

# Erfelijke ziekten in de huisartspraktijk

DOOR DR. B. J. M. AULBERS, HUISARTS TE DELFT

## INLEIDING

„In the present state of medical knowledge the proportion of people in the population who might profit from genetic advice is not large, but by no means negligible. It is probable that, in all countries, not less than 4% of all live-born individuals suffer from genetic or partly genetic condition and might benefit from genetic counsel. At least 1% of all infants, for example, have a major chromosome abnormality”. Aldus leidt het World Health Organization Expert Committee on Human Genetics zijn derde rapport in.

Zijn de bovenvermelde cijfers juist, dan is duidelijk dat ook de Nederlandse huisarts (met een gemiddelde praktijkgrootte van 2500-3000 zielen) meermalen wordt geconfronteerd met een erfelijke ziekte. Onder erfelijke ziekten verstaat men aandoeningen of afwijkingen, waarvan de oorzaken geheel of gedeeltelijk moeten worden gezocht in de erfelijke aanleg. Tot deze erfelijke ziekten kan men enige, elkaar overigens overlappende groepen rekenen:

1 Chromosomale afwijkingen: de oorzaak is gelegen in een afwijkend aantal chromosomen of in verplaatsing, omkering of verlies van chromosoomdelen; zij geven dan meestal aanleiding tot grove aangeboren afwijkingen of tot spontane abortus. Volgens de jongste onderzoeken wordt het aantal chromosomale afwijkingen geschat op 7 procent van alle concepties, wanneer men het aantal spontane abortus hierbij meerekent (*Jacobs*). Dit aantal zal in de loop van de jaren nog wel toenemen wanneer meer verfijnde technieken van chromosomen-onderzoek kleinere afwijkingen aan het licht kunnen brengen, welke men wellicht bij lichte aangeboren afwijkingen kan aantreffen. Tot de chromosomale afwijkingen behoort onder meer het bekende syndroom van Down.

2 Genmutaties: zij betreffen veranderingen in één enkel gen of genenpaar en zijn volgens de „klassieke” wetten van Mendel dominant, recessief of X-chromosomaal overdraagbaar op het

nageslacht. De frequentie van genmutaties is in de orde van 1 op 10.000 tot 1 op 100.000 (*Crow*). Elke erfelijke ziekte, veroorzaakt door genmutaties, is op zichzelf zeldzaam, maar kan juist door zijn erfelijkheidspatroon eenzelfde familie meermalen treffen. Een groot aantal van deze ziekten veroorzaakt schade in het lichaam door stofwisselingsstoornissen („inborn errors of metabolism”) zoals kystische fibrose, fenylketonurie, G6PD-deficiëntie en vele andere zeldzame ziekten. *McKusick* vermeldt in zijn catalogus ruim 800 dominante, 500 recessieve en 100 X-chromosomale erfelijke ziektebeelden.

3 Erfelijke aandoeningen met een samengestelde oorzaak („gene involved diseases”):

a aandoeningen, waarbij de oorzaak moet worden gezocht in een complex erfelijke factoren en uitwendige oorzaken, zoals spina bifida, anencefalie, klompvoeten, hazelip en gespleten verhemelte. Ook bij deze aandoeningen is meestal sprake van grove, aangeboren afwijkingen;

b aandoeningen, waarbij uitwendige factoren als veroorzakers op de voorgrond staan, maar waarbij ook de erfelijkheid een onmiskenbare rol vervult. Hiertoe behoort een groot aantal meer alledaagse ziekten, zoals essentiële hypertensie, ischemische hartziekten, diabetes mellitus, ulcus pepticum, cholelithiasis, atopie en astma, reumatoïde artritis. Onder een alledaagse ziekte verstaat *Carter* in dit verband een ziekte, waarvan de frequentie in de bevolking 1 procent of meer bedraagt.

4 Moeder-kind-incompatibiliteit, waarvan het resus-antagonisme de meest bekende is: door verschil in bloedgroepen van moeder en kind worden antilichamen bij de moeder opgewekt, die voor het kind in utero en direct na de geboorte schadelijk kunnen zijn.

## OPSPORING VAN ERFELIJKE ZIEKTEN

De erfelijke ziekten in engere zin (de twee eerst-vermelde groepen) zijn vrij zeldzaam, zodat de juiste diagnose eerst na langdurige specialistische onderzoe-

kingen kan worden gesteld. Hun zeldzaamheid doet huisartsen en specialisten vaak het erfelijk karakter miskennen. Opsporing van erfelijke ziekten doet enigszins denken aan vergiftigingen: wij weten, dat zij bestaan, wij hopen dat zij niet vóórkomen en toch moeten wij er steeds op bedacht zijn.

Zijn er aanwijzingen, die huisarts (en specialist) op het spoor kunnen brengen van een mogelijk erfelijke aandoening? In het „Kompass voor de huisarts” heb ik deze waarschuwingssignalen reeds opgenoemd (*Aulbers* 1973). Vijf omstandigheden kunnen ons op het spoor brengen van een mogelijk erfelijke aandoening:

1 wanneer belangrijke afwijkingen bij de geboorte aanwezig zijn;

2 wanneer er sprake is van diepe zwakzinnigheid, vooral wanneer deze gepaard gaat met andere afwijkingen; mogelijk heeft men dan te doen met een chromosomale aberratie;

3 wanneer zeldzame afwijkingen meermalen in eenzelfde familie voorkomen of bij personen, van wie de ouders bloedverwanten van elkaar zijn: meestal betreft het dan ziekten, die zijn veroorzaakt door genmutaties;

4 wanneer bepaalde ziekten of syndromen in eenzelfde familie frequent voorkomen, zijn meestal „gene-involved diseases” in het geding;

5 wanneer een ernstige icterus of anemie bij of na de geboorte aanwezig is, is de kans groot, dat men te maken heeft met een moeder-kind-incompatibiliteit; bloedonderzoek van moeder (vader) en kind zijn hierbij onverwijld noodzakelijk.

## VERWIJZING EN SAMENWERKING

Bij verdenking op een erfelijke ziekte zal de taak van de huisarts in de eerste plaats gelegen zijn in een gerichte verwijzing. In overleg met de behandelend specialist – die vaak even veel of even weinig van de moderne erfelijkheidsleer op de hoogte is dan hij – zal verdere verwijzing naar een (universitair) antropogenetisch centrum noodzakelijk zijn. Mocht dit op weerstanden stuiten bij de behandelend specialist, dan dient de huisarts te bedenken, dat hijzelf beter op

de hoogte is van de familie-omstandigheden dan de specialist. Hij zal ook bij de verwijzing uitvoerige inlichtingen over de familie kunnen geven aan de antropogeneticus.

Ook tijdens en na het erfelijkheidsonderzoek dient de huisarts een „persoonlijke, continue en integrale zorg” te verlenen aan de probandus en zijn familie. Want zeker bij erfelijke ziekten is de uitspraak van *Spence* geldig, dat er drie soorten diagnose moeten zijn: de aard van de ziekte, wat de patiënt (of zijn familie) ervan denkt en of de patiënt (of zijn familie) begrijpt wat de dokter hem ervan vertelt. Zeker bij erfelijke ziekten komen de familieleden bij hun vertrouwensman, de huisarts, met een aantal vragen, waarmee deze vaak geen raad weet. Deze vragen kunnen van verstrekkende betekenis zijn, want verkeerde of ondoordachte antwoorden kunnen resulteren in de geboorte van nog een misdeeld of zwakzinnig kind of kunnen juist anderen de vreugde van een verantwoord ouderschap onthouden.

De kennis van de erfelijkheid is de laatste twintig jaar dusdanig toegenomen, dat niemand nu nog in staat is het gehele terrein te overzien. De erfelijkheidsadvisering is het terrein geworden van superspecialisten, die veelal weinig kennis hebben van de levensomstandigheden van de patiënt met een erfelijke ziekte en zijn familie. Wanneer ooit samenwerking van superspecialisten, specialisten, huisartsen en andere werkers in diverse echelons noodzakelijk is, dan geldt dit zeker voor ziekten met een erfelijke achtergrond.

#### BEGELEIDING

Intussen komen de familieleden bij de huisarts met verschillende vragen, waaruit hun behoefte aan informatie, maar ook vaak hun angsten en schuldgevoelens blijken. Enige voorbeelden uit mijn eigen – ongeselecteerde – huisartspraktijk mogen dit duidelijk maken.

Nina A., geboren in 1971, is een tweede kind van gezonde ouders. In de familie zijn geen ziekten bekend. De ouders zijn geen bloedverwanten van elkaar. Haar oudere zusje is gezond. Aanvankelijk groeide Nina normaal op, maar toen zij op de leeftijd van acht maanden enige malen stuipen kreeg, was dit reden voor een nader onderzoek. De kinderarts stelde de diagnose op focale epilepsie, waarvan de oorzaak vooralsnog niet duidelijk was. Later ontstonden

geregelde luchtweginfecties met soms heftige benauwdheid. Deze waren met het toenemend aantal stuipen reden tot een uitgebreid onderzoek in een neurologische kliniek. Op grond van het klinische beeld, de vertraagde geleidingstijden en de enzymbepalingen werd de diagnose gesteld op metachromatische leukodystrofie, een recessief-erfelijke stofwisselingsziekte. Met behulp van een antropogenetisch centrum werd een familie-onderzoek gedaan, waarbij men tevens probeerde de heterozygote overdragers van dit recessieve gen op te sporen. Deze kunnen namelijk kenbaar zijn aan afwijkende enzymbepalingen. In de familie A. bleken de beide ouders, de beide grootmoeders en de broer en de zuster van de moeder overdragers te zijn.

Aan de ouders werd uitgelegd, dat ieder volgend kind van hen een kans van 25 procent zou hebben dezelfde ziekte als Nina te krijgen. Het zou dus voor hen verstandig zijn af te zien van verdere nakomelingschap. Tevens werd hun gezegd dat de toekomst van Nina er niet gunstig uitzag: de ziekte zou wel voortschrijden en Nina zou wel niet oud worden. De huisarts en de kinderarts kregen een uitvoerig verslag van de klinische bevindingen en het erfelijkheidsonderzoek.

Op de huisarts rustte nu de taak antwoord te geven op de vele vragen, die bij de ouders van Nina leefden: Hoe zou het verder met haar gaan? Hoe oud zou zij kunnen worden? Wat moet er worden gedaan bij ernstige stuipen of een heftige luchtweginfectie? Afzien van ingrijpende therapie of toch alles in het werk stellen om Nina langer in leven te houden? Welke vorm van anticonceptie dienen de ouders toe te passen? Welke hulpmiddelen en hulpmiddelen kan men inschakelen voor dit gezin?

Intussen heeft de moeder, daarin bijgestaan door een wijkverpleegkundige, met bewonderenswaardige moed en toewijding de zorg voor haar ernstig misdeeld kind op zich genomen. Een ernstige luchtweginfectie heeft zich tot dusver nog eenmaal voorgedaan, zodat een kort verblijf in een zuurstofcentrum nodig was. Het kind krijgt elk jaar een vaccinatie tegen griep. Nu zij ouder is geworden gaat zij naar een kleuterdagverblijf. Hiervoor heeft de Sociaal-Pedagogische Dienst gezorgd. Intussen zoekt de familie naar een beter aangepaste woning zonder trappen. Er wordt orale anticonceptie toegepast en bij de geregelde „pil”-controles heeft de

huisarts gelegenheid nog eens over verschillende problemen te praten.

Geheel andere vraagstukken deden zich voor bij de familie B. Sophie B., geboren in 1974 door middel van een sectio, was het enig kind. De moeder was al jaren onder behandeling van een neuroloog wegens „petit mal”-epilepsie. Zij gebruikte al lange tijd fenobarbital, difantoïne en een tijd lang ook zarontin. Sophie ontwikkelde zich normaal tot op de leeftijd van zes maanden ondanks een wat steunende ademhaling kort na de geboorte. Nadien bleek zij achter te blijven in gewicht, maar andere afwijkingen werden niet gevonden, met name niet aan hart of longen. Later maakte zij een mogelijk virale gastro-enteritis door, gevolgd door een langdurige diarree met stinkende frequente ontlasting en braken. Wegens de progressieve dystrofie werd Sophie opgenomen. Hierbij constateerde de kinderarts tevens een opvallende tachycardie. In korte tijd ontstond ook een snelle steunende ademhaling, zodat zij met spoed werd overgebracht naar een academische kinderkliniek. Ondanks alle inspanningen overleed het kind na een week vrij plotseling. Post mortem werd een cor triatriatum gevonden. Deze aangeboren afwijking had aanvankelijk weinig verschijnselen gegeven, was later aanleiding tot dystrofie en tachycardie en pas kort voor het overlijden was een snel toenemende decompensatio cordis ontstaan. De huisarts ontving uitvoerige inlichtingen van de kindercardioloog, die Sophie had behandeld.

Na deze schokkende belevenissen hadden de ouders verscheidene gesprekken met de huisarts, waarbij vele vragen naar voren kwamen: Had men de afwijking van Sophie niet eerder kunnen ontdekken? Heeft de afwijking te maken met de epilepsie van de moeder? Is het een erfelijke afwijking? Is er kans op eenzelfde of een andere aangeboren afwijking bij een volgend kind? Voor zover bekend kwamen in de familie geen aangeboren hartgebreken voor.

Nadere informatie bij de kindercardioloog en bij een antropogeneticus leerde mij, dat het cor triatriatum een zeldzame aandoening is, te beschouwen als een ontwikkelingsstoornis en niet als een erfelijke afwijking. De vraag restte nog, of deze afwijking mogelijk in verband stond met de epilepsie of het gebruik van anti-epileptica door de

moeder. De huisarts zocht hiervoor contact met de behandelend neuroloog, met een apotheker en via deze met de werkgroep „Teratogene bijwerkingen van geneesmiddelen” van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid. Uit deze gesprekken werd duidelijk, dat dit echtpaar toch wel een licht verhoogde kans heeft op congenitale afwijkingen in het nageslacht. Deze kans is volgens de deskundigen te schatten op ongeveer 4 tot 6 procent. Of deze verhoging bij moeders met epilepsie is toe te schrijven aan de ziekte zelf dan wel aan het langdurig gebruik van anti-epileptica, in het bijzonder tijdens de zwangerschap, is uit onderzoeken niet duidelijk geworden, aldus de deskundige farmaceuten.

Bij het gezin B. was wel sprake van een aangeboren, maar niet van een erfelijke afwijking. De problematiek ligt hier wel voor een deel op het terrein van de erfelijkheid.

Inmiddels heeft het echtpaar B. besloten toch weer aan gezinsuitbreiding te denken. De huisarts is met de behandelend neuroloog van mevrouw B. overeengekomen, dat hij haar zal verwijzen voor extra toezicht, zodra zij „over tijd” zou zijn.

Een ander voorbeeld van begeleidingsproblematiek doet zich voor bij de volgende ziektegeschiedenis. De 46-jarige ongehuwde werkende mevrouw C., die te voren weinig klachten had, kwam de laatste tijd frequent op het spreekuur wegens klachten van moeheid, opstijgingen en onregelmatige profuse menstruaties. De geraadpleegde gynecoloog vond een uterus myomatosis en besloot tot uterus-exstirpatie. Na de operatie hielden de vloeïingen wel op maar werden de psychische klachten zo hevig, dat patiënte haar werk moest staken. De diagnose werd gesteld op een neurasthene depressie in het climacterium. Tijdens enige gesprekken met de huisarts bracht patiënte met enige terughoudendheid haar angst naar voren, dat zij dezelfde ziekte zou krijgen als haar moeder en tante. Dezen waren opgenomen in een verpleeghuis voor demente bejaarden.

Op verzoek nam de huisarts contact op met de neuroloog, die moeder en tante had onderzocht, omdat het vermoeden was gerezen dat dezen wel eens konden lijden aan een erfelijk bepaalde vorm van vroeg ontstane preseniele dementie, te weten de ziekte van Pick of Alzheimer. De neuroloog deelde mede,

dat hiervan beslist geen sprake was, maar dat beide zusters een „gewone” dementie op arteriosclerotische basis vertoonden. De huisarts kon dus aan patiënte mededelen, dat zij geen angst behoefde te hebben voor een erfelijk bepaald noodlot. In dat opzicht bleek zij gerustgesteld te zijn.

#### PREVENTIE

In het geneeskundig denken van de laatste jaren heeft zich een opvallende verschuiving voorgedaan in de richting van het voorkómen van ziekten. Vooral voor erfelijke ziekten met hun vaak ernstige gevolgen voor de lijdens en hun nageslacht geldt de oude zegswijze, dat voorkómen beter is dan genezen. Dit preventief denken kan zich richten op het voorkómen van het ontstaan van ernstig benadeelde kinderen (primaire preventie), maar ook op beperking van de schade bij lijdens aan ziekten met een erfelijke achtergrond (secundaire preventie). Een voorbeeld van algemene secundaire preventie is het onderzoek op fenylketonurie (PKU) kort na de geboorte van iedere baby. Want als men hierbij de ziekte ontdekt, kan men door een aangepast dieet voorkómen, dat het kind een ernstige zwakzinnigheid krijgt door ophoping van fenylalanine in het centrale zenuwstelsel.

Het preventieve werk van de huisarts richt zich ook hier meer op ziekten van individu en gezin en zal voor elke aandoening weer anders gericht zijn. Ook hier kan ik enige voorbeelden uit mijn praktijk vermelden.

Mevrouw D. was mij al acht jaar bekend, toen zij, op 32-jarige leeftijd, in 1970 op het spreekuur kwam met de mededeling, dat haar zuster vrij plotseling was overleden aan een „acute aanval van een familiale ziekte”. Nader inlichtingen hierover waren te verkrijgen bij de huisarts van de overleden zuster en bij de hoogleraar van de universitaire kliniek, die haar had behandeld. Van beiden kreeg ik de gewenste inlichtingen: de genoemde zuster was overleden aan een acute aanval van porfyrie. Uit nader onderzoek was voorts gebleken, dat verscheidene familieleden, onder wie mijn patiënte, een latente vorm van porphyria variegata hadden. Deze ziekte vertoont een irregulair-dominante overerving, maar overigens vrijwel geen klinische verschijnselen, behalve een verhoogd

gehalte aan copro- en protoporfyrine in faeces en urine. Het gevaar van de ziekte bestaat uit een kans op een acute porfyrie-aanval, vooral bij gebruik van bepaalde geneesmiddelen, zoals barbituraten, sulfapreparaten, oestrogene steroïden, methylropa en andere.

De taak van de huisarts bestaat hier vooral uit het verkrijgen van inlichtingen omtrent ziekten bij naaste familieleden, de voorlichting van de patiënte en haar gezin over deze aandoening en het geven van adviezen. Door het raadplegen van enige literatuur of door een gesprek met een specialist kan hij zich meer inzicht verschaffen over de onderhavige ziekte.

Om te voorkomen dat mevrouw D. wellicht elders medicijnen zou krijgen toegediend, die op de „verboden lijst” stonden, gaf de huisarts haar een medische informatiekaart mede, waarop deze geneesmiddelen vermeld staan. Ook de anticonceptie kwam ter sprake toen mevrouw D. drie kinderen had en haar gezin als voltooid beschouwde. Een ovulatieremmer was hier niet op zijn plaats, omdat betrokkene immers geen oestrogene steroïden mocht gebruiken. Nadat het echtpaar geruime tijd andere middelen had toegepast, besloot het later in overleg met de huisarts tot sterilisatie.

Mede omdat mevrouw D. onderbuiksklachten had, werd zij verwezen naar een gynecoloog. In de verwijsbrief werd mededeling gedaan van de latente porfyrie en van de wens tot sterilisatie. De gynecoloog vond een cyste aan één ovarium en besloot dit te verwijderen. Toen na de operatie bleek, dat de gynecoloog ondanks het verzoek van de huisarts slechts één adnex had verwijderd en het andere ongemoeid had gelaten, moest de man alsnog vasectomie ondergaan.

Soms gaat de vraag naar preventieve maatregelen uit van de naaste familie, zoals blijkt uit het door de familie E. aan de huisarts voorlegde probleem: Het gezin E. telt zes kinderen, van wie het jongste meisje, geboren in 1956, een typische lijdster is aan het syndroom van Down. Het meisje is bijzonder goed geïntegreerd in het gezin en volgde (buitengewoon) onderwijs. Zij is onder geregelde controle van de cardioloog wegens een persisterende open ductus Botalli zonder duidelijke decompensatieverschijnselen. Toen zij 19 jaar was geworden vroegen haar ouders of zij, nu

zij duidelijke tekenen van geslachtsrijpheid vertoonde niet in aanmerking komen voor anticonceptie. „Want je weet niet wat zo'n kind kan overkomen en wij zouden beslist geen abortus willen.” Na enig overleg werd besloten haar de „prikpil” toe te dienen.

Het probleem ligt hier dus duidelijk op het terrein van de primaire preventie.

Een vorm van secundaire preventie werd toegepast bij gezin F. De heer F. kreeg op de leeftijd van 36 jaar een hartinfarct, terwijl hij tevoren gezond leek. Nader onderzoek bij hem en zijn naaste familie bracht aan het licht, dat de oorzaak van het infarct moest worden gezocht in een familiale hypercholesterolemie type II volgens de indeling van Frederickson. Deze ziekte moet volgens deskundigen worden beschouwd als een autosomaal-dominant-erfelijke ziekte, die door herhaalde coronaire accidenten tot een vroegtijdig overlijden leidt. Ook met de heer F. is het niet beter gegaan: ondanks een streng dieet, cholesterolverlagende geneesmiddelen en een aangepaste levenswijze kreeg hij herhaalde hartinfarcten en tenslotte overleed hij op de leeftijd van 45 jaar aan een ernstige decompensatio cordis.

De preventie richt zich vooral op de beide kinderen, nu 19 en 17 jaar oud, die beiden een voor hun leeftijd hoog cholesterolgehalte van hun bloed vertonen. Zij volgen een cholesterolarm dieet, gebruiken cholesterolverlagende geneesmiddelen en laten hun bloed geregeld onderzoeken. De huisarts overlegt met een antropogenetisch geschoolde internist of hij nog meer preventieve maatregelen kan nemen om verergering van de hypercholesterolemie bij de beide kinderen te voorkómen, maar dit is bij de huidige stand van de wetenschap (nog) niet bekend.

#### OPSPOREN EN BEWAKEN VAN RISICO-GROEPEN

Men kan de in de voorgaande paragraaf genoemde ziektegeschiedenis een goed voorbeeld noemen van het opsporen en bewaken van risico-groepen. „By identifying vulnerable groups, early diagnosis is carried out when it is most needed and most likely to lead to effective action”. Aldus omschrijft *the Royal College of General Practitioners* in zijn rapport „The future general practitioner” deze deeltaak van de huis-

arts. In ons land heeft *Van den Dool* veel onderzoek verricht over het opsporen en bewaken van risico-groepen.

Enige kennis van erfelijke achtergronden kan de huisarts behulpzaam zijn bij het opsporen en vaststellen van aandoeningen, waarbij de erfelijkheid een rol speelt („gene involved diseases”). Hij zal met meer zorg dan anders een pasgeborene onderzoeken, wanneer hij weet, dat in de familie hazelip, gespleten verhemelte, congenitale heupluxatie, spina bifida of klompvoeten zijn vastgesteld. Maar ook kan hij eerder op het goede spoor van een diagnose komen wanneer hij op de hoogte is van het meermalen vóórkomen van „alldaagse ziekten” in de familie, zoals essentiële hypertensie, ischemische hartziekten, diabetes mellitus, ulcus pepticum, cholelithiasis, atopie en astma en reumatoïde artritis. Bij het ontstaan van deze ziekten moeten de oorzaken worden gezocht in een samengaan van uitwendige invloeden met polygene erfelijke factoren.

Wanneer deze ziekten zich meermalen bij naaste familieleden openbaren, kan men de bloedverwanten vaak beschouwen als risicogroep voor die ziekte. Zo kan men volgens *Carter* het risico van ischemische hartziekten bij eerstegraads bloedverwanten van patiënten schatten op zesmaal het risico van de populatie. *Slack* en *Evans* komen tot soortgelijke getallen: in Engeland en Wales hebben naaste bloedverwanten van vrouwelijke lijdsters aan een ischemische hartziekte onder de 65 jaar een zeventvoudige kans; voor verwanten van mannelijke lijdsters onder de 55 jaar bestaat een vijfvoudige kans op dezelfde ziekte. Ook voor diabetes mellitus is een duidelijk verhoogd risico aangetoond, speciaal voor kinderen van één of twee diabetische ouders. De getallen, die hierbij door verscheidene onderzoekers worden opgegeven, vertonen wel enige verschillen, maar zijn in de orde van grootte van circa 5 respectievelijk 25 procent kans op diabetes voor kinderen van één of twee diabetische ouders.

Overigens zijn deze getallen belangrijk lager dan men zou verwachten bij een enkelvoudige recessieve overerving van de ziekte. Als meest waarschijnlijke hypothese wordt overerving door meer dan één gen aangenomen (*Clarke*). Ten onzent vonden *de Blécourt en medewerkers* (1961) een verhoogd risico bij bloedverwanten van reumatoïde artritis en spondylitis ankylopoetica

om ook deze ziekte te verkrijgen. *Biemond* noemt het vóórkomen van migraine in de naaste familie als een van de punten voor diagnostiek bij deze aandoening.

Iedere oplettende huisarts zal in zijn praktijk soms opvallende opeenhopingen van bepaalde ziekten in eenzelfde familie vinden. In Groot-Brittannië heeft *Kuenssberg* in zijn praktijk een onderzoek gedaan naar „clusters” van bepaalde aandoeningen door een register van familiale ziekten bij te houden, het „F-book”. Zelf heb ik hiervan enige frappante voorbeelden vermeld (*Aulbers* 1963). Het opnemen van een goede familie-anamnese kan voor het vinden van bepaalde syndromen en ziekten van groot belang zijn.

#### ETHISCHE PROBLEMEN

Vragen, die aan de huisarts worden voorgelegd op het gebied van de erfelijkheid, kunnen ook ethische problemen oproepen. Een ervan betreft het vragen en geven van inlichtingen over patiënten met een (vermeende) erfelijke aandoening. Bij de hiervoor vermelde ziektegeschiedenissen van mevrouw C. en mevrouw D. was het juist van groot belang, dat de huisarts inlichtingen van anderen ontving. Maar hoe is het omgekeerd? Wanneer andere huisartsen, specialisten of antropogenetici nu eens aan een huisarts inlichtingen over zijn eigen patiënten vragen, mag hij die dan geven zonder in conflict te komen met het beroepsgeheim? Moet hij daarvoor toestemming vragen aan deze patiënten? Of kan hij dit ook zonder die toestemming doen, als dit voor anderen van groot belang is? Over deze problematiek heeft *Ten Kate* onlangs een verhelderend artikel gepubliceerd. Hij komt tot de conclusie dat, in het belang van een adequate erfelijkheidsadviseur, de behandelend arts van familieleden dient te spreken, terwijl de erfelijkheidsadviseur, gelet op het beroepsgeheim, zoveel als verantwoord is dient te zwijgen. Hij meent, mijns inziens terecht, dat de erfelijkheidsadviseur een uitzonderingspositie inneemt, welke positie in zekere zin vergelijkbaar is met die van de vertrouwensarts.

Een ander ethisch probleem deed zich voor bij de volgende personen: De heer (49) en mevrouw (44) G. hadden na zeventien jaar huwelijk geen kinderen.

Een oorzaak van deze primaire steriliteit was destijds niet gevonden. Beiden hadden hierin berust. Mevrouw G. bleek op 44-jarige leeftijd in verwachting te zijn. Het echtpaar legde de huisarts verschillende vragen voor: Is het waar dat op gevorderde leeftijd meer kans bestaat op het krijgen van misdeelde kinderen? Kan men dit al tijdens de zwangerschap met enige mate van zekerheid vaststellen? Als inderdaad de vrucht in utero ernstige afwijkingen blijkt te hebben, is men dan gerechtigd abortus provocatus toe te passen? Voor de beantwoording van deze en andere vraagstukken had de huisarts enige gesprekken met het echtpaar en met enige deskundigen. Gezien de gevorderde leeftijd van mevrouw G. leek hem prenatale diagnostiek wel op zijn plaats. De specialisten, verbonden aan het centrum voor prenatale diagnostiek, stelden wel als voorwaarde, dat het vinden van duidelijke afwijkingen in het vruchtwater voor hen een indicatie tot zwangerschapsafbreking zou betekenen.

Ook dit werd met het echtpaar besproken en door hen aanvaard. Gelukkig wees het antenatale vruchtwateronderzoek geen duidelijke afwijking aan. Het chromosomenonderzoek wees op een XX-configuratie van de cellen. Op advies van de antropogeneticus deelde de huisarts wel mede, dat „alles goed” was, maar niet hoe het geslacht van de baby zou zijn, zulks in verband met mogelijke fouten door onderzoek van moederlijke cellen, die bij de amniocentese naar boven kunnen worden gehaald. Inderdaad werd vijf maanden later een gezonde dochter geboren door middel van een sectio.

De huisarts vroeg zich later nog wel af of zwangerschapsafbreking gerechtvaardigd zou zijn geweest bij ongunstige voortekenen, verkregen uit amniocentese. Ongetwijfeld zijn hierbij de levensbeschouwingen van de aanstaande ouders van grote invloed. Maar mogen de levensopvattingen van de raadgever hierbij ook hun invloed laten gelden? Of dient deze objectief en afstandelijk te blijven bij zulke ingrijpende beslissingen? Mijns inziens dienen de levensbeschouwing en belangen van de patiënten te prevaleren.

Over de ethiek bij erfelijkheidsadvies is het laatste woord zeker nog niet gesproken. *Beemer* heeft hierover zijn gedachten laten gaan. Hij meent dat

wij nog moeten groeien naar een samenlevingsvorm, die haar leden niet dwingt en evenmin aan het lot der onwetendheid prijsgeeft, maar hen in staat stelt zelf verantwoorde en vrije beslissingen te nemen. Hoezeer deze vraagstukken leven, bleek op de onlangs gehouden forum-discussie tijdens de Boerhaave-cursus over vroege diagnostiek en preventie van erfelijke ziekten. Hierbij richtte de discussie zich voornamelijk op het vraagstuk van de abortus om genetische redenen (*Went, Vermeij-Keers en van der Linden*).

Nog andere vraagstukken zijn er ten aanzien van de ethiek bij erfelijkheidsadvies, zoals sterilisatie, anti-conceptie, kunstmatige inseminatie, euthanasie, „genetic engineering”. Terecht heeft de Staatssecretaris voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne hierover advies gevraagd aan een commissie uit de Gezondheidsraad. Een rapport hierover zal te zijner tijd verschijnen. Maar ook dit zal geen bindende uitspraken kunnen geven, ten hoogste enige richtlijnen. Intussen kan de huisarts in de periferie worstelen met de vraag, welke raad hij nu moet geven aan deze patiënt met deze problemen.

#### DE TAAKOMSCHRIJVING VAN DE HUISARTS BIJ ERFELIJKE ZIEKTEN

Zoals reeds is vermeld, dient de aandacht van de huisarts ten aanzien van erfelijke en aangeboren afwijkingen te zijn gericht op opsporing en vroege diagnostiek, op verwijzing en samenwerking en op preventie. Een korte omschrijving van zijn taak kan men ook vinden in het reeds genoemde rapport „The future general practitioner”. Deze taak kan men in de volgende punten samenvatten:

a Het overwegen van de mogelijkheid van een erfelijke aandoening vormt een belangrijke bijdrage voor verder (specialistisch) onderzoek in deze richting.

b Onderzoek van iedere neonatus in de praktijk heeft vooral tot doel ernstige aangeboren afwijkingen op te sporen; dit onderzoek zal waarschijnlijk binnen enkele jaren in Nederland verplicht worden gesteld.

c Bij vermoeden of zekerheid dat van aangeboren of erfelijke afwijking sprake is, dient de huisarts het kind naar een specialist, meestal een kinderarts, te verwijzen.

d De huisarts kan met de klinisch specialist overleggen of een nader onder-

zoek door een geneticus of genetisch centrum wenselijk is.

e Tijdens het nader specialistisch en genetisch onderzoek kan de huisarts de familie begeleiden door belangstelling te tonen en inlichtingen of praktische raad te geven.

f Wanneer een genetisch advies is uitgebracht zal de huisarts de aangewezen persoon zijn om dit advies uit te leggen aan de familie en het in te passen in de levensomstandigheden.

g Bij de preventie van erfelijke ziekten behoort ook een deugdelijk en aangepast advies over anticonceptie.

h Het opnemen van de familie-anamnese is van groot belang wanneer men denkt met een „gene-involved disease” te maken te hebben.

j De huisarts dient bloedonderzoek te laten verrichten bij resus negatieve zwangeren tot omstreeks de 20ste week en tussen de 32ste en 36ste week van de zwangerschap en na de bevalling bij ernstige neonatale icterus of anemie.

k Wanneer de huisarts wordt gevraagd om een geneeskundig onderzoek vóór het huwelijk, zal hij beide partners onderzoeken. Dit onderzoek heeft een oriënterend karakter ten aanzien van genitale afwijkingen en seksuele functies. Gevraagd wordt naar voorkomende ziekten in de beide families en mogelijke bloedverwantschap van de partners. Bij een verdachte anamnese of erfelijke ziekten in de familie is advies van een geneticus zeker aangewezen. Overigens bedenke men dat een erfelijke ziekte zich toch kan openbaren in een gezin met gezonde ouders, die uit een gezonde familie stammen en geen bloedverwanten zijn.

1 Om deze taak naar behoren te kunnen vervullen zal de contemporaine huisarts op de hoogte moeten zijn van de voornaamste grondslagen en ontwikkelingen van de menselijke erfelijkheidsleer. Het postacademiale onderwijs (nascholing en literatuur) zal ook dit gebied moeten bestrijken. Ter nadere informatie heb ik enige boeken en overzichtsartikelen aan de literatuurlijst toegevoegd.

---

Aulbers, B. J. M. Het erfelijkheidsadvies. In: Kompas voor de huisarts, Oosthoek, Utrecht, 1973.

---

Aulbers, B. J. M. (1963), huisarts en wetenschap 6, 197.

---

Beemer, Th. C. J. (1970) *Metamedica* 49, 32.

---

Biamond, A. (1971) Hoofdpijn, Ned. T. Geneesk. 115, 1893.

- Blécourt, J. J. de, A. Polman en T. de Blécourt-Meindersma (1961) Ned. T. Geneesk. 105, 1744.
- Blécourt, J. J. de, F. Westendorp-Boerma en E. O. Vorenkamp (1963) Ned. T. Geneesk. 107, 207.
- Blécourt, J. J. de (1965) huisarts en wetenschap 8, 189.
- Carter, C. O. (1969) Brit. Med. Bulletin, vol 25/1.
- Clarke, C. A. Genetics for the clinician. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1964.
- Crow, J. F., Some effects of relaxed selection and mutation. Proceed. 4th International Congress on Human Genetics. Excerpta Medica, Amsterdam, 1972.
- Dool, C. W. A. van den (1970) huisarts en wetenschap 13, 59.
- Geneeskundig Hoofdinspectie van de Volksgezondheid. Bulletin over phenylketonurie. Leidschendam, 1974.
- Jacobs, P. A. Human population cytogenetics, Proceed. 4th International Congress on Human Genetics. Excerpta Medica, Amsterdam, 1972.
- Kate, L. P. ten (1976) Metamedica 55, 49.
- Kuenssberg, E. V. (1964) Recording of morbidity of families, J. roy. Coll. Gen. Practit. 7, 410.
- McKusick, V. A., Mendelian inheritance in man. Johns Hopkins Press, London, 1971.
- Motulsky, A. G., History and present status of pharmacogenetics, Proceed. 4th International Congress on Human Genetics. Excerpta Medica, Amsterdam, 1972.
- Royal College of General Practitioners. The future general practitioner, Learning & teaching, Brit. med. J. London, 1972.
- Slack, J. en K. A. Evans (1966) J. Med. Genet. 3/4, 239.
- Spence, J. In: The future general practitioner, Learning & teaching, Brit. med. J. London, 1972.
- Went, L. N., C. Vermey-Keers and A. G. J. M. van der Linden. Early diagnosis and prevention of genetic diseases. Leiden, University Press, 1975.
- World Health Organization. Expert Committee on Human Genetics, 3rd Report, Geneva, 1969.
- Enkele boeken en overzichtsartikelen voor belangstellenden
- Carter, C. O. (1969) Lancet I, 1303.
- Crispens, Ch. G. Essentials of medical genetics. Harper & Row, New York, 1971.
- Deraemaker, R., Menselijke erfelijkheid. Problemen en aspecten. Lannoo, Tiel/den Haag 1963.
- Fuhrmann, W. & F. Vogel, Genetic counselling. Longmans, New York, 1969.
- Knudson, A. G. Genetics and disease. McGraw-Hill, New York, 1965.
- McKusick, V. A. Medical Genetics, 1958-1960. Mosby Company, St. Louis, 1961.
- National Institute of General Medical Sciences: What are the facts about genetic disease. U.S. Department of Health, Education and Welfare, National Institutes of Health Publ. no. (NIH) 75-370, Bethesda.
- Stevenson, A. C. & B. C. C. Davison. Genetic Counselling. Heinemann, London, 1970.
- Visser M. B. H. en anderen. Geschonden genen. Stichting Bio-wetenschappen en Maatschappij, Cahier 1 no. 3, Van Loghem Slaterus, Deventer 1973.

## Drempelverlaging tot gebruik van laboratoriumfaciliteiten door de huisarts

DOOR DR. A. PRINS, HUISARTS TE KRIMPEN AAN DEN IJSSEL\*

### INLEIDING

De belangrijkste reden voor het stichten van het gezondheidscentrum te Krimpen aan den IJssel was de wens tot kwalitatieve verbetering van de eerstelijnsgezondheidszorg. Een betere dienstverlening aan de bevolking is hier een essentieel onderdeel van. *De Widt* beschreef de „bescheiden” doelstelling van het centrum.

Een facet van betere dienstverlening was het verbeteren van laboratoriummogelijkheden. Reeds bij de eerste voorbereidingen in 1969 werd een centrale laboratoriumruimte noodzakelijk geacht, hoewel over het functioneren ervan geen duidelijk beeld bestond. De tijd van kleine laboratoria leek voorbij, daar

kostbare, geavanceerde automatische apparatuur veel goedkopere bepalingen ging leveren.

*De Vries* wijst op een mogelijke toekomst voor regionale laboratoria. In het advies betreffende wijkgezondheidscentra, uitgebracht door de Centrale Raad voor de Volksgezondheid, werd in 1969 een medisch analiste een plaats toebedacht in een wijkgezondheidscentrum (Verslagen en mededelingen betreffende de volksgezondheid 13, 's Gravenhage, 1969). In de Structuurnota Gezondheidszorg (1974) wordt gesteld dat de huisarts van de laboratoriumfaciliteiten van het tweede echelon moet kunnen gebruik maken.

Vóór de opening van het gezondheidscentrum te Krimpen aan den IJssel in oktober 1974, was het dichtstbijgelegen punt voor onderzoek het laboratorium van het ziekenhuis Bethesda te Rotterdam. \*\* Per openbaar vervoer betekende dit voor de patiënt gemiddeld 1½ uur

**Samenvatting:** Door samenwerking met een ziekenhuislaboratorium kon in een gezondheidscentrum de mogelijkheid tot het laten verrichten van laboratoriumonderzoek in de eigen woonplaats van de patiënten worden verbeterd.

Het aantal laboratoriumonderzoekingen steeg 2½ maal. Er kon geen vermindering van het verwijzingspercentage worden aangetoond. Verhoging van het diagnostisch niveau van de huisarts, gericht en tijdiger kunnen verwijzen, zijn naast de betere dienstverlening aan de patiënten een argument voor de vestiging van laboratoriumfaciliteiten in of direct bij een gezondheidscentrum.

tijdsverlies. Spitsuurperikelen, voor sommige bepalingen nuchter moeten arriveren, soms verscheidene bepalingen op één dag enzovoort, verhoogden – naast het tijdsverlies – de drempel voor laboratoriumgebruik. Deze drempel was

\* Verbonden aan het Rotterdams Universitair Huisartsen Instituut, hoofd Prof. H. J. Dokter.

\*\* Hoofd: Dr. P. H. Mars.