Het gebruik van DNA-analysen in de huisartspraktijk met het oog op preventie van frequent voorkomende aandoeningen

Auteur: [Dr. De Both Louis, Universiteit Gent]

Promotor: [Prof. Dr. Devroey Dirk, Vrije Universiteit Brussel]

Co-promotoren: [Dr. Welleman Danny]

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2018 – 2019]

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.
Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.



ABSTRACT

Inleiding: *De laatste jaren heeft er een dramatische epidemiologische verschuiving plaatsgevonden in de prevalentie van chronische ziekten. Om de huidige zorg betaalbaar te houden is het nodig dat er een verschuiving plaatsvindt van diagnose en behandeling naar risicoanalyse en preventie. Naast het opvoeren van de bestaande preventiestrategieën, met algemene gezondheidspromotie op populatieniveau en primaire evenals secundaire preventie bij hoogrisico patiënten, is genetische implementatie in onze preventie strategieën aangewezen. Dit onderzoek tracht het huidige gebruik van genetische testen in de huisartspraktijk weer te geven en een inzicht te geven over de toekomstige mogelijkheden hiervan.*

Methode: *Een systematische literatuurstudie over genetische testen relevant voor de huisartspraktijk, met de focus op preventie.*

Resultaten: *Om tot succesvolle 'P4 geneeskunde' te komen (Predictief, Preventief, gePersonaliseerd en Participerend), dienen naast alle bio-psychosociale factoren ook de genetische achtergrond van de patiënt in rekening worden gebracht. Het is belangrijk hierbij te beseffen dat genetische analysen eerder probabilistisch dan deterministisch van aard zijn. Momenteel situeren de voornaamste toepassingen zich bij specifieke oncologische, neurologische en cardiologische aandoeningen. De genetische testen met het oog op frequente aandoeningen zijn immatuur.*

Besluit: *Waar er een reeks valabele en goed geïntegreerde testen bestaan voor specifieke oncologische, neurologische en cardiologische aandoeningen, is dit niet het geval voor de grote groep van frequente aandoeningen. Bij deze is er onvoldoende bewijs dat de mogelijke voordelen van een statistische risico-predictie bij een multifactoriële polygenetische aandoening opweegt tegen de potentiële nadelen. Het gebruik van genetische testen door de huisarts is laag. Ondanks dit beperkte gebruik, wordt toch een aanzienlijke versterking van de genetische achtergrond van de huisarts aanbevolen. Dit moet de toekomstige huisarts in staat stellen om enerzijds succesvol te verwijzen, en anderzijds om correct om te gaan met genetische informatie wanneer er in de toekomst een verdere integratie van genetische testen zal plaatsvinden. Verder onderzoek en een groeiende kennis, zal niet alleen de diagnostische en therapeutische mogelijkheden, maar ook de preventiemogelijkheden doen toenemen. Genetische identificatie heeft daarbij de kracht om bij te dragen tot preventie op maat. Hoewel hiervoor elke dag kleine stapjes gezet worden, is de weg nog steeds lang.*

INHOUDSTAFEL

1) Inleiding

2) Doel

3) Methode

3.1: Omschrijving van het onderwerp: inclusie- en exclusiecriteria

3.2: Systematische selectie en analyse van de literatuur

4) Resultaten

4.1 De genetische revolutie

4.2 Het genetische landschap

4.3 Genetische testen

4.3.1 Genetische testen gebruikt bij oncologische ziekten

4.3.2 Genetische testen gebruikt bij chronische ziekten

4.3.2.1 Het verband tussen genetica en de klinische geneeskunde

4.3.2.2 Integratie in de klinische geneeskunde

4.4 Genetica met het oog op preventie

4.4.1 Een gezonde levensstijl ter preventie van chronische ziekten

4.4.2 Populatie screening

4.5 De situatie genetica in Vlaanderen

4.6 Overzicht voor de huisarts

4.6 Ethische beschouwingen

5) Discussie

6) Besluit

7) Referenties

8) Bijlagen

1) Inleiding:

De rol van de huisarts binnen de medische discipline van de genetica is anno 2018 beperkt. Nu eens begeleiden we patiënten met een vastgestelde genetische afwijking, zoals bij erfelijke bindweefselziekten, familiale hypercholesterolemie of erfelijke kankersyndromen. Dan weer verwijzen we niet gediagnosticeerde patiënten, bij een vermoeden van een syndromale afwijking of bij het herkennen een familiaal recurrente aandoening. In dit geval kan er naar een centrum voor medische genetica worden doorverwezen. Vaak gebeurt deze verwijzing reeds via de 2^{e}lijn, bijvoorbeeld door een geneesheer specialist in de cardiologie, oncologie of pediatrie.
Gezien de lage frequentie van de typisch genetische aandoeningen werd de huisarts voordien nog maar weinig betrokken binnenin dit subdomein van de geneeskunde. Dit is in tegenstelling tot andere disciplines, waar we in de dagelijkse praktijk frequenter mee werken, zoals bijvoorbeeld cardiologie, pediatrie, orthopedie en psychiatrie.
Echter, het afgelopen decennium is genetica sterk geëvolueerd. De geneeskundige waarde beperkt zich niet langer tot het herkennen en eventueel behandelen van zeldzame, erfelijke aandoeningen. Sinds het voltooien van het Humaan Genoom Project (HGP) in 2002, heeft de genetica een exponentiële groei gekend. Naast een toename in kennis inzake de klassieke genetische aandoeningen, werden er doorheen de jaren ook voor vele alledaagse ziekten een of meerdere genen geassocieerd. Dit opende perspectieven voor de uitbreiding van genetische toepassingen naar de huisartspraktijk. Eerst en vooral in het kader van een nauwkeurigere diagnostiek en behandeling van courante ziekten, maar uiteindelijk ook als tool voor preventie binnenin een kader van een geneeskunde op maat, met andere woorden, gepersonaliseerd op basis van het DNA. De zichzelf versterkende cyclus van een groter arsenaal genetische technieken, de groeiende genetische kennis, economische rendabiliteit met een daaraan gelinkte grotere consumptie, voorspelt een blijvende groei in de komende decennia. We bevinden ons aan het topje van de ijsberg, waarbij de eerste sneeuwbal nog maar aan het rollen gaat. Deze masterproef tracht, op basis van de literatuur anno 2018, een overzicht te geven van deze ontluikende lawine, en wat dit voor de huisartsgeneeskunde kan betekenen. Is het tijdperk aangebroken voor genetica binnen de 1^{e} lijn?

2) Doel:

Het hoofddoel van deze scriptie is een overzicht te geven over de bestaande literatuur anno 2018 inzake 'het gebruik van DNA-analysen in de huisartspraktijk met het oog op preventie van frequent voorkomende aandoeningen'. Concreet zal dit onderzoek dus trachten het huidige gebruik van genetische testen in de huisartspraktijk weer te geven en een inzicht geven over de toekomstige mogelijkheden hiervan. We stellen ons hierbij de vraag in welke mate genetische testen reeds gebruikt worden in de huisartspraktijk. Rechtstreeks door zelf genetische testen aan te vragen, of onrechtstreeks door het begeleiden van patiënten die in 2e lijn genetisch werden onderzocht. Verder is het de bedoeling te beschrijven voor welke pathologie genetische testen reeds bruikbaar zijn. Welke toepassingen zijn in de nabije toekomst verder te verwachten? Welke kracht heeft genetica voor de preventie van frequent voorkomende aandoeningen? In welke mate zal de huisarts hiermee geconfronteerd worden?
Een up-to-date stand van zaken kan als informatiebron dienen voor de huisarts of als achtergrond voor beleidsmakers bij toekomstige ontwikkelingen in de 1e lijn inzake preventie.

3) Methode:

3.1: Omschrijving van het onderwerp: inclusie- en exclusiecriteria:

In een eerste fase wordt er een onderwerp gekozen en een onderzoeksdomein afgebakend. Vanuit het ICHO, het interuniversitair centrum voor huisartsenopleiding, is er vrijheid van keuze voor het onderwerp van de masterproef. Naargelang de persoonlijke interesse kan een onderwerp worden voorgesteld aan een gepaste promotor. Vervolgens wordt in overleg met deze promotor het thema van de masterproef afgebakend. Bij deze masterproef werd gekozen om de zich ontluikende genetische tak binnen de huisartsgeneeskunde nader te bekijken, met het oog op preventie. Een initieel zeer breed onderwerp waar gezien de maatschappelijke interesse veel literatuur over bestaat. De kwantiteit van de relevante wetenschappelijke literatuur bleek veel lager. Wetenschappelijke studies werden opgezocht door middel van de Pubmed database. De zoektermen 'genetics', 'general practice' en 'prevention' leverden een zoekresultaat op van 599 artikels. Het bijvoegen van de zoekterm 'common diseases' leverde 106 resultaten op. Onder deze 106 resultaten behartigen slechts een handvol de werkelijke onderzoeksopzet. Combinaties van andere zoektermen leverden telkens ook een handvol relevante artikels op.
Om gerichter te kunnen zoeken en tevens om het onderwerp verder af te bakenen werden inclusie- en exclusiecriteria vastgelegd. Het bepalen van de zoektermen gebeurde vervolgens aan de hand van volgende criteria:
Inclusie van genetica, courante pathologie, alledaagse ziekten, huisartsgeneeskunde, 1^{e} lijn, huisarts, genetica, DNA-analyse, genoom bepaling, preventie, screening, risicoprofielen en recente literatuur. Exclusie van: syndromen, zeldzame ziekten, gentherapie, farmacogenomica en prenatale diagnostiek.

3.2: Systematische selectie en analyse van de literatuur:

Tijdens het systematische literatuuronderzoek werd het hieronder beschreven protocol nauwgezet gevolgd. Relevante informatie werd opgezocht door middel van combinaties van de verschillende zoektermen (Cfr. Inclusie- en exclusiecriteria). Het hanteren van de zoekfunctie 'gerelateerde artikelen' genereerde regelmatig bijkomende weerhouden artikelen. Naast het verkrijgen van wetenschappelijke tijdschriften via de PubMed database werden later ook alternatieve informatiebronnen geraadpleegd volgens identieke inclusie- en exclusiecriteria : NCBI, MEDLINE, Google, National Human Genome Research Institute (www.genome.gov), Domus Medica, het Belgische College voor Menselijke Erfelijkheid en Zeldzame Ziekten (www.college-genetics.be), de Belgian Society for Human Genetics, Web of Science en het EBM practice net (www.ebpnet.be). In deze eerste grote data mining ronde werden op deze manier 78 wetenschappelijke artikelen weerhouden, waaronder 29 reviews. Na verdere analyse werden uiteindelijk 42 wetenschappelijke artikelen aanvaard. De kwaliteit van de artikelen werd telkens afgetoetst aan de bovengenoemde inclusie- en exclusiecriteria. Bijkomend gebruikte criteria waren: naam van het tijdschrift (wetenschappelijke impact factor) en tijdstip van publicatie. Naast het verzamelen, analyseren en synthetiseren van deze klassieke wetenschappelijke informatiebronnen werd er ook gebruik gemaakt van vakliteratuur en studieboeken als bijkomende bron van informatie. Er werd naar alle gebruikte bronnen gerefereerd. Ze staan in chronologische volgorde opgelijst in de referenties.
In een tweede fase werd er op basis van de aanwezige informatie en het gestelde doel een aanmeldingsformulier opgemaakt met het voorstellen van de titel en een omschrijving van de doelstellingen, voor akkoord ondertekend door de masterstudent, de promotor, de co promotor alsook de praktijkopleider (PO).
In een volgende fase vond de eigenlijke analyse en interpretatie van de geselecteerde literatuur plaats. Alle informatie die beantwoordde aan het onderzoeksopzet werd geordend en samengebracht. Een beschrijving hiervan bevindt zich in de resultaten. De verwijzingen in de scriptie zijn volgens de Vancouver richtlijnen. Bij elke belangrijke fase werd getracht overleg te plegen met de Promotor en Co-Promotor, resp. Prof. Devroey D. en Dr. Welleman D.

4) Resultaten:

4.1 De Genetische Revolutie:

In de genetica heeft er de laatste eeuw een ware revolutie plaatsgevonden. Waar men aanvankelijk keek naar chromosomen onder de microscoop, gebeurt er vandaag een automatische verwerking van het DNA met digitale aflezing. In 1953 werd door Watson en Crick de dubbele helix structuur ontrafeld. Vijftig jaar later werd het 'Humaan Genoom Project' (HGP) voltooid. Uiteindelijk werd dankzij de technologische revolutie de 'code des levens' in amper tien jaar tijd gekraakt. Sinds de eenentwintigste eeuw gebeurt DNA-analyse steeds sneller en goedkoper. Een volledige genoom analyse is nu gebruikelijk in minder dan enkele weken en kost slechts duizend euro (1). Nadat het 'leren lezen' van onze genetische code plaatsvond de afgelopen decennia, is het volgende decennium er voornamelijk op gericht de gelezen sequenties te 'leren begrijpen'. In deze inleidende paragraaf worden verder nog enkele basisbegrippen en context meegegeven. Kennis hiervan is essentieel voor de interpretatie van de rest van de resultaten.

Het menselijk DNA omvat ongeveer 20.000 genen. Slechts 3% van het DNA codeert voor eiwitten, de overige 97% is zogenaamd 'junk DNA'. Dit controleert de activiteit van de genen, de mate waarin genen al dan niet worden afgeschreven. Epigenetica is het vakgebied waarbij de relatie wordt gelegd tussen de DNA-sequenties, de expressie van de genen en de rol van omgevingsfactoren bij de expressie ervan. Zo beïnvloeden omgevingsfactoren zoals stress, voeding, roken en luchtkwaliteit de werking van het DNA (1). Wanneer bijvoorbeeld methylgroepen op deeltjes DNA worden verankerd, verandert dit de expressie van dit DNA. Soms is dit reversibel maar dit kan ook de expressie op lange termijn, levenslang tot zelfs over meerdere generaties bepalen. Zo heeft een kind wiens grootmoeder rookte tijdens haar zwangerschap nog steeds een verhoogd risico op astma (1). Een hardnekkige methylering van een deeltje DNA kan dus worden doorgegeven doorheen generaties. Een ander onderzoek berekende een drastisch verlaagde de kans op hart- en vaatziekten bij kleinkinderen van mannen die ondervoeding kenden tijdens hun pubertijd. De verklaring hiervoor werd opnieuw gevonden in de wereld van de epigenetica, waarbij een wijziging van genexpressie soms jaren kan worden meegedragen. Niet enkel tijdens de celdelingen doorheen het leven, maar deze genmodificaties kunnen zelfs worden doorgegeven over de generaties heen (1).

De klassieke genetica wordt beschreven als het vakgebied dat zich bezighoudt met de studie van de typische erfelijke ziekten waarbij 1 gen rechtstreeks aanleiding geeft tot 1 ziekte. Ondertussen is bij 2500 van de 7000 erfelijke ziekten het precieze oorzakelijke gen gekend. Oorspronkelijk was het basisidee hiervan '1 gen, 1 ziekte'. Al bleek deze redenering vaak te simplistisch. In realiteit ontstaat er in vele gevallen nog een waaier aan ziektebeelden door verscheidene mutaties binnen eenzelfde gen. Zelfs bij dezelfde mutatie kan toch een andere expressie of fenotype optreden. Hierbij heeft één persoon een volledig defect eiwit, de ander een deels defect eiwit en nog een ander gewoon geen eiwit. Bovendien treft men in subgroepen van personen met hetzelfde eiwit toch een ander ziektebeeld aan door de

interactie van datzelfde eiwit binnen andere een fysiologische entiteit, een ander lichaam. Vermenigvuldig al deze kansen en zelfs voor een mono-genetische aandoening ontvouwt zich in sommige gevallen een waaier aan uitkomsten.
Het hoeft dus niet te verbazen dat bij de meeste frequente 'multifactoriële' aandoeningen de situatie nog oneindig veel complexer wordt. De variatiemogelijkheden bij het samenspel tussen meerdere genen, eiwitten, en milieufactoren zijn gigantisch. We maken een puzzel van 1 miljard stukjes, waarbij we ons geen enkel beeld kunnen vormen bij het leggen van de eerste stukken. Hoe meer stukjes er gelegd zijn, hoe sneller de volgende kunnen ingepast worden. De kansen slinken exponentieel. Big Data zal uiteindelijk de link moeten leggen tussen het kluwen van multifactoriële genetische variantie, eiwit-expressie, en omgevingsfactoren. Het algoritme dat de interactie tussen de DNA-sequenties, eiwitexpressies en omgevingsfactoren kan verwerken, wint de volgende nobelprijs.
Ondertussen worden data aan een explosief ritme verzameld. Elke dag worden meer genoom en eiwitanalyses gepubliceerd. Artsen registeren als nooit tevoren gecodeerde klinische informatie in combinatie met lifestyle factoren. De verpersoonlijking van de geneeskunde 'op maat' is al even bezig. Ook therapeutisch worden deze toepassingen meer gebruikelijk: longkanker behandeling bijvoorbeeld gebeurt reeds op basis van een individueel kankerprofiel met de specifieke aan- of afwezigheid van bepaalde receptoren. Vaak wordt het carcinoom eerst gesubtypeerd aan de hand van geavanceerde microarrays en wordt er een expressieprofiel vastgelegd. Vervolgens kan er, specifiek gericht tegen het subtype tumor van de individuele patiënt, worden behandeld met hormoontherapie, immuuntherapie of monoclonale farmacotherapie.
Dankzij de verminderde kost van sequenering en de vooruitgang in laboratoria en informaticatechnologie, was het mogelijk om zeldzamere subtypes van kankers of andere ziektes specifiek te behandelen. Genoom of exoom sequenering op zich is onvoldoende om deze subtypering te bepalen. Als diagnostische benadering alleen is het ook onvoldoende. Klinische informatie zal altijd nodig zijn om een interpretatie te geven aan de gelezen sequenties. Bovendien is de sequentie van het publieke 'referentie humane genoom' nog onvolmaakt. Het bevat nog meer dan 1 miljoen loci met mineure allelen. Dit betekent dat het 'referentiegenoom' nog veel plaatsen beschrijft waarbij niet eens het meest voorkomende allel wordt weergegeven. De sequenering van het publieke humane genoom moet dus worden verdergezet met meer variatie mogelijkheden. Dit mede om de data-integriteit te waarborgen (2).

Fenotypische expressie kan worden gezien als een deelresultaat van een complexe, voorafgaande kansberekening. Alsof we ineens het uitzicht van een muur aanschouwen, zonder de bouwstenen, het cement of de bouwwijze te kennen. Hier maken we in de klinische geneeskunde continu gebruik van door bijvoorbeeld het meten van klinische parameters zoals de bloeddruk. Critici stellen zich dus de vraag waarom alle moeite steken in het bepalen van de voorkansen als je het resultaat simpelweg kan meten. Het is interessant voor wetenschappers maar heeft geen klinische meerwaarde.
Bij veel frequente ziekten (bv. diabetes, depressie, atherosclerose) lijken de omgevingsfactoren een minstens even belangrijke rol te spelen als de DNA-sequentie. Genetica kan in dat geval enkel iets zeggen over de startkans op het verkrijgen van een bepaalde ziekte, een risico. Voor het effectief ontwikkelen van deze ziekten zijn de

omgevingsfactoren cruciaal (bv. het metabole profiel bij suikerziekte). Op basis van een DNA-test kan dus niet worden voorspeld of iemand een dergelijke ziekte zal ontwikkelen. Wel of iemand een verhoogd risico heeft, bijvoorbeeld “personen met een welbepaalde mutatie, hebben een verhoogd risico op het krijgen van een welbepaalde ziekte, bijvoorbeeld 12% tegenover het 7% populatierisico’’. Het klinische equivalent hiervan speelt zich af wanneer we als huisarts bijvoorbeeld een SCORE-bepaling maken. Het 10 jaar risico op een cardiovasculair event wordt berekend aan de hand van enkele kritische risicofactoren, zoals hypertensie, hypercholesterolemie en tabagisme. Vervolgens richt de huisarts zich op preventie, vaak door middel van levensstijladvies of medicatie. Basisprincipes zijn algemene sensibilisering en het aanmoedigen van een ‘gezonde levensstijl’ die voor alle patiënten geldt. Daarenboven gebeurt er primaire preventie bij gezonde individuen. In Vlaanderen slikken honderdduizenden patiënten antihypertensiva of statines in primaire preventie voor hart -en vaatziekten. Tenslotte bestaat er nog zoiets als secundaire preventie, waarbij patiënten die reeds een ziekte vertonen worden behandeld. Waar we als huisartsen op heden in het kader van preventie dus proberen 1 stap vooruit te denken, dromen genetici ervan in de toekomst 2 stappen vooruit te kunnen denken.

4.2 Het Genetische Landschap:

Historisch gezien is genetica het domein van laboratoria en tertiaire centra.
In het beginstadium werden voornamelijk zeldzame syndromen bestudeerd. Vervolgens werd, mede dankzij de fondsen voor wetenschappelijk kankeronderzoek, gefocust op de genetische achtergrond van de oncologie. Hier werden voornamelijk voor borst- en darmcarcinomen grote doorbraken gerealiseerd. Initieel was dit diagnostisch, waarbij aangedane families werden onderzocht en vervolgens een aangepast screenings- en behandelingsplan kregen aangeboden. Later werden ook therapeutische toepassingen ontwikkeld. Genotypische- en fenotypische tumoridentificatie bijvoorbeeld gaf de mogelijkheid om targetbehandelingen met onder meer biologicals te lanceren. Bovendien leidde deze genetische en biomoleculaire identificatie ook tot een accuratere prognose. Deze ontwikkelingen legden samen met het vestigen van het multidisciplinaire model (genetica-counseling-klinische geneeskunde) de basis voor de integratie van genetica in de klinische praktijk.

Een recentere ontwikkeling is de genetische testing op basis van het soort pathologie. Hierbij worden subgroepen geïdentificeerd afhankelijk van het ziektebeeld. Deze toepassing vindt stillaan haar weg binnen verscheidene specialistische vakgebieden. Naast oncologie, worden deze nu ook een frequenter gebruikt binnen bijvoorbeeld cardiologie en neurologie.
(Deze testen worden verder uitgelegd in 4.3.2.1.).

Globaal gezien bestaan er belangrijke verschillen in het genetische landschap. In vergelijking met de voornamelijk universitaire genetica in Europa, heerst er in de Verenigde Staten en belangrijke delen van Azië een meer vrije markt. Genetische testen gebeuren hier niet alleen in de academische instellingen maar vooral ook in private bedrijven. Dit resulteerde in de ondertussen mega-industrie van de ‘consumenten genetica’. Zogenaamde ‘Direct To Consumer’ testen (DTC), waarbij de consument na het opsturen van een staaltje

wangslijmvlies genetische informatie verkrijgt, worden commercieel aan de man gebracht. Ze hebben de reputatie van een te simplistische benadering en een gebrekkige interpretatie. In 2013 werd een van de grootste genetica bedrijven, 23andMe genaamd, door de Amerikaanse FDA teruggefloten omwille van onbetrouwbare resultaten, nadat de risico inschattingen te vaak foutief bleken. De commerciële testen over genetische afkomst mochten doorgaan, maar de testen voor inschatting van het ziekterisico werden 'on hold' gezet. Een systematische review over direct-to-consumer (DTC) testen besloot dat de kwaliteit van de tests anno 2015 nog onvoldoende was en er door het gebrek aan pre test screening een beperkte voorspellende waarde was. Globaal genomen werden geen duidelijke negatieve noch positieve gezondheidseffecten waargenomen (3).
Een andere studie toonde aan dat er bij DTC testen tot 40% vals positieven optraden (4). In 2017 kreeg '23andMe' dan weer groen licht van de Amerikaanse overheid om DNA tests te verkopen voor de risicobepaling van 10 aandoeningen, onder meer voor de ziekte van Parkinson en Alzheimer. Een jaar later werden daar ook de BRCA testen aan toegevoegd. Tot op heden zijn dit de enige gevalideerde direct-to-consumer testen (5). Dankzij hun online DTC testen beschikt 23andMe vandaag wel over data van meer dan 1.000.000 mensen (6). Alhoewel steeds meer consumenten hun test resultaten bespreken met hun huisarts, krijgt in de Verenigde Staten slechts een minderheid van de direct-to-consumer testers genetische counseling. Het hoeft niet te verbazen dat DNA-testing zonder genetische counseling vaak leiden tot verwarring en verkeerde interpretaties (7).
Ook in Australië zijn genetische testen publiek toegankelijk sinds het jaar 2000. De industrie promoot zichzelf als een middel voor een grotere gezondheidsbeleving bij de mensen en op die manier een stimulatie naar een gezondere levensstijl. Dit gebeurt via het aansporen van specifieke preventiemaatregelen volgens het risicoprofiel van het individu. In dit proces wordt een medisch expert vaak gepasseerd. Er kan gesteld worden dat de zorg nog onvoldoende georganiseerd is, met onvoldoende capaciteit van genetische centra en onvoldoende opleiding van huisartsen in deze nieuwe discipline (8). Deze bevindingen werden ook door de leden van de Belgische Vereniging voor Humane Genetica ondersteund in het Vlaams parlement over genetisch testen in 2018 (9). Een betere regulering dringt zich op om de huidige vraag van de patiënten te kunnen beantwoorden.
Genetische testen mét aanvulling van een medische consultatie (huisarts of specialist) geeft een significante verbetering van de bewustwording van lifestyle effect op de ontwikkeling van ziekte ($p<0,05$) en van de bewustwording van de mogelijkheid om ziekteontwikkeling te beïnvloeden ($p<0,01$) (10). 60% van de deelnemers gaf aan hun lifestyle te hebben aangepast om ziekte te voorkomen (10).
In Europa is de houding ten aanzien van DTC genetische testen voorlopig conservatief. Een systematische review, die alle bestaande literatuur en richtlijnen uit Europa bestudeerde, concludeerde dat er onvoldoende bewijs is dat DTC genetische testen een meerwaarde vormen voor onze gezondheidszorg (11). Professionele betrokken verenigingen waarschuwen voor de mogelijke nadelen van DTC testen. Ze bevelen in eerste instantie een aanmoediging van algemene genetische scholing aan, bij zowel het volk als gezondheidswerkers, in afwachting van verdere ontwikkeling van het genetisch onderzoek tot er een voldoende integratie bestaat van de genetica in ons gezondheidszorgsysteem (11).

In tegenstelling tot de meer vrije markt in onder meer de Verenigde staten, Australië en delen van Azië, houdt Europa dus een meer conservatieve houding aan ten aanzien van DTC genetische testen. In Europa houden de genetische beroepsverenigingen en gezondheidskabinetten genetisch onderzoek sterk binnen universitaire centra met meer focus op wetenschappelijk onderzoek van klassieke genetische aandoeningen. Deze top-down benadering staat in contrast met de bottom-up focus van bedrijfsgenetica die zich meer richten op algemene aandoeningen en gezondheidsprofielen van het brede publiek. Ze genereren hierbij een enorme hoeveelheid data maar de interpretatie ervan loopt achter. Universitaire studies benaderen de topics tevens meer vanuit een EBM standpunt en halen een hogere precisie maar hebben dan weer een selecter doelpubliek.

4.3 Genetische Testen:

Het huidige klinische model voor genetische testen is gebaseerd op het overschrijden van een voorafbepaalde drempel op de individuele mutatiekans. Deze kans wordt ingeschat op basis van familiale anamnese en specifieke klinische criteria. Een groot nadeel van deze methode is dat het vaak pas in actie treedt wanneer reeds ziekte is opgetreden, hetzij bij de persoon in kwestie, hetzij bij familieleden. Over de jaren heen trad er een verschuiving op van secundaire preventie naar ook primaire preventie voor een aantal frequente aandoeningen. Deze preventie methoden zijn niet alleen intensief en inefficiënt, ze missen tevens meer dan 50% van de personen met een verhoogd risico, de mutatiedragers (1). Deze beperkingen kunnen worden verholpen door genetische testen uit te voeren op populatieniveau. Het is technisch haalbaar om populaties te testen op grote schaal. Dit drukt niet alleen de prijs maar zal tevens de bewustwording en aanvaardbaarheid van genetische testen verhogen.

4.3.1 Genetische testen gebruikt in de oncologie:

In de Joodse bevolking is populatiescreening naar BCRA-dragers intensief onderzocht. Deze populatiescreening bleek niet alleen extreem kosteneffectief te zijn, maar ook aanvaarbaar, veilig, praktisch haalbaar, klinisch effectief en geasscocieerd met hoge patiënt tevredenheid (12). Deze data ondersteunden een verandering in de richtlijnen voor genetische testing. De populatie panel test met mutatiescreening voor de BCRA1/ BRCA2/ RAD51C/ RAD51D/ BRIP1/ PALB2 genen, wordt als de meest kosten-effectieve genetische test strategie beschouwd voor vrouwen in de algemene populatie. Het heeft de kracht om duizenden extra borst- en ovaria carcinomen te voorkomen in vergelijking met de huidige preventie strategiën gebaseerd op klinische criteria (12). Een Britse studie berekende het verschil in aanpak op £21599/QALY tegenover £54769/QALY, in het voordeel van de populatie panel test tegenover de huidige aanpak van BRCA testing op basis van familiale anamnese en klinische criteria (13). De panel test bleek ook meer kosten effectief dan wanneer enkel de BRCA1 en 2 genen werden bepaald, toch de meest penetrante genen. De besparing bij het vinden van een beperkt aantal aangedane patiënten extra, weegt zwaarder door dan de beperkte meerprijs van de multiple genen analyse, los van de gezondheidswinst (13). Dit is

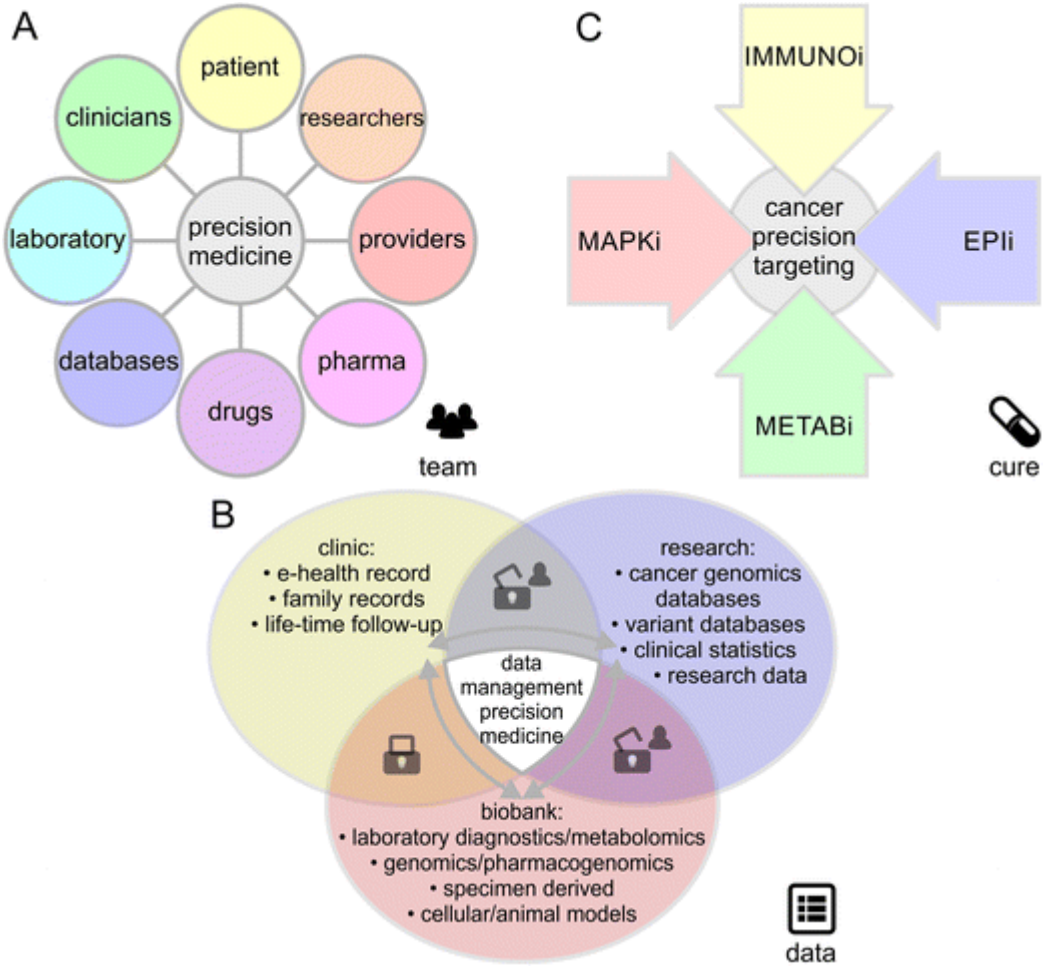
bemoedigend voor de ontwikkeling van meer data over de screening van minder penetrante genen.

De eerste generatie vatbaarheidsgenen voor frequente kankers (BRCA1/2, MLH1 en MSH2) toonden een sterke bruikbaarheid en klinische relevantie, ongeacht de context dankzij hun hoge frequentiepenetrantie profielen (14). Zo hebben MSH2 mutanten, ongeacht hun lifestyle/omgevingsfactoren of klinische parameters, een sterk verhoogd risico op verschillende kankers, zoals de hereditaire non polypeuze colorectale carcinoma. Dit simpelweg doordat het MSH2 gen codeert voor DNA mismatch repair en zo de functie vervult van een caretaker of tumor suppressor gen. Een tweede generatie genen, pas ontdekt na mutatie screening van kandidaat genen en niet door een directe link, toonden een zwakker frequentiepenetrantie profiel. Voorbeelden hiervan zijn de genen PALB2, ATM, CHEK2, BRIP1, RAD51C and RAD51D. Door hun variabele pathogeniciteit waren de klinische toepassingen minder duidelijk. Omdat verder onderzoek naar deze genen de complexiteit van de polygenetische genomische architectuur en haar epigenetica aantoonde, konden deze langverwachte nieuwe generatie genen moeilijk de verwachtingen inlossen. Het ATM gen bijvoorbeeld, dat instaat voor het regelen van de celcyclus en het herstel van DNA bij het optreden van dubbele streng breuken. Dit zorgt ervoor dat cellen met te veel DNA schade niet delen. Op die manier lopen mutanten van het ATM gen een veel hoger risico op verscheidene leukemiën en borstkanker. ATM ontleent zijn naam uit zijn sterke associatie met de zeldzame ziekte Ataxie-Teleangiëctasie. Een studie becijferde het voorkomen ervan op 0.7% in 713 ovariumkankers, 0.9% carcinomen van het centrale zenuwstelsel, 1.9% in 1,120 Borstcarcinomen, 2.1% in 847 nierkankers, 4.6% in colonkankers, 7.2% in 1040 longtumoren en 11.1% in 1790 hematopoetische and lymfatische kankers (15). De reden voor de minder voorspelbare link tussen genetische mutanten en het ontwikkelen van ziekte is dat bij dit soort genen niet alleen de mutatie op zich belangrijk is om de ziekte te ontwikkelen, maar bijkomend de epigenetische expressie van de genen een erg belangrijke rol heeft. De hypermethylering van het ATM gen blijkt hierbij van doorslaggevend belang. Zo toonde een studie uit 2015 dat 73% van alle hersentumoren een gemethyleerde ATM gen promotor hadden. Er kwam een sterke inverse correlatie tussen de ATM promotor methylering en zijn eiwit expressie naar voren ($p<0,001$) (16). Andere studies toonden het verband aan tussen hypermethylering van het ATM gen en borstcarcinomen met een overduidelijke correlatiewaarde ($p=0,0006$) (17,18). Vergelijkbare resultaten werden ook bekomen voor onder meer non small cell longtumoren (NSCLC) en plaveiselcel carcinomen (19,20). Ondanks de sterke oncogene kracht van een gemuteerd ATM gen is de precieze uitkomst moeilijker te voorspellen dan bij een BRCA mutatie.
Waar in de eerste generatie genen voor frequente kankers (BRCA1/2, MLH1 en MSH2) met hun hoge frequentie penetratie waarden, een hoge voorspelbaarheid hadden, bleek dit voor de tweede generatie minder het geval. Hierbij werden veel variabelere uitkomsten gezien, waarbij niet alleen de genetische sequentie van belang bleek, maar ook een grote rol is weggelegd voor de epigenetica. De individuele expressie van het gen op basis van cellulaire en lichamelijke omgevingsfactoren. Op die manier is van de BRCA genen bekend dat mutanten een sterk verhoogd risico hebben op borst- en eierstokkanker. Er bestaat dus een duidelijk causaal verband tussen de mutatie en de kanker. Bij het ATM gen daarentegen, is dit oorzaak-gevolg verband minder direct. Mutanten hebben een sterk verhoogd risico op de

Ataxie Telangiectasie ziekte en tevens een verhoogd kanker risico, maar ze zijn zeldzaam. Dit betekend dat er meer kankers ontstaan door ATM dysfunctie dan door ATM mutaties. Het betreft dus niet alleen een multifactoriële pathogenese, ook de uitkomsten zijn meer variabel. Dit bemoeilijkt concrete preventiestrategiën, zoals bij BRCA mutanten reeds effectief bestaat.

De wetenschappelijke evidentie voor de genetische meerwaarde bij borst- en ovariacarcinomen is overtuigend. Voor vele andere aandoeningen is de bewijskracht minder sterk maar groeiende. Er zijn studies lopende die de populatie screening voor verschillende kanker predisponerende genen evalueren. In de toekomst zal dit ook gebeuren voor andere chronische ziekten. Het is ook duidelijk dat de huisartsen een rol kunnen spelen in het identificeren van hoog risico patiënten bijvoorbeeld aan de hand van familiale anamnese. Er is op heden evenwel onvoldoende evidentie om genetische screening naar kanker risico op populatie niveau aan te bevelen (21).

Figuur 1: Integratie van het biotechnologische model in de gezondheidszorg met finaal een geneeskunde op maat.



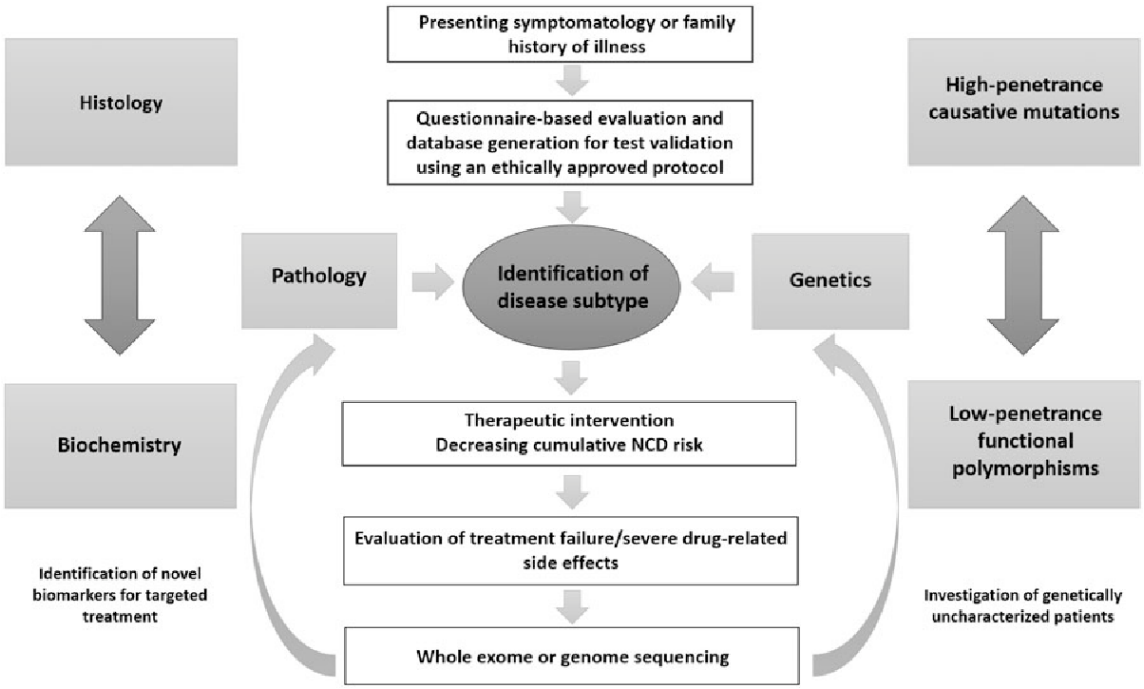
Cancer and Metastasis Reviews
March 2017, Volume 36, Issue 1, pp 91–108| Precision medicine driven by cancer systems biology (22).

4.3.2 Genetische testen gebruikt bij chronische ziekten

4.3.2.1 Het verband tussen genetica en de kliniek:

Het staat vast dat verschillende chronische ziekten gemeenschappelijke genetische risicofactoren hebben (23). Denk maar aan dragers van HLA-B27 of het ApoE gen. De drempel bij Vlaamse huisartsen om te verwijzen naar een genetisch centrum bij het vermoeden van een belangrijke genetische component bij een alledaagse diagnose ligt hoog. Verwijzing voor een genetische test is lange tijd gebaseerd geweest op het aantreffen van een duidelijk positieve familiale anamnese of het op jonge leeftijd ontwikkelen van een ernstige ziekte. Waar deze reflex wel bestaat voor erfelijke syndromen, is deze bij het stellen van courante ziekten veel minder aanwezig. In de toekomst zal dit gefaciliteerd worden. Pre screening algoritmes op basis van pathologische criteria en klinische risicofactoren werden ontwikkeld om de clinicus te helpen bij de inschatting of een patiënt in aanmerking komt voor genetische testing. Zo is 'Pathology Supported Genetic Testing' (PSGT) een gevalideerde pre screening tool voor de selectie van patiënten die baat zouden hebben bij Whole Exome Sequencing (WES) of Whole Genome Sequencing (WGS) (2). Hierbij krijgt de arts op basis van de ingevoerde gegevens feedback wanneer een genetische ziekte volgens het algoritme wordt vermoed.
Het gebruik ervan door Vlaamse huisartsen is op heden echter nog quasi onbestaande. Dergelijke tools kunnen nochtans geïntegreerd worden in medische softwareprogramma's om de artsen te assisteren bij het detecteren en analyseren van bepaalde combinaties van gegevens. Ondanks het beperkte gebruik ervan, heeft PSGT reeds een platform van genetische kennis geïnstalleerd waarbij relevante klinische gegevens verzameld worden bij genetisch geteste personen. Onder meer informatie over lifestyle, geneesmiddelen gebruik en bijwerkingen, familiale antecedenten en laboresultaten werden opgenomen en geanalyseerd. Er vonden validatie studies plaats om de verkregen genetische resultaten af te toetsen aan de klinische data. Dankzij deze methode werden vervolgens reeds een aantal functionele polymorfismen en kritische controle punten binnen biologische pathways ontrafeld (23). PSGT is op die manier een vaak gebruikte strategie geworden voor de klinische implementatie van genetische testing. Het heeft zowel een fenotypische als genotypische benadering. Er wordt vertrokken vanuit een ziekteprofiel, waarbij onderzocht wordt welke ziekte pathway betrokken is. Op basis hiervan gebeuren voorspellingen en interventies over verwante ziekten, waarvan een vergelijkbare ziekte pathway reeds bekend is. Vervolgens wordt dit gebruikt als tool om de clinicus te faciliteren, niet alleen in de diagnose van monogenetische en behandelbare ziekte subtypes te stellen, maar ook om het cumulatieve risico voor de ziekte progressie en het ontwikkelen van co-morbiditeiten te verlagen. Bovendien heeft het in combinatie met farmacogenomische algoritmen de kracht om individuele behandelingsstrategieën te formuleren (2).

Figuur 2: Het proces van PSGT.



Outline of pathology-supported genetic testing (PSGT), utilizing an open-innovation platform linking service delivery to the generation of a research database in order to facilitate targeted treatment as well as identify genetically uncharacterized patients eligible for extended further testing (2).

4.3.2.2 Integratie in de klinische geneeskunde:

Heriditaire Hemochromatose:

Sinds enkele jaren zijn genetische testen de gouden standaard voor Hereditaire Hemochromatose vast te stellen. Dit heeft reeds veel vervelende leverbiopsies overbodig gemaakt. Volgens een systematische review die genetische screeningsprocessen in de Verenigde Staten, het Verenigd Koningkrijk en Nederland bestudeerde, is cascadescreening van erfelijke hemochromatose ook kosteneffectief (48).

Familiale Hypercholesterolemie:

Bij familiale hypercholesterolemie (FH) worden genetische tests gebruikt die de erfelijkheid binnen een familie aantonen en tevens het subtype bepalen. Op die manier kan een gevaarlijk verhoogd cholesterol- en lipidenprofiel worden verklaard aan de hand van erfelijke belasting. Anderzijds kan zo de beïnvloeding van omgevingsfactoren worden ingeschat. Mensen die erfelijk belast zijn, hebben baat bij een vroegtijdige diagnose. Bij deze patiënten is vroegtijdige behandeling met statines succesvol gebleken ter preventie van hart- en vaatziekten. Bovendien zijn er ondertussen biologicals op de markt voor hardnekkige vormen van dyslipidemie met terugbetaling voor mensen gediagnosticeerd met

FH. Binnen deze groep vertonen ApoE-4 allel dragers bijvoorbeeld een hogere respons op alcohol in gestegen LDL-levels dan mensen zonder dragerschap. Zo bleek alcohol ontrading, evenals anticholesterol medicatie, meer winst te geven bij mensen met ApoE-4 dragerschap in vergelijking met niet dragers. Op deze manier kan een meer doelgerichte aanpak worden voorzien (25,26,27).

Ziekte van Alzheimer:

Het ApoE-gen is tevens de belangrijkste genetische risicofactor voor de ziekte van Alzheimer. Blanke en Japanse dragers van twee ApoE e4 Allelen hebben een sterk verhoogd risico op de ziekte van Alzheimer voor hun 75e levensjaar, met een factor 20 (28). Algemene risicocalculaties op basis van DNA polymorfismen en risicofactoren toonden echter een lage voorspellende waarde. Dit wordt toegeschreven aan de multifactoriële complexiteit (29). De grootste groep van Alzheimer patiënten beschikt immers niet over ApoE e4 allelen. 20-30% van de mensen heeft een e4-allel en naar schatting 2% van de bevolking heeft twee kopieën van APOE-e4 (30).

Tabel 1: ApoE gen varianten en het voorkomen van de ziekte van Alzheimer.

Estimated worldwide human allele frequencies of ApoE * in Caucasian population			
Allele	ε2	ε3	ε4
General Frequency	8.4%	77.9%	13.7%
Alzheimer Disease Frequency	3.9%	59.4%	36.7%

Het ApoE gen is polymorf en heeft drie hoofdallelen (e2,e3 en e4) (31).

Cardiomyopathie:

Een andere recente toepassing situeert zich binnen het vakgebied van de cardiologie. Een wetenschappelijke studie uit 2017 bewees de genetische grondslag bij de pathogenese van zowel non-ischemische gedilateerde cardiomyopathie (DCM) als bij bepaalde subtypes van hartritmestoornissen. Naast een meer accurate diagnose, bleek ook de prognose meer nauwkeurig. Wanneer men vervolgens bij de aangedane families 'cascade genetische testing' verrichtte, werd het mogelijk om verwanten met verhoogd risico vroegtijdig te screenen en zo nodig te behandelen. (Cascade genetische testing is het systematische proces waarbij familieleden van aangedane individuen worden onderzocht op dragerschap.) Indien deze positief testen, worden op hun beurt de volgende lijn biologische verwanten aangeschreven. Waar in dit voorbeeld historisch gezien de morfologie van het hart bepalend was voor de subtypering van DCM, werpen genetische kenmerken zich tegenwoordig op als een belangrijke factor om de verdere subtypering te onderbouwen (32).

Frequente beschavingsziekten

Diabetes mellitus type 2, coronair vaatlijden, hypertriglyceridemie, hypertensie en obesitas zijn vijf frequente redenen voor een consultatie in de huisartspraktijk. De oorzaak van deze aandoeningen wordt in grote mate aan levensstijlfactoren toegeschreven. Maar wat is de genetische bijdrage bij deze patiënten? Een studie die de concordantie tussen de genetische voorspelling voor deze 'Big Five' en de geobserveerde klinische status onderzocht vond een concordantie met 2:1 ratio (33). Dit impliceert dat de pathogenese een sterke genetische achtergrond heeft en niet louter op basis van levensstijl factoren kan worden verklaard. Het bepalen van deze genetische concordantie of discordantie voor een bepaalde aandoening maakte het bovendien ook mogelijk om het beleid te focussen. Zo kan bij een van deze metabole aandoeningen bijvoorbeeld individueel gefocust worden op dieet, lifestyle of medicamenteuze aanpak naargelang de vermoedelijke pathofysiologie bij de individuele patiënt, naargelang de genetische bijdrage en de levensstijlfactoren. Een holistische benadering met de combinatie van familiale anamnese, genetische informatie en klinische parameters vergroot de kans op gezondheidswinst en aangepaste begeleiding van de patiënt binnen zijn bio-psychosociale context (33).

Verdere integratie:

Hierboven werden enkele voorbeelden beschreven waarvoor er reeds praktische integratie bestaat van genetische testen bij de aanpak van bepaalde ziekten. De evolutie bestaat er in dat er elk jaar enkele voorbeelden bijkomen. Op deze manier wordt genetisch en biomoleculair onderzoek steeds meer een onmisbaar onderdeel in de evolutie naar een geneeskunde op maat. Hierbij is het mogelijk om binnen een groep mensen met een welbepaalde ziekte een subgroep te onderscheiden op basis van genotypische en fenotypische kenmerken. Zo wordt niet langer 'de ziekte' maar eerder 'de individuele patiënt met een ziekte' benaderd. Een ander voordeel van deze benadering is dat het, naast haar diagnostische kracht, ook therapeutische toepassingen mogelijk maakte. Medicamenteus bijvoorbeeld, waarbij farmacotherapie op maat wordt ontwikkeld, op basis van het DNA-profiel (farmacogenomica). Naargelang de metabole eigenschappen van de patiënt kan de dosis en het type medicatie, aangepast worden. Dit komt zowel de effectiviteit als de veiligheid ten goede. Het klinkt bijna middeleeuws dat we vandaag voor een bepaalde ziekte bijna al onze patiënten met hetzelfde type medicament en dosis behandelen, op enkele kleine lettertjes na, zoals 'opgepast bij de geriatrische patiënt met gedaalde nierfunctie'.
Een andere toepassing, welke zeer dicht aanleunt bij het preventieve luik, zijn de 'nutrigenomica'. Hierbij wordt op basis van het individueel profiel van de patiënt, de voeding aangepast. Het is meer dan waarschijnlijk dat de volgende generatie huisartsen hiermee rekening zal moeten houden. Een review uit 2013 die het verband tussen genetica en voeding bestudeerde, vond voldoende bewijs om te stellen dat aangepaste voeding een hoeksteen is bij de gedragsveranderingen die gezond ouder worden mogelijk maakt. Hierbij worden niet alleen algemene voeding- en lifestyle aanbevelingen gegeven, maar ook specifieke aanpassingen voor bepaalde genetische profielen met een specifiek type metabolisme (33,34).

Tabel 2: 'Nutrigenomica' bestuderen de gezondheidseffecten bij een gepersonaliseerd dieet.

Table 1. Examples of gene–diet interactions that can be considered to be scientifically valid and have potential benefit.

Gene	Diet component	Phenotype	Nutrigenetic vs standard guidelines
MTHFR	Folic acid	Homocysteine	Reduced homocysteine
MTHFR	Riboflavin	Hypertension	Blood pressure reduction
SOD2	Antioxidants	DNA damage, cancers	Reduced DNA damage and cancer risk
APOA2	Saturated fats	BMI	Increased BMI with high saturated fats
APOE	Dietary lipids, alcohol	LDL cholesterol	Saturated fat and alcohol reduction
CYP1A2	Caffeine	Cardiovascular disease	Reduce caffeine in slow metabolizers to reduce CVD risk
GSTM1, GSTT1	Cruciferous vegetables	DNA damage, cancer	Increased cruciferous reduces DNA damage and cancer risk
GSTM1, GSTT1	Vitamin C intake	Serum ascorbic acid levels	Maintain required levels of ascorbic acid

CVD: Cardiovascular disease; LDL: Low-density lipoprotein.

Loos RJF. From nutrigenomics to personalizing diets: are we ready for precision medicine? Am J Clin Nutr. 2019 Jan 1;109. (35).

Subtypering van polygenetische ziekten:

Vanuit genetisch oogpunt worden ziekten steeds meer opgedeeld in verschillende subgroepen. Bij hartfalen bijvoorbeeld, werden genetische varianten onderzocht en vond men enkele significante puntmutaties met een duidelijke weerslag op de pathogenese en de ziekte ontwikkeling. De auteurs waarschuwden hierbij voor de vaak oppervlakkige benadering van polygenetische ziekten, waarbij deze automatisch als multifactorieel worden beschouwd (36). Het algemene 'polygenetische multifactoriële model'* zou immers doen denken dat 1 gen weinig verschil maakt. Echter, er zijn de laatste jaren verschillende nieuwe zeldzame mutaties ontdekt die een sterke penetrantie vertonen in het ontwikkelen van zogenaamde 'sporadische polygenetische ziekten'. Dit leidde tot het inzicht dat deze ziekten zich in sommige opzichten toch meer als mendeliaanse ziekten gedragen dan werd aangenomen (2,37,38).
Identificatie van de genen die aan de grondslag liggen voor deze chronische ziekten hebben geleid tot de ontwikkeling van kosteneffectieve '1 gen' testen. Deze zouden kunnen gebruikt worden als deel van meervoudige genomische applicaties die zich toespitsen op kritische ziekte pathways en haar relevantie binnen het wijde spectrum van chronische ziekten (39). Deze studies waren tevens de start voor de ontwikkeling van selectiecriteria voor het risicomanagement van chronische ziekten. De bedoeling hiervan is om bij bepaalde chronische ziekten, waarvoor valabele genetische testen bestaan, patiënten te screenen op dragerschap. Patiënten met een positief resultaat zouden volgens hun specifieke ziekte pathway doelgerichter kunnen worden behandeld. PSGT zou hierbij kunnen gebruikt worden als een pre-screeningstool om patiënten te selecteren die in aanmerking komen voor verdere genetische analyse (bv. next generation sequencing). De combinatie van deze technologieën zou niet alleen nieuwe gen loci kunnen identificeren met verhoogde cardio-

metabole risico's, maar tevens meer genetische drivers kunnen blootleggen bij het ontstaan van kanker. PSGT heeft een zeer interessant onderzoeksprofiel, al twijfelen experten aan de klinische toepasbaarheid. In de toekomst zou whole genome sequencing en whole exome sequencing mogelijks een valabeler alternatief voor PSGT worden (2,39). De verzameling van gegevens over de achtergrond van deze (sub)groepen van chronische ziekten kunnen tevens dienen als incentive aan farmaceutische bedrijven om meer doelgerichte behandelingen te ontwikkelen, zoals biologicals. In een volgende fase zou het oorzakelijke gen zelfs kunnen worden behandeld. De CRISPR techniek, kan worden ingezet om het genoom gericht te bewerken. Hier zal in deze scriptie echter niet dieper op ingegaan worden.
Next Generation Sequencing (NGS) biedt niet enkel de mogelijkheid om WGS/WES te doen, maar ook bepalingen van een transcriptoom of zelfs de epigenetische architectuur van een genoom. Identificatie van de genetische variatie kan op die manier gebruikt worden voor de voorspelling van het ziekterisico. Er kan een inschatting gemaakt worden van het risico op bijwerkingen bij bepaalde medicatie of de optimale dosering ervan. NGS heeft de kracht om zich te ontwikkelen tot een hoeksteen van gepersonaliseerde geneeskunde en precisie geneeskunde (40,41). Hierbij wordt heel specifiek ingegrepen op een punt in de pathofysiologische pathway. Een bekend voorbeeld hiervan is het gebruik van de tyrosine kinase inhibitor, Imatinib. Dit heeft de uitkomst voor patiënten met chronische myeloïde leukemie spectaculair verbeterd. Deze meer gerichte methoden zoeken naar alternatieve gerichte oplossingen die niet alleen minder bijwerkingen hebben maar de ziekte eerder oorzakelijk benaderen dan symptomatisch. Het gebruik van algemene behandelingen, zoals het gebruik van cortisone bijvoorbeeld als oplossing voor duizend en één ziekten, is nog wijdverspreid in de geneeskunde.

Complexiteit van het polygenetische multifactoriële model:

Vanuit een genetisch standpunt bekeken, lijken veel chronische ziekten enerzijds verklaard te worden aan de hand van het 'polygenetische multifactoriële model'. Dit veronderstelt een belangrijke invloed van omgevingsfactoren. De geneeskundige focus ligt dan ook op de klassieke medische aanpak inclusief de gekende ziektepreventie strategieën. Anderzijds blijken veel chronische ziekten nu ook verklaard te worden aan de hand van een soort 'som der subtypen' model. Hierbij blijken sommige chronische ziekten het gemeenschappelijk resultaat te zijn van verschillende zeldzamere, soms monogenetische, ziekten.
De genetica van de chronische ziekten vertoont dus typisch een variabele penetrantie van ziekteverwekkende mutaties. Bovendien zijn er vele ziekte geassocieerde polymorfismen, die interageren met verschillende biologische, fysische en sociale factoren.

*De theorie dat polygenetische multifactoriële chronische ziekten worden veroorzaakt door een complexe interactie van meerdere genen en omgevingsfactoren. Zelfs bij het samenspel van slechts een handvol genen en tientallen omgevingsfactoren zou dit reeds een exponentieel aantal mogelijke uitkomsten veronderstellen.

Binnen een holistische benadering van de patiënt is genetica slechts 1 van de vele aspecten om mee rekening te houden. Het betreft een complexe bio-psychosociale en culturele samenhang waarbij genetica slechts 1 van de vele biologische aspecten is. Voor een 'geneeskunde op maat' is er aan vele voorwaarden nog niet voldaan is. Om een dergelijke toekomstvisie mogelijk te maken, moeten er niet alleen op het niveau van de wetenschap en

de gezondheidszorg nog vele stappen worden ondernomen, het is vooralsnog ook wachten op verdere data verzameling en vooral een slimmere verwerking van de gegevens. Waar artsen een 5000 patiëntencontacten per jaar verzamelen, of een 200.000 tal contacten per carrière, kunnen autodidactische artificiële intelligentie systemen een veelvoud hiervan verwerken op dagelijkse basis. Een voorwaarde hiervan is het verzamelen en delen van deze gegevens in beveiligde netwerken. De invoer van onder meer genomische informatie en tientallen persoonlijke parameters moet resulteren in mogelijke uitkomsten met een voorspellende waarde. De suggesties worden voorgelegd aan de clinicus ter interpretatie en zijn feedback kan dienen ter correctie van het systeem. Huisarts zijn, wordt meer dan ooit teamwork waarbij informatie delen en communiceren van cruciaal belang is.

4.4 Genetica met het oog op preventie

Naast algemene preventiemaatregelen op maatschappelijk niveau, zoals het verspreiden van algemene gezondheidsinformatie en het veiligstellen van een gezond milieu, zou ook de eerste lijn een belangrijk deel van de gezondheidspromotie (of ziektepreventie) op zich moeten nemen. In huisartsenpraktijken gebeurt dit reeds regelmatig doch onvoldoende systematisch. Typische voorbeelden hiervan zijn, rookstop begeleiding ter preventie van een longziekte, het geven van lifestyle adviezen of een medicamenteuze behandeling ter preventie van hart- en vaatziekten. Deze maatregelen hebben niet alleen vele gezonde levensjaren toegevoegd maar bleken ook nog eens kosteneffectief door het verkorten van de ziektejaren. Mensen die aan preventie doen worden later ziek en kennen minder zieke jaren vooraleer ze sterven. De zogenaamde compressie van de morbiditeit.
Uit onderzoek blijkt helaas dat hier nog onvoldoende middelen voor worden aangewend. In het Verenigd koningkrijk bijvoorbeeld gaat slechts 5% van alle onderzoeksfondsen naar preventie (42). Doordat onderzoeksfocus nog steeds in hoofdzaak op diagnose en behandeling ligt is er nog steeds een verstoorde balans (42). Om onze gezondheidszorg betaalbaar te houden, zal een correctie van deze balans nodig zijn.
Naast meer onderzoek inzake preventie, is het ook noodzakelijk dat de verschillende bestaande preventiesystemen verder geintegreerd worden in de 1^{e} lijn. Een jaarlijkse gezondheidscontrole bij de huisarts met het oog op die preventie dient nog verder gestimuleerd te worden. Huisartsen geven aan dat hier vaak onvoldoende tijd wordt aan besteed binnen een consult naar aanleiding van een klacht. Zo een aangemoedigd ‘controle en preventie’ consult werd bij de tandarts reeds gekoppeld aan terugbetalingmodaliteiten.

Een verdere ontwikkeling van ‘preventiesystemen op maat’, met onder meer genetische testen uit preventief oogpunt, wordt pas in een 2^{e} tijd overwogen. De ‘preventieve’ genetische testen die vandaag wel reeds systematisch worden uitgevoerd zijn de testen aangewend voor populatiescreening (zie p 22., hielprik) en bij cascade screening van familieleden van aangedane verwanten.

4.4.1 Een gezonde levensstijl ter preventie van chronische ziekten

Het is een algemeen aanvaard principe in de geneeskunde dat een gezonde levensstijl de hoeksteen vormt voor de preventie van chronische ziekten. Het aantal studies over de invloed van lifestyle op het ontwikkelen van chronische ziekten zijn dan ook talrijk. Hieronder worden enkele studies weergegeven die dit principe staven in cijfers. De EPIC-studie, die 23.000 personen gemiddeld acht jaar lang volgde, ontdekte dat mensen die zich hielden aan vier eenvoudige zaken, (niet roken, 3,5u per week sporten, een gezond voedingspatroon en geen overgewicht) 93% minder kans hadden op diabetes, 81% minder kans hadden op een hartaanval, 50% minder kans op een beroerte en 36% minder kans op kanker in vergelijking met de mensen die dit niet deden (43,44). De NHIANES3 studie, die meer dan 16.000 personen gedurende 18 jaar volgde, toonde aan dat mensen die gezond leefden (niet roken, gezond eten, genoeg bewegen en matig alcoholgebruik) 63% minder kans hadden om te sterven (45). De INTERHEART studie vervolgens concludeerde dat levensstijl factoren minstens voor 90 percent van de hartinfarcten verantwoordelijk zijn. Deze keer werden 30.000 mensen onderzocht (46). Ten slotte publiceerde het tijdschrift JAMA enkele jaren geleden het resultaat van een studie die 81.000 vrouwen gedurende 26 jaar volgde. De vrouwen die geen overgewicht hadden, niet rookten, regelmatig sportten en gezond aten, bleken 92% minder kans te hebben op een hartaanval dan degene die dit niet deden (47).

4.4.2 Populatie screening:

Voorwaarden voor populatie screening:

Wanneer men een populatie wil screenen op genetische varianten moet er aan enkele voorwaarden worden voldaan. Ten eerste is er de noodzaak van bestaande, betrouwbare en valabele genetische testen. In het kader van populatiescreening betreffen dit voornamelijk paneltests van een select groepje genen met een interessant frequentie penetrantie profiel. Een tweede voorwaarde is de klinische relevantie. Er moet een gezondheidsvoordeel zijn voor de patiënt. Ten derde is er de kosteneffectiviteit, waarbij het zowel financieel als praktisch te organiseren valt binnenin de reële context van een gezondheidssysteem (48).

Genetische screening door commerciële bedrijven:

De commerciële genetische screening wordt in het algemeen als prematuur beschouwd. Er worden veel metingen gedaan zonder de betekenis te kennen. In de VS werd een federaal agentschap opgericht met als specifieke taak om screeningsprogramma's op te zetten en deze te coördineren in lijn met de evolutie van de industrie (49). Dit om een verdere wildgroei te beperken en tevens als een soort gatekeeper functie om alles in goede banen te leiden. De gezondheidsbeïnvloeding is in de VS groter door de commerciële bedrijven dan door de gezondheidszorg zelf. Er is op maatschappelijk vlak meer regulatie nodig. Gezondheidsbeoefenaars zullen dit pas met succes kunnen overwinnen als wetenschappers er in slagen de kloof te dichten tussen de data en de betekenis ervan. De Amerikaanse hoge

raad van de menselijke genetica heeft met klem aangedrongen op meer research opdat correct medisch advies inzake de interpretatie van persoonlijke genetica kan worden gegeven. Ze stellen dat de medische wereld achterloopt op de recente genetische revolutie in biotechnologie en informatica (48,49). Biodatabanken bevatten reeds gigantische hoeveelheden gegevens doch de interpretatie ervan is slechts fragmentarisch. Adequate kennis en begrip zijn noodzakelijk voor een onderbouwde geïnformeerde toestemming, publieke aanvaardbaarheid en om uiteindelijk succesvolle screeningsprogramma's op te zetten (49).

Populatie screening in Vlaanderen:

Wat de publieke genetische screening in Vlaanderen betreft, hierbij worden vandaag 11 aangeboren metabole ziekten opgespoord door middel van de hielprik. Het gaat over fenylketonurie (PKU), hypothyreoïdie, bijnierschorshyperplasie, biotinidasedeficiëntie, mediumchain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie(MCAD), multipele acyl-CoA dehydrogenasedeficiëntie (MAD), isovaleriaanacidemie (IVA), propionacidemie (PA), methylmalonacidemie(MMA), maple syrup urine ziekte (MSUD) en glutaaracidemie (GA) (50). Ondertussen is er voldoende evidentie om deze lijst te herzien en uit te breiden. In Nederland worden momenteel 19 stofwisselingsziekten via de hielprik onderzocht, waaronder ook mucoviscidose, galactosemie en sikkelcelziekte (51). Ondertussen wordt er ook geijverd voor andere aangeboren aandoeningen, zoals de ziekte van Pompe en Duchenne spierdystrofie.
Enkele case studies bewezen de kosten effectiviteit voor het screenen van pasgeborenen op mucoviscidose, congenitale adrenale hyperplasie, erfelijke haemochromatosis (HFE), fragile X syndrome, Factor V Leiden and sommige andere erfelijke trombofiliën (48).
Deze wetenschappelijke informatie in beschouwing genomen lijkt het alsof de aangeboden populatiescreening in België met amper 11 testen reeds enige tijd achter loopt. Naast het idee dat de implementatie van een screeningsproces een middelen- en tijdsrovend proces kan zijn, blijkt bij nazicht van de literatuur tevens dat deze implementatie sterker afhankelijk is van het politieke systeem, de technologische capaciteit en de lobby dan door de eigenlijke wetenschappelijke evidentie (48).
Ondertussen is het politieke systeem er in Vlaanderen bijvoorbeeld in geslaagd om een akkoord te maken met de federale overheid om de genetische aspecten binnen de neonatale screening naar mucoviscidose op punt te stellen en op te starten. Vervolgens keurde het Vlaams Parlement de resolutie betreffende het invoeren van neonatale screening op mucoviscidose (Parl.St. Vl.Parl. 2016-17, nr. 972/3) goed, om binnenkort effectief te starten met het neonataal opsporen van mucoviscidose. Hoogstwaarschijnlijk zal dit gebeuren door middel van DNA-analyse als tweede test in een getrapte screening (9). Verder wordt ook de mogelijkheid onderzocht of het haalbaar is om andere proefprojecten op te starten, te beginnen met dragerschapsscreening (9). Dit houdt rekening met het recent advies van de hoge gezondheidsraad en de eventuele initiatieven die de centra menselijke erfelijkheid hierrond zelf plannen. De overheid nam nog geen beslissing over haar rol om zelf bevolkingsonderzoek te organiseren of te financieren. Mogelijkheden zijn, om het te implementeren in de reguliere gezondheidszorg op vraag of het over te laten aan privé-initiatief. De uitvoering ervan is tevens onder voorbehoud, indien blijkt dat genetisch screenen, al dan niet naar dragerschap, volmondig zinvol en verantwoord zou blijken.

In tussentijd ontwikkelen de acht Belgische genetische centra op dit moment een test, specifiek op maat van de populatie in België. Dit geeft ook hoop voor enkele andere hoog frequente penetrante genen op verdere implementatie. De voornaamste kanshebbers zijn BRCA, colorectale en andere oncogenen en een panel genen bij neurodegeneratieve ziekten (50). Het ziet er in elk geval naar uit dat de populatiescreening in de toekomst uitgebreider wordt dan de huidige 11 testen.
Een andere vorm van populatiescreening die momenteel word aangeboden is de NIPT test. De federale overheid besliste om de NIPT-test voor alle zwangere vrouwen terug te betalen via het RIZIV. Deelname is niet verplicht maar geschiedt op wens van de patiënt. Andere prenatale genetische testen worden aangeboden door internationale spelers, al worden deze niet standaard aanbevolen omwille van problemen met hun betrouwbaarheid.

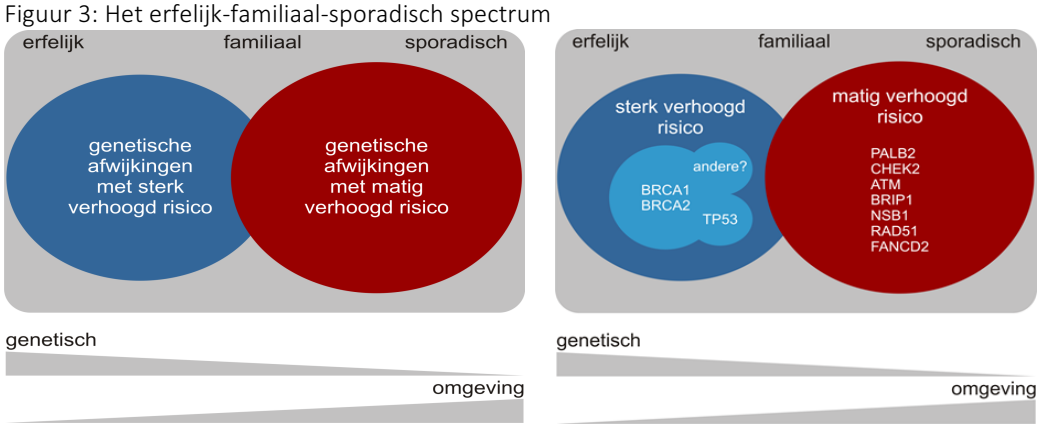
Genetische populatiescreening naar frequente multifactoriële aandoeningen:

Wat de populatiescreening naar dragerschap voor vatbaarheidsgenen van frequente multifactoriële chronische ziekten betreft, hiervoor is er in de nabije toekomst geen plaats. Nochtans zijn er voorstanders voor systematische dragerschapsscreening voor ziekten zoals diabetes type 1, de ziekte van Alzheimer, autisme en plotse dood (48). Het addagio bij echte multifactoriële aandoeningen blijft het vooralsnog dat dit een (te) moeilijk en complex vraagstuk is en dat er onvoldoende bewijs is voor de mogelijke voordelen te laten opwegen tegen de nadelen (52). Zowel meer studies over de interpretatie van gensequenties zijn nodig, alsook een sterkere analytische kracht met betrouwbaardere algoritmes. In dat opzicht blijkt het, met het verstrijken van de tijd en het verder verzamelen van big data, ook moeilijk om nog het overzicht te bewaren. Het toekomstbeeld van een volledige genoomanalyse op populatieniveau zal de eerste jaren niet bereikt worden. Los van de wetenschappelijke onzekerheid is heersen er tevens een resem ethische bezwaren.
De registratie van klinische diagnoses en lifestyle factoren, waarbij gecomputeriseerde algoritmes op basis van Artificiële Intelligentie (AI), artsen suggesties kunnen geven over mogelijke risico's, diagnoses en preventiestrategiën voor het specifieke ingegeven individu, is nog in volle ontwikkeling. Dit zal pas mogelijk worden wanneer voldoende gegevens over het genoom van een individu en gecodeerde gegevens over familiale voorgeschiedenis, parameters, diagnoses en symptomen worden verzameld en wanneer krachtige 'self learning' AI deze data met precisie kan analyseren. Met elke transactie die plaatsvindt, wordt de voorspellende waarde immers groter. Voorlopig zijn zowel te weinig inputgegevens als valabele interpreterende algoritmes om zinvolle voorspellingen te kunnen doen. Voor sommige ziekten (cfr. Infra) zijn er, in afwachting van populatie screening, wel enkele escaperoutes in stelling gebracht. Er gebeurt casescreening, voornamelijk bij een aantal oncologische, cardiometabole en neurodegeneratieve aandoeningen. Er gebeurt cascadescreening bij hoog risico populaties.

4.5 Het genetisch landschap in Vlaanderen

Het huidig mandaat van de huisarts in Vlaanderen inzake genetica is tweeledig. Enerzijds wordt een triage functie verwacht. Wanneer de huisarts een ziekte vaststelt, waarvan een belangrijke genetische component wordt vermoed, dient deze te worden verwezen naar een centrum voor medische genetica. Anderzijds staat de huisarts ideaal gepositioneerd voor de opvolging en de begeleiding van patiënten die reeds binnen een genetisch centrum gekend zijn. Niet zozeer voor de genetisch-technische consultaties, wel voor de integratie hiervan binnen een holistische benadering van de patiënt (53). Volgens huisartsengroepering Domus Medica beschikt de huisarts hierbij over enkele troeven gezien de unieke, vertrouwde relatie met de individuele patiënt. Aangezien de huisarts ook vaak zorgt voor verschillende generaties van eenzelfde familie is hij hierdoor goed geplaatst om genetische aandoeningen te kunnen opsporen. De huisarts heeft eenvoudige toegang tot een (familiale) anamnese en een klinisch onderzoek, wat in vele gevallen de basisinformatie verschaft voor het vermoeden van een genetische aandoening (53). Hierna kan worden verwezen.
De aandoeningen waarvoor je in Vlaanderen naar een genetische centrum kan verwijzen zijn heel divers: erfelijke kankersyndromen, erfelijke bindweefselaandoeningen, erfelijke hartaandoeningen, familiale hypercholesterolemie en familiale hyperthermie (54).
Afhankelijk van het type aandoening, de presentatie en de familiale anamnese wordt de patiënt gescreend voor het dragerschap op een aantal genen. Voorbeelden van vaak gebruikte panels die worden onderzocht zijn de volgende: primaire immunodeficiënties: 84 genen, epilepsie: 1109 genen, neuromusculaire aandoeningen: 142 genen, retinale dystrofieën: 259 genen, aandoeningen van de seksuele differentiatie: 79 genen, cardiomyopathieën: 167 genen en congenitale hartafwijkingen: 471 genen (54).
Bij het familiaal voorkomen van borst- en eierstokkankers worden volgende indicaties gehanteerd voor erfelijkheidsadvies en moleculair onderzoek: 3 verwanten met borst- of ovariumcarcinoom, 2 verwanten met borst- of ovariumcarcinoom, gemiddelde leeftijd bij diagnose <50 jaar, 2 primaire tumoren bij een patiënte, gemiddelde leeftijd bij diagnose <50 jaar, 1 patiënte: jonge leeftijd bij diagnose (<35 jaar), triple negatieve tumor bij een jonge patiënte (<40 jaar), alle mannelijke patiënten. Uitzonderlijke niet medische indicaties zijn: een sterke ongerustheid over het borstkankerrisico en het overwegen van preventieve heelkunde (55).

Figuur 3: Het erfelijk-familiaal-sporadisch spectrum



Poppe B, Opvolging en beleid bij familiale voorgeschiedenis van borst- ovariumcarcinoom en BRCA mutatie dragers. Centrum medische genetica Universiteit Gent. (55).

Tegenwoordig worden ook veel genetische tests aangeboden door medische labo's die niet direct aan genetica centra verbonden zijn. Waarom als huisarts niet zelf testen aanvragen via een extern labo? Next generation sequencing is immers goedkoop genoeg geworden voor toepassing op grotere schaal in de gezondheidszorg en wordt niet enkel op universitair niveau toegepast. Een eerste bedenking hiervoor is dat bij vele van de testen de analytische validiteit nog onbekend is omdat de technische platformen nog niet stabiel zijn en de data interpretatie capaciteit nog onderontwikkeld is. Een tweede bedenking is de klinische validiteit. De meeste klinische ervaring met NGS werd opgebouwd bij populaties met een hoge a priori kans voor genetische etiologie (39,56). Ook de kwaliteit van de genetische counseling door huisartsen is twijfelachtig. De literatuur toont hierover in elk geval enige tekortkomingen. Enerzijds is er onvoldoende scholing. Meer genetica in de basisopleiding is nodig om de gepaste kennis en vaardigheden, die vereist zijn voor genetische counseling, te ontwikkelen. Anderzijds is er onvoldoende structurele ondersteuning op het werkveld (9,56). Hiervoor zijn evenwel medische applicaties in ontwikkeling, die via het medische programma de artsen zouden kunnen assisteren. Daarenboven dienen er nog multidisciplinair afspraken gemaakt te worden tussen de verschillende actoren (genetische centra, genetische counselors, huisartsen, specialisten, etc.), over de verdeling van het mandaat. Verschillende aanbevelingen zijn het erover eens dat huisartsen in de eerste plaats moeten worden voorbereid op het uitvoeren van een kwalitatieve triage- en opvolgingsfunctie, alsook het ondersteunen van gezondheidspromotie op maat van de patiënt (53,57,9,51). Wat de counseling betreft is hier nog onduidelijkheid over. Een interventie studie, die huisartsen een opleiding van 6 uur aanbood, toonde een significante toename van de kennis en vaardigheden voor het behandelen van genetische counseling in hun praktijk. Tevens rapporteerden de huisartsen een hoge tevredenheid. Ze gaven wel aan nood te hebben aan meer systematische ondersteuning om genetische counseling in praktijk om te zetten (58). Een andere conclusie is dat het apparaat voor genetische counseling onvoldoende is ontwikkeld (59,60). In elk geval moet het apparaat voor genetische counseling drastisch worden versterkt. Er is nood aan zowel de opleiding van meer genetische experten, als aan een verhoogde genetische achtergrond bij basisartsen en huisartsen. De laatstgenoemden zouden een grotere rol moeten spelen in de pre test fase waar de experten het in de post test fase van specifieke aangedane gevallen overnemen. De markt van de genetische analysen groeit zo snel dat de medische wereld nauwelijks kan volgen. Daarnaast is ook de genetische scholing onvoldoende in het algemeen. Kennisgeving in gemeenschappen en op scholen is noodzakelijk.

4.6 Praktisch overzicht voor de huisarts:

Genetica is een moeilijke zijsprong voor de huisarts in Vlaanderen. Van de huisarts kan niet verwacht worden dat hij elk van deze zeldzame aandoeningen kan diagnosticeren, maar wel dat hij de mogelijkheid van een genetische aandoening tijdig in overweging zal nemen. (53,57,61). Genetische testen zijn op heden weinig ingeburgerd in onze routine klinische praktijk. Sporadisch is er een aanraking bijvoorbeeld in het kader van een NIPT-test of bij het voorkomen van een familiale kanker. Om een doorgedreven integratie van genetische testen

in te voeren in de 1e lijn is er in de eerste plaats nog verder onderzoek nodig om de bewijskracht te verhogen. Onderstaande tabel probeert weer te geven voor welke pathologie reeds een goede bewijskracht en integratie bestaat. Het betreft voornamelijk kankers en andere aandoeningen met een sterke genetische achtergrond. Voor vele alledaagse, multifactoriële ziekten is de betekenis van genetische testen nog onzeker. Onderaan staan enkele aandoeningen voor welke genetische verbanden werden aangetoond maar nog geen plaats kennen voor integratie in de routine klinische praktijk. Voor alle patiënten geldt dat een doorgedreven systematische familiale anamnese een krachtig en waardevol screenings instrument blijft. Wanneer hierbij specifieke afwijkingen aan het licht komen kan in sommige gevallen een verder genetisch onderzoek nuttig zijn. Niet alleen in het doorverwijzings- en diagnostisch proces maar ook nadien, als de diagnose van een genetische aandoening gesteld is, kan de huisarts een cruciale rol spelen in het begeleiden van het individu en de familie (53).

	Klinische kenmerken		**Genetische achtergrond**
Familiale darmkankers -(HNPCC of syndroom van Lynch)	1e/2e graadsverwanten met (darm)tumoren, op jonge leeftijd		MSH2, MLH1, MSH6, PMS2 (3 tot 4% van de dikkedarmkankers)
-Familiale Adenomateuze Polyposis (FAP)	Polyposis, 1e/2e graadsverwanten met darmtumoren op jonge leeftijd,		APC (1% van de darmkankers)
Familiale borst- en ovariumkankers	1e/2e graadsverwanten met borst-/ ovariumkanker, op jonge leeftijd		BRCA1, BRCA 2 RAD51C/ RAD51D/ BRIP1/ PALB2
Familiale Hypercholesterolemie	Ernstige dyslipidemiën, familiale cardio-vasculaire events op jonge leeftijd, peesxanthomen of arcus lipoides, DLCN-score 5<		LDLR-gen (90%), APOB-gen, het APOE-gen, het PCSK-9 gen (Prevalentie FH: 1/200 tot 1/350)
Hereditaire Hemochromatose	Herhaaldelijke verhoogde ferritine/transferrin saturatie waarden, bewezen HH in eerstegraads verwant, onverklaarde leverstoornissen/cardiomyopathie		HFE
Neurofibromatose	Café au lait vlekken, vlekken thv liesplooien,neurofibromen (NF1) Tinnitis/Progressieve doofheid en evenwichtsstoornissen, vestibulaire schwannomen (NF2)		NF1, NF2
Hereditaire Trombofilie	VTE of longembolie, aangedane eerstegraads verwanten		Leiden, Proteïne C/S deficiëntie, proteïne C resistentie
Haemoglobinopathiën	Etniciteit (Zuid Europa, Afrika,..), Hemoglobine, ijzerwaarden,		HBA1/HBA2, HBB (partners van

	hypersplenisme, groeiachterstand, bleekheid, geelzucht,..		heterozygoten kunnen getest worden bij kinderwens)
Bindweefselaandoeningen Ehlers-Danlos	Laxiteit van huid/gewrichten, (sub)luxaties, slechte wondheling, juveniele osteoarthritis, scoliose, aortadissectie,..		ADAMTS2, COL1A1, COL1A2,.. 19 genen met verschillende klinische presentaties
Hartaandoeningen -Cardiomyopathieën (hypertrofische- [HCM], gedilateerde- [DCM], Aritmogene rechter ventrikel cardiomyopthatie[ARVCM]) -Chanellopathieën (lang QT syndroom [LQTS])	1e graadsverwanten, familiaal voorkomen van plotste dood, cardiomyopathie, aangeboren hartafwijkingen, specifieke ECG afwijkingen, vermoeden van Marfan syndroom		
Gehoorsverlies	Gehoorsverlies zonder bekende oorzaak, kinderen onder de 6 jaar		Panel van autosomale en X-gebonden genen
Maligne Melanoom	Verdachte huidvlek, aangedane eerstegraads verwant, huid verbrand in kinderjaren, branden boven bruinen, hoge expositie, lentigo solaris vlekken, andere huidkankers, huidtype 1 of 2.		CDKN2A and CDK4

Voorbeelden van geïntegreerde genetische testen. (59,62,63,64)

Bij het beschouwen van dit overzicht valt op dat de ziekten waar genetische testen in de klinische praktijk gebruikt worden voornamelijk kanker en enkele typische erfelijke ziekten betreft. Voor de grote groep algemene beschavingsziekten, de vele cardio-metabole, inflammatoire en psychiatrische aandoeningen is er dan wel meer en meer bewijs voor een genetische link of achtergrond maar (gezien de complexiteit) onvoldoende bruikbaarheid om ook bij deze aandoeningen reeds genetische testen in de klinische praktijk te gaan gebruiken, noch voor diagnose, behandeling en prognose, noch voor risico predictie.
Voor de ziekte van Parkison, Alzheimer dementie, ADHD, epilepsie, enkele nieraandoeningen en urinewegafwijkingen is er volgens de huidige richtlijnen van huisartsenverenigingen NHG en Domus medica bij sommige patiënten sprake van een genetische achtergrond bij het ontstaan van deze aandoeningen. Er is evenwel geen standaard aanbeveling om zelf genetische testen aan te vragen. Bij het vermoeden van een belangrijke erfelijke achtergrond of bij een familiaal voorkomen wordt geadviseerd te verwijzen naar een gespecialiseerde afdeling. Steeds terugkerende argumenten voor de huisarts voor het staven van een erfelijk vermoeden zijn: een atypisch of ernstig verloop van de aandoening, therapieresistentie, het vaststellen op jonge leeftijd, een familiaal voorkomen, bepaalde verwante comorbiditeiten, dysmorfie en inteelt (53,61,62,65).

4.6 Ethische beschouwingen

4.6.1 Privacy:

In 2008 werd de GINA wetgeving gestemd. Deze 'Genetic Information Non discrimination Act' houdt in dat er geen discriminatie mag zijn op basis van genetische achtergrond.
De nood voor een dergelijke wet komt voort uit het feit dat een belangrijk deel van de genetische vooruitgang geboekt wordt dankzij het verzamelen van grote hoeveelheden gegevens. Genetische gegevens, maar ook andere persoonlijke gegevens en algemene gezondheidsinformatie. Bovendien is het van cruciaal belang dat een vlotte uitwisseling van deze gegevens mogelijk is. Genetische gegevens houden niet alleen een privacyrisico in voor de individuele patiënt, maar ook voor zijn of haar familie (66). Ook spelers met commerciële belangen azen op deze gegevens. Bescherming van de privacy is al vaak een rem geweest in de voortgang van het wetenschappelijk onderzoek. Gelukkig werden de laatste jaren specifieke technieken ontwikkeld ter bescherming van menselijke genetische privacy met onder meer protocollen van gecontroleerde toegang, een systeem van differentiële privacy en het gebruik van crypto grafische beschrijvingen (66). Sinds 2018 is de GDPR (General Data Protection Regulation) wetgeving van kracht in Europa.

Wat moet gebeuren met de informatie die we misschien niet willen weten? Wat doen we met al die informatie waarvan we niet met zekerheid weten ze te interpreteren? (52)
KCE beveelt een degelijke pre-counseling aan met een sterk informed consent. Het is belangrijk dat de patiënt vooraf de risico's en mogelijkheden een genetische test kan inschatten. In het geval van een HGS is het belangrijk de impact van mogelijke 'onverwachte resultaten' vooraf te bespreken.

4.6.2 Individuele keuzevrijheid

Is het onethisch om mensen te belasten met hun erfelijke materiaal of is het onethisch om het niet te doen terwijl dit gezondheidswinst kan opleveren? Dit laatste deel wordt een mogelijk kantelpunt in de hele ethische discussie over genetisch testen. Het is aan de genetica als wetenschap om dit te bewijzen. Eens de voordelen van gezondheidswinst opwegen tegen de nadelen kan genetica een cruciale meerwaarde betekenen voor het leveren van een geneeskunde op maat. Echter, op heden wegen de psychologische en economische lasten van genetische testen nog zwaar. Bovendien rijst de vraag of, zelfs wanneer er voldoende evidentie bestaat voor het aanbieden van meer genetische testen, patiënten een vrije keuze kunnen maken om dit te doen. Wordt dit aangeboden als een automatische bevolkingsscreening zoals de hielprik, als een aanbevolen onderzoek zoals bij darmkankerpreventie, of zal dit op vraag van de patiënt gebeuren, en zo ja tegen welke prijs?

5) Discussie:

Het monogenetisch - polygenetisch spectrum:

Algemeen kan gesteld worden dat verschillende genen combinaties aanleiding geven tot een specifieke pathologie, met een variabele rol voor omgevingsfactoren en levensstijl. Dit betreft een wijd spectrum van langs de ene kant hoog penetrante monogenetische aandoeningen en aan de andere kant polygenetische multifactoriële aandoeningen.
Het verband tussen sommige ziekten en bepaalde genmutaties werd de afgelopen decennia in talloze genetische studies aangetoond voor beide categoriën. Bovendien heeft genetisch-moleculair onderzoek bijkomend inzicht verschaft in pathofysiologische processen. Voor sommige aandoeningen werd zelfs een oorzakelijk verband aangetoond. Dit bleek voornamelijk voor monogenetische ziekten of specifieke subtypes van chronische ziekten, waarbij een foutieve genetische code de rechtstreekse aanleiding was voor de ziekteontwikkeling. Echter, voor polygenetische multifactoriële ziekten bleek de link tussen genetica, omgevingsfactoren en ziekte dan weer veel complexer. Het is mede door deze complexiteit dat de bruikbaarheid van een groot aantal genetische testen momenteel eerder laag is.

Integratie Biotechnologie-Informatica-Geneeskunde:

Voor individuele, eerder zeldzame, vaak monogenetische ziekten waren de wetenschappelijke studies over genetische testen eerder verhelderend. In tegenstelling tot dit microniveau, blijken de studies met een bredere focus veel moeilijker interpreteerbaar. Op dit macroniveau blijkt er een gebrek aan overzicht van alle gegevens, laat staan de betekenis ervan. Biodatabanken met AI analyse worden vaak als de oplossing vermeld om deze verbanden tussen genetica, omgevingsfactoren en ziekten te ontrafelen. Medische programma's moeten gecodeerde klinische risicofactoren, parameters en mogelijke uitkomsten linken. Bij deze complexe interactie, wordt genetische informatie stillaan een onmisbare pijler. Slimme software zou bij deze een ondersteuning kunnen zijn voor de arts om een minder voor de hand liggende diagnose te stellen.
Om genetica succesvol te incorporeren in de klinische praktijk is het noodzakelijk om enerzijds een aangepaste pre-test screening en anderzijds zowel pre als post test counseling te voorzien. Hiervoor zijn nog grote investeringen nodig, naast onder meer verder wetenschappelijk onderzoek, ook voor de introductie van protocollen, in de opleiding van artsen en de installatie van valide ondersteunende software. Voor een succesvolle implementatie zal er een collaboratieve inspanning nodig zijn van alle betrokken partijen, gaande van artsen en gezondheidsmedewerkers tot politici, verzekeraars, ethische comités en de patiënten zelf. Vooralsnog is de kloof tussen de explosie van genetische data en de gebrekkige interpretatie ervan een rem op de praktische uitwerking, in het bijzonder voor frequente multifactoriële aandoeningen. Desondanks wordt een aanzienlijke versterking van de genetische achtergrond van de huisarts in Vlaanderen, sterk aanbevolen. Ten eerste zal er meer confrontatie zijn dankzij het stijgend aantal toepassingen, zelfs al situeren deze zich voornamelijk in de 2^{e} lijn. Ten tweede zullen bijvoorbeeld ook farmacogenomica, nutrigenetica en direct-to-consumer testen meer ingeburgerd geraken.

Een groeiende markt, ook voor preventie:

Genetische testen hebben reeds bewezen waardevol te zijn bij diagnose, behandeling en prognose. Op termijn zullen ze onmisbaar worden om aan individuele preventie te doen. Om deze preventie op maat te bereiken, zal vooreerst een verdere implementatie van de genetica in de klinische praktijk nodig zijn. In afwachting van deze ontwikkeling dienen de algemene, primaire en secundaire preventie strategieën te worden versterkt. De screening naar genetische afwijkingen is het laatste decennium alvast geëxplodeerd. Het betreft zowel omvangrijkere genetische panels voor populatie screening als meer case- en cascadescreening. Het ziet er naar uit dat, eens het maatschappelijk draagvlak is gecreëerd, het aantal testen alleen maar verder zal uitbreiden.

Beperkingen van het onderzoek:

Deze literatuurstudie is er in geslaagd een overzicht te geven van het gebruik van genetische analysen anno 2018, vanuit huisartsgeneeskundig oogpunt. Deze werden uitgebreid besproken in de resultaten. Het is belangrijk te vermelden dat er slechts een beperkte hoeveelheid literatuur werd gevonden over deze concrete situatie in de huisartspraktijk in Vlaanderen. Er werden meerdere buitenlandse studies gebruikt, waarvan de vertaling naar de Vlaamse huisartspraktijk niet steeds toepasbaar is. Een ander gevolg van het beperkte gebruik in de huisartspraktijk is dat vele resultaten zich eerder binnen de 2^{e} lijn situeren. Er heerst een indirecte betrokkenheid. Deze twee tekortkomingen werden deels opgevangen dankzij het initieel schetsen van de bredere context (4.1-4.2) en het vervolgens vertalen van de bestaande mogelijkheden (4.3-4.4) naar de reële setting in Vlaanderen (4.5). Er werd uitgebreid aandacht besteed aan het formuleren van een toekomstvisie (4.5-5). Het is essentieel dat de resultaten steeds worden gelezen binnen haar context. Wat is de werkelijke waarde van het resultaat? Wat betekent dit voor mijn situatie? Wat is de achterliggende motivatie van de auteur? Spelen er commerciële of politieke belangen?

Omwille van de complexiteit bij de interpretaties van de genetische testen en het vaak voorwaardelijke karakter is het van belang de resultaten te nuanceren, zowel in de bredere klinische context en als binnen het maatschappelijke zorgkader. Een groot deel van de gebruikte studies beschrijven statistische verbanden en bouwen interpretaties op basis van kansberekening. Een kritische houding is dan ook aangewezen bij het beschouwen van deze resultaten. Vooreerst moet de huisarts zich steeds afvragen of de bekomen resultaten relevant en vertaalbaar zijn naar de concrete situatie van de eigen praktijk en de individuele patiënt. Daarenboven blijft het, los van de potentiële wetenschappelijke meerwaarde van een genetische test, steeds de vraag of dit ethisch verantwoord is binnen ons maatschappelijk kader en in hoeverre de patiënt dit wenst. De gevolgen zijn immers niet altijd op voorhand in te schatten. Ten slotte is er ook nood aan meer fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. Er worden veel hypotheses opgesteld waarvoor de bewijskracht, alhoewel groeiende, noch steeds ontoereikend is.
In tegenstelling tot de bewezen meerwaarde van genetische testen bij de benadering van genetische syndromen en familiale kankers, is er voor de meeste frequent voorkomende aandoeningen op heden nog steeds meer onderzoek en vooruitgang is nodig om de potentiële voordelen van genetisch onderzoek te laten doorwegen op huidige nadelen.

6) Besluit:

Het gebruik van genetische testen voor preventie in de 1e lijn is, zeker in Vlaanderen, beperkt. Historisch gezien worden eerder klinische resultaten of technische onderzoeken gebruikt. Genetica is een jongere tak van de geneeskunde die nog relatief ondervertegenwoordigd is. Desondanks zijn reeds een reeks genetische testen succesvol geïncorporeerd in de medische praktijk. Het betreft voornamelijk testen voor specifieke oncologische, neurologische en cardiologische aandoeningen. Enkele voorbeelden zijn familiale vormen van kanker, bindweefselziekten, epilepsie, cardiomyopathie, hypercholesterolemie en hemochromatose. De grote meerderheid van deze testen worden aangevraagd via een gespecialiseerd 2e lijns- of genetisch centrum, niet via de huisarts. Het is wel belangrijk dat de huisarts voldoende genetische achtergrond bezit om succesvol te verwijzen. Voor de grote groep van frequente aandoeningen zijn genetische testen op heden niet zinvol. Er is onvoldoende bewijs dat de mogelijke voordelen van een statistische risico-predictie bij een multifactoriële polygenetische aandoening opweegt tegen de potentiële nadelen. Verder onderzoek en een groeiende kennis, zal niet alleen de diagnostische en therapeutische mogelijkheden, maar ook de preventiemogelijkheden doen toenemen. Genetische identificatie heeft de kracht om een preventie op maat te voorzien. Hoewel hiervoor elke dag kleine stapjes gezet worden, is de weg nog steeds lang.

7) Referenties:

1. Cassiman JJ, De Genetische Revolutie, Luster; 2012.

2. Kotze MJ, Lückhoff HK, Peeters AV, Baatjes K, Schoeman M et al; Genomic medicine and risk prediction across the disease spectrum. Crit Rev Clin Lab Sci. 2015; 52(3):120-37.

3. Covolo L, Rubinelli S, Ceretti E, Gelatti U. Direct-to-Consumer Genetic Testing: A Systematic Review.
J Med Internet Res. 2015 Dec 14;17(12):e279. doi: 10.2196/jmir.4378. Internet-Based

4. Tandy-Connor S, Guiltinan J, Krempely K, LaDuca H, Reineke P , Gutierrez S, Gray P, Tippin Davis B. False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation testing for appropriate patient care. Genet Med. 2018 Dec; 20(12):1515-1521. doi: 10.1038/gim.2018.38. Epub 2018 Mar 22.

5. Bates M. Direct-To-Consumer Genetic Testing: Is the Public Ready for Simple, At-Home DNA Tests to Detect Disease Risk? IEEE Pulse. 2018 Nov-Dec;9(6):11-14. doi: 10.1109/MPUL.2018.2869315.

6. Stoeklé HC, Mamzer-Bruneel MF, Vogt G, Hervé C. 23andMe: a new two-sided data-banking market model. BMC Med Ethics. 2016 Mar 31;17:19. doi: 10.1186/s12910-016-0101-9.

7. Deb. L. Few direct-to-consumer test users receive genetic counseling: More consumers discuss results with primary care physicians. Am J Med Genet A. 2017 Sep;173(9):2304-2305. doi: 10.1002/ajmg.a.38409.

8. Trent R. Direct-to-consumer DNA testing and the GP. Aust Fam Physician. 2014 Jul;43(7):436-9.

9. Vlaams parlement. Genetisch testen; 22 januari 2018. http://docs.vlaamsparlement.be/pfile?id=1362603

10. Hayashi M, Watanabe A, Muramatsu M, Yamashita N. Effectiveness of personal genomic testing for disease-prevention behavior when combined with careful consultation with a physician: a preliminary study. BMC Res Notes. 2018 Apr 3;11(1):223. doi: 10.1186/s13104-018-3330-9.

11. Rafiq M, Ianuale C, Ricciardi W, Boccia S. Direct-to-consumer genetic testing: a systematic review of european guidelines, recommendations, and position statements. Genetic Testing and Molecular Biomarkers 19(10):1-13 · August 2015

12. Ranjit Manchanda and Faiza Gaba; Population Based Testing for Primary Prevention: A Systematic Review; Cancer, 2018

13. Manchanda R, Patel S, Gordeev VS, Antoniou AC; Cost-effectiveness of Population-Based BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 Mutation Testing in Unselected General Population Women. J Natl Cancer Inst. 2018

14. Turnbull C, Sud A, Houlston RS; Cancer genetics, precision prevention and a call to action. Nat Genet. 2018 Sep;50(9):1212-1218

15. Cremona CA, Behrens A. "ATM signalling and cancer". Oncogene. 2014. 33 (26): 3351–60. doi:10.1038/onc.2013.275. PMID 23851492.

16. Mehdipour P, Karami F, Javan F, Mehrazin M. "Linking ATM Promoter Methylation to Cell Cycle Protein Expression in Brain Tumor Patients: Cellular Molecular Triangle Correlation in ATM Territory". Mol. Neurobiol. 2015; 52 (1): 293–302.

17. Delmonico L, Moreira Ados S, Franco MF, Esteves EB, Scherrer L, Gallo CV, do Nascimento CM, Ornellas MH, de Azevedo CM, Alves G (2015). "CDKN2A (p14(ARF)/p16(INK4a)) and ATM promoter methylation in patients with impalpable breast lesions". Hum. Pathol. 2015; 46 (10): 1540–7.

18. Vo QN, Kim WJ, Cvitanovic L, Boudreau DA, Ginzinger DG, Brown KD. "The ATM gene is a target for epigenetic silencing in locally advanced breast cancer". Oncogene. 2014; 23 (58): 9432–7.

19. Safar AM, Spencer H, Su X, Coffey M, Cooney CA, Ratnasinghe LD, Hutchins LF, Fan CY. "Methylation profiling of archived non-small cell lung cancer: a promising prognostic system". Clin. Cancer Res. 2005; 11 (12): 4400–5.

20. Bolt J, Vo QN, Kim WJ, McWhorter AJ, Thomson J, Hagensee ME, Friedlander P, Brown KD, Gilbert J. "The ATM/p53 pathway is commonly targeted for inactivation in squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) by multiple molecular mechanisms". Oral Oncol. 2005; 41 (10): 1013–20.

21. LaForest F, et al. Genetic cancer risk assessment in general practice: systematic review of tools available, clinician attitudes, and patient outcomes. Br J Gen Pract. 2019 Feb;69(679):e97-e105. doi: 10.3399/bjgp18X700265. Epub 2018 Dec 3.

22. Fillip VS, Precision medicine driven by cancer systems biology. Cancer and Metastasis Reviews.
March 2017, Volume 36, Issue 1, pp 91–108.

23. Kotze MJ, van Velden DP, Botha K, et al. Pathology-supported genetic testing directed at shared disease pathways for optimized health in later life. Personalized Med 2013;10:497–507

24. Grosse SD, Rogowski WH, Ross LF, Cornel MC, Dondorp WJ, Khoury MJ. Population screening for genetic disorders in the 21st century: evidence, economics, and ethics. Public Health Genomics. 2010;13(2):106-15

25. Kotze MJ, Marnewick JL, Kidd M, et al. Assessment of the impact of hereditary factors on biochemical parameters of cardiovascular risk in relation to moderate alcohol consumption. Nutr Aging 2014;2:189–95.

26. Djousse´ L, Pankow JS, Arnett DK, et al. Apolipoprotein E polymorphism modifies the alcohol-HDL association observed in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. Am J Clin Nutr 2004;80:1639–44.

27. Corella D, Tucker K, Lahoz C, et al. Alcohol drinking determines the effect of the APOE locus on LDL-cholesterol concentrations in men: the Framingham Offspring Study. Am J Clin Nutr 2001; 73:736–45.

28. T. Wisniewski, B. Frangione (1992-02-03). Apolipoprotein E: a pathological chaperone protein in patients with cerebral and systemic amyloid. Neuroscience Letters 135 (2): 235–238

29. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM (1997). "Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium". JAMA. 278 (16): 1349–56.

30. Jacob Rabera, Yadong Huang, Wesson Ashford. ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology. Neurobiology of Aging Volume 25, Issue 5, May–June 2004, Pages 641-650.

31. Šerý O, Povová J, Balcar VJ. Perspectives in genetic prediction of Alzheimer's disease; Neuro Endocrinol Lett. 2014;35(5):359-66.

32. E. M. McNally, Luisa Mestroni. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. Circulation research, 2017.

33. Patel CJ, Sivadas A, Tabassum R, et al. Whole genome sequencing in support of wellness and health maintenance. Genome Med 2013;5:1–13.

34. Ordovas JM, Mooser V. Curr Opin Lipidol. Nutrigenomics and nutrigenetics. 2004 Apr;15(2):101-8.

35. Loos RJF. From nutrigenomics to personalizing diets: are we ready for precision medicine? Am J Clin Nutr. 2019 Jan 1;109(1):1-2. doi: 10.1093/ajcn/nqy364.

36. Donahue MP, Marchuk DA, Rockman HA. Redefining heart failure: the utility of genomics. J Am Coll Cardiol 2006;48: 1289–98.

37. Gibson G. Rare and common variants: twenty arguments. Nat Rev Genet 2012;13:135–45.

38. Wagner MJ. Rare-variant genome-wide association studies: a new frontier in genetic analysis of complex traits. Pharmacogenomics 2013;14:413–24.

39. Kotze MJ, van Velden DP, Botha K, et al. Pathology-supported genetic testing directed at shared disease pathways for optimized health in later life. Personalized Med 2013;10:497–507

40. Rabbani B, Nakaoka H, Akhondzadeh S, Tekin M, Mahdieh N. Next generation sequencing: implications in personalized medicine and pharmacogenomics. Mol Biosyst. 2016 May 24;12(6):1818-30. doi: 10.1039/c6mb00115g.

41. Carrasco-Ramiro F, Peiró-Pastor R, Aguado B. Human genomics projects and precision medicine. Gene Ther. 2017 Sep;24(9):551-561. doi: 10.1038/gt.2017.77. Epub 2017 Aug 14.

42. NCRI. NCRI Partners' Research Spend in 2016; National Cancer research Institute: London, UK, 2017.

43. Verburgh K. Veroudering vertragen. Prometeus 2016: 238-239

44. Ford, E.S et al. Healthy living is the best revenge: findings from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Potsdam study. Arch. Intern. Medicine 169, 1355-62 2009.

45. Ford, E.S. Zhao, G., Tsai,J. & Li, C. Low risk lifestyle behaviors and all cause mortality: findings from the national health adn Nutrition Examination Survey 3 Mortality Study Am. Journal Public Health 101, 1922-9. 2011

46. Yusuf, S. Et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries. (the INTERHEART study): case controle study. Lancet 364, 937-52

47. Chiuve, S.E et al. Adherence to a low risk, healthy lifestyle and risk of sudden cardiac death among women. JAMA 306,62-9. 2011

48. Grosse SD, Rogowski WH, Ross LF, Cornel MC, Dondorp WJ, Khoury MJ. Population screening for genetic disorders in the 21st century: evidence, economics, and ethics. Public Health Genomics. 2010;13(2):106-15

49. Simopoulos AP; Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SIEM). Genetic screening: programs, principles, and research--thirty years later. Reviewing the recommendations of the Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SIEM). Public Health Genomics. 2009;12(2):105-11

50. Vlaamse overheid. Agentschap zorg en gezondheid. Bevolkingsonderzoek aangeboren afwijkingen bij pasgeborenen. www.zorg-en-gezondheid.be . maart 2019.

51. Nederlands rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu. Screeningen bij pasgeborenen. https://www.rivm.nl/hielprik/documenten . maart 2019.

52. Hanquet Germaine, Vinck Imgard, Thiry Nancy. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Totale Genoomsequencing: uitdagingen en organisatie opties voor het Belgische systeem. 2018.

53. Mortier G. Wegwijzers naar erfelijke ziekten. Genetische defecten bij neuromusculaire en osteoarticulaire aandoeningen. Huisarts Nu 2011;40(6):259-262. https://domusmedica.be/actueel/tijdschrift-huisarts-nu/huisarts-nu-2011-406-juli/wegwijzers-naar-erfelijke-ziekten . Juli 2019

54. Poppe B. Genetica en preventie. Centrum medische genetica. Universiteit Gent. 2018.

55. Poppe B, Opvolging en beleid bij familiale voorgeschiedenis van borst- ovariumcarcinoom en BRCA mutatie dragers. Centrum medische genetica. Universiteit Gent.

56. Wilson BJ, Miller FA, Rousseau F. Controversy and debate on clinical genomics sequencing-paper 1: genomics is not exceptional: rigorous evaluations are necessary for clinical applications of genomic sequencing. J Clin Epidemiol. 2017 Dec;92:4-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.08.018. Epub 2017 Sep 1.

57. Bij welke praktijksituaties verwijzen naar een genetisch centrum. https://www.huisartsengenetica.nl/info/algemeen

58. Wilkes MS, Day , Fancher TL, McDermott H, Lehman E, Bell RA, Green MJ. Increasing confidence and changing behaviors in primary care providers engaged in genetic counselling. BMC Med Educ. 2017 Sep 13;17(1):163. doi: 10.1186/s12909-017-0982-4.

59. Blashki Grant, Metcalfe Sylvia, Emery Jon. Genetics in general practice. Australian Family Physician. Vol 43. No 7. July 2014. Pages 428-431.

60. The National Human Genome Research Institute (NHGRI). https://www.genome.gov/

61. Erfelijke Nieraandoeningen en Urinewegafwijkingen En Nefrologische Verwijsindicaties Klinische Genetica. Nederlandse federatie voor Nefrologie. 2018.

62. Nederlands Huisartsen Genootschap. Standaard Slechthorendheid. 2014. https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/slechthorendheid#idp15917328. Juli 2019.

63. Domus Medica. Richtlijn Dikkedarmkanker. https://domusmedica.be/sites/default/files/Richtlijn%20Dikkedarmkankerscreening.pdf

64. Domus Medica. Richtlijn Borstkankerscreening. https://domusmedica.be/richtlijnen/themadossiers/themadossier-borstkankerscreening/risico-inschatting-borstkanker. Juli 2019

65. Vereniging klinische genetica Nederland. Epilepsie. http://www.vkgn.org/files/93/Richtlijn%20epilepsie.pdf link via huisartsengenetica.nl. Juli 2019.

66. Shi X1, Wu X2. Ann N Y Acad Sci. 2017 Jan;1387(1):61-72. doi: 10.1111/nyas.13211. Epub 2016 Sep 14. An overview of human genetic privacy.

67. Nussbaum, Mc Innes, Willard. Thompson en Thompson Genetics in Medicine. Elsevier. 7th edition. 13-47.

8) Bijlagen:

A) Overzichtstabel van genomische onderzoeksprojecten wereldwijd:

Project	*Country*	*Scope*	*Population size*	*Period*	*URL*
Human Genome Project—Read	International	Genome	4	1990—2004	http://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/index.shtml
DeCODE Genetics	Iceland	Variants, anthropology, inherited diseases	160 000	1996—present	https://www.decode.is/
Cancer Genome Project	United Kingdom	Cancer	—	2000—present	http://www.sanger.ac.uk/science/groups/cancer-genome-project
SardiNIA Project	International	Variants, disease and age-related	6700	2001—2015?	https://sardinia.irp.nia.nih.gov/index.html
10K Genomes Project (autism)	United States, China	Autism	10 000	2001—present	https://www.autismspeaks.org/site-wide/autism-10k-genome-project
Estonian Genome Project	Estonia	Precision medicine	—	2001—present?	http://www.genomics.ee/genome/index.html
International HapMap Project	International	Variants, precision medicine	1184	2002—2016	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBI_retiring_HapMap/
African Genome Initiative	International	Variants, precision medicine, anthropology	—	2003—2015	http://www.africagenome.co.za/
Autism Genome Project (AGP)	International	Autism	>1200	2004—present	https://www.autismspeaks.org/science/initiatives/autism-genome-project
The Cancer Genome Atlas (TCGA)	United States	Cancer	>11 000	2005—2017	https://cancergenome.nih.gov/
The Genographic Project	International	Anthropology	275 000	2005—present	https://genographic.nationalgeographic.com/
Alzheimer's Genome Project	United States	Alzheimer's Disease	1510	2005—present	http://curealz.org/projects/alzheimer%E2%80%99s-genome-project%E2%84%A2
Personal Genomes Project	International	Precision medicine	100 000	2005—present	http://www.personalgenomes.org/
Neanderthal genome project	Germany, United States	Anthropology	5	2006—2013	http://www.eva.mpg.de/neandertal/index.html
Human Variome Project (HVP)	International	Variants, precision medicine	—	2006—present	http://www.humanvariomeproject.org/
Epilepsy Phenome/Genome Project (EPGP)	International	Epilepsy	4000	2006—present?	http://www.epgp.org/
Geisinger MyCode	United States	Precision medicine	134 379	2007—present	http://www.geisinger.org/for-researchers/partnering-with-patients/pages/mycode-health-initiative.html
Human Heredity & Health in Africa (H3Africa)	International	Genetic variability in infectious diseases, genetic diseases	>10 000	2007—present?	http://h3africa.org/
1000 Genomes Project	International	Variants	2504	2008—2015	http://www.internationalgenome.org/
Human Microbiome Project (HMP)	United States	Metagenomics	300	2008—present	http://hmpdacc.org/
Chronic Lymphocytic Leukemia Genome Project	Spain	Cancer	500	2009—2014	http://www.cllgenome.es/
Roadmap Epigenomics Project	United States	Methylation patterns	111	2009—2015?	http://www.roadmapepigenomics.org/
GONL: Genome Of The Netherlands	Netherlands	Variants	769	2009—present	http://www.nlgenome.nl/

Project	Country	Scope	Population size	Period	URL
Swedish Genomes Program	Sweden	Variants, precision medicine	1000	2017	https://www.scilifelab.se/research/national-projects/swedish-genomes-program/
Singapore Genome Variation Project	Singapore	Variants	292	Finished	http://www.statgen.nus.edu.sg/~SGVP/default.html
Singapore Sequencing Malay	Singapore	Variants	100	Finished?	http://www.statgen.nus.edu.sg/~SSMP/
Melanoma Genome Project	Australia	Melanoma	500	Ongoing	https://www.melanoma.org.au/research/current-projects/melanoma-genome-project/
GCAT Genomes for life	Spain	Cancer, diabetes, cardiovascular disease respiratory disease and others	50 000	Ongoing	http://www.gcatbiobank.org/qui-som/en_index/
4D Genome Project	Spain	3D genome structure	—	Ongoing	http://www.crg.eu/en/content/research/4dgenome-erc-synergy-project
RD-connect	International	Rare diseases databases platform	—	Ongoing	http://rd-connect.eu/
Metastatic Breast Cancer Project	United States	Metastatic breast cancer	—	Ongoing	https://www.mbcproject.org/
Human Cell Atlas Project	International	Health and disease	—	Ongoing	https://www.humancellatlas.org/
Centers for Mendelian Genomics (CMG)	United States	Mendelian diseases	>20 000	Ongoing	http://mendelian.org/
International Cancer Genome Consortium (ICGC)	International	Many cancers	>16 000	Ongoing	https://icgc.org/
Qatar Genome Programme	Qatar	Genome	27 000	Ongoing	http://www.qatargenome.org.qa/
GUaRDIAN	India	Rare diseases	—	Ongoing	http://guardian.meragenome.com/home
Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD)	Japan	Rare diseases	—	Ongoing	http://www.amed.go.jp/en/program/IRUD/
GenomeAsia100K	South Korea, India	Asian reference genomes, variation	100 000	Ongoing?	http://www.genomeasia100k.com/
Saudi Human Genome Program	Saudi Arabia	Variation and genetic disease	100 000	Ongoing?	http://shgp.kacst.edu.sa/site/
African Genome Variation Program	United Kingdom, Uganda	Variants	1000	Ongoing	http://www.sanger.ac.uk/science/collaboration/african-genome-variation-project
Epi4K	International	Epilepsy	4	Ongoing	http://www.epi4k.org/
China Precision Medicine Initiative	China	Variants, precision medicine	1 000 000	—	–
African Ancestry Project	United States	Ancestry and health	—	—	https://blog.23andme.com/23andme-research/23andmes-african-ancestry-project/
France Population-scale Seq	France	Genome	—	—	http://www.fiercebiotech.com/it/france-plans-745m-investment-to-build-235-000-genome-a-year-sequencing-operation
Korean Reference Genome Project	South Korea	Variants, precision medicine	—	—	http://koreagenome.kobic.re.kr/

Project	Country	Scope	Population size	Period	URL
UK10K	United Kingdom	Rare variants	10 000	2010—2013	http://www.uk10k.org/
Southern African Human Genome Project	South Africa	Variants	—	2011—2014	http://sahgp.sanbi.ac.za/
Pediatric Cancer Genome Project	United States	Cancer	658	2011—present	https://www.stjude.org/research/pediatric-cancer-genome-project.html
The Iranian Genome Project	Iran	Variants, precision medicine	77	2011—present	https://irangenes.com/
Deciphering Developmental Disorders (DDD)	United Kingdom	Developmental disorders	33 000	2011—present	https://www.ddduk.org/
International Rare Diseases Research Consortium	International	Rare diseases	—	2011—present	http://www.irdirc.org/
Finding Of Rare Disease Genes In Canada (FORGE CANADA)	Canada	Rare diseases	—	2011?—present	http://www.genomebc.ca/research-programs/projects/health/finding-of-rare-disease-genes-in-canada-forge-canada/
Belgian Medical Genomics Initiative	Belgium	Variants, precision medicine	—	2012—2017	https://www.belspo.be/belspo/fedra/proj.asp?l=en&COD=P7%2F43
100K Genomes Project	United Kingdom	Rare diseases, cancer	70 000	2012—present	https://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomes-project/
Alzheimer's Disease Sequencing Project	United States	Alzheimer's Disease	11 491	2012—present	https://www.niagads.org/adsp/content/home
Human Longevity Inc.	United States	Variants	10 545	2013—present	http://www.humanlongevity.com/
Project MinE	International	Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	15 000	2013?—present	https://www.projectmine.com/
The Cognomics Project	Netherlands	Genetics and brain function	10 000	2013?—present	http://www.cognomics.nl/
Utah Genome Project	United States	Variants, precision medicine	—	2013?—present	http://healthsciences.utah.edu/utah-genome-project/
MSSNG	United States	Autism	>10 000	2014—present	https://www.mss.ng/
The Precision Medicine Initiative (PMI)	United States	Variants, precision medicine	1 000 000	2015—present	https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine
Genome Russia Project	Russia	Variants, precision medicine, anthropology	2980	2015—present	http://genomerussia.spbu.ru/
Human Genome Project—Write	United States	Artificial synthesis of genome	0	2016—2026	http://science.sciencemag.org/content/early/2016/06/01/science.aaf6850/tab-pdf
Astra-Zeneca 2 million Genomes	United States, United Kingdom, Finland	Variants, precision medicine	2 000 000	2016—present	https://www.astrazeneca.com/Harnessing-the-code-of-life-to-develop-new-treatments.html
Epi25 Project	International	Epilepsy	25	2016—present	http://epi25.org/
Proyecto Genoma Navarra (NAGEN)	Spain	Rare diseases and cancer	—	2016—present	http://www.navarrabiomed.es/en/presentation/navarrabiomed
The Danish Reference Genome Project	Denmark	Variants, precision medicine, anthropology	150	2017	http://www.genomedenmark.dk/english/about/referencegenome/
The Norwegian 1000 Genomes Project	Norway	Variants, precision medicine	1000	2017	http://kreftgenomikk.no/en/1000genomes/

(39).