

Methyl-acetoacetyl-CoA thiolase deficiëntie; Beta-Ketothiolase deficiëntie (MAT/BKT)

Samenvattende tabel

Invoering op termijn mogelijk	Ja		
Termijn	3 – 5 jaar		
Aanbeveling	Aanvullend onderzoek - pilot studie Vaststellen prevalentie en valideren testmethode Communicatie fout negatieven en asymptomatische patiënten		
Epidemiologie	Onduidelijk, geschatte prevalentie: 1:250.000 - <1:1.000.000		
Ziektebeloop	organisch zuursyndroom met variabel tot asymptomatisch ziektebeloop		
Gezondheidswinst	Voorkomen van aanzienlijke, onherstelbare schade		
Test	<table border="1"><tr><td><u>1e tier</u>: markers in huidige MS/MS kit <u>2e tier</u>: Mogelijk met dezelfde bloedspot en beschikbare apparatuur</td><td><u>1e tier</u>: MS/MS <u>2e tier</u>: HPLC-MS/MS</td></tr></table>	<u>1e tier</u> : markers in huidige MS/MS kit <u>2e tier</u> : Mogelijk met dezelfde bloedspot en beschikbare apparatuur	<u>1e tier</u> : MS/MS <u>2e tier</u> : HPLC-MS/MS
<u>1e tier</u> : markers in huidige MS/MS kit <u>2e tier</u> : Mogelijk met dezelfde bloedspot en beschikbare apparatuur	<u>1e tier</u> : MS/MS <u>2e tier</u> : HPLC-MS/MS		
Vervolgdiagnostiek	Metabole markers in urine en bloed, enzymassay.		
Behandeling	Consensus: voorkomen van vasten, dieet, supplementen. Leefstijladvies		
Uitvoeringsconsequenties	Communicatie hoge aantal fout negatieve.		

Discussiepunten

Test

Screening op MAT/BKT betreft een eerste tier test met behulp van bestaande tandem MS panel op C5:1 en C5-OH, die internationaal gevalideerd is binnen hielprikscreening. Toevoeging van C4-OH voorkomt nevenbevindingen, maar deze methode is minder goed gevalideerd.

In het huidige screenpanel wordt C5-OH bepaald, van de overige markers zijn standaarden aanwezig in de huidige tandem MS kit, maar deze worden op in het huidige pakket niet bepaald.

Een second tier HPLC-MS analyse maakt de test specifiek.

Voor beide screen methoden geldt een kans tot mogelijk 50% op fout negatieve bevindingen, omdat de gemeten waarden zowel tijdens als buiten een ketoacidose crisis situatie niet de afkapwaarde bereiken.

Prevalentie

Prevalentie-indicatie is onduidelijk. Gebaseerd op diagnose wordt de prevalentie 1:1000.000 gerapporteerd. Internationale hielprikpilots geven een onduidelijke informatie over prevalentie. In een Deense pilot met 363.000 hielprikkaarten werd 1 foutpositieve bevinding gerapporteerd. Een pilotstudie in Minnesota detecteerde 1 patiënt in een 9 jarige pilot, en 2 gemiste patiënten (familieleden van de case) wat inclusief de foutnegatieven leidt tot een prevalentie 1:232.000

Ziekteverloop

De meeste patiënten presenteren zich met deze aandoening in de eerste twee levensjaren, maar er zijn ook patiënten die tot aan de volwassenheid symptomvrij blijven.

Daarnaast is de ernst variabel, waarbij de behandel noodzaak voor de milde varianten onduidelijk is. De test spoort in deze gevallen een risicofactor op de aandoening op, met gevolgen voor levenslange leefstijladviezen.

Nevenbevinding

Met de C5-OH, C5:1 methode wordt de zeer zeldzame, onbehandelbare aandoening 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MHBD) opgespoord waarvan 10 patiënten wereldwijd bekend zijn. Een alternatief algoritme met toevoeging van C4-OH kan opsporing van deze nevenbevinding voorkomen

Advies per discussiepunt

Test

Een prioriteit is het vaststellen van een betrouwbaar screeningsalgoritme (TK Punt 1&3). Van het C5-OH, C5:1 algoritme is internationaal informatie aanwezig, deze methode detecteert ook een zeer zeldzame onbehandelbare nevenbevindingen MHBD. Een alternatief algoritme met toevoeging van C4-OH voorkomt detectie van MHBD maar is minder gevalideerd, hiervan zal uitgezocht moeten worden wat de testprestatie is op mogelijk risico foutpositieven (TK Punt 1).

Alle kandidaat markers zitten in de huidige tandem MS assay, maar momenteel wordt alleen C5-OH bekeken.

De expertgroep adviseert een prospectieve pilot:

- In de pilot studie wordt aangeraden C5-OH, C5:1 en C4-OH te bepalen, inclusief normaalwaarden Nederlandse programma.
- de testkarakteristieken van beide algoritmen te bepalen; C5-OH en C5:1 of C5-OH, C5:1 en C4-OH (TK Punt 3). Mede in verband met het vermijden van de nevenbevinding MHBD, en het aantal fout negatieven en foutpositieven.
- Door toevoegen van nieuwe markers t.o.v. huidige screening kan de pilot alleen prospectief plaatsvinden. Door lage prevalentie MAT/BKT en de nevenbevinding MHBD is advies om retrospectieve hielprikkaarten van cases en nevenbevindingen toe te voegen aan de pilot. Aanbeveling is om dmv internationale samenwerking meerdere kaarten van cases te verkrijgen.

Aanvullend op bovenstaande pilot wordt geadviseerd om onderzoek te doen naar de mogelijkheden en risico's van het gebruik van de statistische *CLIR/Region-4-stork post analytical tools* voor de Nederlandse hielprik screening, en de screeningsprestaties voor MAT/BKT te evalueren in een pilotstudie, in relatie tot de screening met een eenvoudige afkapwaarde voor een of meerdere specifieke parameters. Dit onderzoek kan plaatsvinden met behulp van databases met verwezen casussen MAT/BKT en MHBD waarbij met behulp van de post-analytical tool benadering een optimaal algoritme geïdentificeerd kan worden. Hier is internationale samenwerking nodig om MAT/BKT casussen toe te voegen aan de Region-4-database.

Fout negatieven

De beschikbare testmethode kent een risico op foutnegatieve (FN) uitslagen, doordat de testparameters alleen tijdens een ketotische crisis afwijken. Literatuur wijst op een risico van 50% FN, de expertgroep ziet hiervoor vooralsnog geen oplossing, hetzelfde probleem doet zich voor in diagnostiek.

Wel wordt geconcludeerd dat het risico op FN veel eisen van de communicatie richting ouders en professionals. Communicatie zal aangepast moeten worden, omdat dit hoger risico op FN in contrast staat tot overige aandoeningen in het hielprik programma, en om te voorkomen dat er valse geruststelling optreedt bij zorgverleners. Dit risico wordt in de zorg klein geacht.

Ziekteverloop

Bekend is dat er milde varianten en asymptomatische patiënten worden opgepikt (TK punt 7).

Omdat vooraf geen onderscheid gemaakt kan worden tussen de varianten, en er geen genotype-fenotype correlatie is, krijgen alle patiënten leefstijladviezen. De expertgroep adviseert voor implementatie van de screening op MAT/BKT te onderzoeken wat ouders vinden van leefstijladviezen met zo'n onzeker nut (TK Punt 7), maar ook om te kijken naar de zorgbehoefte bij aandoeningen met een vergelijkbaar klinische variatie (MCAD). Hierbij kan bijvoorbeeld gekeken worden naar het aantal ziekenhuisbezoeken bij patiënten die asymptomatisch zijn of een mild verloop hebben (TK Punt 7).

Daarnaast is geadviseerd om gegevens over de lange termijn follow up van patiënten te registreren in een database om zo het verloop van de ziekte beter inzichtelijk te krijgen.

Prevalentie

In DDRMD staan 5 patiënten geregistreerd vanaf 1992. De expertgroep adviseert om de prevalentie in van MAT/BKT internationaal beter in kaart te brengen, met behulp van een internationaal beschikbare databased waarin n=24 patiënten geregistreerd staan. Door in kaart brengen geboortjaar, diagnose moment. Rekening houdend dat tot mogelijk de helft van de patiënten gemist worden met screening (TK Punt 2, 3 & 4).

Nevenbevinding

De expertgroep constateert identificatie van zeer zeldzame nevenbevinding MHBD (n=10 wereldwijd bekend), een aandoening met ernstige symptomen vanaf zes maanden waarvoor geen behandeling mogelijk is. Hielprikkaarten van (internationale) patiënten retrospectief betrekken in de pilot studie.

Zorgtraject

Na diagnose is adequate behandeling mogelijk. Experts zien geen risico in een minder optimaal zorgtraject voor de te verwachten foutnegatieven, omdat MAT/BKT opgespoord wordt in de differentiaal diagnose zit (een lijst van mogelijke aandoeningen waaraan een patiënt zou kunnen lijden, gegeven de klachten en symptomen). Wel is er de aanbeveling om de informatie voorziening richting zorgverleners aan te passen zodat artsen een hielprikaandoening niet uitsluiten bij patiënten met metabole klachten.

Aanbeveling is ook om de behandeltrajecten van terecht positieven en (later gediagnosticeerde) fout negatieven te monitoren om eventuele verschillen op te pikken.

Consensusonderwerpen

- Ondanks zorg om foutnegatieven is er consensus over de enorme gezondheidswinst die te behalen valt bij vroegtijdige ontdekking voordat een crisis ontstaat.
- Door de lage prevalentie en dermate kleine aantallen patiënten is het lastig een goed onderscheid te gaan maken in een milde en ernstige variant.

Bijzondere uitvoeringconsequenties

Het hoge aantal fout-negatieven is een aandachtspunt, vooral ook in de communicatie richting zowel ouders als artsen. Voor de professionals moet heel duidelijk zijn dat screening deze aandoening niet uitsluit en dat ze MAT/BKT in de differentiaal diagnose moeten blijven opnemen.

Geadviseerd wordt om de afkorting wijzigen van MAT naar BKT; Methyl-acetoacetyl-CoA thiolase deficiëntie; Beta-Ketothiolase; Beta kethiolase deficiëntie. Dit om verwarring met andere metabole aandoening methionine adenosyl transferase (MAT) deficiëntie te voorkomen.

Carnitine-acylcarnitine translocase – CACT

Samenvattende tabel

Invoering op termijn mogelijk	Nu nog geen bindend advies mogelijk	
Termijn	Lang: 4 – 5 jaar	
Aanbeveling	<p>Prospectieve pilot studie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evalueren van screeningsparameters - Verzamelen van normaalwaarden - Inzicht in aantallen foutpositieve uitslagen <p>Aanvullend onderzoek</p> <ul style="list-style-type: none"> - De mogelijkheden, voor- en nadelen onderzoeken van het gebruik van <i>R4S postanalytical-tools</i> 	
Epidemiologie	Onduidelijk, maar geschatte prevalentie: <1:1.000.000	
Ziektebeloop	De meeste patiënten hebben symptomen in de neonatale periode, maar er bestaat een zeldzaam milder fenotype waarbij pas op latere leeftijd symptomen optreden, bijvoorbeeld na langdurig vasten.	
Gezondheidswinst	Voorkomen van aanzienlijke, onherstelbare schade. Voor patiënten met een fenotype op latere leeftijd zal de gezondheidswinst van de hielprik niet zo groot zijn.	
Test	<p><u>1e tier:</u> Acylcarnitineprofilering d.m.v. MS/MS. Op basis van de gegevens uit de R4S database lijken de volgende acylcarnitine species en ratio's het meest informatief zijn: (C16+C18:1)/C2, C16:1, C14, C16, C18, C18:1, C18:2, (phe/ (C3+C16)), (C0/ (C16 + 18)) en C3/C16. Deze kunnen relatief eenvoudig worden gemeten met de huidige testkits en apparatuur.</p> <p>NB. Op basis van het acylcarnitine profiel en de klinische kenmerken kan geen onderscheid worden gemaakt met CPT-II deficiëntie.</p>	<p><u>1e tier:</u> MS/MS</p>
Vervolgdiagnostiek	<ul style="list-style-type: none"> - Enzymassay op fibroblasten of lymphocyten - DNA-analyse van SLC25A20 gen 	
Behandeling	Voorkomen van vasten, aangepast dieet en soms medicatie	
Uitvoeringsconsequenties	Ja, indien <i>R4S postanalytical tools</i> noodzakelijk blijken	

Discussiepunten

Test

Voor de screening op carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) zou gekeken moeten worden naar afwijkingen in het acylcarnitine profiel. Een probleem daarbij is dat het acylcarnitine profiel van individuele patiënten kan verschillen. De verschillen zijn zodanig dat bij screening op basis van een eenvoudige afkapwaarde op één of enkele

parameters een groot risico bestaat op het optreden van grote aantallen foutpositieve of foutnegatieve uitslagen. De parameter met de beste voorspellende waarde is $(C16+C18:1)/C2$, maar resultaten van screeningsprogramma's in andere landen en de data in de *Region 4 Stork (R4S)* database bevestigen dat ook bij het gebruik van deze ratio overlap bestaat tussen normale waarden en die van patiënten met bewezen CACT-deficiëntie. Een alternatief voor screening op basis van een afkapwaarde voor specifieke screeningsparameters wordt geboden door de *CLIR/Region-4-stork post analytical tools*, waarbij de screeningsuitslag gegenereerd wordt door het uitvoeren van een statistische analyse van een panel van meerdere analyten. Hiermee kunnen mogelijk betere screeningsprestaties verkregen worden, maar de voordelen, nadelen en mogelijke risico's van het gebruik hiervan voor het Nederlandse screeningsprogramma zijn niet goed in kaart gebracht.

Nevenbevindingen

Op basis van de afwijkingen in het acylcarnitineprofiel en de klinische verschijnselen is het niet mogelijk om CACT en carnitine palmitoyltransferase II (CPT-II) patiënten te onderscheiden. Het uitvoeren van de screening op CACT betekent daarom dat ook op CPT-II gescreend wordt.

Advies per discussiepunt

Test

Het is technisch relatief eenvoudig om in het lopende hielprikprogramma de relevante acylcarnitinespecies te gaan meten in Nederlandse hielprikmonsters met de huidige apparatuur en methoden. Er wordt geadviseerd om een prospectief onderzoek uit te voeren waarbij van een groot aantal geanonimiseerde Nederlandse hielprikmonsters een zo volledig mogelijk acylcarnitineprofiel wordt bepaald, eventueel aangevuld met monsters van bekende patiënten (Toetskader punt 1 en 4). Met de verkregen gegevens kunnen vervolgens de prestaties van verschillende screeningsparameters voor de Nederlandse screening worden geëvalueerd.

Geadviseerd wordt om onderzoek te doen naar de mogelijkheden en risico's van het gebruik van de statistische *CLIR/Region-4-stork post analytical tools* voor de Nederlandse hielprikscreening. Daarnaast zouden de screeningsprestaties voor CACT geëvalueerd kunnen worden in een pilotstudie, vergeleken met de screening met een eenvoudige afkapwaarde voor een of meerdere specifieke parameters.

Nevenbevindingen

De screening op CACT en CPT-II zou gelijktijdig moeten worden ingevoerd.

Consensusonderwerpen

- Presymptomatische behandeling levert belangrijke gezondheidswinst op.
- De relevante analytische parameters (acylcarnitines) zijn eenvoudig te meten met bestaande apparatuur en methoden

- Er kan op basis van acylcarnitine profilering geen onderscheid worden gemaakt met CPT-II deficiëntie. Het uitvoeren van de screening op CACT betekent daarom dat ook op CPT-II gescreend wordt.

Bijzondere uitvoeringsconsequenties

Bij meerdere aandoeningen die aan het hielprikscreeningsprogramma worden toegevoegd is gebleken dat de *CLRI/R4S postanalytical tools* van grote meerwaarde zijn. Dit geldt ook voor de screening op CACT. Het gebruik van *CLIR/R4S postanalytical tools* voor de hielprikscreening, zou gevolgen hebben voor een groot aantal aspecten van de uitvoering die niet goed in kaart zijn gebracht, waaronder bijvoorbeeld de benodigde expertise, de betrouwbaarheid, de privacyaspecten van data-uitwisseling met een externe aanbieder, de kwaliteitsbewaking en kosten.

Carnitine palmitoyltransferase I – CPT-I

Samenvattende tabel

Invoering op termijn mogelijk	Ja	
Termijn	Medium: 2 – 3 jaar	
Aanbeveling	Prospectieve pilot studie <ul style="list-style-type: none"> - Keuze van optimale screeningsparameter - Verzamelen van (eigen) normaalwaarden - Inzicht in aantal foutpositieve uitslagen Onderzoek <ul style="list-style-type: none"> - Voor- en nadelen van ander/meerdere prikmomenten 	
Epidemiologie	Prevalentie volgens de Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (DDRMD) <1:1.000.000	
Ziektebeloop	Variabel. Bij de meeste patiënten manifesteert de ziekte zich in de neonatale periode met hypoglycemie, maar er bestaan patiënten met een latere presentatie. Ook bestaan genetische varianten waarvan de klinische gevolgen niet duidelijk zijn.	
Gezondheidswinst	Behandeling voorkomt ernstige hersenschade en uiteindelijk overlijden. Winst is vooral te behalen indien de behandeling kan worden gestart voordat een metabole crisis wordt doorgemaakt.	
Test	<u>1e tier</u> : combinatie van acylcarnitines, te meten met MSMS. Naar verwachting is geen tweede tier test nodig.	<u>1e tier</u> : MS/MS
Vervolgdiagnostiek	- Enzymassay op fibroblasten of lymfocyten - DNA-analyse	
Behandeling	Behandeling is gericht op het voorkomen van metabole ontsporing, hoofdzakelijk door het vermijden van vasten en een aangepast dieet. Er moet een noodplan klaarliggen om snel te kunnen handelen bij een metabole crisis.	
Uitvoeringsconsequenties	Eventueel een 2 ^e hielprik en/of aanpassen prikmoment	

Discussiepunten

Test

Voor carnitine palmitoyltransferase I (CPT-I) screening bestaan goede tests op basis van specifieke acylcarnitine waarden, die relatief eenvoudig met de MS/MS methode kunnen worden gemeten, de methode die momenteel ook in de hielprikanalyse gebruikt wordt. Internationaal worden echter verschillende screeningsparameters gehanteerd, en het is niet duidelijk welke parameter de meest optimale screeningsprestaties zou geven voor de Nederlandse screening. De *Region 4 stork* parameter met de beste voorspellende waarde is C0/(C16+C18). Deze parameter wordt ook genoemd door de Gezondheidsraad in haar adviesrapport uit 2015.

Carnitine passeert de placenta, en het tijdstip van prikken heeft invloed op de gevonden C0 waarde. De uitslag van de test geeft een betere afspiegeling van de concentratie in het

kind naarmate later geprikt wordt. In Nederland wordt het tijdstip van prikken mede bepaald door het feit dat dit tegelijk met de gehoortest gebeurt.

Ziekteverloop

CPT-I kent een variabele presentatie. Gezondheidswinst valt vooral te behalen indien behandeld kan worden voor de eerste symptomen. De diagnose voor milde varianten kan worden beschouwd als een 'risicofactor' voor gezondheidsproblemen ook op latere leeftijd. De behandeling is er op gericht die gezondheidsproblemen te voorkomen. Bij het screeningsprogramma in Denemarken bleek dat onder de Groenlandse Inuit bevolking een genetisch variant relatief vaak voorkomt waarvan de klinische relevantie niet duidelijk is. Het is niet bekend of in Nederland ook dergelijke varianten voorkomen.

Advies per discussiepunt

Test

Het verdient aanbeveling om te evalueren welke screeningsparameter het meest optimale resultaat geeft voor de Nederlandse hielprikscreening. Het is technisch relatief eenvoudig om in het lopende hielprikprogramma de relevante acylcarnitinespecies te gaan meten met de huidige apparatuur en methoden. Er wordt geadviseerd om een prospectieve pilotstudie uit te voeren waarbij van een groot aantal geanonimiseerde Nederlandse hielprikmonsters een zo volledig mogelijk acylcarnitineprofiel wordt bepaald, aangevuld met monsters van bekende patiënten. Met de verkregen gegevens, literatuur en de *CLIR/R4S database* kunnen vervolgens de beste screeningsparameter bepaald worden.

Verder wordt aanbevolen om de voor- en nadelen te onderzoeken van het invoeren van meerdere prikmomenten voor de screening. Daarmee zou waarschijnlijk de screening op CPT-I, maar ook die op andere ziekten, kunnen verbeteren. Daarbij kan gebruik worden gemaakt van patiënten van bekende families waarin de aandoening voorkomt.

Ziekteverloop

De diagnose voor milde varianten kan worden beschouwd als een 'risicofactor' voor ernstige gezondheidsproblemen ook op latere leeftijd. De behandeling is er op gericht die gezondheidsproblemen te voorkomen. Het is van belang om dit te communiceren in de voorlichting. Uit de geadviseerde pilotstudie (zie paragraaf *Test*) en bij verzamelen van gegevens in de loop van de jaren zal mogelijk blijken of in Nederland genetische varianten voorkomen waarvan de klinische relevantie onduidelijk is.

Consensusonderwerpen

- Behandeling levert belangrijke gezondheidswinst op.
- Er bestaat een goede test, en de relevante analytische parameters (acylcarnitines) zijn eenvoudig te meten met de huidige gebruikte apparatuur en methoden.
- Er zullen meer patiënten worden gevonden met een mild verloop van de ziekte.

Bijzondere uitvoeringsconsequenties

De screening kan mogelijk verbeterd worden door het aanpassen van het prikmoment en/of door een tweede prikmoment in te voeren.

Carnitine palmitoyltransferase II – CPT II

Samenvattende tabel

Invoering op termijn mogelijk	Nu nog geen bindend advies mogelijk	
Termijn	Lang: 4 – 5 jaar	
Aanbeveling	<p>Prospectieve pilot studie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evalueren van screeningsparameters - Verzamelen van (eigen) normaalwaarden - Inzicht in aantallen foutpositieve uitslagen <p>Aanvullend onderzoek</p> <ul style="list-style-type: none"> - De mogelijkheden, voor- en nadelen onderzoeken van het gebruik van <i>R4S postanalytical-tools</i> 	
Epidemiologie	Onduidelijk, geschatte prevalentie: 1:100.000-1:110.000	
Ziektebeloop	Er worden drie varianten onderscheiden: een neonatale, een infantiele (hepatocardiomusculaire) en een adulte (myopathische) vorm. De adulte vorm is de meeste voorkomende (ca. 85%)	
Gezondheidswinst	Voorkomen van aanzienlijke, onherstelbare schade	
Test	<p><u>1e tier:</u> Acylcarnitineprofilering dmv MSMS. Op basis van de gegevens uit de R4S database lijken de volgende acylcarnitine species en ratio's het meest informatief zijn: (C16+C18:1)/C2, C16:1, C14, C16, C18, C18:1, C18:2, (phe/ (C3+C16)), (C0/ (C16 + 18)) en C3/C16. Deze kunnen relatief eenvoudig worden gemeten met de huidige testkit en apparatuur.</p> <p>NB. Op basis van het acylcarnitine profiel en de klinische kenmerken kan geen onderscheid worden gemaakt met CACT-deficiëntie</p>	<p><u>1e tier:</u> MS/MS</p>
Vervolgdiagnostiek	<ul style="list-style-type: none"> - Enzymassay op fibroblasten, lymphocyten of spierbiopt - DNA-analyse 	
Behandeling	Voorkomen van vasten, aangepast dieet en soms medicatie	
Uitvoeringsconsequenties	Gebruik van <i>R4S postanalytical tools</i>	

Discussiepunten

Test

Voor de screening op carnitine palmitoyltransferase II (CPT-II) zou gekeken moeten worden naar afwijkingen in het acylcarnitine profiel. Een probleem daarbij is dat het acylcarnitine profiel van individuele patiënten kan verschillen. De verschillen zijn zodanig dat bij screening op basis van een eenvoudige afkapwaarde op één of enkele parameters een groot risico bestaat op het optreden van een groot aantal foutpositieve of

fout negatieve uitslagen. De parameter met de beste voorspellende waarde is $(C16+C18:1)/C2$, maar resultaten van screeningsprogramma's in andere landen en de data in de *Region 4 Stork* (R4S) database bevestigen dat ook bij deze parameter overlap bestaat tussen normale waarden en waarden van patiënten met bewezen CACT/CPT-II deficiëntie. Een alternatief voor screening op basis van een afkapwaarde voor specifieke screeningsparameters wordt geboden door de *CLIR/Region-4-stork post analytical tools*, waarbij de screeningsuitslag gegenereerd wordt door het uitvoeren van een statistische analyse van een panel van meerdere analyten. Hiermee kunnen mogelijk betere screeningsprestaties verkregen worden, maar de voordelen, nadelen en mogelijke risico's van het gebruik hiervan voor het Nederlandse screeningsprogramma zijn niet goed in kaart gebracht.

Ziektebeloop

CPT-II kent een variabele presentatie. Gezondheidswinst van de screening valt vooral te verwachten bij patiënten bij wie nog geen ernstige symptomen zijn opgetreden. Patiënten die al ernstige symptomen hebben voor de uitslag van de hielprikscreening beschikbaar is zijn waarschijnlijk niet te behandelen. De diagnose kan worden beschouwd als een 'risicofactor' voor ernstige gezondheidsproblemen ook op latere leeftijd. De behandeling is erop gericht die gezondheidsproblemen te voorkomen.

Nevenbevindingen

Op basis van de afwijkingen in het acylcarnitineprofiel en de klinische verschijnselen is het niet mogelijk om CACT van CPT-II patiënten te onderscheiden. Het uitvoeren van de screening op CPT-II betekent daarom dat ook op carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) gescreend wordt.

Advies per discussiepunt

Test

Het is technisch relatief eenvoudig om in het lopende hielprikprogramma de relevante acylcarnitinespecies te gaan meten in Nederlandse hielprikmonsters met de huidige apparatuur en methoden. Er wordt geadviseerd om een onderzoek uit te voeren waarbij van een groot aantal geanonimiseerde Nederlandse hielprikmonsters een zo volledig mogelijk acylcarnitineprofiel wordt bepaald, eventueel aangevuld met monsters van bekende patiënten (Toetskader punt 1 en 4). Met de verkregen gegevens kunnen vervolgens de prestaties van verschillende screeningsparameters voor de Nederlandse hielprikscreening worden geëvalueerd.

Geadviseerd wordt om onderzoek te doen naar de mogelijkheden en risico's van het gebruik van de statistische *CLIR/Region-4-stork post analytical tools* voor de Nederlandse hielprikscreening. De screeningsprestaties voor CPT-II zouden geëvalueerd kunnen worden in een pilotstudie, vergeleken met de screening met een eenvoudige afkapwaarde voor één of meerdere specifieke parameters.

Ziektebeloop

Met betrekking tot voorlichting wordt geadviseerd dat hierin wordt opgenomen dat door behandeling ernstige gezondheidsproblemen op jonge maar door breed spectrum ook pas op latere leeftijd kunnen worden voorkomen. Door screening kan gezondheidswinst vooral worden bereikt bij patiënten die op het moment van de diagnose nog geen symptomen hebben. Het stellen van de diagnose kan ook worden beschouwd als een 'risicofactor' voor ernstige gezondheidsproblemen op latere leeftijd (Toetskader punt 5).

Nevenbevindingen

De screening op CACT en CPT-II zouden gelijktijdig moeten worden ingevoerd.

Consensusonderwerpen

- Presymptomatische behandeling levert belangrijke gezondheidswinst op.
- De relevante analytische parameters (acylcarnitines) zijn eenvoudig te meten met bestaande apparatuur en methoden
- Er kan op basis van acylcarnitine profilering geen onderscheid worden gemaakt met CACT deficiëntie. Het uitvoeren van de screening op CPT-II betekent daarom dat ook op CACT gescreend wordt.

Bijzondere uitvoeringsconsequenties

Bij meerdere aandoeningen die nu aan het hielprikprogramma worden toegevoegd, is bij de besprekingen gebleken dat de *CLIR/R4S postanalytical tools* van grote meerwaarde zijn. Dit geldt ook voor de screening op CPT-II. Het gebruik van *CLIR/R4S postanalytical tools* voor de hielprikscreening zou gevolgen hebben voor een groot aantal aspecten van de uitvoering die niet goed in kaart zijn gebracht. Hierbij kan gedacht worden aan de benodigde expertise, de betrouwbaarheid, de privacy aspecten van data-uitwisseling met een externe aanbieder, de kwaliteitsbewaking en kosten.

Galactokinase deficiëntie - GALK

Samenvattende tabel

Invoering op termijn mogelijk	Ja		
Termijn	Medium: 2 – 3 jaar		
Aanbeveling	Aanvullend onderzoek Pilot studie		
Epidemiologie	Onduidelijk, geschatte prevalentie < 1 : 100.000		
Ziektebeloop	Bekend		
Gezondheidswinst	Grote gezondheidswinst bij alle patiënten. Er zijn enkel ernstige patiënten bekend en door tijdig het cataract te onderkennen en behandelen voorkom je dat mensen blind worden.		
Test	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;"> <u>1e Tier:</u> Verschillende tests beschikbaar. <u>2e Tier:</u> Mogelijk indien hier een geschikte test voor kan worden gevonden. </td> <td style="width: 50%; padding: 2px;"> <u>1e tier:</u> totaal galactose bepaling <u>2e tier:</u> galactokinase assay op bloedspot </td> </tr> </table>	<u>1e Tier:</u> Verschillende tests beschikbaar. <u>2e Tier:</u> Mogelijk indien hier een geschikte test voor kan worden gevonden.	<u>1e tier:</u> totaal galactose bepaling <u>2e tier:</u> galactokinase assay op bloedspot
<u>1e Tier:</u> Verschillende tests beschikbaar. <u>2e Tier:</u> Mogelijk indien hier een geschikte test voor kan worden gevonden.	<u>1e tier:</u> totaal galactose bepaling <u>2e tier:</u> galactokinase assay op bloedspot		
Vervolgdiagnostiek	Indien geen goede testmethode beschikbaar blijkt voor de bepaling van galactokinase op hielprikspots (2nd tier test), dan zou diagnostiek op volbloed moeten plaatsvinden.		
Behandeling	Consensus (behandeling bestaat uit een levenslang te volgen galactose-arm dieet)		
Uitvoeringsconsequenties	Lange termijn follow up Extra apparatuur lab Aanpassing van bestaande screening galactosemie (GAL) Beschikbare hoeveelheid bloed		

Discussiepunten

Geautomatiseerde test voor totaal galactose (TGAL)

Voor screening op Galactokinase deficiëntie (GALK) zou als eerste tier test een totaal-galactose (TGAL) assay moeten worden uitgevoerd. In het huidige screeningsprogramma wordt voor de screening op klassieke galactosemie (GALT-deficiëntie) soms ook een TGAL-meting uitgevoerd, maar dat gebeurt nu alleen handmatig als tweede tier test op een klein aantal monsters. Deze monsters worden in een tweede tier getest op indicatie van een verlaagde eerste tier enzymtest (GALT). Om voor GALK het TGAL als eerste tier te testen zal de test op een groter aantal monsters uitgevoerd moeten worden. Daar zou een geautomatiseerde TGAL methode voor gebruikt moeten worden. Assaykits en apparatuur hiervoor zijn verkrijgbaar en worden in andere landen gebruikt in neonatale screeningprogramma's.

Second tier test galactokinase op hielprikmateriaal

Op monsters met TGAL boven een bepaalde afkapgrens zou als tweede tier test een galactokinase assay moeten worden uitgevoerd. Het verloop van de ziekte laat hiervoor voldoende tijd beschikbaar. Er is echter geen commerciële galactokinase test die specifiek

is ontwikkeld voor neonatale screening op bloedspots. Het is niet duidelijk of andere galactokinase testkits verkrijgbaar zijn die hiervoor geschikt zijn, danwel geschikt zijn te maken. Daarbij zijn niet alleen de analytische en klinische screeningprestaties essentieel, maar ook andere aspecten zoals de continuïteit van levering van de test en de kwaliteitsborging ervan.

Indien geen geschikte methode voor een tweede tier galactokinase test op bloedspotmateriaal beschikbaar is, dan kan vervolgdagnostiek op volbloed worden verricht. Omdat de TGAL afkapgrens voor GALK ruim boven de huidige grens voor klassieke galactosemie zal liggen, zal het aantal foutpositieve uitslagen ook in dat geval waarschijnlijk beperkt zijn.

Aanpassen bestaande GAL screening

Het ligt voor de hand om het geautomatiseerde TGAL assay ook te gaan gebruiken voor de GAL-screening. Daarbij zou dan eerst de TGAL bepaling worden verricht op alle samples, en een tweede tier GALT assay op de samples met een verhoogde TGAL. De huidige GAL-screening zou dan dus worden aangepast: (i) het gebruik van een andere bepaling voor TGAL (geautomatiseerd, in tegenstelling tot handmatig, en met mogelijk een andere sensitiviteit of specificiteit dan de huidige test), en (ii) het omkeren van de volgorde van de eerste en tweede tier tests.

Advies per discussiepunt

Geautomatiseerde test voor totaal galactose (TGAL)

Geadviseerd wordt om te onderzoeken welke geautomatiseerde TGAL-test het meest geschikt is voor de Nederlandse hielprikscreening. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van ervaringen in neonatale screeningsprogramma's in andere landen.

Vervolgens zou met deze geautomatiseerde methode een pilot moeten worden uitgevoerd, waarbij de waardes verkregen met de nieuwe test worden vergeleken met die van de huidige handmatige TGAL-test, en eventuele verschillen in analytische prestaties zoals de sensitiviteit en specificiteit worden beoordeeld. Indien er aanleiding voor is, moeten de afkapwaardes voor de galactosemie screening worden aangepast aan de nieuwe test.

Beoogde uitkomsten zijn:

1. Het beschikbaar komen van een geautomatiseerde testmethode voor TGAL met voldoende snelheid en capaciteit om alle hielprikmonsters te kunnen meten.
2. Afkapgrenzen voor TGAL met deze geautomatiseerde methode voor de GALT screening

Second tier test galactokinase op hielprikmateriaal

Geadviseerd wordt om te onderzoeken of er testmethodes beschikbaar zijn die geschikt zijn voor het bepalen van galactokinase activiteit op hielprikmateriaal. Als hiervoor testmethodes beschikbaar zijn, dan zal onderzocht moeten worden welke van deze assays in alle opzichten voldoet aan de eisen die de hielprikscreening stelt.

Als een geschikt assay gevonden wordt dan zou vervolgens een pilotstudie moeten worden uitgevoerd op hielprikmonsters, aangevuld met monsters van bekende patiënten zodat een afkapgrens voor GALK kan worden bepaald.

Als geen geschikt assay gevonden wordt, zou een afkapgrens voor TGAL moeten worden vastgesteld waarbij diagnostiek op volbloed wordt ingezet.

Beoogde uitkomsten zijn:

1. Een assay voor GALK activiteit op bloedspots dat voldoet aan alle eisen van de Nederlandse hieprikscreening.
2. Een afkapgrens voor GALK
3. Indien geen geschikt assay voor GALK op hiepriksspots wordt gevonden: een afkapgrens voor TGAL voor inzetten diagnostiek GALK op volbloed.

Consensusonderwerpen

- Er is consensus over de behandeling.
- Behandeling van GALK voorkomt cataract. Dit is een ernstig gezondheidsprobleem, waarbij ook niet moet worden vergeten dat beperking van het gezichtsvermogen op jonge leeftijd ook vaak gevolgen heeft voor de ontwikkeling.
- Er zijn geen belangrijke nevenbevindingen.

Bijzondere uitvoeringsconsequenties

- Het uitvoeren van TGAL-assays op alle hiepriksmonsters gaat gepaard met extra kosten: het assay wordt nu jaarlijks op ongeveer 100 monsters handmatig uitgevoerd. Verder is er waarschijnlijk nieuwe apparatuur benodigd voor het uitvoeren van een geautomatiseerd TGAL-assay.
- Het uitvoeren van de GALK-screening volgens het bovenstaande advies heeft impact op de bestaande GALT-screening. Er zou een andere test voor TGAL worden gebruikt. Ook zou de volgorde van de tests voor GALT worden omgekeerd, waarbij eerst TGAL wordt bepaald en daarna GALT als tweede tier. Indien echter uit de pilot blijkt dat het omkeren van de volgorde nadelige consequenties voor de testprestaties heeft, dan kan er ook voor worden gekozen om voor alle samples GALT te blijven bepalen zoals ook nu al gebeurt. Bij de implementatie moet rekening worden gehouden met de samenhang van de GALT- en GALK-screening. Voor de GALT screening is het essentieel dat het screeningsresultaat snel beschikbaar is, terwijl voor de GALK screening gestreeft moet worden naar een uitslag binnen 3-4 weken.
- Voor het bepalen van GALT en GALK kunnen extra bloedspots nodig zijn, en er zal moeten worden beoordeeld of de bepaling van TGAL met de geautomatiseerde methode in tweevoud moet. Het wordt aanbevolen om opnieuw in kaart te brengen hoeveel bloedspotmateriaal nodig is voor de gehele hieprikscreening bij uitbreiding met GALK.

Guanidinioacetaat methyltransferase– GAMT

Samenvattende tabel

Invoering op termijn mogelijk	Ja	
Termijn	Medium/lang: 3 – 5 jaar	
Aanbeveling	Aanvullend onderzoek - pilot studie Vaststellen prevalentie en valideren testmethode	
Epidemiologie	Prevalentie: <1:120.000 – 1:250.000	
Ziektebeloop	Bekend, bij patiënten die tot nu toe gediagnosticeerd zijn.	
Gezondheidswinst	Voorkomen van aanzienlijke, onherstelbare schade	
Test	<u>1e tier</u> : Analyten kunnen gemeten met MS/MS <u>2e tier</u> : Mogelijk met dezelfde bloedspot en beschikbare apparatuur <u>3e tier</u> : 6 exonen van het GAMT-gen sequencen	<u>1e tier</u> : MS/MS <u>2e tier</u> : MS/MS <u>3e tier</u> : DNA
Vervolgdiagnostiek	VUmc is in principe expertisecentrum	
Behandeling	Consensus: creatine en/of ornithine suppletie en eventueel een eiwitbeperkt dieet.	
Uitvoeringsconsequenties	Nog geen commercieel beschikbare of gevalideerde testmethode.	

Discussiepunten

Prevalentie

De prevalentie van GAMT is onduidelijk, er zijn uit andere landen data bekend, maar deze lopen behoorlijk uiteen. In de Verenigde Staten zijn resultaten gevonden van 1:120.000, terwijl in Australië de resultaten van een pilot een prevalentie van <1:770.000 opleverden. In Nederland heeft VUmc een studie uitgevoerd waaruit geschat is dat de prevalentie in Nederland 1:250.000 is, op basis van het aantal gedetecteerde dragers in een pilot studie.

Testmethode

Momenteel wordt er in de hielprikscreening een gevalideerde CE-IVD gecertificeerde testkit gebruikt voor het analyseren van bloedspots. Technisch gezien kunnen aan deze kit óók de standaarden van markers van GAMT toegevoegd worden. Dit betekent echter wel dat de fabrikant niet meer in staat is voor de kwaliteit van de gehele testkit, want dit valt onder off-label gebruik. Er zou dan eerst een proces gestart moeten worden door de huidige leverancier om de test te valideren inclusief de GAMT standaarden: het is de vraag of de fabrikant hiervoor open staat, dit kost tijd en geld. Daarnaast moet de analyse voor GAMT binnen 24 uur na het afnemen van de hielprik plaatsvinden en is een second tier test noodzakelijk om het aantal foutpositieven te beperken, het lijkt mogelijk dat het

aantal foutpositieven tot 0 te beperken is. Op basis van wetenschappelijk onderzoek worden tot op heden geen foutnegatieven verwacht en is de sensitiviteit van de markers 100% voor GAMT.

Advies per discussiepunt

Prevalentie

De prevalentie is nu gebaseerd op een relatief kleine studie naar GAMT dragerschap, dit zal betrouwbaarder vastgesteld moeten worden om een goede inschatting van de Nederlandse prevalentie en frequentie van dragerschap vast te stellen (Toetskader punt 4&5). Dit kan door de dragerschapsstudie van VUmc te reproduceren of door de database van de Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (DDRMD) te raadplegen. Afhankelijk van de resultaten van het prevalentieonderzoek kan ook aanvullend onderzoek naar dragerschappen nodig zijn om meer inzicht te geven in varianten. Een start hiermee zou gemaakt kunnen worden bijvoorbeeld 1000 hielprikkaartjes te analyseren op de exonen op het GAMT gen.

Testmethode

De commerciële partij van de huidige tandem MS kan gevraagd worden de kit uit te breiden voor GAMT en te valideren. Dit heeft als voordeel dat de analyse op de bestaande apparatuur kan plaatsvinden.

Als alternatief of tussenoplossing kan een centraal lab alle GAMT analyses doen met de beschikbare in-house testmethode. Dit scheelt aanschafkosten, maar resulteert wel in een logistieke uitdaging die in kaart gebracht moet worden op haalbaarheid, tijdigheid en betrouwbaarheid. Zeker met het oog op de nieuwe IVD verordening die ook in-house testen aangaat.

Als derde optie bestaat de mogelijkheid om alle hielpriklaboratoria uit te rusten met de juiste apparatuur en aanvullende educatie om de GAMT analyses zelf te draaien, namelijk LC MS/MS. Een prospectieve trial zou hier nodig zijn om de haalbaarheid te toetsen.

Advies:

- Nagaan bij huidige producent of toevoeging van GAMT mogelijk is.
- Analyseer de mogelijkheden van gebruik in-house testmethode in het hielprikprogramma.

Indien in house methode, dan is het advies:

- Uitvoering prospectieve trial waarin laboratoria een in-house kit opzetten waarin de testprestaties van ieder laboratorium in kaart gebracht worden.
- Gebruik deze trial om vast te stellen of er alleen een eerste en tweede tier nodig zijn of dat er ook een derde tier met een DNA analyse noodzakelijk is om het aantal foutpositieven te minimaliseren.

Zodra bovenstaande testprestaties bekend zijn, kan een prospectieve trial uitgevoerd worden.

Consensusonderwerpen

- De diagnose wordt momenteel gemiddeld pas op 13 jarige leeftijd gesteld, terwijl de ziekte al vanaf 6 maanden tot 3 jaar achterstand veroorzaakt, die voorkomen kan worden bij vroegtijdige behandeling.
- Er is een behandeling beschikbaar: creatine en/of ornithine suppletie en eventueel een eiwitbeperkt dieet. Kinderen hebben een jaarlijkse check-up nodig door een magnetic resonance spectroscopy (MRS) scan van de hersenen of een lumbaal punctie.
- De gezondheidswinst is duidelijk; een onbehandeld kind met deze ziekte zal niet zelfstandig kunnen functioneren. Voor een kind dat behandeld wordt en therapietrouw is, zijn geen ontwikkelingsproblemen te verwachten.
- Er worden geen nevenbevindingen verwacht.

Bijzondere uitvoeringsconsequenties

Het is mogelijk dat er een centraal laboratorium aangewezen moet worden voor de GAMT screening, met de logistieke gevolgen van dien, specifiek omdat GAMT analyse binnen 24 uur na afname van de hielprik uitgevoerd moet zijn.

Indien gekozen wordt voor het inzetten van een in-house testmethode dan is dit nieuw in het screeningsprogramma.

Mucopolysaccharidose I – MPS I

Samenvattende tabel

Invoering op termijn mogelijk	Ja	
Termijn	Medium: 2 – 3 jaar	
Aanbeveling	Aanvullende onderzoek Pilot studie	
Epidemiologie	Bekend, n.l. prevalentie 1 : 50.000-200.000	
Ziektebeloop	Bekend voor Hurler-fenotype Bekend, maar variabel voor Hurler/Scheie en Scheie fenotype	
Gezondheidswinst	Voorkomen van aanzienlijke, onherstelbare schade bij Hurler, Onduidelijk bij Hurler/Scheie	
Test	1 ^e tier: IUDA Beschikbaar binnen MS/MS en er is een andere technologie beschikbaar. 2 ^e tier: (nog niet beschikbaar); optioneel; meting van glycosaminoglycanen (GAG)	1 ^e tier: MSMS 2 ^e tier: mogelijk te ontwikkelen
Vervolgdiagnostiek	Enzymactiviteitsmeting in huidbiopt, analyse van GAG in bloed en urine, genetische analyse	
Behandeling	Consensus voor Hurler (haemopoïetische stamceltransplantatie)) en Scheie (enzymvervangings therapie) Geen consensus: Hurler/Scheie	
Uitvoeringsconsequenties	Lange termijn follow up Extra apparatuur laboratorium Mogelijk extra hielprik voor 2 ^e tier. Communicatie & voorlichting Inzet van de zgn. CLIR/Region4 database	

Discussiepunten

Ziektebeloop

Er is discussie over de ziekte-definitie. De ernst van de meest voorkomende variant (Hurler) is onomstreden, maar het onderscheid met de mildere varianten (Hurler/Scheie en Scheie), met onduidelijk fenotype, is lastig te maken. Er is onvoldoende kennis over onderscheid op de lange termijn effecten van de verschillende MPS-1, met name het onderscheid tussen de Hurler/Scheie varianten met de daarbij best passende behandeling. Er is een diagnostiek algoritme in ontwikkeling om de fenotypische ernst van MPS te voorspelen met een set mutaties, iduronidase IDUA enzymactiviteit en klinische kenmerken.

Test

Er is een beschikbare testmethode. De test parameter is gebaseerd op het bepalen van de activiteit van IDUA. Er is een aantal screeningstesten voor IDUA activiteit beschikbaar die waarschijnlijk in 2017 ook commercieel verkrijgbaar zijn als CE/IVD gecertificeerde

assays. De testen verschillen weinig van elkaar, maar er is vanuit de expertgroep een lichte voorkeur voor een tandem MS methode omdat deze beter past bij de huidige laboratoriumlogistiek. Informatie over de sensitiviteit van de test is nog onbekend, er kan informatie betrokken worden uit lopende internationale pilot studies. Besproken zijn de mogelijkheden van 2^e en 3^e TIER testen om het aantal verwijzingen laag te houden. Opties bestaan uit glycosaminoglycanen (GAG) test en genetische analyse IDUA-gen . Daarnaast worden de kansen besproken van gebruik van een post analytical tool de region4/CLIR database waarbij een set van markers sensitiviteit en specificiteit mogelijk kunnen verbeteren.

Vervolgdagnostiek

De huidige diagnostiek bestaat uit enzymactiviteitassay in huidbiopt, een bloedtest en urine test op glycosaminoglycanen (GAG's). Bij de screening voor MPS-I worden relatief veel pseudodeficiënties gevonden. Bij MPS-I pseudodeficiëntie is sprake van een verlaagde IDUA activiteit maar er is geen sprake van ziekte. Kinderen met deze pseudodeficiëntie hoeven niet behandeld te worden en worden geclassificeerd als fout positief. Deze groep omvat tot 70% van de positieve screenuitslagen. De groep kan snel geïdentificeerd worden in de diagnostiek door het ontbreken van glycosaminoglycanen (GAG's) in de urine. Het is niet uit te sluiten dat er individuen geïdentificeerd worden bij wie onderscheid pseudo deficiency en MPS1 niet direct kan worden gemaakt.

Meting van GAG is pas vast te stellen na verwijzing. Een GAG test in bloedspots is (nog) niet beschikbaar.

Een diagnostiek algoritme is in ontwikkeling om fenotypische ernst MPS1 te voorspellen. Het algoritme bestaat uit IDUA enzymactiviteit, klinische kenmerken en een set mutaties die het ernstige Hurler fenotype veroorzaken.

Behandeling

De behandeling voor twee varianten is duidelijk en bestaat uit hematopoëtische stamcel therapie voor de Hurler variant en enzymvervangingstherapie voor de Scheie variant. Stamceltransplantatie (en follow up tot en met 18 jaar) vindt plaats in het UMC Utrecht (expertisecentrum) in samenwerking met het AMC. Na 18 jaar wordt de zorg overgenomen vanuit het AMC

Het is echter nog niet duidelijk met welke van de twee behandelingen (of een combinatie) de Hurler/Scheie fenotypes het meest geholpen zijn. Het probleem is dus dat bij de screening een range van varianten van MPS-I worden opgepikt waarvan het niet duidelijk is of patiënten baat hebben bij de zeer kostbare enzymbehandeling

Advies per discussiepunt.

Gebaseerd op het bovenstaande is uit de expertgroep naar voren gekomen dat er een aantal pilot-initiatieven ontwikkeld dienen te worden.

Advies ziektebeloop.

Onderzoek: Er is onvoldoende bekend over de gevallen met mild en/of onduidelijk fenotype implementeer daarom een lange termijn database voor het volgen van MPS-I gevallen.

- Deze database kan ook de basis vormen om algoritmes te maken/ optimaliseren die voorspellen hoe ernstig de fenotypische expressie zal zijn (toetskaderpunt7)

- Wat is de optimale diagnostische follow up om het grote aantal pseudodeficiëncies snel te identificeren. Urine GAG's voorafgaand aan (of in plaats van) huidbiopt en fibroblastenkweek toetskaderpunt 6)

Advies test

Er is een beschikbare testmethode. De test is nog niet klinisch gevalideerd. Geadviseerd wordt de volgende aspecten in een twee-staps pilot studie te onderzoeken:

Stap 1, een technische anonieme pilot voor bepalen

- normaalwaarden van IDUA-activiteit in een geanonimiseerde, prospectieve studie (toetskaderpunt 4). Prospectief omdat IDUA activiteit niet stabiel is in opgeslagen kaarten
- Afkapgrenzen bij de Nederlandse omstandigheden (tijdstip afname verschilt t.o.v internationale pilots).

Stap 2, landelijke grotere pilot

- Bepaal de ordegrrootte van de tweede stap pilot mede op basis data uit eerste pilot en internationale pilot studies (Missouri, Washington, Taiwan).
- Betrek follow up traject in de zorg in de pilot om gegevens op te leveren over het aantal verwijzingen, carriers en pseudodeficiënties (toetskader punt 1
- Verken het inzetten van CLIR/region4 Analytical tools om het aantal (fout positieven) verwijzingen te beperken waarbij het meenemen van extra analyten overwogen dient te worden (toetsingskaderpunt 4). Eventuele bevindingen (andere lysosomale stapeling ziekten) vanuit de extra analyten moeten afgeschermd worden.

Om de grote groep pseudodeficiënties in de toekomst op bloedspotmateriaal te identificeren onderzoek stimuleren naar GAG test op bloedspots.

- Gebruik (deel) materiaal vanuit bovengenoemde pilot voor het ontwikkelen van 2^e TIER analyse van GAG in hielprikbloed, en onderzoek naar inzet van post analytical tool.

Een aandachtspunt in de uitvoering is de extra pons die nodig is in de laboratoriumlogistiek en een extra tandemMS-instrument (waarschijnlijk op alle locaties) (toetsingskaderpunt 5)

Advies vervolgdagnostiek

Optimaliseer screening en vervolgdagnostiek om de grote groep (70%) pseudodeficiënties snel te identificeren.

- Gebruik stap 2 van de pilot om inzicht te krijgen in het optimale screen-diagnostiek algoritme.

Advies behandeling

Er is onvoldoende consensus over de behandeling in relatie tot het fenotype. Ontwerp daarom een tweede pilot-fase waarin gevallen van MPS-I, gevonden in de screening, worden opgevolgd binnen een zorgpad. Definieer het zorgpad voor de verschillende varianten helder (en neem mee de mogelijkheid om H/S te behandelen met HSCT ná zorgvuldige counseling ouders), en leg de resultaten van het zorgpad centraal vast in een lange termijn database. Evalueer de verschillende zorgpaden inclusief start- en stopcriteria voor enzymtherapie H/S fenotype regelmatig en optimaliseer het zorgpad indien nodig (toetskader punt 7, zie ook raakvlak met advies ziektebeloop).

Consensusonderwerpen

Er was binnen de expertgroep consensus over het feit dat MPS-I een zeldzame aangeboren aandoening is met een voldoende hoge prevalentie om screening te rechtvaardigen. Er was ook overeenstemming over de behandeling die niet-genezend is maar wel aanmerkelijke gezondheidswinst oplevert. Daarnaast was men het er over eens dat gedegen onderzoek en verschillende pilot-onderzoeken vooraf dienen te gaan aan de daadwerkelijke implementatie in het routine screeningsprogramma.

Bijzondere uitvoeringsconsequenties

Er zijn, afgezien van de praktische en logistieke consequenties zoals hierboven genoemd (zie ook Advies discussiepunt test, laatste bullit), geen uitvoeringsconsequenties naar voren gekomen.

Een aandachtspunt in de uitvoering is de extra pons die nodig is in de laboratoriumlogistiek en het extra tandemMS-instrument (waarschijnlijk op alle locaties) (toetsingskaderpunt 5)

Primaire carnitine deficiëntie – OCTN2

Samenvattende tabel

Invoering op termijn mogelijk	Nu nog geen bindend advies mogelijk	
Termijn	Nog niet aan te geven	
Aanbeveling	Aanvullend onderzoek - pilot studie Implementeren: behouden als nevenbevinding	
Epidemiologie	Onduidelijk, maar geschatte prevalentie: 1:20.000 - 1:200.000	
Ziektebeloop	Bekend, maar het beloop is variabel en de variant is niet te voorspellen	
Gezondheidswinst	Voorkomen van aanzienlijke, onherstelbare schade	
Test	1 ^e tier: Beschikbaar binnen MS/MS (C0 carnitine), momenteel nevenbevinding 2 ^e tier: Beschikbaar (CLIR/Region4)	1 ^e tier: MS/MS 2 ^e tier: mogelijk post-analytische tool
Vervolgdiagnostiek	Er is in de zorg een stroomschema ontwikkeld wat sinds 2016 in gebruik is	
Behandeling	Consensus: carnitine suppletie bij symptomatisch verloop Discutabel: het voordeel van carnitine suppletie bij asymptomatisch verloop	
Uitvoeringsconsequenties	Extra hielprik: is mogelijk nodig en zou geoptimaliseerd moeten worden voor tijdstip.	

Discussiepunten

Ziektebeloop

Er is over het verloop van de ziekte en variaties daarbinnen relatief weinig bekend. Het is wel duidelijk dat het verloop kan variëren van levensbedreigende hypoketotische hypoglycaemie en cardiomyopathie op kinderleeftijd, tot vermoeidheid en hartritme stoornissen op volwassen leeftijd. Maar OCTN2 deficiëntie (OCTN2) kan ook een geheel symptomatisch verloop hebben. De genotype-fenotype relatie is nog onduidelijk.

Vertekening hielprik

Sinds 2007 wordt OCTN2 als nevenbevinding gerapporteerd in de hielprikscreening. Inmiddels is gebleken door voortschrijdend inzicht dat de uitslag van de hielprik vertekend kan zijn doordat de concentratie van carnitine in het bloed van de baby een reflectie is van de spiegel van de moeder. Hierdoor kan er sprake zijn van een normaal screeningsresultaat voor OCTN2, terwijl de baby de aandoening wel heeft: een fout-negatief resultaat. De hielprik zou mogelijk pas twee weken na geboorte een betrouwbare uitslag geven.

Asymptomatische moeders

In de huidige screening geldt dat er geen onderscheid gemaakt kan worden tussen OCTN2 deficiëntie bij moeders en hun pasgeborene. In 2016 is er door het veld van kinderartsen en internisten een stroomdiagram gedefinieerd en landelijk geïmplementeerd voor de moeders die nu gevonden worden, maar informatie ontbreekt

over de impact van de behandeling voor moeders (toetskader punt 7). Bij mogelijk onderzoek naar deze aspecten, ontbreekt een goede controlegroep, omdat het onbekend is wat het ziektebeloop zou zijn zonder behandeling voor de moeders. Daarnaast is het onbekend hoeveel asymptomatische patiënten er zijn. Ook is onbekend hoe vaak OCTN2 deficiëntie een bijdrage heeft bij de ontwikkeling van andere ziektebeelden, zoals cardiomyopathie en hartritme stoornissen.

Advies per discussiepunt

Ziektebeloop

Primair is uit de expertgroep naar voren gekomen dat er een goede definitie voor varianten van OCTN2 ontwikkeld moet worden, waarbij het verloop van de aandoening in kaart gebracht wordt (zie ook toetskader punt 1). Het onderzoek hiernaar kan op verschillende manieren ingericht worden:

- Gedurende 5 jaar het genotype-fenotype in kaart brengen van moeders en kinderen die positief screenen en dit samenvoegen met bestaande gegevens sinds de invoering als nevenbevinding in 2007.
 - Daarnaast de mogelijkheden van de post-analytische tool verkennen, om met meerdere markers de kans op terecht positieven te vergroten.
- Retrospectief alle gegevens van moeders en kinderen onderzoeken en analyseren hoeveel daarvan symptomatisch zijn (zie ook toetskader punt 1&4). Hierbij kan ook teruggegaan worden naar de moeders voor een familieanamnese om na te gaan of er familieleden met klachten zijn.

Deze onderzoeken beogen te achterhalen:

- Welke relaties er gevonden kunnen worden tussen de diagnose en het fenotype (zie ook toetskader punt 2&8) om het verloop en de ernst van de ziektevariant te voorspellen en het zorgpad daarop af te stemmen. De diagnose wordt gesteld met name door biochemie en OCTN2 enzymactiviteit, ondersteund met DNA-analyse.
- Welke markers het beste voorspellen om de terecht positieven te achterhalen.

Vertekening hielprik

Het advies is om het optimale moment van een tweede hielprik te onderzoeken (zie ook toetskader 3&5). Dit onderzoek beoogt:

- Het vaststellen van een tijdstip waarop de hielprik een betrouwbare uitslag geeft over de carnitineconcentratie in het bloed van het pasgeboren kind.

Asymptomatische moeders

Er wordt geadviseerd om bijvoorbeeld een kosteneffectiviteitsanalyse te doen naar de impact van de behandeling. Het doel van dit onderzoek zou zijn om te analyseren wat het geven van leefstijladvies of een gezondheidswaarschuwing bij asymptomatische moeders voor gevolgen heeft. Hierbij zijn bijvoorbeeld belangrijk:

- De verbetering in gezondheidswinst, zoals kwaliteit van leven, verbetering van ritmestoornissen, en inspanningstolerantie.
- De psychologische/sociologische impact

Hoe de onderzoeken aangevraagd moeten worden, zal nog goed doordacht moeten worden om een adequate methodologische aanpak te bewerkstelligen met bijvoorbeeld een juist geformuleerde definitie voor de controlegroep.

Consensusonderwerpen

- De bevinding van moeders met asymptomatische OCTN2 is een probleem.
- Momenteel wordt geadviseerd om OCTN2 als nevenbevinding in de screening houden en bovengenoemde pilot onderzoek hierop te laten starten.

Bijzondere uitvoeringsconsequenties

Afhankelijk van de uitkomsten van bovengenoemde onderzoeksadviezen, kan gerichte screening op OCTN2 een grote verandering met zich meebrengen. Het tijdstip van afname van de eerste en de tweede hielprik zou namelijk een ingrijpende verandering zijn. Er is daarom momenteel geen definitieve conclusie te geven.

Propion acidemie (PA) en metylmalon acidemie (MMA)*

Samenvattende tabel

Invoering op termijn mogelijk	Ja	
Termijn	Medium: 2 – 3 jaar	
Aanbeveling	Aanvullende onderzoek Prospectieve pilot studie	
Epidemiologie	prevalentie bekend, n.l.: 1 in 125.000 (MMA), 1 in 250.000 (PA)	
Ziektebeloop	Bekend; early onset gevallen hebben vaak al ernstige klinische problematiek voordat de hielprik is afgenomen. Het ziektebeloop in late-onset gevallen is wisselend.	
Gezondheidswinst	Voorkomen van aanzienlijke, onherstelbare, schade bij PA en MMA	
Test	1 ^e tier: C3-carnitine (PA) en C3-carnitine (MMA) en/of C3/C2 ratio Gebruik van 2 ^e tier screening: MCA en MMA	1 ^e tier en post analytical tools : MS/MS 2 ^e tier: mogelijk te ontwikkelen
Vervolgdiagnostiek	Organisch zuren (urine), MMA en MCA (plasma), enzym assays (fibroblasten), of genetisch onderzoek	
Behandeling	Consensus voor PA en MMA. Zorgpad/stroomschema is zowel voor PA als voor MMA bekend en divers; spectrum van dieet-opties tot lever/niertransplantatie	
Uitvoeringsconsequenties	Lange termijn follow up Mogelijk alternatieve logistiek (2 ^e tier in één laboratorium) Communicatie & voorlichting Inzet van de zgn. CLIR/Region4 database analytical tools	

Discussiepunten

Ziektebeloop

MMA kan diverse oorzaken hebben; zowel genetische defecten als niet genetische oorzaken. Alle oorzaken leiden tot klachten en hebben behandeling nodig. Er is meer inzicht nodig in het spectrum van de ziekte en de behandeling. Voor mildere vormen is het wel zinvol om ouders over risicofactoren/leefregels te informeren. Vermoedelijk worden straks veel patiënten gevonden met een relatief milde MMA. Toch is het van belang deze te vinden om tijdige behandeling te kunnen starten.

Met betrekking tot de ziekte definitie wordt onderkend dat behandeling er vooral is voor late-onset gevallen waar de gezondheidswinst te behalen is. Early onset gevallen hebben vaak al ernstige klinische problematiek vóór of ten tijde van de hielprik screening.

Test

Er is een beschikbare testmethode (MS/MS) voor screening op PA (C3-carnitine) en MMA (ook C3-carnitine) maar de merkers zijn niet sterk voorspellend. Daarom levert de methode een hoog percentage foutpositieve uitslagen.

Met de primaire markers worden ook andere aandoeningen opgespoord, waaronder onder andere cobalamine-metabolisme defecten en (maternale) Vit B12 deficiëntie. Deze ziekten zijn geen onderdeel van de screening. De maternale Vit B12 deficiëntie kan wel behandeld worden. Tot slot zijn geelzucht en laag geboortegewicht ook geassocieerd met een verhoogde concentratie C3-carnitine.

Er is dus behoefte aan betere en/of aanvullende testmethoden en/of algoritmes, zodat de specificiteit en sensitiviteit voor PA en MMA verhoogd wordt. Een alternatief voor screening op basis van een afkapwaarde voor specifieke screeningsparameters wordt geboden door de *CLIR/Region-4-stork post analytical tools*, waarbij de screeningsuitslag gegenereerd wordt door het uitvoeren van een statistische analyse van een panel van meerdere analyten. Hiermee kunnen mogelijk betere screeningsprestaties verkregen worden, maar de voordelen, nadelen en mogelijke risico's van het gebruik hiervan voor het Nederlandse screeningsprogramma zijn niet goed in kaart gebracht.

Internationaal worden veel verschillende testmethodes gehanteerd, al dan niet gecombineerd met analyse in een tweede hielprik (THP).

Advies per discussiepunt.

Gebaseerd op het bovenstaande is uit de expertgroep naar voren gekomen dat er een aantal initiatieven ontwikkeld dienen te worden.

Advies ziektebeloop.

De winst van het vinden van een toename van het aantal milde gevallen van MMA is dat leed voorkomen kan worden met vrij eenvoudige maatregelen.

- In het diagnostisch traject voorzieningen inrichten voor de behandeling van patiënten met milde MMA (toetskader punt 5).

Advies test

Met betrekking tot de testmethode wordt geadviseerd een prospectief pilotonderzoek uit te voeren met als doel de voor het Nederlandse programma meest geschikte testmethode vanuit de vele beschikbare (combinaties van) testmethodes te kiezen (toetskader punt 3 en 4).

- Verzamel de concentraties van C3-carnitine om de normaalwaarden vast te stellen in de normale populatie. Verzamel informatie over de C3/C2 ratio (C2-carnitine wordt reeds gemeten in de huidige screening)
- Inventariseer vanuit internationale MMA/PA hielprik studies relevante metabooliet ratio's of alternatieve analyten en verzamel hier de normaalwaarden van. Onderzoek de mogelijkheden van een 2^e tier onderzoek om de specificiteit van de screeningstest te verhogen. Houd er rekening mee dat sommige van deze metaboliëten niet met de standaard MS/MS assay gemeten kunnen worden en doe een uitspraak over de haalbaarheid hiervan (met name voor de logistiek en voor de tijdigheid van de uitslag).
- Onderzoek of bovenstaande analyses in een tweede hielprik (THP) zinvol kunnen zijn. Doe ook hier een uitspraak over de haalbaarheid.
- Geadviseerd wordt om onderzoek te doen naar de mogelijkheden en risico's van het gebruik van de statistische *CLIR/Region-4-stork post analytical tools* voor de Nederlandse hielprik screening, en de screeningsprestaties voor PA en MMA te evalueren in een pilotstudie, in relatie tot de screening met een eenvoudige

afkapwaarde voor een of meerdere specifieke parameters. Betrek hierin waar beschikbaar gegevens over geslacht, dieet en vroeggeboorte omdat die de screening methode verder te kunnen optimaliseren.

Consensusonderwerpen

Er was binnen de expertgroep consensus over het feit dat PA en MMA zeldzame aangeboren aandoeningen zijn met een voldoende hoge prevalentie om screening te rechtvaardigen. Het betreft diverse ziektebeelden wat aanleiding geeft tot een variabel zorgpad/ stroomschema met een breed palet aan therapeutische mogelijkheden.

Er was consensus over de vervolgdagnostiek (analyse van metaboliëten in plasma en fibroblasten, genetische analyse).

Er was consensus over de behandelingsmogelijkheden en overeenstemming over de behandeling die niet-genezend is maar wel aanmerkelijke gezondheidswinst oplevert.

Voor PA was dat een eiwitbeperkt dieet, eventueel aangevuld met medicatie, maar ook levertransplantatie. De behandeling van MMA hangt af van de uiteindelijk onderliggende diagnose. Behandeling kan bestaan uit het geven van vitamine B12 voor aandoeningen die daarvoor gevoelig zijn, maar ook uit een eiwitbeperkt dieet tot met aanvulling met van aminozuurpreparaten. Een van de lange termijn complicaties kan nier insufficiëntie zijn waarvoor niertransplantatie nodig kan zijn.

Bijzondere uitvoeringsconsequenties

De inrichting voor een eventuele 2e tier test beïnvloedt de uitvoering. Het streven moet daarom blijven de 1^e tier test zo optimaal mogelijk te laten zijn. Een THP moet bij voorkeur voorkomen worden. Inzet van post-analytische tools zou het op termijn mogelijk moeten maken het proces te versimpelen en te fine-tunen.

*PA en MMA worden samengevoegd in het advies door overlap, in de uitvoeringstoets en implementatiefase worden de aandoeningen los van elkaar benaderd.

X-gebonden adrenoleukodystrofie (X-ALD)

Samenvattende tabel

Invoering op termijn mogelijk	Nu nog geen bindend advies mogelijk	
Termijn	Nog niet aan te geven	
Aanbeveling	Aanvullend onderzoek naar geslachtskeuze en ethische aspecten Pilot studie naar screentest	
Epidemiologie	Onduidelijk, maar geschatte geboorteprevalentie pilot screening New York ~1:13.000 (mei 2016)	
Ziektebeloop	Bekend, maar variabel	
Gezondheidswinst	Voorkomen van aanzienlijke, onherstelbare schade	
Test	C26:0 LPC beschikbaar binnen MS/MS, vanaf 2017 commercieel	1e tier: MS/MS 2e tier: LC-MS/MS 3e tier: DNA
Vervolgdiagnostiek	Zorgpad is bekend, onderzoek naar effecten late onset en onbehandelbare variant. Behoud kwaliteit zorg bij meisjes.	
Behandeling	Consensus: hormoonbehandeling voor Addison, curatieve stamceltherapie voor Cerebrale ALD. AMN onbehandelbaar	
Uitvoeringsconsequenties	Lange termijn follow up Communicatie & voorlichting	

Discussiepunten

Geslachtskeuze

Vanuit de expertgroep wordt als discussiepunt gezien dat screening op X-ALD door de GR alleen is geadviseerd voor jongens terwijl - in de huidige logistiek - er geen onderscheid is tussen jongens en meisjes voordat de screentest wordt uitgevoerd. Geslachtsgebonden screeningsresultaat roept veel vragen op. Administratief bepalen van sekse kent een aantal nadelen, zo is de registratie tijdens hielprikafname niet geheel betrouwbaar, en komt registratie vanuit GBA te laat voor een voorselectie. Koppeling met GBA is wel een optie als sekse bepaling plaatsvindt op de bloedspot met een positieve testuitslag. Een alternatief is een DNA-test op Y-chromosoom op de positieve uitslagen.

Test

Op korte termijn wordt een commercieel beschikbare test verwacht als aanvulling op het huidige MS/MS-panel van de hielprik screening. De test is dan wel CE-IVD gecertificeerd, maar nog niet klinisch gevalideerd.

Een tweede tier test met LC-MS/MS maakt de test specifiek, een derde tier DNA test sluit ook nevenbevindingen uit.

De testuitslag bij diagnose (voor alleen jongens) geeft dragerschapsinformatie over de moeders en zussen.

Varianten

X-ALD kent een aantal varianten. De expertgroep bespreekt de problematiek rond de late-onset optredende cerebrale ALD en de Addison variant. Experts hebben geen aanvullend advies, omdat ze van mening zijn dat er een goede poliklinische follow-up via neuroloog/kinderarts of internist is in het Nederlandse expert centrum. Voor X-ALD is de follow-up belastend maar levert gezondheidswinst door het voorkomen van ernstige ziekte in een deel van de Addison en cerebrale ALD-patiënten.

Uiteindelijk ontwikkelen alle patiënten een onbehandelbaar AMN-ziektebeeld. Ook voor de onbehandelbare variant volgt geen advies. Het aspect van onbehandelbaarheid is niet nieuw voor een hieprikaandoening. Er wordt een vergelijking gemaakt met Cystic Fibrosis-screening waarvoor ook geen genezing mogelijk is

Diagnostisch traject

Landelijke afspraken over de diagnostiek en behandeling zijn beschikbaar, de follow-up loopt nu namelijk via expertisecentra. Bij introductie van screening op X-ALD zal moeten worden gegaan of de diagnostiek via de reguliere route voor metabole ziekten kan. Er is sinds de publicatie van het Gezondheidsraadadvies nieuwe informatie over het diagnostisch traject vanuit ervaring in New York. De MRI-diagnostiek op jonge leeftijd blijkt complex en is belastend voor het kind. Beoordeling van vroege MRI kan vertekend beeld geven met risico op onterechte stamcelbehandeling (informatie pilot New York).

Er is ook discussie gevoerd of het wenselijk is om alleen de jongens te screenen en welke gevolgen dit heeft voor de gevolgen van kwaliteit van zorg voor de meisjes.

Advies per discussiepunt

Geslachtskeuze

Voorgesteld wordt een scenarioschets op te stellen (Toetskader punt 2). Doel van die schets is de knelpunten en argumenten bij verschillende methoden van geslachtsbepaling te benoemen rekening houdend met twee uitgangspunten:

- i) Scenario in lijn met het Gezondheidsraadadvies om alleen jongens te screenen
- ii) Scenario waarbij meisjes wel gescreend worden maar uitslag niet gerapporteerd wordt

Aspecten die meegenomen dienen te worden zijn:

- Methode geslachtsbepaling (administratief, bepaling Y-gen, anders)
- Moment van geslachtsbepaling in screenproces (voor test, na test alleen positieven)
- Logistieke aspecten
- Betrouwbaarheid geslachtsbepaling
- Ethische aspecten (niet rapporteren positieve uitslag meisjes, wel rapporteren dragerschap moeders, zussen bij aangedane jongens)

De expertgroep geeft mee dat de meest betrouwbare en logistiek meest efficiënte werkwijze bestaat uit uitgangspunt ii; het analyseren van alle hieprikkarten en pas na een second tier alleen bij de positieve kaarten na te gaan of het een jongen betreft, en alleen dat screeningsresultaat te rapporteren (Toetskader punt 2). Indien een 3rd tier DNA test wordt geïmplementeerd dan kan hierin de betrouwbare geslachtsbepaling (Y-chromosoom) worden meegenomen. Dit betekent dat meisjes wel gescreend worden maar dat uitslag niet gerapporteerd wordt.

Test

Er is een beschikbare testmethode, die binnenkort als gecertificeerde CE-IVD assay in de markt wordt verwacht. De test is dan nog niet klinisch gevalideerd, deze validatie is nodig en kan plaatsvinden in een pilot studie.

Advies pilotstudie:

- prospectieve benadering zal door de lage prevalentie lang duren
- als alternatief retrospectief pilotvoorstel ontwikkelen met cases en controles
- vanuit de Amerikaanse pilotstudies inzicht krijgen in te verwachte aantallen verwijzingen en het type van aandoeningen onder de verwezen kinderen. Omdat in die studies een vergelijkbare 1st, 2nd en 3rd tier testen wordt gebruikt (MSMS C26:0 LPC, LC-MSMS, DNA). Dit geeft input om statistisch de pilot grootte te bepalen

- Omdat de verwachte commerciële assay een uitbreiding van een parameter binnen een bestaande multiplex assay is een proefbevolkingsonderzoek naar technische implementatie niet nodig. Behalve wanneer de methode en het moment van geslachtsbepaling de logistiek en rapportage beïnvloeden (toetsingskader punt 3 & 4)

De test geeft informatie over dragerschap moeder en zussen van aangedane jongens. Geadviseerd wordt om bij het opstellen van de informatievoorziening de volgende aspecten mee te nemen

- Neem dragerschapsinformatie voor moeder en zussen bij met X-ALD gediagnosticeerde jongens mee in de informatievoorziening. De reden is dat 80% van de dragers (moeders en zussen) ziek wordt, en deze ziekte niet te behandelen is.
- Evalueer het vraagstuk dragerschap, neem hierin mee het standpunt van de Gezondheidsraad in dragerschap, rapportage sikkelceldrager en PKU dragerschap

Varianten

De experts vinden dat de gezondheidswinst van jongens opweegt tegen de problematiek rond late onset en onbehandelbare varianten bij meisjes.

Wel adviseert de expertgroep bij het opstellen van de informatievoorziening:

- inventariseren wat de psychische gevolgen zijn van de wetenschap een onbehandelbare aandoening te hebben (zie ook toetskader punt 6).

Diagnostisch traject

De expertgroep adviseert om de lange termijn follow up van stamcel-behandeling te borgen. In de communicatie naar deskundigen aandacht voor behoud van alertheid en kwaliteit van zorg voor de meisjes.

Consensusonderwerpen

De expertgroep constateert het probleem van late onset en onbehandelbare varianten, maar geeft geen advies gezien de gezondheidswinst en meerwaarde van follow up,

Bijzondere uitvoeringsconsequenties

Bij de introductie van X-ALD screening zijn er belangrijke uitvoeringsconsequenties:

- Primair proces: mogelijk introductie derde tier DNA test na positief screeningsresultaat, betrouwbare geslachtsbepaling
- klinische validatie test (afkapwaarde, eerste, tweede tier test), mogelijk derde tier DNA test
- Communicatie, Deskundigheidsbevordering: verschillend beleid jongens en meisjes, nevenbevinding
- Kennis & Innovatie: mogelijk in house testen in ontwikkeling op alternatieve parameter (C26-carnitine nog in ontwikkeling stadium. Er is één commerciële test
- Overig: Behandeling d.m.v. hormoontherapie, of hematopoietische stamcel transplantatie. Deel niet behandelbare late-onset aandoening