



Landelijke leidraad triage bij dragerschapsonderzoek autosomaal recessieve aandoeningen

Namens de Projectgroep Passende Zorg, onderdeel van de VKGN werkgroep Aanleg & Ontwikkeling

Auteurs: Kyra Stuurman, Klinisch Geneticus Erasmus MC; Julie Rutten, Klinisch Geneticus LUMC; Merel Mol, AIOS Klinische Genetica Erasmus MC

Doel van deze leidraad

Het doel van deze leidraad is om een landelijk uniform beleid te stimuleren wat betreft dragerschapsonderzoek naar autosomaal recessieve (AR) aandoeningen.

Deze leidraad is primair bedoeld om handvaten te geven voor de triage, wanneer een patiënt wordt verwezen naar een afdeling Klinische Genetica vanwege (dragerschap van) een AR aandoening in de familie. Daarnaast geeft deze leidraad handvaten voor het al dan niet aanbieden van dragerschapsonderzoek aan familieleden wanneer er bij een patiënt een autosomaal recessieve aandoening wordt vastgesteld.

Reden voor deze leidraad

We willen als klinisch genetici optimale zorg leveren aan patiënten met een genetische aandoening en hun familieleden. Daarbij streven we ernaar om passende zorg te verrichten waarbij de gezondheidszorgkosten en wachttijden in proportie zijn met het risico voor familieleden op een kind met een genetische aandoening.

Algemeen advies voor de triage

Verwijzingen voor dragerschapsonderzoek naar een AR aandoening met een dragerschapsfrequentie van 1:75 of lager worden in principe afgewezen.*

Indien er een dergelijke verwijzing binnenkomt, wordt telefonisch contact opgenomen met de verwijzer of een standaardbrief gestuurd (Bijlage 1). De verwijzer kan met behulp van de informatie een gesprek hebben met de adviesvrager. Als de adviesvrager toch ongerust blijft, dan is een counselingsgesprek op de polikliniek of een videoconsult geïndiceerd.

Onderbouwing van de afkapwaarde van 1 op 75:

- Bij bewezen dragerschap van 1 van de partners is bij deze dragerschapsfrequentie de kans op een aangedaan kind 1:300. Deze kans is kleiner dan de algemene kans op een kind met een chromosoomafwijking van 1 op 270.¹ Bij een kans op dragerschap van 2/3 of 1/2 is de kans op een aangedaan kind nog lager (Bijlage 2).
- Gezien de grote diversiteit aan AR aandoeningen wat betreft persoonlijke ziektelast, last voor familieleden en kosten voor de gezondheidszorg en maatschappij, is elke afkapwaarde in zekere mate arbitrair.
 - Illustratie van de kosten, uitgaande van een situatie van een stel met kinderwens, waarbij de ene partner drager is en de andere partner een kans heeft van 1 op 75: (kans op aangedaan kind 1 op 300):
 - Counseling: 397 euro**
 - DNA onderzoek: 887 euro***
 - In bovenstaande situatie zijn de geschatte kosten om 1 aangedaan kind te voorkomen $300 * (397 + 887) = 385.200$ euro.
- Naast de dragerschapsfrequentie kan ook rekening worden gehouden met de penetrantie van de aandoening, de variabiliteit in fenotype en de impact van een AR ziektebeeld binnen een familie en voor een individuele adviesvrager.

* Uitzondering: binnen de oncogenetica wordt soms een hogere dragerschapsfrequentie grenswaarde gehanteerd bij genetische aandoeningen met een verlaagde penetrantie (bijv. MUTYH gerelateerde polyposis); ** Referentie volgt via VKGN;

*** Op basis van prijzen voor overige zorg productie (OZP) 2025 (declaratiecode 191144 en 1191136)

Kader

Deze leidraad betreft niet:

- Dragerschapsonderzoek in de vorm van preconceptiescreening voor de algehele of een bepaalde risicopopulatie. Zie daarvoor de landelijke richtlijn 'Preconceptie Dragerschapsonderzoek (PDO) voor hoogrisicogroepen'.²
- Dragerschapsonderzoek bij hoogrisicogroepen. Dit betreft bijvoorbeeld consanguine paren, paren uit een genetisch geïsoleerde gemeenschap en paren waarbij in beide families dezelfde erfelijke aandoening voorkomt. Zie hiervoor de richtlijn 'Preconceptie Dragerschapsonderzoek (PDO) voor hoogrisicogroepen'.²
- Diagnostisch genetisch onderzoek indien heterozygotie van de variant een klinisch beeld kan geven. Hierbij wordt aan alle familieleden genetisch onderzoek aangeboden conform landelijke richtlijnen informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen.³

De leidraad om verwijzingen voor dragerschapsonderzoek bij een dragerschapsfrequentie minder dan 1 op 75 in principe af te wijzen, betekent niet automatisch dat voor autosomaal recessieve aandoeningen met een dragerschapsfrequentie hoger dan 1 op 75 actief dragerschapsonderzoek moet worden aangeboden in de familie. Het beleid voor actief aanbieden van dragerschapsonderzoek valt buiten het kader van deze leidraad.

Referenties

1. Srebniak MI, Joosten M, Knapen MFCM et al. *Frequency of submicroscopic chromosomal aberrations in pregnancies without increased risk for structural chromosomal aberrations: systematic review and meta-analysis*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Apr;51(4):445-452.

doi: [10.1002/uog.17533](https://doi.org/10.1002/uog.17533)

2. Richtlijn 'Preconceptie Dragerschapsonderzoek (PDO) voor hoogrisicogroepen'.

Zie: <https://richtlijndatabase.nl>.

3. VKGN-richtlijn 'Informereren van familieleden bij erfelijke aandoeningen'.

Zie: <https://richtlijndatabase.nl>.

Bijlagen

Bijlage 1: Standaardbrief voor verwijzers

Bijlage 2: Tabel met de a priori kans op een aangedaan kind met een AR aandoening op basis van verschillende dragerschapsfrequenties

Bijlage 1: standaardbrief voor verwijzers

Betreft: verwijzing naar klinische genetica wordt niet in behandeling genomen

Beste collega,

U verwees recent uw patiënt(e) naar onze afdeling voor onderzoek naar dragerschap van een autosomaal recessieve aandoening. Op basis van de door u gegeven informatie, betreft het hier een zeldzame aandoening waarvan de dragerschapsfrequentie lager is dan 1:75. De kans op een aangedaan kind is daarmee ook klein (*evt kans toevoegen obv de tabel in Bijlage 2*).

Gezien deze kleine kans roepen wij uw patiënt(e) niet op voor een afspraak.

Soms is er sprake van een uitzonderingssituatie, waar door verwijzing wel geïndiceerd is. Deze vindt u hieronder.

Indien u patiënt(e) alsnog wil verwijzen, kunt u dit aan ons doorgeven via

Mocht u als huisarts nog vragen hebben, dan kunt u contact opnemen met onze afdeling via ...

Een afspraak op de polikliniek Klinische Genetica wordt vergoed door de zorgverzekeraar. Wel wordt het (verplichte) eigen risico aangesproken.

Met vriendelijke groet,

Uitzonderingssituaties

- patiënt(e) en partner zijn consanguin.*
- patiënt(e) en partner hebben dezelfde autosomaal recessieve aandoening in de familie.
- patiënt(e) en partner zijn afkomstig uit een hoog risico groep*:
 - Hemoglobinopathieën, afkomstig zijn uit: Afrika, De Antillen, Het Caraïbisch Gebied, Suriname, landen rondom de Middellandse Zee, Midden Oosten en nabij, Zuid-Oost Azië, China, Hong Kong, India. Onderzoek naar hemoglobinopathieën kan via de huisarts gedaan worden door Hb-typing (HPLC test).
 - afkomstig zijn uit Ashkenazi Joodse gemeenschap.
 - afkomstig zijn uit eenzelfde kleine regio en/of genetisch geïsoleerde gemeenschap zoals Volendam, Urk, Bunschoten-Spakenburg.

* NB. Paren met kinderwens die consanguin zijn of uit een hoog risico groep komen kunnen indien gewenst gebruik maken van preconceptie dragerschapsonderzoek voor een groot aantal ernstige autosomaal recessieve aandoeningen.

Bijlage 2: risico op kind met een AR aandoening op basis van dragerschapsfrequentie

Het risico op een kind met een AR aandoening is bij niet-consanguine paren afhankelijk van de dragerschapsfrequentie van de AR aandoening in de populatie waaruit men afkomstig is. De a priori kans op een aangedaan kind bij de verschillende dragerschapsfrequenties als volgt:

Dragerschapsfrequentie*	A priori kans aangedaan kind voor iemand die zelf de AR aandoening heeft	A priori kans op aangedaan kind voor iemand die drager is van de AR aandoening	A priori kans op aangedaan kind voor iemand met 2/3 kans op dragerschap van de AR aandoening	A priori kans op aangedaan kind voor iemand met 1/2 kans op dragerschap van de AR aandoening
1:15	1:30	1:60	1:90	1:120
1:30	1:60	1:120	1:180	1:240
1:50	1:100	1:200	1:300	1:400
1:60	1:120	1:240	1:360	1:480
1:75	1:150	1:300	1:450	1:600
1:100	1:200	1:400	1:600	1:800
1:150	1:300	1:600	1:900	1:1200
1:200	1:400	1:800	1:1200	1:1600

* Voor veel autosomaal recessieve aandoeningen is de dragerschapsfrequentie niet bekend.

Voor aandoeningen met een prevalentie van kleiner dan 1:23.000 kan (op basis van Hardy-Weinberg) worden aangenomen dat de dragerschapsfrequentie minder is dan 1:75.

Gegevens over dragerschapsfrequentie zijn onder andere beschikbaar bij Invitae en sema4 (PDF formaat, meest recente versies zijn te vinden door via zoekmachine te zoeken op “sema4 carrier frequencies” of “invitae carrier frequencies”)