

Richtlijn Counseling bij genoombrede detectie van chromosoomveranderingen (CNV) middels array of NGS diagnostiek

INITIATIEF

Vereniging Klinische Genetica Nederland

IN SAMENWERKING MET

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Beroepsvereniging van Professionals in Sociaal Werk

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties

Centre for Genome Diagnostics

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

1 **Colofon**

2 RICHTLIJN COUNSELING BIJ GENOOMBREDE DETECTIE VAN CHROMOSOOMVERANDERINGEN
3 (CNV) MIDDELS ARRAY OF NGS DIAGNOSTIEK

4 ©2016

5 Vereniging Klinische Genetica Nederland

6 Postbus 2296 3500 GG UTRECHT

7 030-6868769 / 0183-646329

8 secretariaat@vkgn.org

9 vkgn.org

43 Alle rechten voorbehouden.

44 De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd
45 gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch,
46 mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande
47 toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk
48 of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

1	Inhoudsopgave	
2		
3		
4	Samenstelling van de werkgroep	4
5	Afkortingenlijst	5
6	Samenvatting.....	6
7	Hoofdstuk 1 Algemene inleiding	12
8	Hoofdstuk 2 Verantwoording	18
9	Hoofdstuk 3 Prenatale indicaties	22
10	Hoofdstuk 4 Postnatale indicaties.....	27
11	Hoofdstuk 5 Aanvragers	36
12	Hoofdstuk 6 Mogelijke uitkomsten en rapportage door het laboratorium.....	38
13	Hoofdstuk 7 Prenatale counseling	47
14	7.1 Pre-test counseling.....	47
15	7.2 Post-test counseling.....	53
16	Hoofdstuk 8 Postnatale counseling.....	57
17	8.1 Pre-test counseling.....	57
18	8.2 Post-test counseling.....	62
19	Hoofdstuk 9 Follow-up en beleid rondom hernieuwd contact.....	66
20	Bijlage 1 Zoekverantwoording.....	69
21	Bijlage 2 Knelpunten.....	71
22	Bijlage 3 Kennislacunes	75
23	Bijlage 4 Indicatoren.....	77
24	Bijlage 5 Implementatieplan	82
25	Bijlage 6 Belangenverklaringen	90
26		

1 Samenstelling van de werkgroep

4 Werkgroep

- 5 – Prof. dr. C.M.A. van Ravenswaaij-Arts, klinisch geneticus, Universitair Medisch Centrum
- 6 Groningen (voorzitter)
- 7 – Drs. J.J.T. van Harssel, klinisch geneticus, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- 8 – Drs. J.S. Klein Wassink-Ruiter, klinisch geneticus, Universitair Medisch Centrum Groningen
- 9 – Dr. M. Kriek, klinisch geneticus, Leids Universitair Medisch Centrum
- 10 – Dr. P. Lakeman, klinisch geneticus, Academisch Medisch Centrum
- 11 – Dr. S. Verhoef, klinisch geneticus, Antoni van Leeuwenhoek
- 12 – Dr. M. Vreeburg, klinisch geneticus, Maastricht Universitair Medisch Centrum
- 13 – Dr. L.B.A. de Vries, klinisch geneticus, Radboud universitair medisch centrum
- 14 – Dr. M.W. Wessels, klinisch geneticus, Erasmus MC
- 15 – Dr. P.J.G. Zwijnenburg, klinisch geneticus, VU medisch centrum
- 16 – Dr. T. Dijkhuizen, laboratoriumsPECIALIST klinische genetica, Universitair Medisch Centrum
- 17 Groningen
- 18 – Dr. R. Pfundt, laboratoriumsPECIALIST klinische genetica, Radboud universitair medisch
- 19 centrum

21 Klankbordgroep

- 22 – Drs. A.M. Blom, maatschappelijk werker, Academisch Medisch Centrum
- 23 – Dr. I.F.M. de Coo, (kinder)neuroloog, Erasmus MC
- 24 – Dr. A.B.C. Coumans, gynaecoloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum
- 25 – Drs. M.E. Doornbos, kinderarts, Albert Schweitzer Ziekenhuis
- 26 – Dr. C. Oosterwijk, directeur, Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties
- 27 – Dr. E. Pajkrt, gynaecoloog, Academisch Medisch Centrum
- 28 – Prof. mr. J.G. Sijmons, advocaat Nysingh Advocaten en hoogleraar Gezondheidsrecht,
- 29 Universiteit Utrecht
- 30 – Dr. Ir. T. Vrijenhoek, programmacoördinator, Centre for Genome Diagnostics
- 31 – Prof. dr. G.M.W.R. de Wert, hoogleraar biomedische ethiek, Universiteit Maastricht

33 Met ondersteuning van:

- 34 – N.F. Bullock, secretaresse, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- 35 – S.K. Josso, secretaresse, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- 36 – Dr. N.H.J. van Veen, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- 37 – M.E. Wessels MSc, medisch informatiespecialist, Kennisinstituut van Medisch Specialisten

1 **Afkortingenlijst**

2

CGH	Comparative Genomic Hybridization
CNV	Copy Number Variation
DSD	Disorders of Sex Development
EDTA	Ethyleen Diamine Tetra Azijnzuur
EQA	External Quality Assessments
FISH	Fluorescent In Situ Hybridization
IUGR	Intra-uteriene groeiretardatie
IUVD	Intra-uteriene vruchtdood
MCA	Multiple Congenital Anomalies
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
NGS	Next Generation Sequencing
NIPT	Niet Invasieve Prenatale Test
NT	Nuchal Translucency
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
QF-PCR	Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction
RAD	Rapid Aneuploidie Detectie
ROH	Regions of Homozygosity
SHOX	Short Stature Homeobox
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
THR	Target Height Range
UPD	Uni Parentale Disomie
VKGL	Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek
VKGN	Vereniging Klinische Genetica Nederland
VOUS	Variants Of Unknown Significance

3

4

Samenvatting

Onderstaande is een overzicht van de uitgangsvragen en aanbevelingen per hoofdstuk uit de richtlijn 'Counseling bij genoombrede detectie van chromosoomveranderingen (CNV) middels array of NGS diagnostiek'. Deze richtlijn is bedoeld om de counseling van deze diagnostiek te optimaliseren. In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze context informatie verwezen naar de volledige richtlijn. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf. Bij medische besluitvorming dient rekening te worden gehouden met de omstandigheden en voorkeuren van de patiënt. Behandeling en procedures met betrekking tot de individuele patiënt berusten op wederzijdse communicatie tussen de patiënt, arts en andere zorgverleners.

Aanbevelingen

Prenatale indicaties

Uitgangsvraag: Wanneer is CNV-detectie diagnostiek prenataal geïndiceerd?

Aanbeveling

Overweeg invasieve prenatale CNV-detectie diagnostiek indien er sprake is van:

- echografische afwijkingen, bij voorkeur na een normale uitslag van de *rapid aneuploidie detectie* (RAD) analyse van chromosomen 13, 18, 21, X en Y;
- een eerder geboren kind of een ouder met een bewezen pathogene CNV;
- een ouder met een gebalanceerde chromosoomverandering (translocatie, inversie of insertie), die kan leiden tot een klinisch relevante CNV bij het ongeborn kind.*

**Als een ouder drager is van een Robertsoniaanse translocatie dan kan bij gebruik van SNP-array ook een indicatie verkregen worden van UPD14 of UPD15. Echter een heterodisomie kan hiermee gemist worden, waardoor een moleculaire test bij blijvende verdenking geïndiceerd is.*

Postnatale indicaties

Uitgangsvraag: Wanneer is CNV-detectie diagnostiek postnataal geïndiceerd?

Aanbeveling

Overweeg postnatale CNV-detectie diagnostiek bij:

- verstandelijke beperking (IQ<70) of evidente motore retardatie, al dan niet in combinatie met dysmorphieën en orgaanafwijkingen;
- syndromale of moeilijk behandelbare epilepsie;
- neuropsychiatrische problematiek in combinatie met ontwikkelingsachterstand en/of andere kenmerken;
- een combinatie van aangeboren afwijkingen in meerdere organen;
- een aangeboren afwijking in combinatie met andere problematiek of dysmorphieën;
- geïsoleerde aangeboren orgaanafwijking in de neonatale periode;
- groeistoornissen, zoals een kleine lengte of hemihypertrofie in combinatie met andere klinische kenmerken;
- syndromale of bijzondere presentatie van oncologie;
- dragerschapsonderzoek ouders na vinden van een CNV bij het kind.

Overweeg postnatale CNV-detectie diagnostiek als tweede stap bij de volgende indicaties:

- ambigue genitaal (na snelle chromosomale geslachtsbepaling);
- IUVD (termijn >16 weken)/onverklaarde perinatale sterfte met of zonder MCA.

Bij verdenking op een uniparentale disomie is een op SNPs gebaseerde array (SNP array) obligaant.*

Echter een heterodisomie kan hiermee gemist worden, waardoor een moleculaire test bij blijvende verdenking geïndiceerd is.

Wees terughoudend met het inzetten van CNV-detectie diagnostiek bij patiënten met:

- milde neuropsychiatrische problematiek als enige kenmerk;
- bipolaire stoornissen;
- geïsoleerde bewegingsstoornissen.

Zet geen postnatale CNV-detectie diagnostiek in bij de volgende indicaties:

- aandoeningen waarvoor gerichte DNA-analyse noodzakelijk/mogelijk is;
- herhaalde miskramen (gebruik hiervoor conventionele karyotypering, vanwege vraagstelling translocatie/inversie/insertie);
- verdenking op geslachtschromosomale afwijking (gebruik hiervoor karyotypering en FISH vanwege mogelijk mozaïcisme);
- spoed bij vraagstelling trisomie 13, 18, 21 (gebruik hiervoor een gerichte snelle test; RAD of FISH);
- uitsluiten gebalanceerde translocatie/insertie bij ouders als oorzaak van de pathogene CNV bij het kind (gebruik hiervoor karyotypering of FISH).

Aanvragers

Uitgangsvraag: Wie vragen CNV-detectie diagnostiek aan?

Aanbeveling

Aanvragers van CNV-detectie diagnostiek moeten bevoegd en bekwaam zijn voor het aanvragen. Dit houdt in dat aanvragers weten:

- wat de mogelijkheden en beperkingen van CNV-detectie diagnostiek zijn;
- hoe ze de patiënt (en/of zijn wettelijke vertegenwoordigers) kunnen informeren over de voor- en nadelen van de test en begeleiden in het maken van een geïnformeerde keuze;
- wat het ethische en juridisch kader is;
- wanneer een klinisch geneticus geraadpleegd dient te worden.

Mogelijke uitkomsten van CNV-detectie diagnostiek en rapportage door het laboratorium

Uitgangsvraag: Wat zijn mogelijke uitkomsten van CNV-detectie diagnostiek, al dan niet in relatie tot de kliniek van de patiënt, en welke uitkomsten worden in de uitslag vermeld?

Aanbeveling

Vermeld als aanvrager altijd het klinisch beeld op de aanvraag voor CNV-detectie diagnostiek volgens het door het laboratorium aangegeven format. Zonder klinische gegevens mag het laboratorium een aanvraag weigeren en verzoeken eerst deze gegevens aan te leveren.

Het laboratorium legt zo nodig nevenbevindingen voor aan een daarvoor ingestelde commissie.

Het laboratorium vermeldt de volgende uitkomsten in de CNV-detectie uitslag:

- alle gedetecteerde kopie nummer varianten (CNVs) die binnen de gerapporteerde resolutie van de gebruikte techniek vallen en die niet kunnen worden afgedaan als normale (waarschijnlijk) onschuldige genoom variatie. De in de CNV gelegen OMIM-ziektegerelateerde genen dienen vermeld te worden;
- de te rapporteren CNVs betreffen evidente pathogene afwijkingen, potentieel pathogene afwijkingen en varianten met een (nog) onduidelijke klinische relevantie. Deze CNVs dienen te zijn voorzien van informatie/interpretatie;
- indien gebruik wordt gemaakt van een techniek met SNP informatie, dient tevens in de uitslag melding te worden gemaakt van een verdenking (vermoeden) op consanguiniteit of uniparentale disomie.
- Bij het vaststellen van een uniparentale disomie, dient het laboratorium te adviseren om aanvullend FISH onderzoek te laten verrichten om een laaggradige mozaiek aneuploidie van het betreffende chromosoom te onderzoeken. Hierbij kunnen tevens andere weefsels dan bloed worden onderzocht.

Prenatale counseling

Pre-test counseling

Uitgangsvraag: Wat dient besproken te worden tijdens de pre-test counseling voorafgaande aan het prenataal inzetten van CNV-detectie diagnostiek?

Aanbeveling

Bespreek (bij aanvraag van prenatale CNV-detectie diagnostiek) tijdens de pre-test counseling de volgende aspecten met de zwangere (en haar partner):

- doel van het onderzoek;
- methode van het onderzoek;
- de mogelijke uitkomsten (normaal, afwijkend en mogelijke nevenbevindingen) en de consequenties hiervan voor het vervolg (beleid / medisch traject);
- eventuele consequenties van de mogelijke uitkomst van CNV-detectie diagnostiek voor de gezondheid van de zwangere en/of partner (en hun familieleden) en zo nodig de bijbehorende ethische dilemma's;
- termijn van de uitslag en hoe de uitslag wordt gecommuniceerd;
- de wettelijk toegestane termijn voor zwangerschapsbeëindiging;
- de keuze om af te zien van de test.

Bied, waar nodig, de mogelijkheid van psychosociale begeleiding en/of genetische counseling.

Geef de zwangere (en haar partner) voldoende tijd om te beslissen wel of geen CNV-detectie diagnostiek te laten verrichten.

Documenteer het besluit van de zwangere (en haar partner).

Geef na afloop van de pre-test counseling schriftelijke informatie over CNV-detectie diagnostiek mee aan de zwangere (en haar partner), inclusief contactgegevens.

Indien de zwangere (en haar partner) besluit tot CNV-detectie diagnostiek, laat dan bij voorkeur

direct bloed van de zwangere (en haar partner) prikken en inzenden.

Post-test counseling

Uitgangsvraag: Wat dient besproken te worden tijdens de post-test counseling nadat prenataal CNV-detectie diagnostiek is verricht?

Aanbeveling

Bespreek bij een normale uitslag, bij indicatie echoafwijkingen, met de zwangere (en haar partner) dat er geen aanwijzingen zijn gevonden voor een genetische oorzaak, maar dat dit met de gebruikte methode van CNV-detectie diagnostiek ook niet (volledig) is uitgesloten.

Bespreek bij een normale uitslag, bij indicatie familiale afwijking*, met de zwangere (en haar partner) dat er geen afwijkingen zijn gevonden, maar dat elke zwangerschap risico's heeft en dat deze niet allemaal zijn uit te sluiten met de gebruikte test.

**dat wil zeggen indicatie parentale translocatie/inversie/insertie of familiale CNV*

Bespreek, bij een afwijkende uitslag (duidelijke pathogene bevindingen) de betekenis ervan met de zwangere (en haar partner).

Bespreek bij een nevenbevinding met mogelijke belangrijke consequenties voor de gezondheid van het toekomstige kind, henzelf of familieleden, de betekenis ervan met de zwangere (en haar partner). Het gaat hierbij in de regel om late-onset aandoeningen mét handelingsopties.

Bespreek, indien gewenst, met ouders de mogelijkheid van een zwangerschapsafbreking als er afwijkende uitslagen vóór een zwangerschapstermijn van 24 weken beschikbaar zijn. Hierbij moet zoveel mogelijk rekening gehouden worden met de wettelijke bedenktijd van 5 dagen.

Bied, waar nodig, de mogelijkheid van psychosociale begeleiding en/of genetische counseling aan de zwangere (en haar partner).

Indien de aanvrager zich onvoldoende bekwaam voelt om alle aspecten van de uitslag te bespreken met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers), dient een klinisch geneticus te worden betrokken.

Verwijzing naar een klinisch geneticus dient in ieder geval plaats te vinden bij een niet-normale uitslag.

Zorg ervoor dat, in ieder geval bij een afwijkende uitslag, de zwangere (en haar partner) een schriftelijk verslag ontvangt van de aanvrager of klinisch geneticus.

Maak hierin duidelijke afspraken over follow-up en hernieuwd contact, met name bij CNVs met een (nog) onduidelijke klinische relevantie.

Postnatale counseling

Pre-test counseling

Uitgangsvraag: Wat dient besproken te worden tijdens de pre-test counseling voorafgaande aan het postnataal inzetten van CNV-detectie diagnostiek?

1 **Aanbeveling**

Bespreek (bij aanvraag van postnatale CNV-detectie diagnostiek) tijdens de pre-test counseling de volgende aspecten met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers):

- doel van het onderzoek;
- methode van het onderzoek;
- de mogelijke uitkomsten (normaal, (mogelijk) afwijkend en mogelijke nevenbevindingen) en de consequenties hiervan voor het vervolg (beleid / medisch traject);
- eventuele consequenties van de mogelijke uitkomst van CNV-detectie diagnostiek voor de gezondheid van de patiënt (en diens familieleden) en zo nodig de bijbehorende ethische dilemma's;
- termijn van de uitslag en hoe de uitslag wordt gecommuniceerd;
- de keuze om af te zien van de test.

Bied, waar nodig, de mogelijkheid van psychosociale begeleiding en/of genetische counseling.

Geef de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) voldoende tijd om te beslissen wel of geen CNV-detectie diagnostiek te laten verrichten.

Documenteer het besluit van de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers).

2

Geef na afloop van de pre-test counseling schriftelijke informatie over CNV-detectie diagnostiek mee aan de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers), inclusief contactgegevens.

3

4

5 **Post-test counseling**

6 *Uitgangsvraag: Wat dient besproken te worden tijdens de post-test counseling nadat postnataal*
7 *CNV-detectie diagnostiek is verricht?*

8

9 **Aanbeveling**

Bespreek bij een normale uitslag met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) dat er geen aanwijzingen zijn gevonden voor een genetische oorzaak, maar dat dit met de gebruikte methode van CNV-detectie diagnostiek ook niet (volledig) is uitgesloten.

10

Bespreek bij een afwijkende uitslag (duidelijke pathogene bevindingen, CNVs met een onduidelijke betekenis en/of verminderde penetrantie), de betekenis ervan met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers).

11

Bespreek bij een nevenbevinding met mogelijke belangrijke consequenties voor de gezondheid van henzelf of familieleden, de betekenis ervan met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers). Het gaat hierbij in de regel om aandoeningen mét handelingsopties.

12

Bied, waar nodig, de mogelijkheid van psychosociale begeleiding en/of genetische counseling aan de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers).

13

Indien de aanvrager zich onvoldoende bekwaam voelt om alle aspecten van de uitslag te bespreken met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers), dient een klinisch geneticus of kinderarts erfelijke en aangeboren afwijkingen te worden betrokken. Verwijzing naar een klinisch geneticus dient in ieder geval plaats te vinden bij een niet-normale uitslag (voor o.a. familieonderzoek).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

Zorg ervoor dat, bij in ieder geval een afwijkende uitslag, de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) een schriftelijk verslag ontvangt van de aanvrager of klinisch geneticus. Maak hierin duidelijke afspraken over follow-up en hernieuwd contact, met name bij CNVs met een (nog) onduidelijke klinische relevantie.

Follow-up en beleid rondom hernieuwd contact

Uitgangsvraag: Wat is het follow-up beleid na CNV-detectie diagnostiek?

Aanbeveling

Prenatale follow-up

Adviseer de zwangere vrouw (en haar partner), in geval van een prenataal gedetecteerde CNV met *een vermoeden op mogelijke* klinische consequenties, om enkele maanden na de geboorte van het kind een follow-up afspraak te maken met een klinisch geneticus of een (EEA) kinderarts. Tijdens dit consult zal bepaald worden of er een indicatie is voor vervolgbeleid.

Postnataal hernieuwd contact

Adviseer een patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) bij voorkeur in een afrondende brief, indien geen (duidelijk) oorzakelijke diagnose gesteld kon worden en de kans op een genetische oorzaak substantieel geacht wordt, over twee tot drie jaar opnieuw contact op te nemen met een klinisch geneticus om te informeren naar nieuwe inzichten en onderzoeksmogelijkheden.

Adviseer de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) bij voorkeur in een afrondende brief, in geval van een *de novo* CNV of een CNV met *een vermoeden op mogelijke* klinische consequenties, over twee tot drie jaar contact op te nemen met een klinisch geneticus om te informeren naar nieuwe inzichten en onderzoeksmogelijkheden.

Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Sinds 2008 is het grootste deel van het microscopisch chromosomenonderzoek geleidelijk vervangen door de genoombrede array diagnostiek als methode van eerste keus voor het opsporen van ongebalanceerde chromosomale afwijkingen (zie verderop in dit hoofdstuk voor achtergrondinformatie). Tot op heden zijn er geen kwaliteitscriteria gedefinieerd voor de pre- en post-test counseling. Er zijn bijvoorbeeld geen afspraken over welke chromosomale afwijkingen (kopie-aantal veranderingen, copy number variations, CNVs), vastgesteld met behulp van array of een next generation sequencing (NGS) techniek, wel of niet gecommuniceerd worden naar aanvrager en de patiënt. Ook is er onduidelijkheid over voor welke bevindingen vooraf toestemming aan de patiënt gevraagd moet worden. Het betreft hierbij onder andere de bevindingen die klinisch relevant (kunnen) zijn, maar die geen relatie hebben met de oorspronkelijke diagnostische vraag. Voorbeelden zijn deleties van tumor-suppressor genen of deleties van recessieve genen. In de prenatale setting komen daar tevens de bevindingen bij die een klinisch zeer variabele presentatie hebben, maar de echoscopische afwijkingen bij het ongeboren kind niet kunnen verklaren. Een voorbeeld zijn CNVs die een verhoogde kans geven op ontwikkelingsachterstand, maar ook voor kunnen komen bij personen zonder problemen. Er is bij de beroepsgroep duidelijk behoefte aan een eenduidig beleid. De kwaliteit van zorg en patiëntveiligheid zijn gebaat bij kwaliteitscriteria ten aanzien van pre- en post-test counseling en ten aanzien van informatiemateriaal voor patiënten.

In het op 6 mei 2014 aan de minister aangeboden rapport van de Gezondheidsraad “Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg” staan aanbevelingen, die ook voor deze richtlijn van toepassing zijn [GR Nr. 2014/13]. Deze, in dezelfde periode geschreven, richtlijn sluit in ieder geval aan op de aanbeveling dat beroepsgroepen richtlijnen moeten ontwikkelen voor het omgaan met nevenbevindingen. Waar van toepassing zal in deze richtlijn verwezen worden naar het rapport van de Gezondheidsraad.

Doel van de richtlijn

Het doel van de richtlijn is het definiëren van voorwaarden waaraan de pre- en post-test counseling moet voldoen in zowel de prenatale als postnatale situatie. Omdat zowel aanvragers, klinische omstandigheden en patiëntengroep in beide situaties wezenlijk verschillend zijn, is ervoor gekozen pre- en postnatale situatie apart te behandelen. Niet te vermijden was dat in de betreffende hoofdstukken veel overlap zit. Wij hebben ervoor gekozen dat zo te laten, zodat de hoofdstukken door de gebruikers als een op zichzelf staand hoofdstuk gelezen kunnen worden.

Leeswijzer

In verband met snel veranderende technieken zal in deze richtlijn verder gesproken worden over CNV-detectie diagnostiek (in plaats van microarray diagnostiek), waarbij wordt uitgegaan van een resolutie van tenminste 200kb (Vermeesch, 2012).

In dit hoofdstuk (Algemene inleiding en achtergrondinformatie) geven wij enige beknopte achtergrondinformatie ten aanzien van de plaats van CNV-detectie binnen de algemene diagnostiek, een korte beschrijving van de verschillende vormen van CNV-detectie diagnostiek en enkele technische aspecten.

1 In hoofdstuk 2 (Verantwoording) komen doel, doelgroep en afbakening van de richtlijn aan de
2 orde. Ook wordt de gebruikte werkwijze bij het tot stand komen van de richtlijn besproken.

3
4 Voordat wordt overgegaan tot pre-testcounseling is het belangrijk de indicaties voor CNV-
5 detectie diagnostiek te kennen. In de hoofdstukken 3 (Prenatale indicaties) en 4 (Postnatale
6 indicaties) worden deze gedefinieerd voor respectievelijk de pre- en postnatale situatie.

7
8 In hoofdstuk 5 (Aanvragers) wordt ingegaan op de vraag welke hulpverleners CNV-detectie
9 diagnostiek mogen aanvragen.

10
11 Voor zowel de pre- als de post-test counseling is het belangrijk op de hoogte te zijn van de
12 mogelijke uitkomsten van CNV-detectie diagnostiek. Deze mogelijke uitkomsten worden,
13 inclusief beknopte achtergrondinformatie, omschreven in hoofdstuk 6 (Mogelijke uitkomsten en
14 rapportage door het laboratorium). Hierbij wordt ook de rapportage van deze uitkomsten
15 besproken. Tevens wordt aangegeven wanneer laboratorium en aanvrager dienen te overleggen
16 en wanneer bespreking in een commissie nodig wordt geacht (bij nevenbevindingen). Het gaat
17 hierbij over de communicatie tussen laboratorium en aanvrager. De volgende hoofdstukken
18 gaan over de communicatie tussen aanvrager en patiënt: in hoofdstuk 7 (Prenatale counseling)
19 de prenatale en in hoofdstuk 8 (Postnatale counseling) de postnatale pre- en post-test
20 counseling.

21
22 De snelle toename in kennis over de klinische betekenis van CNVs maakt dat de interpretatie van
23 een uitslag in de loop der tijd kan wijzigen. Daarom is het belangrijk dat er ook afspraken worden
24 gemaakt ten aanzien van het beleid rond follow-up en hernieuwd contact. Deze staan
25 beschreven in hoofdstuk 9 (Follow-up en beleid rondom hernieuwd contact).

26
27 Tot slot heeft de werkgroep knelpunten en kennishiaten geconstateerd (zie bijlagen), die nu en
28 in de toekomst aandacht verdienen. Naar aanleiding van de richtlijn zijn ook
29 kwaliteitsindicatoren geformuleerd (zie bijlage) en wordt er landelijke patiënten informatie
30 ontwikkeld.

31 32 **Achtergrondinformatie**

33 *Plaats van CNV-detectie diagnostiek*

34 Het gebruik van CNV-detectie diagnostiek met een resolutie van tenminste 200 kb (Vermeesch,
35 2012), in plaats van microscopische karyotypering, voor het opsporen van chromosomale
36 veranderingen als oorzaak voor aangeboren afwijkingen, verstandelijke beperking en
37 gedragsstoornissen heeft als belangrijkste voordelen:

- 38 1) het kunnen opsporen van veel kleinere afwijkingen en daarmee het kunnen stellen van
39 meer oorzakelijke diagnoses;
- 40 2) het veel nauwkeuriger kunnen bepalen van de afwijkingen en daarmee het beter kunnen
41 counselen van families.

42
43 Bijkomende voordelen zijn het beter kunnen automatiseren en vaststellen van de kwaliteit van
44 het onderzoek. Door de meer objectieve karakterisering – het meten van relatieve
45 hoeveelheden stukjes DNA ten opzichte van het visueel beoordelen van een microscopische
46 opname – kunnen de bevindingen makkelijker onderling vergeleken worden. Door de
47 beschikbaarheid van internationale databases neemt de kennis over de betekenis van kleine
48 chromosomale afwijkingen, gedetecteerd als CNVs snel toe.

De meest gebruikte technieken voor CNV-detectie diagnostiek zijn op dit moment oligonucleotide array-CGH en SNP-array. Afwijkingen die niet met de array kunnen worden aangetoond zijn gebalanceerde chromosoomafwijkingen en laag-gradige mozaïeken. Hiervoor is respectievelijk microscopische karyotypering en FISH-onderzoek nodig. Ook afwijkingen onder de resolutiegrens (variërend per array-platform) en puntmutaties zijn niet met array op te sporen. De geëigende technieken hiervoor zijn MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) en DNA sequencing. Voor andere afwijkingen geldt dat ze wel met een SNP-array, maar niet met een oligo-array aan te tonen zijn: triploidie en uniparentale disomie gebaseerd op heterodisomie. Voor een overzicht van de genetische afwijkingen die niet met array kunnen worden opgespoord zie het addendum bij dit hoofdstuk.

De laatste jaren zijn ook NGS technieken beschikbaar gekomen voor CNV-detectie. Deze richtlijn omschrijft het counselingbeleid rondom CNV-detectie diagnostiek, hieronder vallen dus array-diagnostiek en CNV-detectie middels NGS-technieken. Met NGS-technieken kunnen tevens puntmutaties worden opgespoord, maar dat valt buiten deze richtlijn.

Vormen van CNV-detectie diagnostiek

CNVs kunnen gedetecteerd worden middels array-diagnostiek en genoombrede NGS technieken. Afhankelijk van het gebruikte type array-platform wordt wel (SNP-array) of geen (array-CGH) haplotype-informatie verkregen. Haplotype-informatie kan een indicatie geven voor uniparentale disomie (UPD) en consanguiniteit. Indien ook de ouders worden onderzocht, kan tevens de parentale herkomst van de novo CNVs met SNP-array worden bepaald. Als nevenbevinding kan non-paterniteit worden vastgesteld.

Array-CGH

Bij array-based comparative genomic hybridization (array-CGH) wordt het DNA van een patiënt vergeleken met dat van gezonde personen. Verspreid over het hele genoom worden hiervoor tien- tot honderdduizenden meetpunten (kleine stukjes DNA = oligonucleotiden, probes) bekeken. Door het kwantitatief vergelijken van fluorescent gelabeld DNA van een patiënt, met fluorescent gelabeld DNA van gezonde controle personen, kan voor elk meetpunt (oligonucleotide/probe) bepaald worden of bij de patiënt het normale aantal kopieën aanwezig is. Als er één of meer kopieën te weinig (bij een deletie/loss) of te veel (bij een duplicatie/gain) zijn in het genomisch materiaal van de patiënt, dan leidt dit tot een respectievelijk verlaagd of verhoogd signaal van de betreffende array probes ten opzichte van de controle (Zwijnenburg, 2014).

SNP-array

Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) zijn (onschuldige) variaties in het genoom die steeds een enkele nucleotide betreffen en die kunnen verschillen tussen individuen. Bij SNP-arrays wordt een identieke procedure gehanteerd als bij de hierboven beschreven array-CGH. Vele honderdduizenden SNP probes bepalen de relatieve kopie aantallen van een patiënt ten opzichte van gezonde controles door het vergelijken van signalen, waardoor deleties en duplicaties kunnen worden opgespoord. Bij een SNP-array zijn de array probes echter zo gekozen dat er naast de informatie over de relatieve hoeveelheid DNA materiaal, ook informatie gegeven wordt over de SNP op deze positie. Op deze manier worden tienduizenden tot vele honderdduizenden SNPs verspreid over het genoom getypeerd. Deze SNP-typering (het haplotype) kan gebruikt worden als een interne bevestiging van een vastgestelde CNV, maar belangrijker, behalve deleties en duplicaties kunnen ook zogenaamde homozygote gebieden geïdentificeerd worden. In homozygote regio's wordt bij een grote serie van opeenvolgende

SNPs steeds hetzelfde allel in tweevoud gemeten; op het chromosoom van maternale afkomst zijn de SNPs dan identiek aan de SNPs op het chromosoom van paternale afkomst. Deze homozygote gebieden worden ook wel regions of homozygosity (ROH) genoemd. De identificatie van veel grote gebieden van homozygotie is een aanwijzing voor verwantschap (consanguiniteit) tussen de ouders van de onderzochte patiënt. Homozygote gebieden groter dan >5-10Mb zijn zeer uitzonderlijk bij kinderen van ouders zonder bloedverwantschap (Wang, 2014). Grote ROHs beperkt tot één chromosoom duiden op de mogelijkheid van uniparentale disomie: de herkomst van beide chromosomen van een paar van één ouder. Verder kunnen ROHs richting geven aan verdere diagnostiek bij verdenking op een recessief ziektebeeld. Er zijn hulpmiddelen waarmee in ROH-gebieden gezocht kan worden naar Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) genen, die geassocieerd zijn met een specifiek fenotype (Wierenga, 2013).

Combinatie arrays

De laatste generatie arrays bevatten vaak een combinatie van probes die alleen de kopie aantallen bepalen (copy-number probes) én probes die kopie aantallen en SNP-typeringsinformatie genereren (SNP-probes). Deze combinatie zorgt voor een hoge resolutie met een gelijkmatige genomische dekking én haplotyperings informatie (Zwijnenburg, 2014).

CNV-detectie middels next generation sequencing

CNV-analyse kan ook worden verricht op de data verkregen met genoombrede NGS. Met NGS technieken worden de sequentievorgordes van miljoenen korte stukken DNA bepaald. Hoe vaker een sequentievorgorde van een specifiek DNA fragment wordt bepaald bij een NGS analyse, hoe betrouwbaarder deze data wordt beschouwd. Dit wordt de read-depth (sequentie diepte) genoemd.

Er zijn twee verschillende soorten NGS technieken: de sequentie analyse van kort unieke sequenties (short reads) en de paired-end analyse waarbij de sequentie volgorden worden bepaald aan weerszijden van een groter stuk DNA, waarbij de afstand tussen die gepaarde sequenties bekend is.

CNV-analyse op short-read data is gebaseerd op het vergelijken van de relatieve sequentie diepte ten opzichte van referentie data. In het geval van een chromosomale deletie, zal de relatieve sequentie diepte in de betreffende regio lager zijn ten opzichte van referentie data. Bij een duplicatie zal de relatieve sequentie diepte juist hoger zijn.

CNV-analyse op paired-end data is gebaseerd op het vaststellen van een verandering in de bekende afstand tussen de gepaarde sequenties. Door het meten van de grootte van de afstandsverandering kan worden bepaald welke deletie of duplicatie in het onderzochte DNA monster aanwezig is. Bovendien kunnen in de data van de paired-end analyses chromosomale afwijkingen zoals inserties, inversies of translocaties worden gedetecteerd aangezien dit ook leidt tot een verstoring van de op voorhand verwachte lengte en afstand van de read-pairs.

Technische aspecten CNV-detectie diagnostiek

Aanvragen

Voor deze diagnostiek is DNA nodig. Dit kan uit verschillende weefsels verkregen worden. Meest gebruikt zijn perifeer bloed (EDTA), huid, vruchtwater en chorionvlokken. De aanvrager is verantwoordelijk voor het goed aanleveren van het juiste materiaal, alsmede voor de voor de interpretatie van de uitslag benodigde klinische informatie. Het laboratorium dient hiervoor eenduidige instructies op het aanvraagformulier te plaatsen.

Technische uitvoering

De kwaliteit van het onderzoek is de verantwoordelijkheid van de genetische laboratoria, verenigd in de Vereniging Klinische Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL) en dient minimaal te voldoen aan de internationale richtlijnen die hierover bestaan. Onafhankelijk van het gebruikte platform is de (rapportage)resolutie minimaal 200 kb (Vermeesch, 2012).

Interpretatie van de bevindingen

Ook de interpretatie van de bevindingen is de verantwoordelijkheid van de genetische laboratoria (VKGL), waarbij zij indien nodig klinisch genetici consulteren. Voor de interpretatie zijn klinische gegevens onontbeerlijk. Dit is de verantwoordelijkheid van de aanvrager.

Er zijn diverse publicaties waarin richtlijnen worden gegeven voor de interpretatie (Hehir-Kwa, 2013; Palmer, 2014; Riggs, 2012; Srebniak, 2014) en tevens kan gebruik gemaakt worden van web-based databases (De Leeuw, 2012). Zie verder Hoofdstuk 6 over de mogelijke uitkomsten van CNV-detectie diagnostiek.

Uitslagrapportage

Het uitslagrapport dient te voldoen aan de internationale richtlijn, zoals getoetst middels External Quality Assessments (EQA) en beschreven in een publicatie van Claustres et al. (2014).

Belangrijk punt hierbij is de interpretatie en beschrijving van de gevonden CNVs, alsmede welke CNVs wel en niet in de uitslag dienen te worden vermeld. Uniformiteit in de manier van rapporteren van met name de bevindingen met onduidelijke klinische relevantie is wenselijk en dit heeft de aandacht van de VKGL. Welke bevindingen in de uitslag dienen te komen, is van primair belang voor de pre- en post-test counseling. Wat de aanvrager wil weten, bepaalt mede wat er in de uitslag hoort te komen. In hoofdstuk 6 wordt mede ingegaan op het belang van communicatie tussen laboratorium en aanvrager.

Literatuur

- Claustres M, Kožich V, Dequeker E, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet* 2014;22(2):160-70.
- De Leeuw N, Dijkhuizen T, Hehir-Kwa JY, et al. Diagnostic interpretation of array data using public databases and internet sources. *Hum Mutat* 2012;14. doi: 10.1002/humu.22049. [Epub ahead of print]
- Gezondheidsraad. Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg. Den Haag: 6 mei 2014 [GR Nr. 2014/13].
- Hehir-Kwa JY, Pfundt R, Veltman JA, et al. Pathogenic or not? Assessing the clinical relevance of copy number variants. *Clin Genet* 2013;84(5):415-21.
- Palmer E, Speirs H, Taylor PJ, et al. Changing interpretation of chromosomal microarray over time in a community cohort with intellectual disability. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(2):377-85.
- Riggs ER, Church DM, Hanson K, et al. Towards an evidence-based process for the clinical interpretation of copy number variation. *Clin Genet* 2012;81(5):403-12.
- Srebniak MI, Diderich KE, Govaerts LC, Joosten M, Riedijk S et al. Types of array findings detectable in cytogenetic diagnosis: a proposal for a generic classification. *Eur J Hum Genet*. 2014 Jul;22(7):856-8.
- Vermeesch JR, Brady PD, Sanlaville D, et al. Genome-wide arrays: quality criteria and platforms to be used in routine diagnostics. *Hum Mut* 2012;33(6):906-15.
- Wang JC, Ross L, Mahon LW, et al. Regions of homozygosity identified by oligonucleotide SNP arrays: evaluating the incidence and clinical utility. *Eur J Hum Genet*. 2014. doi: 10.1038/ejhg.2014.153. [Epub ahead of print].
- Wierenga KJ, Jiang Z, Yang AC, et al. A clinical evaluation tool for SNP arrays, especially for autosomal recessive conditions in offspring of consanguineous parents. *Genet Med* 2013;15(5):354-60.
- Zwijnenburg PJG, Lakeman P, Pfundt R, et al. Namens de richtlijncommissie VKGN "Pre- en posttest counseling bij array diagnostiek". Detectie van submicroscopische chromosomale afwijkingen middels array diagnostiek: de meerwaarde en de valkuilen in de prenatale en postnatale diagnostiek. *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde* 2014;82:3-18.

Addendum bij Hoofdstuk 1 Overzicht van genetische afwijkingen die niet met array kunnen worden opgespoord

- gebalanceerde chromosoomherschikkingen:
 - translocaties, inserties, inversies;
- afwijkingen die zo klein dat ze het signaal van onvoldoende naast elkaar gelegen probes beïnvloeden om gedetecteerd te worden (technische resolutie):
 - deleties en duplicaties onder detectiegrens;
- afwijkingen die zo klein zijn dat ze niet boven de door het laboratorium vastgestelde kwaliteitsgrens uit komen (kwaliteitsresolutie):
 - minimaal aantal naast elkaar gelegen SNPs of oligo's met een afwijkende ratio dat reproduceerbaar kan worden vast gesteld;
- laaggradige mozaïeken (deleties/duplicaties):
 - aanwezig in minder dan x% van het aantal cellen in het onderzochte weefsel, waarbij x afhangt van het gebruikte platform en analyse programma¹;
 - weefselspecifieke mozaïcismen (bijvoorbeeld gonodaal mozaïcisme);
- methylatie defecten / afwijkingen (epigenetische veranderingen);
- regions of homozygosity door UPD of consanguiniteit in geval van gebruik oligo-array; echter een heterodisomie kan hiermee gemist worden, waardoor een moleculaire test bij blijvende verdenking geïndiceerd is;
- triploïdie in geval van gebruik oligo-array;
- volledige tetraploïdiën (op oligo- of SNP array);
- single- of oligo-basepaar veranderingen/puntmutaties zoals missense, nonsense, indels / frameshift mutaties;
- aandoeningen als gevolg van repeat-expansie (zoals bij Fragiele X syndroom);
- veranderingen van het mitochondriëel DNA;
- deleties/duplicaties in gebieden waarin kopiën van stukken erfelijk materiaal zitten, LCR (low copy repeat) regio's;

¹ Dit dient door het laboratorium bij de implementatie van het platform vastgelegd te worden en vermeld in elke uitslag.

Hoofdstuk 2 Verantwoording

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 1 februari 2016

Herziening

Uiterlijk in 2020 bepaalt het bestuur van de Vereniging Klinische Genetica Nederland of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Vereniging Klinische Genetica Nederland is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief en autorisatie

Initiatief:

- Vereniging Klinische Genetica Nederland

Geautoriseerd door:

- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Beroepsvereniging van Professionals in Sociaal Werk
- Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties

Doel en doelgroep

Doel

Het doel van deze richtlijn is het komen tot een eenduidig beleid binnen Nederland ten aanzien van de pre- en post-test counseling bij genoombrede CNV-detectie diagnostiek in zowel de prenatale als postnatale setting. Hierbij dienen minimale kwaliteitscriteria geformuleerd te worden voor de counseling, het informed consent en het te gebruiken informatiemateriaal. Op basis van literatuuronderzoek, ethische en juridische overwegingen zullen daarbij landelijke keuzes gemaakt moeten worden waarbij de principes van “niet schaden” en “goed doen” zorgvuldig worden afgewogen, zonder voorbij te gaan aan de autonomie van de patiënt. Uiteindelijk moet het beleid transparant worden voor aanvragers en patiënten.

Afbakening van de richtlijn

De richtlijn betreft de volgende patiëntengroepen:

- prenataal: voornamelijk bij echoafwijkingen. Het gaat hierbij om een toenemend aantal onderzoeken, in 2012 waren dit er ongeveer 2000 (zie hoofdstuk 3 voor prenatale indicaties);
- postnataal: voornamelijk patiënten met aangeboren problemen, ontwikkelingsachterstand en/of gedragsproblemen. Daarnaast patiënten met fertiliteitsproblemen en complexe

aandoeningen (bijvoorbeeld binnen de oncogenetica). Het gaat hierbij om 7500 onderzoeken per jaar (waarvan 25% afwijkende uitslagen) (zie hoofdstuk 4 voor postnatale indicaties).

Buiten deze richtlijn valt:

– tumordiagnostiek voor leukemieën en lymfomen met array technieken;

Bij verhoogde kans op Down syndroom of trisomie 13/18 na eerste trimester screening wordt door sommige centra in plaats van *rapid aneuploidy detection* (RAD) middels MLPA of QF-PCR, laag-resolutie CNV-detectie diagnostiek toegepast. Laag-resolutie diagnostiek valt buiten het kader van deze richtlijn. Op basis van het snel veranderende landschap bij de prenatale screening (o.a. de invoering van de niet-invasieve prenatale test) zal hier in de toekomst mogelijk wel verandering in komen. Landelijk onderzoek hiernaar loopt.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die counseling verrichten bij CNV-detectie diagnostiek.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2013 een werkgroep en klankbordgroep ingesteld. De werkgroep bestond uit vertegenwoordigers van alle klinisch genetische centra en twee laboratoriums specialisten klinische genetica. In de klankbordgroep hadden gynaecologen, een kinderarts, een (kinder)neuroloog en een maatschappelijk werker zitting. De werkgroep leden en klankbordgroep leden zijn door hun beroepsvereniging gemandateerd voor deelname. Daarnaast maakten vertegenwoordigers van de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP) en het Centre for Genome Diagnostics (CGD) alsmede een ethicus en een jurist deel uit van de klankbordgroep. De klankbordgroep heeft gedurende het ontwikkeltraject op verzoek van de werkgroep conceptteksten becommentarieerd.

De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Belangenverklaringen

De leden van de werkgroep en klankbordgroep hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen door middel van reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten. Een overzicht vindt u in de bijlage 'Belangenverklaringen'.

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door een afgevaardigde van de patiëntenvereniging in de klankbordgroep. Gedurende het ontwikkeltraject is advies en feedback gevraagd aan de VSOP als vertegenwoordiger van patiëntenverenigingen. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de patiëntenvereniging.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Er is een implementatieplan opgesteld (zie bijlage 'Implementatieplan').

De richtlijn wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Ook is de richtlijn in te zien vanaf de website van de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl).

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld aan de hand van het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit (www.kwaliteitskoepel.nl). Dit rapport is mede gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) (<http://www.agreetrust.org/>), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is voor de beoordeling van richtlijnen.

Knelpunteninventarisatie

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Tevens zijn er tijdens een invitation conference en schriftelijk knelpunten aangedragen door de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties, de Nederlandse Associatie voor Community Genetics en Public Health Genomics, het College voor Zorgverzekeringen, de Inspectie voor de Gezondheidszorg, de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra, Zorgverzekeraars Nederland en een ethicus. Een overzicht van aangedragen knelpunten is te vinden in de bijlage 'Knelpunten'.

Uitgangsvragen

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld.

Zoeken literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen in Medline (OVID) en in de databases van Guidelines International Network, Trip en van het National Guideline Clearinghouse (USA) en naar systematische reviews via Medline (OVID).

Er werd aanvankelijk aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies. Al snel bleek echter dat de uitgangsvragen zich niet leenden voor het opstellen van PICO vraagstellingen. Er werd per uitgangsvraag voor de onderbouwing wel zoveel mogelijk naar relevante literatuur gezocht. Bij de formulering van de aanbevelingen werd rekening gehouden met de mate waarin wetenschappelijke onderbouwing aanwezig was. De zoekverantwoording is te vinden in de bijlage 'Zoekverantwoording'.

Overwegingen

Voor een aanbeveling zijn ook andere aspecten belangrijk, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische zaken. Voor de overwegingen is gebruik gemaakt van relevante publicaties

1 (onder andere consensus statements, reviews, juridisch kader) en de expertise van de
2 werkgroepleden.

3 4 *Formuleren van aanbevelingen*

5 De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op de beschikbare
6 literatuur en de overwegingen.

7 8 *Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)*

9 Bij de ontwikkeling van de richtlijn is rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle
10 aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie,
11 communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die
12 relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van
13 de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag.

14 15 *Indicatorontwikkeling*

16 Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werden er interne kwaliteitsindicatoren
17 ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Zie bijlage
18 'Indicatoren'.

19 20 *Kennislacunes*

21 Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk
22 onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader/vervolg onderzoek staat in
23 de bijlage 'Kennislacunes'.

24 25 *Commentaar- en autorisatiefase*

26 De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen, de
27 klankbordgroepleden en de genodigden voor de invitational conference voorgelegd voor
28 commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar
29 aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld
30 door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke)
31 verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

32 33 *Juridische betekenis van richtlijnen*

34 Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar bevatten inzichten en aanbevelingen om
35 kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn
36 op 'optimale zorg voor de gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners
37 op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de
38 richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Afwijkingen van
39 de richtlijn dienen altijd beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

Hoofdstuk 3 Prenatale indicaties

Uitgangsvraag

Wanneer is CNV-detectie diagnostiek prenataal geïndiceerd?

Inleiding

CNV-detectie diagnostiek of array-CGH binnen de prenatale diagnostiek vindt meestal plaats middels SNP array en heeft als doel de detectie van (sub) microscopische chromosomale veranderingen (CNVs) bij het ongeborn kind om bijvoorbeeld een diagnostische verklaring te vinden voor echografisch vastgestelde afwijkingen. Deze richtlijn richt zich expliciet op CNV-detectie diagnostiek met een minimale resolutie van 200 kb (Vetro, 2012)

Het doel van prenatale diagnostiek in algemene zin is om:

- a) ouders met een verhoogd (genetisch) risico te informeren over de aan- of afwezigheid van aangeboren, familiale en/of erfelijke aandoeningen;
- b) bij het vaststellen van echoscopische afwijkingen tijdens de zwangerschap zo vroeg en volledig mogelijk informatie te geven over de te verwachten aard, ernst en behandelingsmogelijkheden van de vastgestelde afwijking(en).

Ouders krijgen aldus de gelegenheid om een keuze te maken over het al dan niet voortzetten van de zwangerschap. Als wordt besloten de zwangerschap voort te zetten, kunnen zij zich voorbereiden op de geboorte van een kind met afwijkingen, waarbij afspraken kunnen worden gemaakt over het beleid tijdens de zwangerschap, de baring en na de geboorte van het kind.

Bij prenataal onderzoek wordt onderscheid gemaakt tussen niet-invasief onderzoek en invasief onderzoek.

- Tot de niet-invasieve prenatale testen behoort echo-onderzoek tijdens de zwangerschap (NVOG, 2000), foetale geslachtsbepaling en de niet-invasieve prenatale test (NIPT). NIPT is de niet-invasieve prenatale test op maternaal bloed voor downsyndroom, trisomie 13 en 18 (Schipper, 2014).
- Invasieve prenatale diagnostiek ten behoeve van een klinisch-genetische vraagstelling omvat onderzoek aan materiaal dat is afgenomen van het ongeborn kind, hetzij chorioncellen door middel van een vlokcentest, hetzij amnioncellen door middel van een vruchtwaterpunctie of bloedcellen door middel van een cordocentese.

Binnen de invasieve prenatale diagnostiek kan CNV-detectie diagnostiek ingezet worden om:

1. een diagnostische verklaring aan te tonen voor prenataal echografisch vastgestelde afwijkingen bij het ongeborn kind:
 - a. door middel van het vaststellen van een pathogene (micro)deletie of (micro)uplicatie of het vaststellen van UPD van een regio met bekend imprintingseffect;
 - b. door middel van het vaststellen van homozygote regio's bij het ongeborn kind die kunnen helpen bij de zoektocht naar een eventuele recessieve aandoening (bijvoorbeeld bij consanguine ouders).
2. aan te tonen of er sprake is van een chromosomaal gebalanceerde dan wel ongebalanceerde situatie bij het nageslacht van dragers van een gebalanceerde chromosoomafwijking (translocatie, inversie of insertie).

Tot voor kort was het in de meeste academische centra in Nederland niet standaard om als eerste test CNV-detectie diagnostiek in te zetten bij echografische afwijkingen indien een zwangere kiest voor invasieve prenatale diagnostiek. In het algemeen wordt eerst Rapid Aneuploidie Diagnostiek (RAD) uitgevoerd, middels bijvoorbeeld MLPA of QF-PCR, om na te gaan of bij het ongeborn kind sprake is van trisomie 13, 18 of 21 of een aneuploidie van de geslachtschromosomen. De meeste centra bieden vervolgens als tweede stap standaard array diagnostiek aan. Dit hoofdstuk gaat in op de vraag wanneer in ieder geval CNV-detectie diagnostiek prenataal geïndiceerd is.

Gezien de aard van het onderzoek (er wordt naar het hele genoom gekeken en niet gericht naar een specifieke regio of aandoening) is er een kans van 1 tot 2% op nevenbevindingen (De Jong, 2013). Er moet daarom een zorgvuldige afweging gemaakt worden tussen het nut (de kans op een diagnose) en de negatieve effecten van eventuele nevenbevindingen conform het advies van de Gezondheidsraad omtrent nevenbevindingen in de diagnostiek (Gezondheidsraad, 2014). Indien er (sterke) aanwijzingen zijn voor een specifiek syndroom, kan gerichte DNA-diagnostiek parallel aan de CNV-detectie diagnostiek ingezet worden (i.v.m. tijdsdruk), terwijl in sommige situaties (bv. bij evidente skeletdysplasie) CNV-detectie diagnostiek achterwege kan blijven.

Zoeken en selecteren

Zie Hoofdstuk 2 Zoeken literatuur. Voor deze vraag is er gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies die de opbrengst van CNV-detectie diagnostiek per echoafwijking onderzochten.

Samenvatting literatuur

Hillman et al. (2013) geven een overzicht van onderzoeken waarbij prenatale diagnostiek middels array-CGH wordt vergeleken met klassieke karyotypering bij een structurele echoafwijking. Uit deze meta-analyse van 17 onderzoeken bleek dat met CNV-detectie diagnostiek gemiddeld 10% (95% BI: 7,90-12,50%) extra klinisch relevante bevindingen opgespoord werden ten opzichte van conventioneel chromosomenonderzoek (karyotypering). Er was echter sprake van statistisch significante heterogeniteit tussen de studies ($p < 0,01$).

Wapner et al. (2012) differentieert de resultaten naar indicatie en komt tot de conclusie dat bij de indicatie “echo-afwijking(en)” in 6% van de gevallen prenataal een significante CNV afwijking wordt aangetoond (bij eerder aangetoond normaal karyogram) en in 1,7% van de gevallen blijkt een (potentieel) significante afwijking te worden aangetoond als de indicatie “maternale leeftijd” of “verhoogd risico bij de combinatietest” is, waarvan 0,5% een zeker pathogene bevinding betreft. Hierbij moet worden opgemerkt dat de verwachte opbrengst van de CNV-detectie diagnostiek in de huidige setting iets hoger zal zijn, omdat de CNV detectie diagnostiek niet meer vooraf gegaan wordt door een volledige karyotypering, maar ‘alleen’ door Rapid Aneuploidie Detectie (RAD) van trisomie 13, 18 en 21 of een aneuploidie van de geslachtschromosomen. Microscopische ongebalanceerde chromosoomtranslocaties die voorheen met karyotypering werden vastgesteld, zullen nu met de CNV-detectie diagnostiek worden geïdentificeerd.

In de studie van de Wit et al. (2014) wordt voor enkele echoafwijkingen beschreven wat de opbrengst is van CNV-detectie diagnostiek (de Wit, 2014). Echter, de meeste deletie- en duplicatie syndromen presenteren zich niet met slechts één of meer karakteristieke

1 echoafwijkingen en kunnen vaak zelfs in het geheel geen prenataal zichtbare echoafwijkingen
2 geven (Fruhman, 2010).

5 **Overwegingen**

6 *Indicaties voor prenatale invasieve diagnostiek*

7 In de huidige prenatale zorg wordt in de regel niet direct gekozen voor invasieve prenatale
8 chromosoomdiagnostiek. Uitzondering hierop vormen zwangerschappen waar een sterk
9 verhoogde kans bestaat op een ongebalanceerd chromosomenpatroon door dragerschap van
10 een gebalanceerde chromosoomverandering of bekende pathogene CNV bij één van de
11 aanstaande ouders of bij een eerder kind. Middels niet-invasieve prenatale screening in het
12 eerste trimester van de zwangerschap (zie achtergrondinformatie in addendum bij dit
13 hoofdstuk) en/of structureel echo-onderzoek bij 20 weken zwangerschap, kunnen zwangere
14 vrouwen geïdentificeerd worden voor wie invasieve prenatale diagnostiek geïndiceerd is.

16 Invasieve prenatale diagnostiek wordt in de meeste centra gestart met een gericht RAD
17 onderzoek naar trisomie 13, 18 en 21 en aneuploidieën van de geslachtschromosomen, voordat
18 wordt overgegaan op CNV-detectie diagnostiek. Dit wordt gedaan omdat met RAD de meest
19 voorkomende chromosoomafwijkingen relatief snel gericht worden opgespoord. Dit is dus een
20 relatief snelle vorm van diagnostiek die aansluit bij de aanbeveling van de Gezondheidsraad om
21 zo gericht mogelijke diagnostiek aan te bieden om hiermee de kans op nevenbevindingen te
22 vermijden (Dondorp, 2010; Gezondheidsraad, 2014; Ploem, 2014; van El, 2013).

23 Indien de primaire indicatie voor invasieve diagnostiek een verhoogde kans is op trisomie 13, 18
24 of 21, dan wordt in de meeste centra in Nederland in eerste instantie alleen een gericht RAD
25 onderzoek uitgevoerd. In een aantal centra wordt aansluitend een CNV-detectie onderzoek
26 aangeboden. Sinds kort wordt bij een verhoogde kans op trisomie 13, 18 of 21 na 1^e trimester
27 screening, de zwangere de keus van NIPT of een invasieve test met RAD voor gelegd. Onderzoek
28 naar de positief voorspellende waarde van de NIPT loopt nog en is nog onduidelijk voor
29 afwijkingen anders dan trisomie 21. Met de NIPT is het in theorie technisch mogelijk om ook
30 andere aneuploidieën (dan trisomie 13, 18 en 21) of grotere chromosomale onbalans (> 10Mb)
31 op te sporen. In een aantal centra is ervoor gekozen om hier wel naar te kijken, terwijl andere
32 centra ervoor gekozen hebben alleen naar trisomie 13, 18 en 21 te kijken. Hierdoor is er bij een
33 verhoogd risico op trisomie 13, 18 en 21 bij de eerste trimester screening (combinatietest) geen
34 consensus t.a.v. het vervolgbeleid: enkel RAD of sowieso CNV-detectie bij invasieve diagnostiek.
35 Landelijk onderzoek hiernaar loopt nog.

38 *Indicaties voor prenatale invasieve CNV-detectie diagnostiek*

39 Samengevat zijn er twee groepen indicaties voor prenatale CNV-detectie diagnostiek:

- 40 – een verhoogde kans op een ongebalanceerd chromosomenpatroon door dragerschap van
41 een gebalanceerde chromosoomverandering of bekende pathogene CNV bij één van de
42 aanstaande ouders of bij een eerder kind;
- 43 – het voorkomen van echoafwijkingen bij het ongeboren kind.

44 Het toepassen van CNV-detectie bij de indicatie verhoogde kans op trisomie 13, 18 of 21 als
45 alternatieve keuze voor NIPT is zoals gezegd nog onderwerp van onderzoek.

47 De commissie heeft er expliciet voor gekozen om geen exacte en gedetailleerde lijst op te nemen
48 met echoafwijkingen waarvoor CNV-detectie diagnostiek geïndiceerd is, omdat een dergelijke
49 lijst nooit volledig kan zijn. Voorbeelden van echoafwijkingen waarbij CNV-detectie diagnostiek

overwogen kan worden (na normale RAD) zijn: een verdikte nekplooï (NT $\geq$ 3,5 mm), verhoogde hoeveelheid nekoedeem bij 20 weken ($\geq$ 6,0 mm), structurele afwijkingen aan de organen of hersenen, skeletafwijkingen, foetale akinesie, hydrops foetalis en ernstige IUGR (intrauterine growth restriction) met normale placentaire flows.

Daarnaast kan een combinatie van meerdere soft markers een reden zijn voor nadere diagnostiek. Soft markers zijn per definitie varianten van normaal, die in verhoogde frequentie voorkomen bij ongeboren kinderen met een onderliggende afwijking. Voor de definitie en het beleid rond soft markers, zie de NVOG richtlijn "Indicaties voor prenatale diagnostiek" (2000).

Aanbeveling

Overweeg invasieve prenatale CNV-detectie diagnostiek indien er sprake is van:

- echografische afwijkingen, bij voorkeur na een normale uitslag van de *rapid aneuploidie detectie* (RAD) analyse van chromosoom 13, 18, 21, X en Y;
- een eerder geboren kind of een ouder met een bewezen pathogene CNV;
- een ouder met een gebalanceerde chromosoomverandering (translocatie, inversie of insertie), die kan leiden tot een klinisch relevante CNV bij het ongeboren kind.*

**Als een ouder drager is van een Robertsoniaanse translocatie dan kan bij gebruik van SNP-array ook een indicatie verkregen worden van UPD14 of UPD15. Echter een heterodisomie kan hiermee gemist worden, waardoor een moleculaire test bij blijvende verdenking geïndiceerd is.*

Literatuur

- de Jong A, Dondorp WJ, Macville MV, de Die-734 Smulders CE, van Lith JM, de Wert GM. Microarrays as a diagnostic tool in prenatal screening strategies: ethical reflection. Human genetics. 2013.
- de Wit MC, Srebnik MI, Govaerts LC, Van Opstal D, Galjaard RJ, Go AT. Additional value of prenatal genomic array testing in fetuses with isolated structural ultrasound abnormalities and a normal karyotype: a systematic review of the literature. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;43(2):139-46.
- Dondorp W, De Wert G. Het duizend dollar genoom: een ethische exploratie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2010.
- Fruhman G, Van den Veyver I. Applications of array comparative genomic hybridization in obstetrics. Obstet gynecol Clin North Am 2010;37:71-85.
- Gezondheidsraad. Prenatale screening: Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2001. Report no.: 2001/11. ISBN 90-5549-374-0.
- Gezondheidsraad. Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg. Den Haag: Gezondheidsraad; 6 mei 2014. GR Nr. 2014/13.
- Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;41(6):610-20.
- NVOG. Richtlijn Indicaties voor prenatale diagnostiek. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie; 2000 Jan. 6 p. Report no.: 28.
- Ploem C, Dondorp W, de Wert G, et al. Invoering van 'next generation sequencing' in de zorg. Ned Tijdschr Geneesk 2014;158:A6757
- Schippers EI. Niet Invasieve Prenatale Test en andere prenatale testen. Den Haag: brief van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 28 maart 2014. Kenmerk: 354834-119064-Z.
- Van El CG, Cornel MC, Borry P, et al. Whole-genome sequencing in health care. Recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet 2013;21(6):580-4
- Vetro A, Bouman K, Hastings R, et al. The introduction of arrays in prenatal diagnosis: a special challenge. Hum Mutat 2012;33(6):923-9.
- Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. N Eng J Med 2012;367(23):2175-84.

Addendum bij hoofdstuk 3 Achtergrondinformatie over de huidige setting van prenatale screening in Nederland

In Nederland wordt aan alle zwangeren, ongeacht de leeftijd, een 1^e trimester combinatietest aangeboden en structureel echografisch onderzoek bij een zwangerschapstermijn van 20 weken, vastgelegd conform de Wet Bevolkings Onderzoek (WBO) (Gezondheidsraad, 2001). De combinatietest bestaat uit een matернаal bloedonderzoek van de zwangerschapshormonen vrij- β -hCG en PAPP-A en een echoscopische nekplooiemeting (NT-meting) rond 11 tot 13 weken amenorroeduur. Middels een kansberekeningsprogramma geeft dit een kans (en dus géén zekerheid) op de meest frequente aneuploidieën, te weten Down syndroom (trisomie 21), Edwards syndroom (trisomie 18) en Patau syndroom (trisomie 13). Bij een verhoogde kans (hoger dan of gelijk aan 1 op 200) kan direct gekozen worden voor invasieve prenatale diagnostiek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie), of eerst gekozen worden voor een niet-invasieve prenatale test (NIPT). Bij de vlokkentest of vruchtwaterpunctie zal eerst middels een RAD analyse (MLPA of QF-PCR) gekeken worden naar de aanwezigheid van trisomie 21, 18 of 13 of een aneuploidie van de geslachtschromosomen. Indien met RAD onderzoek een trisomie 21 of trisomie 13 wordt aangetoond, dan volgt microscopische karyotypering ter uitsluiting (of aantonen) van een translocatie (d.i. een erfelijke vorm van bijvoorbeeld downsyndroom).. Bij een NIPT test wordt foetaal (placentair) DNA in de maternale circulatie onderzocht op aanwezigheid van trisomie 21, 18 of 13. Indien de NIPT positief is kan alsnog gekozen worden voor invasieve prenatale diagnostiek (vruchtwaterpunctie) ter bevestiging van de niet-invasieve diagnose met RAD. Indien de diagnose in vruchtwater wordt bevestigd, volgt daarna een volledige karyotypering voor het eventueel opsporen van een erfelijke vorm van bijvoorbeeld trisomie 21 (translocatie). Indien bij de vlokkentest of vruchtwaterpunctie geen trisomie 21, 18 of 13 of aneuploidie van de geslachtschromosomen wordt aangetoond, kan er een indicatie bestaan voor vervolgonderzoek middels CNV-detectie diagnostiek.

Hoofdstuk 4 Postnatale indicaties

Uitgangsvraag

Wanneer is CNV-detectie diagnostiek postnataal geïndiceerd?

Inleiding

CNV-detectie diagnostiek heeft als doel de detectie van microscopische kopieveranderingen (CNVs) met een minimal resolutie van 200kb en een causale relatie tot de kliniek van een patiënt. In de postnatale setting wordt deze diagnostiek aangeboden aan een brede groep patiënten met een ontwikkelingsachterstand, aangeboren afwijkingen, gedragsproblematiek of een combinatie hiervan.

Daarnaast wordt CNV-detectie diagnostiek aangeboden bij onverklaarde perinatale sterfte en complexe oncologie (Kooper, 2014; Ledig, 2010a; Krepischi, 2012). Een genetische diagnose is belangrijk voor patiënt en familie. Het vaststellen van een oorzaak heeft implicaties voor behandeling- of screeningsmogelijkheden, geeft inzicht in het ziekteverloop en de prognose en geeft duidelijkheid over een eventueel herhalingsrisico.

Gezien de aard van het onderzoek (er wordt naar het hele genoom gekeken en niet gericht naar een specifieke regio of aandoening) is er een kans op nevenbevindingen. Er moet daarom een zorgvuldige afweging gemaakt worden tussen het nut (de kans op een diagnose) en de negatieve effecten van eventuele nevenbevindingen conform het advies van de Gezondheidsraad omtrent nevenbevindingen in de diagnostiek. Indien er (sterke) aanwijzingen zijn voor een bepaald syndroom, waarbij gerichte DNA-diagnostiek mogelijk is, zal in eerste instantie deze gerichte diagnostiek plaatsvinden en vervalt de indicatie voor CNV-detectie diagnostiek (Gezondheidsraad, 2014).

Zoeken en selecteren

Zie Hoofdstuk 2 Zoeken literatuur. Voor deze vraag is er gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies die de opbrengst van array diagnostiek per klinisch kenmerk (indicatie) onderzochten.

Samenvatting literatuur

Er zijn twee overzichtsartikelen geraadpleegd, waarbij naar onderzoeken is gekeken uit verschillende diagnose groepen (Hochstenbach, 2011; Miller, 2010). Slechts in specifieke gevallen is het mogelijk om per klinisch kenmerk een diagnose opbrengst te deduceren, aangezien het merendeel van de patiënten een combinatie van klinische kenmerken laat zien. In die gevallen, waarbij ook CNV-detectie diagnostiek is gedaan bij patiënten met een geïsoleerde vorm van een klinisch kenmerk, zien we een duidelijk lagere diagnostische opbrengst bij de geïsoleerde casus dan bij patiënten met een syndromale presentatie van dat klinische kenmerk. Zo worden duidelijk minder CNVs gevonden bij patiënten met een geïsoleerde structurele hartafwijking (3,6%) dan bij patiënten met een syndromale aangeboren hartafwijking (19%) (Breckpot, 2011). Hetzelfde geldt voor patiënten met een op zichzelf staande autisme spectrumstoornis (10%) ten opzichte van een autisme spectrum stoornis in het kader van een syndroom (20%) (Hochstenbach, 2011). In het algemeen geldt dat de aanwezigheid van

1 meerdere klinische kenmerken de kans op het vinden van een causale oorzaak middels CNV-
2 detectie diagnostiek vergroot.

3 De globale diagnostische opbrengst bij de totale groep patiënten met aangeboren afwijkingen
4 en/of ontwikkelingsachterstand ligt tussen de 15 en 20%. Wanneer gekeken wordt hoe vaak een
5 dergelijke genetische diagnose gevonden wordt die tevens direct effect heeft op het klinisch
6 beleid voor patiënt en familie dan geldt een percentage positieve opbrengst van 7% (Riggs,
7 2014). Uit onderzoek is gebleken dat het percentage nevenbevindingen bij deze patiëntengroep
8 klein is, namelijk kleiner dan 1% (Ahn, 2013, Pichert, 2011) (zie verder hoofdstukken 6 en 8).

9
10 Op grond van bovenstaande lijkt CNV-detectie diagnostiek bij alle patiënten met
11 ontwikkelingsachterstand en/of (een combinatie van) aangeboren afwijkingen gerechtvaardigd.
12 In het addendum bij dit hoofdstuk worden voorbeelden gegeven van klinische kenmerken die
13 een indicatie kunnen zijn voor CNV-detectie diagnostiek.

16 **Overwegingen**

17 Hieronder worden kort de belangrijkste groepen indicaties besproken. Daarbij geldt voor alle
18 indicaties het volgende: indien er op basis van de combinatie van afwijkingen en/of de familie-
19 anamnese een verdenking is op een monogene oorzaak voor de problematiek dan verdient het
20 aanbeveling eerst gerichte DNA-diagnostiek in te zetten (Gezondheidsraad, 2014).

22 *Verstandelijke beperking en andere neurologische problemen*

23 De meest voorkomende indicatie voor het aanvragen van CNV-detectie diagnostiek is een
24 verstandelijke beperking (IQ<70), al dan niet in combinatie met bijzondere uiterlijke kenmerken
25 (dysmorphieën) en/of orgaanafwijkingen. Verschillende studies hebben aangetoond dat CNV-
26 detectie diagnostiek de eerste keus is (boven bijvoorbeeld karyotypering of FISH-onderzoek) als
27 methode van genoombrede diagnostiek bij verstandelijke beperking. De opbrengst is hierbij
28 onder andere afhankelijk van de definitie van verstandelijke beperking. De meeste studies
29 rapporteren een opbrengst tussen de 15 en 20% voor deze groep patiënten (Miller, 2010;
30 Michelson, 2011; Schaaf, 2011; Tzetis, 2012; Taylor, 2010; Mannik, 2011; Hochstenbach, 2011;
31 Ellison, 2013).

32
33 Andere onverklaarde neurologische problemen, zoals moeilijk behandelbare epilepsie, kunnen
34 ook een indicatie zijn voor CNV-detectie diagnostiek. Uit literatuuronderzoek blijkt dat bij 3 tot
35 4% van de patiënten met gegeneraliseerde epilepsie een causale of bijdragende CNV wordt
36 gevonden (Hochstenbach, 2011). Ook hierbij geldt dat wanneer dergelijke neurologische
37 problematiek in combinatie met andere kenmerken, zoals verstandelijke beperking of
38 aangeboren afwijkingen, voorkomt de opbrengst hoger ligt dan wanneer sprake is van een
39 geïsoleerd neurologisch beeld (Helbig, 2014; Grayton, 2012; Striano, 2012).

40
41 Een bewegingsstoornis, waaronder dyskinesie, chorea en myoclonieën, is vooral in combinatie
42 met andere neurologische of gedragsproblematiek een indicatie voor CNV-detectie diagnostiek
43 (Dale, 2012). Geïsoleerde dystonie heeft echter meestal een monogene oorzaak (Lohmann,
44 2013), waarvoor gerichte diagnostiek wordt aanbevolen (bijv. een dystonie-specifiek genpanel of
45 whole genome sequencing met dystonie-filter). Het percentage causale CNVs bij (andere)
46 geïsoleerde bewegingsstoornissen is niet bekend.

Gedrags- en psychiatrische problemen

De groep patiënten met neuropsychiatrische problematiek is heterogeen. Het zijn patiënten met autismespectrumstoornissen, ADHD of psychiatrische ziektebeelden als schizofrenie, waarbij de neuropsychiatrische problematiek vaak aanwezig is in combinatie met andere verschijnselen, zoals ontwikkelingsachterstand, verstandelijke beperking of verschillende dysmorphe kenmerken. Een erfelijke component is zeker aanwezig (Franke, 2009; Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013; Heil, 2013). Opvallend is dat dezelfde of overlappende CNVs worden gevonden voor de verschillende gedrags- en psychiatrische ziektebeelden, duidend op een gedeelde risicofactor of gedeelde onderliggende pathologie (Williams, 2010; Ramos-Quiroga, 2014; Hochstenbach, 2011). Een samenvatting van de gepubliceerde literatuur wijst op een hoger aantal, grotere CNVs bij patiënten ten opzichte van controles (Williams, 2010; Ramos-Quiroga, 2014; Georgieva, 2014). Daarbij is elke beschreven individuele CNV zeldzaam en aanwezig in minder dan 1% van alle casus. Aangezien veel van deze CNVs ook worden gevonden in niet aangedane controles lijkt tevens sprake van incomplete penetrantie. CNV-detectie diagnostiek is daarom uitdrukkelijk niet bedoeld om de diagnose te stellen, maar kan helpen in het vaststellen van een mogelijke erfelijke bijdrage (Heil, 2013).

Met name een combinatie van neurologische problematiek en andere kenmerken is een indicatie voor CNV-detectie diagnostiek. Hochstenbach et al. (2011) maken onderscheid tussen autisme in het kader van een syndroom en geïsoleerd autisme met een diagnostische opbrengst van respectievelijk 20% en 10%. Volgens een review van Heil et al. (2013) wordt 7 tot 20% van de in de literatuur beschreven casus met een autisme spectrumstoornis verklaard door te detecteren CNVs. Voor patiënten met schizofrenie wordt een percentage causale CNVs verwacht van 5% tot 8% (Hochstenbach, 2011; Georgieva, 2014). Bij patiënten met ADHD zijn geen CNVs gevonden die specifiek gerelateerd zijn aan ADHD alleen (Ramos-Quiroga, 2014). Wel is ook hier overlap met CNVs gerelateerd aan schizofrenie en autisme en is het percentage causale CNVs groter wanneer ook sprake is van bijvoorbeeld een ontwikkelingsachterstand (Williams, 2010). De rol van (de novo) CNVs bij het ontstaan van bipolaire stoornissen lijkt klein (Hochstenbach, 2011; Georgieva, 2014). Een bipolaire stoornis is derhalve geen goede indicatie voor CNV-detectie diagnostiek.

Concluderend verdient het aanbeveling om terughoudend te zijn met het verrichten van CNV-detectie diagnostiek bij geïsoleerde (milde) neuropsychiatrische problematiek, omdat de opbrengst hierbij vaak niet klinisch relevant blijkt. Wanneer er echter bijkomende problematiek is, is er wel een indicatie voor CNV-detectie diagnostiek.

Aangeboren afwijkingen

Een combinatie van aangeboren afwijkingen in meerdere organen of een orgaanafwijking in combinatie met andere problematiek (zoals groeiachterstand, dysmaturiteit of microcefalie) of meerdere dysmorphieën is zeker een indicatie voor CNV-detectie diagnostiek (Lu, 2008). De opbrengst hangt hierbij sterk af van de aard van de afwijkingen. Bij een geïsoleerde aangeboren afwijking is de kans op een onderliggende chromosomale oorzaak meestal niet hoog. In de neonatale situatie is men echter niet geïnformeerd over de ontwikkeling van het kind of is de klinische presentatie (nog) aspecifiek.

In een tweetal studies wordt bij patiënten met meerdere aangeboren afwijkingen overall in 17 tot 20% een pathogene CNV gevonden (Lu, 2008; Ming, 2006). Ook wanneer in de neonatale setting sprake is van een ogenschijnlijk geïsoleerde aangeboren orgaanafwijking, zoals een structurele hartafwijking, kan CNV-detectie diagnostiek zeker overwogen worden en bijdragen

aan het tijdig stellen van een syndromale diagnose (Erdogan, 2008). Bij neonaten met een congenitale hartafwijking wordt in meer dan 20% van de gevallen een pathogene CNV gezien (Bachman, 2013; Lu, 2008).

Groeistoornis

Als voorbeelden van groeistoornissen worden hieronder kleine lengte en hemihypertrofie besproken.

Kleine lengte

Bij een geïsoleerde kleine lengte (kleiner dan -2,5 SD) en onder de onderste grens van de THR (target height range) dienen eerst veel voorkomende oorzaken voor een kleine lengte te worden uitgesloten conform de daarvoor opgestelde NVK Richtlijn “Kleine Lengte” (2008). Indien sprake is van een proportionele kleine lengte met dysmorphe kenmerken (zonder duidelijk klinisch syndroom en bij meisjes na uitsluiten turnersyndroom) kan CNV-detectie diagnostiek worden overwogen. In geval van disproportionele kleine lengte kan CNV-detectie overwogen worden als short stature homeobox (SHOX)-analyse en een skeletstatus niet tot een diagnose leiden (Kant 2003; 2014). Met name als naast een kleine lengte ook andere klinische problemen spelen, is CNV-detectie diagnostiek een zinvolle aanvulling (Van Duyvenvoorde, 2014).

Hemihypertrofie

De aanwezigheid van hemihypertrofie, een eenzijdige groeiafwijking (hypertrofie) van één of meerdere delen van het lichaam, kan duiden op een onderliggende chromosomale mozaïek. Als voorbeeld hiervan: Beckwith-Wiedemann syndroom kan in circa 20% van de gevallen verklaard worden door een somatische mozaïek uniparentale disomie (UPD) 11p15. Bij verdenking op een chromosomale mozaïek en/of UPD gaat de voorkeur uit naar een op SNPs gebaseerde array, omdat deze techniek beter in staat is om chromosomale mozaïeken te detecteren en als enige in staat is om UPD aan te tonen (dit laatste kan met een array-CGH niet). Bij het constateren van hemihypertrofie dienen echter eerst andere veel voorkomende oorzaken te zijn uitgesloten (Shuman, 2010; Begemann, 2012).

Onverklaarde Perinatale sterfte en IUVD (zwangerschapsduur >16 weken) met of zonder aangeboren afwijkingen

De meest voorkomende chromosomale oorzaken voor perinatale sterfte en intra-uteriene vruchtdood (IUVD) zijn trisomie 13, 18, 21 en turnersyndroom. Het percentage IUVDs met chromosomale aneuploidie is daarbij gerelateerd aan de zwangerschapstermijn en is het hoogst bij zeer vroege IUVDs. Voor eerste, tweede en derde trimester IUVDs is het percentage chromosomale aneuploidie respectievelijk 47%, 13% en 3% (Kooper, 2014). Het verdient daarom de aanbeveling bij eerste en tweede trimester IUVDs eerst een RAD test te doen alvorens CNV-detectie diagnostiek wordt ingezet. De kans op chromosomale aneuploidie in derde trimester IUVDs of perinatale sterfte lijkt klein (3%). Hier kan CNV detectie diagnostiek als eerste test overwogen worden.

Bij aanvullende CNV-detectie diagnostiek, na uitsluiting van genoemde chromosomale aneuploidie, wordt in nog eens 4,2% van de foetus een klinisch relevante CNV gevonden (Kooper, 2014).

Dragerschapsonderzoek bij ouders na vinden CNV bij kind

Er kunnen verschillende redenen zijn om dragerschapsonderzoek middels CNV-detectie diagnostiek bij de ouders te doen:

- indien er sprake is van een CNV met onduidelijke klinische betekenis, dan kan onderzoek bij de ouders helpen de klinische relevantie van de gevonden CNV te duiden;
- indien er sprake is van een CNV met bekende grote klinische variabiliteit dan kan één van de ouders asymptomatisch drager zijn. Het terugvinden van een CNV bij één van de ouders wil dus niet zeggen dat er geen causaal verband is tussen het fenotype en de CNV, dit moet per CNV beoordeeld worden. Als een ouder drager blijkt is dit van belang voor het herhalingsrisico (bij een eventuele volgende zwangerschap) (Vulto-van Silfhout, 2013);
- indien de ouder zelf vergelijkbare problemen heeft als het kind. Ook dit is van belang voor het herhalingsrisico;

In de regel verdient het aanbeveling om het onderzoek bij de ouders te beperken tot de bevindingen bij het kind, tenzij de klinische kenmerken van de ouder op zich een indicatie zijn voor genomebrede CNV-detectie diagnostiek (Gezondheidsraad, 2014). Het is van belang de benodigde ethische en juridische zorgvuldigheid te betrachten bij genetisch onderzoek van ouders; ook hier heeft gericht onderzoek, waar mogelijk, de voorkeur.

N.B.: Daarnaast is het voor het herhalingsrisico belangrijk dat, indien een pathogene CNV wordt gevonden, bij de ouders een gebalanceerde structurele chromosoomverandering wordt uitgesloten middels karyotypering of FISH (zie verder hoofdstuk 8 Postnatale counseling).

Ambigue genitaal

Bij kinderen geboren met een onduidelijk geslacht wordt eerst een spoedgeslachtsbepaling middels FISH of RAD uitgevoerd conform de VKGN richtlijn “Genetisch onderzoek bij Disorders of Sex Development” (DSD) (2010). Is er sprake van bijkomende dysmorphieën of aangeboren afwijkingen van andere organen dan is er een indicatie voor CNV-detectie diagnostiek tenzij er verdenking is op een syndroom waarvoor gerichte DNA-diagnostiek mogelijk is. Ook bij een geïsoleerd ambigue genitaal kan er sprake zijn van een pathogene CNV (bijvoorbeeld duplicatie NROB1, deletie NR5A1), echter deze zijn zeldzaam en CNV-detectie wordt daarom meestal pas ingezet nadat frequentere oorzaken voor abnormale geslachtelijke ontwikkeling zijn uitgesloten (Ledig, 2010b; Van Silfhout 2009).

Bij verdenking geslachtschromosomale afwijking, met name turnersyndroom, verdient karyotypering en eventueel FISH ter uitsluiting van mozaïeken, de voorkeur (zie VKGN richtlijn DSD, 2010).

Bijzondere oncologie

De combinatie van een jonge presentatie van tumoren in combinatie met dysmorphe kenmerken of andere aangeboren afwijkingen is een indicatie voor CNV-detectie diagnostiek. Ook het voorkomen van meerdere primaire tumoren bij één patiënt zonder middels andere technieken (next generation sequencing) gevonden verklaring is een indicatie voor CNV-detectie diagnostiek (Krepischi, 2012; Yang, 2014).

Aanbeveling

Overweeg postnatale CNV-detectie diagnostiek bij:

- verstandelijke beperking (IQ<70) of evidente motore retardatie, al dan niet in combinatie met dysmorphieën en orgaanafwijkingen;
- syndromale of moeilijk behandelbare epilepsie;
- neuropsychiatrische problematiek in combinatie met ontwikkelingsachterstand en/of

	andere kenmerken; – een combinatie van aangeboren afwijkingen in meerdere organen; – een aangeboren afwijking in combinatie met andere problematiek of dysmorphieën; – geïsoleerde aangeboren orgaanafwijking in de neonatale periode; – groeistoornissen, zoals een kleine lengte of hemihypertrofie in combinatie met andere klinische kenmerken; – syndromale of bijzondere presentatie van oncologie; – dragerschapsonderzoek ouders na vinden van een CNV bij het kind. Overweeg postnatale CNV-detectie diagnostiek als tweede stap bij de volgende indicaties: – ambigue genitaal (na snelle chromosomale geslachtsbepaling); – IUVD (termijn >16 weken)/onverklaarde perinatale sterfte met of zonder MCA.
--	---

1

	Bij verdenking op een uniparentale disomie is een op SNPs gebaseerde array (SNP array) obligaat.* <i>Echter een heterodisomie kan hiermee gemist worden, waardoor een moleculaire test bij blijvende verdenking geïndiceerd is.</i>
--	---

2

	Wees terughoudend met het inzetten van CNV-detectie diagnostiek bij patiënten met: – milde neuropsychiatrische problematiek als enige kenmerk; – bipolaire stoornissen; – geïsoleerde bewegingsstoornissen.
--	--

3

	Zet geen postnatale CNV-detectie diagnostiek in bij de volgende indicaties: – aandoeningen waarvoor gerichte DNA-analyse noodzakelijk/mogelijk is; – herhaalde miskramen (gebruik hiervoor conventionele karyotypering, vanwege vraagstelling translocatie/inversie/insertie); – verdenking op geslachtschromosomale afwijking (gebruik hiervoor karyotypering en FISH vanwege mogelijk mozaïcisme); – spoed bij vraagstelling trisomie 13, 18, 21 (gebruik hiervoor een gerichte snelle test; RAD of FISH); – uitsluiten gebalanceerde translocatie/insertie bij ouders als oorzaak van de pathogene CNV bij het kind (gebruik hiervoor karyotypering of FISH).
--	---

4

5

6 Literatuur

7	Ahn JW, Bint S, Bergbaum A, Mann K, et al. Array CGH as a first line diagnostic test in place of karyotyping for postnatal referrals – results from four years’clinical application for over 8,700 patients. Molecular Cytogenetics. 2013, 6:16.
8	Bachman KK, Deward SJ, Chrysostomou C, et al. Array CGH as a first-tier test for neonates with congenital heart disease. Cardiol Young. 2013 Nov 6:1-8. [Epub ahead of print].
9	Begemann M, Spengler S, Gogiel M, et al. Clinical significance of copy number variations in the 11p15.5 imprinting control regions: new cases and review of the literature. J Med Genet 2012;49(9):547-53.
10	Breckpot J, Thienpont B, Arens Y, et al. Challenges of interpreting copy number variation in syndromic and non-syndromic congenital heart defects. Cytogenet Genome Res 2011;135(3-4):251-9.
11	Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. Nat Genet 2013;45(9):984-94.
12	Dale RC, Grattan-Smith P, Nicholson M, et al. Microdeletions detected using chromosome microarray in children with suspected genetic movement disorders: a single-centre study. Dev Med Child Neurol 2012;54(7):618-23.
13	Ellison JW, Rosenfeld JA, Shaffer LG. Genetic basis of intellectual disability. Annu Rev Med 2013;64:441-50.
14	Erdogan F, Larsen LA, Zhang L, et al. High frequency of submicroscopic genomic aberrations detected by tiling path array comparative genome hybridisation in patients with isolated congenital heart disease. J Med Genet 2008;45(11):704-9.
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

Franke B, Neale, BM, Faraone, SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet* 2009;126:13-50.
 Georgieva L, Rees E, Moran JL, et al. De novo CNVs in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Hum Mol Genet*. 2014 Jul 23. pii: ddu379. [Epub ahead of print]
 Gezondheidsraad. Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg. Den Haag: 6 mei 2014. GR Nr. 2014/13.
 Grayton HM, Fernandes C, Rujescu D, et al. Copy number variations in neurodevelopmental disorders. *Prog Neurobiol* 2012;99(1):81-91.
 Heil KM, Schaaf CP. The genetics of Autism Spectrum Disorders--a guide for clinicians. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15(1):334.
 Helbig I, Swinkels ME, Aten E, et al. Structural genomic variation in childhood epilepsies with complex phenotypes. *Eur J Hum Genet* 2014;22(7):896-901.
 Hochstenbach R, Buizer-Voskamp JE, Vorstman JA, et al. Genome arrays for the detection of copy number variations in idiopathic mental retardation, idiopathic generalized epilepsy and neuropsychiatric disorders: lessons for diagnostic workflow and research. *Cytogenet Genome Res* 2011;135(3-4):174-202.
 Kant SG, Walenkamp MJ. Genetische oorzaken van kleine lengte. *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde* 2014;82(1):26-34.
 Kant SG, Wit JM, Breuning MH. Genetic analysis of short stature. *Horm Res* 2003;60(4):157-65.
 Kooper AJ, Faas BH, Feenstra I, et al. Best diagnostic approach for the genetic evaluation of fetuses after intrauterine death in first, second or third trimester: qPCR, karyotyping, and/or genome wide SNP array analysis. *Molecular Cytogenetics* 2014;7(1):6.
 Krepischi AC, Pearson PL, Rosenberg C. Germline copy number variations and cancer predisposition. *Future Oncol* 2012;8(4):441-50.
 Ledig S, Hiort O, Scherer G, et al. Array-CGH analysis in patients with syndromic and non-syndromic XY gonadal dysgenesis: evaluation of array CGH as diagnostic tool and search for new candidate loci. *Hum Reprod* 2010b;25(10):2637-46.
 Lohmann K, Klein C. Genetics of dystonia: what's known? What's new? What's next? *Mov Disord* 2013;28(7):899-905.
 Lu X-Y, Phung MT, Shaw CA, et al. Genomic imbalances in neonates with birth defects: high detection rates by using chromosomal microarray analysis. *Pediatrics* 2008;122(6):1310-8.
 Mannik K, Parkel S, Palta P, et al. A parallel SNP array study of genomic aberrations associated with mental retardation in patients and general population in Estonia. *Eur J Med Genet* 2011;54:136-43.
 Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH, et al. Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2011;77:1629-35.
 Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;86(5):749-64.
 Ming JE, Geiger E, James AC, et al. Rapid detection of submicroscopic chromosomal rearrangements in children with multiple congenital anomalies using high density oligonucleotide arrays. *Hum Mutat* 2006;27(5):467-73.
 NVK. Richtlijn Kleine lengte. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde; mei 2008. www.kwaliteitskoepel.nl.
 Pichert G, Mohammed SN, Ahn JW, et al. Unexpected findings in cancer predisposition genes detected by array comparative genomic hybridisation: what are the issues? *J Med Genet* 2011;48:535-9.
 Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, Casas M, et al. Genome-wide copy number variation analysis in adult attention-deficit and hyperactivity disorder. *J Psychiatr Res* 2014;49:60-7.
 Riggs E, Wain K, Riethmaier D, et al. Chromosomal microarray impacts clinical management. *Clin Genet*. 2013 Jan 25; doi: 10.1111/cge.12107. [Epub ahead of print].
 Riggs ER, Wain KE, Riethmaier D, et al. Chromosomal microarray impacts clinical management. *Clin Genet* 2014;82(2):147-53.
 Schaaf CP, Wiszniewska J, Beaudet AL. Copy number and SNP arrays in clinical diagnostics. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2011;12:25-51.
 Shuman C, Beckwith JB, Smith AC, et al. Beckwith-Wiedemann Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews®* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014; 2000 Mar 03 [updated 2010 Dec 14].
 Striano P, Coppola A, Paravidino R, et al. Clinical significance of rare copy number variations in epilepsy: a case-control survey using microarray-based comparative genomic hybridization. *Arch Neurol* 2012;69(3):322-30.
 Taylor MR, Jirikowic J, Wells C, et al. High prevalence of array comparative genomic hybridization abnormalities in adults with unexplained intellectual disability. *Genet Med* 2010;12:32-8.
 Tzetis M, Kitsiou-Tzeli S, Frysira H, et al. The clinical utility of molecular karyotyping using high-resolution array-comparative genomic hybridization. *Expert Rev Mol Diagn*. 2012;12:449-57.
 Van Duyvenvoorde HA, Lui JC, Kant SG, et al. Copy number variants in patients with short stature. *Eur J Hum Genet* 2014;22(5):602-9.
 Van Silfhout A, Boot AM, Dijkhuizen T, et al. A unique 970kb microdeletion in 9q33.3, including the NR5A1 gene in a 46,XY female. *Eur J Med Genet* 2009;52(2-3):157-60.
 VKGN. Richtlijn Genetisch onderzoek bij Disorders of Sex Development. Vereniging Klinische Genetica Nederland; oktober 2010 (versie 25-10-2010). www.kwaliteitskoepel.nl
 Vulto-van Silfhout AT, Hehir-Kwa JY, van Bon BW, et al. Clinical significance of de novo and inherited copy-number variation. *Hum Mutat* 2013;34(12):1679-87.
 Williams NM, Zaharieva I, Martin A, et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* 2010;376:1401-1408.

1 Yang R, Chen B, Pfütze K, et al. Genome-wide analysis associates familial colorectal cancer with increases in copy number
2 variations and a rare structural variation at 12p12.3. *Carcinogenesis* 2014;35(2):315-23.
3

Addendum bij hoofdstuk 4 Voorbeelden van geïsoleerde klinische kenmerken die een indicatie kunnen zijn voor CNV-detectie diagnostiek

NB: deze lijst is niet uitputtend en dient niet als leidraad te worden beschouwd!

- verstandelijke beperking (IQ<70) of evidente psychomotore retardatie;
- syndromale of moeilijk behandelbare epilepsie;
- hemihypertrofie;
- congenitale aanlegstoornis van organen, waaraan relatief vaak een chromosomale oorzaak ten grondslag ligt, zoals een complexe hartafwijking (met name van de outflow tract), tracheo-oesofageale afwijking, nieragenesie of major structurele hersenafwijking (waaronder encephalocele, holoprosencephalie, etc.).

Voorbeelden van klinische kenmerken die in combinatie een indicatie kunnen zijn voor CNV-detectie diagnostiek

- milde verstandelijke beperking (IQ70-80) of milde psychomotore retardatie;
- gedrags- en psychiatrische stoornissen (zoals autisme, ADHD);
- dysmorphe kenmerken (bijvoorbeeld hypertelorisme, pectus excavatum, proximale implant duim);
- coloboom;
- schisis van lip en/of gehemelte;
- (ongecomplieerde) epilepsie;
- hypotonie;
- groeiachterstand¹
- omphalocele, anusatresie;
- contracturen, klompvoeten, milde skeletafwijkingen.

Bijzondere categorieën (zie ook de tekst)

- onverklaarde perinatale sterfte en IUVD, bij normale uitslag RAD (13, 18, 21, X en Y)
- dragerschaponderzoek van bekende CNV in familie
- ambigue genitaal²
- bijzondere oncologie

¹ Richtlijn kleine lengte (NVK)

² Richtlijn DSD (VKGN)

Hoofdstuk 5 Aanvragers

Uitgangsvraag

Wie vragen CNV-detectie diagnostiek aan?

Inleiding

In de huidige praktijk zijn de belangrijkste aanvragers van CNV-detectie diagnostiek klinisch genetici, kinderartsen, kinderneurologen, artsen verstandelijk gehandicapten (AVG) en gynaecologen. Echter ook andere artsen kunnen deze diagnostiek aanvragen. Uitgangspunt hoort daarbij te zijn dat aanvragers kennis hebben van wat de diagnostiek inhoudt, wat wel en wat niet aangetoond kan worden en dat zij de uitslagbrief kunnen begrijpen en uitleggen aan de patiënt, ofwel weten wanneer verwijzing naar een klinisch geneticus noodzakelijk is.

Zoeken en selecteren

Zie Hoofdstuk 2 Zoeken literatuur. Voor de beantwoording van de vraag is gebruik gemaakt van relevante publicaties.

Overwegingen

In principe kunnen alle artsen CNV-detectie diagnostiek aanvragen, mits zij zich bekwaam achten in ten minste de pre-test counseling (zie Hoofdstuk 7 en 8) en zij weten wanneer verwijzing naar een klinisch geneticus geïndiceerd is.

De literatuur laat zien dat inadequate counseling tot misverstanden en onzekerheden kan leiden bij patiënten over de uitslag van het onderzoek (Darilek, 2008; Lipinski, 2006; Reiff, 2012).

De belangrijkste bekwaamheden voor counseling liggen op het communicatieve vlak (onder andere structureren van een adviesgesprek en het meedelen van een onderzoeksuitslag). Daarnaast moet de counselor kennis hebben van de gebruikte technieken, hun mogelijkheden en beperkingen. Specifiek voor de post-test counseling dient de counselor de uitslagen klinisch te kunnen interpreteren. Verder moet de counselor op de hoogte zijn van het ethisch en juridisch kader. De elementen die tijdens de counseling besproken dienen te worden, staan beschreven in de hoofdstukken Prenatale counseling (hoofdstuk 7) en Postnatale counseling (hoofdstuk 8).

Er kan een indicatie zijn om voor of na het uitvoeren van CNV-detectie diagnostiek de patiënt (en/of wettelijke vertegenwoordigers) te verwijzen naar één van de klinisch genetische centra. De indicaties voor erfelijkheidsadvisering (= verwijzing naar de klinische genetica) zijn vastgelegd in een overeenkomst van de Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o. en Zorgverzekeraars Nederland (1996).

Verwijzing naar een klinisch geneticus is in ieder geval geïndiceerd indien bij CNV-detectie diagnostiek:

- een de kliniek verklarende pathogene afwijking wordt gevonden (voor counseling, bepalen herhalingsrisico, bespreken reproductieve opties en zo nodig familieonderzoek);
- een afwijking wordt gevonden waarbij twijfel bestaat of deze de kliniek verklaart;
- een afwijking wordt gevonden die wel klinisch relevant is, doch niet de kliniek verklaart;
- geen afwijking wordt gevonden, maar de verdenking op een genetische oorzaak aanwezig blijft dan wel er verdenking is op een genetische aandoening die niet middels de gebruikte techniek vastgesteld kan worden.

Aanbeveling

Aanvragers van CNV-detectie diagnostiek moeten bevoegd en bekwaam zijn voor het aanvragen. Dit houdt in dat aanvragers weten:

- wat de mogelijkheden en beperkingen van CNV-detectie diagnostiek zijn;
- hoe ze de patiënt (en/of zijn wettelijke vertegenwoordigers) kunnen informeren over de voor- en nadelen van de test en begeleiden in het maken van een geïnformeerde keuze;
- wat het ethische en juridisch kader is;
- wanneer een klinisch geneticus geraadpleegd dient te worden.

Literatuur

- Darilek S, Ward P, Pursley A, et al. Pre- and postnatal genetic testing by array-comparative genomic hybridization: genetic counseling perspectives. *Genet Med* 2008;10(1):13-8.
- Lipinski SE, Lipinski MJ, Biesecker LG, et al. Uncertainty and perceived personal control among parents of children with rare chromosome conditions: the role of genetic counseling. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C(4):232-40.
- Reiff M, Bernhardt BA, Mulchandani S, et al. "What does it mean?": uncertainties in understanding results of chromosomal microarray testing. *Genet Med* 2012;14(2):250-8.
- Overeenkomst Klinische genetica in Nederland anno 1996; indicaties en machtigingen. Houten: Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o. en Zorgverzekeraars Nederland, 1995.

Hoofdstuk 6 Mogelijke uitkomsten en rapportage door het laboratorium

Uitgangsvraag

Wat zijn mogelijke uitkomsten van CNV-detectie diagnostiek, al dan niet in relatie tot de kliniek van de patiënt, en welke uitkomsten worden in de uitslag vermeld?

Inleiding

Voor een goede pre- en post-test counseling dient men zich bewust te zijn van de mogelijke bevindingen bij genoombrede diagnostiek van CNVs: deleties en duplicaties van chromosomaal materiaal. De counselor dient te weten welke bevindingen het uitvoerende genetisch laboratorium in ieder geval vermeldt in de uitslag (i.e. wat de afspraken binnen het betreffende klinisch genetisch centrum zijn). Ook dient de counselor te weten wat de mogelijke (neven)bevindingen zijn en wat niet met de gebruikte techniek opgespoord kan worden (zie addendum bij hoofdstuk 1). Hier kan bij de pre-test en post-test counseling van de patiënt en/of diens wettelijk vertegenwoordigers rekening mee worden gehouden. De counselingaspecten worden verder besproken in de hoofdstukken Prenatale counseling (7) en Postnatale counseling (8). In dit hoofdstuk staat de rapportage door het laboratorium en de communicatie hierover met de aanvrager centraal.

Zoeken en selecteren

Zie Hoofdstuk 2 Zoeken literatuur. Voor de beantwoording van de vraag is gebruik gemaakt van relevante publicaties.

Overwegingen

Uitslagbrief

Het laboratorium dient in de uitslagbrief een testbeschrijving en/of een disclaimer op te nemen, waarin wordt vermeld welk type test is gebruikt en wat de resolutie en de gebruikte versie van de human genome build bij het uitgevoerde onderzoek is (Claustres, 2014). Als de testmethode bovendien naast CNV informatie tevens genotyperingsinformatie (SNPs) levert, kunnen naast CNVs ook grotere aaneengesloten homozygote gebieden worden gevonden, de zogenaamde Regions of Homozygosity (ROH). Het detecteren van een groot ROH gebied of een groot aantal ROH gebieden kan van belang zijn voor (of richting geven aan) het diagnostische onderzoek. Het is dus van belang om naast informatie over CNVs, ook relevante ROH informatie in de uitslag te vermelden.

In de uitslagbrief van het laboratorium moet bij afwijkende bevindingen (duidelijke pathogene bevindingen, CNVs met een onduidelijke betekenis en/of verminderde penetrantie en/of bij nevenbevindingen) vermeld staan dat deze besproken dienen te worden met een klinisch geneticus en dat een verwijzing naar de klinische genetica geïndiceerd is.

Alle gevonden varianten (CNVs en/of ROHs) die groter zijn dan, of gelijk zijn aan de aangegeven resolutie, dienen door het laboratorium geanalyseerd en geïnterpreteerd te worden. Om onderscheid te maken tussen onschuldige genoomvarianten en (potentieel) klinisch relevante CNVs wordt door laboratoria gebruik gemaakt van CNV-informatie van onderzochte gezonde personen (controle cohorten). Als een CNV vaker gevonden is in gezonde controles, dan kan deze worden geclassificeerd als onschuldige variant. Als een CNV niet eerder gevonden is in gezonde controles, dan betreft het een potentieel klinisch relevante CNV, die vermeld dient te worden in de uiteindelijke uitslag.

Mogelijke uitkomsten

Hieronder volgt een systematische opsomming van de mogelijke uitslaguitkomsten van een genoomwijde CNV analyse, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen verschillende typen uitslagen. Deze mogelijke uitkomsten sluiten aan bij de uitslag categorieën zoals voorgesteld door Srebniak et al. (2014), die hieronder cursief zijn toegevoegd:

- 1) een normale uitslag;
- 2) een uitslag met een pathogene bevinding die hoogstwaarschijnlijk de klinische problematiek van de patiënt(e) verklaart (*Pathogenic, causative findings*);
- 3) een uitslag met een potentieel pathogene bevinding met een incomplete penetrantie, die mogelijk de klinische problematiek van de patiënt(e) verklaart (*Pathogenic, "susceptibility loci"*);
- 4) een uitslag met een potentieel pathogene bevinding door een deletie van een recessief gen passend bij de klinische problematiek van de patiënt(e) (*Status for recessive disease*);
- 5) een uitslag met een bevinding van onduidelijke klinische relevantie, waarbij een relatie met de klinische problematiek van de patiënt(e) niet op voorhand is uit te sluiten (*VOUS, variant of unknown significance*);
- 6) een uitslag met een bevinding die (mogelijk) wel klinisch relevant kan zijn, maar die geen verklaring geeft voor huidige klinische problematiek, een zogenaamde nevenbevinding (*Incidental findings*).

Zoals uit onderstaande beschrijvingen van de verschillende typen uitslagen blijkt, is het voor de beoordeling van de gevonden CNVs van cruciaal belang dat de aanvrager de klinische gegevens van de patiënt op het aanvraagformulier vermeldt. Zonder klinische informatie is een correcte interpretatie niet altijd mogelijk. Zo nodig dient het laboratorium deze informatie vóór het afgeven van de uitslag op te vragen bij de aanvrager.

1) Normale uitslag

Een normale uitslag wordt in ongeveer 75% van de aanvragen gevonden en betekent dat er in het onderzochte genetische materiaal geen (potentieel) klinisch relevante CNVs en/of ROHs zijn gevonden die voldoen aan de aangegeven resolutie (Vulto-van Silfhout, 2013).

Normale uitslag; ten aanzien van CNVs:

Ten aanzien van CNVs betekent een normale uitslag dat er in het onderzochte genetische materiaal boven de aangegeven resolutie:

- geen CNVs zijn gedetecteerd, of
- alleen CNVs zijn gedetecteerd die eerder gerapporteerd zijn in gezonde controles (dus voorkomen in databases van normale variatie, incl. in-huis database). Deze normale (benigne) genoom varianten worden doorgaans niet in uitslagen vermeld (kunnen eventueel wel worden opgevraagd bij het betreffende laboratorium).

CNVs (kleiner dan de aangegeven resolutie) worden doorgaans niet in uitslagen vermeld, maar kunnen worden opgevraagd bij het laboratorium indien er bijvoorbeeld verdenking is op een monogene aandoening voorafgaand aan of zonder afwijkingen bij sequencing van het betreffende gen of van een panel genen.

Normale uitslag; ten aanzien van ROHs:

Ten aanzien van ROHs betekent een normale uitslag dat er in het onderzochte genetische materiaal geen ROHs zijn gedetecteerd die groter zijn dan de aangegeven resolutie. Kleinere ROHs worden doorgaans niet in uitslagen vermeld, maar kunnen worden opgevraagd bij het laboratorium indien er een verdenking is op een recessieve aandoening en verre verwantschap van de ouders.

2) Uitslag met een pathogene bevinding in relatie tot de kliniek van patiënt

Een uitslag met een pathogene bevinding betekent dat er in het onderzochte genetische materiaal één (of meerdere) klinisch relevante CNVs en/of ROHs zijn gevonden die passen bij het klinisch fenotype van de patiënt. Het percentage patiënten bij wie een pathogene bevinding wordt gedaan, is afhankelijk van de gebruikte resolutie van het onderzoek en de patiëntenselectie. In ongeveer 5 tot 15% van de onderzoeken wordt een duidelijk pathogene CNV gevonden, gerelateerd aan de onderzoeksvraag (Miller, 2010).

NB. Een pathogene bevinding die los staat van de indicatie is een nevenbevinding en wordt apart besproken (zie verderop).

Uitslag met een pathogene bevinding; ten aanzien van CNVs:

Een CNV wordt als pathogeen afgegeven indien er op basis van de literatuur en databases voldoende bewijs bestaat dat de gevonden CNV het klinisch beeld van patiënt kan verklaren.

Bij een (mogelijk) pathogene CNV dient het laboratorium een lijst van de in de CNV gelegen, op dat moment bekende, OMIM ziekte-gerelateerde genen (met vermelding van bron) toe te voegen aan de uitslag. Indien deze lijst te lang is (meer dan 10), kan de lijst opgevraagd worden en de uitslag beperkt blijven tot alleen die genen die een direct klinisch belang hebben voor de patiënt.

Uitslag met een pathogene bevinding; ten aanzien van ROHs:

Het detecteren van een ROH leidt vrijwel nooit direct tot een pathogene bevinding, maar geeft doorgaans richting aan vervolgonderzoek. Bij ROH bevindingen die een groot deel van één van de chromosomen omvatten, waarvan bekend is dat ze onderhevig zijn aan imprinting (zoals bijvoorbeeld de chromosomen 6, 7, 11, 14 en 15) is het, zeker bij een passend fenotype, soms evident dat er sprake is van een zogenaamde uniparentale disomie (UPD). Echter ook in deze gevallen is het noodzakelijk om door onderzoek bij de ouders, de UPD te bevestigen en de parentale oorsprong te bepalen.

NB. Zie addendum bij dit hoofdstuk voor beknopte uitleg over aantonen aanwijzing voor uniparentale disomie op basis van ROH.

3) Uitslag met een potentieel pathogene bevinding: incomplete penetrantie

Van een toenemend aantal CNVs is bekend dat zij vaker voorkomen bij personen met bijvoorbeeld een verstandelijke beperking of aangeboren afwijkingen, dan in de algehele populatie (onder andere Rosenfeld, 2013). Deze CNVs zou men risicofactoren kunnen noemen. Zij worden bij ongeveer 3% van de aanvragen gevonden. Daarnaast zijn er CNVs waarvan de klinische variatie zo groot is dat ook hiervan niet altijd met zekerheid gezegd kan worden dat het (volledige) klinische beeld wordt verklaard door de betreffende CNV. Over het algemeen kan gesteld worden dat deze CNVs in de uitslag vermeld dienen te worden, waarbij het aan de aanvrager is om te bepalen of hiermee de kliniek volledig kan worden verklaard dan wel aanvullend onderzoek nodig is. De kennis over deze CNVs neemt toe en de groep wordt steeds groter, maar er is zeker ook nog steeds een grijs gebied tussen deze CNVs en die met onduidelijke klinische relevantie.

4) Uitslag met een potentieel pathogene bevinding: deletie recessief gen

Een bijzondere categorie mogelijk pathogene CNVs zijn deleties van recessieve genen die geassocieerd zijn aan een ziektebeeld passend bij de klinische gegevens van patiënt. Er kan hierbij sprake zijn van zogenaamd demaskeren van een recessieve mutatie in een bekend ziektegen. Er bestaat dan een combinatie van bijvoorbeeld een deletie van (een deel van) het ziektegen op het ene allel samen met een mutatie op het tweede allel. Een dergelijke mutatie kan indien de gebruikte test een oligo- of SNP-array is, niet gedetecteerd worden, zodat aanvullende sequentie analyses nodig zijn. Het vermoeden op een dergelijke situatie dient in de uitslag vermeld te worden. Het is niet bekend hoe vaak een dergelijke situatie voorkomt, naar schatting in minder dan 1% van de aanvragen.

5) Uitslag met een bevinding van onduidelijke klinische relevantie

Een uitslag met een bevinding van onduidelijke klinische relevantie meldt één of meerdere CNVs en/of ROHs, die niet direct geduid kunnen worden als onschuldige varianten (vaker gerapporteerd in gezonde personen), maar waarvan de (directe) klinische relevantie vooralsnog onduidelijk is of niet met zekerheid bewezen. Vaak geven dergelijke uitslagen aanleiding tot vervolg onderzoeken bij de patiënt of diens ouders/familieleden aangezien het terugvinden van dezelfde variant in een gezonde ouder, de pathogeniciteit van de variant minder waarschijnlijk maakt. Afhankelijk van het vervolgonderzoek wordt een dergelijke CNV beschouwd als “waarschijnlijk pathogeen” indien het een de novo CNV betreft, of “waarschijnlijk niet pathogeen” als de CNV wordt terug gevonden bij een gezonde ouder. Hoewel de “de novo” status van een genomische variant vaak een sterke aanwijzing is voor pathogeniciteit, is dit niet bewijzend (zie tevens Vermeesch, 2011). Als er aanleiding is om te veronderstellen dat een de novo CNV de kliniek niet (voldoende) verklaart, dan kan alsnog andere vervolgdagnostiek zinvol zijn.

Uitslag met een bevinding van onduidelijke klinische relevantie; ten aanzien van CNVs:

Dit is een dynamische groep van CNVs. Door toenemende datasets en voortschrijdend inzicht verschuift de betekenis van verscheidene CNVs naar de groepen pathogeen, onvolledige penetrantie (risicofactor) en onschuldige varianten. Juist vanwege de toename in kennis is het belangrijk dat deze CNVs gerapporteerd worden. De genetische laboratoria hanteren hiervoor verschillende manieren van rapporteren, al dan niet gebruik makend van een classificatie. Belangrijk is dat de uitslag voor de aanvrager helder is, dat duidelijk is op grond waarvan de conclusie tot stand is gekomen en dat de interpretatie in de toekomst kan veranderen. Dit betekent dat als er gebruik gemaakt wordt van een classificatie (bijvoorbeeld VOUS classificatie), helder moet zijn voor de aanvrager wat de betekenis en de status van de classificatie is én wat

eventuele gewenste vervolg onderzoeken zijn. Een landelijk uniforme verslaglegging van deze groep CNVs verdient aanbeveling.

Bij een (mogelijk) pathogene CNV dient het laboratorium een lijst van de in de CNV gelegen, op dat moment bekende, OMIM ziekte-gerelateerde genen (met vermelding van bron en datum) toe te voegen aan de uitslag.

Uitslag met een bevinding van onduidelijke klinische relevantie; ten aanzien van ROHs:

Er zijn een aantal gepubliceerde studies waarin grotere groepen van niet verwante personen zijn onderzocht op ROH regio's. Hieruit is gebleken dat ROH gebieden in ieder individu voorkomen, maar dat grote ROH regio's (groter dan ~5 tot 10 megabasen (Mb)) erg zeldzaam zijn (Rehder, 2013). Het rapporteren van dergelijke grote gebieden kan erg nuttig zijn voor het bepalen van een goede strategie in de vervolgdagnostiek (het vermoeden op een recessieve aandoening en het gericht aanvragen van sequencing). Als er sprake is van (meerdere) grotere ROH gebieden kan er sprake zijn van consanguiniteit, identity-by-descent of, indien gelegen op één chromosoom, een uniparentale disomie. In al deze situaties kunnen in de ROH gebieden recessieve genen aanwezig zijn die, indien gemuteerd, de kliniek van patiënt kunnen verklaren. In die situatie is dan sprake van een homozygote mutatie in het betreffende gen door verwantschap of uniparentale disomie. Daarom dient het vermoeden op uniparental disomie ook gemeld te worden voor de chromosomen waarvan niet bekend is dat ze aan imprinting onderhevig zijn. De oorzaak van uniparentale disomie van een chromosoom kan post-zygotische *rescue* van een aneuploidie van het betreffende chromosoom zijn. Het uitsluiten van een laag-gradig mozaïek aneuploidie voor dat chromosoom met behulp van FISH, eventueel in verschillende weefsels, wordt daarom aangeraden, zeker indien dit past bij het klinisch beeld.

Op basis van het percentage homozygotie kan een inschatting gemaakt worden van de mate van verwantschap tussen de ouders met 25% voor eerste graads verwanten, 12,5% voor tweede graads verwanten, 6,25% voor derde graads etc. Wanneer er sprake is van één of meer ROH stretches van 5 tot 10 Mb, dient dit door het laboratorium gerapporteerd te worden. Hierbij kan tevens worden vermeld welk percentage van het (autosomale) genoom homozygoot is.

6) Uitslag met een nevenbevinding

Aangezien alle CNVs en ROHs die binnen de resolutie van de gebruikte array vallen dienen te worden geïnterpreteerd en gerapporteerd als deze geen bekende normale (benigne) genoomvarianten betreffen, kunnen hiermee ook nevenbevindingen worden gedaan. Deze CNV/ROH nevenbevindingen dienen afhankelijk van het type nevenbevinding vermeld te worden in de uitslag door het genetische laboratorium of eerst besproken te worden met aanvrager dan wel voorgelegd aan een commissie.

Uitslag met een nevenbevinding; ten aanzien van CNVs:

Een CNV wordt als nevenbevinding (ook wel toevalsbevinding) afgegeven indien er op basis van de literatuur en databases voldoende bewijs bestaat dat de gevonden CNV klinisch consequenties voor patiënt heeft, doch niet diens huidige klinisch beeld kan verklaren. Over het algemeen worden de volgende nevenbevindingen onderscheiden:

1. betreft een (risico op een) later in het leven optredende (preventief) behandelbare aandoening;
2. betreft een (risico op een) later in het leven optredende niet-behandelbare aandoening;

3. betreft een CNV op het X-chromosoom bij een vrouwelijke patiënt met een hoog risico voor mannelijke nakomelingen van patiënte en eventueel haar vrouwelijke familieleden, maar geen risico voor de gezondheid van patiënte zelf (X-linked recessieve aandoening);
4. betreft een verlies van een recessief ziektegen, zonder risico voor de gezondheid van patiënt maar resulterend in een verhoogde kans op die aandoening bij nakomelingen, waarbij de hoogte van die kans afhankelijk is van de dragerschapsfrequentie in de betreffende populatie en eventuele bloedverwantschap tussen patiënt en partner.

Of een bevinding in categorie 1 of 2 hoort, en dus of deze wel of niet met patiënt besproken dient te worden, wordt in veel UMC's voor gelegd aan een onafhankelijke commissie van specialisten. De commissie kan, in overleg met de behandelend arts, besluiten of het wel of niet in het belang van de patiënt en zijn familie is, de patiënt te informeren over de nevenbevinding. Een nevenbevinding uit categorie 1 wordt meestal vóór de schriftelijke rapportage door de laboratoriumspecialist besproken met de aanvrager. Wanneer de bevinding beschouwd wordt als mogelijk van belang voor de patiënt of het nageslacht, dan wordt deze na overleg met de aanvrager vermeld in de uitslag. In de praktijk zullen deze bevindingen in de uitslag gemeld worden tenzij de wilsbekwame patiënt duidelijk heeft aangegeven niet geïnformeerd te willen worden over dergelijke bevindingen. Dit recht op niet-weten kan in bepaalde situaties doorbroken worden (zie hoofdstukken over counseling).

Categorie 3 nevenbevindingen worden expliciet vermeld in de uitslag, gezien het risico voor mannelijke nakomelingen. Verwijzing naar een klinisch geneticus is geïndiceerd voor counseling en familieonderzoek. Dit wordt in de uitslag aangegeven (Claustres, 2013).

De in de CNV gedeleteerde autosomaal recessieve OMIM genen (categorie 4), worden gemeld in de uitslag indien zij in een niet-benigne CNV liggen met een grootte boven de rapportagegrens. Afhankelijk van de ernst van de betreffende aandoening, de dragerschapsfrequentie (in een specifieke populatie) en de setting (prenatale versus postnatale counseling) bespreekt de counselor met de (aanstaande) ouders of dragerschapsonderzoek in de familie zinvol wordt geacht (zie tevens Fares, 2008).

In alle gevallen zal de patiënt door de aanvrager van het onderzoek op de hoogte gebracht worden van de bevindingen van het onderzoek. Bij minderjarigen of wilsbekwamen zal de uitslag, afhankelijk van de leeftijd en situatie (mede) besproken worden met de voogd, ouder of vertegenwoordiger, conform de WGBO.

Bij een CNV-nevenbevinding, die gerapporteerd wordt, dient het laboratorium een lijst van de in de CNV gelegen, op dat moment bekende, OMIM ziekte-gerelateerde genen (met vermelding van bron) toe te voegen aan de uitslag.

Uitslag met een nevenbevinding; ten aanzien van ROHs:

Als bij de analyse veel grote ROH gebieden worden gedetecteerd die samen meer dan 15 tot 20% van het autosomale genoom beslaan, is dit een sterke aanwijzing voor eerste- of tweedegraads verwantschap van de biologische ouders van de onderzochte persoon. Dit betekent dat ook een verdenking op incest aantoonbaar is. In de internationale literatuur bestaat geen consensus over het rapporteren van verwantschap, daar waar het mogelijk nauwe verwantschap (eerste- of tweedegraads verwantschap) van ouders betreft, met name bij minderjarige moeders of bij een verstandelijke beperking (Rehder, 2013; Schaaf, 2011). Wanneer deze mogelijkheid van zeer nauwe verwantschap uit de ROH analyse blijkt, dient mondeling

overleg met de aanvrager plaats te vinden voor schriftelijke rapportage van de uitslag. De counselor moet wel weten dat in geval van zeer sterke aanwijzingen van incest, waarbij de moeder minderjarig is, de verplichte meldcode huiselijk geweld en kindermishandeling van de instelling gevolgd dient te worden (artikel 4a Kwaliteitswet zorginstellingen) (zie ook hoofdstukken Prenatale en Postnatale counseling).

Bij het (gelijktijdig) onderzoeken van zowel de patiënt als diens ouders (zoals in de prenatale setting vaak gebeurt), kan op basis van SNP informatie non-paterniteit worden gedetecteerd. Wanneer de mogelijkheid van non-paterniteit uit de CNV-analyse blijkt, dient eveneens mondeling overleg met de aanvrager plaats te vinden. In de regel wordt non-paterniteit niet in de uitslag vermeld, tenzij het in het belang is van de interpretatie.

Aanbeveling

Vermeld als aanvrager altijd het klinisch beeld op de aanvraag voor CNV-detectie diagnostiek volgens het door het laboratorium aangegeven format. Zonder klinische gegevens mag het laboratorium een aanvraag weigeren en verzoeken eerst deze gegevens aan te leveren.

Het laboratorium legt zo nodig nevenbevindingen voor aan een daarvoor ingestelde commissie.

Het laboratorium vermeldt de volgende uitkomsten in de CNV-detectie uitslag:

- alle gedetecteerde kopie nummer varianten (CNVs) die binnen de gerapporteerde resolutie van de gebruikte techniek vallen en die niet kunnen worden afgedaan als normale (waarschijnlijk) onschuldige genoom variatie. De in de CNV gelegen OMIM-ziektegerelateerde genen dienen vermeld te worden;
- de te rapporteren CNVs betreffen evidente pathogene afwijkingen, potentieel pathogene afwijkingen en varianten met een (nog) onduidelijke klinische relevantie. Deze CNVs dienen te zijn voorzien van informatie/interpretatie;
- indien gebruik wordt gemaakt van een techniek met SNP informatie, dient tevens in de uitslag melding te worden gemaakt van een verdenking (vermoeden) op consanguiniteit of uniparentale disomie.
- Bij het vaststellen van een uniparentale disomie, dient het laboratorium te adviseren om aanvullend FISH onderzoek te laten verrichten om een laaggradige mozaïek aneuploidie van het betreffende chromosoom te onderzoeken. Hierbij kunnen tevens andere weefsels dan bloed worden onderzocht.

Literatuur

- Claustres M, Kozich V, Dequeker E, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). Eur J Hum Genet 2014;22(2):160-70.
- Fares F, Badarneh K, Abosaleh M, Harari-Shaham, Diukman R, David M. Carrier frequency of autosomal-recessive disorders in the Ashkenazi Jewish population: should the rationale for mutation choice for screening be reevaluated? Prenat Diagn 2008;28:236-41.
- Engel E. A fascination with chromosome rescue in uniparental disomy: Mendelian recessive outlaws and imprinting copyrights infringements. Eur J Hum Genet 2006;14(11):1158-69.
- Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet 2010;86(5):749-64.
- Rehder CW, David KL, Hirsch B, et al. American College of Medical Genetics and Genomics: standards and guidelines for documenting suspected consanguinity as an incidental finding of genomic testing. Genet Med 2013;15(2):150-2.
- Rosenfeld JA, Coe BP, Eichler EE, et al. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. Genet Med 2013;15(6):478-81.

1 Schaaf CP, Scott DA, Wiszniewska J, et al. Identification of incestuous parental relationships by SNP-based DNA microarrays.
2 Lancet 2011;377(9765):555-6.
3 Srebniak MI, Diderich KEM, Govaerts LCP, Joosten M, Riedijk S et al. Types of array findings detectable in cytogenetic
4 diagnosis: a proposal for a generic classification. Eur J Hum Genet 2014;22(7):856-8.
5 Vermeesch JR, Balikova I, Schrander-Stumpel C, Fryns JP, Devriendt K. The causality of de novo copy number variants is
6 overestimated. Eur J Hum Genet 19:1112–1113.
7 Vulto-van Silfhout AT, Hehir-Kwa JY, van Bon BW, et al. Clinical significance of de novo and inherited copy-number variation.
8 Hum Mutat 2013;34(12):1679-87.
9
10

Addendum bij hoofdstuk 6 Detectie uniparentale disomie op basis van ROHs

Indien een groot deel van een chromosoom ROH vertoont dan wijst dat op het bestaan van een uniparentale disomie. Een chromosoom dat in zijn geheel homozygoot is, kan alleen het gevolg zijn van een zogenaamde uniparentale iso-disomie. Dat betekent dat beide chromosomen niet alleen van dezelfde ouder komen, maar ook vrijwel exact dezelfde erfelijke informatie bevatten. Dit is meestal het gevolg van post-zyotische monosomie rescue.

Veel vaker zien we bij UPD dat slechts een groot deel en niet het gehele chromosoom ROH vertoont. Indien dit rond het centromeer is dan is dit vrijwel altijd trisomie rescue na een meiose 2 nondisjunctie, terwijl trisomie *rescue* na een meiose 1 nondisjunctie vooral distale ROH geeft.

Distale ROH kan ook het gevolg zijn van post-zygotische zusterchromatide uitwisseling, maar vaak is er dan sprake van een mozaïek partiële uniparentale disomie met dus een mozaïek ROH gebied.

Hoofdstuk 7 Prenatale counseling

Uitgangsvraag

- 7.1 Wat dient besproken te worden tijdens de pre-test counseling voorafgaande aan het prenataal inzetten van CNV-detectie diagnostiek?
- 7.2 Wat dient besproken te worden tijdens de post-test counseling nadat prenataal CNV-detectie diagnostiek is verricht?

7.1 Pre-test counseling

Inleiding

Het primaire doel van prenatale CNV-detectie diagnostiek is het verkrijgen van informatie over de aan- of afwezigheid van een klinisch relevante (sub)microscopische chromosoomafwijking die a) een verklaring vormt voor prenataal vastgestelde echoafwijkingen of die b) het gevolg is van een gebalanceerde chromosoomverandering of bekende pathogene CNV bij één van de aanstaande ouders (zie hoofdstuk 3). Deze informatie kan relevant zijn voor de beslissing van de zwangere en haar partner om de zwangerschap wel of niet te continueren, of voor het perinatale beleid. Het is van belang dat de zwangere, en bij voorkeur ook haar partner, voorafgaand aan het onderzoek zorgvuldig en uniform geïnformeerd worden over het doel en de mogelijke bevindingen van het verrichten van CNV-detectie diagnostiek op materiaal van hun ongeboren kind(eren). Indien er een verhoogde kans is op (kleine) chromosomale afwijkingen, dan is CNV-detectie diagnostiek de meest optimale diagnostiek (zie H3 Prenatale indicaties, waarin ook het veranderende beleid ten aanzien van inzetten CNV-detectie diagnostiek in kader van prenatale screening wordt benoemd). De pre-test counseling, voorafgaand aan het prenataal inzetten van CNV-detectie diagnostiek, vindt meestal plaats door de gynaecoloog of klinisch geneticus. De uitslag van de CNV-detectie diagnostiek bepaalt wie de post-test counseling het beste zou kunnen verrichten. Tot nu toe ontbreekt een landelijke consensus over wat er tijdens de counseling minimaal besproken zou moeten worden.

Zoeken en selecteren

Zie Hoofdstuk 2 Zoeken literatuur. Voor de beantwoording van de vraag is er gebruik gemaakt van relevante publicaties.

Overwegingen

Wat zijn specifieke aandachtspunten voor de counselor?

De aanvrager is zich bij de aanvraag voor CNV-detectie diagnostiek van de volgende zaken bewust en houdt hiermee rekening tijdens de prenatale pre-test counseling:

- reden/doel waarom prenatale CNV-detectie diagnostiek zinvol is/geïndiceerd is (zie inleiding);
bij het geven van informatie over de test is het aan te bevelen om rekening te houden met de mogelijkheid van de zwangere (en haar partner) om deze informatie tot zich te kunnen nemen: de uitleg dient daarom zoveel mogelijk aan te sluiten bij het (begrips)niveau van de zwangere (en haar partner). Dit is conform de WGBO: patiënten hebben recht op duidelijke informatie. CNV-detectie diagnostiek kan pas aangevraagd worden als de zwangere hiervoor toestemming heeft gegeven (mag mondeling). Hiervan dient een aantekening te worden

1 gemaakt in het (elektronisch) patiëntendossier. Hierbij moet duidelijk zijn dat er ook de
2 keuze is om af te zien van CNV-detectie diagnostiek. In het geval van afzien van CNV-detectie
3 diagnostiek kan nog wel, na Rapid Aneuploidie Detectie (RAD) analyse, eventueel
4 karyotypering plaats vinden;

- 5 – voldoende tijd en (medische en psychosociale) begeleiding dienen waar nodig geboden te
6 worden om het paar tot een geïnformeerde keuze te laten komen. Hierbij moet worden
7 opgemerkt dat juist in de prenatale setting ernaar gestreefd moet worden om de informatie
8 over de test op een non-directieve wijze en zonder waardeoordeel met de zwangere en haar
9 partner te bespreken door een professional (Dondorp, 2012);
- 10 – de complexiteit van de prenatale fenotypering op basis van echografische beeldvormende
11 diagnostiek: de meeste deletie- en duplicatiesyndromen zijn niet op basis van de
12 echoafwijkingen alleen vast te stellen. Echoafwijkingen zijn hiervoor in het algemeen niet
13 specifiek genoeg (Fruhman, 2010). Wel kan afhankelijk van de echobevindingen een
14 voorbeeld besproken worden (bijvoorbeeld 22q11 deletie syndroom bij een foetale
15 hartafwijking);
- 16 – Tijdens de pre-test counseling zal besproken worden dat het prenatale onderzoek twee
17 stappen kent, waarbij de CNV-detectie diagnostiek in het algemeen pas wordt ingezet nadat
18 bij de RAD-analyse naar trisomie 21, 18 en 13 geen afwijkingen zijn aangetoond. Bespreek
19 tevens dat men, indien gewenst, ook enkel voor RAD kan kiezen en daarna kan afzien van
20 CNV -etectie diagnostiek (of kan kiezen voor karyotypering);
- 21 – het verkrijgen van een uitslag duurt meestal twee tot vier weken. In uitzonderingssituaties is
22 in overleg met het laboratorium soms een kortere uitslagtermijn haalbaar. Afhankelijk van
23 de afnametermijn, is er een mogelijkheid dat de uitslag niet beschikbaar is voor 24 weken
24 (i.e. wettelijk toegestane termijn in Nederland voor een eventuele
25 zwangerschapsbeëindiging);
- 26 – daarom dient iedere aanvrager zich ten tijde van de aanvraag af te vragen of een parallelle
27 verwijzing naar de klinische genetica geïndiceerd is alvorens de uitslag van de CNV-detectie
28 diagnostiek af te wachten;
- 29 – het lukt meestal om een prenatale CNV-detectie diagnostiek uit te voeren op ongekwakte
30 chorioncellen of ongekwakte amnioncellen. Toch zal het laboratorium altijd een deel van
31 het afgenomen materiaal reserveren voor een zogenaamde “reserve kweek”, mocht de
32 directe DNA isolatie uit ongekwakt materiaal onvoldoende bruikbaar DNA opleveren;
- 33 – voor een juiste interpretatie van de betekenis van een onbekende CNV is het cruciaal om te
34 beschikken over DNA van beide ouders. In circa 20-30% van de onderzoeken blijkt onderzoek
35 bij de ouders nodig om de betekenis van een CNV bij de foetus te kunnen duiden. Het
36 verdient daarom aanbeveling om direct bloed van de ouders in te zenden (Vetro, 2012).;
- 37 – het is belangrijk dat men zich realiseert dat het accent op de verscheidene in de volgende
38 paragraaf genoemde informatieve aspecten beïnvloed wordt door diverse factoren, zoals de
39 zwangerschapstermijn waarbij en de indicatie waarvoor de CNV-detectie diagnostiek wordt
40 aangeboden (bijvoorbeeld in het eerste trimester op basis van een nekplooï >3,5 mm versus
41 na de 20 weken op basis van echo-afwijkingen). Ook een eventuele beslissing van de
42 zwangere en haar partner om de zwangerschap hoe dan ook af te breken op basis van de
43 prenataal vastgestelde echobevindingen, beïnvloedt de inhoud van de prenatale pre-test
44 counseling.

1 *Welke algemene informatie dient besproken te worden?*

2 De volgende aspecten dienen in algemene zin besproken te worden met de zwangere (en haar
3 partner):

- 4 – uitleg van chromosomen als dragers van de erfelijke eigenschappen, waarvan 22 paar
5 autosomen (1-22) en een paar geslachtschromosomen (X en Y). Hierbij kan verwezen
6 worden naar informatie van het Erfocentrum;
- 7 – CNV-detectie diagnostiek kan niet alle genetische afwijkingen detecteren;
- 8 – de mogelijke uitkomsten van het onderzoek (zie ook hoofdstuk Mogelijke uitkomsten). In
9 de volgende paragraaf wordt hier uitgebreider op ingegaan;
- 10 – eventuele consequenties van de mogelijke uitkomst van CNV detectie diagnostiek voor de
11 gezondheid van de zwangere en/of partner (en diens familieleden);
- 12 – het DNA van ouders zal primair worden gebruikt voor de interpretatie van de aangetoonde
13 CNV met onduidelijke betekenis en er wordt niet naar het volledige genoom van de ouders
14 gekeken (tenzij dit in het betreffende centrum wel het geval is). Indien de biologische
15 vader niet beschikbaar is voor een bloedafname kan de interpretatie van een bevinding
16 met onduidelijke betekenis lastiger zijn;
- 17 – welke handelingsopties er zijn bij een eventuele afwijkende uitslag (afhankelijk van de
18 termijn van de zwangerschap). Indien in deze fase van de pre-test counseling al vragen zijn
19 over de gang van zaken bij een eventuele zwangerschapsbeëindiging, is het van belang
20 deze informatie al te geven of de zwangere en haar partner te verwijzen;

21
22
23 *Wat moet er over de mogelijke uitkomsten besproken worden?*

24 Zoals in hoofdstuk 6 genoemd zijn er verschillende mogelijke uitslagen gedefinieerd (Srebniak et
25 al. 2014), namelijk:

- 26 1) een normale uitslag;
- 27 2) een uitslag met een pathogene bevinding die hoogstwaarschijnlijk de klinische
28 problematiek van de patiënt(e) (lees hier: foetus) verklaart (*pathogenic, causative*
29 *finding*);
- 30 3) een uitslag met een potentieel pathogene bevinding met een incomplete penetrantie,
31 die mogelijk de klinische problematiek van de patiënt(e) verklaart (*“susceptibility locus”*);
- 32 4) een uitslag met een potentieel pathogene bevinding met een deletie van een recessief
33 gen passend bij de klinische problematiek van de patiënt(e) (*status for recessive disease*);
- 34 5) een uitslag met een bevinding van onduidelijke klinische relevantie, waarbij een relatie
35 met de klinische problematiek van de patiënt(e) niet op voorhand is uit te sluiten (*VOUS*);
- 36 6) een uitslag met een bevinding die (mogelijk) wel klinisch relevant kan zijn, maar die geen
37 verklaring geeft voor huidige klinische problematiek, een zogenaamde nevenbevinding
38 (*incidental finding*).

39
40 Wat er aan mogelijke uitkomsten besproken dient te worden in de pre-test counseling zijn in
41 ieder geval 1, 2 en 6. Mogelijkheden 3 en 4 zijn erg specifiek, waarbij het afhangt van de casus of
42 het relevant is om deze vooraf apart te benoemen (Dondorp, 2012). Mogelijkheid 5 wordt in
43 principe niet besproken. Uiteraard dienen optie 3 en 4 wel uitvoering besproken te worden
44 tijdens de post-test counseling, mocht een uitslag van deze aard zich voordoen.

45
46 *Hieronder staat genoemd welke informatie bij de pre-test counseling aan de orde moet komen*
47 *ten aanzien van de mogelijke uitslagen genoemd onder 1, 2, (3), (4), (5) en 6.*

1) Een normale uitslag

Een normale uitslag betekent dat er geen (chromosomale) verklaring gevonden is voor de klinische verschijnselen bij de foetus. Hierbij dient tevens de nauwkeurigheid van de test (resolutie) besproken te worden, ofwel dat niet alle chromosomale afwijkingen kunnen worden vastgesteld dan wel uitgesloten, en dat met een normale uitslag een erfelijke oorzaak niet is uitgesloten (gen-mutaties worden immers niet vastgesteld met CNV-detectie diagnostiek). Een CNV die bij één van de ouders wordt teruggevonden, wordt meestal als niet-relevant beschouwd. In het laatste geval zal er vermeld staan: normale uitslag op basis van profiel ouders, en zal in de uitslag vermeld dienen te worden dat men uit gegaan is van een normaal fenotype bij de betreffende ouder.

2) Een uitslag met een pathogene bevinding die de klinische bevinding verklaart

Genoemd moet worden dat een afwijkende uitslag gevonden kan worden die direct een verklaring is voor de afwijkingen die op de echo bij de foetus zijn gezien (bijvoorbeeld bekende microdeletie/duplicatie syndromen die gepaard gaan met een specifieke hartafwijking). Uit onderzoek van Wapner et al. (2012) bleek dat bij de indicatie “echo-afwijking(en)” in circa 6% van de onderzoeken een significante afwijking werd aangetoond met CNV detectiediagnostiek (na de RAD), wat inhoudt dat er sprake is van een zeker pathogene bevinding in 3% en een potentieel klinisch relevante CNV in 3% van de gevallen (zie punt 5 hieronder). Ook zal in de prenatale setting besproken moeten worden dat bij het vinden van een pathogene CNV het bloed van ouders gebruikt zal worden om te bepalen of de afwijking nieuw (de novo) is ontstaan.

(3, 4 en 5) Een uitslag met een bevinding (met incomplete penetrantie of) van onduidelijke klinische relevantie

Er is een CNV aangetoond waarbij een relatie met de echo-afwijkingen bij het ongeborn kind mogelijk maar niet zeker is. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen CNVs die potentieel klinisch relevant zijn ((3) in 3% van de gevallen) en CNVs die waarschijnlijk, maar niet zeker, benigne zijn ((5) in ca. 2% van de gevallen) (Wapner, 2012). Als een CNV uit categorie 5 niet bij één van beide ouders wordt teruggevonden is het waarschijnlijker dat er een relatie bestaat met de aangetoonde echoafwijkingen, maar dit is geen zekerheid. Indien een CNV met onduidelijke klinische relevantie wel wordt aangetoond bij één van beide ouders met een normaal fenotype, dan is het minder waarschijnlijk dat de echoafwijkingen door de CNV worden veroorzaakt. Feitelijk valt ook deletie van een recessief gen hieronder, immers de klinische relevantie is pas duidelijk als er een mutatie op het andere allel aanwezig is. Dit is echter te specifiek om in pre-test counseling te bespreken.

Het is belangrijk dat in de pre-test counseling helder wordt welke resultaten uit deze categorieën met de zwangere en haar partner besproken zullen worden. Dit dient in het dossier genoteerd te worden en bij voorkeur met het laboratorium gecommuniceerd.

6) Een uitslag met een nevenbevinding

Bij een deel (< 1%) van de onderzoeken zal een afwijkende uitslag vastgesteld worden die geen verband houdt met de aangetoonde echoafwijkingen bij het ongeborn kind die de oorspronkelijke indicatie vormden om de diagnostiek aan te vragen (Ahn, 2013; Pichert, 2011, zie ook hoofdstuk 4 Postnatale indicaties). Bespreek met de zwangere en haar partner in algemene en categoriserende termen wat dit zou kunnen betekenen en noem hierbij ook een voorbeeld, zoals “Het zou kunnen dat een CNV wordt aangetoond, waarvan we weten dat deze gepaard gaat met een verhoogde kans op darmkanker”. Het expliciet benoemen van de

1 verschillende mogelijke nevenbevindingen is geen absolute vereiste. Dit hangt af van de
2 individuele casus (onder andere familieanamnese, begripsniveau).

3
4 Een nevenbevinding wordt bij voorkeur in (medisch) teamverband besproken en geëvalueerd
5 voor de post-test counseling, in ieder geval zal hiertoe een klinisch geneticus geraadpleegd
6 moeten worden. Mocht de gevonden afwijking handelingsopties hebben voor het toekomstige
7 kind en/of betrokken familieleden dan zal deze uitslag met de zwangere en haar partner worden
8 besproken.

9
10 Nevenbevindingen die een verhoogd risico geven op onbehandelbare late-onset aandoeningen
11 zullen in principe niet aan aanstaande ouders worden meegedeeld. Dergelijke uitslagen zullen in
12 teamverband worden besproken. Afhankelijk van de persoonlijke situatie en de wens van het
13 aanstaande ouderpaar, kan hiervan worden afgeweken.

14
15 De zwangere (en haar partner) heeft het recht aan te geven niet geïnformeerd te willen worden
16 over nevenbevindingen. Als de zwangere (en haar partner) dit aangeeft dan dient besproken te
17 worden in welke situaties dit recht doorbroken zal worden. Het gaat daarbij om situaties waarbij
18 het belang dat de zwangere (en haar partner) heeft bij het niet-geïnformeerd worden niet
19 opweegt tegen het nadeel dat daaruit voor zichzelf of anderen kan voortvloeien (zie artikel 7:449
20 BW). Het eerste (nadeel voor zichzelf) kan zich voordoen als er bij het onderzoek specifieke
21 risico's aan het licht komen die de zwangere (en haar partner) van tevoren onvoldoende heeft
22 onderkend toen zij in algemene zin aangaf van nevenbevindingen niet op de hoogte te willen
23 worden gesteld. Het tweede (nadeel voor anderen) kan zich met name voordoen bij genetisch
24 onderzoek, als naaste verwanten er voor hun eigen gezondheid groot belang bij hebben kennis
25 te nemen van nevenbevindingen. De professional heeft daarom de mogelijkheid om
26 weloverwogen de wens om niet geïnformeerd te willen worden over uitslagen die geen relatie
27 hebben met de echoafwijkingen, maar die wel belangrijk is voor de gezondheid van het
28 toekomstige kind, de aanstaande ouders en hun familieleden, te doorbreken (Dondorp, 2012;
29 Lacroix, 2008; Van El, 2013).

30
31 Een andere nevenbevinding die naar voren kan komen, is dat er sprake is van non-paterniteit of
32 dat er sprake is geweest van incest bij de totstandkoming van de zwangerschap. De mogelijkheid
33 van het vaststellen van non-paterniteit of incest hoeft niet in de pre-test counseling besproken
34 te worden.

35
36 *Waarover dient informed consent gegeven te worden door de patiënt?*

37 De zwangere (en indien beschikbaar ook haar partner) dient informed consent te geven voor het
38 verrichten van CNV-detectie diagnostiek. Hierbij dient de WGBO gevolgd te worden. Deze
39 toestemming dient aangetekend te worden in het patiëntendossier. Bij uitzondering: als de
40 patiënt expliciet aangeeft na gegeven informatie/counseling dat hij bepaalde informatie niet wil,
41 dan wordt dit aangetekend in het patiëntendossier en gecommuniceerd met het laboratorium.

42
43 *Schriftelijke informatie*

44 De zwangere (en haar partner) dient na de pre-test counseling schriftelijke informatie mee te
45 krijgen. Hierin staat ten minste uitgelegd:

- 46 – het doel van het onderzoek;
- 47 – de mogelijke uitkomsten van het onderzoek;
- 48 – wanneer bij henzelf onderzoek nodig is;
- 49 – kosten en eventuele vergoeding van het onderzoek;

- 1 – contactgegevens (waar men terecht kan met vragen).

4 **Aanbeveling**

Bespreek (bij aanvraag van prenatale CNV-detectie diagnostiek) tijdens de pre-test counseling de volgende aspecten met de zwangere (en haar partner):

- doel van het onderzoek;
- methode van het onderzoek;
- de mogelijke uitkomsten (normaal, afwijkend en mogelijke nevenbevindingen) en de consequenties hiervan voor het vervolg (beleid / medisch traject);
- eventuele consequenties van de mogelijke uitkomst van CNV-detectie diagnostiek voor de gezondheid van de zwangere en/of partner (en hun familieleden) en zo nodig de bijbehorende ethische dilemma's;
- termijn van de uitslag en hoe de uitslag wordt gecommuniceerd;
- de wettelijk toegestane termijn voor zwangerschapsbeëindiging;
- de keuze om af te zien van de test.

Bied, waar nodig, de mogelijkheid van psychosociale begeleiding en/of genetische counseling.

Geef de zwangere (en haar partner) voldoende tijd om te beslissen wel of geen CNV-detectie diagnostiek te laten verrichten.

Documenteer het besluit van de zwangere (en haar partner).

5 Geef na afloop van de pre-test counseling schriftelijke informatie over CNV-detectie diagnostiek mee aan de zwangere (en haar partner), inclusief contactgegevens.

6 Indien de zwangere (en haar partner) besluit tot CNV-detectie diagnostiek, laat dan bij voorkeur direct bloed van de zwangere (en haar partner) prikken en inzenden.

9 **Literatuur**

- 10 De Jong A, Dondorp WJ, Frints SG, et al. Advances in prenatal screening: the ethical dimension. Nat Rev Genet
11 2011;12(9):657-663.
- 12 De Jong A, Dondorp WJ, Macville MV, et al. Microarrays as a diagnostic tool in prenatal screening strategies: ethical
13 reflection. Hum Genet 2014;133(2):163-172.
- 14 Dondorp W, Sikkema-Raddatz B, de Die-Smulders C, et al. Arrays in postnatal and prenatal diagnosis: an exploration of the
15 ethics of consent. Hum Mutat 2012;33(6):916-22.
- 16 Fruhman G, Van den Veyver I. Applications of array comparative genomic hybridization in obstetrics. Obstet gynecol Clin
17 North Am 2010;37:71-85.
- 18 Lacroix M, Nycum G, Godard B, et al. Should physicians warn patients' relatives of genetic risks? CMAJ 2008;178(5):593-5.
- 19 Van El CG, Cornel MC, Borry P, et al. Whole-genome sequencing in health care. Recommendations of the European Society
20 of Human Genetics. Eur J Hum Genet 2013;21(6):580-4.
- 21 Vetro A, Bouman K, Hastings R, et al. The introduction of arrays in prenatal diagnosis: a special challenge. Hum Mutat
22 2012;33(6):923-9.
- 23 Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. N Eng J Med
24 2012;367(23):2175-84.

7.2 Post-test counseling

Inleiding

De uitslag van de CNV-detectie diagnostiek bepaalt wie de post-test counseling moet verrichten. Een 'normale' uitslag kan door de gynaecoloog met de zwangere en haar partner besproken worden. Hierbij dient overwogen te worden of een verwijzing naar de klinische genetica op basis van de echo-afwijkingen bij de foetus niet alsnog geïndiceerd is (indien dit nog niet gebeurd is).

Bij afwijkende uitslagen (duidelijk pathogene bevindingen), dient de betekenis hiervan door de klinisch geneticus met de zwangere en haar partner te worden besproken en is een verwijzing dus altijd geïndiceerd. Indien afwijkende uitslagen voor een zwangerschapstermijn van 24 weken beschikbaar zijn, zal, indien gewenst met ouders de mogelijkheid van een zwangerschapsafbreking besproken worden. Hierbij moet rekening gehouden worden met de wettelijke bedenktijd van vijf dagen. Psychosociale begeleiding dient waar nodig aangeboden te worden.

Zoeken en selecteren

Zie Hoofdstuk 2 Zoeken literatuur. Voor de beantwoording van de vraag is er gebruik gemaakt van relevante publicaties.

Overwegingen

1) *Wat dient minimaal besproken te worden bij een normale uitslag?*

Een normale uitslag betekent dat er geen aanwijzingen zijn gevonden voor een klinisch relevante CNV (binnen de detectiegrens). Dit betekent echter ook de aanwezigheid van een erfelijke / genetische oorzaak hiermee niet uitgesloten is. Een normale uitslag geeft geen informatie over dragerschap van een gebalanceerde chromosoomtranslocatie. Dit dient benoemd te worden als dragerschap van een gebalanceerde chromosoomtranslocatie bij één van ouders de indicatie was voor de prenatale CNV detectie diagnostiek.

2) *Wat dient minimaal besproken te worden bij een uitslag met een pathogene bevinding?*

De klinisch geneticus dient met de zwangere (en haar partner) te bespreken welke CNV aangetoond is en met welke mate van zekerheid (eventueel mosaïcisme noemen als dit van toepassing is). Ook dient besproken te worden of de CNV nieuw is ontstaan of dat één van de ouders dezelfde CNV “draagt”. De klinisch geneticus dient zich voorafgaand aan het gesprek te verdiepen in de betekenis van deze betreffende CNV, zoals de klinische kenmerken, andere erbij voorkomende gezondheidsklachten en of structurele afwijkingen aan organen en of de CNV naar alle waarschijnlijkheid wel of niet gepaard gaat met verstandelijke beperking.

Indien de CNV daartoe aanleiding geeft, dient een herhaling van het echografisch onderzoek te worden aanbevolen om na te gaan of bij de CNV beschreven afwijkingen (al) aanwezig zijn of niet. Indien een ouder drager is van dezelfde CNV, kan het zijn dat deze ouder een fenotype heeft, dat passend is bij deze CNV. Er kunnen dan ook controle afspraken voor de desbetreffende ouder geïndiceerd zijn.

3) *Wat dient minimaal besproken te worden bij een potentieel pathogene CNV met incomplete penetrantie en bij een CNV met onduidelijke klinische betekenis?*

Een bevinding met incomplete penetrantie en/of onduidelijke klinische relevantie zal gepaard gaan met een complexe counseling, die begeleid dient te worden door psychosociale hulp. De

1 klinisch geneticus dient zoveel mogelijk informatie te verzamelen en deze neutraal te
2 presenteren. Of dit type uitslagen wel of niet besproken wordt hangt ook af van de afspraken
3 gemaakt tijdens de pre-test counseling. Hierbij is het tevens van belang te weten of het paar
4 heeft besloten om de zwangerschap te beëindigen op basis van de echo-afwijkingen alleen of
5 dat de CNV met incomplete penetrantie/onduidelijke klinische relevantie meeweegt in de
6 beslissing om wel of niet de zwangerschap te beëindigen. Als mensen ervoor kiezen om de
7 zwangerschap niet te beëindigen, dan dient een goede follow-up na de geboorte afgesproken te
8 worden.

9
10 Bespreek dat het bij bovengenoemde CNVs tijdens de zwangerschap moeilijk te voorspellen is
11 wat de klinische consequenties van deze bevinding zijn voor het ongeboren kind.

12 13 4) *Wat dient minimaal besproken te worden bij nevenbevindingen?*

14 Als er sprake is van een pathogene CNV die niet gerelateerd is aan de echo-afwijkingen, maar
15 waardoor wel informatie verkregen is, die relevant kan zijn of is voor de gezondheid van het
16 toekomstige kind en/of voor de gezondheid van één van de aanstaande ouders (en hun
17 familieleden), dan kan dit de zwangere, haar partner en de hulpverleners voor een lastig
18 dilemma plaatsen.

19
20 Allereerst zal besproken moeten worden of de nevenbevinding op zichzelf eventueel aanleiding
21 geeft bij het paar tot een verzoek de zwangerschap te beëindigen (eventueel in verband met de
22 combinatie van de aanwezigheid van echo-afwijkingen). Bij een doorgaande zwangerschap kan
23 de situatie ontstaan dat al prenataal medische informatie over de foetus bekend wordt, die pas
24 later in het leven consequenties heeft of kan hebben (bijvoorbeeld deletie van een darmkanker
25 gen). Dit mag geen belemmering zijn om deze informatie te vertellen indien er sprake is van
26 behandelbaarheid en het belang van familieleden zwaarwegend is. De consequenties van deze
27 informatie voor het toekomstige kind ten aanzien van aspecten zoals verzekeraarheid wegen in
28 de regel niet op tegen de gezondheidsbelangen van het kind en de familie. Zoals gezegd zal in
29 principe geen informatie worden gegeven aan aanstaande ouders over nevenbevindingen die
30 gepaard gaan met een verhoogde kans op onbehandelbare late-onset aandoeningen.

31
32 Als er medische consequenties / handelingsopties en/of screeningsopties bekend zijn, zullen
33 deze besproken moeten worden (inclusief hoe het beleid er na de geboorte waarschijnlijk uit zal
34 zien).

35
36 Vaak hebben nevenbevindingen ook gezondheidsconsequenties voor andere familieleden (zoals
37 eerder geboren kinderen van het paar). De ontdekking van een nevenbevinding met mogelijke
38 consequenties voor familieleden en de eigen gezondheid van de aanstaande ouders, juist in een
39 periode waarin nagedacht moet worden over het wel of niet willen behouden van de huidige
40 zwangerschap, wordt door de meeste paren als zeer stressvol ervaren. Hier dient bij de post-test
41 counseling ruimschoots aandacht voor te zijn (inclusief psychosociale begeleiding).

42 43 *Non-paterniteit of incest*

44 Indien deze situatie zich voordoet, is het aan de counselor te beslissen of het in die specifieke
45 casus klinisch relevant is om deze bevindingen tijdens de post-test counseling te benoemen. In
46 de regel zal het laboratorium bij een dergelijke bevinding eerst contact opnemen met de
47 aanvrager/verwijzer, voordat zij besluiten een dergelijke bevinding in de uitslag te vermelden.
48 De counselor moet wel weten dat in geval van zeer sterke aanwijzingen van incest, waarbij de
49 moeder minderjarig is, de verplichte meldcode huiselijk geweld en kindermishandeling van de

instelling gevolgd dient te worden (artikel 4a Kwaliteitswet zorginstellingen). Die meldcode schrijft in de regel voor dat nadat de aanwijzingen zijn vastgelegd in het dossier de casus in eerste instantie anoniem wordt voorgelegd aan het Meldpunt Veilig Thuis.

Degene die de post-test counseling verricht, dient de patiënten een schriftelijke samenvatting toe te sturen van de uitslag en implicaties, zoals deze besproken zijn tijdens de post-test counseling met een kopie aan de verwijzend gynaecoloog (indien niet de counselor), de huisarts en (indien van toepassing) de verloskundige. In deze samenvatting dient ook te worden vastgelegd welke keuzes door de zwangere en haar partner zijn gemaakt.

Aanbeveling

Bespreek bij een normale uitslag, bij indicatie echoafwijkingen, met de zwangere (en haar partner) dat er geen aanwijzingen zijn gevonden voor een genetische oorzaak, maar dat dit met de gebruikte methode van CNV-detectie diagnostiek ook niet (volledig) is uitgesloten.

Bespreek bij een normale uitslag, bij indicatie familiale afwijking*, met de zwangere (en haar partner) dat er geen afwijkingen zijn gevonden, maar dat elke zwangerschap risico's heeft en dat deze niet allemaal zijn uit te sluiten met de gebruikte test.

**dat wil zeggen indicatie parentale translocatie/inversie/insertie of familiale CNV*

Bespreek, bij een afwijkende uitslag (duidelijke pathogene bevindingen) de betekenis ervan met de zwangere (en haar partner).

Bespreek bij een nevenbevinding met mogelijke belangrijke consequenties voor de gezondheid van het toekomstige kind, henzelf of familieleden, de betekenis ervan met de zwangere (en haar partner). Het gaat hierbij in de regel om late-onset aandoeningen mét handelingsopties.

Bespreek, indien gewenst, met ouders de mogelijkheid van een zwangerschapsafbreking als er afwijkende uitslagen vóór een zwangerschapstermijn van 24 weken beschikbaar zijn. Hierbij moet zoveel mogelijk rekening gehouden worden met de wettelijke bedenktijd van 5 dagen.

Bied, waar nodig, de mogelijkheid van psychosociale begeleiding en/of genetische counseling aan de zwangere (en haar partner).

Indien de aanvrager zich onvoldoende bekwaam voelt om alle aspecten van de uitslag te bespreken met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers), dient een klinisch geneticus te worden betrokken.

Verwijzing naar een klinisch geneticus dient in ieder geval plaats te vinden bij een niet-normale uitslag.

Zorg ervoor dat, bij in ieder geval een afwijkende uitslag, de zwangere (en haar partner) een schriftelijk verslag ontvangt van de aanvrager of klinisch geneticus.

Maak hierin duidelijke afspraken over follow-up en hernieuwd contact, met name bij CNVs met een (nog) onduidelijke klinische relevantie.

Literatuur

- De Jong A, Dondorp WJ, Macville MV, et al. Microarrays as a diagnostic tool in prenatal screening strategies: ethical reflection. *Hum Genet* 2014;133(2):163-172.
- Dondorp W, Sikkema-Raddatz B, de Die-Smulders C, et al. Arrays in postnatal and prenatal diagnosis: an exploration of the ethics of consent. *Hum Mutat* 2012;33(6):916-22.
- Van El CG, Cornel MC, Borry P, et al. Whole-genome sequencing in health care. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2013;21(6):580-4.
- Wapner RJ, Driscoll DA, Simpson JL. Integration of microarray technology into prenatal diagnosis: counselling issues generated during the NICHD clinical trial. *Prenat Diagn* 2012;3294:396-400.

Hoofdstuk 8 Postnatale counseling

Uitgangsvraag

- 8.1 Wat dient besproken te worden tijdens de pre-test counseling voorafgaande aan het postnataal inzetten van CNV-detectie diagnostiek?
- 8.2 Wat dient besproken te worden tijdens de post-test counseling nadat postnataal CNV-detectie diagnostiek is verricht?

8.1 Pre-test counseling

Inleiding

Het is van belang dat de patiënt en/of diens wettelijke vertegenwoordigers, voorafgaand aan het onderzoek, zorgvuldig en uniform geïnformeerd worden over het doel en de mogelijke bevindingen van het verrichten van CNV-detectie diagnostiek. Tot nu toe ontbreekt een landelijke consensus over wat er tijdens de pre-test counseling minimaal besproken zou moeten worden. Zie hoofdstuk 4 voor Postnatale indicaties voor CNV detectiediagnostiek.

Zoeken en selecteren

Zie Hoofdstuk 2 Zoeken literatuur. Voor de beantwoording van de vraag is er gebruik gemaakt van relevante publicaties.

Overwegingen

Wat zijn specifieke aandachtspunten voor de counselor?

De aanvrager moet zich bij de aanvraag voor CNV-detectie diagnostiek van de volgende zaken bewust zijn en hiermee rekening houden tijdens de postnatale pre-test counseling:

- bij het geven van informatie over de test moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) om deze informatie tot zich te kunnen nemen: de uitleg moet aansluiten bij het (begrips-)niveau. Dit is conform de WGBO: patiënten hebben recht op duidelijke informatie. CNV-detectie diagnostiek kan pas aangevraagd worden als hiervoor toestemming is van de patiënt of de daartoe gemachtigde (vaak ouders van een kind, maar dit kan ook een curator zijn). Hiervan dient een aantekening te worden gemaakt in het (elektronisch) patiëntendossier. Hierbij moet duidelijk zijn dat er ook een keuze is om af te zien van CNV-detectie diagnostiek;
- indien benodigde familieleden niet beschikbaar zijn voor een bloedafname voor verder onderzoek, kan de interpretatie van een bevinding met onduidelijke betekenis lastig zijn. Het verdient aanbeveling dit bij de pre-test counseling te benoemen;
- na de pre-test counseling dient schriftelijke informatie aan de patiënt mee gegeven te worden.

1 *Welke algemene informatie dient besproken te worden?*

2 De volgende aspecten dienen besproken te worden met de patiënt en/of diens wettelijke
3 vertegenwoordigers:

- 4 – een begrijpelijke uitleg van chromosomen als dragers van de erfelijke eigenschappen,
5 waarvan 22 paar autosomen (1-22) en een paar geslachtschromosomen (X en Y). Hierbij
6 kan verwezen worden naar informatie van het Erfocentrum;
- 7 – reden/doel waarom CNV-detectie diagnostiek zinvol is/geïndiceerd is;
- 8 – dat CNV-detectie diagnostiek niet alle genetische afwijkingen kan detecteren;
- 9 – de mogelijke uitkomsten van het onderzoek (zie ook H6). In de volgende paragraaf wordt
10 hier uitgebreider op ingegaan;
- 11 – eventuele maatschappelijke consequenties van de mogelijke uitkomst van CNV-detectie
12 diagnostiek voor de patiënt en diens familieleden (bijvoorbeeld afsluiten van
13 verzekeringen);
- 14 – uitslagtermijn van de diagnostiek (afhankelijk van het betreffende laboratorium voor
15 genoomdiagnostiek);
- 16 – eventuele bloedafname bij ouders/familieleden bij een bevinding met onduidelijke
17 betekenis (nodig voor de interpretatie).

18
19 *Wat moet er over de mogelijke uitkomsten besproken worden?*

20 Zoals in Hoofdstuk 6 genoemd zijn er verschillende mogelijke uitslagen gedefinieerd (Srebniak et
21 al. 2014), namelijk:

- 22 1) een normale uitslag;
- 23 2) een uitslag met een pathogene bevinding die hoogstwaarschijnlijk de klinische
24 problematiek van de patiënt(e) verklaart (*pathogenic, causative finding*);
- 25 3) een uitslag met een potentieel pathogene bevinding met een incomplete penetrantie, die
26 mogelijk de klinische problematiek van de patiënt(e) verklaart (*“susceptibility locus”*);
- 27 4) een uitslag met een potentieel pathogene bevinding met een deletie van een recessief gen
28 passend bij de klinische problematiek van de patiënt(e) (*status for recessive disease*);
- 29 5) een uitslag met een bevinding van onduidelijke klinische relevantie, waarbij een relatie
30 met de klinische problematiek van de patiënt(e) niet op voorhand is uit te sluiten (*VOUS*);
- 31 6) een uitslag met een bevinding die (mogelijk) wel klinisch relevant kan zijn, maar die geen
32 verklaring geeft voor huidige klinische problematiek, een zogenaamde nevenbevinding
33 (*incidental finding*).

34
35 Wat er aan mogelijke uitkomsten besproken dient te worden in de pre-test counseling zijn in
36 ieder geval 1, 2, 5 en 6. Mogelijkheden 3 en 4 zijn erg specifiek, waarbij het afhangt van de casus
37 of het relevant is om apart te benoemen. Uiteraard dienen optie 3 en 4 wel uitvoering
38 besproken te worden tijdens de post-test counseling, mochten een uitslag van deze aard zich
39 voordoen.

40
41 *Hieronder staat per mogelijkheid genoemd welke informatie bij de pre-test counseling aan de*
42 *orde moet komen:*

43
44 1) Een normale uitslag

45 Een normale uitslag betekent dat er geen (chromosomale) verklaring gevonden is voor de
46 klinische verschijnselen bij de patiënt(e). Hierbij dient tevens de nauwkeurigheid van de test
47 (resolutie) besproken te worden, ofwel dat niet alle chromosomale afwijkingen kunnen worden
48 vastgesteld dan wel uitgesloten, en dat met een normale uitslag een erfelijke oorzaak niet is
49 uitgesloten (gen-mutaties worden immers niet vastgesteld met CNV-detectie diagnostiek).

2) Een uitslag met een pathogene bevinding

Genoemd moet worden dat bij een deel van de patiënten een afwijkende uitslag gevonden wordt die direct een verklaring is voor de problemen bij de patiënt (bijvoorbeeld bekende microdeletie/duplicatie syndromen). Bij vragen over de herhalingskans dient alvast besproken te worden dat in veel gevallen bij het vinden van een oorzaak het advies is om vervolgonderzoek bij ouders te doen. Dit vervolgonderzoek bij ouders dient om te bepalen of de afwijking nieuw (de novo) is ontstaan of, afhankelijk van de uitslag, om te bepalen of één van beide ouders drager is van een chromosoomverandering (structurele gebalanceerde chromosoomverandering). Als de uitslag bij één van beide ouders afwijkend is betekent dit dat er daarmee een verhoogde kans op herhaling is. Bij een de novo afwijking is de kans op herhaling klein (kiembaanmozaïek).

(3, 4 en) 5) Een uitslag met een bevinding (met incomplete penetrantie of) van onduidelijke klinische relevantie

Bij een deel van de bevindingen is sprake van een onduidelijkheid over de klinische betekenis ofwel een (vooralsnog) niet verklarende uitslag. Besproken dient te worden dat in dit geval vervolgonderzoek bij de ouders meer duidelijkheid kan geven over de betekenis van de bevinding. Ouders hebben uiteraard het recht af te zien van vervolgonderzoek.

Ook bij incomplete penetrantie (3) en bij deletie van een recessief gen (4) is de klinische relevantie pas duidelijk als (bij 3) het fenotype voldoende verklaard kan worden door de CNV of (bij 4) er een mutatie op het andere allel aanwezig is. Dit is echter veelal te specifiek om in pre-test counseling te bespreken (uitzondering kan bijvoorbeeld zijn een postieve familie-anamnese of sterk vermoeden op een recessieve aandoening).

Zoals in Hoofdstuk 6 ook genoemd wordt, is er onderscheid te maken tussen een bevinding met onduidelijke klinische relevantie ten aanzien van CNVs en van ROHs.

- ten aanzien van CNVs: In de meerderheid van de gevallen geldt: als sprake blijkt van een nieuwe (de novo) afwijking bij de patiënt, is het meer waarschijnlijk dat deze de novo afwijking oorzakelijk is. Indien één van de klinisch niet-aangedane ouders dezelfde afwijking blijkt te hebben wordt dit minder waarschijnlijk. Hierbij moet wel rekening gehouden worden met het type aandoening waarvoor getest is en het voorkomen van non-penetrantie (Rosenfeld, 2013);
- ten aanzien van ROHs: afhankelijk van de casus kan het relevant zijn om hier meer informatie over te geven. Dit zou bijvoorbeeld het geval kunnen zijn, wanneer sprake is van consanguiniteit.

6) Een uitslag met een nevenbevinding

Bij een klein deel (< 1%) van de onderzoeken zal een afwijkende uitslag vastgesteld worden die geen verband houdt met de oorspronkelijke diagnostische vraag (Ahn, 2013; Pichert, 2011; zie ook hoofdstuk 4 Postnatale indicaties). Als sprake blijkt van een dergelijke bevinding wordt deze uitslag bij voorkeur in (medisch) teamverband besproken en geëvalueerd, in ieder geval zal hiertoe een klinisch geneticus geraadpleegd moeten worden. Mocht de gevonden afwijking implicaties met handelingsopties hebben voor de patiënt en/of betrokken familieleden dan zal deze uitslag met patiënt en/of betrokken familieleden (veelal ouders) worden besproken.

Tijdens de pre-test counseling moet ten minste genoemd worden dat er een kans bestaat op nevenbevindingen en dat hiertoe verschillende mogelijkheden bestaan, waaronder behandelbare en niet-behandelbare aandoeningen (zie voor de mogelijkheden Hoofdstuk Mogelijke uitkomsten). Het expliciet benoemen van de verschillende mogelijke nevenbevindingen is geen absolute vereiste, eventueel kan een voorbeeld genoemd worden

1 (bijvoorbeeld deletie van een darmkanker-gerelateerd gen). Dit hangt af van de individuele
2 casus. Wel dient besproken te worden dat een commissie mede beslist welke nevenbevindingen
3 wenselijk zijn te rapporteren en dat in de regel aandoeningen zonder handelingsoptie niet
4 gemeld worden.

5
6 De patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) heeft het recht aan te geven niet
7 geïnformeerd te willen worden over nevenbevindingen. Als de patiënt dit aangeeft dan dient
8 besproken te worden in welke situaties dit recht doorbroken zal worden. Het gaat daarbij om
9 situaties waarbij het belang dat de patiënt heeft bij het niet-geïnformeerd worden niet opweegt
10 tegen het nadeel dat daaruit voor zichzelf of anderen kan voortvloeien (zie artikel 7:449 BW).
11 Het eerste (nadeel voor zichzelf) kan zich voordoen als er bij het onderzoek specifieke risico's
12 aan het licht komen die de patiënt van tevoren onvoldoende heeft onderkend toen hij in
13 algemene zin aangaf van nevenbevindingen niet op de hoogte te willen worden gesteld. Het
14 tweede (nadeel voor anderen) kan zich met name voordoen bij genetisch onderzoek, als naaste
15 verwanten er voor hun eigen gezondheid groot belang bij hebben kennis te nemen van
16 nevenbevindingen. Tot slot is het zo dat als ouders/vertegenwoordigers het recht op niet-weten
17 uitoefenen namens hun kind het recht op niet-weten minder ver reikt en de arts dan steeds
18 moet afwegen of hieraan meewerken zich verdraagt met goed hulpverlenerschap (art. 7:465 lid
19 4 BW).

20
21 Als de kans op het vinden van een specifieke nevenbevinding op voorhand groot is, is het wel
22 wenselijk dit voorafgaande aan de test te bespreken. Als voorbeeld kan hierbij genoemd worden
23 de situatie, waarbij (mogelijk) sprake is van verwantschap (consanguiniteit): in dat geval is het
24 wenselijk dat besproken wordt dat consanguiniteit kan worden vastgesteld met SNP array-
25 diagnostiek.

26
27 De mogelijkheid van het vaststellen van non-paterniteit indien kind en ouders met SNP-array of
28 een NGS-techniek worden onderzocht, hoeft niet in de pre-test counseling besproken te worden.
29 Het kan wel in de schriftelijke patiënten informatie opgenomen worden.

30
31 *Waarover dient informed consent gegeven te worden door de patiënt?*

32 De patiënt (of wettelijke vertegenwoordiger) dient informed consent te geven voor het
33 verrichten van CNV-detectie diagnostiek. Hierbij dient de WGBO gevolgd te worden. Deze
34 toestemming dient aangetekend te worden in het patiëntendossier. Bij uitzondering: als de
35 patiënt expliciet aangeeft na gegeven informatie/counseling dat hij bepaalde informatie niet wil
36 (tenzij dit recht doorbroken moet worden), dan wordt dit aangetekend in het patiëntendossier
37 en gecommuniceerd met het laboratorium.

38
39 *Schriftelijke informatie*

40 De (ouders van) patiënt dient na de pre-test counseling schriftelijke informatie mee te krijgen.
41 Hierin staat tenminste uitgelegd:

- 42 – het doel van het onderzoek;
- 43 – de mogelijke uitkomsten van het onderzoek;
- 44 – wanneer onderzoek bij familieleden nodig is;
- 45 – kosten en eventuele vergoeding van het onderzoek;
- 46 – contactgegevens (waar men terecht kan bij vragen).

1
2

3

4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

Aanbeveling

Bespreek (bij aanvraag van postnatale CNV-detectie diagnostiek) tijdens de pre-test counseling de volgende aspecten met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers):

- doel van het onderzoek;
- methode van het onderzoek;
- de mogelijke uitkomsten (normaal, (mogelijk) afwijkend en mogelijke nevenbevindingen) en de consequenties hiervan voor het vervolg (beleid / medisch traject);
- eventuele consequenties van de mogelijke uitkomst van CNV-detectie diagnostiek voor de gezondheid van de patiënt (en diens familieleden) en zo nodig de bijbehorende ethische dilemma's;
- termijn van de uitslag en hoe de uitslag wordt gecommuniceerd;
- de keuze om af te zien van de test.

Bied, waar nodig, de mogelijkheid van psychosociale begeleiding en/of genetische counseling.

Geef de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) voldoende tijd om te beslissen wel of geen CNV-detectie diagnostiek te laten verrichten.

Documenteer het besluit van de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers).

Geef na afloop van de pre-test counseling schriftelijke informatie over CNV-detectie diagnostiek mee aan de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers), inclusief contactgegevens.

Literatuur

Ahn JW, Bint S, Bergbaum A, et al. Array CGH as a first line diagnostic test in place of karyotyping for postnatal referrals – results from four years’clinical application for over 8,700 patients. *Molecular Cytogenetics* 2013;6:16.

Pichert G, Mohammed SN, Ahn JW, et al. Unexpected findings in cancer predisposition genes detected by array comparative genomic hybridisation: what are the issues? *J Med Genet* 2011;48:535-539.

Rosenfeld JA, Coe BP, Eichler EE, et al. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genet Med* 2013;15(6):478-81.

8.2 Post-test counseling

Inleiding

Voorafgaand aan de post-test counseling dient de counselor zich ervan te vergewissen dat de CNV uitslag helder is en correct geïnterpreteerd in de context van de kliniek van de patiënt. Bij twijfel dient voorafgaand aan de counseling overleg plaats te vinden met de laboratoriumspecialist en indien nodig met een klinisch geneticus.

Het is van belang dat de patiënt en familieleden (veelal ouders) zorgvuldig en uniform geïnformeerd worden over de bevindingen bij CNV detectie.

De uitslag zal eerst met de patiënt/ouders besproken worden door de arts die de test heeft aangevraagd. Afhankelijk van de complexiteit en het type aandoening zal in de uitslagbrief worden vermeld dat geadviseerd wordt om de patiënt door te verwijzen naar een klinisch geneticus voor verdere counseling en eventuele verdere genetische analyse (tenzij de betrokken arts zelf klinisch geneticus is) (Netzer, 2009).

Zoeken en selecteren

Zie Hoofdstuk 2 Zoeken literatuur. Voor de beantwoording van de vraag is er gebruik gemaakt van relevante publicaties.

Overwegingen

1) *Wat dient minimaal besproken te worden bij een normale uitslag?*

Een normale uitslag betekent dat:

- er geen aanwijzingen zijn gevonden voor een klinisch relevante CNV (binnen de detectiegrens);
- de aanwezigheid van een erfelijke/genetische oorzaak hiermee niet uitgesloten is.

2) *Wat dient minimaal besproken te worden bij een uitslag met een pathogene bevinding?*

- de zekerheid waarmee de bevinding het klinisch beeld bij de patiënt verklaart;
- de beschikbare kennis over de klinische verschijnselen gerelateerd aan de gevonden bevinding en de adviezen voor controles en begeleiding. Dit eventueel aangevuld met informatie over patiëntverenigingen en/of andere beschikbare en toegankelijke informatie;
- afhankelijk van de complexiteit en het type aandoening zal de betrokken arts de patiënt doorverwijzen naar een klinisch geneticus en/of een specialist op het gebied van de aandoening.
- de kans op herhaling bij het nageslacht van patiënt en/of andere betrokkenen (veelal ouders) en de verschillende reproductieve opties.
- de betekenis van de pathogene uitslag voor andere familieleden en afspraken over hoe familieleden hierover kunnen worden geïnformeerd.
- bij vragen over herhaling is veelal het advies om vervolgonderzoek bij ouders te doen (zie ook pre-test counseling). Als dit van toepassing is dient dit besproken te worden en dienen hierover afspraken te worden gemaakt.

- 1 3) *Wat dient minimaal besproken te worden bij een CNV met incomplete penetrantie?*
2 – laag-penetrante CNVs en CNVs met een zeer variabele (en dus ook veelal heel milde)
3 expressie die gerelateerd kunnen worden aan de oorspronkelijke diagnostische vraag
4 zullen met de patiënt en/of betrokken ouders dienen te worden besproken (zie ook
5 punten bij pathogene CNV). Ook eventueel benodigd aanvullend onderzoek, zoals
6 onderzoek bij ouders en andere familieleden, dient te worden besproken (Rosenfeld,
7 2013);
8 – er kan nog steeds sprake zijn van een andere al dan niet genetische (bijdragende) oorzaak
9 die niet met de gebruikte techniek is aan te tonen;
10 – het is hierbij wenselijk om voorafgaand aan het uitslaggesprek te overleggen met een
11 klinisch geneticus;
12 – verder moet besproken worden wat de mogelijkheden zijn voor follow-up en wordt
13 geadviseerd hiervoor afspraken te maken.
14
- 15 4) *Wat dient minimaal besproken te worden bij een CNV (deletie) van een recessief gen met*
16 *mogelijke relatie met het klinisch beeld?*
17 In een dergelijke situatie is vervolgonderzoek nodig. Als de aanvrager het klinisch beeld
18 inderdaad vindt passen bij de betreffende recessieve aandoening dan zal het nog
19 resterende allel op mutaties onderzocht moeten worden (Sanger sequencing).
20
- 21 5) *Wat dient minimaal besproken te worden bij een CNV met onduidelijke klinische betekenis?*
22 – indien de betekenis van een gevonden verandering niet duidelijk is dienen afspraken te
23 worden gemaakt over het vervolgen hiervan. Hoofdstuk 9 van deze richtlijn gaat hier
24 verder op in met adviezen over follow-up en contact in de toekomst indien een CNV met
25 onduidelijke betekenis is gevonden;
26 – er kan nog steeds sprake zijn van een andere al dan niet genetische (bijdragende) oorzaak
27 die niet met de gebruikte techniek is aan te tonen. De mogelijkheid van verwijzing naar
28 een klinisch geneticus.
29
- 30 6) *Wat dient minimaal besproken te worden indien de volgende nevenbevindingen zijn*
31 *gevonden:*
32 a) Betreft een (risico op een) later in het leven optredende (preventief) behandelbare
33 aandoening (nevenbevindingen met handelingsopties):
34 – nevenbevindingen met duidelijke handelingsopties dienen gemeld te worden, bij voorkeur
35 na intercollegiaal overleg;
36 – de punten die besproken dienen te worden zijn dezelfde algemene punten als bij een
37 uitslag met pathogene bevinding (zie hierboven);
38 – daarnaast dient de aandoening besproken te worden en de mogelijke behandelingen of
39 andere handelingsopties (bijvoorbeeld screening) van patiënt(e). Een verwijzing naar een
40 klinisch genetisch centrum is een sterke aanbeveling.
41 – bij twijfel of onduidelijkheden over handelingsopties dient altijd intercollegiaal overleg
42 met een klinisch geneticus of een team klinisch genetici (en eventueel
43 laboratoriumspecialist) plaats te vinden, alvorens deze nevenbevindingen met
44 adviesvrager/patiënt te bespreken. Afhankelijk van het type aandoening kan overleg met
45 een medisch specialist die deskundig is over de betreffende de aandoening, wenselijk zijn;
46 – afhankelijk van de ernst en/of urgentie voor behandeling van de aandoening kan een
47 gecombineerde afspraak met de klinisch geneticus en de betrokken deskundige
48 (deel)specialist worden overwogen;
49 – daarnaast is het wenselijk in deze situatie altijd psychosociale begeleiding aan te bieden.

- 1 b) Betreft een (risico op een) later in het leven optredende niet-behandelbare aandoening
2 – Na intercollegiaal overleg, voor rapportage van de uitslag, worden aandoeningen zonder
3 handelingsopties in de regel niet vermeld in de uitslag en dus ook niet besproken met de
4 patiënt. Zie ook Hoofdstuk 6.
- 5
6 c) Betreft een CNV op het X-chromosoom bij een vrouwelijke patiënt (X-gebonden recessieve
7 aandoening)
8 – als sprake blijkt van draagsterschap van een geslachtsgebonden recessieve aandoening
9 dient dit altijd besproken te worden met patiënte en/of ouders. Dit in verband met
10 verhoogde risico's bij het (toekomstige) nageslacht van patiënte en/of ouders en/of
11 andere familieleden verbonden in de vrouwelijke lijn. Voor de eigen gezondheid heeft
12 dergelijke dragerschap meestal geen of slechts milde gevolgen.
- 13
14 d) Betreft een verlies van een recessief ziektegen (autosomaal recessief)
15 – beoordeeld dient te worden in hoeverre het klinisch beeld bij patiënt overeenkomt met
16 een mogelijke compound heterozygote genetische afwijking. Mocht dit verband er zijn dan
17 dient vervolg genetisch onderzoek van het homologe allel overwogen te worden, hetgeen
18 vanzelfsprekend met patiënt(e) zal worden besproken. Formeel is dit geen nevenbevinding
19 (zie 4) hierboven);
20 – mocht er geen of zeer waarschijnlijk geen verband zijn dan zal het wel of niet bespreken
21 van de afwijking afhangen van de frequentie van dragerschap in de algemene bevolking.
22 Op deze manier zal er een risico schatting op de betreffende aandoening voor het
23 eventuele nageslacht van patiënt en/of andere familieleden kunnen worden gemaakt.
24 Aanbevolen wordt om alleen deleties van recessieve genen te bespreken bij een algemene
25 dragerschapfrequentie in de betreffende populatie hoger dan 1/60 (Fares, 2008). Er
26 kunnen redenen zijn om ook aandoeningen met een lagere frequentie te bespreken, zoals
27 in het geval van consanguiniteit in de familie en/of een positieve familieanamnese met
28 betrekking tot de aandoening waarvoor dragerschap is aangetoond.
- 29
30 e) uitslag met een nevenbevinding ten aanzien van ROHs: vaststellen van
31 consanguiniteit/vermoeden incestueuze relatie/non-paterniteit
32 – het is hierbij wenselijk om voorafgaand aan het uitslaggesprek te overleggen met een
33 laboratoriumspecialist en een klinisch geneticus (indien de aanvrager zelf geen klinisch
34 geneticus is). Bij non-paterniteit en vermoeden op incest is het sterk aan te bevelen
35 voorafgaand aan het uitslaggesprek te overleggen met een deskundige specialist (Schaaf
36 2011);
37 – bij het vaststellen van consanguiniteit moet de aanvrager arts zich realiseren dat dit
38 verband zou kunnen houden met het ziektebeeld (vanwege verhoogde kans op een
39 autosomaal recessief overervende aandoening);
40 – wanneer sprake blijkt van non-paterniteit dan wordt dit alleen besproken als hier klinisch
41 een belangrijke reden voor is;
42 – in geval van zeer sterke aanwijzingen van incest, waarbij de moeder minderjarig is, dan
43 dient de verplichte meldcode huiselijk geweld en kindermishandeling van de instelling
44 gevolgd te worden (artikel 4a Kwaliteitswet zorginstellingen). Die meldcode schrijft in de
45 regel voor dat nadat de aanwijzingen zijn vastgelegd in het dossier de casus in eerste
46 instantie anoniem wordt voorgelegd aan het Meldpunt Veilig Thuis.
- 47
48

Aanbeveling

Bespreek bij een normale uitslag met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) dat er geen aanwijzingen zijn gevonden voor een genetische oorzaak, maar dat dit met de gebruikte methode van CNV-detectie diagnostiek ook niet (volledig) is uitgesloten.

Bespreek bij een afwijkende uitslag (duidelijke pathogene bevindingen, CNVs met een onduidelijke betekenis en/of verminderde penetrantie), de betekenis ervan met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers).

Bespreek bij een nevenbevinding met mogelijke belangrijke consequenties voor de gezondheid van henzelf of familieleden, de betekenis ervan met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers). Het gaat hierbij in de regel om aandoeningen mét handelingsopties.

Bied, waar nodig, de mogelijkheid van psychosociale begeleiding en/of genetische counseling aan de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers).

Indien de aanvrager zich onvoldoende bekwaam voelt om alle aspecten van de uitslag te bespreken met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers), dient een klinisch geneticus of kinderarts erfelijke en aangeboren afwijkingen te worden betrokken. Verwijzing naar een klinisch geneticus dient in ieder geval plaats te vinden bij een niet-normale uitslag (voor o.a. familieonderzoek).

Zorg ervoor dat, bij in ieder geval een afwijkende uitslag, de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) een schriftelijk verslag ontvangt van de aanvrager of klinisch geneticus. Maak hierin duidelijke afspraken over follow-up en hernieuwd contact, met name bij CNVs met een (nog) onduidelijke klinische relevantie.

Literatuur

- Dondorp W, Sikkema-Raddatz B, de Die-Smulders C, et al. Arrays in postnatal and prenatal diagnosis: an exploration of the ethics of consent. Hum Mutat 2012;33:916–22.
- Fares F, Badarneh K, Abosaleh M, et al. Carrier frequency of autosomal-recessive disorders in the Ashkenazi Jewish population: should the rationale for mutation choice for screening be reevaluated? Prenat Diagn 2008;28:236–41.
- Netzer C, Klein C, Kohlhasse J, et al. New challenges for informed consent through whole genome array testing. J Med Genet 2009;46(7):495–6.
- Rosenfeld JA, Coe BP, Eichler EE, et al. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. Genet Med 2013;15(6):478–81.
- Schaaf CP, Scott DA, Wiszniewska J, et al. Identification of incestuous parental relationships by SNP-based DNA microarrays. Lancet 2011;377(9765):555–6.

Hoofdstuk 9 Follow-up en beleid rondom hernieuwd contact

Uitgangsvraag

Wat is het follow-up beleid na CNV-detectie diagnostiek?

Deelvragen

- Wanneer dient follow-up in een prenatale en in een postnatale setting plaats te vinden?
- Wanneer dient hernieuwd contact in een prenatale en in een postnatale setting plaats te vinden?

Inleiding

Indien CNV-detectie diagnostiek heeft plaatsgevonden en er waren bevindingen met (nog) onduidelijke klinische relevantie, is de vraag of en zo ja wanneer follow-up en hernieuwd contact nodig is.

Zoeken en selecteren

Zie Hoofdstuk 2 Zoeken literatuur. Voor de beantwoording van de vraag is er gebruik gemaakt van relevante publicaties.

Overwegingen

In het artikel van Ploem et al. (2014) wordt ingegaan op vragen rondom het bewaren en hergebruiken van de genetische informatie. Daarnaast is door Otten et al. (2014) een review artikel gepubliceerd over 'duty to recontact' (verplichting tot hernieuwd contact). Geconcludeerd werd dat er in de literatuur geen algemene verplichting tot hernieuwd contact bestaat binnen de klinisch genetische setting. Ondanks dat een initiatief voor hernieuwd contact in sommige gevallen wenselijk is, is de logistiek hieromtrent vaak een beperkende factor. Eén van de aangedragen oplossingen is om patiënten een meer leidende rol te geven in dit proces. Kortom, er is op basis van de literatuur nog geen duidelijkheid over wanneer, door wie en op welke manier hernieuwd contact vormgegeven moet worden.

Follow-up

Onder follow-up wordt hier verstaan: het terugzien van de patiënt zonder tussentijds beëindigen van de behandelrelatie middels een afrondende brief. Dit zal in de praktijk voornamelijk in de prenatale setting voorkomen, maar incidenteel ook in de postnatale setting in het geval van speciale follow-up poliklinieken. Postnataal is er dan meestal sprake van follow-up in het kader van een zeer waarschijnlijk ziekte-veroorzakende, zeldzame chromosoomaandoening.

In geval van de detectie van een CNV met incomplete penetrantie in een prenatale setting is de beslissing om het kind post partum wel of niet terug te zien afhankelijk van de indicatie voor het onderzoek, de aard van de bevinding en de behoefte van de ouders.

Hernieuwd contact

Hernieuwd contact ("recontact") wil zeggen dat een arts opnieuw contact heeft met een patiënt bij wie hij eerder CNV-detectie diagnostiek uitvoerde, met als doel de genetische gegevens opnieuw te beoordelen. De arts heeft deze verantwoordelijkheid als de patiënt nog steeds bij de

1 betrokken arts onder controle is, en als de herbeoordeling van resultaten nieuw licht werpt op
2 zowel de aandoening die aanleiding was voor het verrichten van de CNV detectie diagnostiek als
3 nieuwe inzichten die niet aan de oorspronkelijke hulpvraag gerelateerd zijn. Wanneer de
4 behandelrelatie beëindigd werd, middels een afrondende brief, is een verantwoordelijkheid tot
5 hernieuwd contact niet vanzelfsprekend. Van de hulpverlener kan in alle redelijkheid niet
6 worden verwacht dat deze alle voormalige patiënten blijft informeren over de betekenis van
7 relevante nieuwe wetenschappelijke inzichten voor hun gezondheidssituatie (Ploem, 2014).
8 Artsen hebben wel een verantwoordelijkheid om in de afrondende brief de, op het moment van
9 de afronding beschikbare opties voor hernieuwd contact, te vermelden en eventueel toe te
10 lichten.

11
12 Praktisch houdt bovenstaande in dat na CNV analyse de behandelrelatie met de patiënt wordt
13 beëindigd middels een afrondende brief waarin, indien relevant, de patiënt gewezen wordt op
14 de mogelijkheid van hernieuwd contact.

15 16 *Hernieuwd contact in geval van CNV-detectie in zowel de pre- als postnatale setting*

17 Voor hernieuwd contact komen de volgende drie categorieën patiënten in aanmerking:

- 18 1. Indien er geen diagnose werd gesteld en de kans op een genetische oorzaak wordt door de
19 klinisch geneticus substantieel geacht, wordt de patiënt of de behandelaar geadviseerd om
20 over twee tot drie jaar te informeren naar de mogelijkheid tot het verrichten van
21 genetische diagnostiek met een hogere resolutie.
- 22 2. De optie voor hernieuwd contact na een bepaald interval geldt ook voor de
23 patiëntengroep, waarbij een de novo CNV of een overgeërfde CNV wordt gevonden met
24 vermoeden op mogelijke klinische consequenties en waarbij de verwachting bestaat dat
25 hierover in de toekomst meer duidelijkheid komt. Deze mogelijke klinische consequenties
26 kunnen gerelateerd zijn aan het klinisch beeld van de patiënt of een nevenbevinding
27 betreffen.

28
29 De termijn wordt in overleg met de direct betrokkenen bepaald en zal mede afhankelijk zijn van
30 de aard van de aandoening en de kans op nadere informatie in de nabije toekomst over de
31 klinische consequenties van de gevonden afwijking.

32 33 *Vorbereiding counseling*

34 Voor de counseling wordt nagegaan welke nieuwe informatie beschikbaar is over de deletie /
35 duplicatie ten opzichte van het vorige contactmoment in:

- 36 – DECIPHER of ECARUCA
- 37 – Pubmed

38
39 Daarnaast worden de bekende ziektegenen in kaart gebracht met behulp van beschrijvingen in
40 Online Mendelian Inheritance of Man (OMIM) (morbide genen). De verantwoordelijkheid voor
41 de bestudering van eventueel nieuwe informatie ligt bij de behandelend arts.

42
43 Nieuwe kennis wordt besproken tijdens het consult met de patiënt en/of diens wettelijke
44 vertegenwoordigers. Dit consult hoeft niet live plaats te vinden, maar kan ook telefonisch of via
45 web-consulting plaatsvinden.

46
47 Indien er geen of een onduidelijke CNV is gevonden en hernieuwd contact wenselijk is, wordt
48 onderstaande alinea of een tekst met vergelijkbare strekking opgenomen in de brief naar de
49 patiënten.

- met de huidige kennis bleek het niet mogelijk om de oorzaak van uw huidige klacht te identificeren;
- er is wel een variant gevonden waarvan de klinische betekenis op dit moment niet duidelijk is;
- u kunt over twee tot drie jaar nogmaals contact met ons opnemen om te informeren over de eventueel nieuwe inzichten betreffende de gevonden deletie / duplicatie; betreffende nieuwe mogelijkheden van onderzoek.

Aanbeveling

Prenatale follow-up

Adviseer de zwangere vrouw (en haar partner), in geval van een prenataal gedetecteerde CNV met een vermoeden op mogelijke klinische consequenties, om enkele maanden na de geboorte van het kind een follow-up afspraak te maken met een klinisch geneticus of een (EEA) kinderarts. Tijdens dit consult zal bepaald worden of er een indicatie is voor vervolgbeleid.

Postnataal hernieuwd contact

Adviseer een patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) bij voorkeur in een afrondende brief, indien geen (duidelijk) oorzakelijke diagnose gesteld kon worden en de kans op een genetische oorzaak substantieel geacht wordt, over twee tot drie jaar opnieuw contact op te nemen met een klinisch geneticus om te informeren naar nieuwe inzichten en onderzoeksmogelijkheden.

Adviseer de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) bij voorkeur in een afrondende brief, in geval van een *de novo* CNV of een CNV met een vermoeden op mogelijke klinische consequenties, over twee tot drie jaar contact op te nemen met een klinisch geneticus om te informeren naar nieuwe inzichten en onderzoeksmogelijkheden.

Literatuur

- Ploem C, Dondorp W, de Wert G, et al. Invoering van 'next generation sequencing' in de zorg. Ned Tijdschr Geneeskd 2014;158:A6757.
- Otten E, Plantinga M, Birnie E, Verkerk MA, Lucassen AM et al. Is there a duty to recontact in light of new genetic technologies? A systematic review of the literature. Genet Med 2014; Dec 11. doi: 10.1038/gim.2014.173

Bijlage 1 Zoekverantwoording

Oriënterende search		
Medline (OVID)	1 cytogenetic analysis/ or comparative genomic hybridization/ or sequence analysis/ or oligonucleotide array sequence analysis/ or genome-wide association study/ or "Polymorphism, Single Nucleotide"/ or "Sequence Analysis, DNA"/ or "Nucleic Acid Hybridization"/ or exp microarray analysis/ or oligonucleotide array sequence analysis/ or protein array analysis/ or tissue array analysis/ (275346) 2 ("genome-wide array analysis" or "whole genome array*" or "array CGH" or "comparative genomic hybridization" or "oligo array*" or "SNP array*" or "cytogenetic microarray*" or "chromosomal microarray*").ti,ab. (8508) 3 1 or 2 (277856) 4 Genetic Counseling/ or exp Informed Consent/ (44845) 5 (Counseling or counselling or ((pretest or pre-test or posttest or post-test) adj3 counseling) or "informed consent" or prenatal or postnatal).ti,ab. (196184) 6 (((unsolicited or unexpected findings or unanticipated) adj3 findings) or non-paternity or consanguinity or CNV or "uncertain clinical significance" or "carrier state" or "recessive disorder*").ti,ab. [termen vooralsnog niet gebruikt] (16837) 7 4 or 5 (226696) 8 3 and 7 (2871) 9 limit 8 to (dutch or english or french or german) (2747) SR (15) Richtlijnen (23)	15 SR 23 RL

Prenatale indicatie		
Medline (OVID)	1 cytogenetic analysis/ or comparative genomic hybridization/ or oligonucleotide array sequence analysis/ or exp microarray analysis/ or oligonucleotide array sequence analysis/ or protein array analysis/ or tissue array analysis/ (94481) 2 ("array CGH" or "SNP array*" or "cytogenetic microarray*" or "chromosomal microarray*" or "oligo array*").ti,ab. (4223) 3 1 or 2 (96457) 27 prenatal.ti,ab. (68345) 31 "Maternal Age"/ (16369) 33 Prenatal Diagnosis/ (31185) 34 "Fetal Diseases"/di [Diagnosis] (9282) 37 27 or 31 or 33 or 34 (102997) 38 3 and 37 (821) 39 limit 38 to (yr="2000 -Current" and (dutch or english)) (760) 40 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (218149) 41 39 and 40 (22)	22 SR

Postnatale indicatie		
Medline (OVID)	1 cytogenetic analysis/ or comparative genomic hybridization/ or oligonucleotide array sequence analysis/ or exp microarray analysis/ or oligonucleotide array sequence analysis/ or protein array analysis/ or tissue array analysis/ (93623)	94
1946-okt. 2013	2 ("array CGH" or "SNP array*" or "cytogenetic microarray*" or "chromosomal microarray*" or "oligo array*").ti,ab. (4135)	
	3 1 or 2 (95549)	
Engels, Nederlands	8 "Congenital Abnormalities"/di, ge (6095)	
	9 "Developmental Disabilities"/di, ge (5377)	
	10 "Intellectual Disability"/di, ge (13277)	
	11 exp Child Development Disorders, Pervasive/di, ge (8536)	
	12 ("Congenital Abnormalities" or indication* or "mental retardation" or ((Developmental or Intellectual or learning) adj2 (disabilit* or impairment*)) or autism* or PDD-NOS or "Pervasive Developmental Disorder*").ti,ab. (269788)	
	13 8 or 9 or 10 or 12 (285311)	

14	3 and 13 (2131)	
15	limit 14 to (yr="2000 -Current" and (dutch or english)) (2070)	
16	15 not (animals/ not humans/) (1952)	
17	prenatal.ti. (29381)	
18	16 and 17 (55)	
19	*"Prenatal Diagnosis"/ (19013)	
20	16 and 19 (50)	
21	18 or 20 (67)	
22	16 not 21 (1885)	
25	exp epidemiological studies/ (1663064)	
26	22 and 25 (168)	
27	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (214145)	
28	22 and 27 (39) – 30 uniek	
31	(recommend* or consensus*).ti. (43033)	
32	guideline*.ab. /freq=2 (41712)	
33	guideline*.ti. (49132)	
34	Guideline/ or Practice Guideline/ or guidelines as topic/ or practice guidelines as topic/ (135522)	
35	or/31-34 (196818)	
37	limit 22 to (guideline or practice guideline) (8)	
38	22 and 35 (23)	
39	37 or 38 (23)	
40	28 or 39 (59)	
41	(diagnostic adj3 yield).ti.ab. (5729)	
42	(3 and 41) not (17 or 19) (55)	
43	limit 42 to (yr="2000 -Current" and (dutch or english)) (55)	
44	prevalence/ or ep.fs. (1227709)	
45	26 and 44 (14)	
46	39 or 43 or 45 (78) – 64 uniek	

1

Follow-up beleid		Totaal
Medline (OVID)	1 comparative genomic hybridization/ or oligonucleotide array sequence analysis/ or "Polymorphism, Single Nucleotide"/ or "Nucleic Acid Hybridization"/ or microarray analysis/ (196753) 2 ("genome-wide array analysis" or "whole genome array*" or "array CGH" or "comparative genomic hybridization" or "oligo array*" or "SNP array*" or "cytogenetic microarray*" or "chromosomal microarray*" or "microarray analysis").ti,ab. (28320) 3 1 or 2 (207044) 13 "incidental findings".ti,ab. (1729) 14 3 and 13 (12) 16 incidental findings/ (5684) 20 3 and 16 (11) 21 "Genomics"/es [Ethics] (259) 22 16 and 21 (20) 29 20 or 22 or 14 (43) - 34 uniek	34

2

3

Bijlage 2 Knelpunten

Tijdens de invitational conference d.d. 27 mei 2013 en in de werkgroep en klankbordgroep zijn onderstaande knelpunten geïnventariseerd.

Doelgroep richtlijn

- voor welke patiënten is de richtlijn bedoeld? Goed definiëren in de richtlijn. Denk aan koppeling met zorgpaden;
- voor welke professionals is de richtlijn bedoeld? Goed definiëren in de richtlijn. In principe voor en dus dan ook door (leden van) alle beroepsverenigingen die counseling bij array diagnostiek verrichten;
- hoe wordt ervoor gezorgd dat andere aanvragers dan klinisch genetici de richtlijn gaan gebruiken?

Afbakening richtlijn

- beperken tot array diagnostiek, met array bestaat nu voldoende ervaring zodat de geformuleerde antwoorden op de kernvragen straks bij de centra daadwerkelijk getoetst kunnen worden aan de praktijk;
- het is nu beperkt tot postnataal en prenataal, wat met betrekking tot tumor diagnostiek?
- in de knelpunten die beschreven staan worden ook punten genoemd, die wel relevant zijn voor de array diagnostiek (zoals rapportage door het lab), maar die misschien niet zozeer thuis horen in een richtlijn over counseling. Naar onze mening kun je een aparte richtlijn maken over welke bevindingen wel/niet gerapporteerd moeten worden etc. Wij zijn dus van mening dat er veel strakker gekeken moet worden welke punten relevant zijn voor de counseling.

Postnatale counseling

De punten die nu bij pre-test en post-test counseling staan onder het kopje "postnataal" gelden net zo goed voor de prenatale setting. Ik zou daarom eerst beginnen de algemene knelpunten te herkennen / beschrijven en daarna specifiek nog knelpunten zoeken die uniek zijn voor de postnatale setting en de prenatale setting.

Pre-test counseling:

- Welke informatie moet, voorafgaand aan array diagnostiek, aan een patiënt gegeven worden?
 - Welke informatie is verplicht (WBGO)?
 - Wat wil de patiënt van tevoren weten (noodzaak versus overload)?
 - Wat is medisch relevant voor de patiënt?
 - En als de patiënt afziet van verder onderzoek, wat zijn dan de alternatieven?
 - Fasegewijs informatie indelen: altijd de hoog penetrante aandoeningen bespreken waarvoor medische winst te halen is. Voor de rest context specifiek/op maat.
 - In hoeverre voelen patiënten dat ze een keuze hebben en krijgen ze ruimte om 'nee' te zeggen.
 - Welke vragen heeft de patiënt en zijn die afdoende beantwoord?

- Hoe kan de zorgverlener er voor zorgen dat de patiënt in stukjes kan weten en/of in alle fases kan aangeven wat hij wil en dus autonoom kan beslissen?
- Hoe schat de counselor/zorgverlener in wat de draagkracht is van de patiënt, hoe handel je daarnaar en laat je dat meewegen?
- Niet alleen de feitelijke informatie geven, maar ook een manier vinden om de psychosociale kant te bespreken. Bespreken van de belangrijkste mogelijke scenario's op lange termijn (kennis kan grote onzekerheid geven, medische winst of niet, kinderwens, maatschappelijke consequenties).
- Als een autonome beslissing niet haalbaar is, wat is dan het alternatief?
- Niet alles wat kan hoeft.
- Hoe informeer je de patiënt over de snelle ontwikkelingen?
- Alle twijfels die er zijn moet helder worden gecommuniceerd.
- Is opt-out systeem wenselijk? informatie over de noodzaak van het testen van ouders en de kosten daarvan (hoe declaraties).
- Welke eventuele bijbevindingen en risico's van tevoren noemen? Vb. wat als uitslag achteraf niet correct blijkt te zijn (technische fout, voortschrijdend inzicht)? Vertel je vooraf dat er risico is dat uitslag niet 100% betrouwbaar is?
- Hoe groot is de kans op bijbevindingen, welke zijn dit?
- Hoe om te gaan met ouderonderzoek als ouders niet meer bij elkaar zijn? Is consensus altijd van beide ouders nodig?

Post-test counseling:

- Welke bevindingen, anders dan gerelateerd aan de vraagstelling, moeten door de counselor aan de patiënt worden gemeld (en welke niet)?
 - Denk aan:
 - "unsolicited findings"
 - bevindingen onder "rapportage grens"
 - "risico" factoren / lage penetrantie
 - onduidelijke uitslag
 - Praktisch is om een overzicht/schema te maken met daarin bijbevindingen per categorie/groep (definiëren, voorbeelden) en prevalentie en risico's van bijbevindingen (indien bekend)
 - Wat betreft de screening op oncogenen: is er een duidelijke relatie tussen de therapeutische mogelijkheden en de verplichting om patiënten op de hoogte te stellen. Op het moment dat afdoende preventie mogelijk is moet er wel een heel goede reden zijn om een patiënt een positieve uitslag niet te melden. In ieder geval moeten de overwegingen daarbij duidelijk worden vastgelegd. Er zouden duidelijke waarborgen moeten zijn voor multidisciplinair overleg en voor de kwaliteit van de besluitvorming, inclusief inbreng van een patiëntenvertegenwoordiging. Daarnaast is het belangrijk richtlijnen te geven voor het communiceren van de uitslag, wie krijgt op welk moment onder welke voorwaarde inzage in welke resultaten, zeker als het oncogen heeft geleid tot een tumor en het gegeven gevolgen heeft/kan hebben voor een therapie.
- Wat was ook alweer de startvraag van de patiënt?
- Checkt de counselor/zorgverlener de startvraag opnieuw?
- Wanneer is het onderzoek afgerond/afgesloten? Laat je patiënten elke 2 jaar terugkomen of laat je dit aan patiënt zelf over? Heeft de patiënt inspraak?

Counselors/aanvragers

- Wie doet counseling?
- Aan welke (minimale) eisen moet een counselor/counseling voldoen?
- Welke kennis en vaardigheden moet een counselor in huis hebben? Neem geniaal erbij.
- Wanneer wordt verwezen naar een psychosociaal hulpverlener?
- Denk bij criteria aan emotionele steun; Steun bij het maken van autonome beslissing; Verkennen en versterken van draagkracht; Wegen van verkregen medische informatie
- Counseling is afhankelijk van indicatiestelling.
- Wanneer wordt verwezen naar een klinisch geneticus?
- Welke informatie moet overgedragen worden tussen aanvrager en klinisch geneticus?
- Wie is waarvoor verantwoordelijk?

Rapportage

- Welke bevindingen moeten laboratorium specialisten klinische genetica (minimaal) rapporteren aan de aanvrager?
- Hoe kan deze rapportage (landelijk) geüniformeerd worden? Bijv. zelfde resolutie, zelfde rapportage per indicatie + uitslagtermijnen.
- Wie ontvangt een cc van de uitslag en kan dat ongevraagd? Kopie naar klinisch geneticus bij positieve uitslagen bijvoorbeeld?

Prenatale counseling

- Wat zijn indicaties voor prenatale array diagnostiek? Bij de prenatale setting vraag ik me af of de indicaties voor array diagnostiek thuis horen in een richtlijn over hoe te counselen..... is ook dat niet een andere vraag? Als men vindt dat dit onderwerp ook in deze richtlijn thuishoort, dan zou je deze vraag ook voor de postnatale setting moeten formuleren. Volgens mij is dat niet de bedoeling.
- Welke prenatale bevindingen worden verteld aan de ouders?
- Vanuit ethisch perspectief:
 - Technologisch imperatief: in hoeverre heb je een keuze om al dan niet te testen?
 - Reproductieve autonomie: in hoeverre kunnen mensen zelf beslissen over het invulling geven aan hun reproductieve wensen?
 - Hoe beschermt de counselor het recht op niet weten?
 - Autonomie van de ouders: In hoeverre hebben ouders een werkelijk te voelen keuze bij vervolgonderzoek?
- Zie opmerking bij counselors/aanvragers over psychosociale zorg
- Ik mis bij de prenatale setting : 1) rechten van het ongeboren kind? zijn die er of mogen ouders maar alles te weten komen van hun kind? 2) consequenties van bevindingen voor eigen gezondheid of gezondheid van andere kinderen(geldt ook voor postnataal); 3) tijdsdruk en de onmogelijkheid om soms de betekenis van een bevinding te achterhalen voor 24 weken; 4) array op vlokkenmateriaal versus amnion punctie: zijn er verschillen in betrouwbaarheid?
- Als het gaat om informatie die van belang is, of kan worden, voor iemands kwaliteit van leven, vind ik dat het verabsoluteren van het recht op autonomie ter discussie kan worden gesteld. Dat vooral omdat het dit recht eenzijdig wordt ingevuld vanuit het 'recht op niet-weten', zonder ook het 'recht op weten' daarin voldoende op te nemen, nog los van de informatieplicht en mogelijke gewetensconflicten bij de zorgverlener.

- 1 – Is het ethisch verantwoord om voor de patiënt relevante genetische informatie 'uit te filteren' of niet na te trekken, indien deze zowel technisch als financieel eenvoudig te verkrijgen is?
- 2
- 3
- 4 – Is het ethisch verantwoord om genetische informatie die bij het (ongeboren) kind gevonden wordt of kan worden, en die van belang kan zijn voor ouders en familieleden, niet aan hen mee te delen?
- 5
- 6
- 7
- 8

9 **Patiëntenvoorlichting**

- 10 – Welke informatie hoort in voorlichtingsmateriaal voor patiënten?
- 11 – Wat begrijpt patiënt nog?
- 12 – Aan welke eisen/wensen moet het informatiemateriaal voldoen?
- 13 – Website patiëntvriendelijk/op maat/ keuzehulp ontwikkelen
- 14 – Papiereninformatie, wanneer?
- 15 – Verwijzen naar website met achterliggende informatie
- 16 – Suggestie: filmpje met vragen van ouders
- 17 – Aansluiten bij wat er al is aan geschikte publieksinformatie (niet alleen over de testen maar ook over de aandoeningen waarover het kan gaan). Daarbij is gebalanceerde informatie belangrijk: naast medisch perspectief is kennis over publiekscommunicatie en ook het ervaringsperspectief belangrijk. Denk bijv. aan de expertise van het Erfocentrum op dit terrein.
- 18
- 19 – Schriftelijke informatie / website: bijvoorbeeld het beschrijven van een aantal korte voorbeelden (schriftelijk, website). Mogelijk zonder namen van aandoeningen maar wel omschrijvingen zoals 'een ernstige onbehandelbare aandoening waarvan je weet dat je die ooit zult krijgen, alleen niet op welke leeftijd' -> en een korte beschrijving van waarop dit impact heeft: individu (onzekerheid, toekomstbeeld), familie (informerer, verschillende reacties, verschillende keuzes, etc), relatie en gezin, kinderwens (heeft het consequenties en zo ja welke?). Voor-/nadelen van het weten?
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30

31 **Overig**

- 32 – Hoe zit het met inzagerecht inzake het genoomdiagnostiek dossier? Is iedereen ervan op de hoogte dat dit gekoppeld is aan het patiëntendossier?
- 33
- 34 – Wat kunnen verzekeringen met de verkregen informatie en onverwachte bevindingen?
- 35 – Ik mis in het hele stuk hoe om te gaan met bevindingen die ook voor andere familieleden van belang zijn, maar die geen directe relatie hebben met de afwijkingen.
- 36
- 37 – Hoe moet het informed consent voor diagnostiek eruitzien en moet er altijd IC op papier gegeven worden? Of is handtekening/stempel in dossier voldoende? Hoe omgaan met EPD hierbij?
- 38
- 39
- 40 – Basispakket: vraag naar vergoeding van dit vervolgonderzoek of behandeling. Uitgangspunt voor vergoeding is het aantoonbare 'klinisch nut' van de medische test of de aantoonbare effectiviteit van de behandeling (Stand van de Wetenschap en Praktijk). Dat kan in geval van 'toevallige bevindingen' geregeld ontbreken.
- 41
- 42
- 43
- 44

Bijlage 3 Kennislacunes

De werkgroep is nagegaan waar belangrijke lacunes in kennis liggen en heeft per onderwerp aangegeven op welke vlakken nader onderzoek gewenst is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen verschaffen op vragen uit de praktijk.

Prenatale indicaties

Kennislacune:

Het ontbreken van gegevens over de opbrengst van hoog-resolutie CNV-detectie diagnostiek per echografische afwijking.

Onderzoeksvraag:

Wat is de opbrengst (percentage extra klinisch relevante bevindingen) van hoog-resolutie CNV-detectie diagnostiek per echografische afwijking?

Postnatale indicaties

Kennislacune:

Het ontbreken van gegevens over de opbrengst van hoog-resolutie CNV-detectie diagnostiek per individueel klinisch kenmerk.

Onderzoeksvraag:

Wat is de opbrengst (percentage extra klinisch relevante bevindingen) van hoog-resolutie CNV-detectie diagnostiek per individueel klinisch kenmerk?

Follow-up en beleid rondom hernieuwd contact

Kennislacune:

Het ontbreken van een (juridisch-ethisch) kader rondom follow-up en hernieuwd contact.

Onderzoeksvragen:

- Hoe haalbaar is het actief oproepen van patiënten door de medisch specialist zelf?
- Waar geven de patiënten de voorkeur aan; zelf het initiatief nemen voor een hernieuwd contact of opgeroepen worden door de medisch specialist?
- Is een interval periode 2-3 jaar voor hernieuwd contact goed. Er is geen onderzoek verricht naar de meest ideale lengte van het interval tussen twee contactmomenten.
- Is het markeren van een voorlopig einde van de behandelrelatie middels een brief juridisch correct?

Ethische vraagstukken

Kennislacune:

Het ontbreken van een medisch-ethisch kader bij vragen rondom counseling bij genoombrede detectie van chromosoomveranderingen (CNV) middels array en NGS diagnostiek.

1 *Onderzoeksvragen:*

2 Gericht versus breed diagnostisch onderzoek

- 3 – Hoe gaan de verschillende centra/specialisten om met het uitgangspunt dat men in de
4 patiëntenzorg alleen breder moet testen als dat nodig is voor het beantwoorden van de
5 hulpvraag?

7 Complexe pre-test counseling

8 Naarmate testen complexer worden, zoals het geval is bij arrays en NGS, wordt het verschaffen
9 van adequate informatie voorafgaand aan de test een grotere uitdaging.

- 10 – Hoe gaan centra/specialisten hiermee om?
11 – Hoe wordt in de praktijk omgegaan met uitkomsten waarvan de geteste persoon heeft
12 aangegeven die niet te willen weten? Onder welke voorwaarden vinden professionals dat zij
13 een dergelijke wens moeten (kunnen) overrulen?
14 – Als bepaalde klinisch relevante informatie niet wordt verstrekt in overeenstemming met een
15 beroep van betrokkene op diens ‘recht op niet weten’, wordt die informatie dan buiten het
16 dossier gehouden en vernietigd?

18 Conflict van plichten

19 Er kunnen zich in de praktijk zg. ‘conflicten van plichten’ voordoen tussen a) het recht op weten
20 van ouders en het recht op niet weten van (toekomstige) kinderen en tussen b) het recht op niet
21 weten van (a.s.) ouders en het recht op weten van (toekomstige) kinderen en familieleden.

- 22 – Hoe gaan centra om met dergelijke conflicten?

24 Recht van kind

25 Een belangrijk aandachtspunt (ook in officiële richtlijnen over predictief genetisch onderzoek en
26 arrays/NGS) is het recht van het kind op een open toekomst.

- 27 – Hoe geven centra/specialisten hieraan invulling?

Bijlage 4 Indicatoren

Toelichting

De indicatoren behorend bij de richtlijn 'Counseling bij genoombrede detectie van chromosoomveranderingen (CNV) middels array of NGS diagnostiek' zijn bedoeld voor intern gebruik en in eerste instantie voor klinisch genetici (mede gezien de benodigde aantallen). Echter, indicator 2 is in basis wel bruikbaar voor andere betrokken beroepsgroepen zoals de kinderartsen Erfelijke en aangeboren aandoeningen (EAA), hoewel het lastig kan zijn om de beschreven aantallen te halen om tot een informatief percentage te komen. Gebruik en toetsing van de richtlijn met deze indicator door andere beroepsgroepen betrokken bij CNV-detectie diagnostiek wordt door de werkgroep gesteund.

Indicator 1

Definitie

Percentage van afwijkende CNV-detectie bevindingen uit de prenatale setting die

- a. verwezen zijn naar de klinisch geneticus;
- b. waarbij de in de richtlijn genoemde specifieke gesprekselementen besproken zijn met de patiënt en;
- c. zijn vastgelegd in schriftelijke verslaglegging naar de patiënt;
- d. inclusief de mogelijkheid tot hernieuwd contact (consult met kind na de geboorte) indien sprake was van een CNV met onduidelijke betekenis en/of incomplete penetrantie.

Teller:

- a. aantal van de patiënten uit de steekproef met een afwijkende uitslag bij CNV detectie diagnostiek die zijn verwezen naar de klinisch geneticus;
- b. aantal maal dat er minimaal twee van de drie later beschreven gesprekselementen in de counseling aan bod zijn gekomen;
- c. aantal maal dat er sprake is van schriftelijke verslaglegging naar de patiënt;
- d. aantal maal dat er in de schriftelijke verslaglegging de mogelijkheid tot hernieuwd contact na geboorte van het kind is genoemd bij bevindingen met onduidelijke betekenis en/of incomplete penetrantie.

Noemer:

- a., b. en c. totaal aantal CNV analyses met afwijkende uitslag in steekproef bekeken (20)
- d. aantal CNV analyses met een CNV met onduidelijke betekenis en/of incomplete penetrantie.

Setting

Polikliniek klinische genetica

(a: kan eventueel ook uitgevoerd worden door de gynaecoloog)

Inclusie criteria

Twintig afgeronde CNV-detectie onderzoeken die prenataal zijn verricht met een afwijkende uitslag (duidelijk pathogene bevindingen, CNVs met onduidelijke betekenis en/of incomplete penetrantie en/of nevenbevindingen)

Exclusie criteria

Niet afgeronde onderzoeken, onderzoeken met een normale uitslag, postnatale onderzoeken.

1
2 **Type indicator**

3 Procesindicator

4
5 **Kwaliteitsdomein**

6 Effectiviteit, patiëntveiligheid en patiëntgerichtheid

7
8 **Doel indicator**

9 Het correct informeren van patiënt en familie over prenataal gevonden afwijkingen in CNV
10 detectie onderzoek.

11 Het verzorgen van verslaglegging naar de patiënt inclusief het bieden van een mogelijkheid tot
12 hernieuwd contact indien er een CNV gevonden wordt met onduidelijke betekenis en/of
13 incomplete penetrantie.

14
15 **Achtergrond en relatie met kwaliteit**

16 De uitslag van de CNV-detectie diagnostiek bepaalt wie de post-test counseling moet verrichten.
17 Een 'normale' uitslag kan door de gynaecoloog met de zwangere en haar partner besproken
18 worden. Hierbij dient overwogen te worden of een verwijzing naar de klinische genetica op basis
19 van de echo-afwijkingen bij de foetus niet alsnog geïndiceerd is (indien dit nog niet gebeurd is).

20
21 Bij afwijkende uitslagen (duidelijk pathogene bevindingen, CNVs met een onduidelijke betekenis
22 en/of verminderde penetrantie en/of bij nevenbevindingen), dient de betekenis hiervan door de
23 klinisch geneticus met de zwangere en haar partner te worden besproken en is een verwijzing
24 dus altijd geïndiceerd. Bij een afwijkende uitslag is het van belang dat de zwangere (en haar
25 partner) een schriftelijk verslag ontvangt met betrekking tot deze uitslag van de aanvrager of
26 klinisch geneticus. Hierin horen duidelijke afspraken over follow-up en hernieuwd contact
27 vermeld te worden, met name bij CNVs met een (nog) onduidelijke klinische relevantie.

28
29 **Toepassing en gebruik**

30 Selecteer vanuit de laboratorium databases 20 afwijkende prenatale CNV detectie onderzoeken.

31
32 Ad a) Hoeveel patiënten bij wie er prenataal afwijkende een CNV detectie-diagnostiek was, zijn
33 verwezen naar de klinisch geneticus

34
35 Ad b) De richtlijn adviseert de volgende punten met de patiënt te bespreken bij een afwijkende:

- 36 1. Betekenis van de bevinding
37 2. Mogelijkheden en overwegingen rond zwangerschapsafbreking in het licht van deze
38 afwijkende bevinding
39 3. Is er psychosociale ondersteuning/hulp aangeboden?

40 Deze drie onderdelen worden onderzocht bij elke CNV uitslag. Indien voldaan aan twee van de
41 drie punten, mag dit onderzoek meegeteld worden in de teller van b.

42
43 Ad c) In hoeveel van de gevallen is er schriftelijke verslaglegging naar de patiënt verricht?

44
45 Ad d) Bij de CNVs met onduidelijke betekenis en/of incomplete penetrantie en schriftelijke
46 verslaglegging aan ouders hiervan, wordt gescoord of er in de verslaglegging de
47 mogelijkheid tot hernieuwd contact is benoemd.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

Beperkingen bij gebruik en interpretatie

Indien het percentage van niet-verwezen patiënten laag is (a), zullen ook de percentages van b, c en d lager uitvallen. Het kan zo zijn dat er in de steekproef geen/weinig CNVs met onduidelijke betekenis en/of incomplete penetrantie zitten. Dit maakt de interpretatie van percentage uit d lastig.

Ongewenste effecten

Geen

Indicator 2

Definitie

Percentage van afwijkende CNV detectie bevindingen uit de postnatale setting

- a. waarbij de in de richtlijn genoemde specifieke gesprekselementen besproken zijn met de patiënt;
- b. die vastgelegd zijn in schriftelijke verslaglegging naar de patiënt;
- c. waarvan in de verslaglegging naar de patiënt de mogelijkheid tot hernieuwd contact bij CNVs van onduidelijke betekenis en/of incomplete penetrantie staat omschreven.

Teller:

- a. aantal maal dat de beschreven gesprekselementen in de counseling aan bod zijn gekomen en/of er verwezen is naar een klinisch geneticus;
- b. aantal maal dat er sprake is van schriftelijke verslaglegging naar de patiënt;
- c. aantal maal dat er in de schriftelijke verslaglegging de mogelijkheid tot hernieuwd contact is genoemd bij bevindingen met onduidelijke betekenis en/of incomplete penetrantie.

Noemer:

- a. en b. totaal aantal CNV analyses met afwijkende uitslag in steekproef bekeken (30)
- c. aantal CNV analyses met een CNV met onduidelijke betekenis en/of incomplete penetrantie.

Setting

Polikliniek klinische genetica

Kinderartsen EAA

Inclusie criteria

Dertig afgeronde CNV-detectie onderzoeken die postnataal zijn verricht met een afwijkende uitslag (duidelijk pathogene bevindingen, CNV's met onduidelijke betekenis en/of incomplete penetrantie en/of nevenbevindingen) en gecounseld zijn op de desbetreffende afdeling.

Exclusie criteria

Niet afgeronde onderzoeken, onderzoeken met een normale uitslag, prenatale onderzoeken.

Type indicator

Procesindicator.

Kwaliteitsdomein

Effectiviteit, patiëntveiligheid en patiëntgerichtheid.

Doel indicator

Het correct informeren van patiënt en familie over postnataal gevonden afwijkingen in CNV detectie onderzoek.

Het verzorgen van verslaglegging naar de patiënt inclusief het bieden van een mogelijkheid tot hernieuwd contact indien er een CNV gevonden worden met onduidelijke betekenis en/of incomplete penetrantie.

Achtergrond en relatie met kwaliteit

Voorafgaand aan de post-test counseling dient de counselor zich ervan te vergewissen dat de CNV uitslag helder is en correct geïnterpreteerd in de context van de kliniek van de patiënt. Bij twijfel dient voorafgaand aan de counseling overleg plaats te vinden met de laboratoriumspecialist en indien nodig met een klinisch geneticus.

Het is van belang dat de patiënt en familieleden (veelal ouders) zorgvuldig en uniform geïnformeerd worden over de bevindingen bij CNV detectie. Indien de betekenis van een gevonden verandering niet duidelijk is dienen afspraken te worden gemaakt over het vervolgen hiervan. Verwijzing naar een klinisch geneticus dient in ieder geval plaats te vinden bij een niet-normale uitslag. Bij een afwijkende uitslag is het van belang dat de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) een schriftelijk verslag ontvangt met betrekking tot deze uitslag van de aanvrager of klinisch geneticus. Hierin horen duidelijke afspraken over follow-up en hernieuwd contact vermeld te worden, met name bij CNVs met een (nog) onduidelijke klinische relevantie.

Toepassing en gebruik

Selecteer (bijvoorbeeld vanuit de laboratorium databases) 30 afwijkende postnatale CNV detectie onderzoeken, die vervolgens gecounseld zijn.

Ad a) De richtlijn adviseert de volgende punten met de patiënt te bespreken bij een afwijkende

1. Betekenis van de bevinding
2. Gevolgen voor de patiënt zelf
3. Eventuele gevolgen voor de familie van de patiënt

Deze drie onderdelen worden onderzocht bij elke CNV uitslag. Indien voldaan is, mag dit onderzoek meegeteld worden in de teller van b. Voor aanvragers van CNV-detectie diagnostiek buiten de klinische genetica mag een onderzoek ook meegeteld worden indien er, conform richtlijn, verwezen is naar een klinisch geneticus.

Ad b) In hoeveel van de gevallen is er schriftelijke verslaglegging naar de patiënt verricht?

Ad c) Bij de CNVs met onduidelijke betekenis en/of incomplete penetrantie en schriftelijke verslaglegging aan ouders hiervan, wordt gescoord of er in de verslaglegging de mogelijkheid tot hernieuwd contact is benoemd.

Beperkingen bij gebruik en interpretatie

Indien het aantal aanvragen vanuit een aanvrager beperkt is, kan het aantal van 30 afwijkende onderzoeken niet gehaald worden. Het kan zo zijn dat er in de onderzochte periode weinig afwijkende CNV-detectie onderzoeken zijn gevonden, waardoor de interpretatie wordt bemoeilijkt.

Ongewenste effecten

Geen.

Bijlage 5 Implementatieplan

Inleiding

Dit implementatieplan is opgesteld ter bevordering van de implementatie van de richtlijn 'Counseling bij genomebrede detectie van chromosoomveranderingen (CNV) middels array of NGS diagnostiek'. Voor het opstellen van dit plan is een inventarisatie gedaan van de mogelijk bevorderende en belemmerende factoren voor het naleven van de aanbevelingen. Daarbij heeft de richtlijncommissie een advies uitgebracht over het tijdspad voor implementatie, de daarvoor benodigde randvoorwaarden en de acties die door verschillende partijen ondernomen dienen te worden.

Werkwijze

De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:

- per wanneer de aanbeveling overal geïmplementeerd moet kunnen zijn;
- de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
- randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke barrières om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
- verantwoordelijke partij(en) voor de te ondernemen acties.

Voor iedere aanbeveling is nagedacht over de hierboven genoemde punten. Echter niet voor iedere aanbeveling kon elk punt worden beantwoord. Zie tabel 1 voor een implementatieplan per aanbeveling.

Te ondernemen acties per partij

Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties (VKGN, VKGL, NVK, NVN, NVOG)

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en te vertellen op congressen.
- Ontwikkelen van gerichte bijscholing/trainingen.
- Ontwikkelen van patiënteninformatie/keuze hulpen.
- Controleren van de toepassing van de aanbevelingen middels audits en de kwaliteitsvisitatie.
- Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals

- Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.
- Het volgen van bijscholing over de richtlijn.
- Aanpassen lokale patiënteninformatie op grond van de materialen die door de verenigingen beschikbaar gesteld zullen worden.
- Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

- 1 *De systeemstakeholders (onder andere zorgverzekeraars, (koepelorganisaties van)*
2 *ziekenhuisbestuurders, IGZ)*
3 Er worden geen grote problemen verwacht ten aanzien van de financiering counseling bij CNV-
4 detectie diagnostiek. Op dit punt is er geen directe actie van de ziekenhuizen of zorgverzekeraars
5 vereist. Voor de Inspectie (IGZ) is het van belang dat zij kennis neemt van de aanbevelingen en
6 bijbehorende invoeringstermijn.
7
8 *Het Kennisinstituut van Medisch Specialisten*
9 Toevoegen van de richtlijn aan de richtlijndatabase. Daarbij opnemen: dit implementatieplan,
10 indicatoren, kennislacunes.
11
12 **Indicatoren**
13 Voor deze richtlijn zijn indicatoren ontwikkeld. Zie bijlage Indicatoren.

Tabel 1. Implementatieplan per aanbeveling

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³
PRENATALE INDICATIES						
Overweeg invasieve prenatale CNV-detectie diagnostiek indien er sprake is van: – echografische afwijkingen, bij voorkeur na een normale uitslag van de <i>rapid aneuploidie detectie</i> (RAD) analyse; – een eerder geboren kind of een ouder met een bewezen pathogene CNV; – een ouder met een gebalanceerde chromosoomverandering (translocatie, inversie of insertie), die kan leiden tot een klinisch relevante CNV bij het ongeboren kind.* <i>*Als een ouder drager is van een Robertsoniaanse translocatie dan kan bij gebruik van SNP-array ook een indicatie verkregen worden van UPD14 of UPD15. Echter een heterodisomie kan hiermee genist worden, waardoor een moleculaire test de voorkeur verdient boven SNP-array</i>	<1 jaar	geen	Gepast inzetten diagnostiek	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van aanvragers	Professionals/wv
POSTNATALE INDICATIES						
Overweeg postnatale CNV-detectie diagnostiek bij: – verstandelijke beperking (IQ<70) of evidente motore retardatie, al dan niet in combinatie met dysmorphieën en orgaanafwijkingen; – syndromale of moeilijk behandelbare epilepsie; – neuropsychiatrische problematiek in combinatie met ontwikkelingsachterstand en/of andere kenmerken; – een combinatie van aangeboren afwijkingen in meerdere organen; – een aangeboren afwijking in combinatie met andere problematiek of dysmorphieën; – geïsoleerde aangeboren orgaanafwijking in de neonatale periode; – groeistoornissen, zoals een kleine lengte of hemihypertrofie in combinatie met andere klinische kenmerken; – syndromale of bijzondere presentatie van oncologie; – dragerschapsonderzoek ouders na vinden van een CNV bij het kind. Overweeg postnatale CNV-detectie diagnostiek als tweede stap bij de volgende indicaties: – ambigue genitaal (na snelle chromosomale geslachtsbepaling); IUVD (termijn >16 weken)/onverklaarde perinatale sterfte met of zonder MCA.	<1 jaar	geen	Gepast inzetten diagnostiek	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van aanvragers	Professionals/wv
Bij verdenking op een uniparentale disomie is een op SNPs gebaseerde array (SNP array) obligaat.	<1 jaar	geen	Gepast inzetten diagnostiek	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van aanvragers	Professionals/wv
Wees terughoudend met het inzetten van CNV-detectie diagnostiek bij patiënten met:	<1 jaar	geen	Gepast inzetten	geen	Aanbeveling onder	Professionals/wv

– milde neuropsychiatrische problematiek als enige kenmerk; – bipolaire stoornissen; – geïsoleerde bewegingsstoornissen.			diagnostiek		aandacht brengen van aanvragers	
Zet geen postnatale CNV-detectie diagnostiek in bij de volgende indicaties: – aandoeningen waarvoor gerichte DNA-analyse noodzakelijk/mogelijk is; – herhaalde miskramen (hierbij is indicatie conventionele karyotypering, vanwege vraagstelling of er sprake is van een translocatie/inversie/insertie); verdenking op geslachtschromosomale afwijking (zet hiervoor karyotypering en FISH in verband met evt. mozaïcisme); – spoed bij vraagstelling trisomie 13, 18, 21 (doe hiervoor een gerichte snelle test); – uitsluiten gebalanceerde translocatie/insertie bij ouders als oorzaak van de pathogene CNV bij het kind (gebruik hiervoor karyotypering of FISH).	<1 jaar	geen	Gepast inzetten diagnostiek	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van aanvragers	Professionals/wv
AANVRAGERS						
Aanvragers van CNV-detectie diagnostiek moeten bevoegd en bekwaam zijn voor het aanvragen. Dit houdt in dat aanvragers weten: – wat de mogelijkheden en beperkingen van CNV-detectie diagnostiek zijn; – hoe ze de patiënt (en/of zijn wettelijke vertegenwoordigers) kunnen informeren over de voor- en nadelen van de test en begeleiden in het maken van een geïnformeerde keuze; – wat het ethische en juridisch kader is; – wanneer een klinisch geneticus geraadpleegd dient te worden.	<1 jaar	geen	Bevoegdheid en bekwaamheid tot aanvragen diagnostiek	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van aanvragers	Professionals/wv
MOGELIJKE UITKOMSTEN EN RAPPORTAGE						
Vermeld als aanvrager altijd het klinisch beeld op de aanvraag voor CNV-detectie diagnostiek volgens het door het laboratorium aangegeven format. Zonder klinische gegevens mag het laboratorium een aanvraag weigeren en verzoeken eerst deze gegevens aan te leveren.	<1 jaar	Geen	Aanleveren juiste gegevens voor aanvraag diagnostiek	Geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van aanvragers	Professionals/wv

Het laboratorium legt zo nodig nevenbevindingen voor aan een daarvoor ingestelde commissie. Het laboratorium vermeldt de volgende uitkomsten in de CNV-detectie uitslag: – alle gedetecteerde kopie nummer varianten (CNVs) die binnen de gerapporteerde resolutie van de gebruikte techniek vallen en die niet kunnen worden afgedaan als normale (waarschijnlijk) onschuldige genoom variatie. De in de CNV gelegen OMIM-ziektegerelateerde genen dienen vermeld te worden; – de te rapporteren CNVs betreffen evidente pathogene afwijkingen, potentieel pathogene afwijkingen en varianten met een (nog) onduidelijke klinische relevantie. Deze CNVs dienen te zijn voorzien van informatie/interpretatie; – indien gebruik wordt gemaakt van een techniek met SNP informatie, dient tevens in de uitslag melding te worden gemaakt van een verdenking (vermoeden) op consanguiniteit of uniparentale disomie. – Bij het vaststellen van een uniparentale disomie, dient het laboratorium te adviseren om aanvullend FISH onderzoek te laten verrichten om een laaggradige mozaïek aneuploidie van het betreffende chromosoom te onderzoeken. Hierbij kunnen tevens andere weefsels dan bloed worden onderzocht.	< 1 jaar	geen	Vermelding juiste uitkomsten in uitslag	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van laboratorium specialisten	Professionals/wv
PRENATALE COUNSELING – PRE-TEST						
Besprek (bij aanvraag van prenatale CNV detectie diagnostiek) tijdens de pre-test counseling de volgende aspecten met de zwangere (en haar partner): – doel van het onderzoek; – methode van het onderzoek; – de mogelijke uitkomsten (normaal, afwijkend en mogelijke nevenbevindingen) en de consequenties hiervan voor het vervolg (beleid / medisch traject); – eventuele consequenties van de mogelijke uitkomst van CNV-detectie diagnostiek voor de gezondheid van de zwangere en/of partner (en hun familieleden) en zo nodig de bijbehorende ethische dilemma's; – termijn van de uitslag, hoe de uitslag wordt gecommuniceerd en de wettelijke toegestane termijn voor zwangerschapsbeëindiging; – de keuze om af te zien van de test. Bied, waar nodig, de mogelijkheid van psychosociale begeleiding en/of genetische counseling. Geef de zwangere (en haar partner) voldoende tijd om hierover te beslissen. Documenteer het besluit van de zwangere (en haar partner).	< 1 jaar	geen	Adequate kennis en bekwaamheid bij aanvrager t.a.v. counseling	Onvoldoende kennis en bekwaamheid t.a.v. counseling	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Geef na afloop van de pre-test counseling schriftelijke informatie over CNV-detectie diagnostiek mee aan de zwangere (en haar partner), inclusief contactgegevens.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv

Indien de zwangere (en haar partner) besluit tot CNV-detectie diagnostiek, laat dan bij voorkeur direct bloed van de zwangere (en haar partner) prikken en inzenden.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
PRENATALE COUNSELING – POST-TEST						
Geef na afloop van de CNV-detectie diagnostiek aan de zwangere (en haar partner) een uitleg van de uitslag en de eventuele bijbehorende klinische consequenties voor de zwangere en, indien van toepassing, familieleden.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Bespreek bij een normale uitslag, bij indicatie echoafwijkingen, met de zwangere (en haar partner) dat er geen aanwijzingen zijn gevonden voor een genetische oorzaak, maar dat dit met de gebruikte methode van CNV-detectie diagnostiek ook niet (volledig) is uitgesloten.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Bespreek bij een normale uitslag, bij indicatie familiale afwijking*, met de zwangere (en haar partner) dat er geen afwijkingen zijn gevonden, maar dat elke zwangerschap risico's heeft en dat deze niet allemaal zijn uit te sluiten met de gebruikte test. <i>*dat wil zeggen indicatie parentale translocatie/inversie/insertie of familiale CNV</i>	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Bespreek, bij een afwijkende uitslag (duidelijke pathogene bevindingen, CNVs met een onduidelijke betekenis en/of verminderde penetrantie), de betekenis ervan met de zwangere (en haar partner).	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Bespreek bij een nevenbevinding met mogelijke belangrijke consequenties voor de gezondheid van het toekomstige kind, henzelf of familieleden, de betekenis ervan met de zwangere (en haar partner). Het gaat hierbij in de regel om late-onset aandoeningen mét handelingsopties.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Bespreek, indien gewenst, met ouders de mogelijkheid van een zwangerschapsafbreking als er afwijkende uitslagen vóór een zwangerschapstermijn van 24 weken beschikbaar zijn. Hierbij moet zoveel mogelijk rekening gehouden worden met de wettelijke bedenktijd van 5 dagen.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Bied psychosociale begeleiding aan de zwangere (en haar partner).	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Indien de aanvrager zich onvoldoende bekwaam voelt om alle aspecten van de uitslag te bespreken met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers), dient een klinisch geneticus te worden betrokken. Verwijzing naar een klinisch geneticus dient in ieder geval plaats te vinden bij een niet-normale uitslag.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Zorg ervoor dat, in ieder geval bij een afwijkende uitslag, de zwangere (en haar partner) een schriftelijk verslag ontvangt met betrekking tot deze uitslag van de aanvrager of klinisch geneticus. Maak hierin duidelijke afspraken over follow-up en hernieuwd contact, met name bij CNVs met een (nog) onduidelijke klinische relevantie.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
POSTNATALE COUNSELING – PRE-TEST						

Bespreek (bij aanvraag van postnatale CNV-detectie diagnostiek) tijdens de pre-test counseling de volgende aspecten met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers): – doel van het onderzoek; – methode van het onderzoek; – de mogelijke uitkomsten (normaal, (mogelijk) afwijkend (inclusief UPD) en mogelijke nevenbevindingen) en de consequenties hiervan voor het vervolg (beleid / medisch traject); – eventuele consequenties van de mogelijke uitkomst van CNV-detectie diagnostiek voor de gezondheid van de patiënt (en diens familieleden) en zo nodig de bijbehorende ethische dilemma's; – termijn van de uitslag en hoe de uitslag wordt gecommuniceerd; – de keuze om af te zien van de test. Bied, waar nodig, de mogelijkheid van psychosociale begeleiding en/of genetische counseling. Geef de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) voldoende tijd om hierover te beslissen. Documenteer het besluit van de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers).	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Geef na afloop van de pre-test counseling schriftelijke informatie over CNV-detectie diagnostiek mee aan de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers), inclusief contactgegevens.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
POSTNATALE COUNSELING – POST-TEST						
Geef na afloop van de CNV-detectie diagnostiek aan de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) een uitleg van de uitslag en de eventuele bijbehorende klinische consequenties voor de patiënt en, indien van toepassing, familieleden.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Bespreek bij een afwijkende uitslag (duidelijke pathogene bevindingen, CNVs met een onduidelijke betekenis en/of verminderde penetrantie), de betekenis ervan met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers).	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Bespreek bij een nevenbevinding met mogelijke belangrijke consequenties voor de gezondheid van henzelf of familieleden, de betekenis ervan met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers). Het gaat hierbij in de regel om aandoeningen met handelingsopties.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Bied psychosociale begeleiding aan de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers).	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Indien de aanvrager zich onvoldoende bekwaam voelt om alle aspecten van de uitslag te bespreken met de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers), dient een klinisch geneticus te worden betrokken. Verwijzing naar een klinisch geneticus dient in ieder geval plaats te vinden bij een niet-normale uitslag.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv

Zorg ervoor dat, bij in ieder geval, een afwijkende uitslag de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) een schriftelijk verslag ontvangt met betrekking tot deze uitslag van de aanvrager of klinisch geneticus. Maak hierin duidelijke afspraken over follow-up en hernieuwd contact, met name bij CNVs met een (nog) onduidelijke klinische relevantie.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
FOLLOW-UP BELEID EN BELEID RONDOM HERNIEUWD CONTACT						
Adviseer de zwangere vrouw (en haar partner), in geval van een prenataal gedetecteerde CNV met vermoeden op mogelijke klinische consequenties, om enkele maanden na de geboorte van het kind een follow-up afspraak te met een klinisch geneticus of een (EEA) kinderarts. Tijdens dit consult zal bepaald worden of er een indicatie is voor vervolgbeleid.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Adviseer een patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) bij voorkeur in een afrondende brief, indien geen (duidelijk) oorzakelijke diagnose gesteld kon worden en de kans op een genetische oorzaak substantieel geacht wordt, over twee tot drie jaar opnieuw contact op te nemen met een klinisch geneticus om te informeren naar nieuwe inzichten en onderzoeksmogelijkheden.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv
Adviseer de patiënt (en/of diens wettelijke vertegenwoordigers) bij voorkeur in een afrondende brief, in geval van een <i>de novo</i> CNV of een CNV met een vermoeden op mogelijke klinische consequenties, over twee tot drie jaar contact op te nemen met een klinisch geneticus om te informeren naar nieuwe inzichten en onderzoeksmogelijkheden.	< 1 jaar	geen	Adequate counseling	geen	Aanbeveling onder aandacht brengen van counselors	Professionals/wv

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land m.b.t. de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

5 ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Bijlage 6 Belangenverklaringen

Werkgroep

<i>Lid</i>	<i>Functie</i>	<i>Nevenfuncties</i>	<i>Persoonlijke financiële belangen</i>	<i>Persoonlijke relaties</i>	<i>Reputatiemanagement</i>	<i>Extern gefinancierd onderzoek</i>	<i>Kennisvalorisatie</i>	<i>Overige belangen</i>
Van Harssel	klinisch geneticus	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Van Ravenswaaij-Arts	Hoogleraar klinische genetica	lid kwaliteitscommissie European Society of Human Genetics, onbetaald bestuurslid Cornelia van Tussenbroek Fonds, onbetaald associate editor 3 genetica journals, onbetaald	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Verhoef	klinisch geneticus	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Lakeman	klinisch geneticus	Lid Commissie Ethiek (secretaris) VKGN - onbetaald Lid Adviescommissie Neonatale Screening Cystic Fibrosis (ANS-CF) - onbetaald Lid Adviescommissie Neonatale Screening Sikkkelziekte (ANS-SIKK) - onbetaald Senior-Onderzoeker bij Sectie Community Genetics, afdeling klinische genetica, EMGO-Instituut, VU medisch centrum - onbetaald	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Vreeburg	klinisch geneticus	geen	geen	geen	med. Adviesraad EDS patiëntenvereniging	geen	geen	
Klein Wassink-Ruiter	klinisch geneticus	coördinator co-assistenten afdeling Klinische Genetica UMCG	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Dijkhuizen	laboratoriumspecialist klinische genetica	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen

Zwijnenburg	kinderarts-klinisch geneticus	Lid landelijke werkgroep Expertisecentra Zeldzame aandoeningen, onbetaald Lid klachtencommissie Vumc, onbetaald	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Kriek	klinisch geneticus, LUMC	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
de Vries	klinisch geneticus / Universitair hoofddocent	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Wessels	klinisch geneticus	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Pfundt	laboratoriumspecialist klinische genetica	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen

Klankbordgroep

Lid	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatiemanagement	Extern gefinancierd onderzoek	Kennisvalorisatie	Overige belangen
Oosterwijk	Directeur VSOP	Bestuurslidmaatschappen: Stichting Preconceptiezorg Nederland, Stichting preparing for Life EGAN. Alle onbetaald Lid ESHG Quality Committe, onbetaald	geen	geen	naast directeurschap VSOP: geen	geen	geen	geen
de Coo	neuroloog / kinderneuroloog	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Coumans	gynaecoloog-perinatoloog	geen	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Doornbos	kinderarts - Erfelijke & Aangeboren Aandoeningen	bestuurslid sectie NVK - EAA (onbetaald)	geen	geen	geen	geen	geen	geen
Blom	maatschappelijk werker klinische genetica	GLOBE (Georganiseerd Landelijk Overleg van Begeleiders bij Erfelijkheidsproblematiek): functie voorzitter tot oktober 2013	geen	geen	geen	geen	geen	geen

Sijmons	advocaat-compagnon Nysingh Advocaten N.V. VZ sectie Gezondheidszorg (0,8 fte) en hoogleraar gezondheidsrecht Universiteit Utrecht	lid redactie tijdschrift voor Gezondheidsrecht (onbetaald); lid bestuur Vereniging Gezondheidsrecht (onbetaald); lid algemeen bestuur Iona Stichting (cultureel fonds, onbetaald); raadsheer plaatsvervanger (tot 2013 Gerechtshof Arnhem, betaald).	Geen directe persoonlijke financiële belangen in gezondheidszorg; Als advocaat adviseert en vertegenwoordigt aanvrager instellingen voor gezondheidszorg, hun belangenverenigingen en beroepsorganisaties en op incidentele basis beroepsbeoefenaars in de zorg.	Behoudens leden van de sectie Gezondheidszorg van Nysingh Advocaten-Notarissen N.V. verder te noemen prof. Dr. R.H. Sijmons, klinisch geneticus UMCG/hoogleraar Medisch translationele genetica Rijksuniversiteit Groningen.	Comité van aanbeveling / (Vereniging) Dutch Health Hub (Almere)	Opdrachten op het gebied van het gezondheidsrecht via Universiteit Utrecht (derde geldstroom). Universiteit Utrecht voorziet in waarborg onafhankelijkheid.	Kennisvalorisatie vanuit functie hoogleraar voor het algemene gezondheidsrecht.	Geen
Pajkrt								
de Wert								
Vrijenhoek	Programmacoördinator CGD	Blogger voor Scienzepalooza.nl - onbetaald (en namens Scienzepalooza ook opiniestukken voor Volkskrant - betaald); lid plenair bestuur Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek - onbetaald	geen	geen	geen	Booster Grant Netherlands Genomics Initiative (budgetnr 050-040-210) voor CGD; Verankeringsgrant Netherlands Genomics Initiative voor	geen	geen

						project Responsible Data management for Personalised Diagnostics (ReDaPeD)		
--	--	--	--	--	--	---	--	--