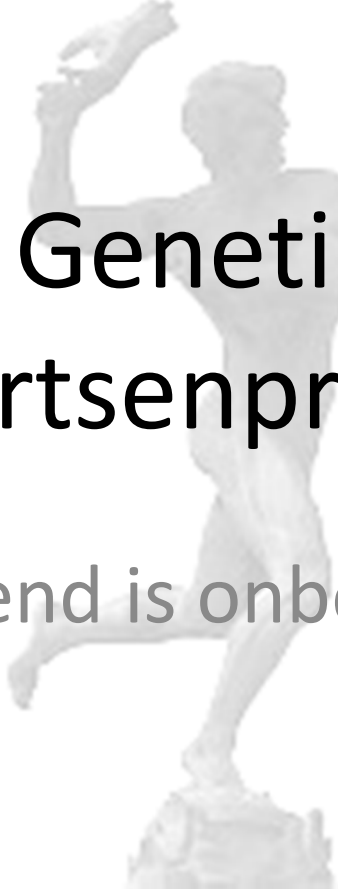




Update Genetica in de huisartsenpraktijk

Onbekend is onbemind?

Nieuwe mogelijkheden

Micro-array?

NGS?

NIPT?

Genenpanels?

Nieuwe kansen!

Adequate diagnose van erfelijke hart- en vaatziekten, doofheid...

Antwoorden op vragen van dragerschap

Niet-invasief genetisch onderzoek ongeboren kind

Pre-implantatie genetische diagnose bij IVF

Nieuwe uitdagingen



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen



Prenatale diagnostiek

Dr. Peter Dieleman

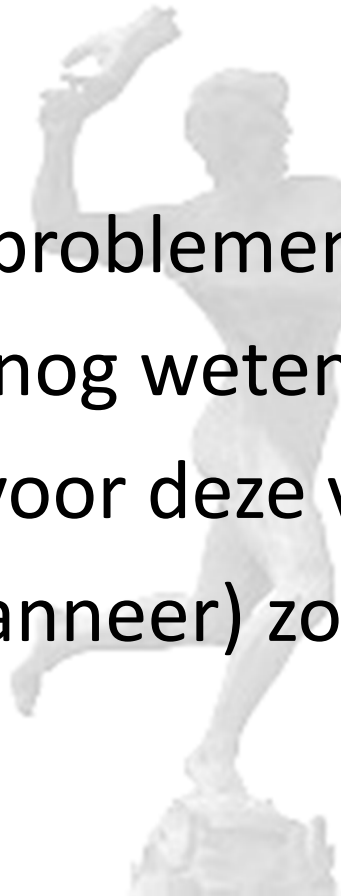


KVN

- Karolien, °03/03/1985 (= 31 jaar)
- nieuw in de praktijk
- geen noemenswaardige antecedenten
- kinderverzorgster
- nicotine
- aanmelding: ik ben zwanger, bloedname
- G4P2A2
- vierde relatie ; eerste relatie = 2 gezonde kinderen

Vraag aan publiek

- Welke mogelijke problemen ziet u
- Wat wil u verder nog weten / vragen
- Wat is het risico voor deze vrouw
- Welke test (en wanneer) zou u voorstellen



G4P2A2

- G1-P1 (2001)
- G2-P2 (2003)
- A1 = ongewenst (2009)
- A2 = spontaan, in Kroatie, curretage, geen verdere gegevens (2014)



Vraag aan publiek

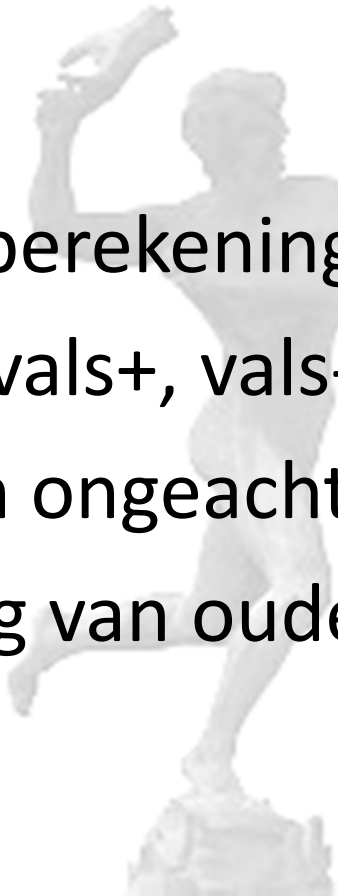
- Bloedname
- Echografie
- Vruchtwaterpunctie
- Vlokkentest
- Niet-invasieve prenatale test (NIPT)

→ Wat en wanneer ?



Wat willen we weten

- screenen = risicoberekening $\neq$ diagnose
- combinatie-test: vals+, vals-
- tendens screenen ongeacht de leeftijd
- screenen op vraag van ouders (onder druk)
- NIPT



Gegevens KVN

- Consult op 05/10/2015
LM: 31/08/2015 → 5 we zwanger
EDD: 13/06/2015
- Bloedname:
vrij β -HCG: 251 IU/L 4,30 MoM
PaPP-A: 1,83 IU/L 1,51 MoM
leeftijdsrisico: 539
biochemisch risico: 223
gecombineerd risico: 1206
risico trisomie 13/18: > 10000

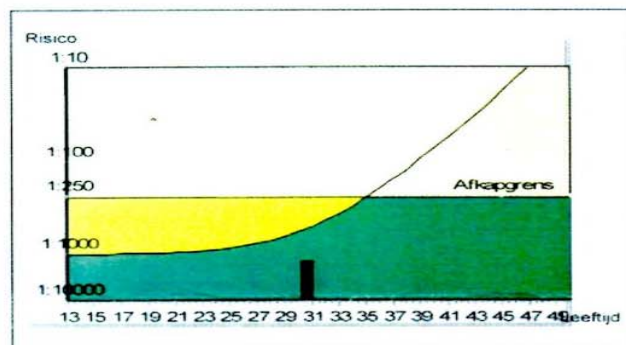
Resultaat Down syndroom screening			
Dokter GABRIELS	Geboortedatum 03/03/85	Diabetes	
	Leeftijd 30,7	Foetussen	1
	bij de bloedafname	Ethnische origine	Caucasisch
		Dag van de bloedafname	19/11/15
Pat. N° 326174	Gewicht kg	Eerdere Trisomie 21	onbekend
Serum n° 806338698	Roken onbekend	zwangerschappen	

Gecorr. MoMs en berekende risico's

vBHCg	251,00	IU/L	4,30	Gecorrig MoM
PAPP-A	1,83	IU/L	1,51	Gecorrig. MoM

Echografie gegevens

Datum echografie	27/11/15	Nekplooï	0,70 mm
CRL	50,3 mm		0,52 MoM
Zwangerschapsduur via CRL	11 + 4	Neusbeen	aanwezig
Zw-duur op datum bloedafname	10 + 3	Gemeten door	SIMOENS
		Kwalificaties	Niet meegedeeld



Risico's bij de bloedafname

Gecombineerd risico

1:1206

beneden de afkapgrens

Dubbel test

1:223

boven de afkapgrens

Leeftijdsrisico

1:539

Trisomie 13/18 + NT

<1:10000

beneden de afkapgrens

Een gecombineerd risico met een NT-meting veronderstelt dat de echografische metingen zijn uitgevoerd volgens de geldende richtlijnen (Prenat. Diagn. 18 : 511-523 - 1998). Het laboratorium is niet verantwoordelijk voor de NT-meting

Datum rapport: 30/11/15

☒ beneden de afkapgrens ☒ Beneden de afkapgrens, maar boven het leeftijdsrisico ☐ boven de afkapgrens

Prenatale screening en diagnostiek

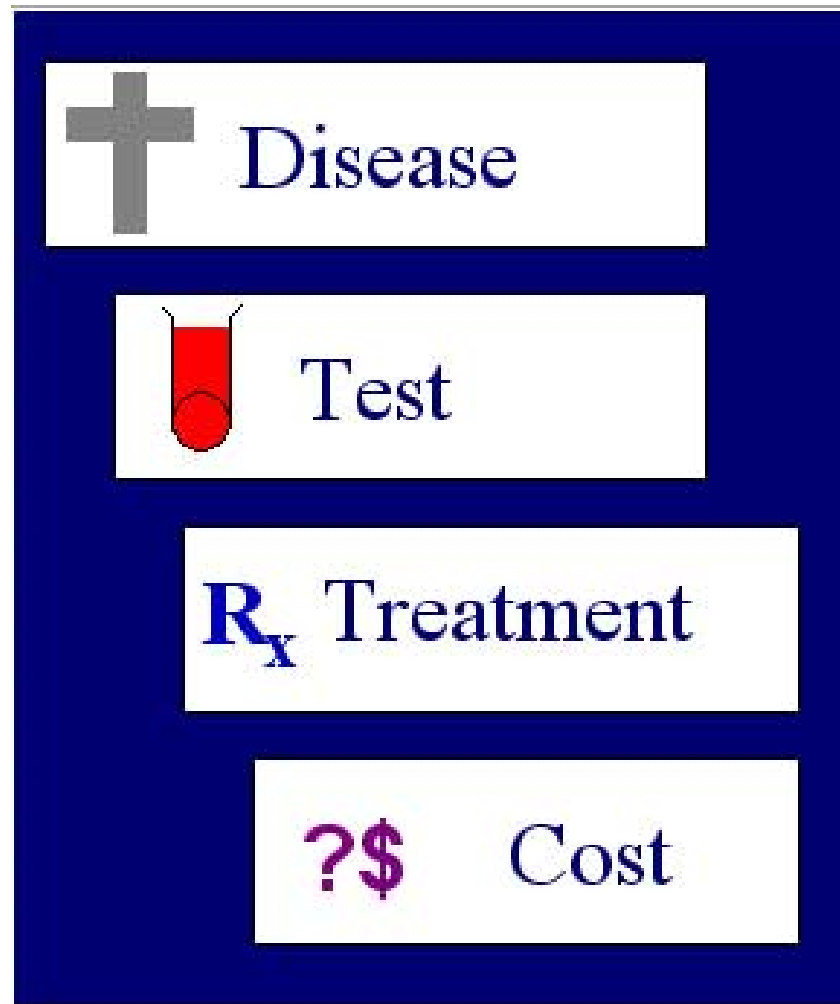
Bettina Blaumeiser MD PhD

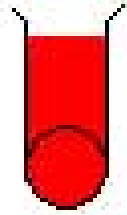
Centrum Medische Genetica
Gynaecologie-Verloskunde
Universiteit en Universitair Ziekenhuis Antwerpen

I. Wat is screening

- **Screening** is het testen van een **blijkbaar** **gezonde populatie** om een niet gediagnosticeerde ziekte te identificeren.
- Screening **streeft** naar de detectie van ziekte voordat deze symptomatisch wordt.
- Een belangrijk aspect van screening is preventie.

Principles van screening





Test

- er moet een geschikte test bestaan
- test moet voor de bevolking aanvaardbaar zijn
- detectie tijdens presymptomatische fase
- safe
- accuraat
- kostenefficiënt

Criteria voor de evaluatie van een screening test

- **Validiteit**
 - Sensitiviteit:** Het percentage personen met een bepaalde ziekte die door een test terecht als ziek worden geclassificeerd (aantal echt-positieven)
 - Specificiteit:** de kans, dat een diagnostische test negatief is, als de onderzochte patiënt de betreffende ziekte niet heeft
- **Betrouwbaarheid:** consistente resultaten als dezelfde test onder dezelfde omstandigheden aan dezelfde persoon wordt aangeboden
- **Opbrengst** # zieken gedetecteerd in de populatie t.o.v. de kosten

Table 1 Results from four published clinical trials that measured NIPT's sensitivity and specificity in detecting common aneuploidies

	Trisomy 21		Trisomy 18		Trisomy 13		Monosomy X	
	Sensitivity (95 % CI)	Specificity (95 % CI)	Sensitivity (95 % CI)	Specificity (95 % CI)	Sensitivity (95 % CI)	Specificity (95 % CI)	Sensitivity (95 % CI)	Specificity (95 % CI)
Palomaki et al. 2011	98.6 % (95.9 - 99.7)	99.8 % (99.4 - 99.9)	————	————	————	————	————	————
Palomaki et al. 2012	————	————	100 % (93.9 -100)	99.7 % (99.3 - 99.9)	91.7 % (61-99)	99.1 % (98.5 - 99.5)	————	————
Bianchi et al. 2012	100 % (95.9 – 100)	100 % (99.1 – 100)	97.2 % (85.5 – 99.9)	100 % (99.2 – 100)	78.6 % (49.2 – 99.9)	100 % (99.2 – 100)	93.8 % (69.8-99.8)	99.8 % (98.7->99.9)
Norton et al. 2012	100 % (95.5-100)	99.97 % (99.8 -99.99)	97.4 % (86.5-99.9)	99.93 % (99.75 - 99.98)	————	————	————	————
Ashoor et al. 2012	————	————	————	————	80 % (49-94.3)	99.95 % (99.71-99.99)	————	————

Devers PL(1), Cronister A, Ormond KE, Facio F, Brasington CK, Flodman P.

Noninvasive prenatal testing/noninvasive prenatal diagnosis: the position of the National Society of Genetic Counselors.

J Genet Couns. 2013 Jun;22(3):291-5

NIPT ↔ FTS

Table 2 Down syndrome and Edwards syndrome

<i>Trial</i>	<i>DR</i>			
Chiu <i>et al.</i> ⁶⁵ *	86/88			
Ehrich <i>et al.</i> ⁶⁶	39/40			
Palomaki <i>et al.</i> ^{67,72}	209/212 (98.6)	3/1471 (0.20)	59/59 (100)	5/1688 (0.30)
Bianchi <i>et al.</i> ⁶⁸	89/90 (98.9)	0/410 (0.00)	35/38 (92.1)	0/463 (0.00)
Sparks <i>et al.</i> ⁷⁰	36/36 (100)	1/123 (0.81)	8/8 (100)	1/123 (0.81)
Ashoor <i>et al.</i> ⁶⁹	50/50 (100)	0/297 (0.00)	49/50 (98.0)	0/297 (0.00)
Norton <i>et al.</i> ⁷¹	81/81 (100)	1/2888 (0.03)	37/38 (97.4)	2/2888 (0.06)
Total	590/594 (99.3)	9/5745 (0.16)	188/193 (97.4)	8/5459 (0.15)

*2-plex and 8-plex data were reported but only the more favorable 2-plex results are included here. DR, detection rate; FPR, false-positive rate.

Table 1
Down Syndrome Screening Tests and Detection Rates

<i>SCREENING TEST</i>	<i>DETECTION RATE (%)</i>
First trimester	
NT measurement	64 to 70
NT measurement, PAPP-A, free or total beta-hCG	82 to 87
Second trimester	
Triple screen (maternal serum alpha-fetoprotein, hCG, unconjugated estriol)	69
Quadruple screen (maternal serum alpha-fetoprotein, hCG, unconjugated estriol, inhibin A)	81



Cost

Table 20 – Scenario's of introducing NIPT

Scenario	Sensitivity (%)	Specificity (%)	T21 detected (n)	T21 born, after false neg. screen (n)	Invasive tests T21 related (n)	Iatrogenic miscarriages T21 related (n)	Max. cost NIPT for €86 944 per T21 diagnosed (€)
Current screening >1:300 risk	72.5	95.0	170	41	5772**	58	none
Triage NIPT for >1:300 risk	72.5	95.0	169	41 +1 NIPT	1615**	16	>€460
Triage NIPT for >1:600 risk	81.0	90.9	184	28 +1 NIPT	1706**	17	>=€460
Triage NIPT for >1:1700 risk	87.3	80.2	194	19 +1 NIPT	1915**	19	€289
Primary NIPT same uptake	99.3*	99.84*	215	2	793***	8	€152
Primary NIPT 90% uptake	99.3*	99.84*	240	2	848***	8	€152

*sensitivity and specificity of NIPT after excluding NIPT with "no result".

**including 1000 invasive tests without screening and 398 invasive tests for NT>3.5mm'.

***including 398 extra invasive tests for NT>3.5mm, and assuming all 2000 women will accept current screening after a repeated 'no result' NIPT.

Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. De niet-invasieve prenatale test (NIPT) voor trisomie 21 – Gezondheidseconomische aspecten – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2014. KCE Reports 222As. D/2014/10.273/33

Medicolegale overwegingen

Wrongful birth/wrongful life

- beslissing om screening aan te bieden
- informed consent
- technische uitvoering van de screening
- behandeling van de resultaten

Beslissing om screening aan te bieden

“standard of care” om screening wel of niet aan te bieden is gebaseerd op de praktijk van zorgverleners die regelmatig zwangere vrouwen behandelen

- VVOG aanbevelingen “Routine prenatale zorg”
- VVOG standpunt NIPT dossier dd 13.10.2014

- De NIPT kan als **eerstelijntest** worden ingevoerd voor prenatale screening op trisomie 21, gevolgd door een invasieve test in geval van een positieve uitslag.
- In vergelijking met het huidige prenatale screenen voor trisomie is de invoering van NIPT aangewezen. Er wordt **voorkeur** gegeven aan de invoering van **NIPT als primaire test in de prenatale screening**.

PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8912

Implementatie van niet-invasieve prenatale genetische screening van trisomie 21 (Syndroom van Down) in de Belgische zorgpraktijk, 2014

Informed consent

43720

BELGISCH STAATSBLAG — 26.09.2002 — Ed. 2 — MONITEUR BELGE

§ 4. De beroepsbeoefenaar mag de in § 1 bedoelde informatie uitzonderlijk onthouden aan de patiënt, voorzover het meedelen ervan klaarblijkelijk ernstig nadeel voor de gezondheid van de patiënt zou meebrengen en mits de beroepsbeoefenaar hierover een andere beroepsbeoefenaar heeft geraadpleegd.

In dergelijk geval voegt de beroepsbeoefenaar een schriftelijke motivering toe aan het patiëntendossier en licht hij de desgevallend aangewezen vertrouwenspersoon bedoeld in § 2, derde lid, in.

Zodra het meedelen van de informatie niet langer, het in het eerste lid bedoelde nadeel oplevert, moet de beroepsbeoefenaar de informatie alsnog meedelen.

Art. 8. § 1. De patiënt heeft het recht om geïnformeerd, voorafgaandelijk en vrij toe te stemmen in iedere tussenkomst van de beroepsbeoefenaar.

Deze toestemming wordt uitdrukkelijk gegeven behalve wanneer de beroepsbeoefenaar, na de patiënt voldoende te hebben geïnformeerd, uit de gedragingen van de patiënt redelijkerwijze diens toestemming kan afleiden.

Op verzoek van de patiënt of van de beroepsbeoefenaar en met de instemming van de beroepsbeoefenaar of van de patiënt, wordt de toestemming schriftelijk vastgelegd en toegevoegd aan het patiëntendossier.

§ 2. De inlichtingen die aan de patiënt verstrekt worden, met het oog op het verlenen van diens toestemming bedoeld in § 1, hebben betrekking op het doel, de aard, de graad van urgentie, de duur, de frequentie, de voor de patiënt relevante tegenaanwijzingen, nevenwer-

§ 4. Le praticien professionnel peut, à titre exceptionnel, ne pas divulguer les informations visées au § 1^{er} au patient si la communication de celles-ci risque de causer manifestement un préjudice grave à la santé du patient et à condition que le praticien professionnel ait consulté un autre praticien professionnel.

Dans ce cas, le praticien professionnel ajoute une motivation écrite dans le dossier du patient et en informe l'éventuelle personne de confiance désignée dont question au § 2, alinéa 3.

Dès que la communication des informations ne cause plus le préjudice visé à l'alinéa 1^{er}, le praticien professionnel doit les communiquer.

Art. 8. § 1^{er}. Le patient a le droit de consentir librement à toute intervention du praticien professionnel moyennant information préalable.

Ce consentement est donné expressément, sauf lorsque le praticien professionnel, après avoir informé suffisamment le patient, peut raisonnablement inférer du comportement de celui-ci qu'il consent à l'intervention.

A la demande du patient ou du praticien professionnel et avec l'accord du praticien professionnel ou du patient, le consentement est fixé par écrit et ajouté dans le dossier du patient.

§ 2. Les informations fournies au patient, en vue de la manifestation de son consentement visé au § 1^{er}, concernent l'objectif, la nature, le degré d'urgence, la durée, la fréquence, les contre-indications, effets secondaires et risques inhérents à l'intervention et pertinents pour le



AANVRAAG VOOR NIET-INVASIEF PRENATAAL GENETISCH ONDERZOEK (NIPT)

NIPT kan niet uitgevoerd worden zonder ondertekening van de geïnformeerde toestemming op de achterzijde.

GEGEVENS MOEDER (volledig invullen of badge)	GEGEVENS ZWANGERSCHAP
Naam + voornaam:	IVF: ☐ Nee ☐ Ja
Geboortedatum:	Verwachte bevallingsdatum:/...../.....
Adres:	Zwangerschapsternij volgens laatste echo: weken
.....	Eenling: ☐ Ja ☐ Nee Meerling: ☐ DC/DA* ☐ MC/DA* ☐ MC/MA*
Mutualiteit:	*DC/DA: Dichorionaal/diamniotisch; MC/DA: Monochorionaal/diamniotisch; MC/MA: Monochorionaal/monaamniotisch
KG1-KG2:/..... Lidnummer:	Gewicht (voor zwangerschap): kg
Rijksregisternr. (INSZ):	Lengte: cm
Indien gehospitaliseerd: afd.	Nationaliteit:
Opnamedatum:/...../..... ZH/Instelling:	

GEGEVENS ARTS (volledig invullen of stempel)	Datum aanvraag:/...../.....
Naam + voornaam:	HANDEKENING:
Ziekenhuis / Instelling:	Uw Ref. Nr.:
Adres:	Uitslag ook naar:
Telefoon:	
RIZIV nr.:	

BLOEDAFNAME (2 x 10 ml in Streck tube)
Datum afname:/...../.....
Uur:
Bij zwangerschapsduur:
Het bloedstaal moet binnen 24u worden afgeleverd; geen levering na donderdag 12 uur.

VOORGESCHIEDENIS
Gravida: Para: Spontane abortussen:
Molaine zwangerschappen: Buitenbaarmoederlijke zwangerschappen: Afgebroken zwangerschappen:
Eerdere zwangerschappen met chromosomale of genetische afwijkingen: ☐ Nee ☐ Ja Naam van afwijking:
Familiaal voorkomen van genetische afwijking: ☐ Nee ☐ Ja Naam van afwijking:
Is de zwangere vrouw drager van een genetische afwijking? ☐ Nee ☐ Ja Naam van afwijking:

INDICATIE
Echoverslag als bijlage: ja / nee
☐ Maternale leeftijd: jaar
☐ Afwijkende screening: Risico T21: 1/..... Risico T18: 1/..... Risico T13: 1/.....
Soort screening: ☐ Gecombineerde 1 ^{ste} trimester ☐ Enkel echo 1 ^{ste} trimester ☐ Enkel biochemie 1 ^{ste} trimester
☐ 2 ^{de} trimester ☐ Geïntegreerde test ☐ Overige - specificeer:
☐ Familiale voorgeschiedenis - specificeer:
☐ Andere - specificeer:

GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING VAN DE ZWANGERE VROUW

- Ik ben geïnformeerd over de mogelijkheden en beperkingen van deze test, zoals beschreven in de informatiebrochure. Ik heb de mogelijkheid gehad om aan mijn arts bijkomende informatie te vragen.
- Ik begrijp dat deze test enkel bedoeld is voor het opsporen van trisomie 21 vanaf 11 weken zwangerschap. Andere, meer geschikte tests zijn aangewezen wanneer er een verhoogd risico is voor welbepaalde genetische aandoeningen.
- In geval van een normaal resultaat is de kans dat de foetus toch trisomie 21 heeft heel klein, maar niet volledig uitgesloten.
- Een afwijkend resultaat dient STEEDS bevestigd te worden door middel van een invasief prenataal onderzoek (vruchtwaterpunctie).
- Het resultaat zal na maximum drie kalenderweken beschikbaar zijn.
- In ongeveer 5% van de gevallen kan geen resultaat worden bekomen. In dit geval kan een nieuw bloedstaal afgenomen worden zonder extra kosten.
- Soms kan de NIPT andere chromosoomafwijkingen opsporen dan trisomie 21 (oa trisomie 18 en 13). Het Centrum Medische Genetica Antwerpen zal in dit geval contact opnemen met mij of mijn gynaecoloog.

IK BEGRIJP DE BOVENSTAANDE INFORMATIE EN STEM ERMEE IN DAT NIPT UITGEVOERD MAG WORDEN VOOR DE DETECTIE VAN FOETAAL TRISOMIE 21.

Moeder	Arts
Naam:	Naam:
Datum:	Datum:
Handtekening:	Handtekening:

Hierbij stem ik,....., ermee in dat een NIPT op mijn bloed wordt uitgevoerd. Ik weet dat de kostprijs voor mijzelf 460€ zal bedragen, gezien er geen terugbetaling is van de verplichte ziekteverzekering.

Datum:

Plaats:

Handtekening:

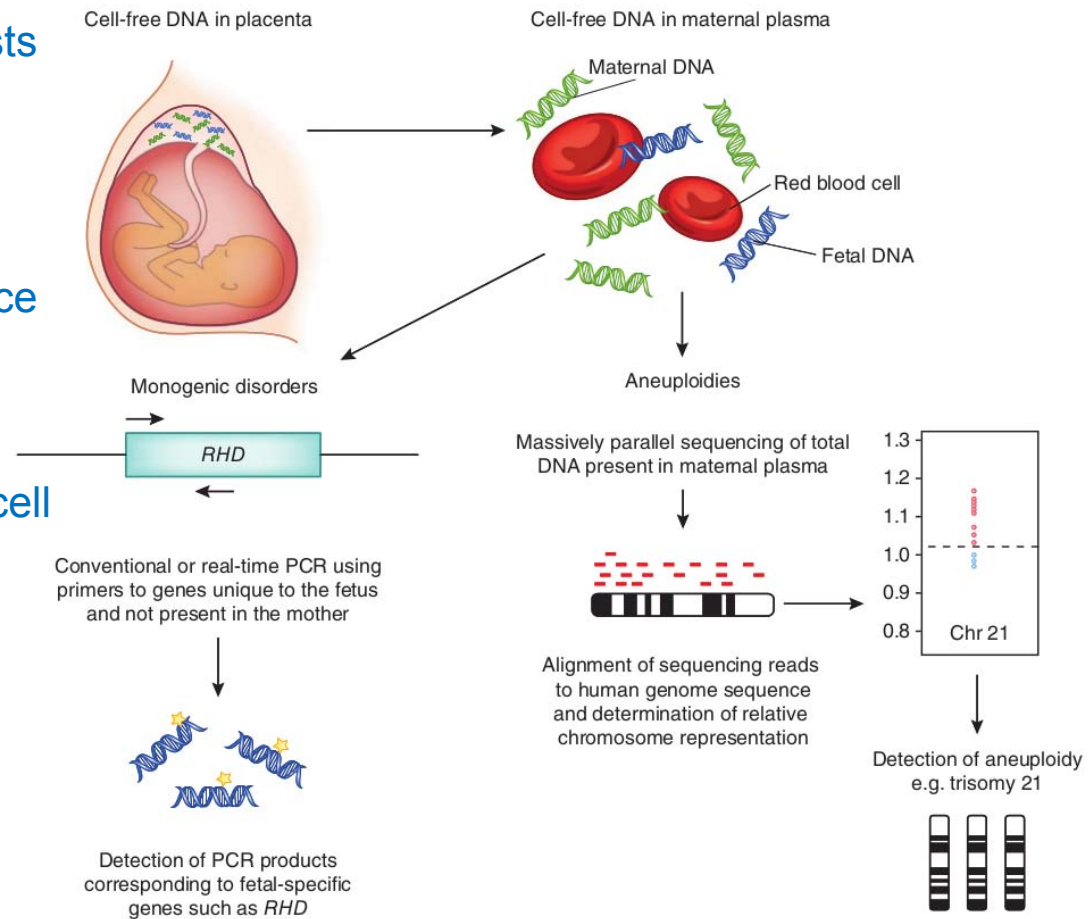
NIPT

- from syncytiotrophoblasts (apoptosis)

- early detection in pregnancy, rapid clearance after pregnancy

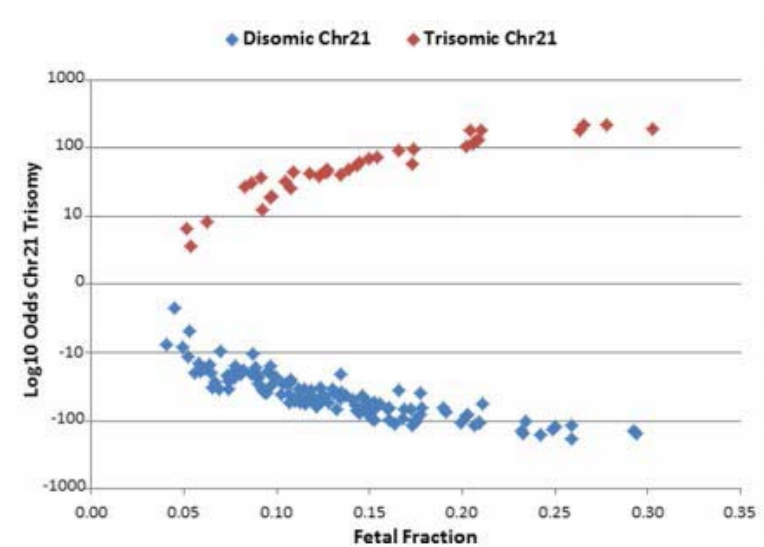
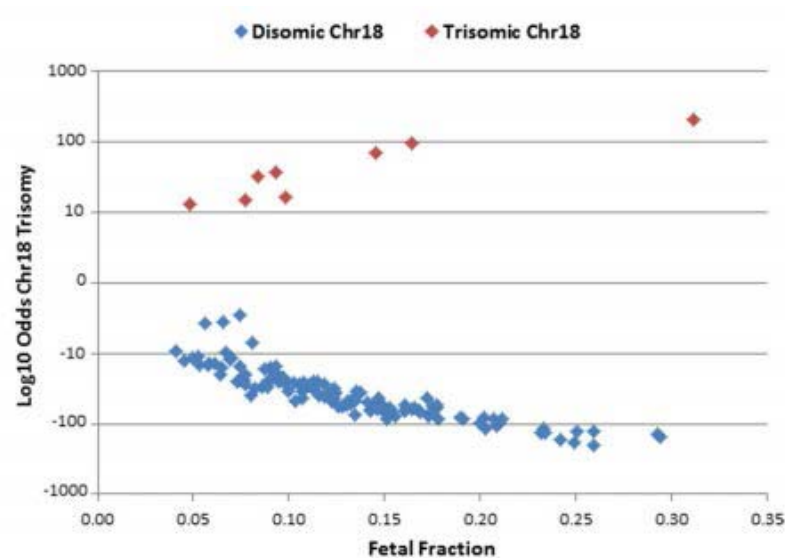
- cffDNA: 5-25% of total cell free DNA

- short sequences (150-200bp), whole genome



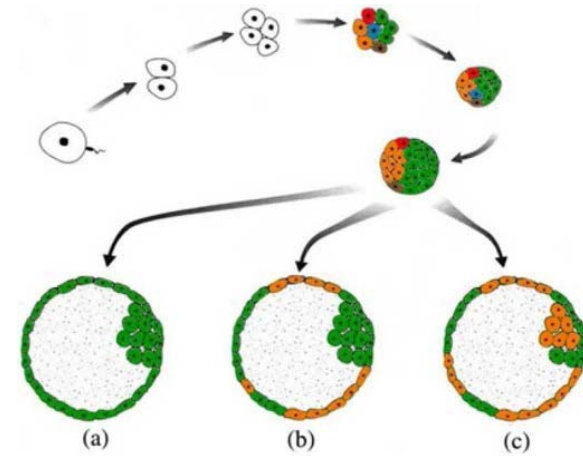
NIPT : problemen

aanwezigheid van cffDNA

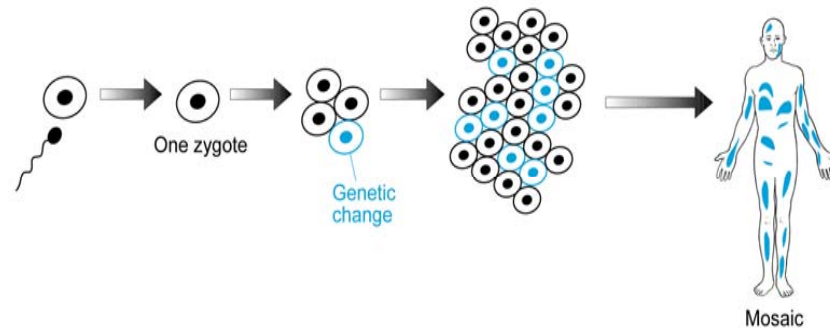


NIPT : problemen

- confined placental mosaicism (cfr. CVS)

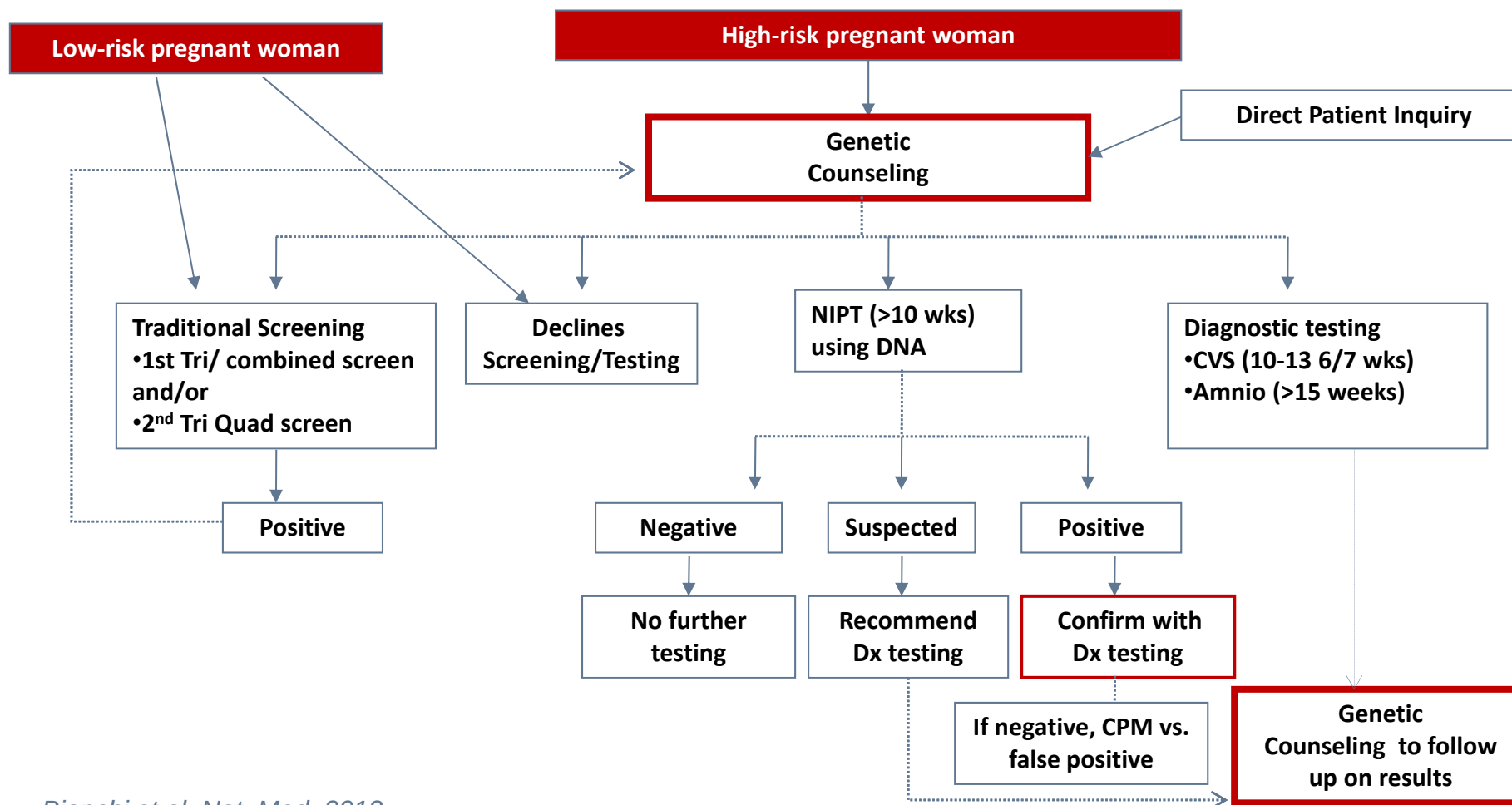


- materneel mosaïcisme



- maternele tumor

Algorithm for Aneuploidy Detection



NIPT

- meest veilige optie
- na validatie wordt hierdoor screening naar foetale aneuploïdie obsoleet
- in eerste instantie een 2^{de} lijn screening voor hoog-risico zwangerschappen
- later: vervanging van serumscreening als 1ste lijn screening om risicopatiënten te identificeren
- doelgerichte echografie blijft noodzakelijk voor exclusie van foetale malformaties

Conclusie prenatale screening (PNS)

- aan alle zwangere vrouwen PNS voor foetale aneuploïdie (trisomie 13, 18, 21) aanbieden onafhankelijk van de leeftijd via FTS of NIPT
- + eerste en tweede trimester echografie
- maternale leeftijd alleen is geen goede basis om invasieve PND aan te bevelen:
 - DR voor DS: 44%, FPR 16%
- overweeg om NIPT aan hoog-risico patiënten aan te bieden of als second tier na een positieve serumscreening voor aneuploïdie

II. Principes van prenatale diagnose (PND)

- toekomstige ouders **informatie** bieden mbt. **foetale diagnose en etiologie**
- **foetale therapie** aanbieden en idealiter postnatale medische complicaties bij kinderen voorkomen
- counseling en ondersteuning voor ouders m.b.t. **reproductieve beslissingen**

Technieken voor prenataal onderzoek

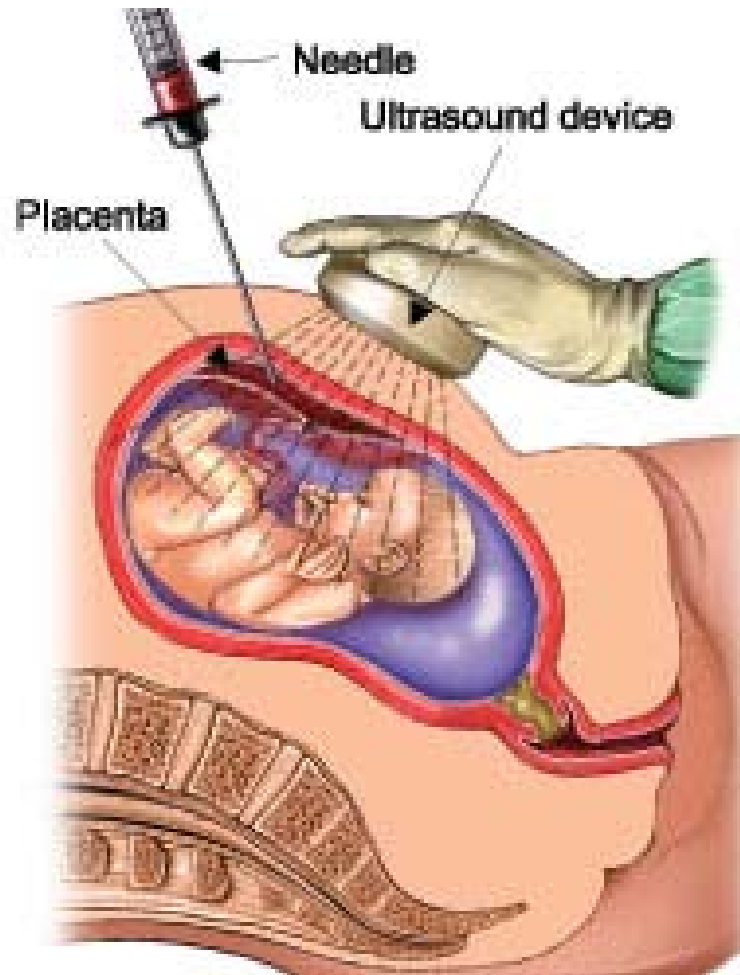
Niet invasief

- echografie
- MRI
- NIPT

Invasief

- amniocentese (AC)
- chorion villi sampling (CVS)
- chordocentese

Chorion villi sampling = vlok kentest



Chorion villi sampling = vlokcentest

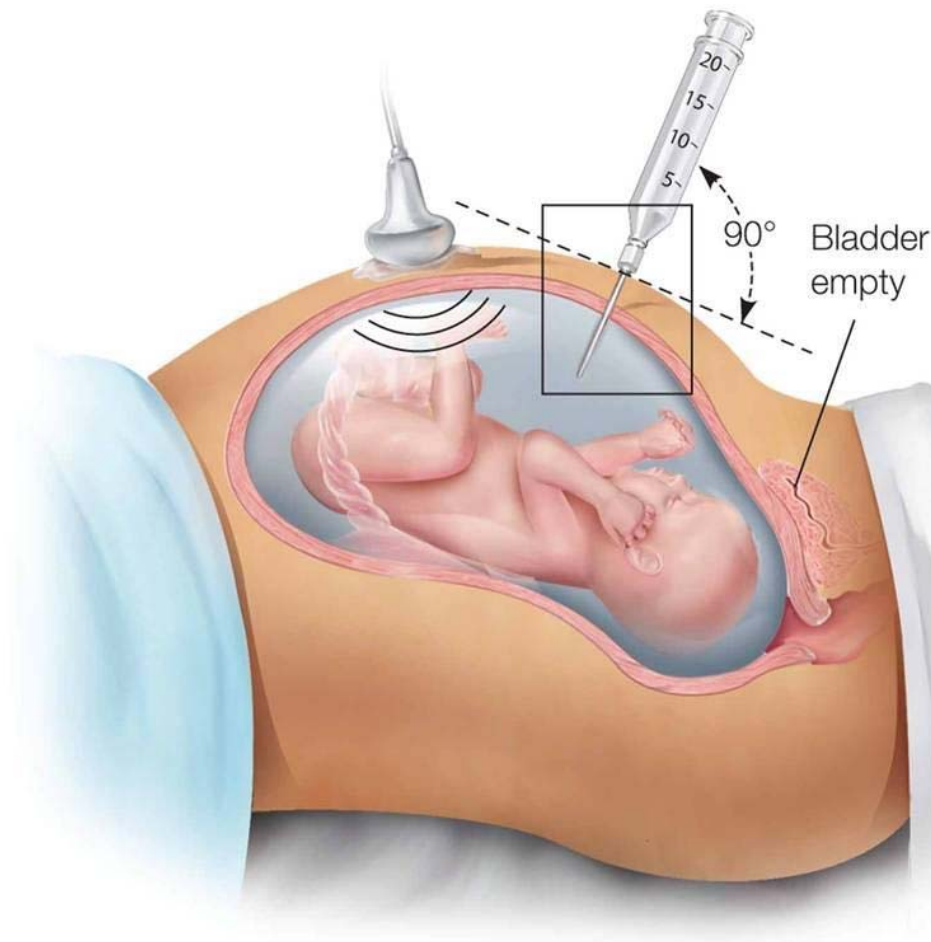
- genetisch onderzoek op cellen van de placenta
- vanaf 11 weken amenorroe

resultaat na ~ 2 weken

miskraamrisico 0,22%

*Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. **Ultrasound Obstet Gynecol.** 2015;45(1):16-26.*

Amniocentese = vruchtwaterpunctie



Amniocentese = vruchtwaterpunctie

- vruchtwatercellen $\Rightarrow$ genetisch onderzoek
- vanaf 15 weken amenorroe

resultaat na ~ 2 weken

miskraamrisico 0,11%

*Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. **Ultrasound Obstet Gynecol.** 2015;45(1):16-26.*

Voorzorgen

- 1-2 dagen na de punctie lichamelijke rust voorzien
- symptomen waarvoor controle nodig:
 - vruchtwaterverlies
 - contracties
 - bloedverlies
 - hoge koorts

Short region of
DNA double helix



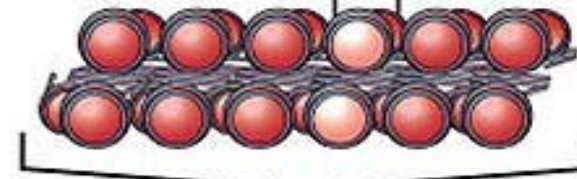
2 nm

"Beads on a string"
form of chromatin



11 nm

30-nm chromatin
fibre of packed
nucleosomes



30 nm

Section of
chromosome in an
extended form



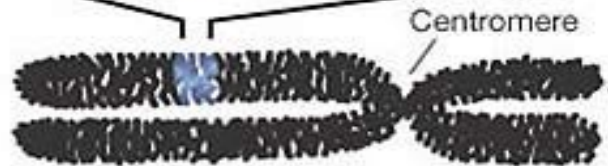
300 nm

Condensed section
of chromosome



700 nm

Entire mitotic
chromosome



1,400 nm

Centromere

**Moleculaire testen
(sequencing,
specifieke mutatie
testen)**

**CGH arrays, SNP
arrays, MLPA**

**Karyotypering,
FISH, laag-resolutie
CGH**

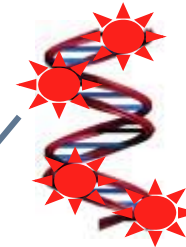
Array CGH

genomisch DNA patiënt

genomisch DNA controle

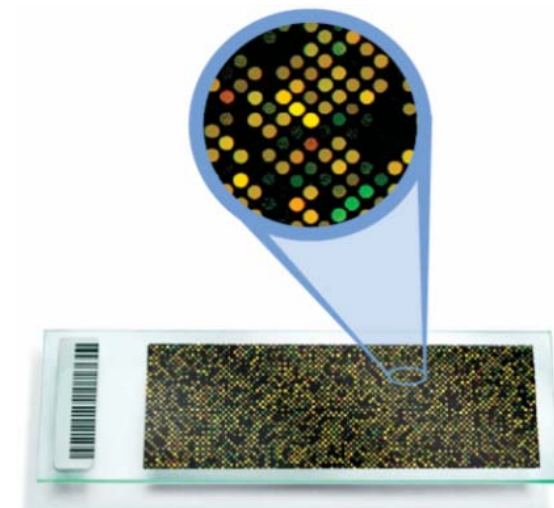
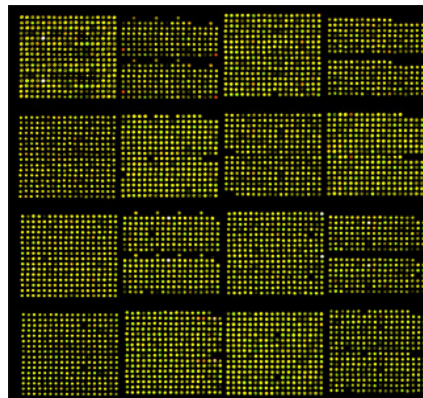


knippen en kwantificeren,
labelen met verschillende
fluorochromen



combineren in 1:1 ratio

hybridiseren op een chip waarop DNA probes gefixeerd
zijn

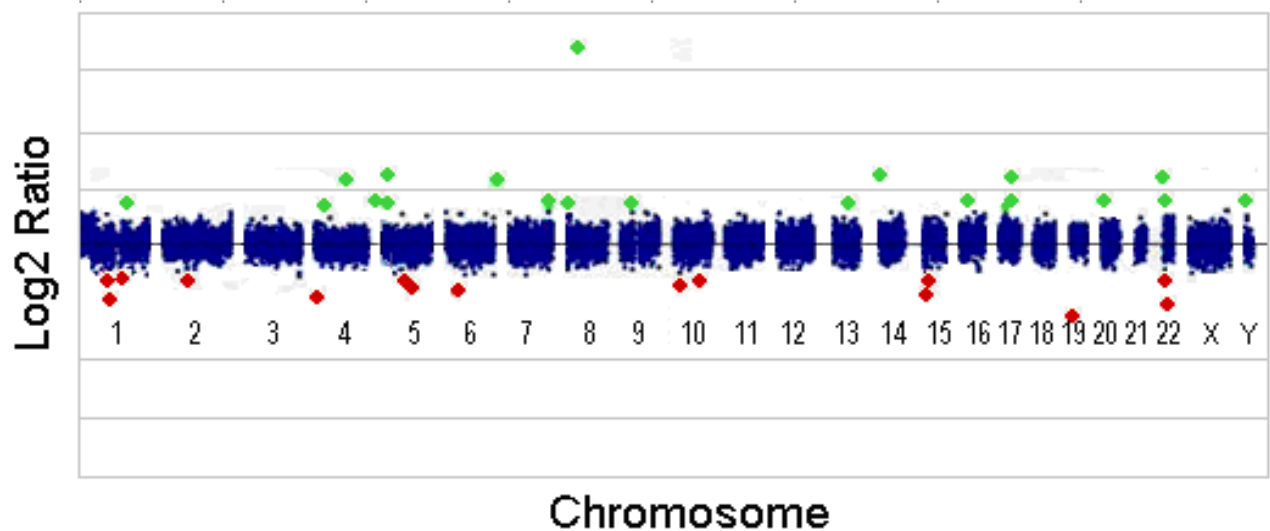




Ratio equals 0 : no copy number gains or losses

> 0.3 : Gain (Duplication)

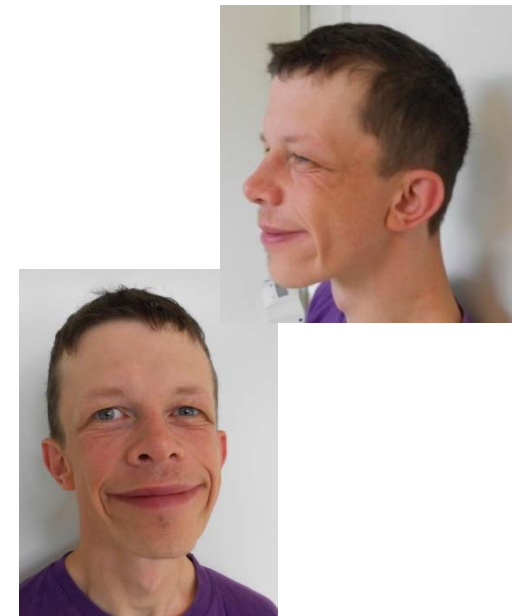
< 0.3 : Loss (Deletion)



Resultaten prenatale microarray

Classificatie van CNV mbt. pathogeniciteit

- **pathogeen:**
 - CNV geassocieerd met phenotype (bv. del 22q11.2)
 - CNV resulteert in gekend effect op genfunctie en phenotype (haploinsufficiëntie, bv. Williams Σ , del 7q11.23)
- **benigne:** herhaaldelijk gevonden bij nl. populatie (cave: populatie specifiek => belang **Belgische database**)
- **UV:** classificatie op basis van: grootte, aantal genen, de novo vs. inherited, overlap met gerapporteerde CNV's, geassocieerd phenotype, aantal gepubliceerde gevallen => **ad hoc comité**



Resultaten prenatale microarray

Susceptibility CNV's

- **principeel geen communicatie van risico factoren**
- **rapportering in volgende gevallen:**
 - voldoende hoog risico en/of
 - associatie van CNV met structurele malformaties => indicatie echografische follow-up en/of
 - het resultaat beïnvloedt het verder beleid v/d zwangerschap

- Distal deletion 16p11.2	(SH2B1)	OMIM 613444
- Deletion 16p11.2	(TBX6)	OMIM 611913
- Distal deletion 1q21.1	(GJA5)	OMIM 612474
- Deletion 17q12 = RCAD	(TCF2)	OMIM 614527
- Distal duplication 1q21.1	(GJA5)	OMIM612475
- Duplication 22q11.2	(TBX1)	OMIM 608363
- Proximal deletion 1q21.1 / TAR	(HFE2)	OMIM 274000

Resultaten prenatale microarray

Incidental findings

- **late-onset met klinische bruikbaarheid:** rapporteren gezien gezondheidbenefit (bv. deletie tumor suppressor gen)
- **late-onset zonder therapeutische mogelijkheden:** behandelende geneticus beslist na overleg met ad hoc comité (bv. duplicatie APP)
- **drager X-gebonden recessieve AD:** zowel de novo als overgeërfd wordt gerapporteerd
- **drager AR:** niet rapporteren tenzij frequente AD (carrier frequency $>1/50$ en onderzoek mogelijk in België (CF, SMA, connexine 26)

Lazarin et al. Genet Med. 2013 Mar;15(3):178-86. An empirical estimate of carrier frequencies for 400+ causal Mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23,453 individuals)

Prenatal diagnosis: the sky is the limit?



Prenatale genetische testen: verschil met niet-genetisch prenataal onderzoek?

- genetische informatie:
 - kan toekomstige gezondheidsstatus voorspellen
 - kan informatie over familieleden onthullen
 - kan gebruikt worden om te discrimineren/stigmatiseren
 - kan psychologische schade veroorzaken
 - identificeert een ziekte/aanleg waarvoor (nog) geen effectieve of aanvaardbare behandeling bestaat
 - complexe resultaten die soms moeilijk interpreteerbaar zijn voor clinici
- genotypering moet enkel eenmalig gedaan worden

Resultaat

- telefonisch naar verwijzer en echtpaar
- multidisciplinaire resultaatbespreking bij afwijkende uitslagen
- multidisciplinair eindgesprek

RIZIV terugbetaling

2 PRENATALE ONDERZOEKEN

565176-565180	Combinatie van genetische testen, waaronder een (moleculair) karyotype, uitgevoerd met het oog op de detectie van een cytogenetische afwijking, op een staal van foetale oorsprong, voor het geheel der analyses (Diagnoseregul 5, 10, 20)	B 456
565191-565202	Moleculair genetische test uitgevoerd met het oog op een prenatale diagnose in het geval van het familiaal voorkomen van een genetische aandoening en/of bij foetale pathologie, op een staal van foetale oorsprong, voor het geheel der analyses (Diagnoseregul 5, 10, 20)	B 456

Conclusie

Prenatale screening

- belangrijk concept maatschappelijk
- belang van juiste situering, bespreking mogelijkheden en beperkingen met alle zwangeren
- uitwerken van nationale richtlijnen door samenwerking tussen CMG's, gynaecologen, college genetica en HGR

Prenatale diagnose

- vanaf mei 2013: karyotypering prenataal wordt nationaal vervangen door **microarray**
- communicatie van **CNV** afhankelijk van verschillende factoren, bij twijfel: nationaal ad hoc comité
- **counseling** van koppels ivm. diagnostisch aanbod bij zwangerschap is een sine qua non



www.genetica-antwerpen.be
<http://www.uza.be>

bettina.blaumeiser@uza.be

Kennis / Ervaring / Zorg

 Universiteit
Antwerpen

 UZA



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

Laat naar je borsten kijken

Dr. Marc De Roeck



Laat naar je borsten kijken

- AM-DH
- 48 jaar
- “was” gehuwd flamboyante zakenman
- 1 dochter 28 jaar
- 2006 (38jaar) mammectionie Re mamma Ca, gevolgd door RT en chemotherapie (slechte tolerantie)

Dr. Marc De Roeck 28/05/2016

Laat naar je borsten kijken

- 2007: Lichaamseigen borstconstructie (diepflapmethode) – op aandringen echtgenoot



Laat naar je borsten kijken

- 2012: Tante (zus van moeder) overlijdt aan fulminant mamma Ca – lymfangitis carcinomatosa BRCA gen positief
- Moeder: overleed bij verkeersongeval op 50 jarige leeftijd gg.
- Grootmoeder: “zou” gestorven zijn aan darmkanker

Laat naar je borsten kijken

Screening op BRCA-gen

- Waarom deze vraag nu?
- Wat als BRCA gen positief?
- Waarom deze vraag bij mij?

Laat naar je borsten kijken

- BRCA positief
- Beslissing?
- Buiten genetische predis/osite ook andere oorzaken
 - al of niet borstvoeding
 - hormonaal
 - trauma (volg dia)
 - al of niet sport
 - viraal
- Met echtgenoot bespreken



Laat naar je borsten kijken Trauma?

- “ De borst van de vrouw is voor de mond van de kind en niet voor de speel van de man” Stagemeester pediatrie Good Engels



Laat naar je borsten kijken

- 2014:Drama – echtscheiding
- AM laat mamma amputatie doen met borstreconstructie in 1 tijd
- Prijs +++
- Ex man wordt dood aangetroffen op Filippijnen
- Dochter is ook BRCA positief

Laat naar je borsten kijken

- Wie screenen
- Hoe screenen
- Hoeveel kost het
- Wat vertelt de genetica
- Wat vertellen wij?

Laat naar je borst-genen kijken

Jenneke...

Dr. Marc De Roeck 28/05/2016





LAAT NAAR JE BORSTEN KIJKEN AL VOOR JE 50e!

Predictief onderzoek borstkanker

Jenneke van den Ende

klinisch geneticus

Update huisartsen- genetica. 28 mei 2016



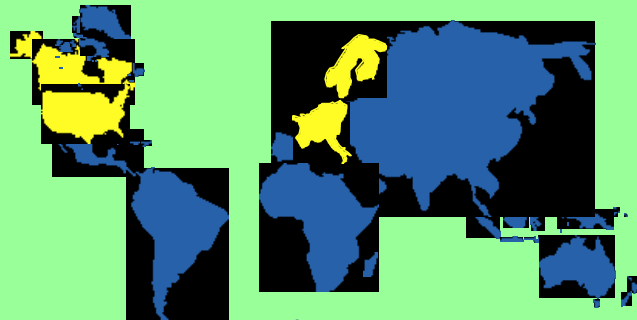


***INCIDENTIE MAMMACARCINOOM: 1 OP DE 8
VROUWEN (12%)***

**OVARIUMCARCINOOM: 1 OP DE 70
VROUWEN (1,4%)**

Risicofactoren voor borst-en eierstokkanker

Geografie



Northern America Northern Europe

leeftijd



Familie



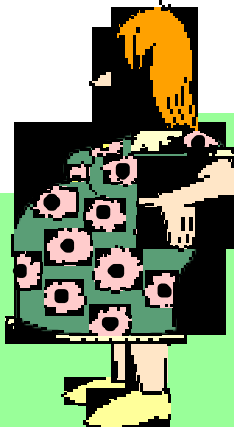
geschiedenis

Voortplantings factoren

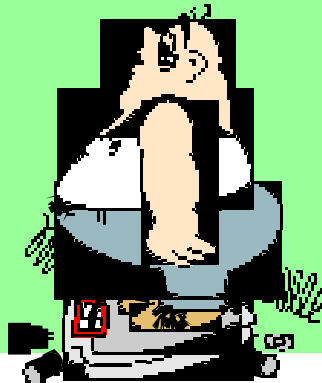
zwangerschap

Menarche

Menopause



Lichaams gewicht



Vet Intake





ERFELIJKE PREDISPOSITIE IN 5-10% VAN DE GEVALLEN

AUTOSOMAAL DOMINANTE erfelijkheid

Borstkanker risico ook verhoogd bij:

HNPCC

Li-Fraumeni syndroom

Cowden syndroom

Peutz-Jeghers syndroom

heterozygote draagsters Ataxia Telangiectasia

ONTSTAAN VAN KANKER in het algemeen

50% krijgt ooit kanker, soms op kinderleeftijd
Kanker 2e doodsoorzaak na hart- en vaatziekten

Vaak erfelijke predispositie:
(bv. borstkanker: *familiale belasting* belangrijke risicofactor)

combinatie genetische aanleg + invloed van de omgeving

Soms erfelijke aanleg de **belangrijkste** factor

→ *Erfelijk tumor syndroom*

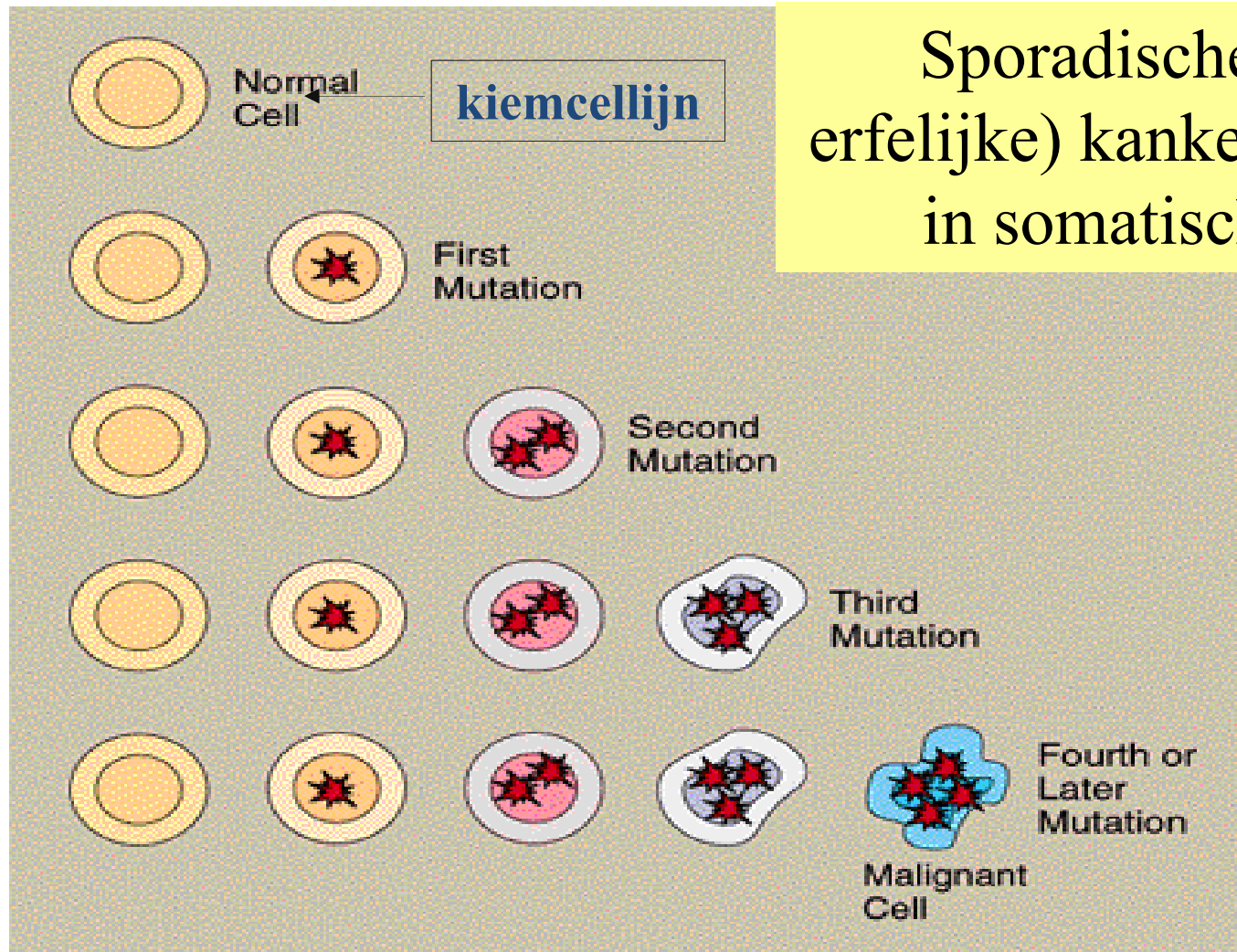
ERFELIJKE KANKER

Kanker ontstaat door *genetische* veranderingen in de cel

ECHTER

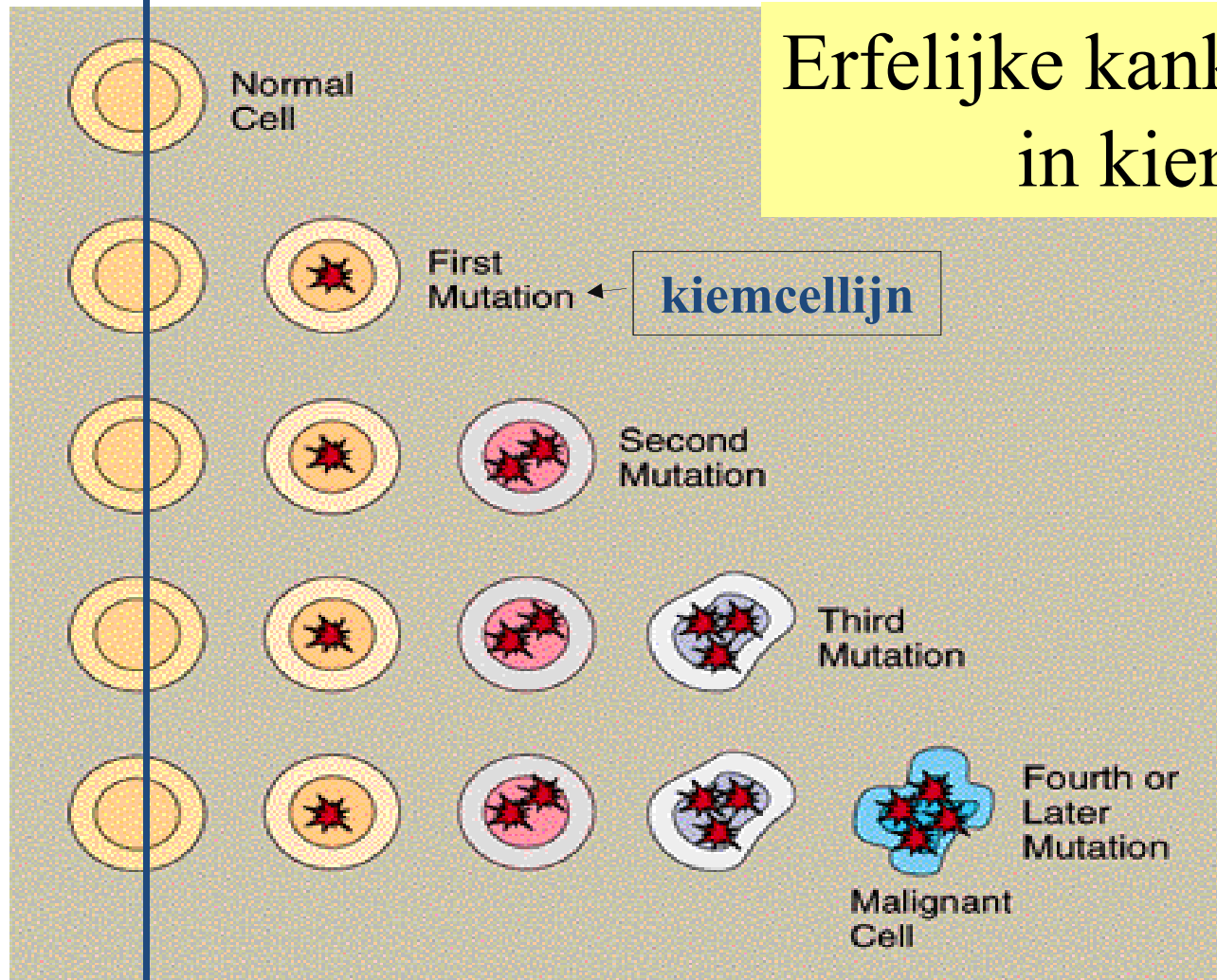
Niet elke kanker is *erfelijk*

somatische mutatie ~ kiemcelmutatie



Sporadische (niet erfelijke) kanker: mutatie in somatische cel

Erfelijke kanker: mutatie in kiemcel

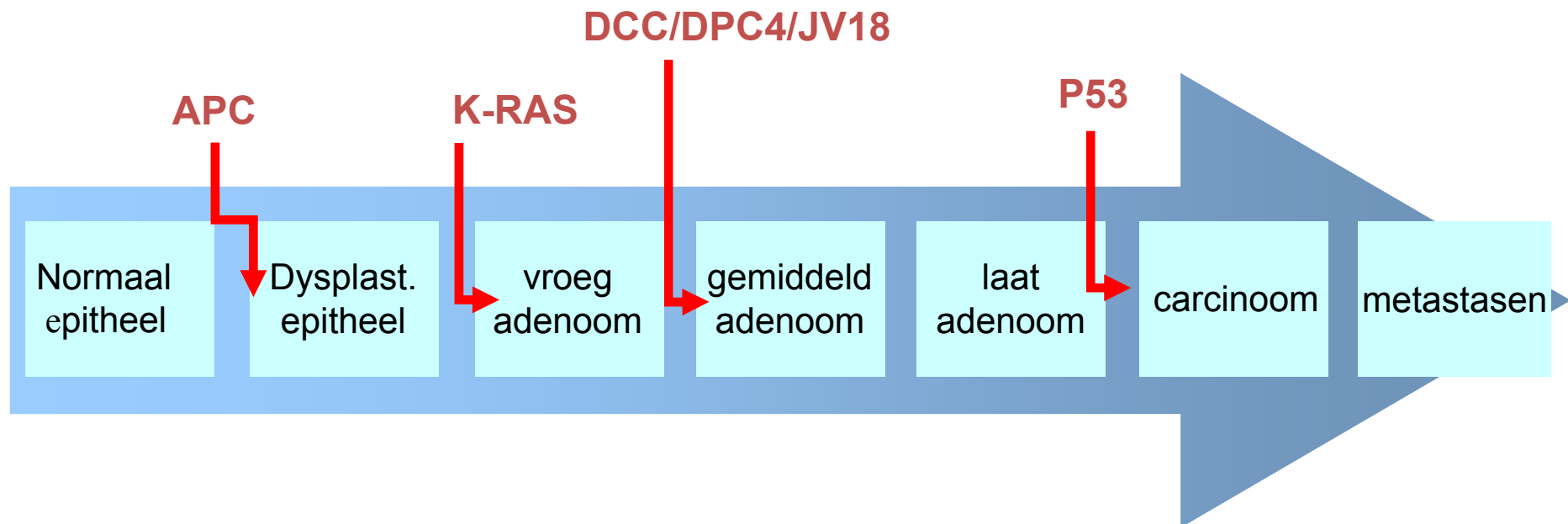


Alle cellen dragen de mutatie



Verhoogd risico op kanker

Stapsgewijs model colorectale tumorgenese



ERFELIJKHEID EN KANKER

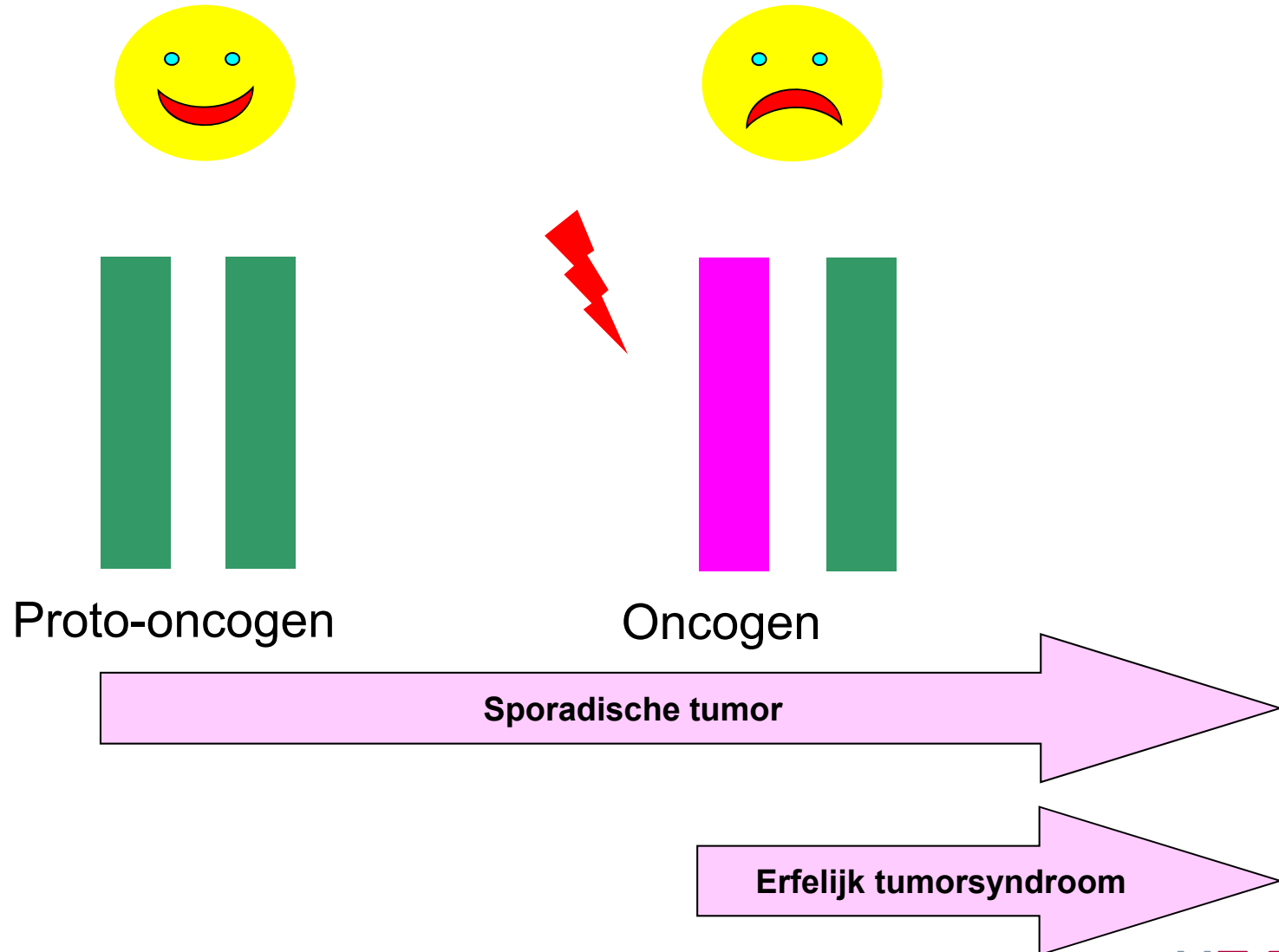
Kanker genen hebben een *normale* functie in de cel
Tumoren ontstaan als de genen *niet meer normaal* functioneren

GENEN BETROKKEN BIJ KANKER:

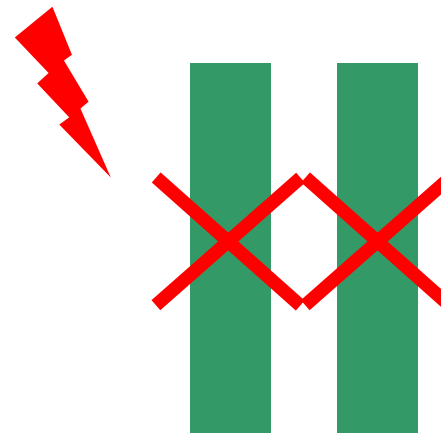
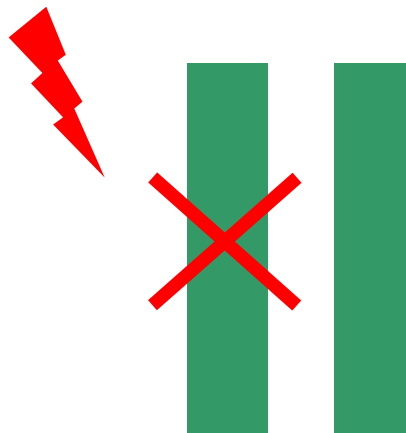
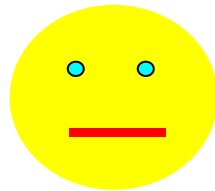
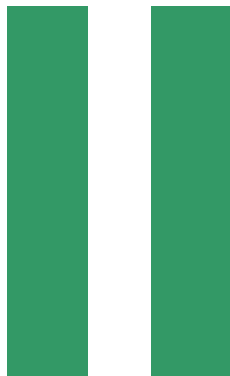
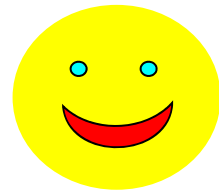
normale functie:

- | | |
|------------------------------|-------------------------------|
| 1)(proto) oncogenen | + + celdeling |
| 2) tumorsuppressor genen | - - celdeling |
| 3) DNA mismatch repair genen | herstel DNA replicatie fouten |

Proto-oncogenen



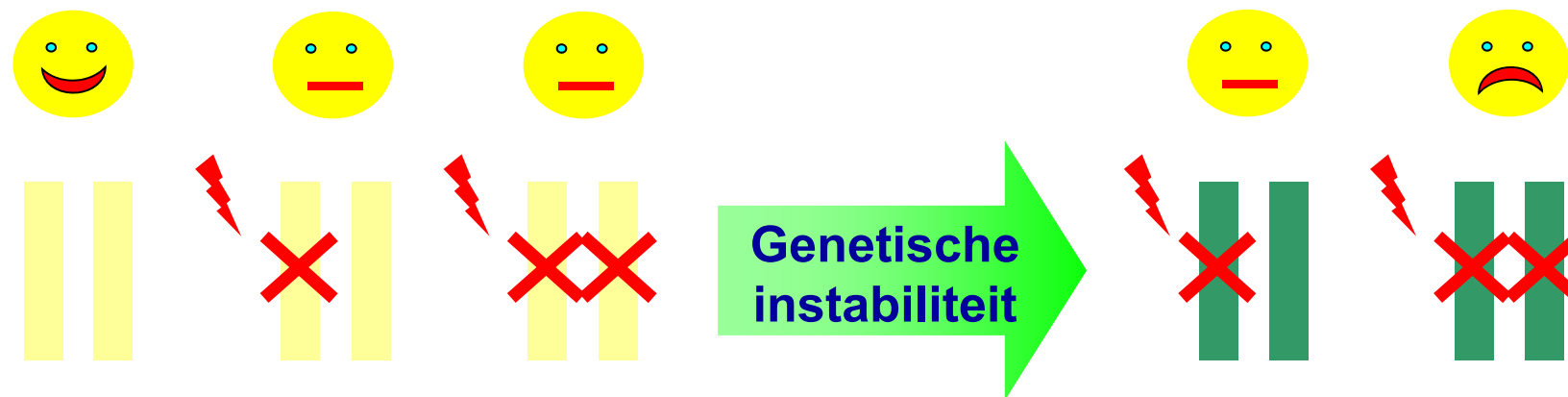
Tumorsuppressor-gen



Sporadische tumor

Erfelijk tumorsyndroom

DNA-mismatch repair gen



Sporadische tumor

Erfelijk tumorsyndroom

Erfelijke tumorsyndromen

Tumorsyndroom	Gen	Frequentie	Funktie
HNPCC		hMSH2 hMLH1 hPMS1 hPMS2 GTBP samen ong. 1:2.000 (1:200?)	DNA- Mismatch- Repair
Familiale adenomateuze polyposis suppressor gen)		APC	1:10.000 TSG (tumor
Peutz-Jeghers-syndroom	STK11	zeldzaam	TSG
Familiale juveniele polyposis		MADH4	zeldzaam TSG
Borst/-ovariumkanker		BRCA1 BRCA2	samen 1:200 TSG TSG
MEN 1		Menin	1:50.000 TSG
MEN 2		RET	1:30.000 Proto-oncogen
Li-Fraumeni-syndroom		TP53	1:50.000 TSG
Retinoblastoom		RB1	1:40.000 TSG
ziekte van Von Hippel-Lindau		VHL	1:36.000 TSG
Papillair niercel-ca		MET	zeldzaam Proto-oncogen
Familiaal Melanoom en pancreas-ca	CDKN2A	zeldzaam	TSG
Morbus Cowden		PTEN	zeldzaam TSG
Gorlin syndroom (Basaalcelcarcinoom)	PTCH	1:50.000	TSG

Doel van de moleculair-genetische diagnostiek

Bevestiging van de diagnose

Predictieve diagnostiek voor risicopersonen



Regelmatige screening beperken tot de dragers van de genetische aanleg

Beperkingen van de moleculair-genetische diagnostiek

Bevestiging van de diagnose

- *detectieratio $\ll 100\%$*
→ *uitsluiten van een diagnose niet mogelijk*

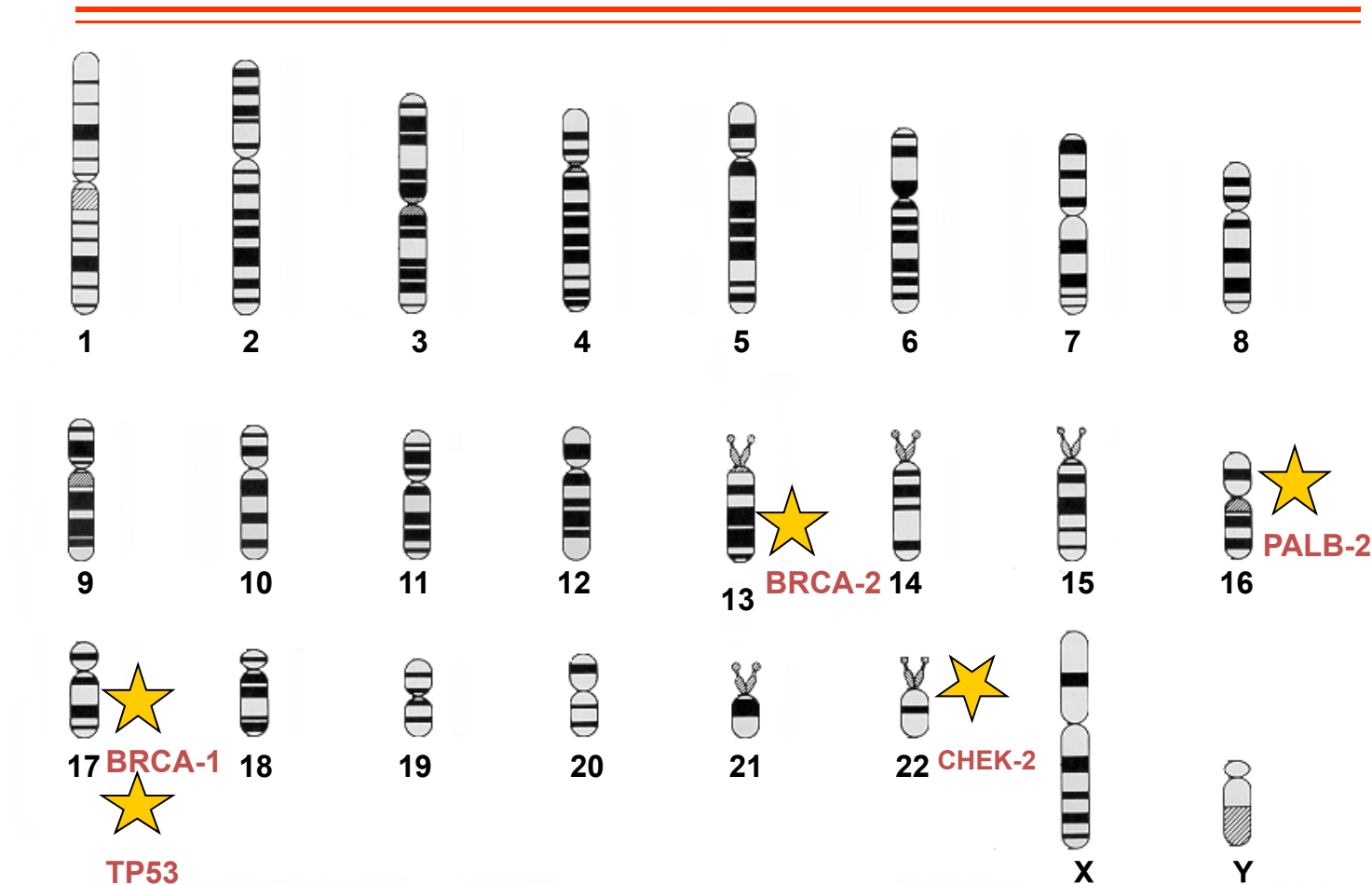
Predictieve diagnostiek voor risicopersonen

- *test is enkel mogelijk als de mutatie in de familie bekend is*
- *geen zekere voorspelling over tijdstip van ontstaan van de tumoren, prognose en respons op therapie*

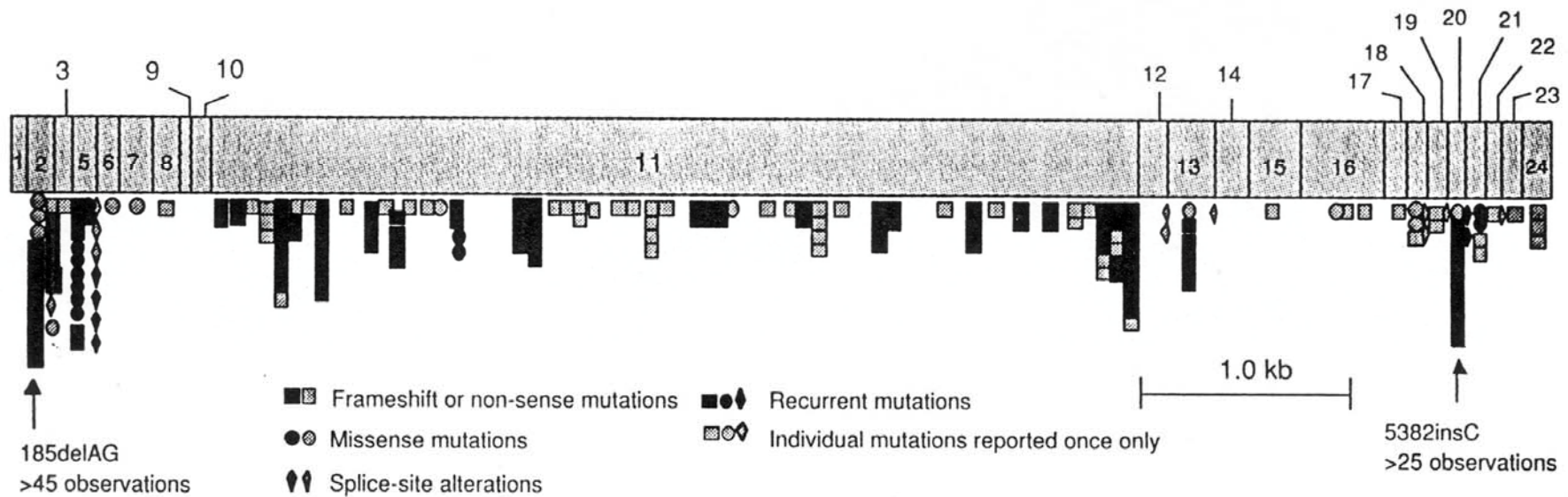
Erfelijk mamma-ovariumcarcinoom



Chromosomale localisatie van mamma/ovariumcarcinoom genen

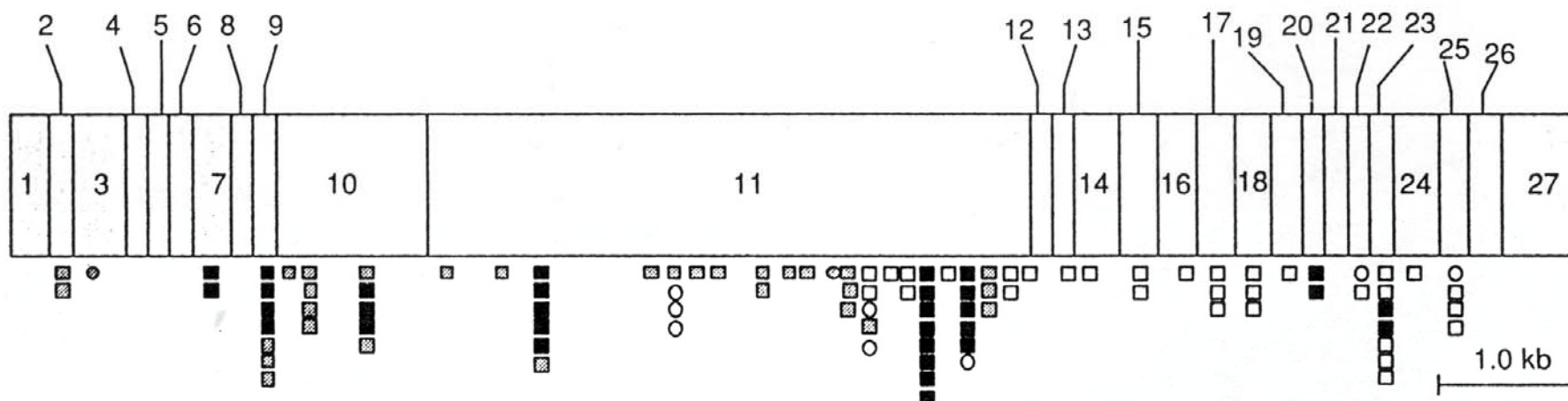


Spectrum BRCA-1 mutaties

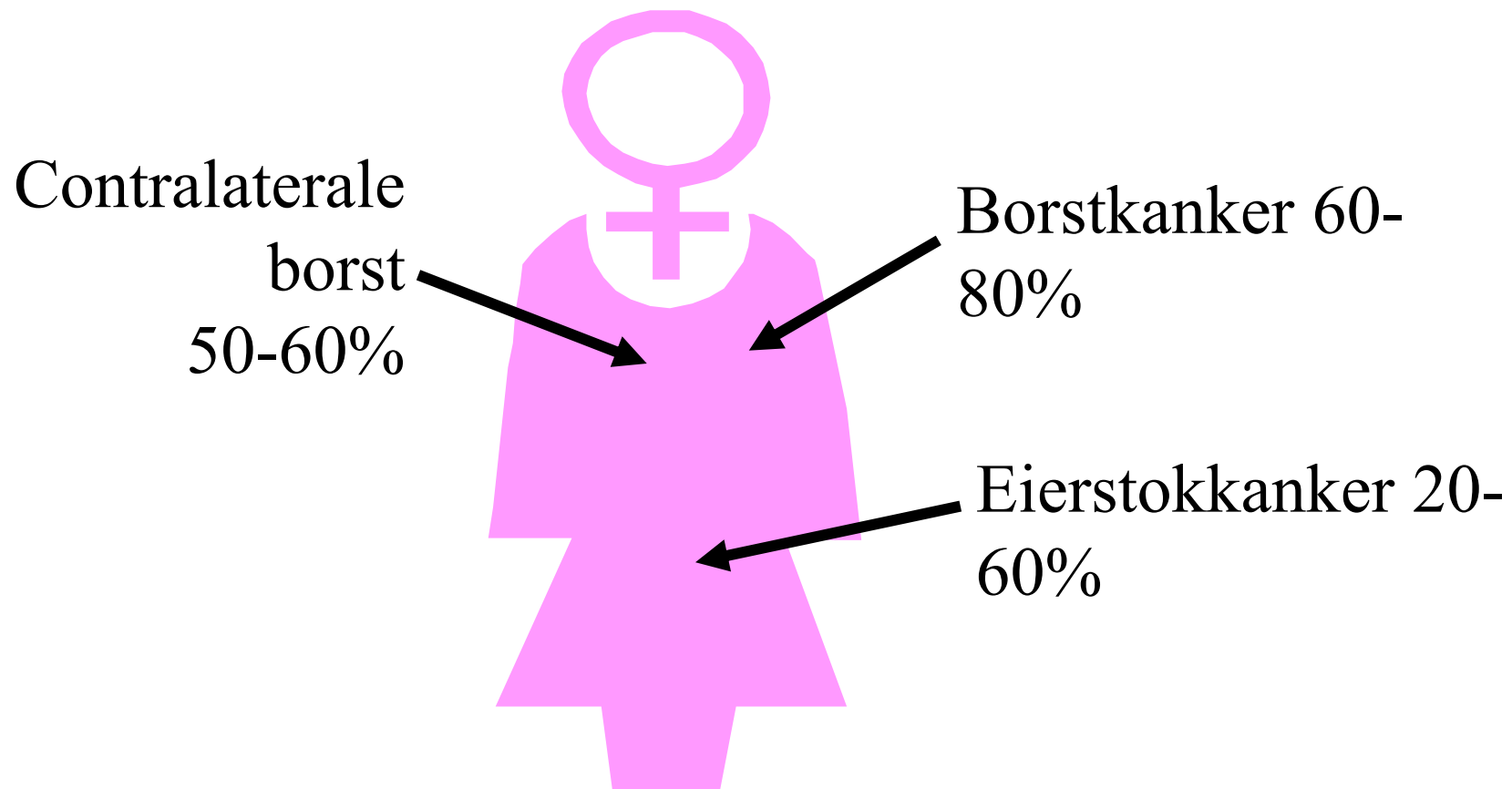


mutation, polymorphism, “unclassified variant”

Spectrum BRCA-2 mutaties



BRCA1-geassocieerde risico's



Mogelijk toename andere kankers (bv. prostaat, darm??)

BRCA2-geassocieerde risico's



Borstkanker 60-80%

Eierstokkanker 10-20%

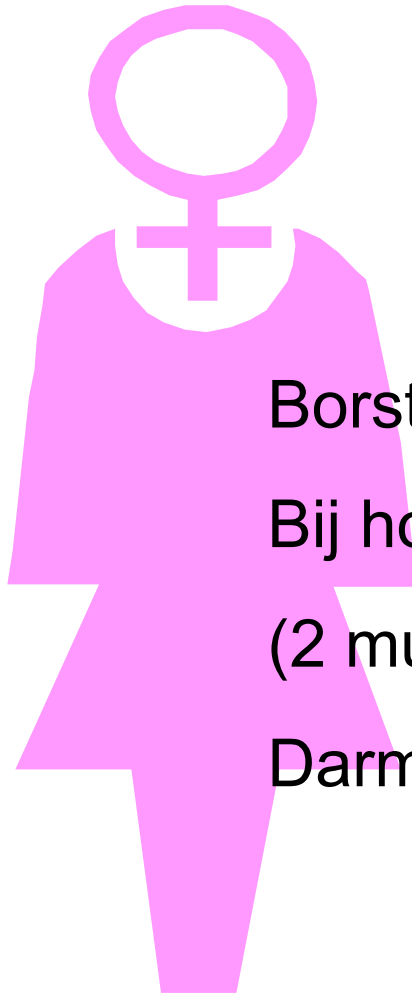


Man borstkanker
6%

Verhoogd risico prostaat-, keel- and pancreas kanker???)

CHEK2-geassocieerde risico's

Vnl. 1100delC mutatie:
1,1% normale populatie
5,1% borstkanker populatie



Borstkanker 30-40%

Bij homozygoten

(2 mutaties) 60-80%

Darmkanker????

Verhoogde kans
prostaatkanker

Borstkanker ?



PALB2-geassocieerde risico's



Borstkanker 35-80%?

Eierstokkanker ?

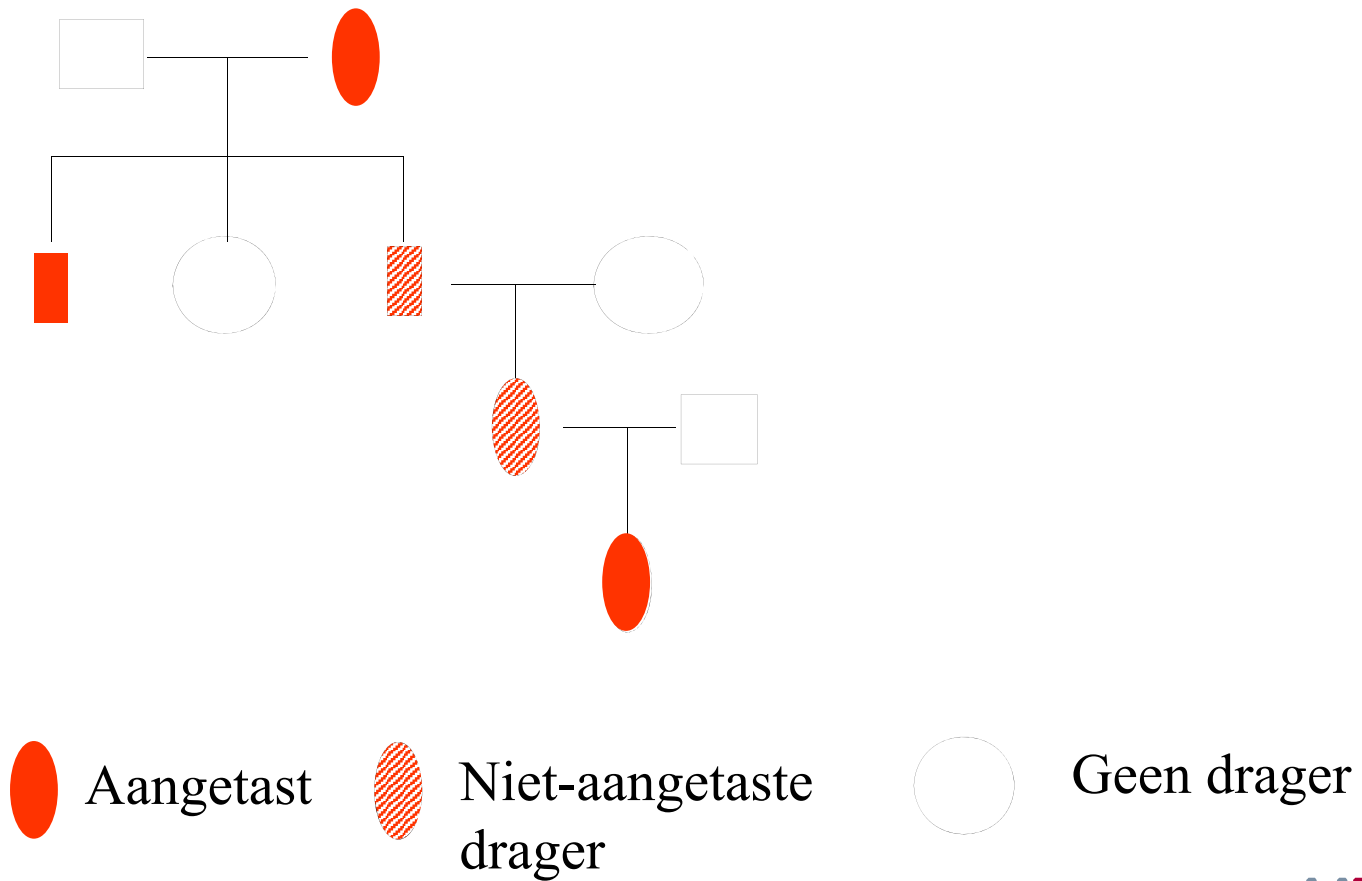
Pancreaskanker?

Man ?

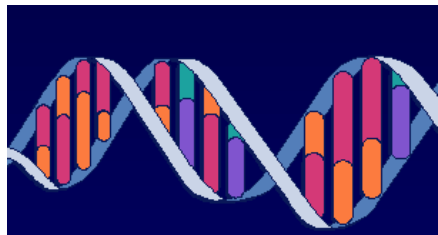


50% kans om de mutatie door te geven (ook mannen!)

INCOMPLETE PENETRANTIE



Factoren die Penetrantie beïnvloeden



Andere genen

**Reactie op DNA
beschadiging**



Carcinogenen

Hormonale factoren

Niet iedereen met een veranderd gen ontwikkelt kanker!

Wie draagt een mutatie in een borstkanker gen?



Aanwijzingen voor erfelijke predispositie

VEEL AANGEDANE PERSONEN IN DE FAMILIE

RELATIEF JONGE LEEFTIJD

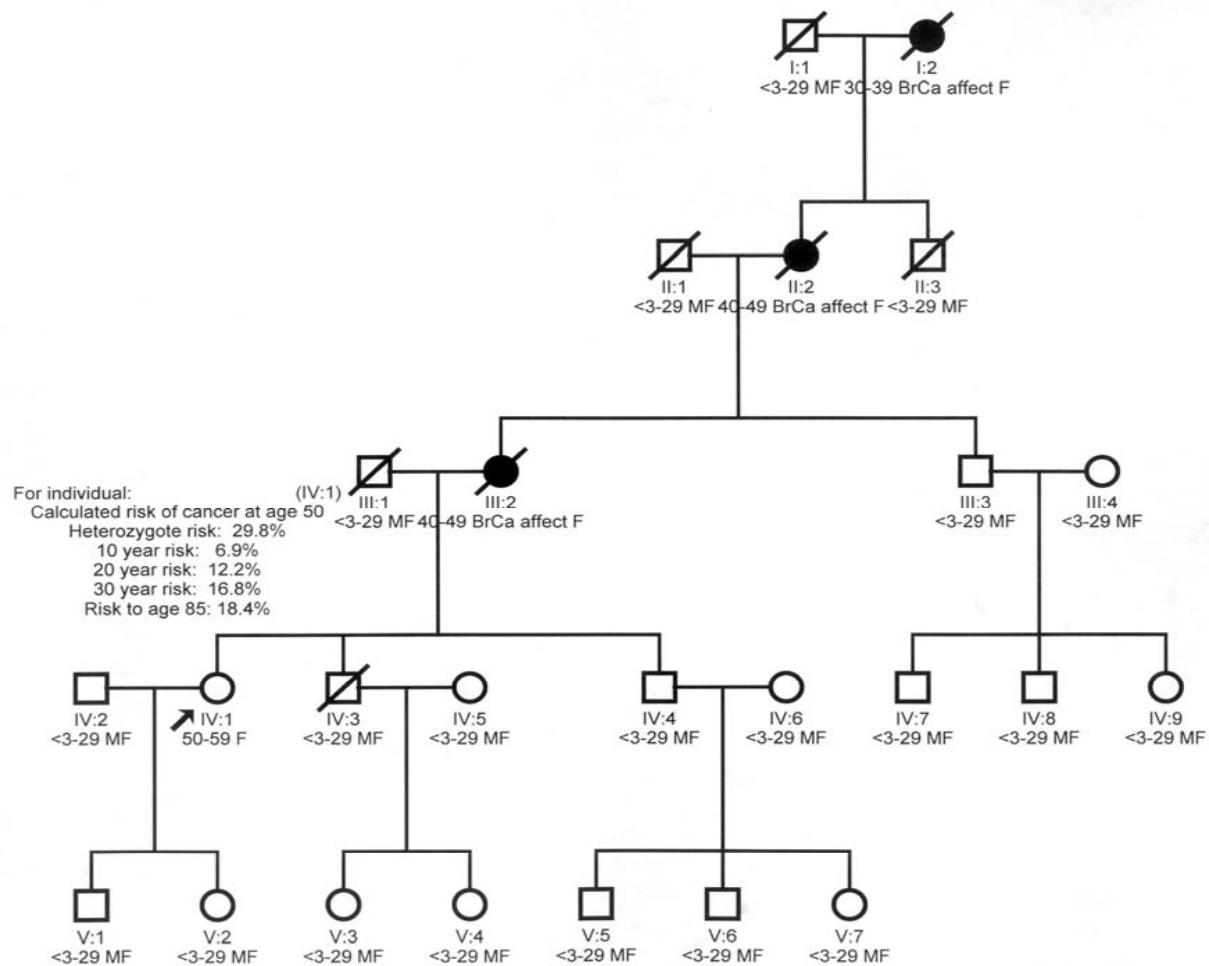
BILATERALITEIT

COMBINATIE VAN MAMMA- EN OVARIUMCARCINOOM

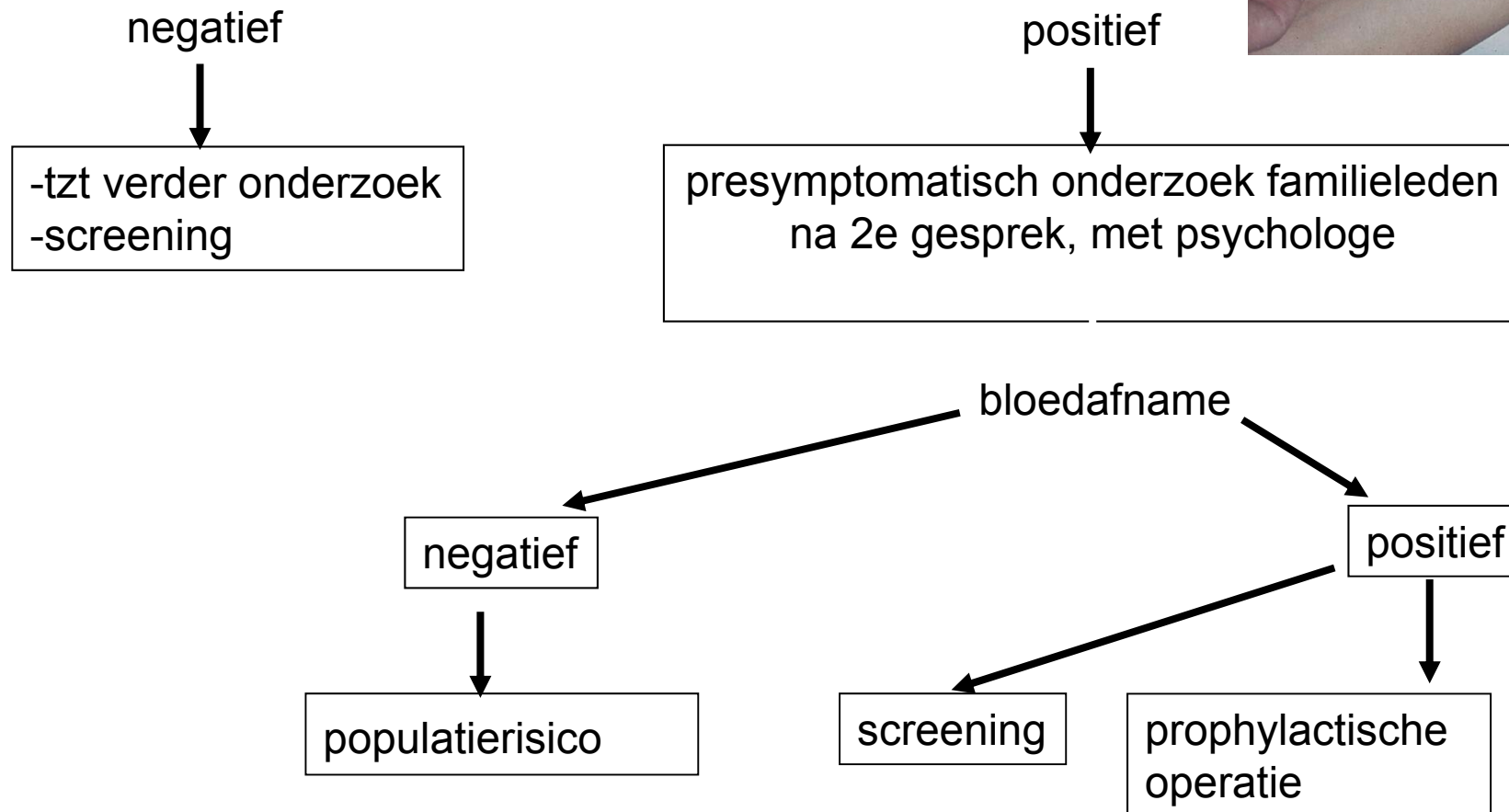
INDICATIONS FOR BRCA SCREENING (BeSHG 2014)

Woman with breast cancer + one or more of the following :

- diagnosed ≤ 35 yrs,
- diagnosed < 50 yrs and one relative with bilateral, or ovarian, or breast < 50 , or male breast cancer
- bilateral breast cancer and both diagnosed < 50 yrs
- ovarian cancer, any age
- triple negative breast cancer
- three individuals with breast cancer, one is a first degree relative (FDR) of the other two (excluding male transmitters) and one diagnosed < 50 years
- individual of ethnicity associated with higher frequency of specific mutations (e.g., Ashkenazi Jewish): eligible for founder mutation testing
- other family situations (e.g. multiple pancreatic cancer) with a priori chance of mutation $> 10\%$ according to BRCAPRO or Evans criteria or Manchester score
- test more than one affected relative if criteria remain positive after excluding the negative case as a phenocopy
- Woman with epithelial ovarian cancer
- diagnosed < 70 yrs
- Male with breast cancer
- Individual with pancreatic cancer at any age with ≥ 2 FDR excluding male transmitters with breast where one diagnosed < 50 or bilateral ,or ovarian, or 2 more pancreatic cancer
- at any age
- Family history
- First degree unaffected relative of any of the above on a case by case basis
- Testing of unaffected family members should only be considered when no affected family member is available and then the unaffected family member with the highest probability of mutation should be tested.



BLOEDAFNAME PATIENT



SCREENINGSADVIES

(in overleg met de gynaecoloog (vanaf 10 jaar eerder dan de jongste patiente of vanaf 25 jaar bij aangetoonde mutatie):

- maandelijks zelf borstonderzoek, na de menstruatie
- halfjaarlijks onderzoek van de borsten door de huisarts of specialist, evt. met echografie
- jaarlijks een beeldvormend onderzoek van de borsten : een mammografie, eventueel afgewisseld met een NMR scan/ echo
- (half)jaarlijks onderzoek van de ovaria: inwendige echo + bepaling tumormarkers (CA125)???

PREVENTIEVE CHIRURGIE

- Prophylactische mastectomie
- Prophylactische ovariectomie vanaf 40 jaar

ETHISCH DILEMMA

Informeren familieleden

Liefst via patient, eventueel familie informatie brief

Via huisarts?? NB. Medisch geheim!!

Bij positief resultaat (ziekte veroorzakende mutatie is aanwezig)

Negatieve consequenties

Psychologische stress, angst, depressie, kwaadheid, ontkenning

Verandering in familie psychosociale dynamiek

Stigmatisatie

Toegenomen angst m.b.t. operatie of dood

Kinderen 50% risico

Schuldgevoel/ bezorgdheid over kinderen

Zorgen over genetische discriminatie (verzekering, werkgever)

Chirurgie, veranderingen in leefstijl

Bij positief resultaat (ziekte veroorzakende mutatie is aanwezig)

Positieve consequenties

wegnemen onzekerheid

vroeg detectie en preventie van kanker

meer mogelijkheden voor toekomstplanning , inclusief beslissingen
m.b.t. familie (bv. PGD) en carrière

verhoogde medewerking aan screeningsprogramma

keuze mogelijkheid preventieve chirurgie etc.

J. D. Trimbath & F. M. Giardiello, Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1843–1857

Bij negatief resultaat (bij bekende mutatie in familie)

Positieve consequenties

Wegnemen onzekerheid

Kinderen geen risico

Minder medische onderzoeken/kosten

(Beter verzekeraar)

Negatieve consequenties

Survivor guilt

Veranderingen in familiale psychosociale dynamiek

J. D. Trimbath & F. M. Giardiello, Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1843–1857

Bij niet-conclusief resultaat (geen mutatie gevonden in familie of een variant met onduidelijke betekenis)

Negatieve consequenties

Vals gevoel van zekerheid

Sluit risico op ziekte niet uit

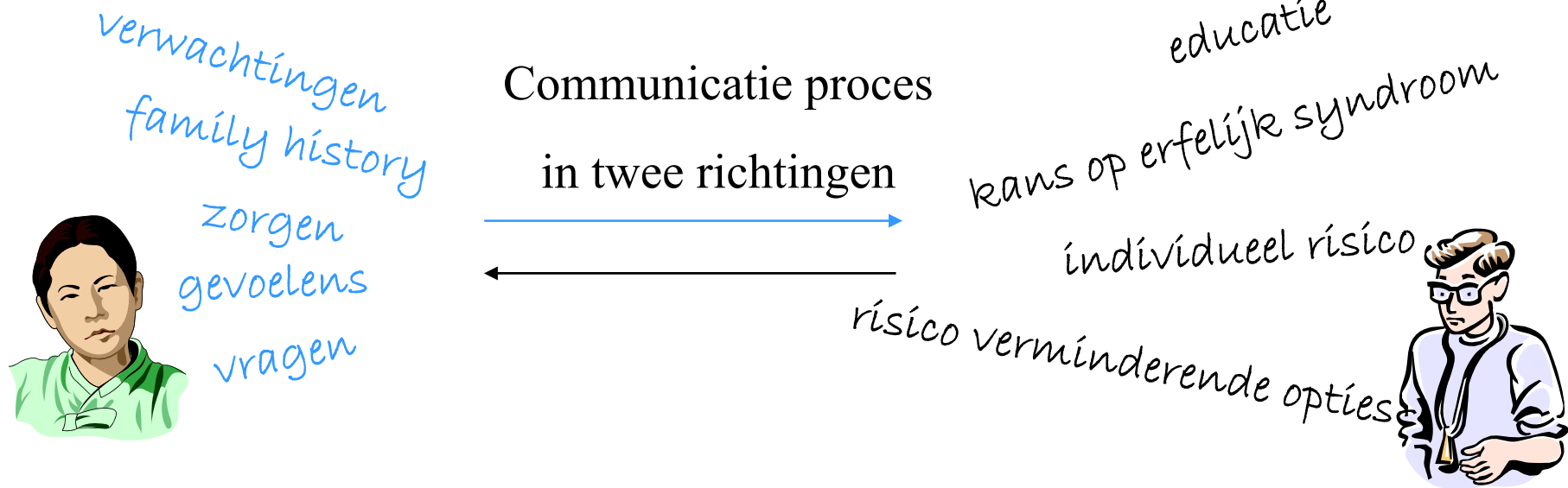
Screening blijft belangrijk

Verwarring/ angst

J. D. Trimbath & F. M. Giardiello, Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1843–1857

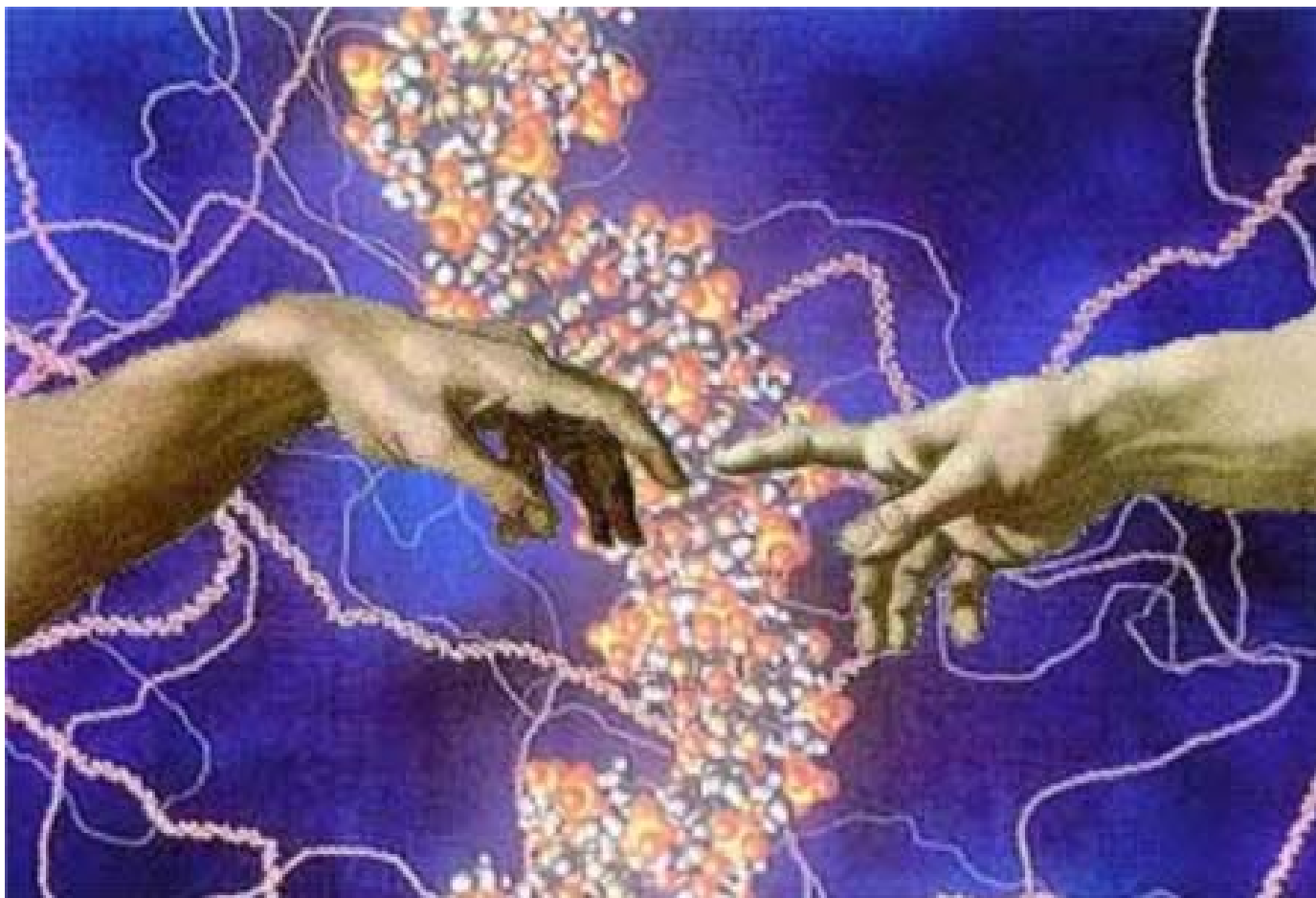
Genetische counseling bij kanker

**Klinisch geneticus +
psychologe**



DOEL: helpen van het individu of de familie om hun situatie te begrijpen en goed overdachte beslissingen te nemen

BEDANKT VOOR UW AANDACHT



PAUZE!





Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

“To screen or not to screen”: jonge sporters en plotse cardiale dood

Dr. Maarten Vandeplas (huisarts)



Patiënt Luc

- op 56 jarige leeftijd:
 - Implantatie pacemaker + cordarone owv 1ste en 2de graads AV-block met LBTB en paroxysmale VKF
- 61-jarige leeftijd:
 - diagnose gedilateerde CMP met lamine A/C mutatie (AD)
- 63-jarige leeftijd:
 - 45' reanimatie wegens VF, upgrade naar 1-kamer-ICD



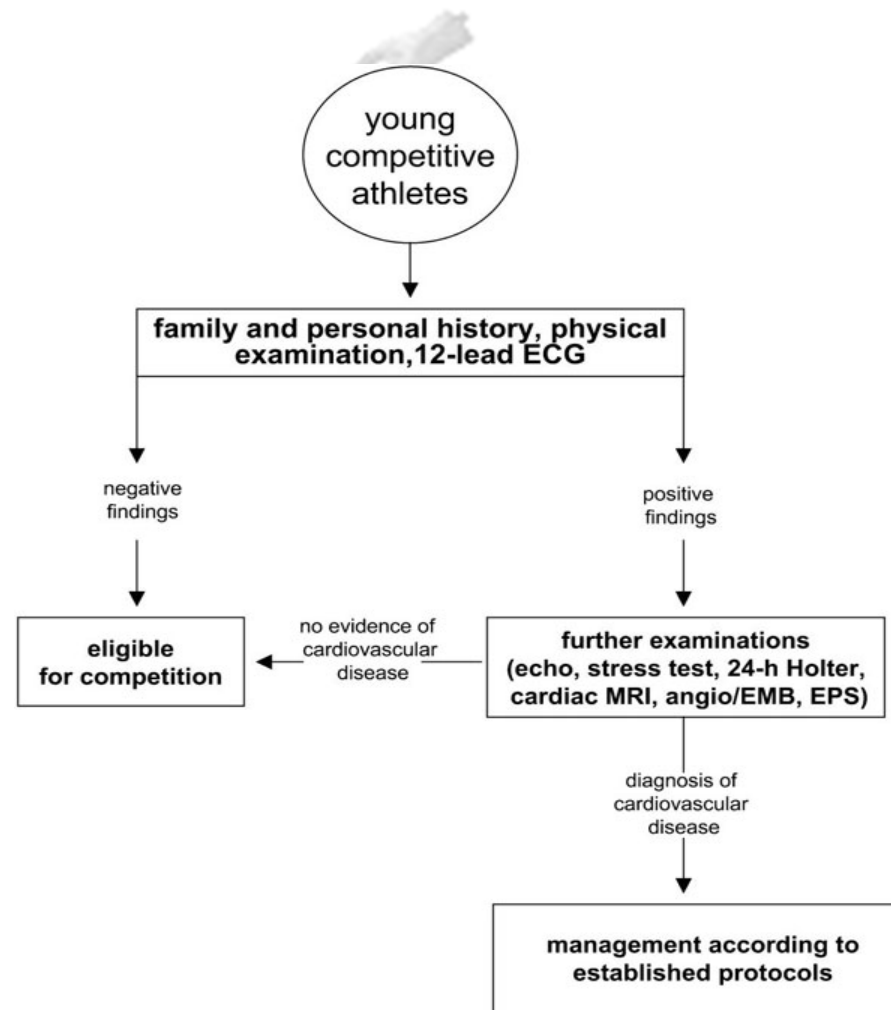
Familiale screening

- Verwijzing geneticus:
 - Genetische testing + counseling rondom aandoening
 - 3 zussen: + getest op mutatie
 - Kinderen: dochter + 2 zoons: + getest
 - Kleinkinderen: afwachten tot adolescentie gezien dan ook levensstijladvies gegeven kan worden.
- Zo symptomatisch enkel sporten aan lage weerstand, geen extreme krachtspanningen

Plotse dood tijdens sporten

- Minieme voorafkans op plotse dood:
 - incidentie: ~1/100.000 jonge (<35j) sporters/jaar
 - Nederland: +/- 300 sportgerelateerde doden/jaar
 - <-> totale CV-sterfte 40.000/jaar
- Meestal o.b.v. aangeboren of erfelijke aandoening:
 - voornamelijk hypertrofe cardiomyopathie
- Richtlijn European Society of Cardiology:
 - Screening sportende jongeren > 12 jaar < 35 jaar
 - > 4u/week intensief sporten in clubverband
 - Screening d.m.v. anamnese, rustECG
 - + inspanningsECG? Holter? Echocardiografie? MRI? ...?
 - Om de 2 jaar te herhalen

Screeningsschema ESC



Voordelen?

- Italiaanse studie:
 - Gescreende jongeren die sporten in wedstrijdverband: daling dankzij screening van 3,6 naar 0,4 doden / 100.000 jongeren / jaar na 25 jaar
 - Niet- gescreende jongeren die niet sporten in wedstrijdverband: constant op 0,7 doden / 100.000 jongeren / jaar
- Oorzaak-gevolg relatie onduidelijk

Nadelen?

- Sensitiviteit/specifiteit uiteraard afhankelijk van gebruikte techniek en specifieke ervaring arts
- Veel vals positieven (volgens KCE 5-30%) met onterechte ongerustheid en (nodeloze?) behandeling of mogelijks sedentair leven tot gevolg
- Kosten/batenverhouding ongunstig

- Situatie Vlaanderen:
 - Géén veralgemeend verplichte screening, wel bij topsporters
 - KCE: negatief advies voor systematische screening
Clubs beslissen individueel wat er vereist wordt
- Vlaamse aanbeveling sportmedisch onderzoek:
 - <http://www.sportkeuring.be>

Rugbyspeler in levensgevaar na vermoedelijk hartfalen



"Controle op hartfalen zou extra drempel betekenen voor sporters"

15/03/2016 om 13:05 | Bron: BELGA



Pedro Brugada: "Screen tieners op hartaandoeningen"
Plotse dood tijdens sport blijft onvermijdelijk. Helaas

Servische voetballer Gagic (29) overlijdt na training aan hartfalen

Cardioloog: "Hartscreening is niet echt zinvol"

Jeugdinternational Bosnië sterft aan hartfalen

Speler Beerschot-Wilrijk in kunstmatige coma na hartfalen

SPORTFEDERATIES ZIJN HET ONEENS, DOKTERS RUZIEN
Maar het screenen van jonge sporters helpt écht

Lokeren-speler Gregory Mertens (24) overleden na hartfalen

'Dit is met levens spelen'

Federaal Kenniscentrum adviseert om hartscreening bij jonge sporters niet te verplichten

1 GEEN SCREENING HART JONGE SPORTERS?

Gregory Mertens 1991-2015

Systematische hartscreening bij jonge sporters zinloos, om alle jonge sporters systematisch te controleren op hartfalen, adviseert het Federaal Kenniscentrum Gezondheidszorg, dat advies geeft aan de huisarts dat dergelijk systematisch onderzoek niet nodig is.