

KENNISAGENDA



Initiatief

Vereniging Klinische Genetica Nederland

Met ondersteuning van

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Financiering

Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten

Colofon

KENNISAGENDA VERENIGING KLINISCHE GENETICA NEDERLAND

© 2022 Vereniging Klinische Genetica Nederland

Postbus 2296

3500 GG Utrecht

030-6868769

secretariaat@vkgn.org

www.vkgn.org

Vormgeving en opmaak

Studio Michelangela, Utrecht

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 VKGN. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de VKGN aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoud

Samenstelling van de werkgroep	4
Samenvatting	5
1 INLEIDING	6
2 METHODE	9
2.1. Inventarisatie kennishiaten	10
2.1.1 Identificatie kennishiaten in richtlijnen	10
2.1.2 Identificatie van kennishiaten genoemd door leden van de VKGN	10
2.1.3 Identificatie van kennishiaten door patiëntenorganisaties	10
2.1.4 Identificatie van kennishiaten door overige belanghebbenden	11
2.1.5 Totaal geïdentificeerde kennishiaten	11
2.2 Inventarisatie huidige wetenschappelijke activiteiten	12
2.3 Prioritering en opstellen kennisagenda	13
2.3.1 Digitale prioriteringsbijeenkomst	13
2.3.2 Methodiek opstellen definitieve kennisagenda	14
3 RESULTATEN	15
3.1 Top-10 onderzoeksvragen	16
3.1.1 Toelichting bij top-10 onderzoeksvragen	17
3.1.2 Aansluiten bij richtlijnen	29
4 IMPLEMENTATIE	30
4.1 Organisatie en financiering	31
4.2 Netwerken	33
5 LITERATUUR	34
Bijlage 1 Afkortingenlijst	38
Bijlage 2 Richtlijnen	39
Bijlage 3 Patiëntenorganisaties en overige belanghebbenden	40
Bijlage 4 Geprioriteerde kennishiaten	42
Bijlage 5 Brief Patiëntenfederatie/VSOP	47

Samenstelling van de werkgroep

- Dr. M. Kriek (voorzitter), Klinisch Geneticus, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. Y.M. Hoedemaekers, Klinisch Geneticus, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen
- Dr. I. Christiaans, Klinisch Geneticus, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
- Dr. S. Koene, AIOS Klinische Genetica, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. E.H. Brilstra, Klinisch Geneticus, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
- Dr. J.A. Kievit, Klinisch Geneticus, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Drs. L.P. van Hest, Klinisch Geneticus, Amsterdam Universitair Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. M. Kets, Klinisch Geneticus, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen
- Dr. L. Rumping, AIOS Klinische Genetica, Amsterdam Universitair Medisch Centrum, Amsterdam (tot augustus 2022)
- Dr. L. Leeuwen, AIOS Klinische Genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen (vanaf augustus 2022)
- Dr. G.W.E. Santen, Klinisch Geneticus, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. I. Feenstra, Klinisch Geneticus, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen
- Prof. dr. T. Kleefstra, Klinisch Geneticus, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen
- Drs. D. Stemkens, Beleidsmedewerker VSOP, Soest

Met ondersteuning van

- Drs. B.L. Gal, junior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. M.A. Pols, senior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Samenvatting

TOP-10 KENNISHIATEN

De top-10 kennishiaten die op basis van de prioriteringsbijeenkomst en discussie binnen de werkgroep is samengesteld ziet er als volgt uit (*niet onderling geprioriteerd*):

OVERKOEPELEND

- Welke barrières zijn er voor gezonde familieleden die een verhoogde kans hebben op een erfelijke aandoening met (be)handelingsopties om zich te laten verwijzen voor genetische counseling en eventueel DNA-onderzoek en hoe kunnen deze barrières worden geslecht?
- Hoe kunnen personen met een verhoogde kans op een genetische aandoening (zowel indexpatiënten als familieleden) met (be)handelingsopties beter worden opgespoord en geïnformeerd worden?

ONCOGENETICA

- In welk percentage van de mammacarcinomen/ prostaatacarcinomen/ pancreas-carcinomen wordt met DNA-onderzoek in de tumor een pathogene variant vastgesteld in de borst- en eierstokkankergenen, in welk percentage betreft dit een kiembaanmutatie en bij welke kans op een kiembaanmutatie is het doelmatig om DNA-onderzoek van de borst- en eierstokkankergenen te verrichten in Nederland?
- Hoe kunnen we in de klinisch genetische praktijk optimaal gebruik maken van de Polygene Risico Score (PRS) bij gepersonaliseerde risico-inschatting op borstkanker en de bijbehorende preventieve adviezen?
- Hoe zorgen we in Nederland dat de patiënt, en indien van toepassing ook zijn/haar familieleden, voldoende geïnformeerd wordt als een niet-klinisch geneticus de aanvraag doet en de uitslag van genetisch onderzoek bespreekt?

CARDIOGENETICA

- Welke factoren spelen een rol bij het krijgen van een erfelijke hartziekte en beïnvloeden de ernst van de ziekte?

NEUROGENETICA

- Vanaf welke leeftijd is cardiale screening bij myotone dystrofie zinvol?

AANLEG EN ONTWIKKELING (A&O)

- Wat is de optimale diagnostische flow bij de indicatie “verstandelijke beperking met of zonder congenitale afwijkingen”?

REPRODUCTIEVE GENETICA

- Wat zijn de testeigenschappen van invasieve genetische diagnostiek bij echo-afwijkingen in de zwangerschap?
- Wat zijn de prenatale fenotypes die horen bij de diagnoses die we postnataal goed kennen, maar nu ook prenataal stellen?

Uitvoering

Naar verwachting zal eens per vier jaar de kennisagenda worden herzien, dit is afhankelijk van de uitvoering van de onderbouwde onderzoeken en de actualiteiten uit het veld.

1

INLEIDING

In 2021 is het project “Kennisagenda VKGN” gestart om te inventariseren waar in de Klinische Genetica een gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing/ expert opinion bestaat (kennishiaten). Kennishiaten worden bijvoorbeeld geconstateerd bij het maken van richtlijnen of zijn actueel in de dagelijkse praktijk en kunnen leiden tot (ongewenste) praktijkvariatie. Om de kwaliteitscyclus rond te krijgen is van belang dat deze kennishiaten onderwerp worden van wetenschappelijk onderzoek.

Het doel van de kennisagenda is om een beschrijving te geven van de belangrijkste kennishiaten met betrekking tot de Klinische Genetica en een plan van aanpak voor te stellen hoe deze kennishiaten door middel van wetenschappelijk onderzoek/ expert opinion in te vullen. We spreken van zorgevaluatieonderzoek, ofwel van klinisch evaluatieonderzoek naar de effectiviteit en de wetenschappelijke onderbouwing van bestaande, breed ingeburgerde zorg. Het beantwoorden van de onderzoeksvragen leidt tot meer kennis, betere richtlijnen en effectievere en meer doelmatige zorg voor patiënten.

Uiteindelijke doelstelling is passende zorg en daarmee gezondheidswinst voor de patiënt. Geagendeerde onderwerpen van een Kennisagenda hebben dan ook extra aandacht van subsidieverstrekters.

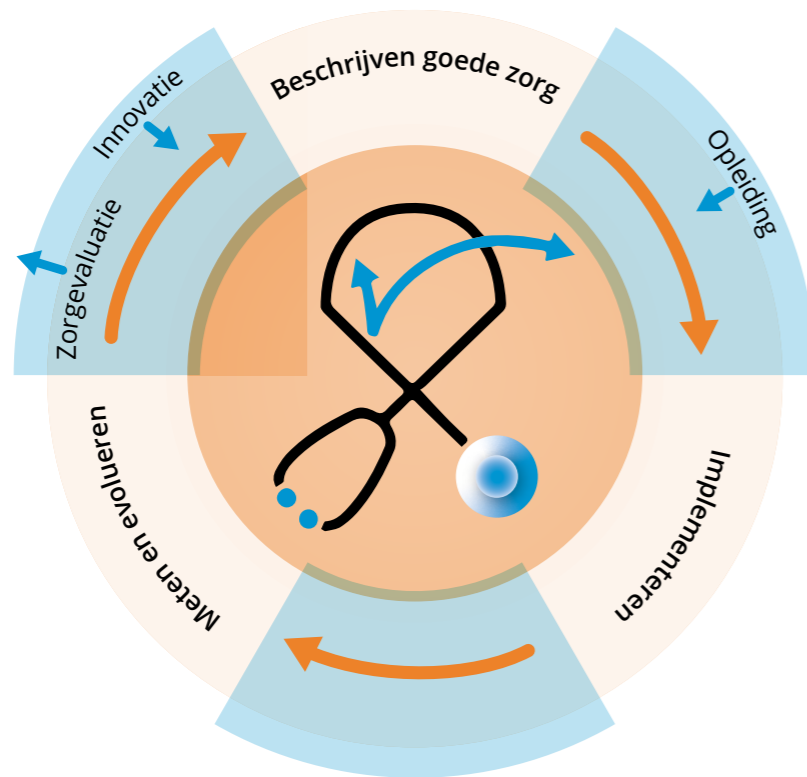
Typend voor de patiëntenzorg van de centra Klinische Genetica is dat deze met name patiënten met zeldzame genetische aandoeningen behelst. De groep patiënten met zeldzame genetische aandoeningen is weliswaar groot, echter de aantallen per genetische aandoening zijn vaak relatief klein, zoals de term *zeldzaam* beschrijft. Waar mogelijk zal voor de beantwoording van de kennishiaten gebruik gemaakt worden van een wetenschappelijke benadering (zoals case-control studies). Echter, het kan voorkomen dat dit niet mogelijk is vanwege te kleine patiënten aantallen. In zulke gevallen zal gebruik gemaakt worden van expert opinions.

Het ideaal is een integraal kwaliteitsbeleid, waarbij de verschillende instrumenten in samenhang ontwikkeld, toegepast, geëvalueerd en verbeterd worden. Dit integraal kwaliteitsbeleid kan grafisch worden weergegeven in de zogenoemde ‘kwaliteitscirkel’ (figuur 1, Federatie Medisch Specialisten, 2016). Deze kwaliteitscirkel geeft een aantal stappen of stadia weer:

1. het beschrijven van goede zorg in richtlijnen voor het medisch handelen en deze op regelmatige basis bijstellen aan de hand van nieuwe inzichten en studies;
2. het implementeren van deze richtlijnen door aanpassingen en vernieuwingen door te voeren in de dagelijkse zorg;
3. het evalueren van de implementatie. Met andere woorden: het meten of de aanpassingen en vernieuwingen ook daadwerkelijk worden uitgevoerd in de praktijk en of hierdoor de kwaliteit van zorg verbetert of dat er nog aanpassingen nodig zijn.

Op basis van deze evaluatie kan de implementatie verbeterd worden en/of kan geconstateerd worden dat er kennishiaten zijn en dat er nieuwe kennis nodig is om richtlijnen aan te passen, waarmee de cirkel weer opnieuw gestart kan worden.

De kennisagenda die voor u ligt bevat een beschrijving van de belangrijkste kennishiaten van de Klinische Genetica in Nederland en een advies hoe deze met wetenschappelijk onderzoek op te lossen. Daarnaast zijn de huidige onderzoeksvelden van de Klinische Genetica gekoppeld aan de top-10 kennishiaten.



Figuur 1: Kwaliteitscirkel (Federatie Medisch Specialisten, 2016).

LEESWIJZER

Hoofdstuk 2 beschrijft de toegepaste methode voor het opstellen van de kennisagenda VKGN. De resultaten van het project worden beschreven in hoofdstuk 3. Hoofdstuk 4 gaat in op de stappen die nodig zijn voor de implementatie en praktische realisatie van de kennisagenda.

2

METHODE

De kennisagenda bestaat uit twee delen:

- 1 inventarisatie van kennishiaten binnen de Klinische Genetica;
- 2 een lijst met geprioriteerde kennishiaten die de komende jaren de kennisagenda van de VKGN zullen bepalen.

2.1. Inventarisatie kennishiaten

De inventarisatie van kennishiaten van de Klinische Genetica heeft plaatsgevonden door middel van een analyse van richtlijnen, alsmede door een enquête onder leden van de VKGN en overige belanghebbenden, zoals patiëntenorganisaties en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ).

2.1.1. Identificatie kennishiaten in richtlijnen

Richtlijnen die vanaf 2013 zijn uitgekomen en waarvan de modules relevant werden geacht door de werkgroep, zijn meegenomen in de inventarisatie van kennishiaten. Voorwaarde was dat de conclusies waren gegradeerd en het niveau van de bewijskracht duidelijk was. In totaal zijn er 35 richtlijnen geïdentificeerd. Hiervan vielen er zes af doordat de werkgroep deze richtlijnen niet relevant achtte voor de Klinische Genetica. Uit de in totaal 29 richtlijnen werden de conclusies met een laag niveau van bewijskracht (niveau 3 en 4 of 'laag' en 'zeer laag') en aanbevelingen voor verder onderzoek geïnventariseerd (zie bijlage 2). In sommige richtlijnen werd, soms in een apart hoofdstuk, ingegaan op bestaande kennishiaten en ook deze zijn meegenomen in het proces. Er werden vanuit de richtlijnen 88 mogelijke kennishiaten meegenomen in de inventarisatie.

2.1.2. Identificatie van kennishiaten genoemd door leden van de VKGN

Alle leden van de VKGN zijn door middel van een online enquête gevraagd kennishiaten te benoemen met betrekking tot de uitoefening van het vak in de dagelijkse praktijk, die van invloed zijn op een substantieel deel van de Klinische Genetica. Het verzoek was om de kennishiaten in de vorm van een onderzoeksvraag te formuleren en hierbij een korte motivatie te geven. Op de uitvraag hebben in totaal drie individuele leden en zes werkgroepen gereageerd. Dit heeft geresulteerd in een lijst met 90 aanvullende kennishiaten.

2.1.3. Identificatie van kennishiaten door patiëntenorganisaties

De VSOP, patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen, heeft de patiënteninbreng gecoördineerd en uitgevoerd in afstemming met Patiëntenfederatie Nederland. Er is een brede achterbanraadpleging uitgezet door middel van het verspreiden van een enquête onder patiëntenorganisaties en platforms (bijlage 3). Tevens is een patiëntenadviesgroep opgericht met deelnemers die de deelgebieden van de Klinische Genetica vertegenwoordigen: Contactgroep Marfan Nederland, Harteraad, Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK), Patiëntenvereniging voor Stofwisselingsziekten (VKS), Stichting Erfelijke Kanker Nederland (SEKN), Spierziekten Nederland (SN), VSOP, VSOP Platform Ziekte Onbekend (ZON) en ZeldSamen. Vanuit patiëntenperspectief zijn 99 kennishiaten aangeleverd door 36 patiëntenorganisaties.

2.1.4. Identificatie van kennishiaten door overige belanghebbenden

De overige belanghebbenden, waaronder het NHG, verschillende wetenschappelijke verenigingen en de VKGL (bijlage 3) kregen via e-mail een vragenlijst toegestuurd met ook aan hen het verzoek om kennishiaten aan te geven. Aan hen werd eveneens verzocht om deze in de vorm van een onderzoeksvraag te formuleren, met een korte toelichting. In totaal hebben 8 van de 22 aangeschreven organisaties gereageerd en in totaal zijn er 27 kennishiaten genoemd.

2.1.5. Totaal geïdentificeerde kennishiaten

In totaal zijn er 304 kennishiaten geïdentificeerd en vervolgens onderverdeeld naar de volgende aandachtsgebieden:

- cardiogenetica;
- therapie;
- neurogenetica;
- oncogenetica;
- aanleg en ontwikkeling (A&O);
- reproductieve genetica;
- overkoepelend.

Deze lijst is door de werkgroep gereduceerd tot 147 kennishiaten die voldeden aan de criteria voor de kennisagenda. Exclusiecriteria waren:

- kennishiaten die niet over Klinische Genetica gaan;
- kennishiaten waarbij de kennis al wel aanwezig is en waarvoor een aanbeveling wordt gedaan in een richtlijn, maar die (nog) niet is geïmplementeerd;
- kennishiaten waar al onderzoek naar loopt;
- kennishiaten waar al kennis voorhanden is, maar nog geen standpunt over opgenomen is in een richtlijn;
- kennishiaten die zeer moeilijk te onderzoeken zijn of waar geen onderzoekbare onderzoeksvraag bij kan worden geformuleerd.

De lijst met 147 kennishiaten is beschikbaar als bijlage in de digitale versie van de kennisagenda op de website van de VKGN (www.VKGN.org).

2.2 Inventarisatie huidige wetenschappelijke activiteiten

Voor de kennisagenda VKGN is er besloten om geen uitvraag te doen naar de verschillende (hoofd)onderzoekslijnen van klinisch patiëntgebonden onderzoek binnen de centra. Gezien de organisatiestructuur van de Klinische Genetica (nader beschreven in paragraaf 'Netwerkvorming binnen de VKGN') met korte lijnen tussen de klinisch genetici uit alle UMC's en het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, is er reeds een goed overzicht van al het lopend onderzoek.



2.3 Prioritering en opstellen kennisagenda

2.3.1 Digitale prioriteringsbijeenkomst

Op 25 januari 2022 is een digitale prioriteringsbijeenkomst georganiseerd om de kennishiaten (zoals beschreven in paragraaf 2.1) te bespreken en te prioriteren. Aanwezig waren, naast de werkgroepleden, 24 klinisch genetici, 12 patiëntvertegenwoordigers (patiëntenadviesgroep) en 1 vertegenwoordiger van overige organisaties, namelijk het Erfocentrum (bijlage 3).

De kennishiaten werden in zes groepen besproken onder begeleiding van de werkgroepleden.

De kennishiaten werden in twee rondes besproken. In de eerste ronde werd de discussie gevoerd in subgroepen met een willekeurige samenstelling om te voorkomen dat de discussie te veel zou gaan over de persoonlijke aandachtsgebieden van de aanwezigen.

In de tweede ronde werden de deelnemers wel zoveel mogelijk bij subgroepen ingedeeld waar de onderwerpen van hun expertise werden besproken. De gespreksleiders en de meeste patiëntvertegenwoordigers bleven gedurende beide rondes in dezelfde subgroep.

De prioritering vond in beide rondes plaats op basis van de volgende criteria:

- onderzoekbaarheid/haalbaarheid;
- relevantie (ernst, prevalentie, kosten);
- urgentie;
- impact op vakgebied/maatschappij;
- implementeerbaarheid;
- aansluiting bij inbreng van patiënten.

Aan het einde van de eerste ronde werden er door elke subgroep maximaal 10 kennishiaten per deelgebied geselecteerd. Vervolgens werd in de tweede ronde door experts uit deze 10 overgebleven kennishiaten een maximum van 5 kennishiaten per deelgebied vastgesteld. Zo nodig werd de formulering aangepast. Het resultaat was een top 5 (of minder) per deelgebied.

Op basis van de twee rondes werden 30 kennishiaten als meest belangrijk aangemerkt. Enkele weken na de prioriteringsbijeenkomst werden alle aanwezigen in de gelegenheid gesteld om in deze 30 kennishiaten een overkoepelende prioritering aan te brengen door middel van een online enquête via SurveyMonkey. Dit deden de deelnemers door maximaal 5 kennishiaten te selecteren, waaraan zij de meeste prioriteit toekennen. Deelnemers moesten in de enquête aangeven vanuit welke organisatie zij stemden, zodat duidelijk was welke kennishiaten door welke groep belangrijk werden gevonden.

2.3.2 Methodiek opstellen definitieve kennisagenda

Binnen alle vakgebieden zijn er vele kennishiaten die kunnen worden onderzocht met behulp van wetenschappelijk onderzoek. Om ervoor te zorgen dat de kennishiaten die worden onderzocht ook opgelost kunnen worden, heeft de werkgroep een verdere selectie uitgevoerd op de geprioriteerde kennishiaten. De volgende weegfactoren zijn meegenomen:

- de frequentie van prioritering. Het kennishiaat heeft minimaal 5 stemmen gekregen tijdens de prioriteringsbijeenkomst;
- de onderzoekbaarheid. Het opzetten van wetenschappelijk onderzoek is kostbaar en vergt veel tijd. Het benodigde onderzoek moet haalbaar zijn met een grote kans op succes. Hierbij is er bij voorkeur aansluiting bij al bestaande onderzoekslijnen op het gebied van de specifieke onderzoeksvraag;
- de relevantie van de onderzoeksvragen voor andere stakeholders, zoals patiëntenorganisaties. Zowel voor het draagvlak, als de hieraan gerelateerde financieringsmogelijkheden voor de uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek;
- een recente publicatie die de vraag beantwoordt. Een oriënterende literatuursearch is verricht om te verifiëren of de geselecteerde onderzoeksvragen niet al onderwerp zijn van recent afgerond wetenschappelijk onderzoek;
- de representatie van de gehele Klinische Genetica in de kennisagenda. Bij het opstellen van de top-10 wordt er rekening gehouden met de vertegenwoordiging van alle deelgebieden in de top-10.

De patiëntenadviesgroep is betrokken geweest bij het herformuleren van de kennishiaten en heeft een reactie gegeven op de concept top-10 van kennishiaten. De definitieve top-10 is geaccordeerd door het VKGN-bestuur, Patiëntenfederatie Nederland en VSOP.

3

RESULTATEN

Dit hoofdstuk beschrijft het resultaat van de inventarisatie en geprioriteerde onderzoeksvragen.

3.1 Top-10 onderzoeksvragen

De top-10 kennishiaten die op basis van de prioriteringsbijeenkomst en discussie binnen de werkgroep is samengesteld ziet er als volgt uit (*niet onderling geprioriteerd*):

OVERKOEPELEND

- Welke barrières zijn er voor gezonde familieleden die een verhoogde kans hebben op een erfelijke aandoening met (be)handelingsopties om zich te laten verwijzen voor genetische counseling en eventueel DNA-onderzoek en hoe kunnen deze barrières worden geslecht?
- Hoe kunnen personen met een verhoogde kans op een genetische aandoening (zowel indexpatiënten als familieleden) met (be)handelingsopties beter worden opgespoord en geïnformeerd worden?

ONCOGENETICA

- In welk percentage van de mammacarcinomen/ prostaatcarcinomen/ pancreascarcinomen wordt met DNA-onderzoek in de tumor een pathogene variant vastgesteld in de borst- en eierstokkankergenen, in welk percentage betreft dit een kiembaanmutatie en bij welke kans op een kiembaanmutatie is het doelmatig om DNA-onderzoek van de borst- en eierstokkankergenen te verrichten in Nederland?
- Hoe kunnen we in de klinisch genetische praktijk optimaal gebruik maken van de Polygene Risico Score (PRS) bij gepersonaliseerde risico-inschatting op borstkanker en de bijbehorende preventieve adviezen?
- Hoe zorgen we in Nederland dat de patiënt, en indien van toepassing ook zijn/haar familieleden, voldoende geïnformeerd wordt als een niet-klinisch geneticus de aanvraag doet en de uitslag van genetisch onderzoek bespreekt?

CARDIOGENETICA

- Welke factoren spelen een rol bij het krijgen van een erfelijke hartziekte en beïnvloeden de ernst van de ziekte?

NEUROGENETICA

- Vanaf welke leeftijd is cardiale screening bij myotone dystrofie zinvol?

AANLEG EN ONTWIKKELING (A&O)

- Wat is de optimale diagnostische flow bij de indicatie “verstandelijke beperking met of zonder congenitale afwijkingen”?

REPRODUCTIEVE GENETICA

- Wat zijn de testeigenschappen van invasieve genetische diagnostiek bij echo-afwijkingen in de zwangerschap?
- Wat zijn de prenatale fenotypes die horen bij de diagnoses die we postnataal goed kennen, maar nu ook prenataal stellen?

Opmerking:

Meerdere van de geselecteerde kennishiaten vallen binnen het kader ‘preventieve gezondheidszorg’, één van de belangrijkste punten van het Integraal Zorg akkoord.

3.1.1. Toelichting bij top-10 onderzoeksvragen

OVERKOEPELEND

Welke barrières zijn er voor gezonde familieleden die een verhoogde kans hebben op een erfelijke aandoening met (be)handelingsopties om zich te laten verwijzen voor genetische counseling en eventueel DNA-onderzoek en hoe kunnen deze barrières worden geslecht?

Totaal aantal stemmen 17

(12 van klinisch genetici, 5 van patiëntvertegenwoordigers)

Wanneer bij een patiënt een erfelijke oorzaak voor zijn/haar aandoening wordt gevonden, is het mogelijk om bij familieleden voorspellend DNA-onderzoek te doen. Met name bij autosomaal dominant overervende aandoeningen is er een verhoogd risico voor de eerstegraads familieleden op de erfelijke aanleg en op ziekte. Familieleden die dezelfde erfelijke aanleg dragen en hiervan vroegtijdig op de hoogte zijn door middel van DNA-onderzoek, kunnen in een deel van de gevallen meer gezondheidswinst behalen dan de oorspronkelijke patiënt. Bijvoorbeeld door het voorkomen van een aandoening, door het nemen van preventieve maatregelen of vroegtijdige herkenning en interventie bij een aandoening met daardoor verbetering van kwaliteit van leven of overlevingskansen. Daarnaast schept de kennis over een erfelijke aanleg mogelijkheden ten aanzien van gezinsplanning (VKGN, 2019). Hoewel een groot deel van de Nederlanders aangeeft wel geïnformeerd te willen worden over een erfelijke aanleg in de familie (van den Heuvel, 2020), komt in de praktijk maar de helft van de familieleden met een verhoogde kans op de aanleg voor genetische counseling en/of DNA-onderzoek (van den Heuvel, 2020). Bekende redenen hiervoor, veelal geïnventariseerd onder patiënten en familieleden die wel genetische counseling kregen, liggen op het gebied van kennis, attitude, sociale redenen en praktische barrières (Srinivasan, 2020).

Meer duidelijkheid over de barrières voor genetische counseling en DNA-onderzoek zou betekenen dat gericht verbeteringen kunnen worden aangebracht in de zorg. Hierdoor kunnen meer mensen een goed geïnformeerde keuze maken en profiteren van handelingsopties. In het kader van deze vraag zou onder andere het volgende kunnen worden onderzocht:

- barrières bij patiënten en familieleden op het gebied van kennis en begrip (o.a. laaggeletterdheid, lage SES, lage gezondheidsvaardigheden), attitude (o.a. misconcepties over genetische aandoeningen, over welke familieleden (geen) belang hebben bij de aandoening), sociale redenen (o.a. conflicten in de familie, angst), en praktische (o.a. familieleden niet kunnen bereiken, hoge kosten van genetische zorg, angst voor verzekeringsconsequenties);
- barrières bij zorgverleners;
- verschillen in barrières bij verschillende type erfelijke aandoeningen;
- zorgverbeteringen gericht op barrières.

Hoe kunnen personen met een verhoogde kans op een genetische aandoening (zowel indexpatiënten als familieleden) met (be)handelingsopties beter worden opgespoord en worden geïnformeerd?

Totaal aantal stemmen 8
(5 van klinisch genetici, 3 van patiëntvertegenwoordigers)

Het vinden van een erfelijke oorzaak voor een ziekte heeft veel gevolgen, zowel voor de patiënt (ook wel indexpatiënt genoemd, de eerste in de familie bij wie een erfelijke aanleg wordt vastgesteld) als voor diens familieleden. Voor de patiënt betekent het dat er vaak meer inzicht ontstaat in de prognose en behandeling van zijn/haar ziekte, waardoor soms gezondheidswinst te behalen valt. Afhankelijk van de overerving is er ook voor familieleden een verhoogd risico op de erfelijke aanleg voor de ziekte. Familieleden die dezelfde erfelijke aanleg dragen en hiervan vroegtijdig op de hoogte zijn door middel van DNA-onderzoek, kunnen in een deel van de gevallen meer gezondheidswinst behalen dan de oorspronkelijke patiënt. Bijvoorbeeld door het voorkomen van een aandoening, door het nemen van preventieve maatregelen of vroegtijdige herkenning en interventie bij een aandoening met verbetering van kwaliteit van leven of overlevingskansen. Daarnaast schept de kennis over een erfelijke aanleg mogelijkheden ten aanzien van gezinsplanning (VKGN, 2019).

Het eerder opsporen van patiënten die een grote kans hebben op een erfelijke oorzaak van hun ziekte, kan dus veel gezondheidswinst opleveren, voor de patiënt zelf maar zeker ook voor diens familieleden, en is kosteneffectief gebleken voor vele behandelbare erfelijke aandoeningen. In het kader van deze vraag zou onder andere het volgende kunnen worden onderzocht:

- verbetering van vroege opsporing van indexpatiënten met een potentiële erfelijke aandoening in de eerste en tweede lijn. Men kan hierbij denken aan verbeterde samenwerking met klinisch genetische centra, 'mainstreaming' (DNA-onderzoek en pretest counseling door niet-genetici), verbeterde scholing, inpassing in bestaande richtlijnen;
- innovaties op het gebied van het aanbieden van genetische counseling en DNA-onderzoek (bv. eHealth);
- innovaties op gebied van het informeren van familieleden over een in hun familie gevonden erfelijke aanleg (bv. eHealth).

ONCOGENETICA

In welk percentage van de mammacarcinomen/ prostaatacarcinomen/ pancreascarcinomen wordt met DNA-onderzoek in de tumor een pathogene variant vastgesteld in de borst- en eierstokkankergenen, in welk percentage betreft dit een kiembaanmutatie en bij welke kans op een kiembaanmutatie is het doelmatig om DNA-onderzoek van de borst- en eierstokkankergenen te verrichten in Nederland?

Totaal aantal stemmen 11
(9 van klinisch genetici, 2 van patiëntvertegenwoordigers)

Er is toenemend behoefte aan BRCA-diagnostiek ten behoeve van de keuze om al dan niet behandeld te worden met een PARP-remmer. Daarom vindt er regelmatig genetisch onderzoek in tumoren en de kiembaan plaats. Binnen de Klinische Genetica bestaan al lang criteria voor DNA-onderzoek met als doel een erfelijke aanleg vast te stellen, waarbij de patiënt zelf en de familieleden preventieve maatregelen kunnen nemen. De patiënten bij wie ten behoeve van therapiekeuze reden is voor BRCA-kiembaan- of tumordiagnostiek voldoen regelmatig niet aan de klinisch genetische criteria voor DNA-onderzoek.

Als we weten bij welke kans op een kiembaanmutatie DNA-onderzoek kosteneffectief is helpt bij de aanpassing van de klinisch genetische criteria voor DNA-onderzoek. Informatie over de verdeling van somatische en kiembaanvarianten in prostaatkanker, alveesklierkanker en borstkanker helpt om keuzes te maken en de genetische diagnostiek zo doelmatig mogelijk in te richten (tumor- of kiembaan first). Vooralsnog is deze informatie alleen voor een kleine selecte groep van patiënten met gemetastaseerde ziekte beschikbaar (Priestley, 2019). Daarnaast kan de informatie gebruikt worden bij het informeren van de patiënt over de kans op een kiembaanmutatie na een afwijkende tumortest.

Uitwerking van dit kennisiaat zal helpen om de genetische diagnostiek in Nederland bij patiënten met prostaatkanker, alveesklierkanker en borstkanker (DNA-onderzoek in tumor of kiembaan en welk stadium van de ziekte) zo doelmatig mogelijk in te richten ten behoeve van therapiekeuze én het vaststellen van een erfelijke aanleg.

Hoe kunnen we in de klinisch genetische praktijk optimaal gebruik maken van de Polygene Risico Score (PRS) bij gepersonaliseerde risico-inschatting op borstkanker en de bijbehorende preventieve adviezen?

Totaal aantal stemmen 12
(11 van klinisch genetici, 1 van patiëntvertegenwoordigers)

Er zijn steeds meer veelvoorkomende risico-allelen bekend die geassocieerd zijn met een verhoogd risico op borstkanker. Individueel hebben deze risico-allelen maar een gering effect op het risico op borstkanker, maar gezamenlijk kan er wel een belangrijk effect zijn (Mavaddat, 2019). De polygene risicoscore (PRS) is een risicoscore van al deze inmiddels 313 (in de toekomst mogelijk meer) risico-allelen tezamen.

Tegenwoordig wordt er op de poliklinieken Klinische Genetica in Nederland bij de diagnostiek naar een erfelijke oorzaak voor borstkanker naast het onderzoek van de hoog-risico genen *BRCA1*, *BRCA2* en *PALB2* ook onderzoek van genen verricht die bij een pathogene variant een minder sterk verhoogd risico op borstkanker veroorzaken. Dit betreft de genen *CHEK2*, *ATM*, *RAD51C*, *RAD51D* en *BARD1*. Uit eerdere studies weten we dat de PRS bijdraagt aan het beter inschatten van het risico bij vrouwen met een pathogene variant in een van bovenstaande genen. Het effect van PRS is sterker bij genen die geassocieerd zijn met een matig verhoogd risico, zoals *CHEK2* (Muranen, 2017, Gao, 2021), dan bij genen met een sterk verhoogd risico, zoals *BRCA1* en *BRCA2* (Barnes, 2020).

De PRS kan ook een bijdrage leveren aan een betere inschatting van het individuele borstkankerrisico in families zonder dat bij het familielid met borstkanker een erfelijke aanleg is aangetoond. In een pilotstudie van Lakeman (unpublished data, proefschrift Lakeman hoofdstuk 6) is onderzoek gedaan bij een groep gezonde vrouwen met een eerstegraads familielid met borstkanker bij wie geen erfelijke aanleg is aangetoond. Deze studie geeft aanwijzingen dat bij input van PRS in het CanRisk model het controleadvies regelmatig (bij 47% n= 38) zal wijzigen. CanRisk wordt in Nederland bij alle poliklinieken Klinische Genetica gebruikt (Carver, 2021). Er worden in CanRisk naast de PRS ook andere (genetische en niet-genetische) risicofactoren gebruikt.

Afhankelijk van het ingeschatte lifetime risico op borstkanker wordt er een extra controleadvies gegeven indien het lifetime risico op $\geq 20\%$ wordt geschat. Naar verwachting zullen de controleadviezen bij toekomstige revisie van de richtlijn borstkanker ingedeeld worden in drie categorieën: 1) $<20\%$, 2) tussen 20% en 50% en 3) $\geq 50\%$. In welke mate de controleadviezen wijzigen voor de verschillende groepen van vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker na een gepersonaliseerde risico-inschatting op kanker met o.a. gebruik van PRS volgens de Nederlandse richtlijn is nog niet bekend. Informatie hierover is van belang voor

- 1) keuzes omtrent beleid ten aanzien van diagnostiek en surveillance en
- 2) de rolverdeling in het Nederlandse zorgstelsel tussen klinisch genetische afdelingen, surveillancepoli's en het bevolkingsonderzoek naar borstkanker.

Het is nog niet bekend in welke mate een persoonlijke berekening van het leeftijds-gebonden verhoogde risico op borstkanker bijdraagt in de keuze voor/ timing van eventuele preventieve operaties. Voor implementatie van een gepersonaliseerde risicoscore in de praktijk is het nodig om ervaring op te doen, zowel met de praktische aspecten van CanRisk voor de zorgprofessional als met de informatie-behoefte van en psychosociale gevolgen voor de patiënt (Brédart, 2021).

Hoe zorgen we in Nederland dat de patiënt, en indien van toepassing ook zijn/haar familieleden, voldoende geïnformeerd wordt als een niet-klinisch geneticus de aanvraag doet en de uitslag van genetisch onderzoek bespreekt?

Totaal aantal stemmen 10
(8 van klinisch genetici, 2 van patiëntvertegenwoordigers)

Het aanvragen van kiembaandiagnostiek door een niet-klinisch geneticus ('mainstreaming') is een relatief nieuwe ontwikkeling binnen de oncogenetica, en lijkt haalbaar met behoud van kwaliteit van zorg (Bokkers, 2022a). Positieve ervaringen met gynaecologen die zelf genetisch onderzoek aanvragen, zijn beschreven door Bokkers et al (Bokkers, 2022b)

Het is in deze fase cruciaal om in overleg met niet genetische zorgprofessionals een werkwijze te ontwikkelen die ervoor zorgt dat voor de patiënt en zijn familie geen informatie verloren gaat.

Vragen in de Nederlandse praktijk

- Welke informatiebehoefte is er bij patiënten met verschillende vormen van kanker en welke wijze van informeren (voorafgaand én na het inzetten van genetisch onderzoek) is effectief bij mainstreaming?
- Hoe groot is bij verschillende niet-genetische zorgprofessionals de kennis over DNA-onderzoek, het vertrouwen om uitleg over DNA-onderzoek te geven en hun bereidheid daartoe? Welke scholingsbehoefte is er op dit terrein?
- Op welke wijze wordt effectief de familieanamnese vastgelegd, het controleadvies voor familieleden bepaald en gezorgd voor effectieve communicatie hierover aan de patiënt?
- Hoe borgen we de benodigde samenwerking tussen de genetische en niet genetische zorgprofessionals? Welke overlegvormen zijn haalbaar en effectief?

De kennis die binnen de oncogenetica wordt opgedaan zal waarschijnlijk breder toe te passen zijn ook voor andere deelgebieden van de Klinische Genetica.

CARDIOGENETICA

Welke factoren spelen een rol bij het krijgen van een erfelijke hartziekte en beïnvloeden de ernst van de ziekte?

Totaal aantal stemmen 7
(6 van klinisch genetici, 1 van patiëntvertegenwoordigers)

Er zijn verschillende erfelijke hartziekten die grofweg ingedeeld kunnen worden in cardiomyopathieën (zoals bijvoorbeeld dilaterende cardiomyopathie en hypertrofische cardiomyopathie) en erfelijke ritme-/ geleidingsstoornissen (bijvoorbeeld lange QT syndroom, catecholaminerge polymorfe ventriculaire tachycardie en brugada-syndroom). Al deze erfelijke hartziekten hebben met elkaar gemeen dat ze variabiliteit vertonen in het tot uiting komen van het ziektebeeld bij dragerschap van een erfelijke aanleg hiervoor. We zien deze variabiliteit zowel binnen als tussen verschillende families optreden, zelfs bij dezelfde erfelijke aanleg. Sommige mensen ontwikkelen het ziektebeeld überhaupt niet, terwijl anderen al jong de ziekte krijgen. Ook varieert de ernst van het ziektebeeld van persoon tot persoon. Zo kan de ene persoon klachtenvrij en met slechts minimale afwijkingen bij cardiologisch onderzoek door het leven gaan, terwijl een ander plots komt te overlijden op jonge leeftijd of een harttransplantatie nodig heeft. De laatste jaren zijn er enkele oriënterende onderzoeken gedaan bij specifieke erfelijke hartziekten of een specifieke erfelijke aanleg, waaruit blijkt dat onder andere leefstijl (James, 2013), verhoogde bloeddruk (Claes, 2016; Rivaud, 2018) en genetische factoren (Tadros, 2021) een rol spelen in de ziektepenetrantie of ernst. Veel factoren lijken echter nog onbekend en ook de invloed van de combinatie van factoren op de ziekte is nog niet bekend. Hierdoor is maatwerk gericht op de individuele patiënt nog niet goed mogelijk. Als er meer duidelijkheid is over de invloed van bijkomende factoren op ziektepenetrantie en ernst kunnen er gerichtere controleschema's en individuele behandelprogramma's opgesteld worden.

In het kader van deze vraag zouden o.a. de volgende factoren onderzocht kunnen worden:

- andere genetische factoren (zowel beschermend als extra beschadigend);
- omgevingsfactoren (zoals bijvoorbeeld leefstijlfactoren);
- biomarkers;
- comorbiditeit.



NEUROGENETICA

Vanaf welke leeftijd is cardiale screening bij myotone dystrofie zinvol?

Totaal aantal stemmen 5

(4 van klinisch genetici, 1 van patiëntvertegenwoordigers)

Myotone Dystrofie type 1 (MD1), ook bekend als de ziekte van Steinert is de meest voorkomende erfelijke spierziekte bij volwassenen, met een prevalentie van 1:8000 (Mathieu, 1990). MD1 heeft een autosomaal dominant overervingspatroon veroorzaakt door de expansie van een (CTG) triplet repeat in de niet-vertaalde 3' regio van het DMPK gen. Toenemende expansies van CTG triplet repeat ontstaan in opeenvolgende generaties—ook wel anticipatie genoemd. De aandoening betreft de skeletspieren, het hart, het endocriene stelsel, het oog en ook de hersenen. De levensverwachting is verkort door een verhoogd risico op acute dood door ritmestoornissen en ademhalingsproblemen (De Die-Smulders, 1998; Mathieu, 1999; Wahbi, 2017). Moleculair is er sprake van een toxic RNA gain-of-function: DMPK mutante RNAs met verlengde CTG-repeats aggregeren in de kern en veroorzaken splicingproblemen van verschillende pre-mRNAs. Abnormale splicing van SCN5A met als gevolg cardiale natriumkanal dysfunctie speelt een belangrijke rol in het ontstaan van ritmestoornissen bij MD1 (Freyermuth, 2016). Cardiale afwijkingen uiten zich als geleidingsstoornissen (prevalentie 1e gr AV-blok: 28.2% - 45.0%; bundeltakblok: 16.5% - 19.9%), supraventriculaire aritmie (5.0% - 12.5%), en VT (2.2% - 4.1%) (Wahbi, 2017; Groh, 2008; Petri, 2012). Genotype-fenotype correlatiestudies tonen dat een grotere CTG-expansie geassocieerd is met een hogere prevalentie van hartafwijkingen. Het is echter opmerkelijk dat levensbedreigende cardiale events ook kunnen optreden bij patiënten met kleine repeats (Groh, 2002; Chong-Nguyen, 2014). In een Deense studie wordt bij pediatrie patiënten met MD1 een hogere prevalentie (ratio 19.4) van hartziekten gezien dan in de algemene bevolking (95% CI, 4.92–52.7) (Lund, 2014). Een serie toonde dat pediatrie patiënten (>10 jr) met MD1 zich kunnen presenteren met atriale aritmieën en ook, maar infrequent, met VT (Bassez, 2004). Derdgraads AVblok is tot nu toe niet gemeld in patiënten onder 18 jaar. In de meeste gevallen waren supraventriculaire en ventriculaire aritmieën getriggerd door inspanning (Bassez, 2004).

Vraag

Er is weinig literatuur over cardiologische afwijkingen bij kinderen met een verlengde CTG-repeat in het DMPK-gen. De vraag is wat de frequentie is van cardiologische afwijkingen en welke adviezen er zijn voor cardiologische controles bij kinderen. Zijn deze cardiologische afwijkingen een reden voor presymptomatisch testen op de kinderleeftijd?

Er is een enkel geval bekend waarbij MD1 op de kinderleeftijd begint met cardiologische symptomen. Moet je daarom alle kinderen met verlengde repeat zonder klachten of met 50% kans op een verlengde repeat screenen of moet je eerst wachten op meer bewijs voor het screenen?

De huidige gang van zaken in de klinisch genetische praktijk in Nederland is dat kinderen die asymptomatisch zijn presymptomatische diagnostiek vanaf hun 16-18e jaar aangeboden wordt, evenals de cardiologische controles. In EC Maastricht wordt dit echter aan alle kinderen, ongeacht hun leeftijd, van ouders met een verlengde repeat aangeboden en jaarlijks bezoek aan de EC poli MD, incl. bezoek aan de cardioloog indien het kind drager is van een verlengde repeat of indien er 50% kans is op een verlengde repeat (ouders kiezen nog niet voor testen).

Plan verder onderzoek

- verzamelen casuïstiek van kinderen die 50% kans hebben op myotone dystrofie en kinderen die getest zijn zonder dat zij klachten hadden. Van deze kinderen worden gegevens verzameld van cardiologische controles;
- van nu volwassen patiënten nagaan of er gegevens van cardiologische controles uit de kindertijd zijn (Nijmegen);
- op grond van de literatuur, expert opinion en de verkregen gegevens aanbevelingen opstellen ten aanzien van cardiologische controles en presymptomatisch DNA-onderzoek bij kinderen van een ouder met (de aanleg voor) MD1.

AANLEG & ONTWIKKELING

Wat is de optimale diagnostische flow bij de indicatie “verstandelijke beperking met of zonder congenitale afwijkingen”?

Totaal aantal stemmen 6
(5 van klinisch genetici, 1 van patiëntvertegenwoordigers)

Naar schatting 1 tot 2% van de bevolking heeft een verstandelijke beperking (intelligentie quotiënt onder de 70). Genetisch onderzoek is geïndiceerd als er geen verworven oorzaak is voor de verstandelijke beperking (NVK, 2018). Bij een verstandelijke beperking e.c.i. is de volgende genetische diagnostiek geïndiceerd: een microarray en/of whole exome sequencing (WES) met filter verstandelijke beperking en CGG-repeatanalyse van het FMR1-gen als er geen microcefalie is. Indien er verdenking is op een specifieke genetische oorzaak, kan gekozen worden voor gericht genetisch onderzoek.

In de nationale en internationale literatuur bestaat (nog) geen consensus over het optimale diagnostische flowschema voor personen met een verstandelijke beperking (NVK, 2018; Savatt, 2021). De oorzaak hiervan is onder andere het gebrek aan grote studies die gebruik maken van de nieuwste diagnostische onderzoekstechnieken. Eerder werd gekozen voor microarray als eerste diagnostische stap (Miller, 2010). Aangezien WES een hogere diagnostische opbrengst heeft dan microarray, wordt WES steeds vaker gebruikt als eerste diagnostische stap (Srivastava, 2019). De diagnostische flow is per genetisch centrum verschillend vanwege het gebruik van andere onderzoekstechnieken.

Het is nog onvoldoende onderzocht wat het optimale diagnostische flowschema is voor personen met een verstandelijke beperking. Het is nog niet onderzocht of hierbij rekening gehouden moet worden met bepaalde factoren, zoals de ernst van de verstandelijke beperking, de aanwezigheid van congenitale afwijkingen en/of dysmorphieën en afwijkende groeiparameters. In de huidige klinisch diagnostische setting worden de nieuwste diagnostische onderzoekstechnieken (o.a. DNA methylation profiling, short- en long-read whole genome sequencing, RNA-seq, metabolomics, proteomics) nog niet routinematig ingezet. De toegevoegde waarde van deze nieuwe onderzoekstechnieken is nog onvoldoende onderzocht.

De huidige richtlijn voor de etiologische diagnostiek bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand/verstandelijke beperking (NVK, 2018) wordt op dit moment herzien. Hierbij wordt opnieuw gekeken naar de geïndiceerde genetische diagnostiek bij personen met een verstandelijke beperking met of zonder congenitale afwijkingen en de optimale volgorde van genetische diagnostiek met inachtneming van de nieuwste onderzoekstechnieken die mogelijk zijn in de klinisch diagnostische setting.

REPRODUCTIEVE GENETICA

Wat zijn de testeigenschappen van invasieve genetische diagnostiek bij echo-afwijkingen in de zwangerschap?

Totaal aantal stemmen 8
(5 van klinisch genetici, 3 van patiëntvertegenwoordigers)

Allereerst een verduidelijking van de vraag:

- Testeigenschappen: het gaat hierbij zeker niet alleen om de opbrengst, sensitiviteit en specificiteit, maar vooral ook om de positief en negatief voorspellende waarde aangezien deze van direct belang zijn voor de counseling. Aangezien de positief en negatief voorspellende waarde afhankelijk zijn van de a priori kans op een syndroom c.q. ontwikkelingsproblematiek bij een echo-afwijking, verschilt de relatie tussen deze waarden per echo-afwijking.
- De testeigenschappen zijn, zoals hierboven al genoemd, afhankelijk van de betreffende echo-afwijking. Idealiter worden de testeigenschappen voor elke echo-afwijking bepaald, maar in elk geval wordt gedacht aan de volgende, relatief veel voorkomende, bevindingen:
 - verdikte NT;
 - klompvoeten;
 - schisis;
 - artrogrypose;
 - corpus callosum agenesie;
 - hernia diafragmatica;
 - congenitale hartafwijking.

Tot voor kort bestond genetische diagnostiek tijdens de zwangerschap uit een CNV-analyse. Hiermee worden varianten op DNA niveau niet opgespoord en daarom geeft een normale CNV-uitslag geen zekerheid over de afwezigheid van een genetisch syndroom bij de foetus (Levy, 2018; Wapner, 2012). Met andere woorden: de sensitiviteit was laag, en daarmee ook de opbrengst en de negatief voorspellende waarde. Met de introductie van prenatale exoom sequencing is er nu een test die deze DNA-varianten wel kan opsporen (Deden, 2020). Hierdoor stijgt de sensitiviteit en daarmee ook de opbrengst en negatief voorspellende waarde (Lord, 2019; Petrovski, 2019). Als er een (waarschijnlijk) pathogene variant wordt gevonden met exoom sequencing kunnen ouders beter worden voorgelicht over de prognose. Maar ook een hogere negatief voorspellende waarde kan voor de zwangere van belang zijn. De aanstaande ouders willen immers weten wat de restkans is op een genetische aandoening en/of verstandelijke beperking bij een normale WES uitslag. Dit hangt sterk af van de a priori kans en verschilt daarmee per echo-afwijking (Guadagnolo, 2021; Mastromoro, 2022). Belangrijk is dat de follow-up duur na geboorte meerdere jaren is: dit lijkt de enige manier om belangrijke uitkomsten als ontwikkelingsachterstand te kunnen bepalen.

Hoewel retro- of prospectieve studies gericht op meer voorkomende indicaties mogelijk zijn, zou een grote langdurige prospectieve studie waarbij alle indicaties tegelijkertijd worden onderzocht de voorkeur hebben uit efficiëntie-oogpunt.

Wat zijn de prenatale fenotypes die horen bij de diagnoses die we postnataal goed kennen, maar nu ook prenataal stellen?

Totaal aantal stemmen 7
(4 van klinisch genetici, 3 van patiëntvertegenwoordigers)

Voor de meeste genetische syndromen geldt dat deze tot een jaar of 10 geleden vooral na postnataal dysmorphologisch onderzoek konden worden gesteld (phenotype first approach). De introductie van exoom sequencing heeft geleid tot een genotype first approach en dit heeft ertoe geleid dat voor een groot deel van de syndromen het spectrum breder is geworden. Maar exoom sequencing vond tot enkele jaren geleden vooral na de geboorte plaats en slechts in beperkte mate op foetaal weefsel na een beëindiging van een zwangerschap of na een intra-uteriene vruchtdood (Wright, 2015). Hierdoor is er voor veel syndromen weinig informatie over het fenotype tijdens de zwangerschap. Hoewel dit soms door retrospectief onderzoek te achterhalen is (door na het stellen van een diagnose terug te kijken welke kenmerken eventueel tijdens de zwangerschap al zichtbaar waren), is er risico op een bias. Zoals recent aangetoond voor Coffin-Siris syndroom is het mogelijk dat het ernstigere deel van het fenotype verborgen blijft doordat zwangerschappen vroegtijdig worden beëindigd of kinderen tijdens of kort na de zwangerschap overlijden (Van der Sluijs, 2022). Aan de andere kant is het denkbaar dat een foetus zich met een milder fenotype kan presenteren, waardoor er geen invasieve diagnostiek wordt aangeboden of, wanneer dat wel wordt gedaan, dat de interpretatie van een prenatale WES analyse gecompliceerd is en tot een onzekere uitslag leidt.

Het is van belang ook deze kanten van het fenotype goed te kennen omdat dit essentieel kan zijn bij de interpretatie van een variant die prenataal gevonden wordt.

Voor dit kennishiaat geldt dat dit op te lossen is door genotype-fenotype dataverzameling op (inter)nationaal niveau.

Een search is niet mogelijk gezien het grote aantal syndromen: wel is duidelijk dat voor veel syndromen geen bekend prenataal fenotype bestaat.

3.1.2. Aansluiten bij richtlijnen

Tabel 1 Koppeling met richtlijnen

KENNISHIAAT	RICHTLIJN
Welke barrières zijn er voor gezonde familieleden die een verhoogde kans hebben op een erfelijke aandoening met (be) handelingsopties om zich te laten verwijzen voor genetische counseling en eventueel DNA onderzoek en hoe kunnen deze barrières worden geslecht?	Informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen, 2019
Hoe kunnen personen met een verhoogde kans op een genetische aandoening (zowel indexpatiënten als familieleden) met (be)handelingsopties beter worden opgespoord en geïnformeerd worden?	Informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen, 2019
In welk percentage van de mammacarcinomen/ prostaatcarcinomen/ pancreascarcinomen wordt met DNA-onderzoek in de tumor een pathogene variant vastgesteld in de borst- en eierstokkankergenen, in welk percentage betreft dit een kiembaanmutatie en bij welke kans op een kiembaanmutatie is het doelmatig om DNA-onderzoek van de borst- en eierstokkankergenen te verrichten in Nederland?	Borstkanker, 2018; Prostaatcarcinoom, 2014; Pancreascarcinoom, 2019
Hoe kunnen we in de klinisch genetische praktijk optimaal gebruik maken van de Polygene Risico Score (PRS) bij gepersonaliseerde risico-inschatting op borstkanker en de bijbehorende preventieve adviezen?	Borstkanker, 2018
Hoe zorgen we in Nederland dat de patiënt, en indien van toepassing ook zijn/haar familieleden, voldoende geïnformeerd wordt als een niet-klinisch geneticus de aanvraag doet en de uitslag van genetisch onderzoek bespreekt?	-
Welke factoren spelen een rol bij het krijgen van een erfelijke hartziekte en de ernst van de ziekte?	-
Vanaf welke leeftijd is cardiale screening bij myotone dystrofie zinvol?	Myotone dystrofie type 1 (DM1), 2013
Wat is de optimale diagnostische flow bij de indicatie "verstandelijke beperking met of zonder congenitale afwijkingen?"	Etiologische diagnostiek bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand/ verstandelijke beperking, 2018
Wat zijn de testeigenschappen van invasieve genetische diagnostiek bij echo-afwijkingen in de zwangerschap?	Richtlijn Genetische diagnostiek bij echoafwijkingen
Wat zijn de prenatale fenotypes die horen bij de diagnoses die we postnataal goed kennen, maar nu ook prenataal stellen?	-

4

IMPLEMENTATIE

4.1 Organisatie en financiering

Deze VKGN kennisagenda dient als basis voor een continu proces. De geprioriteerde kennishiaten kunnen worden uitgewerkt in onderzoeksvorstellen, die bij voorkeur in multacentrisch verband worden gedaan waar mogelijk in samenwerking of afstemming met patiëntenorganisaties om de aansluiting met de praktijk en de implementatie in de klinische routine zo veel mogelijk te borgen. De organisatiestructuur van de Klinische Genetica (gelokaliseerd in alle UMCs en in Antoni van Leeuwenhoek ZH) biedt een optimale basis voor een goede implementatie van de gevonden resultaten. Zie ook paragraaf 'Netwerkvorming binnen de VKGN'.

Organisatie binnen de VKGN

De VKGN kent meerdere werkgroepen en commissies waarbij experts op verschillende deelgebieden binnen de Klinische Genetica regelmatig bijeenkomen. De uitvoering en voortgang van de VKGN kennisagenda wordt bewaakt en ondersteund door de verschillende werkgroepen, mits daar financiële ruimte voor verkregen wordt door middel van externe financiering. Zie volgende paragraaf.

Financiering

De financiering van onderzoeken naar kennishiaten binnen de kennisagenda kan lopen via de aanvraag van reguliere subsidies bij de ZonMw programma's Doelmatigheids-Onderzoek of Goed Gebruik Geneesmiddelen, of via andere mogelijke subsidiebronnen, zoals het landelijke Programma Zorgevaluatie en Gepast Gebruik (ZE&GG) zoals door Zorginstituut Nederland in opdracht van het ministerie van VWS is vastgesteld. In 2019 is na een kwartiermakersfase onder alle partners in het hoofdlijnenakkoord een rapportage verschenen wat heeft geleid tot een structureel programma waarbinnen het proces van Zorgevaluatie wordt geborgd en doorontwikkeld. Inmiddels zijn er al subsidierondes geweest onder andere op basis van thema's afkomstig uit de kennisagenda's. Dit is tot nu toe vooral gericht geweest op de poortspecialismen en pas recent is er meer aandacht voor de gehele zorgketen inclusief de diagnostische specialismen. Voor de financiering van het onderzoek naar kennishiaten zal ook gekeken worden naar de subsidiemogelijkheden, die aansluiten bij de verschillende expertisegebieden van de Klinische Genetica.

Zoals reeds in de inleiding benadrukt, zal onderzoek naar Doelmatigheid/ Zorgevaluatie binnen onze patiëntenpopulatie met enig regelmaat lastig zijn, aangezien de aantallen patiënten per zeldzame genetische ziekten per definitie beperkt is. Wij hopen dat subsidieverstrekkingen dit inzien en dat aanvragen binnen de genoemde subsidieprogramma's desondanks een reële kans maken, omdat het totale aantal patiënten met een zeldzame genetische ziekte substantieel is en daarnaast een belangrijk deel van het klinisch genetisch werk op het gebied van preventie ligt.

Implementatie van de onderzoeksresultaten

Om de resultaten van de uit te voeren onderzoeken voortvarend te kunnen implementeren in de dagelijkse praktijk is het essentieel dat deze snel hun weg vinden naar richtlijnen en andere kwaliteitsdocumenten. Door de komst van de Richtlijnen-database (www.richtlijnen-database.nl) en de modulaire opbouw van de richtlijnen die in deze database zijn opgenomen, kunnen de resultaten van de

onderzoeksvoorstellen efficiënt worden verwerkt door alleen de van toepassing zijnde modules aan te passen. In de Richtlijndatabase staan alle medisch specialistische richtlijnen die zijn opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit van de Federatie Medisch Specialisten (FMS). Nieuwe modules of aanpassing van modules kunnen gefinancierd worden vanuit gelden van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten 2 (SKMS 2). Hiervoor kan een subsidie aanvraag voor worden geschreven.

Evaluatie en update van de kennisagenda

Voor de onderzoeksvragen in de top-10 van deze kennisagenda zal via de VKGN worden nagegaan waar welke subsidiemogelijkheden zijn en hoe deze het beste met draagvlak in het gehele veld kunnen worden aangepakt (zie 'Netwerkvorming binnen de VKGN'.) Naar verwachting zal eens per vier jaar de kennisagenda worden herzien, dit is afhankelijk van de uitvoering van de onderzoeken en van de ontwikkelingen in het veld. De herziening van de kennisagenda is primair de verantwoordelijkheid van het bestuur, meer specifiek het lid van het Dagelijks Bestuur met de portefeuille Kennis en Innovatie.



4.2 Netwerken

Voor een goed georganiseerde, breed gedragen uitwerking en uitvoering van de kennishiaten die in deze kennisagenda beschreven worden, is netwerkvorming belangrijk, waardoor klinisch genetici en onderzoekers in het veld kunnen samenwerken. Onderlinge concurrentie bij het aanvragen van subsidies wordt hierdoor tegengegaan. Daarnaast kan beter overzicht worden gehouden over welke vragen worden uitgewerkt en welke onderzoeken er lopen, waardoor het risico op dubbel uitgevoerd onderzoek afneemt. Tot slot zal er door een breed netwerk van klinisch genetici en onderzoekers uit de academische en algemene ziekenhuizen, meer draagvlak worden gecreëerd voor het onderzoek dat wordt uitgevoerd. Dit zal de implementatie ten goede komen.

Scenario's voor netwerkvorming

Er kunnen verschillende scenario's of fasen van netwerkvorming worden onderscheiden. In het Adviesrapport Zorgevaluatie (FMS, 2016) worden de volgende fasen van netwerkvorming beschreven: (1) geen netwerk binnen de vereniging, (2) geen netwerk, enige coördinatie binnen de vereniging, (3) netwerk van onderzoekers binnen de vereniging en (4) een geïntegreerd netwerk. De verschillende scenario's vormen een groeimodel van de situatie 'geen netwerk' naar 'een geïntegreerd netwerk'. Scenario 3 en 4 zorgen voor een breed draagvlak binnen de vereniging.

Netwerkvorming binnen de VKGN

De structuur van de VKGN staat beschreven op de website <https://www.vkgn.org/> onder tab 'VKGN'. Van belang voor deze kennisagenda is dat 8 van de 10 geselecteerde kennishiaten allen binnen een van de expertisegebieden van de VKGN vallen en dat de betrokken experts minstens 2x (maar vaak 4x) per jaar bijeenkomen tijdens de werkgroep vergaderingen. Bij de samenstelling van de leden van de verschillende werkgroepen is het streven dat alle Klinisch Genetische centra vertegenwoordigd zijn. De twee overkoepelende kennishiaten hebben raakvlakken met meerdere expertise gebieden binnen de Klinische Genetica.

Los van de werkgroep vergaderingen, komen alle KG-zorgprofessionals twee keer per jaar bijeen, waarvan een keer ook met de laboratoriumspecialisten Klinische Genetica. Daarnaast bestaat er een nauwe samenwerking met niet KG vakspecialisten welke soms ook deel uitmaken van de werkgroep, zoals cardiologen die buitengewoon lid zijn en deelnemen aan de werkgroep vergaderingen van de cardiogenetica of juristen die lid zijn van de werkgroep ethiek en recht.

De Klinische Genetica is bij uitstek een specialisme dat zeer veel samenwerkt met andere medisch specialisten. Dit is geformaliseerd in periodieke Multi Disciplinaire Overleggen (MDOs) of Multi Disciplinaire Poliklinieken (MDPs). Ook zijn er voorbeelden van medewerkers (bijvoorbeeld Physician Assistants) die een gedeelde aanstelling hebben bij de Klinische Genetica en een ander vakspecialisme. Deze opzet en structuren binnen de Klinische Genetica zorgen ervoor dat:

- men op de hoogte is van de bestaande onderzoeklijnen binnen de verschillende Universitair Medisch Centra;
- de uitwerking van de Kennisagenda zo goed als mogelijk binnen de reeds bestaande onderzoeklijnen valt.

5

LITERATUUR

- Barnes, D. R., Rookus, M. A., McGuffog, L., Leslie, G., Mooij, T. M., Dennis, J., ... & Salani, R. (2020). Polygenic risk scores and breast and epithelial ovarian cancer risks for carriers of BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *Genetics in Medicine*, 22(10), 1653-1666.
- Bassez G, Lazarus A, Desguerre I, et al. Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2004;63:1939-1941.
- Bokkers K, Vlaming M, Engelhardt EG, Zweemer RP, van Oort IM, Kiemeny LALM, Bleiker EMA, Ausems MGEM. The Feasibility of Implementing Mainstream Germline Genetic Testing in Routine Cancer Care-A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 19;14(4):1059. doi: 10.3390/cancers14041059. PMID: 35205807; PMCID: PMC8870548.
- Bokkers K, Zweemer RP, Koudijs MJ, Stehouwer S, Velthuis ME, Bleiker EMA, Ausems MGEM. Positive experiences of healthcare professionals with a mainstreaming approach of germline genetic testing for women with ovarian cancer. *Fam Cancer*. 2022 Jul;21(3):295-304. doi: 10.1007/s10689-021-00277-7. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34617209; PMCID: PMC9203381.
- Brédart, A., De Pauw, A., Anota, A., Tüchler, A., Dick, J., Müller, A., ... & Dolbeault, S. (2021). Information needs on breast cancer genetic and non-genetic risk factors in relatives of women with a BRCA1/2 or PALB2 pathogenic variant. *The Breast*, 60, 38-44.
- Carver, T., Hartley, S., Lee, A., Cunningham, A. P., Archer, S., Babb de Villiers, C., ... & Antoniou, A. C. (2021). Canrisk tool—A web interface for the prediction of breast and ovarian cancer risk and the likelihood of carrying genetic pathogenic variants. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 30(3), 469-473.
- Chong-Nguyen C, Wahbi K, Algalarrondo V, et al. Association between mutation size and cardiac involvement in myotonic dystrophy type 1: An analysis of the DM1-Heart Registry. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10:e001526.
- Claes GR, van Tienen FH, Lindsey P, Krapels IP, Helderma-van den Enden AT, Hoos MB, Barrois YE, Janssen JW, Paulussen AD, Sels JW, Kuijpers SH, van Tintelen JP, van den Berg MP, Heesen WF, Garcia-Pavia P, Perrot A, Christiaans I, Saleminck S, Marcelis CL, Smeets HJ, Brunner HG, Volders PG, van den Wijngaard A. Hypertrophic remodeling in cardiac regulatory myosin light chain (MYL2) founder mutation carriers. *Eur Heart J*. 2016 Jun 14;37(23):1815-22. doi: 10.1093/eurheartj/ehv522. Epub 2015 Oct 24. PMID: 26497160.
- Deden, C., Neveling, K., Zafeiropoulou, D., Gilissen, C., Pfundt, R., Rinne, T., ... & van Zelst-Stams, W. A. (2020). Rapid whole exome sequencing in pregnancies to identify the underlying genetic cause in fetuses with congenital anomalies detected by ultrasound imaging. *Prenatal Diagnosis*, 40(8), 972-983.
- de Die-Smulders CE, Howeler CJ, Thijs C, et al. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain* 1998;121(pt 8):1557-1563.
- Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, et al. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. *Nat Commun* 2016;7:11067.
- Gao, C., Polley, E. C., Hart, S. N., Huang, H., Hu, C., Gnanaolivu, R., ... & Kraft, P. (2021). Risk of breast cancer among carriers of pathogenic variants in breast cancer predisposition genes varies by polygenic risk score. *Journal of Clinical Oncology*, 39(23), 2564-2573.
- Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008;358:2688-2697.
- Groh WJ, Lowe MR, Zipes DP. Severity of cardiac conduction involvement and arrhythmias in myotonic dystrophy type 1 correlates with age and CTG repeat

- length. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:444-448.
- Guadagnolo D, Mastromoro G, Di Palma F, Pizzuti A, Marchionni E. Prenatal Exome Sequencing: Background, Current Practice and Future Perspectives-A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(2):224.
- Marleen van den Heuvel L, Stemkens D, van Zelst-Stams WAG, Willeboordse F, Christiaans I. How to inform at-risk relatives? Attitudes of 1379 Dutch patients, relatives, and members of the general population. *J Genet Couns*. 2020 Oct;29(5):786-799. doi: 10.1002/jgc4.1206. Epub 2019 Dec 30. PMID: 31889383; PMCID: PMC7649718.
- van den Heuvel LM, van Teijlingen MO, van der Roest W, van Langen IM, Smets EMA, van Tintelen JP, Christiaans I. Long-Term Follow-Up Study on the Uptake of Genetic Counseling and Predictive DNA Testing in Inherited Cardiac Conditions. *Circ Genom Precis Med*. 2020 Oct;13(5):524-530. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002803. Epub 2020 Aug 14. PMID: 33079600; PMCID: PMC7889286.
- James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, Tedford RJ, Judge DP, Calkins H. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 1;62(14):1290-1297. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.033. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23871885; PMCID: PMC3809992.
- Lakeman, I. M. (2022). *The path to individualised breast cancer screening* (Doctoral dissertation, Leiden University).
- Levy B, Wapner R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis. *Fertil Steril*. 2018;109(2):201-12.
- Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, Rinck G, Hamilton SJ, Quinlan-Jones E, et al. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet*. 2019;393(10173):747-57.
- Lund M, Diaz LJ, Ranthe MF, et al. Cardiac involvement in myotonic dystrophy: A nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2014;35:2158-2164.
- Mastromoro G, Guadagnolo D, Khaleghi Hashemian N, Marchionni E, Traversa A, Pizzuti A. Molecular Approaches in Fetal Malformations, Dynamic Anomalies and Soft Markers: Diagnostic Rates and Challenges-Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(3).
- Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prevost C, Begin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999;52:1658-1662.
- Mathieu J, De Barkeeper M, Prevost C. Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada). *Neurology* 1990;40:839-842.
- Petri H, Vissing J, Witting N, Bundgaard H, Kober L. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol* 2012;160:82-88.
- Mavaddat, N., Michailidou, K., Dennis, J., Lush, M., Fachal, L., Lee, A., ... & Maclinnis, R. J. (2019). Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes. *The American Journal of Human Genetics*, 104(1), 21-34.
- 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;86:749-764. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006.
- Muranen, T. A., Greco, D., Blomqvist, C., Aittomäki, K., Khan, S., Hogervorst, F., ... & Nevanlinna, H. (2017). Genetic modifiers of CHEK2* 1100delC-associated breast cancer risk. *Genetics in medicine*, 19(5), 599-603.
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). Richtlijn voor de etiologische diagnostiek bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand/verstandelijke beperking. Utrecht: NVK; 2018.
- Petrovski S, Aggarwal V, Giordano JL, Stosic M, Wou K, Bier L, et al. Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019;393(10173):758-67.
- Priestley, P., Baber, J., Lolkema, M. P., Steeghs, N., de Bruijn, E., Shale, C., ... & Cuppen, E. (2019). Pan-cancer whole-genome analyses of metastatic solid tumours. *Nature*, 575(7781), 210-216.
- Rivaud MR, Jansen JA, Postema PG, Nannenberg EA, Mizusawa Y, van der Nagel R, Wolswinkel R, van der Made I, Marchal GA, Rajamani S, Belardinelli L, van Tintelen JP, Tanck MWT, van der Wal AC, de Bakker JMT, van Rijen HV, Creemers EE, Wilde AAM, van den Berg MP, van Veen TAB, Bezzina CR, Remme CA. A common co-morbidity modulates disease expression and treatment efficacy in inherited cardiac sodium channelopathy. *Eur Heart J*. 2018 Aug 14;39(31):2898-2907. doi: 10.1093/eurheartj/ehy247. PMID: 29718149.
- Savatt JM, Myers, SM. Genetic testing in neurodevelopmental disorders. *Front Pediatr*. 2021;9. doi: 10.3389/fped.2021.526779.
- van der Sluijs PJ, Joosten M, Alby C, Attié-Bitach T, Gilmore K, Dubourg C, et al. Discovering a new part of the phenotypic spectrum of Coffin-Siris syndrome in a fetal cohort. *Genet Med*. 2022.
- Srinivasan S, Won NY, Dotson WD, Wright ST, Roberts MC. Barriers and facilitators for cascade testing in genetic conditions: a systematic review. *Eur J Hum Genet*. 2020 Dec;28(12):1631-1644. doi: 10.1038/s41431-020-00725-5. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32948847; PMCID: PMC7784694.
- Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med*. 2019;21:2413-2421. doi: 10.1038/s41436-019-0554-6.
- Tadros, R., Francis, C., Xu, X., Vermeer, A., Harper, A. R., Huurman, R., ... & Bezzina, C. R. (2021). Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. *Nature genetics*, 53(2), 128-134.
- Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN). Richtlijn Informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen. Utrecht: VKGN;2019.
- Wahbi K, Babuty D, Probst V, et al. Incidence and predictors of sudden death, major conduction defects and sustained ventricular tachyarrhythmias in 1388 patients with myotonic dystrophy type 1. *Eur Heart J* 2017;38:751-758.
- Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2175-84.
- Wright CF, Fitzgerald TW, Jones WD, Clayton S, McRae JF, van Kogelenberg M, et al. Genetic diagnosis of developmental disorders in the DDD study: a scalable analysis of genome-wide research data. *The Lancet*. 2015;385(9975):1305-14.

Bijlage 1 Afkortingenlijst

AIOS	Arts In Opleiding tot (medisch) Specialist
AVblok	Atrioventriculair blok
CNV	Copynumbervariatie
MD1	Myotone Dystrofie type 1
DMPK gen	Dystrophia Myotonica Protein Kinase gen
DNA	Desoxyribonucleïnezuur
EC	Endoscopie Centrum
IGJ	Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd
KG	Klinisch Genetici
mRNA	messenger ribonucleïnezuur
NPV	Negatief voorspellende waarde
NT	Nuchal Translucency
PARP-remmer	Poly-ADP-ribose-polymerase-remmer
PDO	Preconceptie Dragerschapsonderzoek
PPV	Positief voorspellende waarde
PRS	Polygene Risico Score
RNA	Ribonucleïnezuur
SES	Sociaaleconomische Status
VKGL	Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek
VKGN	Vereniging Klinische Genetica Nederland
VT	Ventriculaire Tachycardie
WES	Whole Exome Sequencing

Bijlage 2 Richtlijnen

De onderstaande richtlijnen zijn gebruikt voor de inventarisatie van potentiële kennishiaten. Alleen de hoofdstukken die relevant zijn voor de klinische genetici zijn meegenomen in de inventarisatie.

- 22q13 Deletiesyndroom (PMS), 2018
- Basaalcelcarcinoom, 2016
- Behandeling van patiënten met een schisis, 2018
- Borstkanker, 2018
- Cerebral Visual Impairment (CVI), 2019
- Colorectaal carcinoom (CRC), 2019
- Craniosynostose, 2020
- Cystic Fibrosis, 2020
- Dravetsyndroom, 2019
- Epilepsie, 2020
- Erfelijke darmkanker, 2015
- Etiologische diagnostiek bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand/ verstandelijke beperking, 2018
- Genetische diagnostiek bij echoafwijkingen, 2017
- Hereditaire hemochromatose (HH), 2018
- Hoofd-/halsparagangliomen (HHPGL), 2019
- Informatie-uitwisseling tussen Huisarts en Specialist (HASP), 2017
- Informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen, 2019
- Marfan syndroom, 2013
- Melanoom, 2019
- Mesothelioom, 2021
- Myotone dystrofie type 1 (DM1), 2013
- Niet-acute cerebellaire ataxie, 2014
- Ongeruptureerd intracranieel aneurysma, 2020
- Pancreascarcinoom, 2019
- Preconceptie Dragerschapsonderzoek (PDO) voor hoogrisicogroepen, 2020
- Preconceptioneel advies bij AGS, 2020
- Primaire amenorroe, 2020
- Prostaatcarcinoom, 2014
- PTEN Hamartoom Tumor Syndroom, 2015

Bijlage 3 Patiëntenorganisaties en overige belanghebbenden

De onderstaande patiëntenorganisaties hebben kennishiaten aangeleverd. De leden van de patiëntenadviesgroep hebben tevens deelgenomen aan de prioriteringsbijeenkomst.

Patiëntenorganisaties:

- Bardet - Biedl Syndroom Stichting*
- Borstkanker Vereniging Nederland*
- Brugada community*
- CMTC - OVM Organisatie*
- Contactgroep Marfan Nederland*°
- Harteraad*°
- HCHWA-D Vereniging*
- MPN Stichting*
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)*°
- Nederlandse Vereniging voor Autisme*
- Nederlandse Vereniging voor Patiënten met Paragangliomen*
- Neurofibromatose Vereniging Nederland*
- Parkinson Vereniging Nederland*
- Patiëntenfederatie Nederland°
- Patiëntenplatform Living with hope*
- Patiëntenvereniging voor Stofwisselingsziekten (VKS)*°
- Progeria Family Circle*
- Prostaatankerstichting*
- Spierziekten Nederland*°
- Stichting Amyloïdose Nederland*
- Stichting De 9e van...*
- Stichting EDS Fonds*
- Stichting Erfelijke Kanker Nederland*°
- Stichting KAISZ*
- Stichting Noonan Syndroom*
- Stichting Pitt Hopkins syndroom*
- Stichting IJzersterk*
- Vereniging Cornelia de Lange Syndroom*
- Vereniging Kinderkanker Nederland*
- Vereniging van Ehlers Danlos patiënten*
- Vereniging van Huntington*
- Vereniging voor Ectodermale Dysplasie*
- Vereniging Ziekte van Hirschsprung*
- VSOP - Patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen*°
- VSOP Platform Ziekte ONbekend (ZON)*°
- XLH Vereniging Nederland*
- ZeldSamen*°

Onderstaande overige belanghebbenden zijn benaderd om kennishiaten aan te leveren en aanwezig te zijn bij de prioriteringsbijeenkomst:

- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd (Igj)*
- Zorginstituut Nederland (ZiNL)
- Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC)*
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)*
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)*
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP)
- Vereniging Klinische Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL)*
- Erfocentrum*°
- Nederlandse Vereniging voor Humane Genetica (NVHG)
- Landelijk Expertisecentrum Erfelijkheidsonderzoek Familiaire Hart- en vaatziekten (LEEFH)
- Stichting opsporing erfelijke tumoren (STOET)
- Nederlandse Vereniging Artsen Verstandelijk Gehandicapten (NVAVG)
- Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland (AJN)
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ)*
- Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU)
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS)
- Zelfstandige Klinieken Nederland (ZKN)

* Deze organisaties hebben input gegeven.

° Deze organisaties waren aanwezig tijdens de prioriteringsbijeenkomst.

Bijlage 4 Geprioriteerde kennishiaten

De kennishiaten, verdeeld over 6 groepen, zijn beoordeeld en geprioriteerd. Hieruit kwam een top 5 per groep, leidend tot een top-30. Vervolgens werd met behulp van SurveyMonkey (5 stemmen per persoon) door alle deelnemers van de prioriteringsbijeenkomst geprioriteerd over alle deelgebieden heen.

Hieronder worden alle geprioriteerde kennishiaten weergegeven, zowel degenen die in de top-10 zijn gekomen als degenen die deze top-10 niet bereikt hebben. Indien een kennishiaat niet in de top-10 is gekozen, wordt aangegeven wat de reden hiervoor is en indien van toepassing wordt aangegeven op welke manier het kennishiaat wordt opgepakt binnen de VKGN. Een aantal kennishiaten die deels overlappend waren, zijn samengevoegd en verwerkt in de top-10. Daar de Klinische Genetica een breed vakgebied is, is gestreefd naar minstens 1 kennishiaat per expertise gebied.

OVERKOEPELEND

Wat zijn de barrières bij het kiezen voor genetische counselling en DNA onderzoek bij familieleden at risk (volgens deze familieleden zelf) en hoe kunnen deze barrières worden weggenomen? Zit hier verschil tussen verschillende aandoeningen?

Totaal aantal stemmen 17 (12 van klinisch genetici, 5 van patiëntvertegenwoordigers)
Verwerkt in de top-10 (overkoepelend).

Wat zijn de barrières in relatie tot genetische diagnostiek en follow-up door en bij andere zorgverleners (huisartsen, verwijzers, mainstreaming) en oplossingen (vaardigheden, kennis, organisatie)?

Totaal aantal stemmen 15 (12 van klinisch genetici, 3 van patiëntvertegenwoordigers)
Deels verwerkt in de top-10 (oncogenetica). Wordt tevens uitgewerkt in VKGN leidraad mainstreaming.

Wanneer en op welke manier kan het beste hercontact plaatsvinden als na DNA-onderzoek geen oorzaak wordt gevonden voor de kenmerken/ aandoening(en)?

Totaal aantal stemmen 9 (5 van klinisch genetici, 4 van patiëntvertegenwoordigers)
Wordt uitgewerkt n.a.v. het VKGN meerjarenbeleidsplan (Ambitie 1: Nieuwe standaarden voor hernieuwd contact en follow-up zijn ontwikkeld en geïmplementeerd).

Wat zijn de barrières in relatie met patiënten voor optimale zorgverlening (o.a. laaggeletterden/lage SES/migratieachtergrond/lage gezondheidsvaardigheden/ taalbarrière/verzekering barrière) en wat zijn de oplossingen?

Totaal aantal stemmen 9 (5 van klinisch genetici, 4 van patiëntvertegenwoordigers)
Verwerkt in de top-10 (overkoepelend).

Wat zijn de wensen/verwachtingen van (ouders van) patiënten op het gebied van overdracht, nazorg (tevens infrastructuur) en follow-up?

Totaal aantal stemmen 6 (4 van klinisch genetici, 2 van patiëntvertegenwoordigers).
Wordt deels uitgewerkt n.a.v. het VKGN meerjarenbeleidsplan (Ambitie 1: Nieuwe standaarden voor hernieuwd contact en follow-up zijn ontwikkeld en geïmplementeerd).

ONCOGENETICA

Hoe kunnen we in de klinisch genetische praktijk optimaal gebruik maken van de Polygene Risico Score (PRS) bij gepersonaliseerde risico-inschatting op borstkanker en de bijbehorende preventieve adviezen?

Totaal aantal stemmen 12 (11 van klinisch genetici, 1 van patiëntvertegenwoordigers).
Opgenomen in de top-10 (oncogenetica).

In welk percentage van de mammacarcinomen/ prostaatcarcinomen/ pancreascarcinomen wordt met DNA-onderzoek in de tumor een pathogene variant vastgesteld in een gen geassocieerd met een erfelijk verhoogd risico op kanker en welk percentage betreft hiervan een kiembaanmutatie in de Nederlandse praktijk?

Totaal aantal stemmen 11 (9 van klinisch genetici, 2 van patiëntvertegenwoordigers).
Verwerkt in de top-10 (oncogenetica).

Hoe zorgen we dat en monitoren we of de patiënt voorafgaand aan en na kiembaandiagnostiek voldoende geïnformeerd wordt, als een niet-klinisch geneticus de aanvraag doet en de uitslag bespreekt en hoe zorgen we bij een normale DNA-uitslag dat familieleden met een familiair verhoogd risico op kanker voor wie alsnog speciale controleadviezen gelden hierover goed geïnformeerd worden?

Totaal aantal stemmen 10 (8 van klinisch genetici, 2 van patiëntvertegenwoordigers).
Verwerkt in de top-10 (oncogenetica).

Bij welke kans op een kiembaanmutatie is het kosteneffectief om (vanuit klinisch genetisch oogpunt; preventieve maatregelen) DNA-onderzoek aan te bieden van de BRCA1- en BRCA2-genen?

Totaal aantal stemmen 5 (4 van klinisch genetici, 1 van patiëntvertegenwoordigers).
Verwerkt in de top-10 (oncogenetica).

Wat is voor de herkenning van het Lynch syndroom de effectiviteit van bepaling van MSI en/of immunohistochemie van de Mismatch Repair eiwitten bij andere tumortypes dan colorectaal carcinoom en endometriumcarcinoom, en hoe kan het zorgproces van deze tumordiagnostiek optimaal worden ingericht?

Totaal aantal stemmen 3 (3 van klinisch genetici).
Te laag geprioriteerd voor verwerking in de top-10.

CARDIOGENETICA

Hoe kunnen families met een erfelijke hartziekte of verdenking hierop (bijvoorbeeld plots overledenen) beter opgespoord, bereikt en geïnformeerd worden, wat is hiervoor nodig, en wat is de rol van andere zorgverleners hierbij en van eHealth?

Totaal aantal stemmen 8 (5 van klinisch genetici, 3 van patiëntvertegenwoordigers).

Verwerkt in de top 10 (overkoepelend).

Welke factoren spelen een rol bij het krijgen van een erfelijke hartziekte en de ernst van de ziekte?

Totaal aantal stemmen 7 (6 van klinisch genetici, 1 van patiëntvertegenwoordigers).

Opgenomen in de top 10 (cardiogenetica).

Hoe kan sneller duidelijk worden of een VUS (variant van onbekende betekenis) pathogeen is of niet?

Totaal aantal stemmen 7 (5 van klinisch genetici, 2 van patiëntvertegenwoordigers).

Binnen de VKGL is een werkgroep die beleid gaat ontwikkelen m.b.t. classificatie en rapportage van VUS'en.

Hoe kunnen patiënten en familieleden het beste worden gecontroleerd, welke (leefstijl)adviezen zijn nodig, en wat is de kosteneffectiviteit hiervan?

Totaal aantal stemmen 6 (5 van klinisch genetici, 1 van patiëntvertegenwoordigers).

Te laag geprioriteerd binnen het expertise gebied cardiogenetica voor verwerking in de top-10.

Welke verzekeringsproblemen spelen bij mensen met een erfelijke (hart)ziekte of de aanleg hiervoor en in hoeverre vormen potentiële verzekeringsproblemen een belemmering voor de toegang tot genetische zorg?

Totaal aantal stemmen 5 (4 van klinisch genetici, 1 van patiëntvertegenwoordigers).

Verwerkt in de top 10 (overkoepelend).

NEUROGENETICA

Vanaf welke leeftijd is cardiale screening bij myotone dystrofie zinvol?

Totaal aantal stemmen 5 (4 van klinisch genetici, 1 van patiëntvertegenwoordiger).

Opgenomen in top-10 (neurogenetica).

Zijn er overlappende erfelijke componenten in het ontstaan van Parkinson en atypische parkinsonisme (aangezien dit vaker beide in families voorkomt)?

Totaal aantal stemmen 2 (2 van klinisch genetici).

Te laag geprioriteerd voor opname in de top-10.

Hoe verhouden de baten van klinisch genetisch onderzoek bij epilepsiepatiënten zich tot de kosten?

Totaal aantal stemmen 2 (1 van klinisch genetici, 1 van patiëntvertegenwoordigers).

Te laag geprioriteerd voor opname in de top-10.

Wat is in het algemeen de penetrantie van de C9orf72-repeat expansie in Nederland en wat is de penetrantie ten aanzien van de specifieke fenotypes fronto-temporale dementie, amyotrofe lateraal sclerose en psychiatrische aandoeningen?

Totaal aantal stemmen 2 (1 van klinisch genetici, 1 van patiëntvertegenwoordigers).

Te laag geprioriteerd voor opname in de top-10.

Welke genetische diagnostiek is zinvol bij een sporadische patiënt met een LOCA: late onset cerebellaire ataxie? Hoe groot is de kans op het vinden van een mutatie bij deze groep patiënten?

Totaal aantal stemmen 1 (1 van klinisch genetici)

Te laag geprioriteerd voor opname in de top-10.

AANLEG & ONTWIKKELING (A&O)

Wat is de optimale diagnostische flow bij de indicatie "verstandelijke beperking met of zonder congenitale afwijkingen"?

Totaal aantal stemmen 6 (5 van klinisch genetici, 1 van patiëntvertegenwoordigers).

Opgenomen in de top-10 (A&O).

Bij welke indicaties is genetische diagnostiek gericht op de detectie van mozaïeken zinvol?

Totaal aantal stemmen 5 (4 van klinisch genetici, 1 van patiëntvertegenwoordigers).

Te laag geprioriteerd voor opname in de top-10.

Wat is de opbrengst (number needed to test) van genetische diagnostiek geïsoleerde aangeboren orgaanafwijkingen, zoals hartafwijkingen en hernia diafragmatica?

Totaal aantal stemmen 4 (3 van klinisch genetici, 1 van patiëntvertegenwoordigers).

Te laag geprioriteerd voor opname in de top-10.

Wat is de optimale strategie voor genetische diagnostiek bij kinderen met een (cheilognatho-)palatoschisis?

Totaal aantal stemmen 3 (2 van klinisch genetici, 1 van patiëntvertegenwoordigers).

Te laag geprioriteerd voor opname in de top-10.

Is het zinvol om elke patiënt met Hirschsprung door de Klinische Genetica te beoordelen? En is dit retrospectief nog van belang voor oudere kinderen?

Totaal aantal stemmen 1 (1 van patiëntvertegenwoordigers).

Te laag geprioriteerd voor opname in de top-10.

REPRODUCTIEVE GENETICA

Wat zijn de testeigenschappen van invasieve genetische diagnostiek bij echo-afwijkingen in de zwangerschap?

Totaal aantal stemmen 8 (5 van klinisch genetici, 3 van patiëntvertegenwoordigers).

Opgenomen in de top-10 (reproductieve genetica).

Wat zijn de prenatale fenotypes die horen bij de diagnoses die we postnataal goed kennen, maar nu ook prenataal stellen.

Totaal aantal stemmen 7 (4 van klinisch genetici, 3 van patiëntvertegenwoordigers).

Opgenomen in de top-10 (reproductieve genetica).

Wat is het psychologisch effect van een afwijkende diagnose op aanstaande ouders of naar de gewenste begeleiding bij een afwijkende diagnose?

Totaal aantal stemmen 3 (3 van patiëntvertegenwoordigers).

Te laag geprioriteerd voor opname in de top-10.

Preconceptioneel dragerschapsonderzoek: Wat zijn de nadelen van het aanbieden van 1 brede test aan alle groepen die zich bij de Klinische Genetica melden op doelmatigheid, psychologische consequenties, juridisch vlak?

Totaal aantal stemmen 3 (2 van klinisch genetici, 1 van patiëntvertegenwoordigers).

Te laag geprioriteerd voor opname in de top-10.

Wat is goede zorg bij een nevenbevinding? Kan dit beter gespecificeerd worden per groepen van afwijkingen, zoals trisomie, partiële deletie/duplicatie en multiple chromosoomafwijkingen? En in geval van de laatste, waarbij er sprake kan zijn van (een voorloper van) een maternale maligniteit, welke aanvullende onderzoeken moeten dan plaatsvinden?

Totaal aantal stemmen 2 (1 van klinisch genetici, 1 van patiëntvertegenwoordigers).

Te laag geprioriteerd voor opname in de top-10.

Bijlage 5 Brief Patiëntenfederatie/VSOP



Het bestuur van de Vereniging Klinische Genetica Nederland
T.a.v. Dr. M. Kriek
Postbus 2296
3500 GG UTRECHT

Soest, 31-10-2022
Referentie: DS/22-010
Betreft: Kennisagenda Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geachte dr. Kriek,

Middels deze brief geven wij aan dat de Kennisagenda Klinische Genetica van de Vereniging Klinische Genetica Nederland met inbreng van patiënten(organisaties) tot stand is gekomen. De geprioriteerde thema's worden door patiënten onderkend als belangrijke kennishiaten.

Met vriendelijke groet,

Namens VSOP

Dr. Cor Oosterwijk
Directeur VSOP

Namens Patiëntenfederatie Nederland

Linda Daniels
Manager team Medisch-Specialistische Zorg

Koninginnelaan 23 | 3762 DA Soest | 035- 603 40 40 | vsop@vsop.nl | www.vsop.nl



Vereniging Klinische Genetica
Nederland