

Signalement

***Vroege opsporing van Zeldzame Ziekten:
een advies over uitbreiding van de Neonatale Screening
met een Keuzemogelijkheid en over meer focus op
Zeldzame Ziekten in de Jeugdgezondheidszorg***

7 juni 2016



Inhoud

Samenvatting.....	3
1. Inleiding	4
2. Kiezen en keuzemomenten.....	7
3. Zeldzame ziekten, screeningstechnieken en organisatie	9
5. Conclusies	13
 Bijlage 1: Eerste opzet voor een PILOT	14
LITERATUUR	17



Samenvatting

Het Forum Biotechnologie & Genetica stelt voor dat de opsporing van zeldzame ziekten wordt verbeterd door aan de ouders van jonge kinderen daarvoor meer mogelijkheden aan te bieden. Dit kan door zowel de screening van pasgeborenen uit te breiden met een keuzemogelijkheid als in de jeugdgezondheidszorg meer te focussen op zeldzame ziekten (een tweede moment van screening in te lassen).

Het Forum (FBG) is ervan overtuigd dat vroegere opsporing van zeldzame ziekten (ZZ) de gezondheid van jonge kinderen ten goede komt en dat vele ouders de voordelen zien. Het FBG acht het van belang dat aan ouders ruimte wordt geboden om zelf te kiezen.

Het FBG reageert aldus op de brief van de Minister van VWS aan de Tweede Kamer dd. 9 juli 2015 naar aanleiding van het advies van de Gezondheidsraad over neonatale screening. Tevens werkt het FBG langs deze weg een gerelateerd eerder Signalement (oktober 2014) uit.

Om de uitvoerbaarheid van deze voorstellen te beoordelen, en om na te gaan of een keuzemogelijkheid en de voorlichting hierover door ouders wordt gewaardeerd, is een proefonderzoek (op beperkte schaal) aan te bevelen. Deze proef en het hierin opgenomen evaluatieonderzoek kan aan ZonMw opgedragen worden. De opdrachtnemers in dit programma zullen de concrete uitvoering moeten uitwerken. Het FBG biedt echter al wel aanzetten aan zowel voor te screenen ZZ als voor elementen van de evaluatie.

Het FBG heeft zich in dit verband afgevraagd of “Next Generation Sequencing” – dat wil zeggen analyse van het gehele genoom of het exoom – een alternatief kan zijn voor de thans vigerende screening van pasgeborenen. Anno 2016 is dit naar de mening van het FBG, mede steunend op internationale literatuur, te vroeg. Maar toepassing van meer gefocust DNA-onderzoek kan wel zijn intrede doen.

Meer aandacht van de jeugdarts voor ZZ acht het FBG essentieel en ook te realiseren.

1. Inleiding

De Gezondheidsraad adviseerde op 8.4.15 aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport over de uitbreiding van Neonatale Screening. ⁱ Hij adviseerde om 14 nieuwe ziekten toe te voegen aan het in 2005 geadviseerde programma (en om 1 vooralsnog weg te laten, om technische redenen). In haar brief aan de Tweede Kamer dd. 14.4.15 bood de Minister dat Advies aan de Tweede Kamer aan, deelde mede dat zij voornemens was om die toevoeging inderdaad te realiseren en kondigde aan wat later op het Advies als geheel nader in te zullen gaan. ⁱⁱ

Het Forum Biotechnologie & Genetica vroeg dd. 15.6.15 in haar briefadvies aan de Minister om ook aandacht te besteden aan "...screeningsmogelijkheden waaruit voor het kind en zijn ouders belangrijke informatie naar voren kan komen, niet uitsluitend informatie die aanwijzingen geeft voor een (curatieve) behandeling die vroeg ingezet dient te worden, zoals in het huidige en ook in het in het Advies voorgestelde programma. Maar wel informatie op basis waarvan, eventueel spoedig, medisch handelen zinvol is en kan leiden tot levensverlenging en/of een betere kwaliteit van leven van het kind. Ook informatie op basis waarvan een verstandige schoolkeuze gemaakt kan worden, informatie die al tijdig de beperkingen van het jonge kind verheldert zodat hiermee begripvol omgegaan kan worden en informatie die voor de ouders van groot belang kan zijn voor hun gezinsplanning zo zij dit wensen. Wij weten immers dat bij de 'zeldzame ziekten', die naar wordt geschat een kleine 1 miljoen Nederlanders treffen, 'diagnostic delay' probleem nummer 1 is." ⁱⁱⁱ

In haar brief dd. 9.7.15 reageerde de Minister op het Advies van de Gezondheidsraad. Zij schreef in haar brief aan de Tweede Kamer, onder veel meer: "Ik zie de nadelen die de Gezondheidsraad aangeeft en de risico's van het opnemen van niet-behandelbare aandoeningen in de neonatale hielprikscreening. Tegelijkertijd zie ik ook dat kennis over onbehandelbare ziekten handelingsopties kan geven die veel narigheid kunnen voorkomen. Daarom wil ik een neonatale hielprikscreening op onbehandelbare aandoeningen opzetten waarvoor ouders kunnen kiezen. Ik ga bekijken hoe dat daadwerkelijk en zorgvuldig kan worden georganiseerd." ^{iv}

Het FBG stelde in haar eerstvolgende vergadering een werkgroep in, omdat het Forum verwachtte dat het inderdaad realiseerbaar is om een "Hielprik Keuze Programma" aan te bieden dat waardevolle inlichtingen over Zeldzame Ziekten ten behoeve van de pasgeborene en zijn ouders kan genereren.

De werkgroep bestaat uit mw. prof. dr. V.V.A. Knoers, mw. prof. dr. M.C. Cornel, prof. dr. M.H. Breuning, mw. drs. L. van Bodegom en dr. G. L. Engel (secretaris).

De werkgroep concludeerde dat al op korte termijn een proef gestart zou moeten worden. Zij vindt het noodzakelijk dat de ouders goed worden voorgelicht over de keuze die zij kunnen maken en beseft dat die voorlichting wat uitvoeriger zal moeten zijn dan hetgeen heden ten dage bij de hielprikscreening de gewoonte is. Allicht is er behoefte aan evaluatie, alvorens een keuze als standaardmogelijkheid aan de neonatale screening wordt toegevoegd. Daarom ligt het voor de hand dat het "Hielprik Keuze Programma" begint met een pilot en ingebed is in een onderzoek, waarin zowel de haalbaarheid als de ervaringen van ouders en zorgverleners worden onderzocht.

De werkgroep acht in deze context de term 'onbehandelbare ziekte' minder geschikt en pleit voor 'zeldzame ziekte'. Ook de ziekten die thans in de neonatale screening zijn opgenomen (en degene die er conform Advies GR aan zullen worden toegevoegd) zijn zeldzame ziekten. Immers, strikt genomen is een ziekte niet zo vaak werkelijk 'onbehandelbaar', en bij bijna alle ZZ is 'behandeling', vroeger of later, aan de orde. Zó gezien wijst de term 'onbehandelbaar'

feitelijk de verkeerde kant op: bij veel ZZ is weliswaar geen sprake van 'genezen', maar er valt door behandeling veel te verbeteren. Ook dan geldt dat hoe eerder een diagnose wordt gesteld, hoe effectiever ongemakken bij het kind kunnen worden bestreden. Ook bij een ZZ die niet met leven verenigbaar is kan een vroege diagnose heilzaam zijn, zowel voor het kind als de ouders. Het kind kunnen dan invasief diagnostisch onderzoek en niet effectieve behandelingen die hooguit het lijden zullen rekken worden bespaard. De ouders kunnen dan tijdig worden ingelicht over de kans op herhaling van de aandoening bij een volgend kind.

Zeldzame ziekten (ZZ) komen vaak voor: Per afzonderlijke ZZ is de prevalentie minder dan 5 : 10.000 (Europese definitie). Er bestaan 6000 á 8000 ZZ. Men neemt aan dat er in NL (minstens) 800.000 mensen lijden aan een gediagnosticeerde ZZ^v. De diagnose van een ZZ wordt echter vaak veel te laat gesteld, uiteraard met uitzondering van die ziekten welke zijn opgenomen in de neonatale screening. Voor een groot deel van de kinderen of volwassenen die lijden aan een ZZ duurt het jaren voordat de diagnose is gesteld, of wordt die nooit bereikt. Het is dus geen wonder dat, in de loop der jaren en ook in vele landen buiten Nederland, door patiëntenverenigingen wordt gevraagd om meer informatie beschikbaar te maken en die situatie te verbeteren^{vi, vii, viii, ix, x}.

- Verbetering is mogelijk in die zin dat dan (veel) eerdere adequate behandeling van een kind dat lijdt aan een ZZ binnen handbereik is en alsdan meestal veel effectiever is. Bovendien is met een vroege correcte diagnose te vermijden dat het kind en zijn ouders een 'diagnostic odyssee' meemaken: het fenomeen dat er eerst een langdurige 'zoektocht' plaatsvindt, waarbij overigens frequent eerst incorrecte diagnoses verschijnen met allicht nadelige gevolgen voor de patiënt en vaak ook voor de ouders, niet zelden mede als gevolg van foutieve behandelingen, zoals al jaren geleden in de studie van EURORDIS (zie bovengenoemde literatuurreferenties) werd gedocumenteerd.
- Verbetering is ook bereikbaar voor ouders die dankzij een spoedige diagnose handelingsopties ter beschikking krijgen ten aanzien van hun verdere gezinsplanning. De gedachte-achteraf 'had ik het maar geweten' speelt vaak op. En gegeven dat ouders zich (zullen) gaan realiseren dat die wetenschap technisch gezien wel aangereikt had kunnen worden is het niet onvoorstelbaar dat klachten, ook in de juridische zin van het woord, realiteit worden.
- Verbetering dankzij een tijdige diagnose van een ZZ is voorts ook van belang in de sfeer van tijdige herkenning van het toekomstperspectief voor het kind, bijvoorbeeld door tijdige oriëntatie op passende begeleiding van het kind en een passende opleiding.

Het FBG realiseert zich dat er wellicht ook ouders zullen zijn voor wie de bovenstaande, heel kort benoemde, verbeteringen geen plaats hebben in hun persoonlijke levensperspectief, om welke reden dan ook. Hierom is het van belang om "een keuzeprogramma" te realiseren, zoals de Minister ook aangaf. Het FBG is ervan overtuigd dat dit mogelijk is zonder de huidige systematiek van de hielprikscreening te verstoren en zonder dat dit ertoe leidt dat de deelname hieraan afneemt.

De snelle en spectaculaire technologische vooruitgang bij het bepalen van DNA-sequenties trekt veel aandacht, allicht bij onderzoekers en klinici maar eveneens bij het algemene publiek, dus ook bij patiëntenverenigingen en bij ouders van pasgeborenen. De vraag ligt dus voor de hand of 'next generation sequencing' kan worden toegepast bij neonatale screening.^{xi} Gerichte screening met een zeer hoge voorspellende waarde wordt voor neonatale screening essentieel geacht. De interpretatie van 'targeted genome sequencing' ten behoeve van de ouders is echter, althans in het kader van screening, nu nog moeilijk omdat van de gevonden varianten niet altijd voldoende bekend is of ze (soms of altijd) pathogeen zijn. Dit noemt men 'variants of unknown significance' (VUS, zie ook H. 3). Wel is



onderzoek gaande hoe met zulke analyseresultaten in het kader van diagnostiek het beste kan worden omgegaan.

Anders ligt dit voor DNA-analyse van één of enkele mutaties, of van een zogenoemd 'genpanel', specifiek gericht op het opsporen van één ZZ. In dit geval zijn de analyseresultaten ongeveer net zo 'duidelijk' als die van bv. de bepaling van metabolieten (meestal m.b.v. tandem massaspectrometrie, MSMS). Een proefonderzoek is wenselijk om na te gaan of de logistiek gemakkelijk inpasbaar is in die van de hieprikscreening.

Op dit moment zijn de kosten van 'whole genome sequencing' of 'whole exome sequencing' (WES) nog beduidend hoger dan die van de huidige hieprikscreening in ons land.

Laatstgenoemd programma heeft momenteel een kostenbeslag van ongeveer € 80 per pasgeborene. Op dit moment bedragen de kosten van een genpanel, afhankelijk van het aantal te onderzoeken genen, nog € 1000 á 1500.

Anderzijds is gerapporteerd dat, bij diagnostisch onderzoek naar de oorzaak van mentale retardatie bij kinderen, bij de huidige stand van de techniek en de kosten hiervan, WES ongeveer een factor 4 minder kost dan de traditionele diagnostische route.^{xii}

Ook om grondig te kunnen evalueren of het aan ouders voorleggen van een keuze in het kader van de neonatale screening positief gewaardeerd wordt, en om na te gaan of de hiervoor noodzakelijke voorlichting succesvol is, is het noodzakelijk om een keuzeprogramma eerst aan te bieden in een proefonderzoek.

2. Kiezen en keuzemomenten

Een Hielprik Keuze Programma Zeldzame Ziekten impliceert uiteraard dat aan de ouders een keuze wordt aangeboden, namelijk om te besluiten of hun kind zal worden onderzocht op de aanwezigheid van niet alleen de ziekten die 'standaard' in de reguliere hielprikscreening zijn opgenomen doch ook nog een aantal andere.

Van de pasgeborenen in NL wordt ongeveer 99,5% gescreend, bij 0,24% is bekend dat de ouders screening weigerden.^{xiii} Dit betekent dat een zeer hoog percentage van de ouders een positieve waarde aan die screening toekent en/of niet heel concreet onderkent dat er sprake is van een 'beslissing'. In de loop van de decennia dat dit screeningsprogramma functioneert is geleidelijk meer aandacht besteed aan voorlichting van ouders.

Zoals ieder bevolkingsonderzoek heeft ook de neonatale screening voor- en nadelen.

De voordelen betreffen, heel kort samengevat, onder meer: de gelegenheid om op tijd met een doelgerichte effectieve behandeling van het kind te starten, het voorkómen dat bij het optreden van ziekte of klachten alsnog een langdurig traject gericht op de diagnose aan de orde is (met mede als gevolg een langdurige en onzekere periode voor ongeruste ouders), het aanbieden van tijdige kennis over de vermoedelijke perspectieven voor het kind en over de mogelijkheid om hierop adequaat te anticiperen, en eventueel van kennis over een risico op herhaling bij een eventuele volgende zwangerschap. De risico's van de hielprik zelf worden als verwaarloosbaar beoordeeld en voor zover bekend worden ook de fout-positieve uitslagen die met screening gepaard gaan niet als groot nadeel ervaren. Maar kennis over een (toekomstige) ziekte van het kind kan als nadeel gelden. Het 'belang van niet-weten' kan, mede afhankelijk van de opvattingen van de ouders, van waarde zijn. Het bewaren van de autonomie van ouders is belangrijk: de keuze moet werkelijk 'bewust' zijn. De ZZ die geschikt zijn voor een 'keuzeprogramma' zijn echter niet fundamenteel anders dan degene die al (zullen) worden gescreend. Dus specifieke 'nadelen' zijn daar niet zozeer. De belangrijkste verschillen tussen reguliere neonatale screening en het "keuzepakket" zullen zijn dat er minder *beschikbaarheid van wetenschappelijke evidentie* is dat een vroege diagnose leidt tot het vermijden van onherstelbare schade en dat niet altijd een causale behandeling voorhanden is of op korte termijn verwacht mag worden.

Nederland is in veel opzichten een pluriform land en velen beschouwen pluriformiteit als waardevol. Een gegeven is dus dat de opvattingen van ouders over hetgeen zij wel of niet willen weten over de toekomstige gezondheid van hun (ongeboren) kind uiteenlopen. Daarom is voorlichting aan de ouders noodzakelijk voordat die een beslissing over screening bij hun kind nemen.

Een goede informatieoverdracht kan het beste gefaseerd gebeuren.^{xiv} In eerste instantie moet aan alle ouders tijdig duidelijk gemaakt worden wat het screeningsaanbod concreet betekent. Vervolgens moet er, op maat en dus op individuele basis, globale uitleg gegeven worden aan wie dat wenst. Tenslotte dient er ook op detailniveau informatie beschikbaar te zijn voor wie in alle rust zaken zou willen nalezen, met name over de zeldzame ziekten waarop gescreend kan worden en de mogelijkheden voor behandeling. Deze kan wellicht het beste elektronisch (bijv. via internet) aangeboden worden. Aandacht moet besteed worden aan laaggeletterden, c.q. ouders die de Nederlandse taal onvoldoende machtig zijn, of ouders niet gewend zijn om met het internet te werken.

Het FBG meent dat het moment waarop ouders worden geïnformeerd over hun mogelijkheid om een keuze te maken zorgvuldig moet worden bepaald. Aangenomen wordt dat vele ouders vlak voor of kort na de geboorte van hun kind minder ontvankelijk zijn voor de gedachte dat hun kind misschien zou kunnen lijden aan een ernstige ziekte. Het moment

waarop 'de screener' bij het gezin komt om de, thans gebruikelijke, hielprik uit te voeren is dus niet geschikt om 'een keuze' voor te leggen.

Onderstaand worden 3 scenario's voor verbetering uitgewerkt, welke naar de mening van het FBG alle drie ter hand genomen kunnen worden voor het aanbieden van een uitbreiding van de neonatale screening.

a. Uitbreiding van de neonatale screening met een keuze, en voorlichting hierover

Als de moeder komt voor de "20 weken echo" – het structureel echoscopisch onderzoek – gaat het om informatie over, weliswaar zeldzame, potentieel ernstige aandoeningen.^{xv} De verloskundige (en/of de gynaecoloog, de huisarts) bespreekt dat onderzoek met de zwangere. Het is een goede gelegenheid om bovendien aan te kondigen dat er ook kort na de geboorte een onderzoek bij de baby zal plaatsvinden ('de hielprik'), en tevens dat een keuze mogelijk is voor een uitgebreider neonataal onderzoek. Waarschijnlijk is het wenselijk dat hierbij een deskundige met kennis van ZZ wordt betrokken, of op afroep snel beschikbaar is. Hiertoe zijn genetisch consulenten bij uitstek geschikt. Als de zwangere vóór dat zij komt voor het echoscopisch onderzoek al schriftelijk informatie ontvangt kan deze informatie gebruikt worden om de uitleg over het neonatale onderzoek aan te kondigen.

Het is gemakkelijk voorstelbaar dat ouders nadere informatie wensen over de ZZ, die onderdeel van de neonatale screening zijn en ook over de behandelmogelijkheden. In dit verband wijst het FBG er op dat ziekten, ook zeldzame, zelden werkelijk 'onbehandelbaar' zijn (zie ook hoofdstuk 1). Slechts weinige patiënten kunnen 'genezen' worden maar voor vele ZZ bestaan behandelingen; hierdoor kan (soms levenslang) de ontwikkeling van een ernstige stoornis of beperking voorkómen worden (zoals bv. door een dieet bij PKU), vaak kunnen ziekteverschijnselen (zeer) langdurig uitgesteld en/of verminderd worden (zoals bv. door antibioticaprofylaxe en extra voeding bij cystic fibrosis of corticosteroïden, scoliose-operatie en beademing bij de spierdystrofie van Duchenne). Gedetailleerde informatie over ZZ, niet alleen de aard en de oorzaak daarvan maar ook de behandelingsmogelijkheden, is beschikbaar op bv. erfelijkheid.nl en op de websites van de aangewezen Expertisecentra Zeldzame Ziekten.

b. Focus van de jeugdarts op ZZ in het eerste levensjaar

Pasgeborenen worden in hun eerste levensjaar (en ook daarna) enige malen verwacht op het consultatiebureau en verreweg de meeste jonge kinderen worden inderdaad gezien door de jeugdarts (of de verpleegkundige, zie onder).

Van belang is dat ZZ, alle tezamen, veel vóórkomen: bij ongeveer 5 á 10% van de kinderen die in de jeugdgezondheidszorg komen. De jeugdarts (JA) kan een belangrijke rol spelen bij "een vaag vermoeden" – zoals de FBG-werkgroep ZZF al concludeerde^{xvi} – en in dit verband is van belang dat tegenwoordig de JA mag verwijzen zonder tussenkomst van de huisarts (HA). Hierbij zou de jeugdarts een gefocust DNA-onderzoek kunnen aanvragen (c.q. aan de klinische genetica voorstellen). Bij een dergelijk onderzoek zou een relatief groot DNA-panel moeten worden gebruikt, waarmee enkele honderden genen bekeken worden en binnen die genen min of meer de DNA-sequenties die 'gekend' zijn. Voordeel is uiteraard dat 'variants of unknown significance' (zie ook H. 1 en H. 3) dan minder zijn dan bij WGS. Als een dergelijke test wordt gebruikt alvorens er feitelijk verwijzing naar een medisch specialist plaatsvindt kan mogelijk diagnostic delay flink worden verminderd. Toegang zou dus laagdrempelig moeten zijn. De JA heeft hier een nuttige rol: hij moet professioneel ja/nee onderzoek aanbevelen, hij moet inspelen op opvattingen van ouders. Want er zijn ouders die 'alles' willen weten en er zijn ouders die afhoudend reageren ('patients' delay'). 'Critical congenital heart disease' (CCHD), zoals in de VS benoemd als 'core condition', zou ook in NL door de "screener" meegenomen kunnen worden. Het is in feite een relatief



gemakkelijk uitvoerbaar onderzoek in het bloed (saturatiemeting), niet moeilijker dan de gehoortest.

c. Focus van de jeugdarts op ZZ omstreeks het 10^e levensjaar

Er zijn ernstige ZZ die relatief gemakkelijk zijn vast te stellen maar die zeer zelden of nooit tot ziekteverschijnselen op de kinderleeftijd leiden. Te denken is aan erfelijke hartziekten (zoals cardiomyopathiën en hartritmestoornissen) en familiale hypercholesterolemie: ziekten die niet bijzonder zeldzaam zijn en waarvoor tijdige detectie waardevol is omdat de (toekomstige) patiënt effectief behandeld kan worden. In het algemeen zou onderzoek naar deze ziekten het beste kunnen worden aangeboden omstreeks het 10^e levensjaar.

Toerusting van de jeugdarts

De jeugdarts (JA) is vanuit zijn vakbekwaamheid vroegtijdig alert op eventuele (zeldzame) ziekten, zelfs geruime tijd voordat er concrete klachten zijn. Omdat de JA het jonge kind (vanaf zeer kort na de geboorte tot de leeftijd van ca. 6 maanden) 6 maal ziet – en in de jaren tot aan de 18-jarige leeftijd nog ca. 10 maal – is er gelegenheid om het kind te observeren. De JA kan de ouders informeren over mogelijkheden voor diagnostiek en behandelingen, bijvoorbeeld, over speciaal onderwijs; of hij heeft die kennis onder handbereik.

Echter, in de verscheidene organisaties waarin de jeugdzorg is ingebed is de aanpak niet overal identiek. Het is niet altijd dezelfde JA die het kind ziet en er is soms taakherschikking (d.w.z. in voorkomende gevallen ontvangt de wijkverpleegkundige op het consultatiebureau het kind en zijn ouders). Het werk van de JA is veelal strak geprotocolleerd en aan krappe tijd gebonden. Van de JA mag niet verwacht worden dat die elke ZZ meteen herkent, net zoals dit voor elke medicus geldt.

Een uitstekend gevoel voor 'pluis/niet pluis', aangevuld met de gerichte onderzoeken en metingen die de JA uitvoert of aanvraagt, is dus onontbeerlijk. Dit vraagt niet alleen om een goede opleiding maar ook om regelmatige training en/of intervisie. Nu duidelijker wordt hoezeer vroegere diagnostiek van ZZ gebaat is bij een actieve rol van de JA verdient het aanbeveling om in hun opleiding en verdere training aandacht te besteden aan vroege opsporing van ZZ en aan de (elektronische) hulpmiddelen die hiervoor bestaan.

Als de JA meent dat nader onderzoek van het kind wenselijk is zal hij dit met de ouders moeten bespreken, waarbij hij gebruik kan maken van de belangrijke resultaten van die screening. Dit vraagt om uitstekende gesprekstechnieken, waarbij zowel de waarde van vroege opsporing als het voorkómen van onnodige ongerustheid van belang zijn. Ook hiervoor is training en/of intervisie noodzakelijk. Regionaal bestaan al goede ervaringen in samenwerkingsverbanden van jeugd- en huisartsen.

Het Nederlands Centrum Jeugdgezondheidszorg (NCJ) heeft aangegeven dat het de mogelijkheden om trainingen, zoals hierboven kort aangegeven, vorm te geven als realistisch beschouwt.

Een digitale database voor overdracht van informatie tussen verloskundige zorg/kraamzorg/jeugdgezondheidszorg is (wordt) door het NCJ ontwikkeld. Diezelfde database zal vermoedelijk eveneens van belang zijn voor communicatie tussen verscheidene actoren in de jeugdgezondheidszorg, met name in een situatie waarin niet één en dezelfde JA het kind ziet in de loop van de jaren.

3. Zeldzame ziekten, screeningstechnieken en organisatie

Sinds de neonatale screening in Nederland wordt uitgevoerd – decennia geleden met 1 ziekte, namelijk PKU, en thans veel meer ziekten – heeft de laboratoriumtechniek zich enorm ontwikkeld en natuurlijk schrijdt die ontwikkeling voort. Momenteel worden de meeste analyses uitgevoerd met behulp van de zogenoemde ‘tandem massaspectrometrie’ (in dit rapport aangeduid met MSMS).^{xvii} De stapsgewijze uitbreiding van deze screening is vooral door de ontwikkeling van de laboratoriumtechniek mogelijk gemaakt.

Internationaal is er aanmerkelijke variatie in de ZZ waarop neonataal wordt gescreend. Zo werd enkele jaren geleden in het kader van een opdracht van de EU gerapporteerd over 40 Europese staten.^{xviii} Tussen staten varieerde toen het aantal ZZ in de screening van 0 tot 29. In NL werden toen 20 ziekten gescreend, maar bijna net zoveel werden elders wél doch in NL niet gescreend. In de Verenigde Staten werd op ongeveer 30 ZZ gescreend (niet per se in alle staten van de VS) waarop in NL niet wordt gescreend.^{xix}

Anno 2016 wordt veel verwacht van DNA-analyse, met name van de spectaculair toegenomen mogelijkheden om snel grotere delen van het genoom te analyseren (m.b.v. zgn. Next Generation Sequencing (NGS) technieken). Voorbeelden zijn “whole genome sequencing” (het gehele genoom), “whole exome sequencing” (alle coderende delen van het genoom) en ziektespecifieke genpanels. Momenteel zijn hiermee grote aantallen diagnoses vast te stellen. Maar tegelijkertijd worden ook ‘variants of unknown significance’ gevonden: informatie waarvan de betekenis niet, of niet helemaal, duidelijk is. Dankzij de vooruitgang in de informatietechnologie en toenemende kennis van het genoom zal dit probleem in de komende jaren verminderen. Een technische oplossing wordt voorshands gevonden door ‘data filtering’: alleen gegevens waarvan wij de (klinische) betekenis kennen worden getoond. Door deze ontwikkeling is het nu al mogelijk om genetische diagnostiek m.b.v. NGS in de patiëntenzorg toe te passen. ‘Variants of unknown significance’ spelen echter nog wel een rol. Het FBG verwacht dat het tevens mogelijk is om deze technologie in het kader van screening in te zetten en wijst erop dat de kosten voortdurend afnemen.

Als een laboratoriummethodiek in het kader van screening ingezet wordt, op tamelijk grote schaal dus, moet de voorspellende waarde van die methodiek hoog zijn, d.w.z. met een lage kans op fout-negatieve of fout-positieve uitslagen. De methodiek dient dus gevalideerd te zijn, hetgeen als regel wordt gebaseerd op internationaal wetenschappelijk onderzoek. Bovendien moet een screeningsorganisatie ook qua logistiek degelijk zijn en bij voorkeur ‘rimpelloos’ opereren. Een ‘proefonderzoek’ op veel kleinere schaal is hiervoor als regel een vereiste. Een proefonderzoek is tegelijkertijd geschikt om eventuele detailverbeteringen van de logistieke organisatie op het spoor te komen en door te voeren.

Bij iedere vorm van screening zijn tal van professionals betrokken, uiteraard ook bij de neonatale screening. Dit geldt voor de ‘hielprik’ zoals wij die thans kennen, voor de uitbreiding waartoe nu is besloten en ook voor een keuzeprogramma.

Een klein percentage van de screeningsuitslagen is ‘positief’: dit betekent voor de patiënt, *in casu* met name voor de ouders, ‘slecht nieuws’, ook al moet er nog nader onderzoek op volgen. Diverse betrokken zorgverleners dienen hierop voorbereid te zijn en te weten wat zij kunnen en moeten doen. Scholing van zorgverleners was en blijft dus belangrijk.



Na een 'positieve' screeningsuitslag is altijd diagnostiek noodzakelijk: er wordt gericht onderzoek gedaan of een specifieke ziekte inderdaad wordt vastgesteld. Sinds kort zijn in ons land, voor een groot aantal ZZ, "Expertisecentra" aangewezen. In deze centra is en wordt klinische en wetenschappelijke informatie en ervaring verzameld. Dankzij deze nuttige ontwikkeling zal er dus voor vele diagnoses (minstens) één centrum zijn waar het diagnostisch onderzoek kan worden uitgevoerd en, zou dit 'positief' zijn, aan de ouders advies kan worden gegeven.

4. Evaluatie en proefonderzoek

Een proefonderzoek is noodzakelijk om na te gaan of een 'hielprik keuzeprogramma' uitvoerbaar is en om tevens de ervaringen van ouders te documenteren.

Om de thans gangbare neonatale screening te realiseren kent Nederland 5 zogenoemde screeningsregio's, onder regie van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek bij het RIVM. In deze screeningsregio's zal, in lijn met de besluiten van de Minister, een goed uitvoerbare screening op 14 'nieuwe zeldzame ziekten' worden uitgewerkt. Deze belasting maakt het mogelijk minder vanzelfsprekend dat in (één van) deze regio's tegelijkertijd een proefonderzoek voor een keuzeprogramma wordt uitgevoerd, ook al zou dit het voordeel kunnen bieden dat die uitbreiding dan is ingebed in de 'reguliere' screening.

Voor een proefonderzoek is een min of meer 'representatief' gebied in NL wenselijk, maar niet per se in de omvang van de hierboven genoemde gebieden. Gezien het wettelijke vereiste (WBMV) dat DNA-onderzoek plaatsvindt in een klinisch-genetisch centrum ligt het voor de hand dat minstens één van de KGC's is betrokken bij een proefonderzoek.

Evaluatie

Aspecten die voor de 'uitvoerbaarheid' van belang zijn:

- Voldoende voorspellende waarde van de (1^e) screeningstest (weinig of geen fout-negatieven en niet te veel fout-positieven)
- Beschikbaarheid van benodigde laboratoriumfaciliteiten, waaronder het vermogen om de noodzakelijke tests op zeer korte termijn uit te voeren
- Snelle en adequate berichtgeving vanuit het laboratorium
- Kosten
- Mogelijkheid tot snelle doorverwijzing naar expertisecentrum bij positieve bevinding.

Aspecten waarmee een indruk kan worden gekregen van de ervaringen van de ouders:

- De wijze waarop de keuzemogelijkheid wordt aangeboden, met inbegrip van de mogelijkheden om (elektronisch en/of mondeling) nadere inlichtingen te krijgen en ook het moment waarop de keuze aangeboden wordt
- Keuze van moment van uitvoering
- De technische uitvoering
- De terugkoppeling over het resultaat naar de ouders
- Het totaal-oordeel van de ouders m.b.t. de uitbreiding van de screening, wellicht na enige tijd (bv. 1 of 2 maanden na de geboorte of na het moment van diagnose).

Ook de uitvoerbaarheid van een aanbod door de jeugdarts (in het 1^e levensjaar, c.q. in ongeveer het 10^e levensjaar) verdient te worden beoordeeld, evenals uiteraard de ervaringen van ouders:

- Lukt het de jeugdarts om tijdig en adequaat met de ouders in gesprek te zijn over de mogelijkheden om nader onderzoek te initiëren?
- De feitelijke verwijzing, het onderzoek, de rapportage hierover en de berichtgeving naar de ouders
- De (aanvullende) training van de jeugdartsen – zowel m.b.t. medisch-inhoudelijke kennis als m.b.t. doeltreffende gesprekstechnieken
- Kosten.



Het FBG adviseert de Minister aan ZonMw te verzoeken om opdracht te geven voor een proefonderzoek en tevens de hieraan verbonden evaluatie. Dit betekent dat de opdrachtnemer vormgeeft aan de proef en aan het evaluatieonderzoek. Daarom heeft het FBG (in de bijlage) de proef slechts voor een gedeelte uitgewerkt, bedoeld als voorbeeld. Het FBG adviseert om tegelijkertijd de 3 modellen die in hoofdstuk 2 werden besproken te beproeven, niet noodzakelijkerwijs in één onderzoek met één opdrachtnemer, echter bij voorkeur wél in één ZonMw-programma.

5. Conclusies

1. Het FBG is van mening dat het waardevol is, en ook uitvoerbaar, om aan ouders méér mogelijkheden aan te bieden die ertoe kunnen leiden dat een eventuele zeldzame ziekte (ZZ) bij hun kind (veel) eerder kan worden vastgesteld. Uit internationaal onderzoek bleek al jaren geleden dat voor vele ZZ de diagnose veel later blijkt dan mogelijk was geweest (of zelfs nooit wordt vastgesteld). Dit is nadelig voor de behandeling van het kind – ook als er nog geen genezende behandeling bestaat – en meestal ondergaat het kind een lange weg van, achteraf overbodige, onderzoeken en soms zelfs behandelingen ('diagnostic odyssee').
2. Uitbreiding van neonatale screening met "een keuzeprogramma", zoals het FBG in dit Signalement voorstelt, moet in de huidige situatie gebaseerd worden op een concreet aanbod van een aantal ZZ. In dit Signalement is een aanzet daarvoor geformuleerd (zie bijlage). Het FBG bepleit dat in de komende jaren onderzoek wordt uitgevoerd naar de preferenties van zowel ouders als deskundige medici, aangezien die nu niet goed bekend zijn.
3. Ouders aan wie 'een keuze' wordt voorgesteld dienen natuurlijk adequaat voorgelicht te worden. Die keuze dient op een geschikt moment aan de orde gesteld te worden, de voorlichting behoort informatief en objectief te zijn en nadere detailinformatie te omvatten (wellicht in 2^e instantie, en indien gewenst) of althans vindplaatsen hiervoor ter beschikking te stellen.
4. Het FBG verwacht dat een belangrijk gedeelte van de ouders een dergelijke keuzemogelijkheid positief zal begroeten, maar respecteert dat dit niet voor allen zo zijn zal. Mede daarom is een evaluatie, in het kader van een proefonderzoek, noodzakelijk. Het FBG biedt in dit Signalement een aantal aspecten voor die evaluatie aan.
5. Hiernaast meent het FBG dat ook de jeugdgezondheidszorg een belangrijke bijdrage kan bieden, met name door specifiekere aandacht voor eventuele ZZ door de jeugdarts in het 1^e en in het 10^e levensjaar. Aanvullende training van de jeugdartsen is in dit verband noodzakelijk en ook te realiseren. Ook deze activiteit verdient zorgvuldige monitoring, zowel voor wat betreft de uitvoerbaarheid en de effectiviteit ervan en de waardering door ouders als t.a.v. de kosten.

Bijlage 1: Eerste opzet voor een PILOT

In dit Signalement is voorgesteld dat de Minister aan ZonMw verzoekt om in een programmatische opzet gelegenheid te bieden aan opdrachtnemers om in een concrete pilot één of enkele proefonderzoeken uit te voeren en tegelijkertijd de noodzakelijke evaluaties uit te voeren. In hoofdstuk 4 heeft het FBG aangegeven welke aspecten naar zijn mening in de evaluaties opgenomen moeten worden.

Het FBG heeft in dit Signalement aangegeven dat en waarom het zinvol is om in 3 verschillende levensfasen van het jonge kind meer uitgebreide 'screening' c.q. vroege opsporing aan te bieden – namelijk vlak na de geboorte, in de loop van het 1^e levensjaar en omstreeks het 10^e levensjaar – en het focus van de aanpak verschilt in die levensfasen, en uiteraard de organisatie ervan.

In het navolgende wordt nader uitgewerkt hoe 'een keuzeprogramma naast de neonatale screening' er concreet kan uitzien, althans een begin hiervan. Het ligt voor de hand dat de opdrachtnemer, mede rekening houdend met de technische faciliteiten die hij reeds onder handbereik heeft, een concreet plan van aanpak heeft voor de zeldzame ziekten waarmee de 'hielprik' kan worden uitgebreid. Het FBG doet wat dit betreft een eerste voorstel, waaraan de opdrachtnemer enige kan toevoegen. Dat voorstel betreft enige ernstige ziekten, al of niet levensbedreigend, waar in de huidige situatie zonder screening de diagnose als regel pas (vele) jaren later wordt gesteld dan wel mogelijk zou zijn, waar echter wel sprake is van 'behandeling', en waarbij vroegere herkenning van groot voordeel is.

A. Spierdystrofie van Duchenne

'Duchenne' is een ziekte die vrijwel alleen bij jongens voorkomt. Omdat het eiwit dystrofine (bijna) niet aangemaakt wordt verzwakken de spieren, meestal wordt dit het eerste opgemerkt bij de arm- en beenspieren en later bij de hartspier en de ademhalingsspieren.

Tot zover is er geen genezende therapie, maar er zijn wel behandelingen zoals corticosteroïden, scoliose-operatie en beademing die mits vroegtijdig gestart tot een aanmerkelijke verlenging van de levensverwachting en toename van de kwaliteit van leven kan leiden. Bij ongeveer 2/3 van de patiënten is de genetische oorzaak overgeërfd maar bij ongeveer 1/3 is sprake van een 'nieuwe mutatie'.

De diagnose wordt, althans zonder gericht onderzoek, meestal pas gesteld na ongeveer 4 jaar. Gevolgen van deze late diagnose zijn dat zinvolle behandeling van de patiënt (te) laat start en dat de ouders onvoldoende geïnformeerd zijn over het herhalingsrisico.

Daarom is het waardevol om alle ouders de gelegenheid te bieden om te kiezen voor neonatale screening gericht op (onder meer) de ziekte van Duchenne. De eerste stap hiervan kan zijn dat het creatinekinasegehalte in het bloed van de pasgeborene wordt onderzocht (dit gegeven is nog tamelijk specifiek) en de tweede stap is dan, zo het creatinekinasegehalte afwijkt van de normale range, een gericht DNA-onderzoek. In het geval dat hieruit geconcludeerd wordt dat het kind lijdt aan Duchenne zijn er verscheidene expertisecentra die de ouders specifiek kunnen adviseren.

Enkele bronnen:

Ziekte inhoudelijke informatie:

<http://www.erfelijkheid.nl/ziektes/duchenne>

http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=NL&Expert=98896

<http://www.nfu.nl/trf/index.php?id=10&umc=4&trf=413>

<http://www.duchenne.nl/duchenne-spierdystrofie/#wat-is-duchenne-spierdystrofie>

http://www.vsn.nl/spierziekten/diagnose.php?diagnose_id=18

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22655510>



Expertisecentra:

http://www.nfu.nl/img/pdf/Expertisecentra_Eerste_tranche_Grp_A-D_v18-11-2015.pdf

http://www.nfu.nl/img/pdf/Expertisecentra_Tweede_tranche_Grp_E_v18-11-2015.pdf

B. Cystinose

Bij cystinose, een zeldzame erfelijke stofwisselingsziekte, hoopt het aminozuur cystine zich op in organen. Door de stapeling van cystine in verschillende organen zoals de nieren en ogen, kan er schade ontstaan aan deze organen. Een niertransplantatie kan noodzakelijk worden.

Met vroege behandeling echter – die niet bijzonder gecompliceerd is (medicijn cysteamine) – kan schade aanmerkelijk uitgesteld en verminderd worden en de levensverwachting verbeteren.

Daarom is het waardevol om alle ouders de gelegenheid te bieden om te kiezen voor neonatale screening gericht op (onder meer) Cystinose. Dit impliceert gericht DNA-onderzoek.

Enkele bronnen:

<http://www.erfelijkheid.nl/ziektes/cystinose>

<http://mijnkinderarts.nl/ziekten/stofwisselingsziekten/cystinose/>

http://www.cystinosis.com/Documents/CystinosisBrochure_dutch.pdf

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=NL&Expert=411641

C. Fragiele-X-syndroom

Het Fragiele-X-syndroom is de meest voorkomende genetische oorzaak voor een verstandelijke handicap bij jongens en mannen. De frequentie wordt geschat op 1 : 6000 jongens.

Er is variatie in de verstandelijke ontwikkeling, maar jongens hebben altijd een achterstand in combinatie met op autisme gelijkend gedrag. Hierdoor is het voor hen niet mogelijk om het basisonderwijs te volgen. Bij meisjes is dat maar bij een deel het geval.

Jongens met het syndroom zijn op oudere leeftijd wel te herkennen aan een lang smal gezicht, met afstaande grote oren en een wat opvallende kin. Het voorhoofd is vaak hoog en breed. Er zijn echter ook jongens die het syndroom hebben, terwijl dit aan hun uiterlijk totaal niet is te zien. Het eerste kenmerk van Fragiele-X-syndroom kan zijn dat het kind frequent oorontsteking heeft. Vaak heeft een kind ook platvoeten en overstrekbare vingers en leert het later praten.

Bij deze ziekte is genezing van het kind (nog) niet mogelijk, maar voor de ouders is vroege herkenning van waarde om de symptomen te begrijpen en om in te spelen op het perspectief van het kind.

Het Fragiele-X-syndroom ontstaat doordat op het X chromosoom een afwijking in een bepaald gen (FMR1) voorkomt. Het syndroom heeft daardoor een X gebonden erfelijkheid. Het FMR1-gen geeft de informatie voor het FMR1-eiwit (FMRP). Dit eiwit heeft een functie bij de overdracht van informatie in de cellen van het centraal zenuwstelsel en is essentieel voor de ontwikkeling van de hersenen. In het FMR1-gen komen herhalingen (zgn. CGG repeats) voor. Bij het fragiele-X-syndroom zijn er te veel CGG repeats (>200) waardoor het gen geheel of gedeeltelijk blokkeert, zodat er weinig of geen FMR1-eiwit geproduceerd wordt. Screening impliceert dus gericht DNA-onderzoek.

Enkele bronnen:

<http://erfelijkheid.nl/ziektes/fragiele-x-syndroom>

<http://www.fragielelex.nl/fragiele-x-syndroom>

<http://mijnkinderarts.nl/ziekten/erfelijke-en-aangeboren-afwijkingen/fragile-x-syndroom/>



http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=NL&Expert=908
<http://erfocentrum.nl/pdf/paramedici/Huisartsenbrochure%20Fragiele%20X%20Syndroom.pdf>

D. G6PD

Glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD) deficiëntie is een X-gebonden aandoening die zich manifesteert als een acute hemolytische anemie. In een stabiele fase is er geen anemie en zijn er klinisch en in het laboratorium ook geen tekenen van hemolyse. Door de X-gebonden overerving komt een deficiëntie voornamelijk tot uiting bij mannen. Er zijn echter ook vrouwen met hemolyse: zij zijn homozygoot of heterozygoot met een ongunstige lyonisatie. De ziekte komt vooral voor bij mensen met een Mediterrane, Afrikaanse of Aziatische afkomst of mensen die oorspronkelijk uit het Midden-Oosten komen. Ongeveer 7,5% van de wereldbevolking heeft een mutatie in het gen voor G6PD (Xq28). Er zijn meer dan 130 mutaties bekend. Het defect komt voornamelijk voor in (voormalige) malariagebieden, aangezien malariaparasieten zich minder goed kunnen vermenigvuldigen in G6PD-deficiënte erythrocyten. Onder de Noord Europese bevolking is G6PD-deficiëntie zeldzaam (0,1%). Screening kan gebeuren door bepaling van de G6PD enzymactiviteit en/of op basis van het bilirubinegehalte.

Kinderen met een G6PD deficiëntie hebben in het dagelijks leven geen klachten. Vermijden van bepaalde producten in het dieet (tuinbonen) en bepaalde medicatie (bijvoorbeeld Nitrofurantoïne Sulfacetamide, Sulfanilamide, Sulfapyridine) is belangrijk. Na het gebruiken van middelen die verhoogde oxidatieve stress geven voor de bloedcellen kunnen klachten ontstaan: in enkele dagen ontstaan geelzucht, bleekheid, vermoeidheid en verminderde inspanningstolerantie. De diagnose kan bij de apotheker geregistreerd worden, zodat vermeden wordt dat dergelijke medicatie wordt afgeleverd. Verder kan voedingsadvies worden gegeven ter preventie van acute hemolytische anemie.

Ziekte-inhoudelijke informatie:

<http://www.hematologienederland.nl/glucose-6-fosfaatdehydrogenase-defici%C3%ABntie-g6pd>

LITERATUUR

- ⁱ http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201508neonatale_screening_0.pdf.
- ⁱⁱ <https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2015/04/14/minister-schippers-breidt-hielprik-uit>.
- ⁱⁱⁱ http://www.forumbg.nl/files/2015-389br_NeonataleScreeningInDeToekomst.pdf.
- ^{iv} Brief van de Minister aan de Tweede Kamer, dd. 9.7.15, kenmerk 769449-136784-PG. Zie ook <http://www.medischcontact.nl/Actueel/Nieuws/Nieuwsbericht/150425/Hielprik-voor-onbehandelbare-aandoeningen.htm>
- ^v Zie bv. Nationaal Kompas Volksgezondheid (RIVM), versie 4.17, 23.6.14.
- ^{vi} EURORDIS, Rare Diseases Europe, february 2009. "The voice of 12,000 patients: Experiences and expectations of rare diseases patients on diagnosis and care in Europe". 425 p. www.eurordis.org
- ^{vii} Brief van de VSOP aan de Minister dd. 27.5.15, reactie inzake advies Neonatale Screening.
- ^{viii} <http://www.geneticalliance.org.uk/docs/patient-charter-genome-sequencing-what-do-patients-think.pdf> (February, 2015).
- ^{ix} Eilers R et al, Eur.J.Hum.Gen 2009; 18@supp 1), 374,375, "Desirability of early identification of Duchenne Muscular Dystrophy (DMD): parent's experiences of the period prior to diagnosis".
- ^x Plass et al, Pediatrics 2010; 125: e99-e106, "Neonatal screening for treatable and untreatable disorders: prospective parents'opinions".
- ^{xi} Howard et al, Eur.J.Hum.Gen.(2015) online publication 28.1.15, "Whole genome sequencing in newborn screening?"
- ^{xii} Monroe et al, Genetics in Medicine online advance publication 4.2.16, "Effectiveness of whole-exome sequencing and costs of the traditional diagnostic trajectory in children with intellectual disability".
- ^{xiii} http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:259882&type=org&disposition=inline&ns_nc=1 (evaluatie over 2012).
- ^{xiv} Zie ook de Publiekssamenvatting over de discussie in FBG 4.2.16.
- ^{xv} http://www.rivm.nl/Onderwerpen/T/Twintig_wekenecho, [http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Brochures/Preventie Zorg Ziekte/Twintig wekenecho/Informatie over de 20 wekenecho incl vertalingen](http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Brochures/Preventie_Zorg_Ziekte/Twintig_wekenecho/Informatie_over_de_20_wekenecho_incl_vertalingen), <https://www.zwangerwijzer.nl/>.
- ^{xvi} "Vroegere diagnostiek van zeldzame ziekten", aangeboden 31.10.14 aan de Minister van VWS, het NHG, de VNG en de Onderwijscommissie Geneeskunde van NFU. Zie <http://www.forumbg.nl/documenten/signalementen/signaleмент-vroegere-diagnostiek-zeldzame-ziekten>.
- ^{xvii} https://en.wikipedia.org/wiki/Tandem_mass_spectrometry; https://en.wikipedia.org/wiki/Newborn_screening
- ^{xviii} Loeber J G et al, J Inherit metab Dis, published online 3.5.12, "Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1 – from blood spot to screening result".
- ^{xix} "Recommended uniform screening panel, core + secondary conditions, as of March 2015".