

Informatie voor de huisarts over

Fanconi anemie



Inhoud

INLEIDING	Pagina 1
TOTSTANDKOMING	Pagina 1
FANCONI ANEMIE	Pagina 2
Enkele feiten	Pagina 2
- Vóórkomen	Pagina 2
- Etiologie en erfelijkheid	Pagina 2
- Subtypen	Pagina 2
- Diagnose	Pagina 2
- Prognose	Pagina 3
Symptomen	Pagina 4
- Algemeen	Pagina 4
- Congenitale afwijkingen	Pagina 4
- Beenmergfalen	Pagina 4
- Kanker	Pagina 4
- Endocrinologische stoornissen	Pagina 4
- Overige symptomen	Pagina 5
Beleid	Pagina 6
- Algemeen	Pagina 6
- Beenmergfalen	Pagina 6
- Kanker	Pagina 6
- Gastro-intestinale problemen	Pagina 7
- Beleid bij overige symptomen	Pagina 7
Erfelijkheid en zwangerschap	Pagina 8
Aandachtspunten voor de huisarts	Pagina 10
Consultatie en Verwijzing	Pagina 12
LITERATUURLIJST	Pagina 14
BIJLAGE 1 GENOTYPE-FENOTYPECORRELATIES BIJ FANCONI ANEMIE	Pagina 15
BIJLAGE 2 SCREENINGSADVIEZEN VOOR PATIËNTEN MET FANCONI ANEMIE	Pagina 17
VERANTWOORDING	Pagina 19

Inleiding

Het hebben van een zeldzame, vaak chronische aandoening betekent dat mensen in veel gevallen frequent contact hebben met (verschillende) zorgverleners gedurende een langere periode. Medisch specialisten en huisartsen hebben daarbij hun eigen rol en mensen met een zeldzame aandoening hebben verschillende behoeften bij iedere zorgverlener.⁷ Een van de behoeften, van zowel patiënt als huisarts, is dat de huisarts bekend is met de betreffende aandoening. Deze huisartsenbrochure voorziet in die behoefte.

Primair is deze brochure geschreven voor huisartsen die in hun praktijk te maken hebben met iemand met Fanconi anemie (FA). De informatie kan echter ook gebruikt worden door andere zorgverleners. In de brochure is de relevante informatie gebundeld en worden expliciete aandachtspunten voor de huisarts aangegeven. De inhoud richt zich met name op de fase nádat de diagnose is gesteld.

De brochure is met zorg samengesteld op basis van de actuele informatie vanuit medisch-wetenschappelijke literatuur en expert opinion (zie [Verantwoording](#)). Bij de expertisecentra is de meest recente stand van zaken bekend (zie [Consultatie en verwijzing](#)). Bij twijfel en/of patiënt-gerelateerde vragen: neem contact op met de behandelaar of met de regievoerend arts.¹⁴

Totstandkoming

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen de Vereniging Ouders, Kinderen en Kanker – werkgroep Fanconi anemie (VOKK-FA), de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP) en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). De brochure maakt deel uit van een reeks huisartsenbrochures, die te downloaden zijn via www.nhg.org/thema/zeldzameziekten en www.zichtopzeldzaam.nl/documenten.

Vereniging Ouders, Kinderen en Kanker – werkgroep Fanconi anemie

De VOKK – werkgroep Fanconi anemie behartigt de belangen van de patiënten met FA op een zo breed mogelijke wijze. Voor meer informatie zie [Verantwoording](#) en www.fanconianemie.nl.

De Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntorganisaties (VSOP)

De VSOP ondersteunt ongeveer 70 patiëntenorganisaties – voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter – en werkt met hen samen aan betere zorg voor en preventie van deze aandoeningen. Voor meer informatie zie [Verantwoording](#) en www.vsop.nl.

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Het Nederlands Huisartsen Genootschap is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Voor meer informatie zie [Verantwoording](#) en www.nhg.org.

Deze brochure is mede tot stand gekomen dankzij de financiële bijdrage van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars.

Soest, juni 2016

Fanconi anemie

Fanconi anemie (FA) is een zeldzame erfelijke aandoening, die in 1927 voor het eerst werd beschreven door de Zwitserse kinderarts Guido Fanconi. FA-patiënten hebben een sterk verhoogd risico op:

- Congenitale afwijkingen van onder andere skelet, hart, nieren, maag-darmkanaal en oren.
- Beenmergfalen, meestal op de leeftijd van 5-10 jaar.
- Maligniteiten als acute myeloïde leukemie (vanaf de kinderleeftijd) en plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-halsgebied en de vrouwelijke geslachtsorganen (op jongvolwassen leeftijd). FA-patiënten zijn extreem gevoelig voor de werking en met name de toxiciteit van chemotherapie en (be)straling.
- Endocrinologische afwijkingen, waaronder hypothyreoïdie, groeihormoondeficiëntie, diabetes mellitus, late puberteitsontwikkeling en verminderde fertiliteit.

In Nederland zijn circa 125 FA-patiënten bekend, waarvan er 75 in leven zijn. Mutaties in 19 verschillende genen veroorzaken elk een ander subtype FA. FA erft meestal autosomaal recessief over. Subtype B erft X-chromosomaal recessief over. Subtype R erft de novo autosomaal dominant over.

De enige curatieve behandeling voor beenmergfalen is een allogene stamceltransplantatie. De resultaten hiervan zijn de afgelopen jaren sterk verbeterd. Frequente screening op endocrinologische afwijkingen en maligniteiten en laagdrempelige verwijzing voor aanvullend onderzoek en behandeling zijn noodzakelijk.

De naam 'Fanconi anemie' doet misschien denken aan het Fanconisyndroom, maar deze laatste is een totaal ander ziektebeeld, namelijk een aandoening van de proximale niertubuli.

ENKELE FEITEN

Vóórkomen

- **Prevalentie** De prevalentie van FA is 1-5/1.000.000 inwoners. De dragerschapsfrequentie in Europa wordt geschat op 1:300 inwoners. In Nederland worden jaarlijks gemiddeld 3 kinderen met FA geboren. Op dit moment zijn circa 125 Nederlandse FA-patiënten bekend, waarvan er 75 in leven zijn. In een gemiddelde huisartsenpraktijk ziet een huisarts gedurende een 30-jarige loopbaan hooguit één FA-patiënt. Door het erfelijke aspect zullen er per praktijk soms meerdere patiënten uit één familie zijn.
- **Geslacht** FA komt even vaak voor bij vrouwen als bij mannen.
- **Etniciteit** FA komt bij alle etnische groepen voor. In bepaalde populaties komen specifieke mutaties ('founder mutaties') relatief vaak voor. In Nederland is dit de c.67delG (322delG)-mutatie in het *FANCC*-gen.

Etiologie en erfelijkheid

- **Etiologie** De eiwitten waar de FA-genen voor coderen, vormen samen met de BRCA-eiwitten een complex dat zorgt voor herstel van DNA-schade.

- **Erfelijkheid** Van de 19 bekende subtypen erven er 17 autosomaal recessief over. Subtype B erft X-chromosomaal recessief over en subtype R erft autosomaal dominant over.

Subtypen

- Er zijn 19 subtypes bekend die elk door mutaties in verschillende genen worden veroorzaakt (zie [Bijlage 1](#)). Bij Nederlandse patiënten zijn tot nu toe 11 subtypes vastgesteld, waarvan C en A het meest voorkomen.

Diagnose

Meestal is beenmergfalen op de kinderleeftijd de reden waarom artsen aan FA denken. Bij 10% van de patiënten wordt de diagnose pas op volwassen leeftijd gesteld, bijvoorbeeld naar aanleiding van ongebruikelijke tumoren of ernstige toxiciteit van chemo- en/of radiotherapie. Bij een vermoeden van FA verricht de (kinder)arts uitgebreid lichamelijk onderzoek en neemt een familieanamnese af. Aanvullend onderzoek bestaat uit bloedonderzoek en genetisch onderzoek (chromosoombreuktest, gevolgd door

mutatieanalyse van de FA-genen). Bij 10-20% van de patiënten is er sprake van mozaïcisme en is een huidbiopt nodig om de diagnose te stellen.

Prognose

Ongeveer 80% van de FA-patiënten wordt volwassen. De gemiddelde levensverwachting anno 2014 is 33 jaar.

Sterfte aan progressief beenmergfalen, leukemie en solide tumoren zorgen voor deze lage levensverwachting. Bij subtypes D1 en N is de levensverwachting minder dan 5 jaar, waarbij de belangrijkste doodsoorzaken acute myeloïde leukemie (AML), medulloblastoom en nefroblastoom (Wilms-tumor) zijn.

SYMPTOMEN

Algemeen

FA-patiënten kunnen sterk van elkaar verschillen voor wat betreft de symptomen en de ernst ervan. Dit geldt ook voor meerdere leden van een familie met hetzelfde genotype.

Congenitale afwijkingen

Bij twee derde van de FA-patiënten is er sprake van één of meer van de volgende congenitale afwijkingen:

- **Afwijkingen aan handen en armen (35-45%):** onderontwikkelde, ontbrekende of extra duimen en/of radiushypoplasie.
- **Overige skeletafwijkingen (30%):** heupdysplasie, scoliose, wervelafwijkingen.
- **Huidafwijkingen (40-65%):** hyper- en hypopigmentatie, café-au-laitvlekken.
- **Kleine lengte** De helft van de FA-patiënten wordt te klein geboren (lengte en gewicht gemiddeld -2 SD). Gewicht en lichaamslengte zijn doorgaans wel goed in verhouding met elkaar.
- **Microcefalie (klein hoofd) (20-25%).**
- **Oogafwijkingen (20-40%):** microphthalmie (kleine ogen), cataract, astigmatisme, scheelzien, epicanthusplooiën, hyper-/hypotelorisme, ptosis.
- **Oorafwijkingen (10-25%):** vernauwde gehoorgang, afwijkende vorm van de oren, gehoorstoornissen (zowel geleidingsverlies als perceptief gehoorverlies of een combinatie van beide).
- **Nierafwijkingen (20-35%):** ectopische ligging (bekkennier), hoefijzernier, mononier. Een kwart van de FA-patiënten ontwikkelt hypertensie.
- **Hartafwijkingen (5-15%):** ventrikelseptumdefect, pulmonaalstenose, aortastenose, coarctatio aortae.
- **Gastro-intestinale afwijkingen (5-15%):** oesofagus- of duodenumatresie, tracheo-oesofageale fistel, anorectale malformaties.
- **Gonadale afwijkingen:** hypogonadisme, hypospadie en cryptorchisme (20-25% van de jongens); onderontwikkelde genitalia en uterusafwijkingen (2% van de meisjes).
- **Milde mentale retardatie (10-15%).**
- **Afwijkingen van het centraal zenuwstelsel (3-8%):** neuralebuisdefecten, hydrocephalus, cysten, kleine hypofyse, afwezig corpus callosum, cerebellaire hypoplasie.

Beenmergfalen

Van de FA-patiënten ontwikkelt 60-90% een milde tot ernstige vorm van beenmergfalen, meestal tussen het 5^e en 10^e levensjaar. Bijbehorende symptomen zijn:

- **symptomen van anemie:** vermoeidheid, bleekheid, kortademigheid, hoofdpijn, duizeligheid, hartkloppingen, klachten passend bij decompensatio cordis en angina pectoris;

- **verhoogde infectiegevoeligheid** door granulocytopenie;
- **bloedingen** als gevolg van trombocytopenie.

Kanker

- **Hematologische maligniteiten** 15-50% van de FA-patiënten ontwikkelt myelodysplastisch syndroom (MDS) en/of AML voor het 40^e jaar.
- **Plaveiselcelcarcinomen** Een groot probleem bij FA-patiënten is het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied (65% mondholte, 10% oropharynx, 10% hypopharynx, 10% larynx, 5% onbekend). Het cumulatieve risico op hoofd-halstumoren is 14% op 40-jarige leeftijd. Ook in de slokdarm, het anogenitale gebied en de vrouwelijke geslachtsorganen kunnen plaveiselcelcarcinomen ontstaan. De mediane leeftijd voor het ontwikkelen van plaveiselcelcarcinomen is 25 jaar. Het risico op plaveiselcelcarcinoom is extra verhoogd na een stamceltransplantatie (SCT). 'Graft-versus-host-disease' (GvHD) speelt daarbij een mogelijke rol. De rol van het humaan papilloma virus (HPV) hebben onderzoekers nog niet opgehelderd.
- **Levertumoren** Zowel adenomen als hepatocellulaire carcinomen komen vaker voor bij FA.
- **Overige tumoren** Bij subtypes D1 en N is het risico op medulloblastoom en nefroblastoom (Wilms-tumor) sterk verhoogd.

Endocrinologische stoornissen

Een groot deel van de FA-patiënten (80%) heeft ten minste één endocrinologische stoornis. Deze kan door de ziekte ontstaan, maar ook als gevolg van medicatie, chemotherapie of radiotherapie.

- **Hypothyreoïdie** Ongeveer 40-60% van alle FA-patiënten heeft primaire hypothyreoïdie. Ook secundaire hypothyreoïdie door hypofyse-afwijkingen komt vaker voor.
- **Groeihormoondeficiëntie** FA-patiënten zijn vaak kleiner dan gezonde leeftijdsgenoten (gemiddeld -2,4 SD), hoewel 10% juist langer is dan gemiddeld. Een volwassen vrouw met FA is gemiddeld 1,50 m lang, een man 1,61 m. Dit komt door de ziekte zelf in combinatie met:
 - hormonale afwijkingen (groeihormoondeficiëntie, hypothyreoïdie);
 - gastro-intestinale problemen, slechte voedingsintake en verminderde opname van voedingsstoffen;
 - medicatiegebruik (corticosteroiden, androgenen) en SCT.
- **Diabetes mellitus** Hyperglycemie (25% van de FA-patiënten), hyperinsulinemie (70-75%) en diabetes mellitus (10%) worden meestal veroorzaakt door een combinatie van verminderde insulinesecretie en insulineresistentie. Ook geneesmiddelen (corticosteroiden, androgenen) kunnen de suiker- en insulinehuishouding veranderen.

- **Hypercholesterolemie en hyperlipidemie** De helft van de FA-patiënten heeft hyperlipidemie en/of hypercholesterolemie, vaak in combinatie met obesitas en diabetes mellitus.
 - **Puberteitsontwikkeling** Veel kinderen komen later in de puberteit. Zo treedt de menarche gemiddeld op 15-jarige leeftijd op. De precieze oorzaak is nog niet duidelijk, maar chronisch ziek zijn en SCT verhogen het risico op een vertraagde puberteitsontwikkeling. Sommige kinderen komen juist eerder in de puberteit. Als de puberteit te vroeg begint of te snel doorzet, groeit het kind minder lang door en wordt het minder lang dan verwacht.
 - **Menstruatiestoornissen** Vrouwen met FA hebben vaak onregelmatig en/of overmatig vaginaal bloedverlies. Dit kan komen door trombocytopenie, een verstoorde hormoonhuishouding (hypogonadisme, hypothyreoïdie), SCT, gebruik van androgenen vanwege beenmergfalen of uterusafwijkingen.
 - **Hypogonadisme** Zowel hyper- als hypogonadotroop hypogonadisme komen voor bij FA.
 - **Osteoporose** Bij FA is het belangrijk dat de arts de uitkomst van de botdichtheidsmeting corrigeert voor de lengte. De meeste FA-patiënten hebben een gezonde botdichtheid. Na SCT of door een tekort aan geslachts- of groeihormonen kan osteopenie of osteoporose ontstaan.
- Overige symptomen**
- **Gewichtsproblemen** Circa 20-35% van de FA-patiënten heeft ondergewicht. Dit wordt veroorzaakt door een verminderde eetlust, onvoldoende opname van voedingsstoffen in het maagdarmkanaal, glucose-intolerantie en/of een hogere energiebehoefte. Ongeveer 10-30% van de FA-patiënten heeft overgewicht door leefstijl en/of een familiale aanleg.
 - **Vermoeidheid** Chronische vermoeidheid is een veelvoorkomend probleem bij FA. Mogelijke oorzaken zijn cytopenie, chemo- en radiotherapie, SCT, spierzwakte en schildklierproblemen. Vermoeidheid komt echter ook veelvuldig voor bij FA-patiënten zonder deze onderliggende problemen.
 - **Huidafwijkingen**
 - **Pigmentatie** Café-au-lait-vlekken en hyper- en hypopigmentatie.
 - **Infecties** Bij huidinfecties die niet op antibiotica reageren, moet de (huis)arts aan het Sweetsyndroom (acute neutrofiele dermatose) denken. De patiënt heeft pijnlijke rode plaques of noduli en koorts. Dezelfde plaques of noduli kunnen aanwezig zijn in de botten, longen en tractus digestivus. Sweetsyndroom gaat vaak gepaard met myelodysplastisch syndroom (MDS)/ acute myeloïde leukemie (AML).
 - **Maligniteiten** Het risico op basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom is verhoogd. Het is onbekend of het risico op melanomen ook verhoogd is.
 - **'Graft-versus-host disease'** Na een SCT kan GvHD van de huid ontstaan. Acute GvHD (3-8 weken na SCT) gaat gepaard met een fijnvlekkige roodheid, jeuk, een branderig of pijnlijk gevoel en soms blaarvorming. Vooral de romp, de handpalmen, voetzolen en oren zijn aangedaan. Bij chronische GvHD kan de huid ernstig aangetast zijn met erosies, blaarvorming, ulcera, littekenvorming met hyper- en hypopigmentatie en sclerodermiforme huidveranderingen.

In dit hoofdstuk worden de medische aspecten van het beleid voor mensen met FA besproken. In het hoofdstuk [Aandachtspunten voor de huisarts](#) komen meer algemene en psychosociale aspecten aan bod.

Algemeen

- **Multidisciplinaire samenwerking** Kinderen met FA worden behandeld door kinderartsen die ervaring hebben met FA. Zij werken in een multidisciplinair team met een hematoloog, KNO-arts / hoofdhalschirurg / kaakchirurg, endocrinoloog, gynaecoloog, klinisch geneticus en op indicatie een orthopedisch chirurg, uroloog, cardioloog, longarts, neuroloog, oogarts en/of plastisch chirurg. Ook een fysiotherapeut, diëtist, ergotherapeut, audioloog en/of logopedist kunnen een rol spelen. Bij volwassen FA-patiënten is de hematoloog meestal de hoofdbehandelaar. Wanneer de patiënt er voor kiest om zich niet te laten begeleiden/behandelen door een medisch specialist, is de huisarts de aangewezen persoon om de zorg te coördineren.
- **Transitie van kindergeneeskunde naar volwassenenzorg** Het is wenselijk dat kinderarts, patiënt en ouders samen de overgang van kindzorg naar volwassenenzorg zorgvuldig voorbereiden. Vooral de situatie van de patiënt is bepalend voor de transitie, niet zozeer de leeftijd. Omdat FA zeldzaam is en er voorheen niet veel patiënten de volwassen leeftijd bereikten, hebben medisch specialisten in de volwassenenzorg in het algemeen weinig ervaring met FA.

Beenmergfalen

De behandeling van beenmergfalen bij mensen met FA bestaat uit:

- **Transfusie** De patiënt krijgt erythrocyten bij anemie en bloedplaatjes bij trombocytopenie. Voor een operatie kunnen patiënten transfusies nodig hebben. Complicaties van multiële transfusies zijn ijzerstapeling, allosensitisatie en allergische reacties.
- **Allogene stamceltransplantatie** SCT is de enige curatieve behandeling voor beenmergfalen. Het merendeel van de FA-patiënten ondergaat vroeg of laat een SCT. Hematologen gebruiken bij voorkeur stamcellen van een HLA-identieke donor (broer of zus). De methoden en resultaten van SCT bij kinderen met FA zijn in de loop der jaren sterk verbeterd. Artsen volgen voor FA-patiënten een speciaal voorbehandelingsprotocol ('conditionering'), aangezien zij extreem gevoelig zijn voor de werking en vooral de toxiciteit van reguliere chemo- en radiotherapie. De 5-jaarsoverleving is tegenwoordig 70-95%, afhankelijk van de leeftijd waarop de transplantatie plaatsvindt en de medische toestand van de patiënt. Wel is er nog steeds risico op GvHD met schade aan onder andere huid, darmen en lever. De resultaten van SCT bij volwassen FA-patiënten

zijn beduidend slechter, met een 1-jaarsoverleving van ongeveer 50%. De periode rond de SCT is voor de patiënt en diens familieleden een ingrijpende periode, zeker wanneer een broer of zus de donor is.

- **Groefactoren** Patiënten met ernstige infecties en neutropenie krijgen soms groefactoren om de aanmaak van leukocyten te stimuleren.
- **Androgenen** Androgenen stimuleren de erythropoëse. In Nederland schrijven artsen zeer zelden androgenen voor vanwege de bijwerkingen (onder andere virilisatie, verhoogd risico op levercarcinoom, groeispuurt gevolgd door vervroegd sluiten van groeischijven).

Kanker

- **Hoofd-halstumoren** Hoofd-halstumoren bij FA-patiënten zijn vaak agressief. Hoe vroeger de patiënt of de arts een afwijking ontdekt, des te beter zijn de behandelingsmogelijkheden en prognose. Daarom wordt driemaandelijks controle door een KNO-arts, hoofdhalschirurg of kaakchirurg met ervaring met hoofdhalskanker geadviseerd vanaf de leeftijd van 10 jaar (zie [Consultatie en verwijzing](#)). De (huis)arts moet FA-patiënten, ook op jonge leeftijd, zeer laagdrempelig verwijzen naar een medisch specialist bij afwijkingen die kunnen wijzen op een hoofd-halstumor. Een afwachtend beleid is bij FA-patiënten niet gewenst. Plaveiselcelcarcinomen worden zo mogelijk operatief verwijderd, omdat FA-patiënten chemo- en radiotherapie slecht verdragen.
- **Gynaecologische maligniteiten** Vanwege het verhoogde risico op gynaecologische plaveiselcelcarcinomen is het belangrijk dat vrouwen met FA vanaf de eerste menstruatie of in ieder geval vanaf 15-jarige leeftijd jaarlijks onderzocht worden door de gynaecoloog. Bij vulvaire jeuk en/of pijn, onregelmatig vaginaal bloedverlies, abnormale fluor of vaginaal bloedverlies na seksueel contact moet de patiënte worden onderzocht door de gynaecoloog. Gynaecologische maligniteiten en voorstadia daarvan worden bij voorkeur behandeld met chirurgie of immunotherapie, omdat FA-patiënten chemo- en radiotherapie slecht verdragen.
- **MDS en AML** Behandeling van MDS of AML vindt bij voorkeur plaats door een hematoloog die ervaring met FA-patiënten heeft.
- **Borstkanker** Mutaties in alle FA-genen zorgen voor een verstoring in het DNA-reparatiecomplex waar ook *BRCA1* en *BRCA2* toe behoren. Daarom wordt bij alle vrouwen met FA jaarlijkse borstkankerscreening aanbevolen vanaf 25-jarige leeftijd. Het is nog niet bekend wat de meest geschikte screeningsmodaliteit is. Artsen kunnen MRI en 3D-echo veilig toepassen bij vrouwen met FA. Of de betere borstkankerdetectie van mammografie opweegt tegen de extra stralingsbelasting bij vrouwen met FA, is onduidelijk. Ook bij vrouwelijke draagsters van FA subtype D1 (met

mutaties in het *BRCA2*-gen) en subtype S (met mutaties in het *BRCA1*-gen) wordt screening op borstkanker aanbevolen conform de [STOET-VKGN-Richtlijn Hereditair Mamma/Ovariumcarcinoom](#).

- **Huidkanker** Het is belangrijk dat FA-patiënten overmatige blootstelling aan zonlicht vermijden. De (huis)arts adviseert hen om het hele jaar door een zonnebrandcrème met tenminste SPF 30 te gebruiken. De (huis)arts verwijst patiënten laagdrempelig naar een dermatoloog als zij huidafwijkingen hebben die mogelijk maligne zijn.

Gastro-intestinale problemen

- De huisarts is alert op misselijkheid en een verminderde eetlust.
- Buikpijn en diarree komen regelmatig voor. De huisarts zet bij diarree laagdrempelig ontlastingsonderzoek in. Bij vermoeden van bacteriële overgroei is een waterstof-ademtest of een proefbehandeling met metronidazol geïndiceerd.
- Het risico op gastro-intestinale bloedingen is verhoogd in geval van trombocytopenie.
- De huisarts behandelt obstipatie conform de [NHG-Standaard Obstipatie](#).
- Congenitale afwijkingen van het maag-darmkanaal worden op jonge leeftijd operatief verholpen, maar kunnen ook op latere leeftijd klachten geven.
- De lever kan worden aangetast door GvHD. Bij het gebruik van androgenen is er een verhoogd risico op leverfunctiestoornissen, peliosis hepatis (ophopingen van bloed in de lever), leveradenomen en levercarcinoom. Begeleiding en controle door een (kinder-)hepatoloog wordt geadviseerd voor FA-patiënten die androgenen gebruiken.

Beleid bij overige symptomen

- **Verhoogde bloedingsneiging** De huisarts verwijst de patiënt bij vermoeden van bloedingen van de tractus digestivus/tractus urogenitalis met spoed naar de internist, chirurg of uroloog. Laagdrempelige verwijzing naar bijvoorbeeld een KNO-arts, tandarts of oogarts kan nodig zijn bij overige bloedingen. De huisarts overlegt altijd met de hoofdbehandelaar, omdat aanvullende diagnostiek nodig kan zijn.
- **Groeistoornissen** De jeugdarts, kinderarts of huisarts houdt de groei van kinderen met FA nauwkeurig bij met een reguliere groeicurve. Het gewicht hoort normaal te zijn voor de lengte. De huisarts verwijst een kind naar de kinderendocrinoloog wanneer het te langzaam groeit of de groeicurve afbuigt. Hematologen zijn terughoudend met groeihormoonbehandeling, omdat nog niet bekend is of dit het risico op maligniteiten verhoogt.
- **Ondergewicht** Om gewichtsproblemen en ondervoeding te voorkomen, kan de (huis)arts de patiënt verwijzen

naar een (kinder)gastro-enteroloog of diëtist. In ernstige gevallen kan de patiënt tijdelijk sondevoeding nodig hebben. Ouders zijn vaak bezorgd over ondergewicht bij hun jonge kinderen, in combinatie met moeilijk en/of kritisch eetgedrag. Indien het gewicht bij de lengte past, kan de (huis)arts de ouders geruststellen en het advies geven om niet te veel aandacht te schenken aan het eetgedrag. Bij afbuigende groeicurves of duidelijk ondergewicht kan gedragstherapie bij het kind en de ouders helpen om een grotere en meer gevarieerde intake te realiseren.

- **Vermoeidheid** Vermoeidheid is een veelvoorkomend en moeilijk behandelbaar probleem waar veel FA-patiënten dagelijks mee te maken hebben. Bij acute of verergerende vermoeidheid moet de (huis)arts de patiënt verwijzen naar de hoofdbehandelaar. Bij chronische vermoeidheid kan een revalidatiearts en/of fysiotherapeut de patiënt helpen om een goede conditie te krijgen en te behouden. Ook cognitieve gedragstherapie kan helpen.
- **Ijzerstapeling** Ijzerstapeling na bloedtransfusies vindt voornamelijk plaats in de lever (met fibrose en cirrose tot gevolg), de hartspier (leidend tot hartritmestoornissen en hartfalen) en de pancreas (met diabetes mellitus tot gevolg). Ook andere endocrinologische stoornissen kunnen ontstaan of verergeren. Flebotomie en chelatietherapie kunnen ijzerstapeling beperken.
- **Diabetes mellitus, hypercholesterolemie en hyperlipidemie** Wanneer de diagnose FA is gesteld, laat de (huis)arts het bloed van de patiënt jaarlijks controleren op afwijkingen van suiker- en vetuishouding. Voorafgaand aan SCT is het HbA_{1c}-gehalte onbetrouwbaar. De behandeling is hetzelfde als in de algemene bevolking (zie [NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement](#)).
- **Hypothyreoïdie** De hoofdbehandelaar of huisarts controleert jaarlijks de schildklierfunctie van de patiënt. De behandeling is hetzelfde als in de algemene bevolking (zie [NHG-Standaard Schildklierandoeningen](#)).
- **Puberteitsontwikkeling** Bij alle kinderen met FA houden de kinderarts, jeugdarts en/of huisarts de puberteitsontwikkeling nauwlettend in de gaten bij een jaarlijks lichamelijk onderzoek. De huisarts verwijst naar de kinderarts:
 - meisjes die op hun 13^e nog geen tekenen van puberteit vertonen;
 - meisjes die 3 jaar na start van de borstontwikkeling of op hun 16^e nog niet hebben gemenstrueerd;
 - jongens die op hun 14^e nog geen tekenen van puberteitsontwikkeling vertonen.

Bij een premature puberteit (borstvorming voor het 8^e jaar danwel toenemend testikelvolume voor het 9^e jaar) kan de kinderendocrinoloog medicatie voorschrijven om de puberteit uit te stellen.

- **Menstruatiestoornissen** De (huis)arts moet hypermenorrhoe bij FA-patiënten behandelen vanwege het risico op anemie. Orale anticonceptiva continu (zonder stopweek) of levonorgestrel-bevattende spiraal verminderen de hoeveelheid bloedverlies. De (huis)arts kan ook het gebruik van tranexaminezuur overwegen. Indien andere oorzaken zijn uitgesloten kan hysterectomie of endometriumablatie een oplossing zijn.
- **Premature menopauze** De begeleiding en behandeling van vrouwen met FA en een premature menopauze wijkt af van de **NHG-Standaard Amenorroe** en de **NHG-Standaard De overgang**. Bij menopauzale klachten kan de patiënt orale anticonceptiva of hormonale substitutie (HST) gebruiken. Hart- en vaatziekten en borstkanker zijn contra-indicaties voor HST. De (huis)arts bespreekt met de patiënt de medicamenteuze opties (SSRI's, clonidine, gabapentine) en niet-medicamenteuze adviezen (glijmiddelen gebruiken, ontspanningsoefeningen doen, afvallen en stoppen met roken).
- **Osteopenie en osteoporose** De (huis)arts laat jaarlijks het vitamine-D- en PTH-gehalte van de patiënt controleren. Na de menopauze vraagt de (huis)arts iedere 2 jaar een DEXA-scan aan om de botdichtheid van de patiënt te laten meten. De resultaten van de DEXA-scan moeten worden gecorrigeerd voor de lengte. Voeding met voldoende calcium en vitamine D en gewichtsdragende beweging zijn van groot belang. De kinderarts of (kinder)endocrinoloog behandelt hormoontekorten. In overleg met een endocrinoloog kan de huisarts calcium- en vitamine-D-supplementen voorschrijven. Bij het gebruik van bisfosfonaten moet de patiënt rekening houden met mogelijke verergering van gastro-oesofageale reflux. Hoewel vitamine D wordt aangemaakt onder invloed van zonlicht, moeten FA-patiënten overmatige blootstelling aan zonlicht vermijden vanwege het verhoogde risico op huidkanker.
- **Afwijkingen aan de armen en handen** Afwijkingen aan de armen en handen worden op de baby- of peuterleeftijd chirurgisch gecorrigeerd, zo nodig gevolgd door fysio- en/of ergotherapie. Milde afwijkingen worden soms op latere leeftijd vastgesteld, wanneer er problemen met de fijne motoriek zijn. Ook dan kan de (huis)arts de patiënt verwijzen naar een fysio-/ergotherapeut.
- **Stoornissen van gehoor, spraak en taal** Het gehoor van FA-patiënten moet iedere 2-3 jaar gecontroleerd worden door een KNO-arts of audioloog. Bij het vaststellen van gehoorstoornissen is regelmatige controle door een KNO-arts of audioloog aangewezen. Zij kunnen advies geven over hulpmiddelen (bijvoorbeeld hoorapparaten) en praktische zaken (bijvoorbeeld aanpassingen thuis en op school). Soms is chirurgie mogelijk. Begeleiding door een logopedist kan spraak- en taalproblemen verminderen.
- **Overerving** Van de 19 bekende subtypen (zie *Bijlage 1*) erven er 17 autosomaal recessief over. Beide ouders zijn dan drager van een mutatie in één van de FA-genen. Zij hebben 25% kans op een (volgend) kind met FA en 50% kans op een kind dat drager is van de aandoening. Subtype B erft X-chromosomaal recessief over. Vrouwelijke mutatiedraagsters hebben geen klachten. Een kind van een vrouwelijke draagster heeft 50% kans om de mutatie te erven, waarbij alleen zoons symptomen vertonen. Mannen met X-gebonden FA geven de mutatie altijd door aan hun dochters, maar nooit aan hun zonen. Vanwege het herhalingsrisico is het bij subtype B belangrijk om de moeder te testen, om te bepalen of zij mutatiedraagster is of dat de mutatie nieuw (de novo) is ontstaan. Subtype R erft autosomaal dominant over. Zonen en dochters van een FA-patiënt met subtype R hebben 50% kans om de mutatie en daarmee ook de ziekte te krijgen.
- **Diagnostiek bij familieleden** Na het stellen van de diagnose kan een klinisch geneticus de patiënt en familieleden voorlichten en adviseren bij de afweging om DNA-onderzoek te verrichten. In de huidige FA-richtlijnen worden een chromosoombreuktest en DNA-onderzoek geadviseerd aan broers en zussen van een FA-patiënt, ongeacht of zij symptomen van FA vertonen. Partners van FA-mutatiedragers kunnen DNA-onderzoek laten doen om te bepalen of zij drager zijn van FA-mutaties in hetzelfde gen als hun partner. Voor zover bekend is het kankerrisico van dragers van FA-mutaties niet verhoogd, met uitzondering van dragers van mutaties in *FANCD1/BRCA2*, *FANCF/BRIP1*, *FANCN/PALB2* en *FANCS/BRCA1*. Draagsters wordt regelmatige screening op borstkanker geadviseerd, en bij *FANCD1/BRCA2* en *FANCS/BRCA1* ook op ovariumcarcinoom, conform de **STOET-VKGN-richtlijn Hereditair Mamma/Ovariumcarcinoom**. Vrouwen met mutaties in *FANCO*, *FANCP* en *FANCQ* hebben mogelijk een verhoogd risico op borstkanker; de klinisch geneticus geeft hen screeningsadviezen.
- **Fertiliteit (vrouwen)** Ongeveer de helft van de FA-patiëntes is onvruchtbaar. Vrouwen met FA worden vaak moeilijker zwanger. Bovendien zijn zij minder lang vruchtbaar vanwege de late menarche en premature menopauze. Het is belangrijk dat de (huis)arts vrouwen met FA hierover voorlicht na de menarche, zodat zij zich bewust zijn van de kortere fertiliteitsspan, en hier rekening mee kunnen houden bij keuzes over gezinsvorming. Patiënten kunnen de mogelijkheid van cryopreservatie van oöcyten en/of embryo's bespreken met een gynaecoloog of fertiliteitsarts.

- **Fertiliteit (mannen)** Mannen met FA hebben vaak azoöspermie – maar niet altijd. De patiënt kan cryopreservatie voorafgaand aan een stamceltransplantatie overwegen. Zaadceldonatie is een alternatief.
- **Zwangerschap** Pre- en perinatale zorg in een perinatologisch centrum wordt aangeraden vanwege het verhoogde risico op verergering van beenmergfalen, pre-eclampsie en eclampsie. Ook het risico op miskramen is verhoogd. FA-patiënten ondergaan relatief vaak een sectio caesarea vanwege hun kleine bekken. Ouders kunnen het opvangen van navelstrengbloed voor onderzoeksdoeleinden overwegen (zie [Consultatie en verwijzing](#)).
- **Kinderwens** Bij keuzes rondom het krijgen van kinderen speelt niet alleen het risico op FA voor het kind, maar ook het risico op ernstige aandoeningen en de kortere levensverwachting van de aangedane ouder.
- **Preconceptieadvies** Na een gesprek met de behandelend hematoloog en/of de gynaecoloog over de risico's van een zwangerschap kunnen de vrouw en haar partner een afweging omtrent een zwangerschap maken. Bij een kinderwens van een FA-patiënt of diens ouders wordt daarnaast preconceptieadvies door een klinisch geneticus geadviseerd. De opties zijn:
 - natuurlijke zwangerschap met risico op een kind met FA (voor FA-patiënten is die kans klein, tenzij zij een partner hebben met een mutatie in hetzelfde FA-gen);
 - prenatale diagnostiek met eventueel zwangerschapsafbreking bij een aangedaan kind;
 - preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD);
 - ei-/zaadceldonatie;
 - draagmoederschap;
 - kinderloos blijven;
 - bij eventuele adoptie door FA-patiënten kan hun kortere levensverwachting de kans op toewijzing verkleinen.
- **Prenatale diagnostiek** Ouders die een verhoogd risico hebben op een (volgend) kind met FA, kunnen de genen van de foetus in de zwangerschap laten onderzoeken door middel van een vlokentest. Een vlokentest is alleen mogelijk wanneer de mutatie(s) bij de aanstaande

ouders bekend is (zijn). Een vlokentest wordt gedaan bij 11-12 weken zwangerschap. De uitslag duurt 2-3 weken. Als de uitslag van de vlokentest afwijkend is en de aanstaande ouders dus een kind met FA verwachten, staan de ouders voor de beslissing de zwangerschap wel of niet af te breken. Dit moeten zij zorgvuldig overwegen, liefst al vóór een zwangerschap of vóór het verrichten van de test. Zij kunnen daarbij hulp krijgen van een centrum voor prenatale diagnostiek (in de universitair medische centra), waaraan klinisch genetici en gespecialiseerde gynaecologen verbonden zijn.

Er kan ook een vruchtwaterpunctie rond de 16^e week gedaan worden, maar de uitslag hiervan laat circa 4-5 weken op zich wachten. Dit maakt het een minder geschikte optie als zwangerschapsafbreking misschien aan de orde is.

Indien ouders kiezen voor prenatale diagnostiek, kan ook worden bepaald of de foetus HLA-identiek is aan eerdere kinderen met FA en als stamcel donor voor hen kan dienen. In dat geval kunnen stamcellen uit navelstrengbloed worden gebruikt.

- **Preïmplantatie genetische diagnostiek** Wanneer aanstaande ouders overwegen om PGD toe te laten passen, kan de (huis)arts hen verwijzen naar een klinisch geneticus voor een voorlichtings-/adviesgesprek (zie [Consultatie en verwijzing](#)). Met een IVF-procedure worden embryo's verkregen. Vóór plaatsing worden enkele cellen van een embryo afgenomen en onderzocht op de bekende mutatie(s). Eén of twee niet-aangedane embryo's worden in de baarmoeder geplaatst. PGD kan ook worden gebruikt om te bepalen of een embryo HLA-identiek is aan eerdere kinderen met FA. In dat geval kunnen artsen stamcellen uit navelstrengbloed gebruiken voor een stamceltransplantatie bij de aangedane broer of zus.
- **Anticonceptie** Bij een laag trombocytenaantal heeft orale anticonceptie de voorkeur. Bij een trombocytenaantal boven $100 \times 10^9/L$ kan een IUD, ook door de huisarts, geplaatst worden. De (huis)arts adviseert zowel vrouwen als mannen het gebruik van condooms om HPV-infecties (en daarmee HPV-geassocieerde maligniteiten) te voorkomen.

AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

In dit hoofdstuk komen de meer algemene en psychosociale aspecten van de begeleiding en behandeling van FA-patiënten aan bod. Het medische beleid staat beschreven in het hoofdstuk *Beleid*.

Algemene aandachtspunten

Uit een enquête onder huisartsen van mensen met zeldzame spierziekten komen aandachtspunten naar voren die ook gelden voor de huisartsenzorg bij mensen met een zeldzame aandoening als FA.^{7,14}

- Benader de patiënt op korte termijn actief, zodra de diagnose bekend is.
- Vraag zo nodig na hoe de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt is ervaren. Ga vervolgens na hoe die aanpak of de opstelling van de huisarts de arts-patiëntrelatie heeft beïnvloed.
- Vraag na in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben. Herhaal deze vraag gedurende de ziekte om na te gaan of, en hoe, het lukt om te kunnen omgaan met veranderingen, vooral wanneer er sprake is van achteruitgang.
- Vraag na welke afspraken met de patiënt gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreek de verwachtingen van de patiënt ten aanzien van de huisarts. Hoe loopt de communicatie en wat kan de huisarts de patiënt bieden? Stel zo nodig verwachtingen bij.
- Vraag actief na bij de patiënt wie de hoofdbehandelaar is in het ziekenhuis.¹⁴
- Pas indien het hoofdbehandelaarschap is overgedragen de contactgegevens aan. Vraag naar eventuele veranderingen in de afspraken met betrekking tot de taakverdeling.
- Vraag of een regievoerend arts is aangesteld. Bij sommige zeldzame aandoeningen heeft de patiënt een regievoerend arts, die de coördinatie en inhoudelijk overzicht heeft en proactief optreedt. Voor volwassenen kan het één van de verschillende specialisten zijn. Soms is de hoofdbehandelaar tevens regievoerend arts, maar niet altijd.¹⁴
- Spreek het beleid af (en blijf dit afstemmen) met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts (en overige behandelend artsen); maak bij voorkeur gebruik van de *HASP-Richtlijn*.
- Geef aan dat u het eerste aanspreekpunt bent voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts.
- Zorg ervoor dat de dienstdoende huisartsen (onder andere de huisartsenpost) via het beschikbare dossier bekend kan zijn met de patiënt en vooral met de speciale kenmerken en omstandigheden (zie *Specifieke aandachtspunten*).
- Behandel/begeleid/verwijs bij medische klachten of problemen zonder specifieke ziektegebonden risico's,

tenzij anders afgesproken met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts. Indien de relatie tussen de klachten en de aandoening onduidelijk is, neem contact op met hoofdbehandelaar/regievoerend arts.

- Zorg dat u kennis heeft van de effecten van de aandoening op andere klachten of behandelingen (zie *Specifieke aandachtspunten*). Overleg bij twijfel met de behandelend arts.
- Let op de extra ziektegebonden risico's en attendeer de patiënt daarop (zie *Specifieke aandachtspunten*).
- Verwijs door naar de juiste hulpverleners bij complicaties, bij voorkeur na afstemming met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts.

Specifieke aandachtspunten

- **Screening** Overleg bij wijzigingen in de medische situatie van de patiënt met de hoofdbehandelaar of verwijs laagdrempelig. In *Bijlage 2* is een overzicht weergegeven van de screeningsadviezen. Het is belangrijk dat patiënten zich bewust zijn van de risico's die FA met zich meebrengt.
- **Gevoeligheid voor straling en schadelijke stoffen** FA-patiënten moeten stralingsbelasting zo veel mogelijk vermijden. Bij voorkeur gebruiken artsen beeldvormend onderzoek zonder röntgenstraling, zoals echografie of MRI. Röntgenonderzoek kan de huisarts het best in overleg met de hoofdbehandelaar aanvragen. Raad de FA-patiënt teveel blootstelling aan zonlicht af en adviseer om het hele jaar door een zonnebrandcrème met tenminste SPF 30 te gebruiken. Het is niet duidelijk of frequent en/of langdurig vliegen moet worden ontraden. Adviseer de patiënt om niet te roken (ook niet passief mee te roken), geen alcohol te drinken, geen drugs te gebruiken en de mond goed te verzorgen (zonder alcohol-bevattende mondspoeling). Over het gebruik van andere mogelijk schadelijke stoffen (bijvoorbeeld (haar)verf, benzine, barbecuekolen) zijn geen wetenschappelijke aanbevelingen.
- **Voeding** Hoge doses vitamine A, provitamine A (bètacaroteen), vitamine B₃ (niacine), vitamine D en vitamine E verhogen mogelijk het risico op kanker bij FA-patiënten. Teveel ijzer en vitamine C verergeren ijzerstapeling. FA-patiënten kunnen beter geen vitaminepillen slikken met deze stoffen. Zij hoeven deze stoffen niet te vermijden in de normale voeding. Supplementen en voedingsmiddelen als omega-3-vetzuren (visolie), lijnzaad en groene thee zijn geassocieerd met een verhoogd bloedingsrisico en kunnen FA-patiënten beter niet nemen bij trombocytopenie en voorafgaand aan operatieve ingrepen. Zowel de hoofdbehandelaar als de huisarts kan de patiënt hierover voorlichten.
- **Bloedingen** Verwijs de patiënt bij bloedingen altijd naar de behandelend hematoloog voor aanvullend onderzoek. Medicijnen die de bloedplaatjesfunctie remmen,

zoals aspirine, NSAID's en sommige antihistaminica, moeten patiënten zoveel mogelijk vermijden in geval van trombocytopenie. Raad de patiënt in geval van trombocytopenie, activiteiten met een hoog risico op trauma af.

- **Verhoogd infectierisico** Bij koorts neemt de huisarts contact op met de behandelend hematoloog over het te voeren beleid en eventuele verwijzing. In geval van leukopenie is snel starten van antimicrobiële therapie noodzakelijk om fulminant verlopende infecties te voorkomen. Voor sommige patiënten is het zinvol om thuis antibiotica op voorraad te hebben, maar dit is (zeker na een geslaagde SCT) niet altijd nodig. Preventief gebruik van antibiotica wordt afgeraden vanwege het verhoogde risico op schimmelinfecties en antibioticaresistentie.
- **Vaccinaties** FA-patiënten komen in aanmerking voor een jaarlijkse griepvaccinatie. Raad meisjes met FA aan om zich te laten vaccineren tegen HPV via het Rijksvaccinatieprogramma. Dit advies geldt ook voor jongens met FA, omdat zij het virus kunnen dragen, overbrengen en er zelf last van kunnen hebben. Mogelijk verlaagt HPV-vaccinatie ook het risico op hoofdhalstumoren. Na een SCT moeten alle vaccinaties herhaald worden.
- **Spoedzorg** Het is belangrijk dat de huisartsenpost goed op de hoogte is van de ziektegeschiedenis van de patiënt en weet dat laagdrempelige verwijzing naar het ziekenhuis en overleg met de hoofdbehandelaar noodzakelijk kan zijn.

Psychosociale aspecten

- De kwaliteit van leven kan sterk worden beïnvloed door FA. Patiënten en hun naasten moeten steeds opnieuw moeilijke keuzes maken. Ook krijgen zij veel te maken met zorgverleners die geen ervaring hebben met FA. Angst voor ernstige gezondheidsproblemen, verlies van kwaliteit van leven en overlijden komt veel voor. Het wachten op een SCT en op uitslagen van onderzoeken is stressvol.
- Congenitale afwijkingen kunnen zichtbaar zijn en/of functionele problemen geven. Hierdoor zijn kinderen en volwassenen met FA 'anders', wat kan leiden tot gepest worden en sociale isolatie.
- Besteed bij pubers en adolescenten extra aandacht aan het afraden van risicogedrag (roken, alcohol) en het bevorderen van therapietrouw.
- FA-patiënten en hun naasten hebben vaak het gevoel dat ze in goede tijden zitten te wachten op de volgende crisis. Het is belangrijk dat zij leren om juist in goede tijden volledig te genieten, om op te laden voor toekomstige slechtere periodes. Mindfulness kan hier bijvoorbeeld bij helpen.
- Bij FA wordt een groot beroep gedaan op de draagkracht van de ouders. Ook voor broers en zussen is de ziekte van één of meer gezinsleden ingrijpend. De periode rond de SCT is voor de patiënt en diens familieleden een ingrijpende periode, zeker wanneer een broer of zus de donor is. Besteed aandacht aan de andere kinderen in het gezin en aan de relatie tussen beide ouders. Kinderen weten vaak meer dan hun ouders zich realiseren. Verdriet, angst, jaloezie en schuldgevoelens komen veel voor. Een open communicatie en het bespreekbaar maken van emoties zijn belangrijk. Wijs op het belang van goede (internet-) informatie.
- Bied actief verwijzing naar maatschappelijk werk of psychologische hulpverlening aan. Ook mindfulness kan nuttig zijn. Vaak wordt psychosociale begeleiding gestart tijdens een ziekenhuisopname, waarbij geanticipeerd kan worden op de situatie na de opname. Het verdient de voorkeur om FA-patiënten en hun naasten te verwijzen naar een hulpverlener met ervaring met levensbedreigende en chronische aandoeningen, bijvoorbeeld IPSO (zie [Consultatie en verwijzing](#)).
- **Palliatieve zorg** Ondersteuning rondom het levenseinde is belangrijk. De algemene richtlijnen voor palliatieve zorg gelden ook voor FA. Het kan een langdurig proces zijn, waarin veel van de draagkracht van de naasten wordt gevraagd. Veel ouders kampen met schuldgevoelens wanneer hun kind gaat overlijden of overleden is. De Vereniging Ouders, Kinderen en Kanker (VOKK) kan ondersteuning bieden (zie [Consultatie en verwijzing](#)). Op www.thuisarts.nl/levenseinde is patiënteninformatie te vinden over het (naderende) levenseinde.
- **Patiëntenvereniging** Lotgenotencontact kan veel ondersteuning bieden. Voor lotgenotencontact, informatie en belangenbehartiging kunnen patiënten en hun naasten terecht bij de werkgroep Fanconi anemie van de VOKK (zie [Consultatie en verwijzing](#)).
- **Werk en verzekeringen** Patiënten kunnen terecht bij kenniscentrum Welder voor advies over werk, uitkeringen en verzekeringen (zie [Consultatie en verwijzing](#)).
- **Voorzieningen en aanpassingen** Patiënten kunnen voorzieningen en aanpassingen nodig hebben, afhankelijk van de beperkingen. Een ergotherapeut kan hierbij adviseren. De huisarts kan de patiënt wijzen op mogelijke vergoedingen en kan verwijzen naar de gemeente en overige instanties, waaronder MEE (zie [Consultatie en verwijzing](#)).
- **Nieuwe ontwikkelingen** Internationaal wordt onderzoek verricht naar stamceltherapie en genterapie of een combinatie daarvan.

CONSULTATIE EN VERWIJZING

- **Expertisecentra** Erkend expertisecentrum voor FA:
UMC Utrecht – Wilhelmina Kinderziekenhuis
Afdeling Kinderhematologie
Lundlaan 6
3584 EA UTRECHT
Telefoon: 088 755 40 75
- **Screening op en behandeling van hoofd-halstumoren**
De hoofdbehandelaar verwijst de patiënt voor regelmatig onderzoek van het hoofd-halsgebied naar een gespecialiseerd centrum voor hoofd-halstumoren. Dit zijn de 8 universitaire medische centra en het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis.
- **Erfelijkheid** Diagnostiek, voorlichting en advisering vindt plaats via klinisch genetische centra. Voor adressen: zie website VKGN.
- **Preïmplantatie genetische diagnostiek** Intake en laboratoriumonderzoek voor PGD vinden plaats in het Universitair Medisch Centrum Maastricht. De IVF-behandeling kan worden verricht in Maastricht, Groningen en Utrecht.
- **Psychosociale ondersteuning** Binnen IPSO werken inloophuizen en psycho-oncologische centra samen aan een kwalitatief hoogwaardige, laagdrempelige psychosociale zorg voor mensen met kanker en hun naasten. Op hun website zijn adressen te vinden voor lokale zorgverleners.
- **Palliatieve zorg** In Nederland zijn consultatieteams palliatieve zorg beschikbaar voor advies. Op www.thuisarts.nl/levenseinde is informatie beschikbaar voor patiënten en hun naasten over het naderende levenseinde.
- **Patiëntenorganisaties**
 - Via de *Vereniging Ouders, Kinderen en Kanker – werkgroep Fanconi anemie* is informatie te vinden over FA en wordt lotgenotencontact mogelijk gemaakt, onder andere via een besloten Facebookpagina. Er is een apart website-onderdeel voor zorgverleners. Op de website van de VOKK zijn verschillende brochures en andere informatiematerialen beschikbaar, onder andere over beenmergfalen en stamceltransplantaties. De VOKK biedt ook ondersteuning bij het overlijden van kinderen.
 - De contactgroep Stamceltransplantaties van *patiëntenorganisatie Hematon* ondersteunt patiënten die een stamceltransplantatie krijgen of hebben ondergaan.
- **Stamceltransplantatie** Stamceltransplantaties bij kinderen worden in twee ziekenhuizen uitgevoerd: het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht en het Willem Alexander Kinderziekenhuis in Leiden. Stamceltransplantaties bij volwassenen met FA vinden plaats in het UMC Utrecht en het LUMC.
- **Eurocord** Ouders kunnen het opvangen van navelstrengbloed voor onderzoeksdoeleinden overwegen. Dit gebeurt via Eurocord.
- **MEE** MEE geeft voorlichting, advies en praktische ondersteuning aan mensen met een verstandelijke of lichamelijke handicap of een chronische ziekte. De ondersteuning is voor ouders met kinderen, maar ook voor volwassenen.
- **Welder** Welder geeft als landelijk, onafhankelijk kenniscentrum informatie over werk, uitkeringen en verzekeringen in relatie tot gezondheid en handicap.

Relevante websites en achtergrondinformatie

- Expertisecentrum:
www.hetwkz.nl/nl/ziekenhuis/afdelingen/hematologie-en-stamceltransplantatie
- VKGN (onder andere voor adressen van klinisch genetische centra):
www.vkgn.org
- Informatie over PGD:
www.pgdnederland.nl
- Psychosociale ondersteuning (IPSO):
www.ipso.nl
- Palliatieve zorg:
www.palliatievezorg.nl
www.pallialine.nl
www.thuisarts.nl/levenseinde
- Patiëntenorganisaties:
 - Vereniging Ouders, Kinderen en Kanker – werkgroep Fanconi anemie:
www.fanconianemie.nl
 - Vereniging Ouders, Kinderen en Kanker:
www.vokk.nl
 - Patiëntenorganisatie Hematon:
www.hematon.nl/stamceltransplantatie
- Het Amerikaanse Fanconi Anemia Research Fund (FARF) ondersteunt FA-families, stimuleert de samenwerking tussen wetenschappers en zorgverleners en organiseert jaarlijks een internationaal FA-congres. Hun website is:
www.fanconi.org
- Eurocord:
www.eurocord.org
- MEE:
www.mee.nl
- Welder:
www.weldergroep.nl

- Relevante richtlijnen:
 - SKION-DCOG-Richtlijn Fanconi anemie (2016)
 - Amerikaanse richtlijn Fanconi anemie (2014) van het Fanconi Anemia Research Fund
 - HASP-Richtlijn
 - HOVON-Richtlijnen Stamceltransplantatie en follow-up
 - STOET-VKGN-Richtlijn Hereditair Mamma/Ovariumcarcinoom
- VSOP-huisartsenbrochures:
 - Aangeboren hartafwijkingen
 - Aplastische anemie
- NHG-Standaarden:
 - M31 Schildklierandoeningen
 - M58 Amenorrhoe
 - M73 De overgang
 - M84 Cardiovasculair risicomanagement
 - M94 Obstipatie
- Website met algemene medische informatie voor patiënten: www.thuisarts.nl
- Website - onder regie van de VSOP - over zeldzame aandoeningen met korte beschrijvingen van zeldzame aandoeningen, relevante documentatie en adressen van patiëntenorganisaties: www.zichtopzeldzaam.nl
- Algemene website met informatie over erfelijkheid en genetica: www.erfelijkheid.nl
- NHG-website met informatie over erfelijkheid en genetica gericht op de huisartsgeneeskundige praktijk: www.huisartsgenetica.nl

Literatuurlijst

1. SKION-DCOG-richtlijn Fanconi Anemie, versie 2016.
2. Fanconi Anemia Research Fund, Inc. [Fanconi anemia: guidelines for diagnosis and management](#). 4th edition, 2014.
3. Alter B. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003;97:425-40.
4. Ameziane N, May P, Haitjema A, van de Vrugt H, Van Rossum-Fikkert S, Ristic D, et al. A novel Fanconi anaemia subtype associated with a dominant-negative mutation in RAD51. *Nat Commun* 2015;6:8829.
5. Auerbach A. Fanconi Anemia and its diagnosis. *Mutat Res* 2009;668:4-10.
6. Degrolard-Courcet E, Sokolowska J, Padeano M, Guiu S, Bronner M, Chery C, et al. Development of primary early-onset colorectal cancers due to biallelic mutations of the FANCD1/BRCA2 gene. *Eur J Hum Genet* 2014;22:979-87.
7. Hendriks S. [Generieke zorgthema Huisartsgeneeskundige zorg. 2014](#).
8. Kutler D, Auerbach A, Satagopan J, Glampietro P, Dev Batisch S, Huvos A, et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:106-12.
9. Sawyer S, Tian L, Kähkönen M, Schwartzentruber J, Kircher M, University of Washington Centre for Mendelian Genomics, et al. Biallelic mutations in BRCA1 cause a new Fanconi anemia subtype. *Cancer Discov* 2015;5:135-42.
10. Scott R, Walker L, Olsen Ø, Levitt G, Kenney I, Maher E, et al. Surveillance for Wilms tumour in at-risk children: pragmatic recommendations for best practice. *Arch Dis Child* 2006;91:995-9.
11. Smetsers S, Zwaan C, Sonneveld M, Brakenhoff R, Smiers F, Best J, et al. Fanconi-anemie: uit de kinderschoenen. *Ned Tijdschr Hematol* 2010;7:230-40.
12. Tischkowitz M, Hodgson S. Fanconi anaemia. *J Med Genet* 2003;40:1-10.
13. Tischkowitz M, Xia B. PALB2/FANCN - recombining cancer and Fanconi anemia. *Cancer Res* 2010;70:7353-9.
14. Vajda I. [Visiedocument Concentratie en organisatie van zorg bij zeldzame aandoeningen.2015](#).
15. Velazquez I, Alter B. Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions. *Am J Hematol* 2004;77:257-67.
16. Virts E, Jankowska A, Mackay C, Glaas M, Wiek C, Kelich S, et al. AluY-mediated germline deletion, duplication and somatic stem cell reversion in UBE2T defines a new subtype of Fanconi anemia. *Human Molecular Genetics* 2015;24:5093-108.

Bijlage 1

Genotype-fenotypecorrelaties bij Fanconi anemie

Bronnen: *SKION-DCOG-Richtlijn Fanconi Anemie, versie 2016* en *Fanconi Anemia Research Fund, Inc. Fanconi anemia: guidelines for diagnosis and management. 4th edition, 2014.*

Type	Gen	Chromosoom	Overerving	Congenitale afwijkingen	Beenmergfalen	AML	Hersentumoren en Wilmstumoren
A null	<i>FANCA</i>	16q24.3	AR	+	+	+	
A hypomorf	<i>FANCA</i>	16q24.3	AR	Minder	Later	Later	
B	<i>FANCB</i>	Xp22.31	XR	+	+		
C IVS5+4A>T (voorheen IVS4)	<i>FANCC</i>	9q22.3	AR	+	+	+	
C c67delG	<i>FANCC</i>	9q22.3	AR	Minder	Later	Later	
D1	<i>FANCD1</i> (<i>BRCA2</i>)	13q12.3	AR	+++		+++ (vaak < 5 jaar)	+++ (vaak < 5 jaar)
D2	<i>FANCD2</i>	3p25.3	AR	+	+		
E	<i>FANCE</i>	6p21.3	AR	+			
F	<i>FANCF</i>	11p15	AR	+	+		
G	<i>FANCG</i> (<i>XRCC9</i>)	9p13	AR	+	++	++	
I	<i>FANCI</i> (<i>KIAA1794</i>)	15q25-26	AR	+			
J	<i>FANCI</i> (<i>BRIP1 / BACH1</i>)	17q22.3	AR		+	+	
L	<i>FANCL</i> (<i>PHF9 / POG</i>)	2p16.1	AR	+	+		
M	<i>FANCM</i> (<i>Hef</i>)	14q21.3	AR				
N	<i>FANCN</i> (<i>PALB2</i>)	16p12.1	AR	+++		+++ (vaak < 5 jaar)	+ (vaak < 5 jaar)
O	<i>FANCO</i> (<i>RAD51C</i>)	17q25.1	AR				
P	<i>FANCP</i> (<i>SLX4</i>)	16p13.3	AR				
Q	<i>FANCP</i> (<i>XPF / ERCC4</i>)	16p13.12	AR				

Vervolg volgende pagina

Bijlage 1 (vervolg)

Genotype-fenotypecorrelaties bij Fanconi anemie (vervolg)

Type	Gen	Chromosoom	Overerving	Congenitale afwijkingen	Beenmergfalen	AML	Hersentumoren en Wilms tumoren
R	<i>FANCR</i> (<i>RAD51</i>)	15q15.1	AD	+			
S	<i>FANCS</i> (<i>BRCA1</i>)	17q21	AR	+			
T	<i>FANCT</i> (<i>UBE2T</i>)	1q32.1	AR	+			

Afkortingen:

AD: autosomaal dominant

AML: acute myeloïde leukemie

AR: autosomaal recessief

XR: X-chromosomaal recessief

Bijlage 2

Screeningsadviezen voor patiënten met Fanconi anemie

Bronnen: *SKION-DCOG-Richtlijn Fanconi Anemie, versie 2016* en *Fanconi Anemia Research Fund, Inc. Fanconi anemia: guidelines for diagnosis and management. 4th edition, 2014.*

Afwijking	Onderzoek	Leeftijd	Frequentie	Door wie*	Opmerkingen
Beenmergfalen	Bloedbeeld Reticulocyten	Levenslang of tot geslaagde SCT	1 x per 1-3 maanden	Kinderarts / hematoloog	
Bij cytopenie	Beenmergonderzoek	Levenslang of tot geslaagde SCT	2 x per jaar	Kinderarts / hematoloog	
Groeistoornissen	Lengte Gewicht Schedelomtrek Puberteitsstadium Zithoogte	0-21 jaar	1 x per 3 maanden	Kinderarts	Gebruik reguliere groeicurves en Tanner-stadium
Stoornissen groeihormoonsecretie	IGF1 IGFBP3	0-21 jaar	1 x per jaar	Endocrinoloog	
Hoofd-halstumoren	Visuele inspectie, laagdrempelig bipteren verdachte laesies	Vanaf 10 jaar levenslang	1 x per 3 maanden	KNO-arts / kaakchirurg / hoofd-halschirurg	Niet roken, geen alcohol en drugs, goede mondhygiëne
Hoofd-halstumoren en orale infecties	Tandheelkundige controle	Levenslang	2 x per jaar	Tandarts	Noodzaak röntgenfoto's afwegen
Gynaecologische tumoren	Inspectie PAP-smear HPV-diagnostiek	Vanaf menarche levenslang	1 x per jaar	Gynaecoloog	HPV-vaccinatie
Wilms-tumoren	Echo nier	0-5 jaar	1 x per 3-4 maanden	Kinderarts	Alleen bij patiënten met FANCD1
Diabetes mellitus	Glucose (urine) Nuchter glucose en insuline (bloed) Eventueel OGTT	Levenslang	1 x per jaar	Endocrinoloog	HbA1C niet betrouwbaar (na geslaagde SCT wel betrouwbaar)
Hypothyreoïdie	TSH, FT4	Levenslang	1 x per jaar	Endocrinoloog	
Stoornissen geslachtshormonen	LH, FSH Oestradiol (v) Testosteron (m)	Levenslang	1 x per jaar	Endocrinoloog / gynaecoloog	Bij verdenking hypogonadisme
Osteoporose	PTH, vitamine D	Levenslang	1 x per jaar	Endocrinoloog	

Vervolg volgende pagina

Bijlage 2 (vervolg)

Screeningsadviezen voor patiënten met Fanconi anemie (vervolg)

Afwijking	Onderzoek	Leeftijd	Frequentie	Door wie*	Opmerkingen
Osteoporose	DEXA-scan	Vanaf jong-volwassen leeftijd, in ieder geval na menopauze, levenslang	1 x per 2 jaar	Endocrinoloog	Corrigeren voor lengte
Leverfunctiestoornissen	Lab: ALAT, ASAT, AF, γ GT, bilirubine en 5'-nucleotidase Echo lever	Levenslang	1 x per 3 maanden	Hepatoloog	Bij gebruik androgenen
Ijzerstapeling	Lab: ijzerstatus	Levenslang	1 x per 3 maanden	Hematoloog	Bij frequente bloedtransfusies
Gehoorstoornissen	Audiologisch onderzoek	Levenslang	1 x per 2-3 jaar	KNO-arts	

Afkortingen:

AF: alkalisch fosfatase

ALAT: alanine-aminotransferase

ASAT: aspartaat-aminotransferase

DEXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry

FSH: follikelstimulerend hormoon

FT4: vrij thyroxine

γ GT: gamma-glutamyltransferase

HPV: humaan papillomavirus

IGF1: insulin-like growth factor 1

IGFBP3: insulin-like growth factor-binding protein 3

KNO-arts: keel-, neus- en oorarts

LH: luteïniserend hormoon

OGTT: orale glucozetolerantietest

PTH: parathyreoïdhormoon

SCT: stamceltransplantatie

TSH: thyreoïd-stimulerend hormoon

Verantwoording

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen de Vereniging Ouders, Kinderen en Kanker- werkgroep Fanconi anemie (VOKK-FA), die het patiëntenperspectief heeft ingebracht, de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP) als projectleider en penvoerder en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) voor het huisartsenperspectief. De huisartsenbrochures zijn in te zien via www.nhg.org/thema/zeldzame-ziekten en de VSOP-websites www.zichtopzeldzaam.nl/documenten en www.vsop.nl.

Vereniging Ouders, Kinderen en Kanker (VOKK) - werkgroep Fanconi anemie

De VOKK – werkgroep Fanconi anemie biedt informatie over FA en maakt lotgenotencontact mogelijk, onder andere via een besloten Facebookpagina. Er is een apart onderdeel voor zorgverleners. Via hun website zijn verschillende brochures en andere informatiematerialen beschikbaar, onder andere over beenmergfalen en stamceltransplantaties. De VOKK biedt ook ondersteuning bij het overlijden van kinderen.

VOKK – werkgroep Fanconi anemie

Schouwstede 2B
3431 JB NIEUWEGEIN
Telefoon: 030 242 29 44
E-mail: bureau@vokk.nl
www.fanconianemie.nl

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

Binnen de VSOP werken ongeveer 70 patiëntenorganisaties - voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter - samen aan betere zorg en preventie voor deze aandoeningen door o.a. stimulering van genetisch en biomedisch onderzoek en bezinning op erfelijkheidsvraagstukken.

VSOP

Koninginnelaan 23
3762 DA SOEST
Telefoon: 035 603 40 40
E-mail: vsop@vsop.nl
www.vsop.nl

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Het Nederlands Huisartsen Genootschap is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Het NHG heeft als doel het bevorderen van een wetenschappelijk verantwoorde beroepsuitoefening door de huisarts. Door vertaling van wetenschap naar huisartsenpraktijk draagt het NHG bij aan professionalisering van de beroepsgroep. Kernactiviteiten van het NHG zijn het ontwikkelen van NHG-Standaarden en andere richtlijnen, scholing en het ontwikkelen van producten om de huisarts te ondersteunen in zijn praktijk, zoals patiëntenvoorlichting.

Nederlands Huisartsen Genootschap

Postbus 3231
3502 GE UTRECHT
Telefoon: 030 282 35 00
E-mail: info@nhg.org
www.nhg.org

Redactie

Mevrouw dr. N. Dekker, arts-auteur VSOP
Mevrouw drs. L. te Hennepe, wetenschappelijk medewerker Preventie & Patiëntenvoorlichting NHG
Mevrouw drs. I. Roelofs, projectmedewerker VSOP
Mevrouw dr. H. Woutersen-Koch, arts/wetenschappelijk medewerker Afdelingen Richtlijnontwikkeling & Wetenschap en Implementatie NHG

Deze uitgave is tot stand gekomen met bijdragen en adviezen van:

Mevrouw drs. S.E. Smetsers, kinderarts/arts-onderzoeker Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht
De heer dr. M. Bierings, kinderarts/hemato-oncoloog Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht

Namens de werkgroep Fanconi anemie van de VOKK gaven mevrouw T. Bodenhorst, mevrouw B. van der Laan en mevrouw S. Langeveld commentaar vanuit het patiëntenperspectief.

Deze brochure is tot stand gekomen mede dankzij de financiële bijdrage van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars.

Soest, juni 2016

