

Erfelijk, wat is dat?

V.G.H.J. KIRKELS, H.M. VEMER EN B.C.J. HAMEL

Dames en Heren,

De vraag wat de erfelijke consequenties van een bepaalde aandoening zijn, is niet ongewoon en de medicus zal er in de praktijk van tijd tot tijd mee worden geconfronteerd. Het antwoord is niet altijd gemakkelijk te geven aangezien bij erfelijke afwijkingen vele factoren een rol spelen. Een antwoord kan bovendien verstrekkende gevolgen hebben voor het verdere leven van degene die om advies vroeg. Deskundige voorlichting, een goede manier van kennisoverdracht, een juiste interpretatie van de aangereikte kennis en een goede begeleiding bij eventuele besluitvorming zijn hierbij onontbeerlijk. Dat het aan dit alles wel eens ontbreekt, moge duidelijk worden uit de volgende ziektegeschiedenissen.

Patiënt A, een vrouw van 29 jaar, bezocht ons spreekuur met het verzoek haar sterilisatie ongedaan te maken. Zij werd verwezen door haar huisarts. Zes jaar tevoren was zij thuis à terme bevallen van een jongetje van 3300 gram. Zwangerschap en bevalling waren zonder problemen verlopen. Het echtpaar was juist aan het denken over een eventueel tweede kind, toen de leidster van de peuterspeelzaal waar het zoontje twee ochtenden per week speelde, tegenover de ouders de opmerking liet vallen dat het kind een 'wat raar gedrag' vertoonde. De huisarts zag niets bijzonders aan het jongetje maar verwees hem naar een kinderarts, voornamelijk ter geruststelling van de ouders. Volgens patiënte en haar echtgenoot gedroeg hun zoontje zich in de spreekkamer van de kinderarts wat drukker dan anders. De kinderarts zou toen hebben gezegd dat het hem leek te gaan om een 'multifactorieel bepaalde erfelijke aandoening', waarvan de herhalingskans niet te schatten was. Min of meer in paniek door deze mededeling meldde de man zich nog dezelfde dag bij de uroloog van hetzelfde ziekenhuis met het verzoek hem te steriliseren. De vasectomie werd nog dezelfde week verricht zonder verdere discussie over de indicatie. De mondelinge informatie over de gevolgen van vasectomie is bij de man niet volledig overgekomen, zodat coïtus zonder aanvullende anticonceptie enige dagen later plaatsvond. De daarop ontstane zwangerschap zorgde opnieuw voor een paniecreactie. Patiënte meldde zich bij de gynaecoloog van het ziekenhuis en hij verrichtte een

abortus provocatus lege artis en voor alle zekerheid ook coagulatie van haar tubae uterinae.

Drie jaar daarna verhuisde de familie naar een andere streek van het land. Bij het kennismakingsgesprek met de nieuwe huisarts vroeg deze waarom beide echtelieden waren gesteriliseerd. Zijn verbazing over het toen volgende verhaal werd nog versterkt door het feit dat het zoontje het in de tweede klas van de basisschool inmiddels uitstekend bleek te doen. Een onderzoek van het kind in een universitaire kinderkliniek, waaraan een klinisch-genetisch centrum verbonden was, gaf als resultaat dat er met hem niets aan de hand was. Vaso-vasostomie bij de echtgenoot van patiënte heeft helaas niet geleid tot een acceptabele semenkwaliteit, zodat een tuba-anastomose niet zinvol meer was.

Patiënt B, een vrouw van 25 jaar, kwam op de polikliniek met het verzoek haar sterilisatie ongedaan te maken. Zij had een operatief gesloten spina bifida. Tevens had zij veel orthopedische operaties aan de voeten gehad en 11 jaar tevoren werd bij haar een Bricker-blaas aangelegd. Toen ze van haar huisarts en haar revalidatie-arts in een gesprek had begrepen dat de kans dat een eventueel eigen kind ook een spina bifida zou hebben 50% zou bedragen, vroeg zij in 1982 aan haar huisarts een verwijzingskaart voor de gynaecoloog om zich te laten steriliseren. Kort daarna werd bij haar coagulatie van de tubae uterinae verricht. Patiënte, die ten tijde van het polikliniek-bezoek zeven jaar samenwoonde met haar partner, kreeg in toenemende mate moeite met haar kinderloosheid, vooral toen een vriendin die ook een spina bifida had en er lichamelijk veel ernstiger aan toe was dan zijzelf, een gezonde dochter kreeg. Patiënte en haar vriend accepteerden de kans van 50% op een kind met een spina bifida. Prenataal onderzoek werd bij voorbaat afgewezen, want: 'anders was ik zelf ook geaborteerd'.

Om zekerheid te krijgen over de kans op een kind met een congenitale afwijking werd advies gevraagd aan de werkgroep Erfelijkheidsadviezen van ons ziekenhuis. De conclusie luidde tenslotte dat de kans dat patiënte een kind met een spina bifida zou krijgen ongeveer 2% zou zijn. Patiënte bleek na dit gesprek, waarin ook de mogelijkheden en de resultaten van een hersteloperatie werden aangegeven, duidelijk opgelucht te zijn. Ze heeft nadien geen contact meer met ons gezocht, zodat het niet duidelijk is of zij nog voor een dergelijke ingreep in aanmerking wil komen.

Patiënt C, een vrouw van 29 jaar, werd naar ons verwezen door de gynaecoloog bij wie zij onder behandeling was in verband met een secundaire infertiliteit. Acht jaar tevo-

Sint Radboudziekenhuis, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Instituut voor Obstetrie en Gynaecologie: dr. V.G.H.J. Kirkels (tevens werkgroep Erfelijkheidsadviezen) en dr. H.M. Vemer (thans Organon International BV, Scientific Development Group, Oss), gynaecologen.
Antropogenetisch Instituut, werkgroep Erfelijkheidsadviezen: B.C.J. Hamel, klinisch-geneticus.

Correspondentie-adres: dr. V.G.H.J. Kirkels.

ren werd haar eerste kind, een jongetje, geboren; het kind bleek doof te zijn. De zwangerschap en bevalling waren ongecompliceerd verlopen. Toen het zoontje 3 jaar oud was, werd na uitvoerig onderzoek vastgesteld dat het een nagenoeg totale perceptie-dooftheid door onbekende oorzaak betrof. Mede ook vanwege het feit dat in de familie doofheid voorkwam, wilde het echtpaar destijds gaarne verder geïnformeerd worden over de erfelijke consequenties van de aandoening voor eventuele volgende kinderen. Bij een gesprek toen met het echtpaar werd uitvoerig ingegaan op de aandoening als zodanig, op de erfelijke aspecten ervan en op de kans dat een volgend kind dezelfde afwijking zou hebben; een kans die gesteld werd op 1:6. Een verslag van dit gesprek werd, zoals dit bij de werkgroep Erfelijkheidsadviezen gebruikelijk is, toegezonden aan het echtpaar met een kopie aan de huisarts, de kinderarts, de keel-, neus- en oorarts en de fysisch-audioloog. Uit de bijgevoegde correspondentie van de verwijzende gynaecoloog bleek dat patiënte zich kort na het uitgebrachte erfelijkheidsadvies had laten steriliseren op grond van het feit dat zij ervan overtuigd was dat de kans op het krijgen van een doof kind 5:6 zou bedragen. Twee jaar later was evenwel een hersteloperatie uitgevoerd. Vrij kort daarna werd een cyste van het linker ovarium verwijderd. De verwijzende gynaecoloog wilde thans duidelijkheid over het in het verleden uitgebrachte erfelijkheidsadvies. Ter beoordeling van de fertilitetskansen werd laparoscopisch onderzoek verricht. Daarbij bleek dat beide tubae weliswaar doorgankelijk waren, maar dat rondom beide adnexa zodanige adhesies bestonden, dat de kans op zwangerschap zeer gering werd geacht. Patiënte is derhalve op de wachtlijst geplaatst voor in vitro-bevruchting.

Volgens de opgevraagde gegevens over 1986 van de acht aan een universiteit verbonden klinisch-genetische centra worden jaarlijks ongeveer 2600 erfelijkheidsadviezen uitgebracht. Deze adviezen hebben in het algemeen betrekking op meer gecompliceerde gevallen. De vraag is of hierbij wordt voldaan aan de behoefte aan erfelijkheidsadvies voor alle daarvoor in aanmerking komende personen. Volgens een schatting van een commissie van de Gezondheidsraad zouden in Nederland jaarlijks 5000 tot 7500 ouderparen van een kind met een aangeboren ziekte of handicap in aanmerking komen voor een erfelijkheidsadvies, benevens 4000 tot 7000 verwanten van patiënten met aangeboren afwijkingen en ongeveer 1000 gehandicapten die geïnformeerd willen worden over de risico's voor eventuele eigen kinderen.¹ Bij deze aantallen zijn nog niet gerekend degenen die zich zorgen maken over een mogelijk verhoogd risico wegens bloedverwantschap, blootstelling aan geneesmiddelen, straling of giftige stoffen vóór of tijdens de zwangerschap of wegens ziekten tijdens de zwangerschap, gevorderde leeftijd en herhaalde miskramen.² Bestond aanvankelijk het grootste deel van de groep van aanvragers uit ouders die reeds een kind met een erfelijke aandoening hadden, nu blijkt steeds dat vragen over erfelijke consequenties worden gesteld door (echt)paren

die nog geen kinderen hebben, maar wel geïnformeerd willen worden, omdat zich in hun familie een bepaalde afwijking voordoet. Dit betekent dat het preventieve doel van erfelijkheidsvoorlichting steeds meer gewicht krijgt. Dit zal ongetwijfeld mede een gevolg zijn van de voorlichting in de media. Ook de activiteiten van en de voorlichting door de patiëntenverenigingen spelen hierbij een belangrijke rol. De Nederlandse Antropogenetische Vereniging heeft hierbij eveneens haar verantwoordelijkheid gezien en een brochure samengesteld met de titel van deze les.

Erfelijkheidsadvies is meer dan het noemen van een herhalingsrisico.² De basis voor het erfelijkheidsadvies is de diagnose van de aandoening waarover het advies wordt gevraagd. De zekerheid van de diagnose bepaalt in hoge mate de betrouwbaarheid van het gegeven advies. Voor deze diagnose is het vrijwel altijd nodig aanvullende medische gegevens over de probandus en diens eventuele verwanten met dezelfde afwijking op te vragen, zo nodig met verder medisch en eventueel genealogisch onderzoek. Kennis van de medisch-genetische literatuur is onmisbaar, zowel voor de diagnostiek als voor het kennis nemen en interpreteren van empirische gegevens ter bepaling van herhalingsrisico's. Voelt de behandelend medicus zich niet in staat om zelf een erfelijkheidsadvies te geven, dan is altijd een intercollegiaal consult mogelijk met een klinisch-geneticus, verbonden aan een van de klinisch-genetische centra. Bij de complexere gevallen heeft doorverwijzing de voorkeur.

Het in vrijheid nemen van een beslissing door de adviesvragenden en de uitvoering van deze beslissing is de uiteindelijke doelstelling van erfelijkheidsadvies. Zeker bij een verhoogd herhalingsrisico van een ernstige aandoening kunnen adviesvragenden voor een uiterst moeilijke keuze worden geplaatst omdat de keuzemogelijkheden vaak erg beperkt zijn en de uiteindelijke beslissing diep kan ingrijpen in het persoonlijke leven. Beslissingen zijn maar in beperkte mate afhankelijk van de grootte van het herhalingsrisico. Meestal blijken deze op een complexe wijze tot stand te komen op basis van een veelheid aan factoren, zoals de ernst, de prognose en de behandelbaarheid van de betreffende aandoening, de belasting ervan voor de patiënt en diens omgeving, de gezinssamenstelling, de mogelijkheid en aanvaardbaarheid van prenataal onderzoek en de aanwezigheid van alternatieve mogelijkheden voor het krijgen van kinderen, zoals adoptie, kunstmatige inseminatie met donorsperma en donatie van eicellen. Het is een goed gebruik een schriftelijk verslag van het gesprek met eventueel hieraan verbonden conclusies aan de adviesvragenden toe te zenden met kopieën aan de verwijzer en zo nodig anderen die vanuit medisch oogpunt hierbij betrokken zijn. (Dit alles in goed overleg met de adviesvragenden.) Gezien de doorgaans beperkte keuzemogelijkheden en de complexiteit van de besluitvorming, zal het vaak nodig zijn gespecialiseerde psychosociale hulp aan te bieden vanuit het klinisch-genetisch centrum.

Wanneer wij de gevolgde gang van zaken bij onze patiënten toetsen aan de gangbare procedure bij erfelijkheidsadvies, dan blijken er op verscheidene punten

tekortkomingen te zijn geweest. Bij patiënte A is zonder een diagnose het begrip erfelijkheid gebruikt. Dit leidde tot een paniecreactie met als direct gevolg een sterilisatiewens van de echtgenoot, die snel en klakkeloos werd ingewilligd. De problematiek werd nog eens extra verzaard door een ongewenste zwangerschap die werd afgebroken en een hierdoor opgeroepen wens tot sterilisatie van patiënte A, die eveneens werd uitgevoerd. De problematiek bij patiënte B was voor haarzelf in feite veel alarmerender. Zij leed immers zelf aan een aandoening waarvoor zij diverse ingrepen had moeten ondergaan, met gevolgen waarmee zij nog dagelijks werd geconfronteerd. Het is dan ook alleszins begrijpelijk dat zij het krijgen van kinderen zag als iets dat ver buiten haar bereik lag, zeker na bevestiging van dit vermoeden door haar behandelend arts, die een foutief erfelijkheidsadvies gaf en een herhalingsrisico van 50% aanwezig achtte, hetgeen leidde tot een aanvraag voor sterilisatie. De uitspraak 'anders was ik zelf ook geaborteerd' geeft duidelijk aan hoe moeilijk het voor patiënten kan zijn om hun gevoelens in een juist perspectief te plaatsen bij het nemen van een beslissing op grond van zakelijke informatie. Het is vaak niet eenvoudig om patiënten tot het inzicht te laten komen dat overwegingen tot het laten verrichten van prenataal onderzoek van een andere orde zijn dan het ervaren van en het omgaan met een eigen handicap. Bij patiënte C was er wel een uitgebreid erfelijkheidsadvies geweest, dat ook was vastgelegd in het aan het echtpaar toegestuurd verslag van het met hen gevoerde gesprek. Desondanks werd het herhalingsrisico verkeerd geïnterpreteerd. De betekenis van een in maat en getal uitgedrukt risico is een moeilijk te hanteren

gegeven, zoals onlangs nog in de literatuur en ook in dit tijdschrift werd gesignaleerd.^{3,4} Naast deze verkeerde interpretatie van het herhalingsrisico is door de medici met wie patiënte contact had gezocht voor het vervullen van haar sterilisatiewens, verzuimd na te gaan of haar beslissing om zich te laten steriliseren wel op goede gronden berustte.

Dames en Heren, het is te betreuren dat bij de hier besproken patiënten enerzijds op een onoordeelkundige wijze een erfelijkheidsadvies is gegeven (patiënten A en B) en anderzijds een verzoek tot sterilisatie (patiënten A, B en C) te snel is ingewilligd. Intercollegiaal consult en een verwijzing naar een klinisch-genetisch centrum behoren bij vragen over erfelijke aandoeningen altijd tot de mogelijkheden en zullen de dienstverlening aan de patiënt zeker ten goede komen. Bij een verzoek tot sterilisatie, zeker binnen het kader van een erfelijkheidsadvies, verdient het aanbeveling de motieven hiervoor kritisch te bezien en na te gaan of deze zijn genomen op goede en juist geïnterpreteerde informatie.

LITERATUUR

- 1 Anonymus. Advies inzake genetic counseling. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1977; publikatie no. 77/14.
- 2 Haar BGA ter, Niermeyer MF. Erfelijkheidsadvies. Ned Tijdschr Geneesk 1982; 126: 2245-51.
- 3 Kessler S, Levine EK. Psychological aspects of genetic counseling IV. The subjective assessment of probability. Am J Med Genet 1987; 28: 361-70.
- 4 Frets PG, Verhage F, Niermeyer MF. Weerstand tegen erfelijkheidsadvies. Ned Tijdschr Geneesk 1988; 132: 12-7.

Aanvaard op 29 augustus 1988

Farmacotherapie

Verwerking van geneesmiddelen bij gestoorde leverfunctie

K.-H. BRANDT EN G.P. VAN BERGE HENEGOUWEN

INLEIDING

De lever is bij uitstek het orgaan dat in staat is om niet alleen door het lichaam zelf gevormde stofwisselingsproducten (bijv. bilirubine, steroidverbindingen) te verwerken en af te voeren, maar dat ook lichaamsvreemde substanties – xenobiotica, waaronder ook geneesmiddelen worden verstaan – kan elimineren. Door middel van dit proces, biotransformatie genoemd, waarbij het oorspronkelijke produkt intact blijft of, bij de meerderheid van de toegediende stoffen, metabolieten ontstaan, worden naar karakter lipofiele stoffen omgezet in hydro-

fiele verbindingen, die door de gal of na passage naar de bloedbaan door de nieren worden uitgescheiden.

Veel is bekend geworden over de verwerking van geneesmiddelen door de gezonde lever. Eveneens is er een aanzienlijke literatuur over hepatotoxiciteit door geneesmiddelen.^{1,2} Juist door de belangrijke rol die de lever speelt bij de verwerking van geneesmiddelen, is het duidelijk dat patiënten met leverziekten die geneesmiddelen in de gebruikelijke dosering toegediend krijgen, daarvan schadelijke gevolgen kunnen ondervinden. Hoewel het bestaan van dit probleem erkend wordt, is onze kennis inzake aanpassing van doseringen van geneesmiddelen bij leverziekten nog verre van volmaakt. Veranderingen in de verwerking van geneesmiddelen bij patiënten met gestoorde leverfunctie zijn niet zo consistent als bij patiënten met gestoorde nierfunctie. Bovendien is er lang niet altijd samenhang met de biochemische

Ziekenhuis Rijnstate-G.Z., afd. Interne Geneeskunde, Wagnerlaan 55, 6815 AD Arnhem.

Dr. K.-H. Brandt, internist; dr. G.P. van Berge Henegouwen, gastroenteroloog.

Correspondentie-adres: dr. K.-H. Brandt.