

**Frederik Hes**

klinisch geneticus, LUMC,  
voorzitter vereniging klinische  
genetica Nederland (VKGN)

**Bernadette van Nesselrooij**

klinisch geneticus, UMCU,  
secretaris VKGN

**Joke Verheij**

klinisch geneticus, UMCG,  
penningmeester VKGN

**Anneke Kievit**

klinisch geneticus, Erasmus MC,  
bestuurslid VKGN

NEXT GENERATION SEQUENCING GEEFT KLINISCH GENETICUS MEER DIAGNOSTISCH POTENTIEEL

## Meer mogelijk door gerichte genoomdiagnostiek

Behandelend artsen hebben steeds meer baat bij de toenemende diagnostische mogelijkheden van de klinische genetica. Dat vereist echter wel dat klinisch genetici, behandelend artsen, medisch en laboratoriumspecialisten netwerken vormen om kennis uit te wisselen.

**D**ertig jaar geleden werd klinische genetica erkend als medisch specialisme. Nu staan we op de drempel van een nieuw tijdperk door spectaculaire ontwikkelingen op technologisch gebied. Deze ontwikkelingen hangen samen met *next generation sequencing* (NGS), een techniek waarop Nederland internationaal gezien op hoog niveau acteert. Tegelijkertijd zien wij dat de genetica een grotere rol krijgt in de geneeskunde. Andere medisch specialisten vragen in toenemende mate genoomdiagnostiek aan voor hun patiënten en zetten eerst genoomdiagnostiek in voordat ze ander diagnostisch onderzoek gebruiken (*genome first*). De vraag naar genoomdiagnostiek en daaraan gerelateerde zorg voor patiënt en diens familie zullen daarmee blijven groeien.

Gerichte genoomdiagnostiek, dat wil zeggen onderzoek van een beperkt aantal aandoeningsspecifieke genen, kan wat ons betreft vaker door de behandelend arts als onderdeel van routinematige patiëntenzorg worden ingezet.<sup>1,2</sup> Zo neemt mede door het zogeheten Angelina Jolie-effect het aantal aanvragen van borstkankerdiagnostiek toe, terwijl slechts bij 5-10 procent een oorzakelijk defect in de BRCA-genen wordt gevonden.<sup>3</sup> Veel indexpatiënten met borstkanker hebben dus geen baat bij uitgebreide erfelijkheidsvoorlichting voorafgaand aan het inzetten van gerichte genoomdiagnostiek. (Een indexpatiënt is de eerste persoon in een familie bij wie het DNA wordt onderzocht.)

De informatie over genoomdiagnostiek kan ook beknopt worden gegeven door de behandelend arts. Deze route is patiëntvriendelijk en zorgt

voor kortere doorloop- en toegangstijden. Het is wel noodzakelijk om afspraken te maken over welke genetische diagnostiek-aanvraag door klinisch genetici en welke door andere medisch specialisten kan worden gedaan. Vooral de veelvoorkomende aandoeningen waarbij een klein percentage door hoogrisicogenen wordt veroorzaakt, zoals borstkanker, komen in aanmerking voor het aanvragen van gerichte genetische diagnostiek door de behandelend arts. Zeker als de uitslag klinisch relevant is voor de patiënt – denk aan behandelconsequenties en/

### CASUS

*De gynaecoloog verwees gezonde jonge ouders tijdens hun eerste zwangerschap naar de klinisch geneticus voor nadere diagnostiek vanwege een ernstige hydrops bij 12+5 weken zwangerschapsduur. De differentiaaldiagnose van een prenatale hydrops is zeer uitgebreid (o.a. congenitale hartafwijking, chromosomale afwijkingen, stofwisselingsstoornissen en vele zeldzame syndromen). Vanwege de ernstige, progressieve hydrops kozen de ouders bij 17 weken zwangerschapsduur voor een abortus. Bij schouwing werden een palatoschisis, contracturen, onderontwikkelde spieren en webbing van de gewrichten gezien. De waarschijnlijkheidsdiagnose was letaal multipel pterygium syndroom (LMPS). Er zijn meerdere genen die dit kunnen veroorzaken. De patholoog vond aanwijzingen voor een type IV glycogeenstapelingsziekte in de spieren (multipel PAS en PAS-D positieve kristallijne inclusies in o.a. skeletspier en myocard). Dit is een zeldzame autosomaal recessief overervende stofwisselingsstoornis, veroorzaakt door mutaties in het GBE1-gen, die niet in de differentiaaldiagnose van LMPS staat. Gericht DNA-onderzoek van dit gen toonde een homozygote mutatie aan. Hiermee werd de diagnose bevestigd. Voor de ouders betekent dit een herhalingskans van 25 procent op een volgend kind met deze aandoening en de mogelijkheid van prenatale diagnostiek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie) en/of pre-implantatie genetische diagnostiek.*



GETTY IMAGES

Met de ontwikkelingen rond *next generation sequencing* staan we op de drempel van een nieuw tijdperk.

of controleadviezen. Complexere genomdiagnostiek blijft vooralsnog voorbehouden aan de klinisch geneticus. In kader 1 en 2 geven wij richtlijnen voor het verwijzen naar een klinisch geneticus voor en na het inzetten van genomdiagnostiek.

### Genomdiagnostiek

In een relatief korte tijd is de genomdiagnostiek ontwikkeld van het testen van afzonderlijke genen, naar *next generation sequencing* waarbij het mogelijk is om op grote schaal genen te onderzoeken. Momenteel worden genpanels van tientallen, soms honderden, genen getest. Het panel voor aritmie telt bijvoorbeeld vijftig genen en voor epilepsie ruim honderddertig genen. Voor minder specifieke aandoeningen, zoals verstandelijke beperkingen, testen we momenteel het gehele coderende gedeelte van het DNA. Dit coderende deel is 2 procent van ons totale DNA (het humane genoom) en ligt op gebieden die we exonen noemen (bij elkaar aangeduid als exoom). Deze analyse wordt daarom *whole exome sequencing* (WES) genoemd. Binnen afzienbare tijd zal steeds vaker

## 1 WANNEER VERWIJZEN NAAR KLINISCH GENETICUS VOORAFGAAND AAN GENOOMDIAGNOSTIEK?

- Als wordt gekozen voor analyse van het hele exoom of genoom.
- Als patiënt vragen heeft over de kans op nevenbevindingen of onduidelijke bevindingen, voor- en nadelen van de test, verzekeraarbaarheid, consequenties voor familie, et cetera.
- Als de familieanamnese specifiek is voor de aandoening of er andere genetische aandoeningen in de familie lijken te spelen.
- Bij onderzoek van jonge kinderen waarbij de uitslag direct consequenties heeft voor de ouders en hun reproductieve keuzes. Zeker als de moeder zwanger is.

## 2 WANNEER VERWIJZEN NAAR KLINISCH GENETICUS NA UITSLAG GENOOMDIAGNOSTIEK?

- Als verder onderzoek nodig is voor analyse van een onduidelijke bevinding.
- Bij vinden pathogene mutatie: bespreken overerving, herhalingsrisico voor familieleden, opties bij kinderen, informeren en onderzoek van familieleden.
- Voor onderzoek van niet-aangedane familieleden (presymptomatisch en dragerschapsonderzoek).

het hele genoom gesequencet worden (*whole genome sequencing*, WGS).

Door *next generation sequencing* neemt het aantal diagnostische bevindingen duidelijk toe. Met WGS kunnen we nu bij 42 procent van de kinderen met een verstandelijke beperking een genetische oorzaak aantonen; eerdere DNA-technieken vonden geen oorzaak.<sup>4</sup> Hierbij wordt gebruikgemaakt van trioanalyse, dat wil zeggen dat varianten gevonden bij het kind worden geduid in de genetische context van hun ouders. Anderzijds neemt ook het aantal onbedoelde en onduidelijke bevindingen (*variants of unknown significance* (VUS)) toe. Dit maakt het interpreteren van diagnostisch onderzoek en daarmee ook de erfelijkheidsadviesring steeds complexer. Daarom is het belangrijk patiënten vooraf goed te informeren over de mogelijke uitslagen van genoomdiagnostiek (zie kader 3) en vast te leggen waarover men wel en niet geïnformeerd wil worden.

Om DNA-varianten goed in de context van de klinische presentatie te kunnen interpreteren, is de inbreng van laboratoriumspecialisten, bio-informatici, klinisch genetici en behandelend medisch specialisten nodig. Zonder zo'n multidisciplinair team zou het onderzoek verkeerd kunnen worden geïnterpreteerd, wat kan leiden tot medische of psychosociale schade bij patiënten en familieleden. Hierom delen de klinisch-genetische laboratoria landelijk hun data en raadplegen zij internationale databases. Door het verzamelen en archiveren van laboratoriumresultaten, klinische gegevens en stambomen groeit niet alleen de kennis,

## Leg vast waarover de patiënt wel en niet geïnformeerd wil worden

maar veranderen ook regelmatig de inzichten over DNA-varianten. Op onlinedatabases deelt men namelijk DNA-varianten die worden gevonden bij mensen met een zeldzame ziekte. Een zeldzame variant kan bijvoorbeeld een ziekte blijken te veroorzaken als dezelfde variant bij meer mensen met dezelfde aandoening wordt aangetoond. Zo werd een variant van het MICU1-gen, gevonden bij een Nederlander met een zeldzame spier- en hersenaandoening, later ook gevonden bij een Pakistaan met deze aandoening en werd het oorzakelijk verband duidelijk.<sup>5</sup> Daarom is van belang vooraf te melden dat de betekenis van NGS-uitslagen soms pas later duidelijk wordt en dat hernieuwd contact hiervoor nodig is.

### Netwerkgeneeskunde

Kinderartsen, neurologen en gynaecologen konden al gerichte genoomdiagnostiek aanvragen. Wij bepleiten dat een veel bredere groep van behandelend artsen diagnostisch DNA-onderzoek gaat

### 3 CHECKLIST PRE-TEST COUNSELING BIJ GENOOMDIAGNOSTIEK

- Doel van de test:
  - vinden erfelijke oorzaak van het fenotype.
- Korte beschrijving van het testproces:
  - bloedafname, DNA-isolatie;
  - varianten vinden in DNA, nagaan of die oorzaak fenotype zijn;
  - uitslagtermijn;
  - hoe en door wie wordt uitslag gecommuniceerd.
- Te verwachten voordelen van de test voor patiënt:
  - diagnose;
  - erfelijkheid duidelijk;
  - (soms) beleid beter te bepalen.
- Te verwachten nadelen van de test voor patiënt:
  - uitslag kan ernstige aandoening aantonen;
  - indien consequentie voor familie: boodschapper van slecht nieuws.
- Mogelijkheid van onduidelijke bevinding:
  - die vaak nader onderzoek behoeft bij familieleden of in ander weefsel.
- Bespreken dat genoomdiagnostiek niet alle genetische afwijkingen kan opsporen omdat nog niet alle genetische oorzaken bekend zijn.
- Informatie over 'onbedoelde en toevalsbevindingen', varianten in het DNA die tot ziekte kunnen leiden maar niet in verband staan met diagnostische vraag:
  - wanneer deze wel of niet gecommuniceerd worden.
- Vrijwilligheid van deelname aan de test.
- Mogelijkheid om af te zien van de test (of -resultaten), recht op niet-weten.
- Informatie over alternatieve methode(n) van testen.
- Informatie over maatregelen die de geheimhouding waarborgen.
- Informatie over wat met het resterende DNA-materiaal gebeurt:
  - gecodeerde opslag voor toekomstig diagnostisch gebruik, wetenschappelijk onderzoek.

aanvragen en dat dit vanuit netwerken wordt geïmplementeerd. Deze netwerken willen wij ontwikkelen vanuit de huidige mdo's en expertisecentra voor (zeldzame) aandoeningen. Netwerkgeneeskunde is een sleutelbegrip in het visiedocument Medisch Specialist 2025 van de FMS. Discussies in netwerken dragen bij aan de deskundigheid van zowel de behandelend arts als de

---

## Wij bepleiten dat een veel bredere groep artsen diagnostisch DNA-onderzoek gaat aanvragen

klinisch geneticus. Bovendien kunnen nodeloze verwijzingen en kosten van genomdiagnostiek worden voorkomen. Net als bij andere vormen van diagnostiek, moet ook hier de patiënt vooraf gedegen uitleg krijgen over de aard, de reikwijdte en de mogelijke uitkomsten van het onderzoek (inclusief onbedoelde of toevallsbevindingen) zoals verwoord in de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst.

Vanuit het netwerk rond de patiënt bij wie genomdiagnostiek wordt ingezet, verwijst de hoofdbehandelaar bij een erfelijke diagnose naar een klinisch geneticus. Deze bespreekt naast de erfelijke consequenties, ook de mogelijkheden en beperkingen van periodiek onderzoek en preventieve ingrepen. Voorts zal de klinisch geneticus steeds meer gaan participeren in het management van patiënten als onderdeel van een multidisciplinair behandelteam, onder andere omdat de genetische diagnose wordt betrokken in de therapiekeuze (farmacogenetica). Een bekend voorbeeld zijn de PARP-remmers die men inzet bij patiënten met erfelijke BRCA-kiembaanmutaties, alsook bij patiënten met niet-erfelijke (somatische) BRCA-mutaties in hun mamma- of ovariumcarcinoom.<sup>6</sup>

Als genomdiagnostiek kan leiden tot een uitgebreider traject van erfelijkheidsadvisering, waarbij ethische dilemma's (i.e. recht op weten en niet-weten), psychosociale en juridische aspecten van erfelijkheid (informerende van familieleden), verzekeringskwesties, impact op voortplantingskeuzes, relaties en persoonlijk leven een rol spelen, dan vereist dit meer de expertise, opleiding en ervaring van een klinisch geneticus. Hierbij hoort ook het presymptomatisch onderzoek bij familieleden van de patiënt met een ziekte veroorzakende variant. Daarnaast kunnen patiënten naar ons verwezen worden voor nadere uitleg over de betekenis of consequenties van een DNA-variant waarvan de klinische betekenis niet duidelijk is (VUS) en bij een genetisch onverklaarde familiale belasting, of een verdacht maar door DNA-onderzoek onverklaard fenotype of syndroom. ■

### contact

secretariaat@vkgn.org  
cc: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld door de auteurs.

### web

De voetnoten en meer informatie over dit onderwerp vindt u op [medischcontact.nl/artikelen](http://medischcontact.nl/artikelen).

# VELDWERK

DE BESTUURDER



### HUGO KEUZENKAMP

is bestuurslid van het Westfriesgasthuis in Hoorn

## Geld moet rollen

Bij het regeerakkoord 'Vertrouwen in de toekomst' past de ondertitel 'Geld moet rollen'. Met name de langdurige zorg krijgt er veel geld bij. Ruim 2 miljard. Dat is opmerkelijk. Want ook na de bezuinigingen van Rutte II zijn de publieke uitgaven voor de langdurige zorg, als aandeel van het nationaal inkomen, de hoogste ter wereld (volgens onomstreden cijfers van de OESO).

Met dank aan Zorginstituut Nederland, dat onlangs de nieuwe kwaliteitsstandaard Verpleeghuiszorg heeft vastgesteld. De vorige minister van Financiën, Jeroen Dijsselbloem, vroeg zich verbijsterd af hoe een semionafhankelijk instituut de regering kon dwingen tot zo'n uitgavengroei. Een goede vraag, hoewel de

miljardenimpuls verbleekt bij de Kamerbreed gedeelde hype die ontstond na het manifest van Hugo Borst over misstanden in de verpleeghuiszorg. Het geval wil dat ik, als lid van de

## MAAR OF HET DE GOEDE RICHTING OP ROLT...

kwaliteitsraad (en de enige econoom in die raad), een bescheiden rol in dit verhaal heb mogen spelen. Ik kan u verklappen dat de 2 miljard extra bepaald geen noodzakelijke financiële vertaling van onze uitstekende standaard is.

De standaard is nogal genuanceerd. Contextafhankelijk, noemen we dat. En het ene verpleeghuis is het andere niet, zoals de NZa in haar berekening laat zien. Als alle verpleeghuizen de best practices van de sector volgen, is zelfs nauwelijks extra geld nodig om de standaard te realiseren. En als de thuiszorg en wijkverpleging meer ruimte krijgen, kunnen verpleeghuizen ontlast worden. Helaas was de opdracht een kwaliteitskader verpleeghuiszorg te maken, in plaats van een kwaliteitskader ouderenzorg. Geld moet rollen, maar of het nu de goede richting op rolt, is de vraag.