

BEHANDELBARE ERFELIJKE AANDOENINGEN

Overwinnen van barrières voor het informeren
en vroeg opsporen van familieleden



Colofon

WHITEPAPER

© 2024 Vereniging Klinische Genetica Nederland

Postbus 2296

3500 GG Utrecht

030-6868769

secretariaat@vkgn.org

www.vkgn.org

Tekst

Imke Christiaans, met input van andere consortiumleden

Vormgeving en opmaak

Studio Michelangela, Utrecht

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

Samengesteld onder auspiciën van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

Genetische centra

Imke Christiaans, klinisch geneticus/onderzoeksleider ELSI in de genetica, UMCG, penvoerder
Margreet Ausems, klinisch geneticus/hoogleraar klinische oncogenetica, UMCU
Daniela Barge, klinisch geneticus, LUMC
Eveline Bleiker, psycholoog/bijzonder hoogleraar psychologie van de klinische genetica, in het bijzonder oncogenetica, NKI/AVL
Eveline Blom, klinisch geneticus, MUMC
Saskia van der Crabben, klinisch geneticus, AmsterdamUMC
Marieke van Dooren, klinisch geneticus, ErasmusMC, bestuurslid VKGN
Agnes Grutters, ANIOS klinische genetica/arts-onderzoeker, UMCG
Maaïke Haadsma, klinisch geneticus, RadboudUMC
Lieke van den Heuvel, psycholoog, UMCU
Yvonne Hoedemaekers, klinisch geneticus, RadboudUMC
Lizet van der Kolk, klinisch geneticus, NKI/AVL
Lucienne van der Meer, GZ-psycholoog, LUMC & NKI/AVL
Daphne Stemkens, beleidsadviseur VKGN
Peter van Tintelen, klinisch geneticus/hoogleraar cardiogenetica, UMCU
Els Vanhoutte, klinisch geneticus, MUMC, bestuurslid VKGN

Erfocentrum

Jacqueline Pot, directeur

VSOP – Patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen

Cor Oosterwijk, directeur

Stichting Erfelijke Kanker Nederland

Caroline Willems-Blom, bestuurslid

Stichting Lynch Polyposis

Jurgen Seppen, bestuurslid

Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties

Carin Louis, belangenbehartiger diagnostiek

Stichting Genetische Hartspierziekte PLN

Evert de Boer, secretaris

Ondersteund en geaccordeerd door de volgende patiëntenverenigingen:

Belangenvereniging Von Hippel-Lindau
Contactgroep Marfan Nederland
Harteraad
Nierpatiënten Vereniging Nederland
Stichting CDH1
Stichting Olijf
Stichting PTEN België Nederland
Stichting Pulmonale Hypertensie

Inhoud

1	ONDERWERP EN DOEL VAN DIT WHITEPAPER	6
2	AANLEIDING EN ACHTERGROND	9
3	INFORMATIEVOORZIENING EN OPSPORING VAN FAMILIELEDEN: FASES EN BARRIÈRES	15
4	WAT IS NODIG?	30
5	REFERENTIES	34



1

ONDERWERP EN DOEL WHITEPAPER

Met een consortium, bestaande uit 22 leden, vragen we in dit whitepaper aandacht voor het volgende probleem:

Bij behandelbare erfelijke aandoeningen zoals erfelijke vormen van kanker en erfelijke hart- en vaatziekten is er voor familieleden een hoog risico op de erfelijke aanleg voor ziekte. Juist bij deze erfelijke ziektes zijn er voor familieleden met de erfelijke aanleg mogelijkheden voor behandeling en preventie van ziekte, zodat de ziekte en ernstige verschijnselen kunnen worden voorkomen of verminderd. Uit de klinisch genetische praktijk blijkt dat niet alle familieleden goed geïnformeerd zijn en een groot deel laat zich niet voorlichten over en/of onderzoeken op de erfelijke aanleg.

Ons doel is dat familieleden goed geïnformeerd een beslissing nemen over het testen op een erfelijke aanleg die in hun familie voorkomt.

Juist bij behandelbare erfelijke aandoeningen is dit van belang vanwege de gezondheidswinst door tijdige behandeling en preventiemogelijkheden.

Hiervoor is het nodig dat:

- De informatie over de erfelijke aanleg, het testen hierop en de consequenties hiervan voor de persoon en andere familieleden goed begrepen worden. Een genetische counseling kan ervoor zorgen dat mensen goed geïnformeerd zijn en een goed geïnformeerde keuze kunnen maken over wel of niet genetisch testen.
- Er meer inzicht is in welke barrières in Nederland een rol spelen bij familieleden die zich niet laten verwijzen voor genetische counseling (en testen). Reeds bekende barrières betreffen misconcepties die leven in de samenleving en barrières binnen het (gezondheidszorg)systeem.
- Er wordt bekeken hoe barrières kunnen worden opgeheven en dat het effect hiervan op het aantal familieleden dat zich laat counselen wordt geëvalueerd.

Dit consortium wil de krachten bundelen en pleit voor onderzoek naar potentiële barrières inclusief evaluatie om zodoende beleid te maken ten behoeve van het opheffen van barrières, zodat alle familieleden zich via een genetische counseling goed kunnen laten informeren.

Het is een oproep aan beleidsmakers en subsidieverstrekkingen om budget vrij te maken voor wetenschappelijk onderzoek en met ons als consortium in gesprek te gaan over beleidswijzigingen bij systeemgerelateerde barrières.

PROBLEMSCHETS VANUIT DE KLINISCHE PRAKTIJK

Martijn krijgt een brief van één van zijn familieleden, waarin staat dat er een erfelijke vorm van kanker in de familie voorkomt en dat het zinvol kan zijn zich hierop te laten onderzoeken. Hij schrikt, dat had hij niet verwacht en ook liever niet gehad. Er komt wel kanker in de familie voor, maar dat komt toch in iedere familie voor? Martijn besluit de familiebrief even apart te leggen. De volgende keer dat hij familie spreekt, komt het vast ter sprake. Ook is hij bang dat het gevolgen kan hebben voor allerlei verzekeringen die hij heeft. Op familiebijeenkomsten blijkt het toch lastig om het onderwerp te bespreken, het blijft liggen en hij denkt er minder aan. Een paar jaar later heeft Martijn bloed bij de ontlasting, er wordt een darmtumor gevonden. Hij geeft bij de arts aan dat er een erfelijke vorm van kanker in de familie voorkomt. Martijn wordt doorverwezen naar de klinisch geneticus en blijkt inderdaad de erfelijke aanleg voor darmkanker te hebben die in zijn familie al was vastgesteld. Hij vraagt zich af waarom hij zich eigenlijk niet eerder heeft laten voorlichten en testen? Dan had de darmtumor mogelijk als poliep tijdens een controle weggehaald kunnen worden, en was hem een intensieve kankerbehandeling bespaard gebleven.



Figuur 1: Word cloud met redenen die men uit de eigen familie kent voor niet testen op een erfelijke aanleg verkregen uit het publiek bij twee patiëntenvoorlichtingsbijeenkomsten op het gebied van erfelijke borst-/eierstokkanker en een erfelijke hartspierziekte (bron: I. Christiaans)



2

AANLEIDING EN ACHTERGROND

De afgelopen jaren is er meer aandacht gekomen voor het informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen. In 2019 is over dit onderwerp door de beroepsvereniging van klinisch genetici, de VKGN, een richtlijn¹ geschreven. Toch is het nog steeds zo dat, zeker bij behandelbare erfelijke aandoeningen, het aantal familieleden dat zich via een genetische counseling laat informeren lager is dan de beroepsgroep wenselijk acht. Er zijn daarom in de Kennisagenda van de VKGN² twee kennishiaten benoemd die te maken hebben met dit thema:

- Welke barrières zijn er voor gezonde familieleden die een verhoogde kans hebben op een erfelijke aandoening met (be)handelingsopties om zich te laten verwijzen voor genetische counseling en eventueel DNA-onderzoek en hoe kunnen deze barrières worden geslecht?
- Hoe kunnen personen met een verhoogde kans op een genetische aandoening (zowel indexpatiënten als familieleden) met (be)handelingsopties beter worden opgespoord en geïnformeerd worden?

Het bereiken en opvolgen van familieleden bij een vastgestelde erfelijke aandoening in de familie is één van de ambities in het meerjarenbeleidsplan van de VKGN.³

Vanuit de Dutch Cardiovascular Alliance (DCVA), een partnerorganisatie op het gebied van hart- en vaatziekten waarbij de VKGN is aangesloten, is een rapport verschenen dat benadrukt dat er onderzoek nodig is naar het informeren en opsporen van familieleden met een risico op een erfelijke aanleg.⁴ Het Nederlands Kanker Collectief heeft recent de Nederlandse Kanker Agenda uitgebracht. In deze agenda is het bevorderen van de informatie over en de toegankelijkheid van erfelijkheidsonderzoek één van de doelen is om de impact van kanker op de samenleving te verminderen.⁵ Ook vanuit patiëntenorganisaties wordt er meer aandacht gevraagd voor dit onderwerp. Daarnaast sluit dit onderwerp aan bij de bredere aandacht die er is vanuit de overheid en de Nederlandse Zorgautoriteit voor preventie.

In dit whitepaper bespreken we de informatievoorziening en vroege opsporing bij erfelijke aandoeningen, de barrières hierbij en mogelijke oplossingsrichtingen. We beperken ons daarbij tot erfelijke aandoeningen met een autosomaal dominante manier van overerving, waarbij naaste familieleden (ouders, broers, zussen en kinderen) 50% kans hebben op de erfelijke aanleg, en waarvoor opties beschikbaar zijn om ziekte(verschijnselen) eerder op te sporen, te behandelen of te voorkómen. Erfelijke hart- en vaatziekten en erfelijke vormen van kanker vallen in deze categorie, maar ook erfelijke nierziekten. Voorbeelden van zogeheten behandelingsmogelijkheden bij deze aandoeningen zijn:

- Bij familiale hypercholesterolemie kan door medicijnen en dieet het cholesterolgehalte in het bloed laag gehouden worden. Zo is er minder kans op aderverkalking en de hierdoor veroorzaakte beroertes en hartinfarcten.
- Bij erfelijke borst-/eierstokkanker kan door controles met mammografie en/of een MRI-scan van de borsten borstkanker in een vroeg stadium worden opgespoord waardoor het beter te behandelen is en de overleving beter is. Ook kan door het verwijderen van de borsten en de eierstokken/eileiders de kans op borstkanker en eierstokkanker zeer klein worden met hierdoor minder kans op een ingrijpende kankerbehandeling en een betere overleving.

Behandelbare erfelijke aandoeningen zijn op zichzelf zeldzaam, maar komen als groep veel voor. Als we kijken naar het vóórkomen van erfelijke hart- en vaatziekten en erfelijke vormen van kanker, dan treffen erfelijke hart- en vaatziekten minstens 0,9 tot 1,6% van de Nederlandse bevolking en erfelijke vormen van kanker circa 0,3 tot 0,65%, **totaal 215.516 tot wel 404.174 personen in Nederland**. Eenzelfde of zelfs hogere percentages worden ook wereldwijd gerapporteerd in populatie gebaseerde studies en biobanken.⁶⁻¹¹ In 2022 werd in Nederland bij circa 760 nieuwe indexpatiënten^a een erfelijke aanleg voor een hartziekte opgespoord, bij 280 nieuwe indexpatiënten een erfelijke aanleg voor familiale hypercholesterolemie en bij circa 1100 nieuwe indexpatiënten een erfelijke aanleg voor kanker. In dat jaar kregen circa 3800 familieleden een genetische counseling vanwege een erfelijke hartziekte in de familie, circa 1000 vanwege familiale hypercholesterolemie in de familie en circa 5900 vanwege een erfelijke aanleg voor kanker in de familie.^{12,13} Samengevat gaat het dus om een substantieel deel van de bevolking dat een risico loopt op een behandelbare erfelijke aandoening.

Het doel van genetische counseling is ervoor zorgen dat een familielid een goed geïnformeerde keuze maakt over wel of niet genetisch testen, waarbij de voor- en nadelen van testen voor de persoon en diens familie worden besproken en alternatieven voor genetisch testen. Bij erfelijke behandelbare aandoeningen zijn de voordelen van testen over het algemeen groter dan de nadelen. De te behalen gezondheidswinst door vroege behandeling en preventie is niet alleen een persoonlijke reden voor familieleden om zich te laten testen op de erfelijke aanleg, maar ook een belangrijk doel vanuit het perspectief van de volksgezondheid. Vanuit dat perspectief heeft onderzoek ook al laten zien, dat vroege opsporingen via genetisch testen kosteneffectief is vanwege deze preventie en behandelingsmogelijkheden en daarnaast geen negatieve invloed heeft op de kwaliteit van leven.¹⁴⁻²⁴ In verschillende medische richtlijnen wordt voorspellend DNA-onderzoek naar behandelbare aandoeningen dan ook geadviseerd.²⁵⁻³³

Naast gezondheidswinst door behandelopties zijn andere redenen/doelen voor informeren en vroeg opsporen van een erfelijke aanleg voor een behandelbare aandoening:

- het recht op weten en hierdoor mogelijk maken van een geïnformeerde keuze;
- deze kennis mee kunnen nemen in levenskeuzes en gezinsplanning^b;
- het mogelijk maken van keuzes bij andere familieleden (bv. oudere mensen die genetisch onderzoek laten doen ten behoeve van hun kinderen).

^a Een indexpatiënt is de eerste uit de familie bij wie de erfelijke aanleg wordt vastgesteld. Meestal heeft die persoon al verschijnselen van de aandoening.

^b Bij veel erfelijke aandoeningen is het mogelijk om een kind zonder de erfelijke aanleg te krijgen door gebruik te maken van genetisch onderzoek tijdens de zwangerschap (prenatale diagnostiek) of voorafgaand aan de zwangerschap (preïmplantatie genetische test, ook wel embryoselectie genoemd) of te kiezen voor mogelijkheden als zaaddonorschap, eiceldonorschap of adoptie.



3

INFORMATIE-
VOORZIENING EN
OPSPORING VAN
FAMILIELEDEN:
FASES EN BARRIÈRES

Het informeren en vroeg opsporen van familieleden die een risico hebben op een erfelijke aandoening gebeurt via het zogeheten cascade genetisch testen. Dit houdt in dat in eerste instantie de directe eerstegraads familieleden (kinderen, broers, zussen en ouders) van de persoon bij wie de erfelijke aanleg is vastgesteld, worden geïnformeerd en via voorspellend DNA-onderzoek getest op de erfelijke aanleg. Vervolgens kunnen dan van familieleden met de erfelijke aanleg hun eerstegraads familieleden worden geïnformeerd en getest en zo verder.

Het informeren en onderzoeken van familieleden kent verschillende fases:

- 1 De patiënt bij wie een erfelijke aanleg wordt vastgesteld informeren over de mogelijkheden van onderzoek bij familieleden;
- 2 De familieleden informeren over de erfelijke aanleg;
- 3 De familieleden maken een afspraak voor genetische counseling;
- 4 Goed geïnformeerde gecounselde familieleden nemen een besluit over genetisch testen.³⁴

Fase 1 De patiënt informeren over mogelijkheden van onderzoek bij familieleden

In deze fase gaat het om het informeren van de patiënt, bij wie een erfelijke aanleg is vastgesteld, over de mogelijkheden van onderzoek bij familieleden en waarom dit voor hen zinvol kan zijn (gezondheidswinst, preventie). In de VKGN richtlijn uit 2019 staan aanbevelingen voor fase 1. De klinisch geneticus bespreekt welke familieleden in aanmerking komen voor voorspellend DNA-onderzoek en hoe deze te informeren. Hierbij is het veelal de patiënt die zelf familieleden informeert met behulp van een zogeheten familiebrief die door de klinisch geneticus wordt verstrekt. De klinisch geneticus biedt ook aan om familieleden direct vanuit het ziekenhuis te informeren met deze familiebrief. Deze zaken worden zowel in het eerste gesprek met de patiënt voorafgaand aan het inzetten van DNA-onderzoek besproken als bij het uitslaggesprek bij een vastgestelde erfelijke aanleg. Na een afgesproken periode gaat de klinisch geneticus bij de patiënt na of alle familieleden zijn geïnformeerd. Indien dit niet het geval is wordt gekeken welke belemmeringen er zijn en wordt er een plan van aanpak en vervolgspraak gemaakt, waarbij zo nodig een psychosociaal medewerker wordt betrokken.¹

Wetenschappelijk onderzoek laat het volgende zien over deze fase:

- patiënten, familieleden en zorgverleners geven er de voorkeur aan dat de patiënt zelf zijn/haar familieleden informeert;^{1,35-37}
- patiënten, familieleden en zorgverleners geven aan dat extra informatiemateriaal, zoals een familiebrief, helpt bij het informeren van familieleden;^{1,35,37-40}
- actief aangeboden steun door de zorgverlener bij het informeren is gewenst, bij voorkeur afgestemd op de patiënt en diens familie;^{1,35,37,40-43}
- elke extra zorg en extra informatiemateriaal wordt gewaardeerd door de patiënt.⁴⁴⁻⁴⁷

De huidige VKGN richtlijn ondersteunt dit voldoende en de aanbevelingen uit de richtlijn zijn gebaseerd op het hierboven genoemde wetenschappelijk onderzoek.

Fase 2 Familieleden informeren over de erfelijke aanleg

Het informeren van familieleden gebeurt meestal door de patiënt zelf, de zogeheten family-mediated approach, en vindt hierdoor plaats buiten het zicht van zorgverleners. Verschillende studies laten zien dat indexpatiënten bij terugrapportage aangeven dat 50 tot 100% van de familieleden is geïnformeerd. De hogere percentages komen uit recentere studies.^{45,47} Onderzoek laat zien dat patiënten op de volgende gebieden barrières bij het informeren van hun familieleden kunnen ervaren:

- kennis: zich informatie niet goed herinneren, niet weten wie te informeren;
- attitude: denken dat familieleden het niet willen weten;
- sociaal: zorgen bij familieleden willen voorkomen, conflicten/slechte relatie met familie, geen geschikt moment kunnen vinden;
- praktisch: geen contactgegevens hebben, familie die in het buitenland woont.^{48,49}

Vrijwel alle onderzochte interventies bedoeld om de patiënt extra te ondersteunen bij het informeren van familieleden, zoals extra gesprekken, gesprekstechnieken, informatiemateriaal (papier, online, digitale tools) worden gewaardeerd door de patiënt maar hebben geen effect op het aantal familieleden dat zich meldt voor genetische counseling en/of testen.⁴³⁻⁴⁶ Mogelijk wel effect hebben:

- direct contact. Op basis van oudere studies werd verwacht dat direct contact met familieleden vanuit de zorgverlener, zoals een familiebrief die vanuit de zorgverlener aan familieleden wordt gestuurd, een effect zou hebben. Recentere studies met een methodologisch goede opzet laten echter geen effect van dergelijk direct contact zien.^{45-47,50,51}
- herhaald contact. Dit is echter nog zeer beperkt onderzocht, zonder controlepopulatie.⁵³

Fase 3 Familieleden maken een afspraak voor genetische counseling

Zowel bij erfelijke hartziekten als bij erfelijke vormen van kanker wordt gezien dat het percentage familieleden dat zich meldt voor genetische counseling en/of testen (= uptake) één jaar nadat de erfelijke aanleg in de familie is vastgesteld circa 40% is.^{34,45,46,53-56} Bij erfelijke hartziekten is onderzocht dat deze uptake na 15 jaar slechts is toegenomen tot 60%.⁵⁷ Ook wanneer het informeren direct vanuit de zorgverlener verloopt, heeft dit zoals eerder gezegd meestal geen effect op deze uptake.

Barrières die gemeld worden (veelal afkomstig uit indirecte bronnen zoals patiënten en familieleden die wel gecounseld zijn) liggen op de volgende gebieden:

- kennis: misconcepties (er is toch niets aan te doen, ik kan geen verzekering meer afsluiten), niet weten hoe een afspraak te maken;
- attitude: niet willen weten, bang om er spijt van te krijgen;
- sociaal: angst voor risico/ziekte;
- praktisch: kosten zoals het eigen risico, bang voor verzekeringsconsequenties.^{48,49}

Nederlandse klinisch genetici herkennen deze barrières, maar benoemen daarnaast ook dat er een gebrek aan kennis is bij niet-genetische zorgverleners. Zo komt het voor dat huisartsen familieleden afraden zich te laten testen op een erfelijke aanleg vanwege verzekeringsconsequenties en dat niet-genetische zorgverleners denken dat genetische

counseling gericht is op het aanzetten tot voorspellend DNA-onderzoek, terwijl juist de informatievoorziening over wel of niet testen en de persoonlijke afweging een onderdeel is van genetische counseling.

Familieleden die geen afspraak maken voor genetische counseling kunnen in plaats van voor DNA-onderzoek ook hebben gekozen voor een alternatieve controlemethode, bijvoorbeeld de controles op vroege verschijnselen van de aandoening zoals die ook worden aangeboden aan mensen met de erfelijke aanleg. Er zijn echter geen getallen beschikbaar over het percentage niet-geteste familieleden dat kiest voor alternatieve controlemethodes of familieleden die buiten het zicht van het reguliere Nederlandse gezondheidssysteem DNA-onderzoek laten doen.

Een uitzondering op de lage uptakepercentages vormen overheidsgeïnitieerde opsporingsprogramma's voor familiale hypercholesterolemie, waarbij in Nederland een participatiepercentage werd gezien van 90%. In dit overheidsprogramma, dat liep tot eind 2013 en werd uitgevoerd door een speciaal voor dit doel opgerichte stichting, werd een aantal barrières weggenomen door:

- direct informeren door de zorgverlener inclusief een afspraak voor counseling en testen;
- counseling en testen tijdens een huisbezoek;
- geen kosten voor familieleden, zelfs geen eigen risico;
- geen verwijzing van de huisarts nodig;
- verplichte acceptatie met standaardpremies voor arbeidsongeschiktheids- en overlijdensrisicoverzekeringen bij een waarde van het LDL-cholesterol onder de 4.0 mmol/l en geen bijkomende risicofactoren voor hart- en vaatziekten.^{51,58}

Dit laat zien dat barrières in het gezondheidszorgsysteem mogelijk een grote invloed hebben op de uptake. Na het aflopen van dit overheidsgeïnitieerde opsporingsprogramma is het aantal onderzochte familieleden bij familiale hypercholesterolemie gedaald van 8 naar 2-3 per familie.¹³

Fase 4 Goed geïnformeerde gecounselde familieleden nemen een besluit over genetisch testen

Familieleden die zich voor behandelbare erfelijke hartaandoeningen laten counsellen bij een klinisch genetisch centrum kiezen in meer dan 98% van de gevallen vervolgens voor voorspellende DNA-onderzoek naar de erfelijke aanleg.^{34,57} Ook bij erfelijke vormen van kanker zien Nederlandse klinisch genetici dat het overgrote merendeel van de familieleden zich na counseling laat testen op de erfelijke aanleg.

Redenen om af te zien van genetisch testen zijn:

- de timing van testen, waarbij bijvoorbeeld tijdelijk wordt afgezien van testen om eerst een verzekering te kunnen afsluiten;
- de levensfase, waarbij dit vooral speelt bij erfelijke hartziekten waarbij testen op de kinderleeftijd geïndiceerd kan zijn vanwege medische controles, maar ouders de keuze op latere leeftijd door het kind willen laten maken.

Bij beide situaties wordt veelal als alternatief voor een genetische test gekozen voor medische controles zoals die ook aan dragers van de erfelijke aanleg worden geadviseerd.

Het doel van genetische counseling is ervoor zorgen dat een familielid een goed geïnformeerde keuze maakt over wel of niet genetisch testen, waarbij de voor- en nadelen van testen voor de persoon en diens familie worden besproken en alternatieven voor genetisch testen. Het hoge percentage gecounselde familieleden dat zich laat testen in combinatie met de circa 50% van de familieleden die zich niet laat counselen en niet laat testen, kan erop wijzen dat:

- familieleden zich vooral laten verwijzen naar een klinisch genetisch centrum als zij al besloten hebben om zich te willen laten onderzoeken op de erfelijke aanleg.
- familieleden die twijfelen over testen, angstig zijn of de informatie niet goed hebben begrepen zich niet laten verwijzen. De eerder genoemde barrières zullen waarschijnlijk bij deze groep familieleden een grote invloed hebben op het zich niet laten verwijzen.

Juist bij behandelbare erfelijke aandoeningen is een goed geïnformeerde keuze over genetisch testen van belang vanwege de gezondheidswinst door tijdige behandeling en preventiemogelijkheden.





4

WAT IS NODIG?

De VKGN richtlijn uit 2019 bevat aanbevelingen om het informeren van familieleden te optimaliseren.¹ Uit recent en Nederlands onderzoek blijkt dat de familiebrief familieleden vrijwel altijd bereikt, zowel wanneer de zorgverlener de familieleden direct informeert als bij een family-mediated approach van informeren.⁴⁷ Een substantieel deel van de geïnformeerde familieleden laat zich echter niet verwijzen voor genetische counseling en testen.

Het is nog niet volledig bekend waarom dit is, omdat dit zich buiten het zicht van de klinische genetica afspeelt, en ook buiten het zicht van onderzoekers. Het is daarnaast lastig om familieleden die zich niet bij een zorgverlener melden te rekruteren voor wetenschappelijk onderzoek naar hun mogelijke redenen om zich niet te laten testen en ervaren barrières. De informatie over de barrières komt dan ook veelal uit de tweede hand, uit wat patiënten en familieleden die zich wel hebben laten testen ons melden over hun niet geteste familieleden.

Hoewel een aantal barrières al wel bekend is, zou verder onderzoek op de volgende gebieden kunnen leiden tot interventies die effectief zijn in het verhogen van de uptake van genetische counseling en indien gewenst genetisch testen:

- **Barrières en mogelijke interventies**
 - Welke barrières spelen er bij familieleden, met name bij hen die zich niet laten testen, en in welke mate? Zijn er ook factoren die de uptake bevorderen?
 - Welke misconcepties en kennishiaten spelen er bij zorgverleners?
 - Hoe beïnvloeden deze barrières de intentie om zich te laten counsellen/testen?
 - Welke barrières kunnen worden opgeheven?
 - Welke barrières vanuit de inrichting van de gezondheidszorg kunnen worden aangepakt? Is het mogelijk de verplichte verwijzing van de huisarts voor genetische counseling en testen, die een mogelijke barrière vormt, af te schaffen? Kan het eigen risico voor genetische counseling en testen worden afgeschaft?
 - Zijn er andere actieve vormen van benaderen van familieleden met effect op de uptake?
 - Wat is het daadwerkelijke effect van interventies die barrières opheffen/aanpakken op de uptake van counseling en testen onder familieleden?
 - Welke uptake bevorderende factoren kunnen breder worden ingezet en wat is hun daadwerkelijke effect?

- **Specifiek betreffende de barrière informatievoorziening**
 - Welke informatie hebben familieleden nodig om de stap te zetten naar genetische counseling?
 - Wordt de familiebrief goed begrepen? Is de boodschap in de familiebrief wel duidelijk en eenduidig? Is het taalniveau in orde (B1 taalniveau)? Buitenlands onderzoek laat wisselende bevindingen zien.^{37,59}
 - Is het aanbieden van informatie in een andere vorm, zoals een animatie, beter?
 - Is gelaagde informatie beter?
 - Wat is de invloed van de informatievoorziening op de intentie om een afspraak voor genetische counseling te maken?

- Welke barrières er zijn er vanuit (privacy)wetgeving en ziekenhuisregulering/ ICT systemen om informatie (digitaal) bij familieleden te krijgen?
- Is er een effect van herhaald informeren van familieleden? Mogelijk leidt afstel tot uitstel en kan herhaald informeren toch een extra aanzet zijn voor het maken van een afspraak.

Dit consortium wil de krachten bundelen en pleit voor onderzoek naar potentiële barrières inclusief evaluatie om zodoende beleid te maken ten behoeve van het opheffen van barrières, zodat alle familieleden zich via een genetische counseling goed laten informeren.

Het is een oproep aan beleidsmakers en subsidiegevers om budget vrij te maken voor wetenschappelijk onderzoek en met ons als consortium in gesprek te gaan over beleidswijzigingen bij systeemgerelateerde barrières.



A photograph of a laptop computer. The screen displays a glowing blue DNA double helix structure. A hand is visible typing on the keyboard. The image is overlaid with a semi-transparent white banner containing the number '5'.

5

REFERENTIES

1. van Zelst-Stams W, Barge-Schaapveld D, Brilstra E, Christiaans I, van Dooren M, Douma K, et al. Richtlijn Informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen. Ver Klin Genet Ned / Fed Med Spec 2019. [Richtlijn informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen.pdf \(vkgn.org\)](#)
2. Kriek M, Hoedemaekers Y, Christiaans I, Koene S, Brilstra E, Kievit J, et al. Kennisagenda Vereniging Klinische Genetica Nederland 2022. [VKGN Kennisagenda.pdf](#)
3. Meerjarenbeleidsplan 2022-2027 Vereniging Klinische Genetica Nederland [Meerjarenbeleidsplan 2022-2027 VKGN.pdf](#)
4. Hartstichting. Verbetering vroege opsporing erfelijke hart- en vaatziekten in Nederland. Dutch Cardio Vasc Alliance 2022.
5. Nederlands Kanker Collectief. De Nederlandse Kanker Agenda. 2023. [file \(overheid.nl\)](#)
6. Population based screening for hereditary breast and ovarian cancer, Lynch syndrome and familial hypercholesterolemia in Australia. [DNA Screen – Secure DNA testing for your future health \(monash.edu\)](#)
7. Population based screening for inherited cardiovascular disorders and cancer syndromes in the USA. [Join MyCode | DNA Sequencing | Geisinger](#)
8. Bourfiss M, van Vugt M, Alasiri AI, Ruijsink B, van Setten J, Schmidt AF, et al. Prevalence and Disease Expression of Pathogenic and Likely Pathogenic Variants Associated With Inherited Cardiomyopathies in the General Population. *Circ Genom Precis Med.* 2022 Dec;15(6):e003704. PMID: 36264615.
9. Shah RA, Asatryan B, Sharaf Dabbagh G, Aung N, Khanji MY, Lopes LR, et al; Genotype-First Approach Investigators. Frequency, Penetrance, and Variable Expressivity of Dilated Cardiomyopathy-Associated Putative Pathogenic Gene Variants in UK Biobank Participants. *Circulation.* 2022 Jul 12;146(2):110-124. PMID: 35708014.
10. Abul-Husn NS, Soper ER, Odgis JA, Cullina S, Bobo D, Moscati A, et al. Exome sequencing reveals a high prevalence of BRCA1 and BRCA2 founder variants in a diverse population-based biobank. *Genome Med.* 2019 Dec 31;12(1):2. PMID: 31892343.
11. Astiazaran-Symonds E, Kim J, Haley JS, Kim SY, Rao HS, Carey DJ, et al. A Genome-First Approach to Estimate Prevalence of Germline Pathogenic Variants and Risk of Pancreatic Cancer in Select Cancer Susceptibility Genes. *Cancers (Basel).* 2022 Jul 2;14(13):3257. PMID: 35805029.
12. Extrapolatie UMCG percentages voor mutatie-detectie op landelijke counseling cardio-genetica en oncogenetica 2022 uit Jaarlijkse rapportage 2022, VKGN
13. Communicatie LEEFH Opsporingen FH, Juni 2023
14. Perez MV, Kumarasamy NA, Owens DK, Wang PJ, Hlatky MA. Cost-effectiveness of genetic testing in family members of patients with long-QT syndrome. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011 Jan 1;4(1):76-84. PMID: 21139095.
15. Ingles J, McGaughran J, Scuffham PA, Atherton J, Semsarian C. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2012 Apr;98(8):625-30. PMID: 22128210.
16. Ingles J, Yeates L, O'Brien L, McGaughran J, Scuffham PA, Atherton J, et al. Genetic testing for inherited heart diseases: longitudinal impact on health-related quality of life. *Genet Med.* 2012;14(8):749-752. PMID: 22555655.
17. Christiaans I, van Langen IM, Birnie E, Bonsel GJ, Wilde AA, Smets EM. Quality of life and psychological distress in hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: a cross-sectional cohort study. *Am J Med Genet A.* 2009 Feb 15;149A(4):602-12. PMID: 19253387.
18. Wordsworth S, Leal J, Blair E, Legood R, Thomson K, Seller A, et al. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J.* 2010 Apr;31(8):926-35. PMID: 20299350.
19. Wiethoff I, Goversen B, Michels M, van der Velde J, Hilgsmann M, Kugener T, et al. A systematic literature review of economic evaluations and cost-of-illness studies of inherited cardiomyopathies. *Neth Heart J.* 2023 Jun;31(6):226-237. PMID: 37171710.
20. Heimdal K, Maehle L, Møller P. Costs and benefits of diagnosing familial breast cancer. *Dis Markers.* 1999 Oct;15(1-3):167-73. PMID: 10595273.
21. Breheny N, Geelhoed E, Goldblatt J, Ee H, O'Leary P. Economic evaluation of the familial cancer programme in Western Australia: predictive genetic testing for familial adenomatous polyposis and hereditary non-polyposis colorectal carcinoma. *Community Genet.* 2006;9(2):98-106. PMID: 16612060.
22. Di Marco M, D'Andrea E, Panic N, Baccolini V, Migliara G, Marzuillo C, et al. Which Lynch syndrome screening programs could be implemented in the "real world"? A systematic review of economic evaluations. *Genet Med.* 2018 Oct;20(10):1131-1144. PMID: 29300371.
23. Oliveri S, Ferrari F, Manfrinati A, Pravettoni G. A Systematic Review of the Psychological Implications of Genetic Testing: A Comparative

- Analysis Among Cardiovascular, Neurodegenerative and Cancer Diseases. *Front Genet.* 2018 Dec 10;9:624. PMID: 30619456.
24. van Maarle MC, Stouthard ME, Bonsel GJ. Quality of life in a family based genetic cascade screening programme for familial hypercholesterolaemia: a longitudinal study among participants. *J Med Genet.* 2003 Jan;40(1):e3. PMID: 12525551.
 25. Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 727: Cascade Testing: Testing Women for Known Hereditary Genetic Mutations Associated With Cancer. *Obstet Gynecol.* 2018 Jan;131(1):e31-e34. PMID: 29266077.
 26. Gupta S, Provenzale D, Llor X, Halverson AL, Grady W, Chung DC, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.²⁰¹⁹. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 Sep 1;17(9):1032-1041. PMID: 31487681.
 27. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al; ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v103-v110. PMID: 27664246.
 28. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al; Developed in partnership with and endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA), a branch of the European Society of Cardiology (ESC), the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace.* 2022 Sep 1;24(8):1307-1367. PMID: 35373836.
 29. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019 Nov;290:140-205. PMID: 31591002.
 30. Richtlijn Genetische diagnostiek en erfelijkheidsadvisering bij Hypertrofische Cardiomyopathie (HCM) Ver Klin Genet Ned / Fed Med Spec 2021 [Startpagina - Hypertrofische Cardiomyopathie \(HCM\) - Richtlijn - Richtlijnen-database](#)
 31. Richtlijn Mammacarcinoom 2017 [Richtlijn: Borstkanker \(1.º\) \(vkgn.org\)](#)
 32. Richtlijn Erfelijke darmkanker 2015 [Richtlijn: Erfelijke darmkanker \(2.º\) \(vkgn.org\)](#)
 33. Richtlijn Erfelijke Dyslipidemie in de 2e en 3e lijn 2018 [Kosteneffectiviteit van FH-screening - Richtlijn - Richtlijnen-database](#)
 34. Christiaans I, Birnie E, Bonsel GJ, Wilde AA, van Langen IM. Uptake of genetic counselling and predictive DNA testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet.* 2008 Oct;16(10):1201-7. PMID: 18478037.
 35. van den Heuvel LM, Smets EMA, van Tintelen JP, Christiaans I. How to inform relatives at risk of hereditary diseases? A mixed-methods systematic review on patient attitudes. *J Genet Couns.* 2019 Oct;28(5):1042-1058. PMID: 31216099.
 36. van den Heuvel LM, Huisinga MJ, Hoedemakers YM, Baas AF, Plantinga M, Henneman L, et al. Informing relatives at risk of inherited cardiac conditions: experiences and attitudes of health-care professionals and counselees. *Eur J Hum Genet.* 2019 Sep;27(9):1341-1350. PMID: 31053782.
 37. van den Heuvel LM, Stemkens D, van Zelst-Stams WAG, Willeboordse F, Christiaans I. How to inform at-risk relatives? Attitudes of 1379 Dutch patients, relatives, and members of the general population. *J Genet Couns.* 2020 Oct;29(5):786-799. PMID: 31889383.
 38. Dheensa S, Lucassen A, Fenwick A. Limitations and Pitfalls of Using Family Letters to Communicate Genetic Risk: a Qualitative Study with Patients and Healthcare Professionals. *J Genet Couns.* 2018 Jun;27(3):689-701. PMID: 29094272.
 39. Ratnayake P, Wakefield CE, Meiser B, Suthers G, Price MA, Duffy J, et al. An exploration of the communication preferences regarding genetic testing in individuals from families with identified breast/ovarian cancer mutations. *Fam Cancer.* 2011 Mar;10(1):97-105. PMID: 20878485.
 40. van den Nieuwenhoff HW, Mesters I, Nellissen JJ, Stalenhoef AF, de Vries NK. The importance of written information packages in support of case-finding within families at risk for inherited high cholesterol. *J Genet Couns.* 2006 Feb;15(1):29-40. PMID: 16468088.
 41. Ormondroyd E, Oates S, Parker M, Blair E, Watkins H. Pre-symptomatic genetic testing for inherited cardiac conditions: a qualitative exploration of psychosocial and ethical implications. *Eur J Hum Genet.* 2014 Jan;22(1):88-93. PMID: 23632793.

42. Pentz RD, Peterson SK, Watts B, Vernon SW, Lynch PM, Koehly LM, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer family members' perceptions about the duty to inform and health professionals' role in disseminating genetic information. *Genet Test*. 2005 Fall;9(3):261-8. PMID: 16225406.
43. Forrest K, Simpson SA, Wilson BJ, van Teijlingen ER, McKee L, Haites N, et al. To tell or not to tell: barriers and facilitators in family communication about genetic risk. *Clin Genet*. 2003 Oct;64(4):317-26. PMID: 12974737.
44. Ballard LM, Band R, Lucassen AM. Interventions to support patients with sharing genetic test results with at-risk relatives: a synthesis without meta-analysis (SWiM). *Eur J Hum Genet*. 2023 Sep;31(9):988-1002. PMID: 37344572.
45. Young AL, Imran A, Spoelma MJ, Williams R, Tucker KM, Halliday J, et al. Proband-mediated interventions to increase disclosure of genetic risk in families with a BRCA or Lynch syndrome condition: a systematic review. *Eur J Hum Genet*. 2023 Jan;31(1):18-34. PMID: 36253533.
46. Frey MK, Ahsan MD, Bergeron H, Lin J, Li X, Fowlkes RK, et al. Cascade Testing for Hereditary Cancer Syndromes: Should We Move Toward Direct Relative Contact? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2022 Dec 10;40(35):4129-4143. PMID: 35960887.
47. van den Heuvel LM, Hoedemaekers YM, Baas AF, Baars MJH, van Tintelen JP, Smets EMA, et al. A tailored approach to informing relatives at risk of inherited cardiac conditions: results of a randomised controlled trial. *Eur J Hum Genet*. 2022 Feb;30(2):203-210. PMID: 34815540.
48. Srinivasan S, Won NY, Dotson WD, Wright ST, Roberts MC. Barriers and facilitators for cascade testing in genetic conditions: a systematic review. *Eur J Hum Genet*. 2020 Dec;28(12):1631-1644. PMID: 32948847.
49. Van den Heuvel L. Informing relatives at risk of inherited (cardiac) conditions: On our way towards the best approach. Thesis, fully internal, Univ. van Amsterdam, 2021, p. 13-25.
50. Aktan-Collan K, Haukkala A, Pylvänäinen K, Järvinen HJ, Aaltonen LA, Peltomäki P, et al. Direct contact in inviting high-risk members of hereditary colon cancer families to genetic counselling and DNA testing. *J Med Genet*. 2007 Nov;44(11):732-8. PMID: 17630403.
51. Umans-Eckenhuis MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet*. 2001 Jan 20;357(9251):165-8. PMID: 11213091.
52. Sermijn E, Delesie L, Deschepper E, Pauwels I, Bonduelle M, Teugels E, et al. The impact of an interventional counselling procedure in families with a BRCA1/2 gene mutation: efficacy and safety. *Fam Cancer*. 2016 Apr;15(2):155-62. PMID: 26748927.
53. van der Roest WP, Pennings JM, Bakker M, van den Berg MP, van Tintelen JP. Family letters are an effective way to inform relatives about inherited cardiac disease. *Am J Med Genet A*. 2009 Mar;149A(3):357-63. PMID: 19213028.
54. Miller EM, Wang Y, Ware SM. Uptake of cardiac screening and genetic testing among hypertrophic and dilated cardiomyopathy families. *J Genet Couns*. 2013 Apr;22(2):258-67. PMID: 23054336.
55. Burns C, McGaughran J, Davis A, Semsarian C, Ingles J. Factors influencing uptake of familial long QT syndrome genetic testing. *Am J Med Genet A*. 2016 Feb;170A(2):418-425. PMID: 26544151.
56. Knight LM, Miller E, Kovach J, Arscott P, von Alvensleben JC, Bradley D, et al. Genetic testing and cascade screening in pediatric long QT syndrome and hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2020 Jan;17(1):106-112. PMID: 31229680.
57. van den Heuvel LM, van Teijlingen MO, van der Roest W, van Langen IM, Smets EMA, van Tintelen JP, et al. Long-Term Follow-Up Study on the Uptake of Genetic Counseling and Predictive DNA Testing in Inherited Cardiac Conditions. *Circ Genom Precis Med*. 2020 Oct;13(5):524-530. PMID: 33079600.
58. Louter L, Defesche J, Roeters van Lennep J. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences. *Atheroscler Suppl*. 2017 Nov;30:77-85. PMID: 29096865.
59. Zordan C, Monteil L, Haquet E, Cordier C, Toussaint E, Roche P, et al. Evaluation of the template letter regarding the disclosure of genetic information within the family in France. *J Community Genet*. 2019 Oct;10(4):489-499. PMID: 30919323.



Vereniging Klinische Genetica
Nederland