

**Leidraad aanvragen genetische
kiembaandiagnostiek door niet klinisch
genetische zorgprofessionals**

Auteurs

Charlotte Dommering, klinisch geneticus Amsterdam UMC

Marjolein Kriek, klinisch geneticus LUMC

Klankbordgroep vanuit genetica

Charlotte Ockeloën, klinisch geneticus Radboudumc

Mariet Elting, klinisch geneticus Amsterdam UMC

Albertien van Eerde, klinisch geneticus UMCU

Ilse Feenstra, klinisch geneticus Radboudumc

Maaïke Haadsma, klinisch geneticus Radboudumc

Lies Hoefsloot, laboratorium specialist Erasmus MC

Tjitske Kleefstra, klinisch geneticus Erasmus MC

Klaske Lichtenbelt, klinisch geneticus UMCU

Maartje Nielsen, klinisch geneticus LUMC

Jan Oosterwijk, klinisch geneticus UMCG

Rolf Sijmons, klinisch geneticus UMCG

Corien Verschuuren, klinisch geneticus UMCG

Commentaar op eerdere versie ontvangen van:

Danièla Barge, klinisch geneticus LUMC

Mieke van Haelst, klinisch geneticus Amsterdam UMC

Mala Misra-Isrie, klinisch geneticus Amsterdam UMC

Anja Wagner, klinisch geneticus Erasmus MC

Namens de VKGN, VKGL

Datum 8-12-2023

Inhoudsopgave

1	Begrippenlijst.....	blz	4
2	Doel van deze leidraad.....	blz	6
3	Inleiding.....	blz	6
4	Voorwaarden bij het inzetten genetische kiembaandiagnostiek	blz	7
5	Indicaties voor verwijzen naar of overleg met de afdeling klinische genetica.....	blz	8
	a. Voorafgaand aan het inzetten van genetische kiembaandiagnostiek		
	b. Na de uitslag van genetische kiembaandiagnostiek		
6	Bijlagen.....	blz	10
	Bijlage 1 Pretest counseling		
	Bijlage 2 Efficiënte en kosteneffectieve inzet van genetische kiembaandiagnostiek		
7	Overige bronnen.....	blz	12

1. Begrippenlijst

<i>ACMG classificatie:</i>	Indeling van genetische varianten op basis van hun pathogeniticiteit: <ul style="list-style-type: none">• klasse I varianten: onschuldige varianten, geen relatie met een fenotype• klasse II varianten: waarschijnlijk onschuldige varianten, waarschijnlijk geen relatie met een fenotype• klasse III varianten: VUS (zie uitleg aldaar)• klasse IV varianten: waarschijnlijk pathogene varianten• klasse V varianten: pathogene variant
<i>DNA-first of mainstreaming:</i>	Lokale afspraken waarbij onder bepaalde voorwaarden genetische kiembaandiagnostiek wordt ingezet door de behandelaar van de patiënt
<i>Expertise consult:</i>	Contact tussen de behandelend arts en klinisch geneticus met expertise op een specifiek deelgebied binnen de genetica.
<i>Genpanel</i>	DNA-onderzoek waarbij genen met een bekende relatie met het fenotype worden onderzocht
<i>KG-zorgprofessional:</i>	Zorgprofessional geschoold in de klinische genetica en werkzaam op de afdeling klinische genetica
<i>Kiembaan:</i>	De naam voor alle cellen die kunnen uitgroeien tot geslachtscellen, en die dus het erfelijk DNA bevatten dat bij voortplanting wordt doorgegeven aan het nageslacht. Pathogene varianten in de kiembaan kunnen op verschillende manieren overerven. De meest voorkomende manieren zijn: autosomaal dominant, autosomaal recessief, X-gebonden dominant of recessief.
<i>Klinisch Genetische Centra:</i>	De afdelingen klinische genetica en laboratoria DNA-diagnostiek, verbonden aan Universitaire Medische Centra
<i>MDO:</i>	Multidisciplinair overleg

Nevenbevinding: Een (waarschijnlijk) pathogene variant in een gen (klasse IV of V), die niet verantwoordelijk is voor een aandoening die de reden was voor het onderzoek, maar wel klinische consequenties heeft voor de patiënt en/of familieleden

Niet-KG-zorgprofessional: Zorgprofessional niet werkzaam op de afdeling klinische genetica

Voorspellend DNA-onderzoek:

DNA-onderzoek bij personen die op grond van een moleculair bevestigde familiale aanleg ((waarschijnlijk) pathogene kiembaanvariant) een sterk verhoogd risico hebben op het ontstaan van een aandoening en bij wie nog geen symptomen waarneembaar zijn en/of die (nog) geen klachten/symptomen van de aandoening ondervinden. Een ander veel gebruikte term is presymptomatisch DNA-onderzoek.

Variant of unknown significance (VUS):

Een variant in het DNA, waarvan het niet bekend is of deze ziekte veroorzakend (pathogeen) is of een onschuldige variant.

WES (whole exome sequencing):

DNA-onderzoek waarbij de coderende delen (exonen) van alle genen worden onderzocht

Trio WES:

WES-onderzoek bij de index waarbij het DNA van niet aangedane ouders ook mee wordt genomen met als doel het verhogen van de efficiëntie van de analyse

WGS (whole genome sequencing):

DNA-onderzoek waarbij alle genen en het DNA dat tussen de genen zit worden onderzocht

2. Doel van deze leidraad

Het doel van deze leidraad is om zorgprofessionals die niet werkzaam zijn binnen de klinische genetica (niet-KG-zorgprofessionals) een overzicht te bieden wanneer en onder welke voorwaarden zij zelf genetische kiembaandiagnostiek kunnen inzetten en wanneer er een strikte indicatie is voor een verwijzing naar een afdeling klinische genetica. Deze leidraad is opgesteld, op aanraden van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), om de kwaliteit van de zorg te borgen voor patiënten bij wie een indicatie bestaat voor genetische kiembaandiagnostiek.

3. Inleiding

Het *aanvragen* van genetische diagnostiek in de kiembaan is een bevoegdheid die valt onder de Wet Bijzondere Medische Verrichtingen (WBMV), regeling *Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvisering*¹, vanwege de noodzaak om de kennis over zeldzame genetische aandoeningen en de zorg voor patiënten met dit type aandoeningen te blijven concentreren. Daaruit voortvloeiend hebben de klinisch genetische centra de verantwoordelijkheid voor het bieden van een structuur waarin de kwaliteit van de (pretest) counseling, indicatiestelling en aanvragen van genetische kiembaandiagnostiek en erfelijkheidsadvisering zo goed mogelijk geborgd is, ook als de diagnostiek door niet-KG-zorgprofessionals wordt aangevraagd.

Het *verrichten* van genetische diagnostiek in de kiembaan is voorbehouden aan de DNA-diagnostiek laboratoria die verbonden zijn aan de klinisch genetische centra.

In de meeste gevallen wordt genetische kiembaandiagnostiek aangevraagd door een KG-zorgprofessional. Er zijn meerdere voorbeelden waarbij de diagnostiek volgens afspraak wordt aangevraagd door niet-KG-zorgprofessionals. Voorbeelden hiervan zijn: onderzoek naar mogelijke chromosoomafwijkingen tijdens de zwangerschap door de gynaecoloog, onderzoek na de geboorte door de kinderarts of DNA-onderzoek naar een neuromusculaire aandoening bij een symptomatische patiënt door de neuroloog.

Omdat een genetische diagnose toenemend belangrijk wordt voor behandelkeuzes en de mogelijkheden van genetische diagnostiek snel uitbreiden, is genetische diagnostiek naar kiembaanafwijkingen steeds vaker onderdeel van het primaire diagnostische proces. Hierbij kan er in afgesproken samenwerkingsverband tussen de polikliniek klinische genetica, het laboratorium DNA-diagnostiek en niet-KG-zorgprofessionals voor worden gekozen dat

¹ Planningsbesluit wetten.nl - [Regeling - Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvisering - BWBR0014594](https://overheid.nl) (overheid.nl)

genetische kiembaandiagnostiek wordt aangevraagd door niet-KG-zorgprofessionals, zonder dat daarvoor eerst een verwijzing naar de afdeling klinische genetica nodig is.

Hierbij is ruimte voor lokale invulling. De essentie is dat de verschillende zorgprofessionals korte lijnen met elkaar hebben, met duidelijke afspraken.

4. Voorwaarden inzetten genetische kiembaandiagnostiek

Genetische diagnostiek door middel van een fenotype-gericht gen of genenpakket kan door een niet-KG-zorgprofessional zelf aangevraagd worden. Belangrijk hierbij is dat:

- Het een patiënt betreft **met symptomen en verschijnselen** die eenduidig passen bij de aandoening.
- Het DNA-onderzoek verricht wordt ten behoeve van **diagnostiek/therapie** bij een aangedaan persoon.
- Er geen contra-indicatie is op basis van lokaal gemaakte afspraken.
- De aanvrager **laagdrempelig toegang heeft tot een MDO of een ander regelmatig overleg** met een zorgprofessional van een afdeling klinische genetica.
- De aanvrager **voldoende bekwaam** is voor het aanvragen van het genetisch onderzoek.

Dit houdt in:

- De aanvrager kan een pretest counseling verrichten (zie bijlage 1).
- De aanvrager heeft kennis over de inhoud van het aan te vragen genenpakket.
- De aanvrager is vertrouwd met de interpretatie van de uitslagen van het genetisch onderzoek en kan dit uitleggen aan de patiënt tijdens de posttest counseling.
- De aanvrager is bekend met het feit dat een genetische diagnose impact en consequenties kan hebben voor zowel de patiënt als diens familieleden. En heeft up-to-date kennis met betrekking tot de inhoud en reikwijdte van die consequenties.
- De aanvrager weet dat een variant in een onderzocht gen in sommige gevallen ook een andere genetische aandoening kan veroorzaken, wat de gevolgen hiervan voor de interpretatie van de uitslagen zijn en dat een ziektebeeld afhankelijk kan zijn van de overervingswijze.
- De aanvrager is op de hoogte van de verschillende logistieke aspecten van het aanvragen van genetische diagnostiek (websites: artsengenetica.nl en DNAagnostiek.nl) en weet, indien van toepassing, hoe een efficiënte en rendabele inzet van genetisch onderzoek kan worden bewerkstelligd (bijlage 2).

5. Indicaties voor verwijzen naar of overleg met de afdeling Klinische Genetica

Hieronder worden verschillende situaties geschetst, waarbij een verwijzing naar de afdeling klinische genetica strikt geïndiceerd is c.q. overwogen moet worden. De beschreven situaties zijn onderverdeeld in het moment *voorafgaand* aan het inzetten van genetisch onderzoek en situaties *na* het inzetten van het genetisch onderzoek.

Uiteraard is het ook altijd mogelijk om laagdrempelig te overleggen met een afdeling klinische genetica bij vragen over het genetisch onderzoek.

Nadere contactinformatie hierover is te vinden op de website artsengenetica.nl ².

a. Voorafgaand aan het inzetten van genetische kiembaandiagnostiek

*Strikte indicatie voor een verwijzing naar de afdeling klinische genetica voorafgaand aan het inzetten van genetische kiembaandiagnostiek (de niet-KG-zorgprofessional zet zelf **geen** genetisch onderzoek in).*

- Als er indicatie is voor het inzetten van een breed, niet specifiek op één fenotype gericht, DNA-onderzoek. Voorbeelden hiervan zijn het OMIM-pakket, (trio) WES -of WGS-analyse). Deze analyses worden toegepast voor aandoeningen met een brede differentiaal diagnose, waarbij de kans op nevenbevindingen relatief hoog is ^{3,4}.
- Als de patiënt zelf geen symptomen heeft van de aandoening waarvoor DNA-onderzoek wordt ingezet. Dergelijk *voorspellend DNA-onderzoek* is voorbehouden aan een KG-zorgprofessional. ⁵
- Als de patiënt meer counseling nodig heeft over onderwerpen zoals voor- en nadelen van de test, de kans op nevenbevindingen of onduidelijke bevindingen, verzekerbaarheid, consequenties voor familie dan de niet-KG-zorgprofessional kan bieden.
- Als de patiënt voldoet aan de indicaties voor verwijzing naar de afdeling klinische genetica volgens de lokaal gemaakte afspraken.
- Als de aanvrager niet voldoet aan de voorwaarden beschreven in paragraaf 'Voorwaarden inzetten genetische kiembaandiagnostiek'.

² <https://www.artsengenetica.nl/info/contactinformatie-afdelingen-klinische-genetica>

³ [Uitgebreid DNA-onderzoek en Nevenbevindingen | Richtlijnen en Protocolen | Vakinformatie \(vkgn.org\)](#)

⁴ [Stroomschema melden nevenbevindingen.pdf \(vkgn.org\)](#)

⁵ Uitzondering hierop is van Hemochromatose. Dit is een single gene aandoening, waarbij geen aanvullende keuzes zijn voor het inrichten van kinderwens, en de familiescreening is goed beschreven in landelijke richtlijnen/protocolen.

Bovenstaande punten zijn samengevat in een flowchart [link].

Overweeg daarnaast een verwijzing (of overleg met een KG-zorgprofessional) naar de afdeling klinische genetica voorafgaand aan het inzetten van genetische kiembaandiagnostiek bij:

- Casus waarbij de patiënt klachten heeft die kunnen passen bij een genetische multisysteem aandoening, die een specifiek expertise gebied overstijgt. Bij multisysteem aandoeningen is het inzetten van breed DNA-onderzoek (kosten-) efficiënter dan het inzetten van meerdere genenpakketten.
- Meerdere (mogelijk) genetische aandoeningen in de familie.
- Een bekende erfelijke aanleg in de familie passend bij de symptomen van de patiënt. De kans op het vinden van de aanleg is op voorhand groot, familiedynamiek speelt vaak een belangrijke rol (bijvoorbeeld als een levend tussenliggend familielid niet geïnformeerd wil worden over zijn genetische status) en de exacte familiale aanleg dient bekend te zijn bij de aanvrager t.b.v. gerichte diagnostiek; het heeft vervolgens de sterke voorkeur om DNA-onderzoek plaats te laten vinden in het laboratorium waar de familiale erfelijke aanleg primair is vastgesteld in verband met de aanwezigheid van een positieve controle.
- Complexe familiedynamiek op sociaal en/of psychologisch gebied.
- Beschikbaarheid van relevante interventies of behandelconsequenties op korte termijn, waarvoor spoed-diagnostiek overwogen moet worden. Een spoedindicatie kan invloed hebben op het logistieke proces van het aanvragen van DNA-onderzoeken.
- Onderzoek op kinderleeftijd naar aanleg voor ziektes die met name gezondheidsimpact hebben op (gevorderde) volwassen leeftijd.

b. Na de uitslag van genetische kiembaandiagnostiek

Strikte indicatie voor overleg met een KG-professional, bij voorkeur in een MDO/ vergelijkbaar overleg, of directe verwijzing naar de afdeling genetica NA de uitslag van genetische kiembaandiagnostiek

- Bij een aangetoonde (waarschijnlijk) pathogene variant, ook in geval van dragerschap bij een recessieve aandoening, of vrouwen met een variant in een gen op het X-chromosoom.
- Bij een onduidelijke bevinding (VUS).
- Bij een nevenbevinding.

- Bij een blijvende sterke verdenking op een genetische aandoening bij een patiënt, ondanks een niet afwijkende uitslag van het genetisch onderzoek.
- Bij vragen over adviezen betreffende medische controles of een preventieve behandeling voor patiënt of familieleden.

6. Bijlagen

Bijlage 1: Pretest counseling

- Een gedegen, voor de patiënt begrijpelijke uitleg vooraf aan de test is essentieel. Tijdens dit gesprek behoren de volgende aspecten aan de orde te komen⁵:
 - De reden voor het inzetten van de test
 - De mogelijkheden en beperkingen van de toepassing van de genetische test
 - De mogelijkheid om van de test af te zien, de duur van het onderzoek
 - Mogelijke consequenties voor patiënt en familieleden
 - Me uitslagprocedure
 - Mogelijke uitkomsten van het onderzoek:
 - Een (waarschijnlijk), pathogene variant
 - Een variant van onbekende betekenis (VUS, Variant of Unknown Significance).
 - Geen pathogene variant
 - Een nevenbevinding. Er bestaat bij sommige testen een kleine kans (<0.05%- 1% (afhankelijk van het onderzoek dat wordt ingezet)) op een nevenbevinding⁶. Indien deze nevenbevinding medisch relevant is voor de patiënt en/of familieleden, zal deze door de aanvrager worden teruggekoppeld aan de patiënt.

Nadere informatie hierover kan worden teruggevonden op artsengenetica.nl.⁷

⁶ van der Schoot et al. European Journal of Human Genetics (2022) 30:170–177;

<https://doi.org/10.1038/s41431-021-00964-0>

⁷ <https://artsengenetica.nl/info/mogelijke-uitslagen>

Bijlage 2: Efficiënte en kosteneffectieve inzet van genetische kiembaandiagnostiek

- Het is vaak niet zinvol/kosteneffectief om bij een nog onbekende aandoening bij aangedane familieleden, zoals broers/zussen tegelijk genetische diagnostiek in te zetten.
- Het is niet zinvol/ kosteneffectief om diverse panels tegelijk of achter elkaar aan te vragen.
- Het is niet zinvol/kosteneffectief om bij een verdenking op een specifieke genetische aandoening een breed panel aan te vragen. Dit kan tevens leiden tot onnodige nevenbevindingen. Bij een heel specifieke verdenking is de 'single gene' test nog de test van voorkeur.
- Het kan vaak kosteneffectief zijn om na te gaan of het mogelijk is om binnen het al verrichte onderzoek een uitbreiding van de analyse aan te vragen.
- Als de genetische diagnose in een familie (mogelijk) bekend is, dan is het niet kosteneffectief om bij gerelateerde aangedane familieleden een genpanel of anderszins brede diagnostiek aan te vragen. Er dient gericht onderzoek plaats te vinden, bij voorkeur in het laboratorium waar de betreffende variant(en) is (/zijn) vastgesteld. Tenzij er twijfel is over of er meerdere aandoeningen spelen.

Bij vragen over bovenstaande is het natuurlijk altijd mogelijk om contact op te nemen met een afdeling klinische genetica ⁸.

⁸ <https://artsengenetica.nl/info/contactinformatie-afdelingen-klinische-genetica>

7. Overige bronnen

- Website van alle DNA-laboratoria in Nederland: | [Home \(dnadiagnostiek.nl\)](http://dnadiagnostiek.nl)
- [Verzekeringen en erfelijke ziektes | Erfelijkheid.nl](http://erfelijkheid.nl)
- Richtlijn Counseling bij genoombrede detectie van chromosoomveranderingen (CNV) middels array of NGS-diagnostiek [Richtlijn Counseling bij genoombrede detectie CNV diagnostiek \(geautoriseerd\).pdf \(vkgn.org\)](http://vkgn.org)
- NVK Richtlijn voor de initiële etiologische diagnostiek bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand/ verstandelijke beperking. [Richtlijn - NVK](http://richtlijn-nvk.nl)
- Handreiking genetische diagnostiek bij nierziekten 2018 [Handreiking Genetische diagnostiek bij nierziekten, 2018 | Nederlandse Federatie voor Nefrologie](http://nederlandsefederatievoornefrologie.nl)
- <https://artsengenetica.nl/info/contactinformatie-afdelingen-klinische-genetica>