

De klinische genetica in Nederland. II. Erfelijkheidsadvisering en prenatale diagnostiek

H. GALJAARD

Het werkterrein van de klinische genetica onderscheidt zich van dat van andere specialismen door de betrokkenheid van, veelal gezonde, familieleden bij de diagnostiek van een erfelijke aandoening bij een indexpatiënt en door mogelijke consequenties voor toekomstige generaties. Dit bepaalt de werkwijze van de klinisch geneticus, die veel aandacht moet besteden aan familie- en stamboomonderzoek, de wijze van overerving en aan voorlichting over risico's voor naaste familieleden en eventuele nakomelingen.^{1 2}

Vrijwel alle klinisch genetici benadrukken dat het belangrijkste doel van hun werk is een juiste diagnose bij de indexpatiënt(en) en een zodanige voorlichting dat adviesvragers een geïnformeerde keuze kunnen maken met betrekking tot hun eigen gezondheid en die van eventuele nakomelingen. Niettemin hebben erfelijkheidsadvisering en prenatale diagnostiek ook belangrijke preventieve consequenties, zoals duidelijk zal worden uit de volgende paragrafen.

ERFELIJKHEIDSADVISING

Alhoewel een precieze definitie van het begrip 'genetic counseling in complexe situaties' moeilijk is, hebben de formuleringen in de 'Regeling klinisch-genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvisering' in het kader van art. 18 van de Wet Ziekenhuisvoorzieningen (1994) en in de recentere met de zorgverzekeraars overeengekomen nota 'Machtigingen en indicaties klinische genetica Nederland' (1995) in de praktijk goed gewerkt. De afgelopen 15 jaar is er een verdubbeling geweest van het aantal erfelijkheidsadviezen, zoals blijkt uit de eerste figuur bij het vorige artikel en het komt weinig voor dat huisartsen of specialisten onnodig verwijzen. Informatie over eenvoudig te berekenen (herhalings)risico's zoals bij een Mendeliaans overervende stofwisselingsziekte of bij een verhoogde kans op een kind met Down-syndroom voor een zwangere op hogere leeftijd, wordt meestal door de specialist, huisarts of verloskundige gegeven.

De klinisch geneticus in een klinisch-genetisch centrum (KGC) wordt geconfronteerd met complexe vraagstellingen waarbij bijvoorbeeld sprake is van verschillende, mogelijk erfelijke, aandoeningen of aangeboren afwijkingen in de familie of van een syndroom waarvoor heel uiteenlopende herhalingsrisico's mogelijk zijn, afhankelijk van de precieze achtergrond van de afwijkingen. Om een voorbeeld van de hier bedoelde complexiteit te geven: zwakzinnigheid komt voor bij 1153 ver-

Zie ook het artikel op bl. 2380.

SAMENVATTING

- Het voornaamste kenmerk van de klinische genetica is de betrokkenheid van naaste familieleden bij de diagnostiek van een erfelijke aandoening en de eventuele consequenties van de bevindingen voor toekomstige generaties.
- Complexiteit van erfelijkheidsadvisering ontstaat door verschillende, mogelijk erfelijke, aandoeningen of aangeboren afwijkingen in de familie of bij een syndroom met uiteenlopende herhalingsrisico's, afhankelijk van de precieze achtergrond van de afwijkingen, en ook door de moeilijke, veelal emotioneel beladen keuzemogelijkheden voor de adviesvrager(s).
- Resultaten van vervolgonderzoeken na erfelijkheidsadvisering tonen dat ervaring met een handicap of ziekte in de eigen omgeving en het al hebben van gezonde nakomelingen de belangrijkste determinanten zijn voor de voortplantingsbeslissing van adviesvragers met een verhoogd genetisch risico.
- Vanwege de grote verscheidenheid in perceptie van risico en van de ernst van een aandoening en vanwege de grote klinische heterogeniteit dient de grootst mogelijke terughoudendheid te worden betracht met algemene regelgeving op het terrein van de prenatale diagnostiek.
- In de toekomst zal de opleiding van de klinisch geneticus moeten worden aangepast aan de snelle ontwikkelingen in het erfelijkheidsonderzoek. De klinisch geneticus zal steeds meer gaan functioneren in samenwerkingsverbanden met andere klinische disciplines zoals oncologie, verloskunde en gynaecologie, kindergeneeskunde en neurologie; vanwege het familieonderzoek en de voorlichting en de begeleiding zal ook meer samenwerking met de eerstelijnsgezondheidszorg ontstaan.

schillende syndromen, waarvan 57% monogeen overerft (dus een herhalingsrisico van 25 of 50%), 15% op een chromosoomafwijking berust (met uiteenlopende herhalingsrisico's en consequenties voor familieleden, afhankelijk van het type chromosoomafwijking) en 25% multifactorieel is, dat wil zeggen het resultaat van een combinatie van meerdere nog onbekende erfelijke en omgevingsfactoren. Slechts 3% van de vormen van mentale retardatie is te wijten aan uitsluitend exogene factoren.³

De dikke boeken en de computerprogramma's over congenitale misvormingen, die in zeer uiteenlopende combinaties kunnen voorkomen, geven eveneens de complexiteit weer van de diagnostiek en de erfelijkheidsadvisering.^{4,6} Gelukkig worden er de laatste jaren belangrijke vorderingen gemaakt met de identificatie van genen die betrokken zijn bij embryonale ontwikkelingsprocessen en stoornissen daarin.⁷ Bij dit wetenschappelijk onderzoek wordt met vrucht gebruikge-

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Klinische Genetica, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.
Prof.dr.H.Galjaard, klinisch geneticus.

maakt van de homologie van menselijke genen met die van lagere organismen; een voorbeeld hiervan is de opheldering van de genetische oorzaak van holoprosencefalie via vergelijkende onderzoeken met genen van de fruitvlieg (*Drosophila melanogaster*), de zee-ezel en de muis.^{8,9} Beter inzicht in de moleculaire etiologie van aangeboren misvormingen leidt niet zelden tot herclassificatie van syndromen, hetgeen weer invloed kan hebben op de erfelijkheidsadviesing.

Tot voor kort vormden vragen over de precieze achtergrond van verstandelijke en (of) lichamelijke handicaps bij de eigen kinderen of de naaste familieleden en vragen over risico's bij eventuele (volgende) nakomelingen het belangrijkste onderdeel van het spreekuur van een klinisch geneticus. Vervolgonderzoek na erfelijkheidsadviesing heeft geleerd dat bij echtparen met een verhoogd genetisch risico niet zozeer de grootte van dit risico bepalend is voor de voortplantingskeuze, maar de eigen ervaring van adviesvragers met een gehandicapt kind of naast familielid.^{10,11} Hebben mensen een dergelijke ervaring, dan zullen zij in het algemeen zelfs een objectief gering verhoogd risico nog als onaanvaardbaar beschouwen. Daarnaast speelt ook de kindwens een belangrijke rol: paren die nog geen gezond kind hebben, accepteren vaak een hoger risico dan degenen die al één of meer gezonde kinderen ter wereld brachten.¹¹

Ook de mogelijkheid van prenatale diagnostiek is van invloed op de voortplantingsbeslissing. Bij een hoog risico op een kind met een ernstige handicap, zoals de spierdystrofie van Duchenne, cystische fibrose of Downsyndroom bleek uit verschillende onderzoeken dat circa 50% van de paren afzag van nakomelingen in de tijd dat er voor deze aandoeningen geen prenatale diagnostiek mogelijk was.¹²⁻¹⁴ Hetzelfde bleek uit een breder onderzoek na erfelijkheidsadviesing in heel uiteenlopende situaties: bij een relatief hoog genetisch risico zag ongeveer de helft van de paren af van nakomelingen indien geen prenatale diagnostiek mogelijk was; was deze mogelijkheid er wel, dan bleek 87% van de paren met een vergelijkbaar risico toch voor zwangerschap te kiezen.¹¹

Het spreekt vanzelf dat klinisch genetici en de bij een aantal KGC's werkzame psychologen ook een taak hebben bij het vervolg van erfelijkheidsadviesing. Vooral in situaties waar de verwerking van keuzen problemen oplevert, maar ook bij familieonderzoek, presymptomatische diagnostiek en vrees voor stigmatisering door resultaten van erfelijkheidsonderzoek kan verdere begeleiding, uiteraard in overleg met de huisarts of de behandelend specialist, een grote steun zijn.¹⁵⁻¹⁸ Overigens heeft in ons land de Vereniging Samenwerkende Ouderen Patiëntenorganisaties (VSOP) te Soest een uitstekende reputatie opgebouwd met het geven van voorlichting over zeer uiteenlopende facetten, variërend van dagelijkse praktische adviezen voor gehandicapten, informatie over preventieve maatregelen en lesmateriaal voor scholen, tot gespreksgroepen en mogelijke oplossingen bij verzekeringskwesties.

De laatste jaren is er, vooral dankzij nieuwe mogelijkheden van DNA-analyse van genetische risicofacto-

ren, uitbreiding van het werkterrein van de klinisch geneticus gekomen.¹⁹ Daarbij gaat het niet in de eerste plaats om het risico voor eventuele nakomelingen, maar om de gezondheidsperspectieven van de adviesvrager zelf en diens naaste familieleden. Een draagster van een mutatie in het *BRCA1*- of *BRCA2*-gen heeft een aanzienlijk hoger risico op borst- en ovariumcarcinoom dan een niet-draagster. Hetzelfde geldt voor bepaalde genmutaties die verband houden met erfelijke vormen van coloncarcinoom en andere tumoren. De DNA-diagnostiek, het familieonderzoek en de genetische counseling in situaties van erfelijke vormen van kanker vormen een toenemende belasting voor de KGC's. In ons centrum in Rotterdam betreft dit al 20-30% van de totale activiteiten van het DNA-laboratorium en de genetische-counselinggroep.

Vanuit de meeste KGC's zijn samenwerkingsverbanden en gezamenlijke spreekuren georganiseerd met de medici die dergelijke patiënten behandelen en met de grote oncologische centra. De voornaamste taak van de klinisch geneticus in dit samenspel is op basis van DNA-analyse en familieonderzoek voorlichting te geven over de risico's voor de patiënt en diens nog gezonde familieleden. Vooral de benadering van familieleden vereist grote prudentie en vraagt allereerst de toestemming en de medewerking van de patiënt die in eerste instantie voor onderzoek is verwezen. Op het probleem van de afweging van belangen indien de patiënt medewerking zou weigeren, is door de Gezondheidsraad²⁰ en ook in dit tijdschrift²¹ al eerder ingegaan; gelukkig blijkt deze situatie in de praktijk uitzondering te zijn, zoals ook eerder het geval was bij geslachtsgebonden erfelijke ziekten en familiale chromosoomtranslocaties.

Jaarlijks worden op dit moment circa 6500 erfelijkheidsadviezen in complexe situaties gegeven; sinds 1996 is met de zorgverzekeraars ook een tarief overeengekomen voor erfelijkheidsadviezen van eenvoudiger aard, waarvan er het afgelopen jaar ruim 1600 werden gegeven. Daarnaast wordt de klinisch geneticus dagelijks geconfronteerd met vragen van patiënten en collega's over uiteenlopende aspecten van het erfelijkheidsonderzoek en worden in klinieken binnen en buiten het academisch centrum en in instituten voor gehandicapten in de regio consulten gegeven.

Alhoewel de erfelijkheidsadviesing in kwantitatieve zin slechts 8-10% van het totale aantal verrichtingen uitmaakt, zoals uit de eerste tabel in het voorgaande artikel blijkt, zijn er daarnaast voor de betrokken klinisch genetici veel 'onzichtbare' taken, zoals voorlichting over nieuwe ontwikkelingen in de moleculaire genetica, bijdragen aan discussies over ethische, psychosociale en juridische consequenties, opleiding en onderwijs, contacten met de ouder- en patiëntenorganisaties en een toenemende tijdsbesteding aan de organisatorische gevolgen van wetgeving op het terrein van de privacy, voorlichting, kwaliteitscontrole en registratie.

In de Verenigde Staten en Groot-Brittannië wordt een deel van het voorbereidend werk voor erfelijkheidsadviesing uitgevoerd door speciaal getrainde maatschappelijk werkers of verpleegkundigen. Afhankelijk

van de lokale organisatie dragen dergelijke paramedici ('genetic nurses') ook bij aan familieonderzoek en screeningsprogramma's en geven zelf adviezen in door de klinisch geneticus geselecteerde gevallen. Ook in ons land is een begin gemaakt met de opleiding van dergelijke 'genetisch assistenten'. Dit is vooral opportuun omdat de huidige klinisch genetici overbelast zijn en het duidelijk is dat door de snelle ontwikkelingen bij de opheldering van genetische factoren die een rol spelen bij veelvoorkomende ziekten op volwassen leeftijd, de vraag naar erfelijkheidsadvies en consultaties zal toenemen.

PRENATALE DIAGNOSTIEK

Ongeveer de helft van het totale aantal verrichtingen in de 7 Nederlandse KGC's betreft prenatale diagnostiek. Jaarlijks worden er in de afdelingen Verloskunde en Gynaecologie van de academische ziekenhuizen en door enkele vrouwenartsen die een samenwerkingsovereenkomst met een KGC hebben, circa 12.500 invasieve ingrepen gedaan, waarvan 70% vruchtwaterpuncties rond de 16e zwangerschapsweek en 30% chorionbiopsieën rond de 11e week. Daarnaast vindt er in enkele honderden gevallen afname van foetaal bloed plaats, meestal in een latere fase van zwangerschappen waarbij met ultrageluidsonderzoek aanwijzingen voor foetale misvormingen zijn gevonden en men snel, in ieder geval voor de 24e week, resultaten van foetaal chromosoomonderzoek wil hebben om mede op grond daarvan het verdere beleid te bepalen.

Door de verbeterde technische mogelijkheden en de toegenomen ervaring is het percentage mislukte prenatale analyses zeer gering, evenals het aantal abortussen ten gevolge van de ingreep (0,3-1%) en is de betrouwbaarheid van de uitslag bijna 100%. Van het totale aantal van circa 40.000 prenatale diagnoses, sinds 1970 gesteld in het Rotterdamse KGC (tabel 1), zijn er 4 fout-negatieve uitslagen bekend, alle op het terrein van de prenatale biochemische diagnostiek van zeldzame erfelijke stofwisselingsziekten. Dit type onderzoek is in verband met de vereiste expertise, de beschikbaarheid van een uitgebreide celbank en het geringe aantal aanvragen, voor ons land geconcentreerd in Rotterdam, waarbij in enkele gevallen een beroep wordt gedaan op expertise elders. De belangrijkste oorzaken van foutieve uitslagen zijn contaminatie van foetaal materiaal met maternale cellen, de aanwezigheid van mozaïcisme (daarbij komen bij één individu cellijnen met een verschillend chromosoompatroon naast elkaar voor) voor het chromosoompatroon en een onvermoede hoge of lage expressie van een biochemisch defect in de vruchtwater- of chorioncellen. Om fouten te voorkomen, is vooral goede communicatie tussen het laboratorium en de klinici die de indexpatiënt begeleiden van groot belang omdat klinische heterogeniteit samen kan gaan met biochemische heterogeniteit.

Het grootste aantal verwijzingen voor invasieve prenatale diagnostiek betreft nog steeds foetaal chromosoomonderzoek bij zwangeren van 36 jaar of ouder in verband met een verhoogd risico op nakomelingen met Down-syndroom (in ons centrum beslaan die aanvragen

TABEL 1. Verrichtingen voor prenatale diagnostiek in het klinisch-genetisch centrum Rotterdam, 1970-1996*

<i>indicatie</i>	<i>aantal onderzochte zwangeren</i>	<i>aantal foetale afwijkingen (%)</i>
leeftijd vrouw \geq 36 jaar	21 853	481 (2,2); 66 dragers
eerder kind met chromosoomafwijking	4 213	55 (1,3); 7 dragers
ouderlijk dragerschap van chromosoomtranslocatie	634	60 (8,8); 270 dragers
verhoogd risico op neuralebuisdefect	7 182	94 (1,3)
biochemische diagnostiek voor erfelijke stofwisselingsziekte	1 799	379 (21)
DNA-diagnostiek voor Mendeliaans overervende ziekte	302	78 (26)
chromosoomonderzoek wegens vastgestelde foetale misvorming	1 666	304 (18) chromosoomafwijkingen
andere	2 056	63 (3)
totaal	39 705	1 514 (3,8)

*Gegevens verzameld door prof.dr.J.W.Wladimiroff, dr.H.Wildschut, mw.dr.H.Brandenburg, sectie Prenatale Diagnostiek, afdeling Verloskunde, en mw.dr.D.J.J.Halley, dr.W.J.Kleijer, dr.F.Los en R.J.H.Galjaard, afdeling Klinische Genetica, Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt.

64% van het totaal). Ondanks alle voorlichting via de media en de VSOP heeft het lang geduurd voor deze vorm van prenatale diagnostiek op grotere schaal toepassing vond. In 1980, tien jaar na de introductie, onderging 20% van de zwangeren van 38 jaar en ouder een vruchtwaterpunctie en in 1986 bedroeg dit 50%. Nu, bijna 20 jaar later, vraagt circa 60% van de zwangeren van 36 jaar en ouder om prenataal chromosoomonderzoek en lijkt dit percentage zich te stabiliseren op een vergelijkbaar niveau als in andere Noordwest-Europese landen.

Vermoedelijk zijn ervaringen in de naaste omgeving, gegroeid vertrouwen in de ingreep, financiering door de zorgverzekeraars, toenemende bewustwording van risico's bij gewenste zwangerschappen en de veranderde maatschappelijke positie van de vrouw de belangrijkste factoren bij de acceptatie van prenatale diagnostiek.

De geringe toename van het aantal aanvragen voor prenatale diagnostiek door zwangeren op hogere leeftijd gedurende de laatste tien jaar laat zien dat er geen sprake is van de veronderstelling die door sommigen wordt geuit, dat sociale druk zwangeren tot de ingreep zou brengen omdat 'de geboorte van een gehandicapt kind in ieder geval zou moeten worden voorkomen'. De realiteit is dat paren en vooral zwangeren zelf heel goed kunnen beslissen of zij prenataal onderzoek willen en zo ja, welke consequenties zij daaraan verbinden. In ons land vindt circa 40% van de zwangeren op hogere leeftijd dit onderzoek niet nodig; uit vroeger onderzoek is gebleken dat het hierbij slechts in 10-15% van de gevallen gaat om religieuze of ethische bezwaren.²² Het aan-

tal allochtone zwangeren op hogere leeftijd is sindsdien toegenomen, maar er zijn ook nu nog veel autochtone zwangeren die geen religieuze of ethische bezwaren tegen prenatale diagnostiek of selectieve abortus hebben en desondanks de voordelen niet vinden opwegen tegen de nadelen. Goede voorlichting, keuzevrijheid en optimale zorg voor gehandicapten zijn ook voor de toekomst de sleutelwoorden.

Alhoewel het laatste decennium voor steeds meer erfelijke ziekten met een nog onbekend eiwitdefect genmutaties op DNA-niveau zijn geïdentificeerd (zie het voorgaande artikel), is het jaarlijks aantal prenatale DNA-diagnosen van circa 300 in 1996 nog bescheiden. Ook in de komende jaren zal dit aantal niet spectaculair toenemen omdat de opheldering van gendefecten van 'nieuwe' Mendeliaans overervende ziekten vrijwel steeds zeldzame ziekten zal betreffen. Een verhoogd risico op een ziekte op volwassen leeftijd zal naar verwachting niet snel aanleiding vormen voor prenatale diagnostiek. In het 4e en laatste artikel in deze reeks wordt op die toekomstige ontwikkelingen ingegaan.

Ondanks jarenlange inspanningen in vele centra zijn pogingen om foetale cellen uit moederlijk bloed te isoleren nog niet verder gekomen dan enkele experimentele voorbeelden van prenatale geslachtsbepalingen en DNA-analysen voor foetale hemoglobinopathieën. Ook de pre-implantatiediagnostiek, in ons land gecentreerd in Maastricht, zal geen grote vlucht nemen vanwege het nog steeds geringe percentage zwangerschappen na in-vitrofertilisatie en de beperkte mogelijkheden van betrouwbare laboratoriumanalysen op 1-2 embryonale cellen.

Serumscreening van zwangeren op een lage concentratie aan α -foetoproteïne of met de zogenaamde tripeltest ten behoeve van de prenatale diagnostiek van Down-syndroom wordt, ondanks enkele positieve berichten,²³ door de meeste klinisch genetici en bij prenatale diagnostiek betrokken vrouwenartsen in ons land ongeschikt geacht, evenals in verschillende Noordwest-Europese landen.²⁴ Redenen zijn de geringe sensitiviteit (circa 60%), de nadelen van de 5% fout-positieve uitslagen en de geringe tijdsruimte rond de 18e zwangerschapsweek waarbinnen screeningsresultaten beschikbaar moeten zijn. Zeker met de gedecentraliseerde prenatale zorg in ons land is dit een probleem.²⁵

Veelbelovender voor de prenatale diagnostiek zijn de ontwikkelingen in de ultrageluidsdiagnostiek. Door de verdere verfijning van de technieken zijn steeds meer in- en uitwendige foetale misvormingen waarneembaar in de vroege zwangerschap.^{26, 27} Wel is uit verschillende onderzoeken naar het effect van routine-ultrageluidsonderzoek van zwangeren in de 18e-20e week gebleken dat slechts resultaten te verwachten zijn indien de onderzoekers aan hoge eisen op dit specifieke terrein voldoen.²⁸ Begin 1996 is met de zorgverzekeraars overeenstemming bereikt over de financiering van prenatale echografie bij zwangeren met een verhoogd risico op nakomelingen met een aangeboren misvorming. Ook worden zwangeren bij wie elders een echografische afwijking wordt vermoed voor nader ultrageluidsonderzoek

naar een academisch centrum verwezen. In 1996 werden in totaal bijna 9000 van dergelijke ultrageluidsonderzoeken verricht waarbij in de eerstgenoemde categorie bij 4-5% van de zwangeren een afwijking werd geconstateerd, terwijl bij door vrouwenartsen verwezen zwangeren in 40-50% van de gevallen het vermoeden van een afwijking kon worden bevestigd.

Door sommigen is de vrees geuit dat met het voortschrijden van de technische mogelijkheden zowel van het ultrageluidsonderzoek als de DNA-diagnostiek foetale afwijkingen van steeds minder ernstige aard aanleiding zouden zijn voor het afbreken van de zwangerschap; in dit verband is zelfs een lijst voorgesteld met afwijkingen die voldoende ernstig zouden zijn om prenataal onderzoek te rechtvaardigen. De Gezondheidsraad heeft indertijd deze suggestie van de hand gewezen.²⁰ Een dergelijke lijst is praktisch onmogelijk omdat er vele duizenden aangeboren en erfelijke aandoeningen zijn, waarbinnen vaak nog klinische heterogeniteit bestaat. Bovendien zou het geen recht doen aan de reeds eerder genoemde verscheidenheid in perceptie van de ernst van een afwijking en van de grootte van een risico door echt)paren met een verschillende achtergrond en leefsituatie. In de praktijk blijkt bovendien dat zwangeren en hun partners heel goed zelf kunnen beslissen of zij prenataal onderzoek wensen en zo ja, of zij in geval van een geconstateerde foetale afwijking hun zwangerschap willen afbreken. Het percentage zwangeren dat tot abortus besluit, neemt toe met de gepercipieerde ernst van de afwijking, zoals blijkt uit gegevens van prenataal chromosoomonderzoek (tabel 2) en zoals eerder is vastgesteld bij een risico op lichte en ernstige vormen van hemofilie.²⁹

DE POSITIE VAN DE KLINISCH GENETICUS

De snelle ontwikkelingen in het erfelijkheidsonderzoek zullen in de nabije toekomst vele nieuwe perspectieven bieden voor klinische en paraklinische disciplines. Dit vereist herbezinning op de (toekomstige) positie van de klinisch geneticus.

Gedurende de 10-jarige periode dat de klinische genetica als medisch specialisme is erkend, heeft tijdens de 4-jarige opleiding veel nadruk gelegen op dysmorfologie en genetische counseling en volgden de assistent-geneeskundigen daarnaast stages in verschillende laboratoria voor diagnostiek van aangeboren en erfelijke aandoeningen en soms in andere klinische afdelingen, meestal kindergeneeskunde of neurologie. Op dit ogenblik zijn er circa 60 erkende klinisch genetici en kinderartsen met deze kwalificatie werkzaam en zijn er 20 assistent-geneeskundigen in opleiding.³⁰ Een hoog percentage van de jonge klinisch genetici en assistent-geneeskundigen is vrouw en werkt in deeltijd. In afwachting van een behoefteveraming heeft de beroepsvereniging Vereniging Klinische Genetica Nederland in overleg met het Consilium eind 1996 een tijdelijk moratorium op de opleiding afgekondigd.

Dit lijkt haaks te staan op de snelle technische ontwikkelingen in het erfelijkheidsonderzoek. Op grond van thans bekende en nog te identificeren genetische ri-

TABEL 2. Aard van de prenataal gediagnosticeerde foetale chromosoomafwijking en beslissing tot abortus in het klinisch-genetisch centrum Rotterdam (1988-1994)*

type chromosoomafwijking	aantal prenatale diagnosen		aantal (%) afgebroken zwangerschappen na	
	chorionbiopsie	vruchtwaterpunctie	chorionbiopsie	vruchtwaterpunctie
47,XXX	5	4	0	0
47,XXX	2	6	1 (50)	3 (50)
mozaïcisme voor geslachtschromosomale afwijking	13	6	4 (31)	5 (80)
45,X (Turner-syndroom)	13	14	9 (69)	12 (86)
47,XXY (Klinefelter-syndroom)	8	12	6 (75)	9 (75)
trisomie 21 (Down-syndroom)	83	54	80 (96)	48 (89)

*Gegevens verzameld door dr.F.Los en R.J.H.Galjaard, afdeling Klinische Genetica, Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt.

sicofactoren kan de komende jaren tenminste een verdubbeling van het aantal diagnostische DNA-analysen worden verwacht. Een deel daarvan zal somatische mutaties betreffen, die binnen de pathologie, hemato-oncologie, immunologie of klinische chemie kunnen worden onderzocht.

Een aanzienlijk deel van de toekomstige DNA-analysen zal echter betrekking hebben op via de kiembaan overervende mutaties. Dergelijke analyses zullen bij voorkeur in of in nauwe samenwerking met de KGC's moeten worden uitgevoerd, omdat daar de benodigde expertise bestaat op het terrein van interpretatie van genetische afwijkingen, familieonderzoek en genetische counseling. De zorg voor de indexpatiënt en voor eventuele follow-up en preventieve maatregelen bij bewezen risicodragers berust uiteraard bij de betrokken specialist.

Om in de toekomst optimale zorg en preventie te bereiken, zullen nieuwe samenwerkingsstructuren moeten worden gecreëerd. Daarbij zouden er meer gezamenlijke poliklinieken en onderzoeksprojecten moeten komen van KGC's en verschillende klinische disciplines. Het is echter ook denkbaar dat grote klinische afdelingen, die veel met erfelijke aspecten van hun vakgebied te maken krijgen, zelf klinisch genetici in hun staf opnemen. Voor de hand liggende afdelingen zijn oncologische centra en afdelingen Verloskunde en Gynaecologie, waar naast de invasieve prenatale diagnostiek het ultrageluidsonderzoek en de infertiliteitsbehandeling steeds vaker klinisch-genetische expertise vereisen. Hetzelfde geldt voor academische afdelingen voor interne geneeskunde, kindergeneeskunde en neurologie, uiteraard mede op grond van hun specifieke zwaartepunten.

In de komende jaren zal ook een heroverweging moeten plaatsvinden van de nu nog gebrekkige samenwerking tussen KGC's en de eerstelijnsgezondheidszorg.³⁰ Vooral aan het familieonderzoek en de voorlichting over genetische risico's voor vaker voorkomende aandoeningen kan de huisarts een bijdrage leveren. De toekomstige genetisch assistenten kunnen mogelijk een verbinding vormen tussen de eerste lijn en de KGC's.

Hoe de toekomstige samenwerkingsverbanden er ook uit zullen zien, de huidige afdelingen Klinische Genetica zullen hard nodig zijn voor de vertaling van het funda-

menteel celbiologisch en moleculair genetisch onderzoek naar de kliniek, de opleiding van klinisch genetici, genetisch assistenten en van medici uit andere disciplines en uiteraard voor de patiëntenzorg. Voor de toekomstige positie van de klinisch geneticus is het essentieel dat de opleiding wordt aangepast aan de eisen van straks en dat het werkterrein niet wordt beperkt tot erfelijkheidsadviesing in het isolement van de spreekkamer. Naast functies als genetisch counselor in de eigen afdeling is er voor klinisch genetici plaats in laboratoria voor diagnostiek van aangeboren en erfelijke aandoeningen, als staflid van grote klinische disciplines en in functies bij epidemiologisch en beleidsmatig onderzoek. Tot slot zou naar Amerikaans voorbeeld de te scherpe scheiding tussen patiëntenzorg en wetenschappelijk onderzoek moeten worden doorbroken. Pas dan zal de klinische genetica op termijn een levensvatbare discipline zijn en wachten de klinisch genetici grote uitdagingen op een breed gebied van het medisch-biologisch onderzoek en de gezondheidszorg.

ABSTRACT

Clinical genetics in the Netherlands. II. Genetic counseling and prenatal diagnostics

– The main feature of clinical genetics is the involvement of close relatives in the diagnostics of a hereditary disorder, and the possible consequences of the findings for future generations.

– Complex genetic counseling is required in cases with different, possibly hereditary disorders or congenital anomalies in the family or by a syndrome with variable risks of recurrence, depending on the exact nature of the disorder; also the difficult, often emotionally charged choices with which counselees are faced demands the expertise of a clinical genetic centre.

– Results of follow-up studies after genetic counseling show that experience with a handicap or disease in the own environment and the presence of healthy issue are the main determinants for the decision about reproduction of persons with an enhanced genetic risk who request counseling.

– Because of the great variety in perception of risks and of the severity of a disorder, and because of the marked clinical heterogeneity, rigid legislation should be avoided in the field of prenatal diagnosis.

– In the future, the training of the clinical geneticist has to be adapted to the rapid progress in human genetics. Increasingly,

the clinical geneticist will function in collaboration with other disciplines such as oncology, obstetrics and gynaecology, paediatrics and neurology; in connection with family testing and counseling, there will also be more collaboration with primary health care.

LITERATUUR

- 1 Rimoin DL, Connors JM, Pyeritz RE, editors. Principles and practice of medical genetics. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996.
- 2 Harper PS. Practical genetic counselling. 4th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1993.
- 3 POSSUM (Pictures of standard syndromes and undiagnosed malformations) version 4.51. The Murdoch Institute for Research into Birth Defects. Melbourne: Royal Children's Hospital, 1996.
- 4 Buyse ML, editor. Birth defects encyclopedia. Denver: Center for Birth Defects Information Services, 1990.
- 5 Winter RM, Baraitser M. Multiple congenital anomalies. Londen: Chapman & Hall, 1991.
- 6 Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1997.
- 7 Thorogood P, editor. Embryos, genes and birth defects. Chichester: Wiley, 1997.
- 8 Belloni E, Muenke M, Roessler E, Traverso G, Siegel-Bartelt J, Frumkin A, et al. Identification of Sonic hedgehog as a candidate gene responsible for holoprosencephaly. *Nat Genet* 1996;14:353-6.
- 9 Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, Jay P, Berta P, Scherer SW, et al. Mutations in the human Sonic Hedgehog gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 1996;14:357-60.
- 10 Kessler S, Levine EK. Psychological aspects of genetic counseling. IV. The subjective assessment of probability. *Am J Med Genet* 1987;28:361-70.
- 11 Frets PG, Duivenvoorden HJ, Verhage F, Niermeijer MF, Berge SMM van de, Galjaard H. Factors influencing the reproductive decision after genetic counseling. *Am J Med Genet* 1990;35:496-502.
- 12 Emery AEM, Pullen IM. Psychological aspects of genetic counseling. New York: Academic Press, 1984.
- 13 Kaback MM, Zippin P, Boyd R, Cantor N, Lewiston SB, Davi R, et al. Attitudes toward prenatal diagnosis of cystic fibrosis among parents of affected children. In: Lawson D, editor. Cystic fibrosis: horizons. Chichester: Wiley, 1984:16-28.
- 14 Haar BGA ter. Zeven jaar erfelijkheidsadviesing. Een evaluatie van de erfelijkheidsadviezen aan ouders van een kind met het syndroom van Down. *Huisarts Wet* 1982;25:94-8.
- 15 Tibben A. What is knowledge but grieving? On psychological effects of presymptomatic DNA testing for Huntington's disease [proefschrift]. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1993.
- 16 Marteau T, Richards M. The troubled helix. Social and psychological implications of the new human genetics. New York: Cambridge University Press, 1996.
- 17 Evers-Kiebooms G, Decruyenaere M, Fryns JP, Demyttenaere K. Psychological consequences of presymptomatic testing for Huntington's disease [letter]. *Lancet* 1997;349:808.
- 18 Dudok de Wit AC. To know or not to know. The psychological implications of presymptomatic DNA testing for autosomal dominant inheritable late onset disorders [proefschrift]. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1997.
- 19 Niermeijer MF. Klinische genetica in de geneeskundige praktijk van 1997. In: Es JC van, Keeman JN, Leeuw PW de, Verstraete M, redacteuren. Het medisch jaar. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1996:341-9.
- 20 Gezondheidsraad. Advies erfelijkheid: wetenschap en maatschappij. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1989.
- 21 Wert GMWR de. Predictief testen op p53-mutaties: ethische overwegingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:1350-3.
- 22 Thomassen-Brepols L. Psychosociale aspecten van prenatale diagnostiek [proefschrift]. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1985.
- 23 Kornman LH, Beekhuis JR, Mantingh A, Morssink LP. Serumscreening op foetaal Down-syndroom bij zwangeren met een leeftijdsindicatie voor prenatale diagnostiek: minder amniocentesen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:1840-9.
- 24 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Serumscreening naar neuraalbuisdefect en Down-syndroom. Standpunt nr 6. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 1997.
- 25 Gezondheidsraad. Advies neuraalbuisdefecten. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1988.
- 26 Chitty LS. Ultrasound screening for fetal abnormalities. *Prenat Diagn* 1995;15:1241-57.
- 27 Wladimiroff JW, Pilu G. Ultrasound and the fetal heart. In: Kurjak A, series editor. Progress in obstetric and gynecological sonography series. New York: Parthenon, 1996.
- 28 Wildschut HJJ, Weiner CP, Peters TJ, editors. When to screen in obstetrics and gynecology. Philadelphia: Saunders, 1996.
- 29 Varekamp I, Suurmeijer TP, Brocker-Vriends AH, Dijk H van, Smit C, Rosendaal FR, et al. Carrier testing and prenatal diagnosis for hemophilia: experiences and attitudes of 549 potential and obligate carriers. *Am J Med Genet* 1990;37:147-54.
- 30 Beemer FA. Van poortwachter tot Mendel [inaugurele rede Universiteit Utrecht]. Utrecht: Bunge, 1997.

Aanvaard op 23 oktober 1997

Bladvulling

Immuniteit tegen influenza

Immuniteit tegen influenza kan volgens DELIUS en KOLLE niet worden tot stand gebracht. Deze onderzoekers kweekten de influenza-bacillen uit sputum in agar met bloed of in alk. bouillon waarbij ze duivenbloed hadden gevoegd en daaruit door bevruchting het haemoglobine opgelost. Met die culturen werden dieren vooral cavia 'geïnfecteerd' maar het komt Ref. voor, dat van die infectie weinig is terecht gekomen. Wel volgde na injectie in het peritoneum peritonitis en vermenigvuldigde de bacillen zich in het exsudaat, doch als de dieren onder verschijnselen van groote spierzwakte en hypothermie waren gestorven werden nergens anders dan in de buikholte bacillen gevonden. Dit zou men nu nog een lokale infectie kunnen noemen, maar bij injectie van culturen onder de huid of in een vena volgde in het geheel geen vermenigvuldiging en stierven de dieren aan intoxicatie door de bacterie-lichamen. Dat hier in het geheel geen infectieproces bestond volgt ook daaruit, dat intraveneus veel meer bacillen moesten worden ingespoten dan bij intraperitoneale infectie noodig waren om den dood te veroorzaken.

Schrijvers hebben nu na injectie van influenza-culturen bij cavia's en ook bij andere dieren noch het tot stand komen van immuniteit noch de aanwezigheid in het bloed van antitoxinen kunnen aantonen. Deze laatste vonden ze ook niet in het bloed van reconvalescenten of van gezonde mensen bij wie doode influenza-bacillen waren ingespoten. Ze komen dus tot het voor alle 'Serumfanatiker' (sic) belangrijke resultaat, dat er geen immuniteit tegen influenza bestaat, een resultaat, dat waar ze de infectie-ziekte niet vermochten te veroorzaken, Ref. problematisch voorkomt. Vooral is dit het geval omdat Schrijvers vermelden dat bij dieren waar opklimmende giften van virulente culturen werden ingespoten, een paar maanden lang grotere giften dan de toxische werden verdragen. Hierin zien Schr. echter daarom geen specifiek verschijnsel omdat zoodanige dieren ook van cholera-bacillen grotere doses dan de toxische verdroegen en omgekeerd dieren die met opklimmende giften cholera-bacillen waren ingespoten, meer dan de toxische dose influenza-bacillen; maar het zou voor discussie vatbaar zijn of immuniteit zoo specifiek moet zijn; ook ROUX denkt daar immers anders over.

(Ned Tijdschr Geneesk 1897;41I:923-4.)