

Symposiumverslag

Samen werken in Netwerken

W. KORTLANDT en H.J.T. RUVEN (namens de CMBD)

Verslag van symposium ter gelegenheid van het totstandkomen van een model samenwerkingsovereenkomst tussen de Koepel Klinische Genetica, de NVKC en de VKGL, georganiseerd door de CMBD en het LOD, en gehouden op 11 september 2008 in het Beatrixgebouw, Utrecht.

Vorming van netwerken van klinisch-genetische laboratoria met klinisch-chemische laboratoria op basis van dit model heeft als doel om de moleculaire diagnostiek naar erfelijke aandoeningen in de meest brede zin te verbeteren. Wat brengt de toekomst en wat kunnen we verbeteren?

Mede naar aanleiding van het Planningsbesluit klinisch-genetisch onderzoek en erfelijkheidsadviesing (Ministerie van VWS, 2003) zijn de besturen van de NVKC en VKGL in september 2005 overeengekomen om gezamenlijk te verkennen hoe diagnostiek van erfelijke aandoeningen te organiseren in netwerken rond klinisch-genetische centra. De toen ingestelde paritaire werkgroep, bestaande uit twee leden van de CMBD en twee leden van de VKGL, heeft hieraan invulling gegeven middels het schrijven van een model-raamovereenkomst. Deze model-samenwerkingsovereenkomst is 11 september 2008 officieel bekrachtigd door de voorzitters van de betrokken verenigingen, te weten de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC), de Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica (VSKG, de zogenaamde Koepel Klinische Genetica) en de Vereniging Klinisch Genetische Laboratoria (VKGL). Het formele gedeelte werd voorafgegaan door een symposium waarin de ontwikkelingen van de diagnostiek werden geschetst in het perspectief van de voorgenomen samenwerkingsverbanden tussen klinisch-chemische laboratoria in algemene ziekenhuizen en klinisch-moleculair-genetische laboratoria in klinisch-genetische centra (die alle onderdeel uitmaken van of verbonden zijn aan een universitair medisch centrum). Onderdeel van het symposium was een toelichting op de beoogde samenwerkingsvorm, waarover straks meer.

Onder voorzitterschap van Janke Prins en Marcel Mannens opende Marcel Mannens de dag met een korte inleiding waarin de positie van het LOD als coördinatieorgaan van DNA-diagnostiek naar erfelijke aandoeningen werd geschetst.

Prof. dr. Joep Geraedts¹ gaf in zijn inleidende lezing over 'Klinisch genetische kenniscentra en netwerkvorming' een schets van de regelgeving die ten grondslag

ligt aan het bovengenoemd initiatief. Eind jaren '70 zijn zes stichtingen klinische genetica opgericht in de universiteitssteden met een academisch ziekenhuis op basis van het advies van de gezondheidsraad (1977). De raad voorzag een sterke groei aan diagnostiek en wilde de kosten en kwaliteit beheersen via artikel 18 van de WZV. In 1994 werd deze gevolgd door de vergunningsregeling in artikel 2 WBMV. Een kosten-effectanalyse liet zien dat DNA-diagnostiek resulteerde in minder geboorten van aangedane kinderen, en daarmee los van de gezondheidswinst een besparing van het gezondheidszorgbudget bewerkstelligt. Door toename van het aantal en de kennis over zeldzame aangeboren afwijkingen werd besloten tot een onderlinge taakverdeling tussen klinisch-genetische laboratoria via het Landelijk Overleg DNA-diagnostiek (LOD). Alleen frequent voorkomende diagnostiek (Fragile-X, BCRA) vindt nog plaats in alle centra. Financiering van klinische genetica werd in 1996 gebudgetteerd, maar vindt sinds 2003 plaats op basis van nacalculatie op productie.

In 1998 beschrijft de gezondheidsraad in haar rapport een verdere groei van diagnostiek, waaronder factor V Leiden, erfelijke hemochromatose en familiale hypercholesterolemie, en adviseert om te komen tot een netwerkstructuur. Vanwege specifieke deskundigheid worden klinisch-genetische centra gezien als kernen met taken op het gebied van counseling, kwaliteitsbewaking en opleiding, hetgeen verwoord is in het planningsbesluit van 2003. Hierin wordt gesproken van regionale netwerken rond klinisch-genetische kenniscentra die dienen te worden geïntegreerd in de acht academische ziekenhuizen. Ingewikkelde vormen van diagnostiek blijven voorbehouden aan de klinisch-genetische centra (KGC) terwijl minder complex onderzoek onder verantwoordelijkheid van het klinisch-genetisch centrum elders kan worden uitgevoerd. De gezondheidsraad signaleert dat steeds minder onderzoek als complex zal worden aangemerkt, maar vindt de beoordeling hiervan primair een zaak van de beroepsgroepen.

Dr. Hans Kristian Ploos van Amstel² belichtte vanuit zijn achtergrond 'De laboratoriumdiagnostiek in de kenniscentra'. Klinisch-moleculair-genetische laboratoria opereren in een zich razendsnel ontwikkelend diagnostisch veld. De diagnostiek in deze laboratoria laat zich onderscheiden in cytogenetica (chromosomen, karyotypering), moleculaire cytogenetica (sub-

microscopische afwijkingen met bijvoorbeeld FISH) en moleculaire genetica (mutatieanalyse). De diagnostiek is vooral ten behoeve van erfelijkheidsadviesing. In 2008 werden in Nederland 28.000 postnatale en 8.000 prenatale cytogenetische testen uitgevoerd en 40.000 DNA-bepalingen. Er is een groeiend aantal verschillende bepalingen (nu > 750). Naast kennis over de aard van de testen, de verschillende methoden en hun beperkingen is specifieke kennis nodig over de interpretatie van de resultaten ten aanzien van ziektebeloop, risicoschatting en erfelijkheidsadviesing. De complexe kennis van vaak laag frequent voorkomende aandoeningen maakt een landelijke verdeling van aandachtsgebieden noodzakelijk, hetgeen geregeld wordt via het LOD. Er dient zorg te zijn voor kwaliteit (ISO15189/CCKL), opleiding en onderwijs die gelijke trend houden met de ontwikkelingen. De diagnostiek ontwikkelt zich van monogenetisch naar complex, van visueel naar digitaal (arrays), van specifiek naar generiek (sequencing), van invasief naar niet-invasief (foetaal DNA) en van prenaal naar pre-implantatie. Dit noodzaakt de klinisch-moleculaire geneticus zich te oriënteren op vraagstukken rond concentratie en spreiding van diagnostiek, wat de behandelend arts wil en wat de patiënt wil. Vooral aangaande deze laatste punten ligt voor de klinisch-genetische laboratoria veel meerwaarde in de samenwerking met klinisch-chemische laboratoria.

Dr. Wouter Kortlandt³ besprak namens de paritaire commissie de intentie en inhoud van de model-samenwerkingsovereenkomst. De model-samenwerkingsovereenkomst voorziet in afspraken binnen het samenwerkingsverband tussen één of meerdere ziekenhuislaboratoria (geaffilieerde centra) en een klinisch-genetisch centrum op het gebied van moleculaire diagnostiek van erfelijke aandoeningen. De overeenkomst is een vast geheel aan afspraken op hoofdlijnen, waarvan de specifieke invulling nader dient te worden gespecificeerd in bijlagen. Het is een voortvloeisel uit het planningsbesluit waarin de acht klinisch-genetisch centra worden opgedragen samenwerkingsverbanden aan te gaan waarin geregeld wordt dat ontwikkeling van ingewikkelde diagnostiek in de centra geschiedt, maar verspreiding van technologie in onderlinge samenwerking naar andere centra plaats kan vinden. Zo gaat de samenwerkingsovereenkomst uit van het principe dat complexe diagnostiek en erfelijkheidsadviesing in het klinisch-genetisch centrum plaatsvindt en behandelingsgerichte DNA-diagnostiek in het geaffilieerde centrum. Er vindt regionale afstemming van diagnostiek plaats onder leiding van het klinisch-genetisch centrum en landelijke afstemming tussen de netwerken van KGC in het LOD. Van de samenwerking dient een belangrijke kwaliteitsimpuls uit te gaan. Een geaffilieerd centrum dient over een geaccrediteerd laboratorium te beschikken met aantoonbare professionele kennis, middels de aanwezigheid van een staf lid met aantoonbare competenties op het gebied van de moleculaire diagnostiek. Er dienen wederzijdse audits te worden gehouden en sprake te zijn van overeenstemming in rapportage. Er worden afspraken gemaakt over bewaartermijnen en condities. De overeenkomst

gaat ook in op de kwaliteit van zorg. Waar ligt de grens tussen behandelaar en klinisch geneticus? Hoe wordt omgegaan met vervolgdagnostiek? Daarnaast dient het KGC aan de rol van kenniscentrum inhoud te geven door het organiseren van opleidingen, het verlenen van stages en het organiseren van casuïstiekbesprekingen. Zo biedt de samenwerkingsovereenkomst het raamwerk waarbinnen de moleculaire diagnostiek van erfelijke afwijkingen flexibel geregeld kan worden, rekening houdend met kwaliteit en beschikbaarheid voor de patiënt.

Mevr. prof. dr. Els Dequecker⁴ hield een presentatie over 'International Guidelines / Best Practice Guidelines'. In 2000 werd in de OECD⁵-workshop 'On Genetic Testing' te Wenen het beleid voor het nieuwe millennium vastgesteld. Er werd o.a. besloten tot het opstellen van richtlijnen aangaande moleculair-genetische testen. In 2003 werden data verzameld bij ruim 800 laboratoria in 18 landen, waaronder Nederland. Het betreft eisen die worden gesteld aan laboratoriumsetting en personeel, informed-consentbeleid, types analyses en methoden, rapportage etc. De situatie heeft ertoe geleid dat in 2007 verbeterde richtlijnen zijn opgesteld op basis van best practices (zie www.Eurogentest.org). De boodschap werd geïllustreerd aan de diagnostiek van CF en CFTR-gerelateerde ziektes⁶. Er wordt onderscheid gemaakt tussen level-1- en level-2-laboratoria. Level-1-laboratoria krijgen een significant aantal onderzoeksaanvragen, screenen op mutaties met een frequentie >1%, hanteren een vaste turn-around-tijd. Er is samenwerking met een level-2-laboratorium voor complexe gevallen. Een level-2-laboratorium verzorgt als expertcentrum translationeel onderzoek, evalueert nieuwe technieken en moedigt de samenwerkende laboratoria aan te participeren in EQA-programma's. De diagnostische route bij verdenking op een ziekte werd beschreven. De routing van klassieke cystic fibrosis (CF) verloopt via de zweetest en bevestiging van een dubbele CF-mutatie. Indien slechts één mutatie wordt gevonden kan in overleg met de aanvragend arts tot nader onderzoek naar meer zeldzame mutaties in het level-2-laboratorium worden besloten. De gehele diagnostische route werd getest door het CF-EQA-netwerk. In 2005, 2006 en 2007 participeerden acht Nederlandse laboratoria. Hoewel de methode en lijst van mutaties meestal goed werden vermeld (90-100%) liet de interpretatie (65%) en de rapportage (13%) nogal eens te wensen over. Het verhaal ondersteunde de noodzaak de genetische diagnostiek in netwerkverband goed te organiseren.

Na de lunch lag de nadruk op de wensen van de klant. Dr. Cor Oosterwijk⁷ sprak in zijn voordracht 'Wat wil de patiënt?' namens de patiëntenverenigingen. Na een inleiding over de Vereniging Samenwerkende Ouderen Patiëntenorganisaties (VSOP), werd aangegeven dat de patiëntenpopulatie niet alleen divers is (ruim 5000 zeldzame afwijkingen, waarvan >80% genetisch bepaald), dat het individu zeer divers omgaat met genetische informatie, maar dat dit vaak ook nog afhankelijk is van de context. Enkele uitgangspunten zijn dat het diagnostische proces onnodige onrust moet

voorkomen en dat het solidariteitsprincipe gewaarborgd blijft. De patiënt is gebaat bij waarborgen voor privacy, betrouwbare en duidelijke informatie, toegankelijkheid tot verzekeringen bij bekende genetische afwijkingen, een kwalitatief verantwoorde, toegankelijke en transparante zorg en begeleiding van zorgverleners in 1^e en 2^e lijn door KGC's. Er dient aandacht te zijn voor informatie en voorlichting; Screening is niet het aanbieden van een test, maar het aanbieden van informatie die de mogelijkheid van een test in zich heeft. Maar de patiënt verlangt ook heel praktische informatie zoals: zijn er risico's verbonden aan de test, hoe lang duurt het voor ik een uitslag krijg, en aan wie wordt de uitslag nog meer doorgegeven? En natuurlijk moet er goede informatie volgen over de aandoening na diagnose: komt de aandoening veel voor, en hoe erft de aandoening over? Binnen het initiatief van netwerkvorming pleit de VSOP voor benutting van het grote patiëntenpotentieel, door bijvoorbeeld de uitbouw en het beheer van (genetische) databanken.

Mevr. dr. Jeannette Dankert-Roelse⁸ vertelde wat de kinder-/longarts wil aan de hand van CF. Het ziektebeeld is heterogeen, hetgeen samenhangt met het grote aantal mogelijke mutaties (meer dan 1600 beschreven). De CFTR-mutaties worden onderscheiden in vijf klassen (I-V). Klasse I-III leiden tot een ernstig ziektebeeld; het mildere ziektebeeld met klasse IV-V begint vaak pas op latere leeftijd. Ca. 75% van de patiënten heeft klasse II. Het is voor de arts van belang bij een patiënt met klachten zo snel mogelijk de diagnose te kunnen bevestigen of uitsluiten. Aan een diagnostische test worden daarom eisen van hoge sensitiviteit én specificiteit gesteld, maar ook een snelle uitvoerbaarheid en hoge toegankelijkheid. Hoewel er veel bekend is over het CFTR-gen wordt de zweetest als primaire test (gouden standaard) gehanteerd. Bij een Na⁺- en een CL⁻-concentratie van respectievelijk > 60 mmol/l of < 30 mmol/l is CF aanwezig of uitgesloten. Bij een positieve zweetest moet CF worden bevestigd door 1-2 mutaties. Niet altijd is de uitslag echter eenduidig (30 < testuitslag < 60) of is het verkrijgen van een betrouwbaar monster problematisch. Tevens komt het voor dat de zweetest normaal is maar er toch mutaties kunnen worden aangetoond. Bij DNA-onderzoek worden echter nooit alle (bekende) mutaties getoetst, waardoor dit onderzoek foutief als negatief wordt geïnterpreteerd. Onderzoek naar CF dient te worden uitgevoerd conform complexe beslisbomen zoals beschreven door DeBoeck et al⁹. Veelbelovende nieuwe methoden met een beter onderscheidend vermogen zijn ICM¹⁰ of NPD¹⁰ waarmee potentiaalverschillen over epitheelcellen worden gemeten. Er wordt aanbevolen voor de diagnostiek van een zich klassiek presenterende CF te starten met de zweetest (geleidbaarheid met Macroduct[®] of Nanoduct[®]); bij zeer jonge baby's en volwassenen geniet DNA-diagnostiek met een op de Nederlandse bevolking afgestemd mutatiepanel de voorkeur. Bij patiënten van allochtone afkomst dient rekening te worden gehouden met minder voorkomende mutaties. In twijfelgevallen is elektrofysiologisch onderzoek gewenst.

Dr. Carlo Marcelis¹¹ gaf zijn visie in 'Wat wil de klinisch geneticus?' bondig weer in snelheid, kwaliteit, waarborgen van genetic counseling en van zeldzame aandoeningen. De uitslagtermijn van 3-6 maanden zou ingekort moeten worden tot 2 weken. Hierin ligt een potentiële rol voor perifere laboratoria. Er dient een landelijk kwaliteitssysteem te komen voor VKGL- en NVKC-laboratoria. In de uitslag moet duidelijk worden hoe diep is gezocht naar afwijkingen. Er moet een eenduidige uitslag mét de betekenis worden gerapporteerd. Ten aanzien van genetic counseling wordt onderscheid gemaakt tussen diagnosegericht of dragerschapsonderzoek en presymptomatische diagnostiek waar doorgaans familie aan te pas komt. Het laatste is voorbehouden aan de klinisch geneticus/genetisch consulent, terwijl bij dragerschap deze tenminste betrokken moet zijn.

Een opmerking werd gemaakt over de bestaande vaste tarieven. Nu wordt duur onderzoek gefinancierd met routinediagnostiek. Door diagnostiek in perifere laboratoria dreigt diagnostiek naar zeldzame aandoeningen onbetaalbaar te worden. Er wordt gepleit voor tariefdifferentiatie.

Naar de mening van de klinisch geneticus biedt een uitstekend kwaliteitssysteem voldoende waarborgen voor verschuivingen van diagnostiek richting klinisch-chemische laboratoria. Deze wens van de klinisch geneticus is ook beschreven in het concept meerjarenbeleidsplan 2008-2013 van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN). De achtergrond van deze visie is het signaal dat er een sterke toename is in belangstelling voor klinische genetica, een toename in technische mogelijkheden en een verschuiving van het patiënt-ziektemodel naar het patiënt-ziekte-familie-model. De klinisch geneticus ziet ook voor zichzelf een meer perifere rol weggelegd. Het samen optrekken van VKGL/VKGN en NVKC betekent kortere lijnen en bundeling van kennis. Contacten binnen netwerken kunnen vorm gegeven worden door patiëntenbesprekingen, refereeravonden e.d.

Marcelis stond ook stil bij wat de klinisch geneticus beslist niet wil, namelijk genetisch doe-het-zelven en het commercieel aanbieden van pakketjes diagnostiek voor risicoprofilering.

Tenslotte gaf dr. Hans Scheffer¹² zijn visie op de 'Toekomst van de Moleculair Genetische Diagnostiek'. Hij stond stil bij de snelle technische ontwikkelingen: in 2001 het humaan genoom in kaart gebracht; in 2007 het eerste individuele genoom. Het beschikbaar komen van Next Generation Sequencing (NGS-)technologie¹³. In 2008 zijn van de 20.000 genen er 12.500 bekend qua sequentie en functie. Er werd ingegaan op diverse moderne technieken als automatisch sequencen, DGGE, CHA, Q-PCR, Array-CGH, MLPA. Dit biedt mogelijkheden voor het verkorten van de turn-around-tijd bij met name monogenetische aandoeningen, kostenreductie en het opzetten van POCT-testing.

Het programma werd formeel afgesloten door de voorzitters van de NVKC, de VKGL en de VSKG met het ondertekenen van een verklaring waarin de intentie is

vastgelegd dat de verenigingen zich zullen inspannen netwerkvorming van KGC en de klinisch-chemische laboratoria van de geaffilieerde centra te bevorderen, waarna de overeenkomst informeel werd beklonken met een kleine borrel.

Het einde van de middag betekent tevens een begin van het werk. In eerste instantie zal aan de betrokken veldwerkers worden overgelaten om zich deelgenoot te maken van een netwerk, dat ingericht wordt conform de raamovereenkomst. Het initiatief hiervoor ligt bij U.

De CMBD ziet dit initiatief als een belangrijk kwaliteitsverbeterend instrument en overweegt dit aspect in te brengen in het CCKL-kwaliteitssysteem.

Lijst van afkortingen:

CMBD:	Commissie Moleculair Biologische Diagnostiek van de NVKC
LOD:	Landelijk Overleg DNA-diagnostiek, bestaande uit vertegenwoordigers van genetische laboratoria van klinisch-genetische centra in Nederland.
NVHG:	Vereniging voor humane genetica, voorheen NAV: Nederlandse Antropogenetische Vereniging
VKGN:	Vereniging Klinische Genetica Nederland
VSKG:	Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica.
VSOP:	Vereniging van Samenwerkende Ouder- en patiënt-organisaties
VKGL:	Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek
WBMV:	Wet Bijzondere Medische Verrichtingen.
WZV:	Wet op de ziekenhuisvoorzieningen
CFTR:	Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
CHA:	Capillaire heteroduplexanalyse
DGGE:	Denaturing Gradient Gel Electrophoresis
EQA:	External Quality Assessment
MLPA:	Multiplex Ligation-dependent probe amplification

Verwijzingen

1. Prof. Dr. J. Geraadts, voorzitter VSKG en medeoprichter van de paritaire werkgroep.
2. Dr. H.K. Ploos van Amstel, Hoofd sectie genoomdiagnostiek UMCU, lid paritaire commissie namens de VKGL
3. Dr. W. Kortlandt, Hoofd KCHL Diakonessenhuis Utrecht, lid paritaire commissie namens de CMBD en bestuurslid NVKC.
4. Prof. Dr. E. Dequecker, Katholieke Universiteit Leuven, Dept. Centrum Menselijke Erfelijkheid
5. Organisation for Economic Co-operation and Development
6. Best practice guidelines for molecular diagnosis. Eur J Hum Gen 2008
7. Dr. C. Oosterwijk, directeur Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP), een samenwerkingsverband van patiëntenorganisaties van aandoeningen met een erfelijke component
8. Dr. J.E. Dankert-Roelse, kinderarts/pulmonoloog Atrium MC, Heerlen
9. De Boeck, et al. Thorax 2006; 61:627-35
10. ICM Intestinal Current measurement (in vivo); NPD Nasal potential difference (in vivo)
11. Dr. C.L.M. Marcelis, klinisch geneticus, sectie klinische genetica, afd. Antropogenetica, UMC St.Radboud, Nijmegen
12. Dr. H. Scheffer, hoofd sectie DNA diagnostiek, humane genetica, UMC St.Radboud, Nijmegen, lid paritaire commissie namens de VKGL en voorzitter VKGL.
13. Method of the year: Nature Methods 2008, 5; 15