - 42 - Wat is medisch relevant voor de patiënt?
    - 43 - En als de patiënt afziet van verder onderzoek, wat zijn dan de alternatieven?
    - 44 - Fasegewijs informatie indelen: altijd de hoog penetrante aandoeningen  
45 bespreken waarvoor medische winst te halen is. Voor de rest context  
46 specifiek/op maat.
    - 47 - In hoeverre voelen patiënten dat ze een keuze hebben en krijgen ze ruimte om  
48 'nee' te zeggen.
    - 49 - Welke vragen heeft de patiënt en zijn die afdoende beantwoord?

- 1 – Hoe kan de zorgverlener er voor zorgen dat de patiënt in stukjes kan weten en/of in
- 2 alle fases kan aangeven wat hij wil en dus autonoom kan beslissen?
- 3 – Hoe schat de counselor/zorgverlener in wat de draagkracht is van de patiënt, hoe
- 4 handel je daarnaar en laat je dat meewegen?
- 5 – Niet alleen de feitelijke informatie geven, maar ook een manier vinden om de
- 6 psychosociale kant te bespreken. Bespreken van de belangrijkste mogelijke scenario's
- 7 op lange termijn (kennis kan grote onzekerheid geven, medische winst of niet,
- 8 kindervens, maatschappelijke consequenties).
- 9 – Als een autonome beslissing niet haalbaar is, wat is dan het alternatief?
- 10 – Niet alles wat kan hoeft.
- 11 – Hoe informeer je de patiënt over de snelle ontwikkelingen?
- 12 – Alle twijfels die er zijn moet helder worden gecommuniceerd.
- 13 – Is opt-out systeem wenselijk? informatie over de noodzaak van het testen van ouders
- 14 en de kosten daarvan (hoe declaraties).
- 15 – Welke eventuele bijbevindingen en risico's van tevoren noemen? Vb. wat als uitslag
- 16 achteraf niet correct blijkt te zijn (technische fout, voortschrijdend inzicht)? Vertel je
- 17 vooraf dat er risico is dat uitslag niet 100% betrouwbaar is?
- 18 – Hoe groot is de kans op bijbevindingen, welke zijn dit?
- 19 – Hoe om te gaan met ouderonderzoek als ouders niet meer bij elkaar zijn? Is consensus
- 20 altijd van beide ouders nodig?

21

22 *Post-test counseling:*

- 23 – Welke bevindingen, anders dan gerelateerd aan de vraagstelling, moeten door de
- 24 counselor aan de patiënt worden gemeld (en welke niet)?
- 25 – Denk aan:
- 26 – "unsolicited findings"
- 27 – bevindingen onder "rapportage grens"
- 28 – "risico" factoren / lage penetrantie
- 29 – onduidelijke uitslag
- 30 – Praktisch is om een overzicht/schema te maken met daarin bijbevindingen per
- 31 categorie/groep (definiëren, voorbeelden) en prevalentie en risico's van
- 32 bijbevindingen (indien bekend)
- 33 – Wat betreft de screening op oncogenen: is er een duidelijke relatie tussen de
- 34 therapeutische mogelijkheden en de verplichting om patiënten op de hoogte te
- 35 stellen. Op het moment dat afdoende preventie mogelijk is moet er wel een heel
- 36 goede reden zijn om een patiënt een positieve uitslag niet te melden. In ieder geval
- 37 moeten de overwegingen daarbij duidelijk worden vastgelegd. Er zouden duidelijke
- 38 waarborgen moeten zijn voor multidisciplinair overleg en voor de kwaliteit van de
- 39 besluitvorming, inclusief inbreng van een patiëntenvertegenwoordiging. Daarnaast is
- 40 het belangrijk richtlijnen te geven voor het communiceren van de uitslag, wie krijgt op
- 41 welk moment onder welke voorwaarde inzage in welke resultaten, zeker als het
- 42 oncogen heeft geleid tot een tumor en het gegeven gevolgen heeft/kan hebben voor
- 43 een therapie.
- 44 – Wat was ook alweer de startvraag van de patiënt?
- 45 – Checkt de counselor/zorgverlener de startvraag opnieuw?
- 46 – Wanneer is het onderzoek afgerond/afgesloten? Laat je patiënten elke 2 jaar terugkomen
- 47 of laat je dit aan patiënt zelf over? Heeft de patiënt inspraak?

48

49

1 **Counselors/aanvragers**

- 2 – Wie doet counseling?
- 3 – Aan welke (minimale) eisen moet een counselor/counseling voldoen?
- 4 – Welke kennis en vaardigheden moet een counselor in huis hebben? Neem geniaal erbij.
- 5 – Wanneer wordt verwezen naar een psychosociaal hulpverlener?
- 6 – Denk bij criteria aan emotionele steun; Steun bij het maken van autonome beslissing;
- 7 – Verkennen en versterken van draagkracht; Wegen van verkregen medische informatie
- 8 – Counseling is afhankelijk van indicatiestelling.
- 9 – Wanneer wordt verwezen naar een klinisch geneticus?
- 10 – Welke informatie moet overgedragen worden tussen aanvrager en klinisch geneticus?
- 11 – Wie is waarvoor verantwoordelijk?

12

13

14 **Rapportage**

- 15 – Welke bevindingen moeten laboratorium specialisten klinische genetica (minimaal)
- 16 – rapporteren aan de aanvrager?
- 17 – Hoe kan deze rapportage (landelijk) geüniformeerd worden? Bijv. zelfde resolutie, zelfde
- 18 – rapportage per indicatie + uitslagtermijnen.
- 19 – Wie ontvangt een cc van de uitslag en kan dat ongevraagd? Kopie naar klinisch geneticus
- 20 – bij positieve uitslagen bijvoorbeeld?

21

22

23 **Prenatale counseling**

- 24 – Wat zijn indicaties voor prenatale array diagnostiek? Bij de prenatale setting vraag ik me af
- 25 – of de indicaties voor array diagnostiek thuis horen in een richtlijn over hoe te counselen.....
- 26 – is ook dat niet een andere vraag? Als men vindt dat dit onderwerp ook in deze richtlijn
- 27 – thuishoort, dan zou je deze vraag ook voor de postnatale setting moeten formuleren.
- 28 – Volgens mij is dat niet de bedoeling.
- 29 – Welke prenatale bevindingen worden verteld aan de ouders?
- 30 – Vanuit ethisch perspectief:
  - 31 – Technologisch imperatief: in hoeverre heb je een keuze om al dan niet te testen?
  - 32 – Reproductieve autonomie: in hoeverre kunnen mensen zelf beslissen over het
  - 33 – invulling geven aan hun reproductieve wensen?
  - 34 – Hoe beschermt de counselor het recht op niet weten?
  - 35 – Autonomie van de ouders: In hoeverre hebben ouders een werkelijk te voelen keuze
  - 36 – bij vervolgonderzoek?
  - 37 – Zie opmerking bij counselors/aanvragers over psychosociale zorg
- 38 – Ik mis bij de prenatale setting : 1) rechten van het ongeboren kind? zijn die er of mogen
- 39 – ouders maar alles te weten komen van hun kind? 2) consequenties van bevindingen voor
- 40 – eigen gezondheid of gezondheid van andere kinderen(geldt ook voor postnataal); 3)
- 41 – tijdsdruk en de onmogelijkheid om soms de betekenis van een bevinding te achterhalen
- 42 – voor 24 weken; 4) array op vlokkenmateriaal versus amnion punctie: zijn er verschillen in
- 43 – betrouwbaarheid?
- 44 – Als het gaat om informatie die van belang is, of kan worden, voor iemands kwaliteit van
- 45 – leven, vind ik dat het verabsoluteren van het recht op autonomie ter discussie kan worden
- 46 – gesteld. Dat vooral omdat het dit recht eenzijdig wordt ingevuld vanuit het 'recht op niet-
- 47 – weten', zonder ook het 'recht op weten' daarin voldoende op te nemen, nog los van de
- 48 – informatieplicht en mogelijke gewetensconflicten bij de zorgverlener.

- 1 - Is het ethisch verantwoord om voor de patiënt relevante genetische informatie 'uit te filteren' of niet na te trekken, indien deze zowel technisch als financieel eenvoudig te verkrijgen is?
- 2
- 3
- 4 - Is het ethisch verantwoord om genetische informatie die bij het (ongeboren) kind gevonden wordt of kan worden, en die van belang kan zijn voor ouders en familieleden, niet aan hen mee te delen?
- 5
- 6
- 7
- 8

### 9 **Patiëntenvoorlichting**

- 10 - Welke informatie hoort in voorlichtingsmateriaal voor patiënten?
- 11 - Wat begrijpt patiënt nog?
- 12 - Aan welke eisen/wensen moet het informatiemateriaal voldoen?
- 13 - Website patiëntvriendelijk/op maat/ keuzehulp ontwikkelen
- 14 - Papiereninformatie, wanneer?
- 15 - Verwijzen naar website met achterliggende informatie
- 16 - Suggestie: filmpje met vragen van ouders
- 17 - Aansluiten bij wat er al is aan geschikte publieksinformatie (niet alleen over de testen maar ook over de aandoeningen waarover het kan gaan). Daarbij is gebalanceerde informatie belangrijk: naast medisch perspectief is kennis over publiekscommunicatie en ook het ervaringsperspectief belangrijk. Denk bijv. aan de expertise van het Erfocentrum op dit terrein.
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22 - Schriftelijke informatie / website: bijvoorbeeld het beschrijven van een aantal korte voorbeelden (schriftelijk, website). Mogelijk zonder namen van aandoeningen maar wel omschrijvingen zoals 'een ernstige onbehandelbare aandoening waarvan je weet dat je die ooit zult krijgen, alleen niet op welke leeftijd' -> en een korte beschrijving van waarop dit impact heeft: individu (onzekerheid, toekomstbeeld), familie (informerende, verschillende reacties, verschillende keuzes, etc), relatie en gezin, kinderwens (heeft het consequenties en zo ja welke?). Voor-/nadelen van het weten?
- 23
- 24
- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30

### 31 **Overig**

- 32 - Hoe zit het met inzagerecht inzake het genoomdiagnostiek dossier? Is iedereen ervan op de hoogte dat dit gekoppeld is aan het patiëntendossier?
- 33
- 34 - Wat kunnen verzekeringen met de verkregen informatie en onverwachte bevindingen?
- 35 - Ik mis in het hele stuk hoe om te gaan met bevindingen die ook voor andere familieleden van belang zijn, maar die geen directe relatie hebben met de afwijkingen.
- 36
- 37 - Hoe moet het informed consent voor diagnostiek eruitzien en moet er altijd IC op papier gegeven worden? Of is handtekening/stempel in dossier voldoende? Hoe omgaan met EPD hierbij?
- 38
- 39
- 40 - Basispakket: vraag naar vergoeding van dit vervolgonderzoek of behandeling. Uitgangspunt voor vergoeding is het aantoonbare 'klinisch nut' van de medische test of de aantoonbare effectiviteit van de behandeling (Stand van de Wetenschap en Praktijk). Dat kan in geval van 'toevallige bevindingen' geregeld ontbreken.
- 41
- 42
- 43
- 44

## 1 **Bijlage 3 Kennislacunes**

2  
3

4 De werkgroep is nagegaan waar belangrijke lacunes in kennis liggen en heeft per onderwerp  
5 aangegeven op welke vlakken nader onderzoek gewenst is om in de toekomst een duidelijker  
6 antwoord te kunnen verschaffen op vragen uit de praktijk.

7  
8

### 9 **Prenatale indicaties**

10 *Kennislacune:*

11 Het ontbreken van gegevens over de opbrengst van hoog-resolutie CNV-detectie diagnostiek per  
12 echografische afwijking.

13 *Onderzoeksvraag:*

14 Wat is de opbrengst (percentage extra klinisch relevante bevindingen) van hoog-resolutie CNV-  
15 detectie diagnostiek per echografische afwijking?

16  
17

### 18 **Postnatale indicaties**

19 *Kennislacune:*

20 Het ontbreken van gegevens over de opbrengst van hoog-resolutie CNV-detectie diagnostiek per  
21 individueel klinisch kenmerk.

22 *Onderzoeksvraag:*

23 Wat is de opbrengst (percentage extra klinisch relevante bevindingen) van hoog-resolutie CNV-  
24 detectie diagnostiek per individueel klinisch kenmerk?

25  
26

### 27 **Follow-up en beleid rondom hernieuwd contact**

28 *Kennislacune:*

29 Het ontbreken van een (juridisch-ethisch) kader rondom follow-up en hernieuwd contact.

30 *Onderzoeksvragen:*

- 31 – Hoe haalbaar is het actief oproepen van patiënten door de medisch specialist zelf?  
32 – Waar geven de patiënten de voorkeur aan; zelf het initiatief nemen voor een hernieuwd  
33 contact of opgeroepen worden door de medisch specialist?  
34 – Is een interval periode 2-3 jaar voor hernieuwd contact goed. Er is geen onderzoek verricht  
35 naar de meest ideale lengte van het interval tussen twee contactmomenten.  
36 – Is het markeren van een voorlopig einde van de behandelrelatie middels een brief juridisch  
37 correct?

38  
39

### 40 **Ethische vraagstukken**

41 *Kennislacune:*

42 Het ontbreken van een medisch-ethisch kader bij vragen rondom counseling bij genoombrede  
43 detectie van chromosoomveranderingen (CNV) middels array en NGS diagnostiek.

44

1 *Onderzoeksvragen:*

2 Gericht versus breed diagnostisch onderzoek

- 3 – Hoe gaan de verschillende centra/specialisten om met het uitgangspunt dat men in de  
4 patiëntenzorg alleen breder moet testen als dat nodig is voor het beantwoorden van de  
5 hulpvraag?

6  
7 Complexe pre-test counseling

8 Naarmate testen complexer worden, zoals het geval is bij arrays en NGS, wordt het verschaffen  
9 van adequate informatie voorafgaand aan de test een grotere uitdaging.

- 10 – Hoe gaan centra/specialisten hiermee om?  
11 – Hoe wordt in de praktijk omgegaan met uitkomsten waarvan de geteste persoon heeft  
12 aangegeven die niet te willen weten? Onder welke voorwaarden vinden professionals dat zij  
13 een dergelijke wens moeten (kunnen) overrulen?  
14 – Als bepaalde klinisch relevante informatie niet wordt verstrekt in overeenstemming met een  
15 beroep van betrokkene op diens ‘recht op niet weten’, wordt die informatie dan buiten het  
16 dossier gehouden en vernietigd?

17

18 Conflict van plichten

19 Er kunnen zich in de praktijk zg. ‘conflicten van plichten’ voordoen tussen a) het recht op weten  
20 van ouders en het recht op niet weten van (toekomstige) kinderen en tussen b) het recht op niet  
21 weten van (a.s.) ouders en het recht op weten van (toekomstige) kinderen en familieleden.

- 22 – Hoe gaan centra om met dergelijke conflicten?

23

24 Recht van kind

25 Een belangrijk aandachtspunt (ook in officiële richtlijnen over predictief genetisch onderzoek en  
26 arrays/NGS) is het recht van het kind op een open toekomst.

- 27 – Hoe geven centra/specialisten hieraan invulling?

28

29

## 1 **Bijlage 4 Indicatoren**

2

### 3 **Toelichting**

4 De indicatoren behorend bij de richtlijn 'Counseling bij genoombrede detectie van  
5 chromosoomveranderingen (CNV) middels array of NGS diagnostiek' zijn bedoeld voor intern  
6 gebruik en in eerste instantie voor klinisch genetici (mede gezien de benodigde aantallen).  
7 Echter, indicator 2 is in basis wel bruikbaar voor andere betrokken beroepsgroepen zoals de  
8 kinderartsen Erfelijke en aangeboren aandoeningen (EAA), hoewel het lastig kan zijn om de  
9 beschreven aantallen te halen om tot een informatief percentage te komen. Gebruik en toetsing  
10 van de richtlijn met deze indicator door andere beroepsgroepen betrokken bij CNV-detectie  
11 diagnostiek wordt door de werkgroep gesteund.

12

### 13 **Indicator 1**

#### 14 *Definitie*

15 Percentage van afwijkende CNV-detectie bevindingen uit de prenatale setting die

- 16 a. verwezen zijn naar de klinisch geneticus;
- 17 b. waarbij de in de richtlijn genoemde specifieke gesprekselementen besproken zijn met de  
18 patiënt en;
- 19 c. zijn vastgelegd in schriftelijke verslaglegging naar de patiënt;
- 20 d. inclusief de mogelijkheid tot hernieuwd contact (consult met kind na de geboorte) indien  
21 sprake was van een CNV met onduidelijke betekenis en/of incomplete penetrantie.

22

#### 23 *Teller:*

- 24 a. aantal van de patiënten uit de steekproef met een afwijkende uitslag bij CNV detectie  
25 diagnostiek die zijn verwezen naar de klinisch geneticus;
- 26 b. aantal maal dat er minimaal twee van de drie later beschreven gesprekselementen in de  
27 counseling aan bod zijn gekomen;
- 28 c. aantal maal dat er sprake is van schriftelijke verslaglegging naar de patiënt;
- 29 d. aantal maal dat er in de schriftelijke verslaglegging de mogelijkheid tot hernieuwd contact  
30 na geboorte van het kind is genoemd bij bevindingen met onduidelijke betekenis en/of  
31 incomplete penetrantie.

32

#### 33 *Noemer:*

- 34 a., b. en c. totaal aantal CNV analyses met afwijkende uitslag in steekproef bekeken (20)
- 35 d. aantal CNV analyses met een CNV met onduidelijke betekenis en/of incomplete penetrantie.

36

### 37 **Setting**

38 Polikliniek klinische genetica

39 (a: kan eventueel ook uitgevoerd worden door de gynaecoloog)

40

### 41 **Inclusie criteria**

42 Twintig afgeronde CNV-detectie onderzoeken die prenataal zijn verricht met een afwijkende  
43 uitslag (duidelijk pathogene bevindingen, CNVs met onduidelijke betekenis en/of incomplete  
44 penetrantie en/of nevenbevindingen)

45

### 46 **Exclusie criteria**

47 Niet afgeronde onderzoeken, onderzoeken met een normale uitslag, postnatale onderzoeken.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47

**Type indicator**

Procesindicator

**Kwaliteitsdomein**

Effectiviteit, patiëntveiligheid en patiëntgerichtheid

**Doel indicator**

Het correct informeren van patiënt en familie over prenataal gevonden afwijkingen in CNV detectie onderzoek.

Het verzorgen van verslaglegging naar de patiënt inclusief het bieden van een mogelijkheid tot hernieuwd contact indien er een CNV gevonden wordt met onduidelijke betekenis en/of incomplete penetrantie.

**Achtergrond en relatie met kwaliteit**

De uitslag van de CNV-detectie diagnostiek bepaalt wie de post-test counseling moet verrichten. Een 'normale' uitslag kan door de gynaecoloog met de zwangere en haar partner besproken worden. Hierbij dient overwogen te worden of een verwijzing naar de klinische genetica op basis van de echo-afwijkingen bij de foetus niet alsnog geïndiceerd is (indien dit nog niet gebeurd is).

Bij afwijkende uitslagen (duidelijk pathogene bevindingen, CNVs met een onduidelijke betekenis en/of verminderde penetrantie en/of bij nevenbevindingen), dient de betekenis hiervan door de klinisch geneticus met de zwangere en haar partner te worden besproken en is een verwijzing dus altijd geïndiceerd. Bij een afwijkende uitslag is het van belang dat de zwangere (en haar partner) een schriftelijk verslag ontvangt met betrekking tot deze uitslag van de aanvrager of klinisch geneticus. Hierin horen duidelijke afspraken over follow-up en hernieuwd contact vermeld te worden, met name bij CNVs met een (nog) onduidelijke klinische relevantie.

**Toepassing en gebruik**

Selecteer vanuit de laboratorium databases 20 afwijkende prenatale CNV detectie onderzoeken.

Ad a) Hoeveel patiënten bij wie er prenataal afwijkende een CNV detectie-diagnostiek was, zijn verwezen naar de klinisch geneticus

Ad b) De richtlijn adviseert de volgende punten met de patiënt te bespreken bij een afwijkende:

- 1. Betekenis van de bevinding
- 2. Mogelijkheden en overwegingen rond zwangerschapsafbreking in het licht van deze afwijkende bevinding
- 3. Is er psychosociale ondersteuning/hulp aangeboden?

Deze drie onderdelen worden onderzocht bij elke CNV uitslag. Indien voldaan aan twee van de drie punten, mag dit onderzoek meegeteld worden in de teller van b.

Ad c) In hoeveel van de gevallen is er schriftelijke verslaglegging naar de patiënt verricht?

Ad d) Bij de CNVs met onduidelijke betekenis en/of incomplete penetrantie en schriftelijke verslaglegging aan ouders hiervan, wordt gescoord of er in de verslaglegging de mogelijkheid tot hernieuwd contact is benoemd.

1

2 **Beperkingen bij gebruik en interpretatie**

3 Indien het percentage van niet-verwezen patiënten laag is (a), zullen ook de percentages van b, c  
4 en d lager uitvallen. Het kan zo zijn dat er in de steekproef geen/weinig CNVs met onduidelijke  
5 betekenis en/of incomplete penetrantie zitten. Dit maakt de interpretatie van percentage uit d  
6 lastig.

7

8 **Ongewenste effecten**

9 Geen

10

1 **Indicator 2**

2

3 *Definitie*

4 Percentage van afwijkende CNV detectie bevindingen uit de postnatale setting

- 5 a. waarbij de in de richtlijn genoemde specifieke gesprekselementen besproken zijn met de  
6 patiënt;
- 7 b. die vastgelegd zijn in schriftelijke verslaglegging naar de patiënt;
- 8 c. waarvan in de verslaglegging naar de patiënt de mogelijkheid tot hernieuwd contact bij  
9 CNVs van onduidelijke betekenis en/of incomplete penetrantie staat omschreven.

10

11 *Teller:*

- 12 a. aantal maal dat de beschreven gesprekselementen in de counseling aan bod zijn gekomen  
13 en/of er verwezen is naar een klinisch geneticus;
- 14 b. aantal maal dat er sprake is van schriftelijke verslaglegging naar de patiënt;
- 15 c. aantal maal dat er in de schriftelijke verslaglegging de mogelijkheid tot hernieuwd contact  
16 is genoemd bij bevindingen met onduidelijke betekenis en/of incomplete penetrantie.

17

18 *Noemer:*

- 19 a. en b. totaal aantal CNV analyses met afwijkende uitslag in steekproef bekeken (30)
- 20 c. aantal CNV analyses met een CNV met onduidelijke betekenis en/of incomplete penetrantie.

21

22 **Setting**

23 Polikliniek klinische genetica

24 Kinderartsen EAA

25

26 **Inclusie criteria**

27 Dertig afgeronde CNV-detectie onderzoeken die postnataal zijn verricht met een afwijkende  
28 uitslag (duidelijk pathogene bevindingen, CNV's met onduidelijke betekenis en/of incomplete  
29 penetrantie en/of nevenbevindingen) en gecounseld zijn op de desbetreffende afdeling.

30

31 **Exclusie criteria**

32 Niet afgeronde onderzoeken, onderzoeken met een normale uitslag, prenatale onderzoeken.

33

34 **Type indicator**

35 Procesindicator.

36

37 **Kwaliteitsdomein**

38 Effectiviteit, patiëntveiligheid en patiëntgerichtheid.

39

40 **Doel indicator**

41 Het correct informeren van patiënt en familie over postnataal gevonden afwijkingen in CNV  
42 detectie onderzoek.

43

44 Het verzorgen van verslaglegging naar de patiënt inclusief het bieden van een mogelijkheid tot  
45 hernieuwd contact indien er een CNV gevonden worden met onduidelijke betekenis en/of  
46 incomplete penetrantie.

47

1 **Achtergrond en relatie met kwaliteit**

2 Voorafgaand aan de post-test counseling dient de counselor zich ervan te vergewissen dat de  
3 CNV uitslag helder is en correct geïnterpreteerd in de context van de kliniek van de patiënt. Bij  
4 twijfel dient voorafgaand aan de counseling overleg plaats te vinden met de  
5 laboratoriumspecialist en indien nodig met een klinisch geneticus.

6  
7 Het is van belang dat de patiënt en familieleden (veelal ouders) zorgvuldig en uniform  
8 geïnformeerd worden over de bevindingen bij CNV detectie. Indien de betekenis van een  
9 gevonden verandering niet duidelijk is dienen afspraken te worden gemaakt over het vervolgen  
10 hiervan. Verwijzing naar een klinisch geneticus dient in ieder geval plaats te vinden bij een niet-  
11 normale uitslag. Bij een afwijkende uitslag is het van belang dat de patiënt (en/of diens  
12 wettelijke vertegenwoordigers) een schriftelijk verslag ontvangt met betrekking tot deze uitslag  
13 van de aanvrager of klinisch geneticus. Hierin horen duidelijke afspraken over follow-up en  
14 hernieuwd contact vermeld te worden, met name bij CNVs met een (nog) onduidelijke klinische  
15 relevantie.

16

17 **Toepassing en gebruik**

18 Selecteer (bijvoorbeeld vanuit de laboratorium databases) 30 afwijkende postnatale CNV  
19 detectie onderzoeken, die vervolgens gecounseld zijn.

20

21 Ad a) De richtlijn adviseert de volgende punten met de patiënt te bespreken bij een afwijkende

- 22 1. Betekenis van de bevinding  
23 2. Gevolgen voor de patiënt zelf  
24 3. Eventuele gevolgen voor de familie van de patiënt

25 Deze drie onderdelen worden onderzocht bij elke CNV uitslag. Indien voldaan is, mag dit  
26 onderzoek meegeteld worden in de teller van b. Voor aanvragers van CNV-detectie diagnostiek  
27 buiten de klinische genetica mag een onderzoek ook meegeteld worden indien er, conform  
28 richtlijn, verwezen is naar een klinisch geneticus.

29

30 Ad b) In hoeveel van de gevallen is er schriftelijke verslaglegging naar de patiënt verricht?

31

32 Ad c) Bij de CNVs met onduidelijke betekenis en/of incomplete penetrantie en schriftelijke  
33 verslaglegging aan ouders hiervan, wordt gescoord of er in de verslaglegging de  
34 mogelijkheid tot hernieuwd contact is benoemd.

35

36 **Beperkingen bij gebruik en interpretatie**

37 Indien het aantal aanvragen vanuit een aanvrager beperkt is, kan het aantal van 30 afwijkende  
38 onderzoeken niet gehaald worden. Het kan zo zijn dat er in de onderzochte periode weinig  
39 afwijkende CNV-detectie onderzoeken zijn gevonden, waardoor de interpretatie wordt  
40 bemoeilijkt.

41

42 **Ongewenste effecten**

43 Geen.

44

## 1 **Bijlage 5 Implementatieplan**

2  
3

### 4 **Inleiding**

5 Dit implementatieplan is opgesteld ter bevordering van de implementatie van de richtlijn  
6 'Counseling bij genoombrede detectie van chromosoomveranderingen (CNV) middels array of  
7 NGS diagnostiek'. Voor het opstellen van dit plan is een inventarisatie gedaan van de mogelijk  
8 bevorderende en belemmerende factoren voor het naleven van de aanbevelingen. Daarbij heeft  
9 de richtlijncommissie een advies uitgebracht over het tijdsplan voor implementatie, de daarvoor  
10 benodigde randvoorwaarden en de acties die door verschillende partijen ondernomen dienen te  
11 worden.

12

### 13 **Werkwijze**

14 De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:

- 15 – per wanneer de aanbeveling overal geïmplementeerd moet kunnen zijn;
- 16 – de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
- 17 – randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- 18 – mogelijke barrières om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- 19 – mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
- 20 – verantwoordelijke partij(en) voor de te ondernemen acties.

21

22 Voor iedere aanbeveling is nagedacht over de hierboven genoemde punten. Echter niet voor  
23 iedere aanbeveling kon elk punt worden beantwoord. Zie tabel 1 voor een implementatieplan  
24 per aanbeveling.

25

### 26 **Te ondernemen acties per partij**

27 Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie  
28 van de richtlijn te bevorderen.

29

30 *Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties (VKGN, VKGL, NVK,*  
31 *NVN, NVOG)*

- 32 – Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- 33 – Publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en te  
34 vertellen op congressen.
- 35 – Ontwikkelen van gerichte bijscholing/trainingen.
- 36 – Ontwikkelen van patiënteninformatie/keuzehulpen.
- 37 – Controleren van de toepassing van de aanbevelingen middels audits en de  
38 kwaliteitsvisitatie.
- 39 – Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de  
40 richtlijn.

41

42 *De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals*

- 43 – Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.
- 44 – Het volgen van bijscholing over de richtlijn.
- 45 – Aanpassen lokale patiënteninformatie op grond van de materialen die door de  
46 verenigingen beschikbaar gesteld zullen worden.
- 47 – Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van  
48 de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

49

1 *De systeemstakeholders (onder andere zorgverzekeraars, (koepelorganisaties van)*  
2 *ziekenhuisbestuurders, IGZ)*

3 Er worden geen grote problemen verwacht ten aanzien van de financiering counseling bij CNV-  
4 detectie diagnostiek. Op dit punt is er geen directe actie van de ziekenhuizen of zorgverzekeraars  
5 vereist. Voor de Inspectie (IGZ) is het van belang dat zij kennis neemt van de aanbevelingen en  
6 bijbehorende invoeringstermijn.

7

8 *Het Kennisinstituut van Medisch Specialisten*

9 Toevoegen van de richtlijn aan de richtlijndatabase. Daarbij opnemen: dit implementatieplan,  
10 indicatoren, kennislacunes.

11

12 **Indicatoren**

13 Voor deze richtlijn zijn indicatoren ontwikkeld. Zie bijlage Indicatoren.

**Tabel 1. Implementatieplan per aanbeveling**

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup>
<b>PRENATALE INDICATIES</b>						
<p>Overweeg invasieve prenatale CNV-detectie diagnostiek indien er sprake is van:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- echografische afwijkingen, bij voorkeur na een normale uitslag van de <i>rapid aneuploidie detectie</i> (RAD) analyse;</li> <li>- een eerder geboren kind of een ouder met een bewezen pathogene CNV;</li> <li>- een ouder met een gebalanceerde chromosoomverandering (translocatie, inversie of insertie), die kan leiden tot een klinisch relevante CNV bij het ongeboren kind.*</li> </ul> <p><i>*Als een ouder drager is van een Robertsoniaanse translocatie dan kan bij gebruik van SNP-array ook een indicatie verkregen worden van UPD14 of UPD15. Echter een heterodisomie kan hiermee genist worden, waardoor een moleculaire test de voorkeur verdient boven SNP-array</i></p>	<1 jaar	geen	Gepast inzetten diagnostiek	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van aanvragers	Professionals/wv
<b>POSTNATALE INDICATIES</b>						
<p>Overweeg postnatale CNV-detectie diagnostiek bij:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- verstandelijke beperking (IQ&lt;70) of evidente motore retardatie, al dan niet in combinatie met dysmorphieën en orgaanafwijkingen;</li> <li>- syndromale of moeilijk behandelbare epilepsie;</li> <li>- neuropsychiatrische problematiek in combinatie met ontwikkelingsachterstand en/of andere kenmerken;</li> <li>- een combinatie van aangeboren afwijkingen in meerdere organen;</li> <li>- een aangeboren afwijking in combinatie met andere problematiek of dysmorphieën;</li> <li>- geïsoleerde aangeboren orgaanafwijking in de neonatale periode;</li> <li>- groeistoornissen, zoals een kleine lengte of hemihypertrofie in combinatie met andere klinische kenmerken;</li> <li>- syndromale of bijzondere presentatie van oncologie;</li> <li>- dragerschapsonderzoek ouders na vinden van een CNV bij het kind.</li> </ul> <p>Overweeg postnatale CNV-detectie diagnostiek als tweede stap bij de volgende indicaties:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ambigue genitaal (na snelle chromosomale geslachtsbepaling);</li> </ul> <p>IUVD (termijn &gt;16 weken)/onverklaarde perinatale sterfte met of zonder MCA.</p>	<1 jaar	geen	Gepast inzetten diagnostiek	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van aanvragers	Professionals/wv
Bij verdenking op een uniparentale disomie is een op SNPs gebaseerde array (SNP array) obliagaat.	<1 jaar	geen	Gepast inzetten diagnostiek	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van aanvragers	Professionals/wv
Wees terughoudend met het inzetten van CNV-detectie diagnostiek bij patiënten met:	<1 jaar	geen	Gepast inzetten	geen	Aanbeveling onder	Professionals/wv

<ul style="list-style-type: none"> <li>- milde neuropsychiatrische problematiek als enige kenmerk;</li> <li>- bipolaire stoornissen;</li> <li>- geïsoleerde bewegingsstoornissen.</li> </ul>			diagnostiek		aandacht brengen van aanvragers	
<p>Zet geen postnatale CNV-detectie diagnostiek in bij de volgende indicaties:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aandoeningen waarvoor gerichte DNA-analyse noodzakelijk/mogelijk is;</li> <li>- herhaalde miskramen (hierbij is indicatie conventionele karyotypering, vanwege vraagstelling of er sprake is van een translocatie/inversie/insertie); verdenking op geslachtschromosomale afwijking (zet hiervoor karyotypering en FISH in verband met evt. mozaïcisme);</li> <li>- spoed bij vraagstelling trisomie 13, 18, 21 (doe hiervoor een gerichte snelle test);</li> <li>- uitsluiten gebalanceerde translocatie/insertie bij ouders als oorzaak van de pathogene CNV bij het kind (gebruik hiervoor karyotypering of FISH).</li> </ul>	<1 jaar	geen	Gepast inzetten diagnostiek	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van aanvragers	Professionals/ww
<b>AANVRAGERS</b>						
<p>Aanvragers van CNV-detectie diagnostiek moeten bevoegd en bekwaam zijn voor het aanvragen. Dit houdt in dat aanvragers weten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wat de mogelijkheden en beperkingen van CNV-detectie diagnostiek zijn;</li> <li>- hoe ze de patiënt (en/of zijn wettelijke vertegenwoordigers) kunnen informeren over de voor- en nadelen van de test en begeleiden in het maken van een geïnformeerde keuze;</li> <li>- wat het ethische en juridisch kader is;</li> <li>- wanneer een klinisch geneticus geraadpleegd dient te worden.</li> </ul>	<1 jaar	geen	Bevoegdheid en bekwaamheid tot aanvragen diagnostiek	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van aanvragers	Professionals/ww
<b>MOGELIJKE UITKOMSTEN EN RAPPORTAGE</b>						
Vermeld als aanvrager altijd het klinisch beeld op de aanvraag voor CNV-detectie diagnostiek volgens het door het laboratorium aangegeven format. Zonder klinische gegevens mag het laboratorium een aanvraag weigeren en verzoeken eerst deze gegevens aan te leveren.	<1 jaar	Geen	Aanleveren juiste gegevens voor aanvraag diagnostiek	Geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van aanvragers	Professionals/ww

<p>Het laboratorium legt zo nodig nevenbevindingen voor aan een daarvoor ingestelde commissie.</p> <p>Het laboratorium vermeldt de volgende uitkomsten in de CNV-detectie uitslag:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alle gedetecteerde kopie nummer varianten (CNVs) die binnen de gerapporteerde resolutie van de gebruikte techniek vallen en die niet kunnen worden afgedaan als normale (waarschijnlijk) onschuldige genoom variatie. De in de CNV gelegen OMIM-ziektegerelateerde genen dienen vermeld te worden;</li> <li>- de te rapporteren CNVs betreffen evidente pathogene afwijkingen, potentieel pathogene afwijkingen en varianten met een (nog) onduidelijke klinische relevantie. Deze CNVs dienen te zijn voorzien van informatie/interpretatie; indien gebruik wordt gemaakt van een techniek met SNP informatie, dient tevens in de uitslag melding te worden gemaakt van een verdenking (vermoeden) op consanguiniteit of uniparentale disomie.</li> <li>- Bij het vaststellen van een uniparentale disomie, dient het laboratorium te adviseren om aanvullend FISH onderzoek te laten verrichten om een laaggradige mozaïek aneuploidie van het betreffende chromosoom te onderzoeken. Hierbij kunnen tevens andere weefsels dan bloed worden onderzocht.</li> </ul>	< 1 jaar	geen	Vermelding juiste uitkomsten in uitslag	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van laboratorium specialisten	Professionals/wv
<b>PRENATALE COUNSELING – PRE-TEST</b>						
<p>Besprek (bij aanvraag van prenatale CNV detectie diagnostiek) tijdens de pre-test counseling de volgende aspecten met de zwangere (en haar partner):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- doel van het onderzoek;</li> <li>- methode van het onderzoek;</li> <li>- de mogelijke uitkomsten (normaal, afwijkend en mogelijke nevenbevindingen) en de consequenties hiervan voor het vervolg (beleid / medisch traject);</li> <li>- eventuele consequenties van de mogelijke uitkomst van CNV-detectie diagnostiek voor de gezondheid van de zwangere en/of partner (en hun familieleden) en zo nodig de bijbehorende ethische dilemma's;</li> <li>- termijn van de uitslag, hoe de uitslag wordt gecommuniceerd en de wettelijke toegestane termijn voor zwangerschapsbeëindiging;</li> <li>- de keuze om af te zien van de test.</li> </ul> <p>Bied, waar nodig, de mogelijkheid van psychosociale begeleiding en/of genetische counseling.</p> <p>Geef de zwangere (en haar partner) voldoende tijd om hierover te beslissen. Documenteer het besluit van de zwangere (en haar partner).</p>	< 1 jaar	geen	Adequate kennis en bekwaamheid bij aanvrager t.a.v. counseling	Onvoldoende kennis en bekwaamheid t.a.v. counseling	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
<p>Geef na afloop van de pre-test counseling schriftelijke informatie over CNV-detectie diagnostiek mee aan de zwangere (en haar partner), inclusief contactgegevens.</p>	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv

Indien de zwangere (en haar partner) besluit tot CNV-detectie diagnostiek, laat dan bij voorkeur direct bloed van de zwangere (en haar partner) prikken en inzenden.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
<b>PRENATALE COUNSELING – POST-TEST</b>						
Geef na afloop van de CNV-detectie diagnostiek aan de zwangere (en haar partner) een uitleg van de uitslag en de eventuele bijbehorende klinische consequenties voor de zwangere en, indien van toepassing, familieleden.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Bespreek bij een normale uitslag, bij indicatie echoafwijkingen, met de zwangere (en haar partner) dat er geen aanwijzingen zijn gevonden voor een genetische oorzaak, maar dat dit met de gebruikte methode van CNV-detectie diagnostiek ook niet (volledig) is uitgesloten.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Bespreek bij een normale uitslag, bij indicatie familiale afwijking*, met de zwangere (en haar partner) dat er geen afwijkingen zijn gevonden, maar dat elke zwangerschap risico's heeft en dat deze niet allemaal zijn uit te sluiten met de gebruikte test. <i>*dat wil zeggen indicatie parentale translocatie/inversie/insertie of familiale CNV</i>	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Bespreek, bij een afwijkende uitslag (duidelijke pathogene bevindingen, CNVs met een onduidelijke betekenis en/of verminderde penetrantie), de betekenis ervan met de zwangere (en haar partner).	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Bespreek bij een nevenbevinding met mogelijke belangrijke consequenties voor de gezondheid van het toekomstige kind, henzelf of familieleden, de betekenis ervan met de zwangere (en haar partner). Het gaat hierbij in de regel om late-onset aandoeningen mét handelingsopties.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Bespreek, indien gewenst, met ouders de mogelijkheid van een zwangerschapsafbreking als er afwijkende uitslagen vóór een zwangerschapstermijn van 24 weken beschikbaar zijn. Hierbij moet zoveel mogelijk rekening gehouden worden met de wettelijke bedenktijd van 5 dagen.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Bied psychosociale begeleiding aan de zwangere (en haar partner).	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Indien de aanvrager zich onvoldoende bekwaam voelt om alle aspecten van de uitslag te bespreken met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers), dient een klinisch geneticus te worden betrokken. Verwijzing naar een klinisch geneticus dient in ieder geval plaats te vinden bij een niet-normale uitslag.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Zorg ervoor dat, in ieder geval bij een afwijkende uitslag, de zwangere (en haar partner) een schriftelijk verslag ontvangt met betrekking tot deze uitslag van de aanvrager of klinisch geneticus.  Maak hierin duidelijke afspraken over follow-up en hernieuwd contact, met name bij CNVs met een (nog) onduidelijke klinische relevantie.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
<b>POSTNATALE COUNSELING – PRE-TEST</b>						

<p>Bespreek (bij aanvraag van postnatale CNV-detectie diagnostiek) tijdens de pre-test counseling de volgende aspecten met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- doel van het onderzoek;</li> <li>- methode van het onderzoek;</li> <li>- de mogelijke uitkomsten (normaal, (mogelijk) afwijkend (inclusief UPD) en mogelijke nevenbevindingen) en de consequenties hiervan voor het vervolg (beleid / medisch traject);</li> <li>- eventuele consequenties van de mogelijke uitkomst van CNV-detectie diagnostiek voor de gezondheid van de patiënt (en diens familieleden) en zo nodig de bijbehorende ethische dilemma's;</li> <li>- termijn van de uitslag en hoe de uitslag wordt gecommuniceerd;</li> <li>- de keuze om af te zien van de test.</li> </ul> <p>Bied, waar nodig, de mogelijkheid van psychosociale begeleiding en/of genetische counseling.</p> <p>Geef de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) voldoende tijd om hierover te beslissen.</p> <p>Documenteer het besluit van de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers).</p>	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Geef na afloop van de pre-test counseling schriftelijke informatie over CNV-detectie diagnostiek mee aan de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers), inclusief contactgegevens.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
<b>POSTNATALE COUNSELING – POST-TEST</b>						
Geef na afloop van de CNV-detectie diagnostiek aan de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) een uitleg van de uitslag en de eventuele bijbehorende klinische consequenties voor de patiënt en, indien van toepassing, familieleden.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Bespreek bij een afwijkende uitslag (duidelijke pathogene bevindingen, CNVs met een onduidelijke betekenis en/of verminderde penetrantie), de betekenis ervan met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers).	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Bespreek bij een nevenbevinding met mogelijke belangrijke consequenties voor de gezondheid van henzelf of familieleden, de betekenis ervan met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers). Het gaat hierbij in de regel om aandoeningen mét handelingsopties.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Bied psychosociale begeleiding aan de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers).	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Indien de aanvrager zich onvoldoende bekwaam voelt om alle aspecten van de uitslag te bespreken met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers), dient een klinisch geneticus te worden betrokken. Verwijzing naar een klinisch geneticus dient in ieder geval plaats te vinden bij een niet-normale uitslag.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv

Zorg ervoor dat, bij in ieder geval, een afwijkende uitslag de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) een schriftelijk verslag ontvangt met betrekking tot deze uitslag van de aanvrager of klinisch geneticus. Maak hierin duidelijke afspraken over follow-up en hernieuwd contact, met name bij CNVs met een (nog) onduidelijke klinische relevantie.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
<b>FOLLOW-UP BELEID EN BELEID RONDOM HERNIEUWD CONTACT</b>						
Adviseer de zwangere vrouw (en haar partner), in geval van een prenataal gedetecteerde CNV met vermoeden op mogelijke klinische consequenties, om enkele maanden na de geboorte van het kind een follow-up afspraak te met een klinisch geneticus of een (EEA) kinderarts. Tijdens dit consult zal bepaald worden of er een indicatie is voor vervolgbeleid.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Adviseer een patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) bij voorkeur in een afrondende brief, indien geen (duidelijk) oorzakelijke diagnose gesteld kon worden en de kans op een genetische oorzaak substantieel geacht wordt, over twee tot drie jaar opnieuw contact op te nemen met een klinisch geneticus om te informeren naar nieuwe inzichten en onderzoeksmogelijkheden.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Adviseer de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) bij voorkeur in een afrondende brief, in geval van een <i>de novo</i> CNV of een CNV met een vermoeden op mogelijke klinische consequenties, over twee tot drie jaar contact op te nemen met een klinisch geneticus om te informeren naar nieuwe inzichten en onderzoeksmogelijkheden.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv

<sup>1</sup> Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land m.b.t. de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

5 <sup>2</sup> Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisiting, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

<sup>3</sup> Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

## Bijlage 6 Belangenverklaringen

### Werkgroep

<i>Lid</i>	<i>Functie</i>	<i>Nevenfuncties</i>	<i>Persoonlijke financie belangen</i>	<i>Persoonlijke relaties</i>	<i>Reputatiemanagement</i>	<i>Extern gefinancierd onderzoek</i>	<i>Kennisvalorisatie</i>	<i>Overige belangen</i>
<b>Van Harsse</b>	klinisch geneticus	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Van Ravenswaaij-Arts</b>	Hoogleraar klinische genetica	lid kwaliteitscommissie European Society of Human Genetics, onbetaald bestuurslid Cornelia van Tussenbroek Fonds, onbetaald associate editor 3 genetica journals, onbetaald	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Verhoef</b>	klinisch geneticus	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Lakeman</b>	klinisch geneticus	Lid Commissie Ethiek (secretaris) VKGN - onbetaald Lid Adviescommissie Neonatale Screening Cystic Fibrosis (ANS-CF) - onbetaald Lid Adviescommissie Neonatale Screening Sikkelse ziekte (ANS-SIKK) - onbetaald Senior-Onderzoeker bij Sectie Community Genetics, afdeling klinische genetica, EMGO-Instituut, VU medisch centrum - onbetaald	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Vreeburg</b>	klinisch geneticus	geen	geen	geen	med. Adviesraad EDS patientenvereniging	geen	geen	
<b>Klein Wassink-Ruiter</b>	klinisch geneticus	coördinator co-assistenten afdeling Klinische Genetica UMCG	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Dijkhuizen</b>	laboratoriumspecialist klinische genetica	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen

<b>Zwijenburg</b>	kinderarts-klinisch geneticus	Lid landelijke werkgroep Expertisecentra Zeldzame aandoeningen, onbetaald Lid klachtencommissie Vumc, onbetaald	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Kriek</b>	klinisch geneticus, LUMC	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>de Vries</b>	klinisch geneticus / Universitair hoofddocent	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Wessels</b>	klinisch geneticus	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Pfundt</b>	laboratoriumspecialist klinische genetica	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen

#### Klankbordgroep

<b>Lid</b>	<b>Functie</b>	<b>Nevenfuncties</b>	<b>Persoonlijke financiële belangen</b>	<b>Persoonlijke relaties</b>	<b>Reputatiemanagement</b>	<b>Extern gefinancierd onderzoek</b>	<b>Kennisvalorisatie</b>	<b>Overige belangen</b>
<b>Oosterwijk</b>	Directeur VSOP	Bestuurslidmaatschappen: Stichting Preconceptiezorg Nederland, Stichting preparing for Life EGAN. Alle onbetaald Lid ESHG Quality Committe, onbetaald	geen	geen	naast directeurschap VSOP: geen	geen	geen	geen
<b>de Coo</b>	neuroloog / kinderneuroloog	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Coumans</b>	gynaecoloog-perinatoloog	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Doornbos</b>	kinderarts - Erfelijke & Aangeboren Aandoeningen	bestuurslid sectie NVK - EAA (onbetaald)	geen	geen	geen	geen	geen	geen
<b>Blom</b>	maatschappelijk werker klinische genetica	GLOBE (Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders bij Erfelijkheidsproblematiek): functie voorzitter tot oktober 2013	geen	geen	geen	geen	geen	geen

<b>Sijmons</b>	advocaat-compagnon Nysingh Advocaten N.V. VZ sectie Gezondheidszorg (0,8 fte) en hoogleraar gezondheidsrecht Universiteit Utrecht	lid redactie tijdschrift voor Gezondheidsrecht (onbetaald); lid bestuur Vereniging Gezondheidsrecht (onbetaald); lid algemeen bestuur Iona Stichting (cultureel fonds, onbetaald); raadsheer plaatsvervanger (tot 2013 Gerechtshof Arnhem, betaald).	Geen directe persoonlijke financiële belangen in gezondheidszorg; Als advocaat adviseert en vertegenwoordigt aanvrager instellingen voor gezondheidszorg, hun belangenverenigingen en beroepsorganisaties en op incidentele basis beroepsbeoefenaars in de zorg.	Behoudens leden van de sectie Gezondheidszorg van Nysingh Advocaten-Notarissen N.V. verder te noemen prof. Dr. R.H. Sijmons, klinisch geneticus UMCG/hoogleraar Medisch translationele genetica Rijksuniversiteit Groningen.	Comité van aanbeveling / (Vereniging) Dutch Health Hub (Almere)	Opdrachten op het gebied van het gezondheidsrecht via Universiteit Utrecht (derde geldstroom). Universiteit Utrecht voorziet in waarborg onafhankelijkheid.	Kennisvalorisatie vanuit functie hoogleraar voor het algemene gezondheidsrecht.	Geen
<b>Pajkt</b>								
<b>de Wert</b>								
<b>Vrijenhoek</b>	Programmacoördinator CGD	Blogger voor Scienzepalooza.nl - onbetaald (en namens Scienzepalooza ook opiniestukken voor Volkskrant - betaald); lid plenair bestuur Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek - onbetaald	geen	geen	geen	Booster Grant Netherlands Genomics Initiative (budgetnr 050-040-210) voor CGD; Verankeringsgrant Netherlands Genomics Initiative voor	geen	geen

						project Responsible Data management for Personalised Diagnostics (ReDaPeD)		
--	--	--	--	--	--	---	--	--