

# Verslag hoorzitting

Verslag van de hoorzitting van de Commissie Screening rond zwangerschap en geboorte, gehouden op 6 november 2019 te Utrecht.

Aanwezig van de commissie:

- prof. dr. I.D. de Beaufort, *voorzitter*
- prof. dr. W.J. Dondorp
- dr. L. Henneman
- dr. L. van de Koppel-Baken
- dr. M. Kriek
- dr. M.M.G. Leeflang
- dr. K.D. Lichtenbelt
- dr. C.R. Lincke
- drs. R. van Riemsdijk
- prof. dr. R.A. Wevers
- prof. dr. F.A. Wijburg
- drs. E. Dekkers, *waarnemer*
- J. van Geffen, MSc, *waarnemer*
- drs. R. van Tol, *waarnemer*
- ir. M.D. Wijnhoud, *waarnemer*
- dr. M.J. Emaus, *secretaris*
- dr. S. Kalkman, *(toekomstig) secretaris*
- dr. G.A.J. Soete, *secretaris*
- dr. V.H. Toom, *secretaris*

Aanwezig van de genodigden:

- mevr. H. Dekker, *Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS)*
- dhr. A. Heetjans, *Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS)*
- mevr. B. Hermans, *Fragiele X Vereniging Nederland*
- dr. C. Oosterwijk, *Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)*
- drs. E. van Vliet, *Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)*
- mevr. R. de Vries, *Fragiele X Vereniging Nederland*
- drs. E. Vroom, *Duchenne Parent Project*

## Verslag hoorzitting

De hoorzitting gaat over de adviesvraag over screening op onbehandelbare aandoeningen. Vertegenwoordigers van vier patiëntenverenigingen geven een presentatie waarna er voor de commissie gelegenheid is om verhelderende vragen te stellen.

### Presentatie 1 Duchenne Parent Project

#### Elizabeth Vroom

Elizabeth Vroom is directeur van Duchenne Parent Project NL. Tevens is zij de voorzitter van de World Duchenne Organization, lid van de raad van bestuur van TREAT-NMD, bestuurslid van Eurordis en expert bij de European Medicines Agency. Zij heeft een zoon met de ziekte van Duchenne.

### Ziekte van Duchenne

De ziekte van Duchenne komt bij 1 op de 5.000 pasgeboren jongetjes voor. De diagnose wordt gemiddeld op 4,3 jarige leeftijd gesteld. De gemiddelde leeftijd ten tijde van de diagnose is de afgelopen jaren amper gedaald. De ziekte van Duchenne wordt in een deel van de gevallen veroorzaakt door spontane mutaties en die ziektegevallen zullen met preconceptie screening niet worden gevonden.

### Hoofdboodschap

De hoofdboodschap van mevrouw Vroom is dat alle kinderen recht hebben op de best mogelijke zorg, kwetsbare kinderen in het bijzonder. Het hebben van een correcte diagnose is daarvoor cruciaal.

### Standpunt over de term onbehandelbaarheid van de ziekte van Duchenne

- Een citaat van professor Hugo Heymans wordt aangehaald: *“Wanneer je een ziekte niet kunt genezen betekent dat niet dat je niet goed voor een kind hoeft te zorgen of schade moet voorkomen of vertragen.”* Mevrouw Vroom interpreteert dit als zijnde dat er geen onbehandelbare aandoeningen bestaan. Duchenne moet in haar ogen dan ook worden gezien als een ongeneeslijke aandoening die wel behandelbaar is.
- De behandeling van Duchenne bestaat uit: 1) fysiotherapie 2) corticosteroïden 3) nieuwe geneesmiddelen. Door de goede zorg is de gemiddelde levensverwachting toegenomen van 16 jaar naar 30 jaar.
- De spierafbraak begint bij al bij de geboorte. De spierafbraak zorgt voor hoge creatinekinase (CK) waarden in het bloed. Vanaf een paar maanden na de geboorte resulteert deze spierafbraak al in afwijkende scores in de ontwikkeling, bijvoorbeeld bij het van Wiechen onderzoek. Nog niet gepubliceerd onderzoek van TNO, in samenwerking met het Duchenne Parent Project, bevestigt dit. Voor dit onderzoek zijn gegevens van het consultatiebureau van 76 Duchenne patiënten (jongens) en 12.414 controles (jongens) geanalyseerd. Duchenne patiënten scoren slechter op zowel motorische als niet-motorische ontwikkelingsmijlpalen. De resultaten van dit onderzoek zijn te vinden via: <https://tnochildhealthstatistics.shinyapps.io/shinyapplossemijlpalen>.
- Het spierweefsel wordt vervangen door bind- en vetweefsel en dit is irreversibel. Een langdurige behandeling met corticosteroïden is effectief in het verlengen van het behoud van functies, maar niet bij het herstellen van reeds verloren functies. Daarom is een vroege start van deze behandeling belangrijk (Connolly AM, Muscle Nerve, 2019).
- Het geneesmiddel Translarna is goedgekeurd door de European Medicines Agency. Het geneesmiddel wordt voorgeschreven aan een kleine groep Duchenne patiënten bij wie de ziekte door een bepaald genetisch defect wordt veroorzaakt.
- Meerdere geneesmiddelen worden momenteel onderzocht in zogenoemde fase 3 trials. De resultaten van deze behandelingen zijn bij jongere patiënten beter dan wanneer er al meer spierafbraak is.
- Bij Duchenne patiënten ontbreekt ook dystrofine in het brein wat kan leiden tot de volgende problemen/aandoeningen: 1) een vertraagde spraakontwikkeling 2) een lager IQ 3) specifieke leerproblemen, automatiseren, werkgeheugen 4) ADHD, autisme en OCD.
- Ook voor deze cognitieve problematiek geldt dat hoe eerder je er bij bent, hoe beter.
- Dit wordt onderbouwd met een citaat van dr. Jos Hendriksen (neuropsycholoog): *“Early diagnosis allows early detection, prevention and intervention of secondary negative consequences with great impact for upbringing and psychological development of the boy.”*

*Prevention and intervention may consist of specific assessment of language and cognitive development and psycho-education, coaching and counselling during the early and "normal" development of the child."*

- Als je een screeningsprogramma pas gaat opzetten als er een geneesmiddel op de markt is ontzegt dit een heel cohort kinderen toegang. In de presentatie van mevrouw Vroom worden met betrekking tot dit onderwerp een aantal hoogleraren geciteerd:
  - Prof. dr. Eugenio Mercuri (hoogleraar kinderneurologie): *"In the last few years a better understanding of the early years in children affected by DMD has highlighted the frequent motor delay that these children experience and how early rehabilitation can improve these aspects. These findings, together with the increasing possibility to take advantage from available therapies and to be potentially part of clinical trials have changed the perspective on NBS that would help to identify children with DMD and allow to follow them in their early phases of development and plan appropriate intervention."*
  - Prof. dr. Francesco Muntoni (hoogleraar kinderneurologie): *"DMD is a muscle wasting disease, with progressive loss of muscle which leads to the weakness and the shortened life of affected individuals. The muscle destruction initiates at birth and can be documented by the very high creatine kinase levels already at birth. Preserving muscle from destruction is the aim of multiple therapeutic approaches. There are transformative experimental medicines in the field of DMD and there is already indication that their earlier deployment leads to more robust improvement, as more skeletal muscle is available for their action. This is not something completely new as this field has previously demonstrated that earlier initiation of various aspects of standards of care- for example corticosteroids- compared to late initiation of standards of care- leads to better outcomes."*
  - Prof. dr. Annemieke Aartsma (hoogleraar humane genetica): *"Vroege diagnose van Duchenne MD is belangrijk voor de juiste zorg. We weten dat goede zorg het ziekteproces kan vertragen, vooral als er op tijd mee wordt begonnen. Nu is de diagnose bij een groot deel van de patiënten te laat, waardoor dit niet kan."*
- Er is sprake van een *catch 22* situatie: als er geen diagnose is → zijn er geen *natural history* data beschikbaar → geen klinisch onderzoek mogelijk → is er geen toegang tot nieuwe behandelingen

#### Standpunt over screening op Duchenne

- Onderzoek onder ouders van kinderen met Duchenne laat zien dat 70% van de ouders graag wil dat Duchenne wordt toegevoegd aan de hielprikscreening. Hiervoor werden de volgende argumenten genoemd:
  - Betere ouder voor je kind zijn, geen verkeerde dingen doen
  - Toegang tot juiste behandelingen, preventie
  - Toegang tot nieuwe behandelingen
  - Participatie in klinisch onderzoek
  - Genetische counseling
- De overige 30% van de ouders gaf de voorkeur aan de alternatieve optie: de diagnose Duchenne wordt gesteld op het moment dat je je als ouder zorgen maakt over je kind.

#### Motivatie voor dit standpunt

- Mevrouw Vroom is van mening dat screening op de ziekte van Duchenne wel in het belang is van het kind. Duchenne patiënten hebben veel zorg nodig. Als je twee kinderen met Duchenne hebt, dan moet je je aandacht verdelen. Door genetische counseling kun je dit voorkomen waardoor er ook een belang is voor het eerste kind. Je creëert hiermee een situatie waarin het kind alle aandacht krijgt die het nodig heeft.
- Een neonataal screeningsprogramma ontleemt in de ogen van mevrouw Vroom de ouders niet een zorgenvrije periode. Alleen de eerste paar maanden na de geboorte is er een zorgenvrije periode, daarna niet meer.
- Zonder diagnose kun je als ouder of als zorgverlener verkeerde dingen doen bij het kind. Bij kinderen die motorisch achterlopen wordt bijvoorbeeld vaak geadviseerd om trampoline te springen. Maar dit is juist slecht voor Duchenne patiënten, want het geeft een verhoogde spierafbraak.
- Uit onderzoek van TNO blijkt dat 26% van de Duchenne patiënten in de eerste vier levensjaren een operatie ondergaan. Hiervan kreeg 75% volledige narcose en binnen deze groep werd in 67% van de gevallen gebruikgemaakt van inhalatie anesthesie. Dit betekent dat 13% van de Duchenne patiënten is blootgesteld aan inhalatie anesthesie in de eerste vier jaar. Dit is zorgwekkend, omdat inhalatie anesthesie potentieel levensbedreigend is bij deze patiënten. Na de diagnose krijgen deze kinderen een *emergency* kaart, maar zonder diagnose kan deze kaart (uiteraard) niet worden gegeven.
- Er worden met betrekking tot dit onderwerp enkele ouders geciteerd:
  - *“I kept on searching and asking to find out what was wrong with my son, for I knew for sure that there was something wrong with him, I just couldn’t get the right answers”*
  - *“Well, there has been a period that the physiotherapist was busy doing the wrong things. Therefore, it would be better knowing this earlier”*
  - *“I would not have been so hard on him when he was three years old, saying ‘we are not going to carry you.’ I would have treated him with more caution. You really feel guilty afterwards...”*
  - *“You just want clarity, and even though it is the worst clarity, that doesn’t matter that much”*

#### Voorwaarden voor screening op Duchenne

- Je wilt het risico op een fout-positieve of een fout-negatieve uitslag minimaliseren.
- Er moet duidelijke informatie zijn en informed consent.
- Er moet een zorgvuldige follow-up zijn (in samenwerking met de patiëntenorganisatie), waarbij de ouders snel contact kunnen leggen met andere ouders van kinderen met Duchenne.

#### Beste moment om te screenen op Duchenne

- Volgens mevrouw Vroom hoeft Duchenne niet per se te worden toegevoegd aan de hielprik. Er is geen noodzaak om dan al de diagnose te hebben. Alleen het anesthesierisico bij Duchenne patiënten zou pleiten voor toevoeging aan de hielprik, maar volgens mevrouw Vroom hebben we hierover geen data. We weten niet of en hoeveel kinderen zijn overleden omdat ze niet geregistreerd stonden als Duchenne op het moment van overlijden.
- De bandbreedte van het moment van screening ligt tussen de hielprik en de tweede verjaardag. Vanaf het tweede levensjaar kunnen kinderen namelijk starten met een therapie zoals Translarna.

- Er is nooit een goed moment om te horen dat je kind Duchenne heeft, maar als je het dan toch moet horen, dan het liefst zo vroeg mogelijk, omdat je dan de ouder kunt zijn die je kind nodig heeft.

#### Vragen van de commissie

1. *Wanneer je voor Duchenne de screeningstest baseert op het CK gehalte in het bloed, dan zullen ook andere spierziektes worden gevonden. Bent u een studie tegengekomen waarbij wordt geconcludeerd dat er bij een bepaald CK afkappunt weinig andere spierziektes worden gevonden?*
  - Er zijn ook testen beschikbaar waarbij het DNA van de gescreende wordt geanalyseerd. Met deze test speelt het genoemde probleem niet.
  - Kinderen met de ziekte van Becker (een mildere variant van Duchenne) kunnen een hoog CK hebben. Uit onderzoek blijkt dat ouders van kinderen met de ziekte van Becker voorstander zijn van neonatale screening.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24307279/> Het vinden van andere ziekten is dan ook niet de allergrootste zorg. Het European Reference Networks heeft een enquête gehouden onder ouders van kinderen met een spierziekte. 98% van de ouders gaf aan een voorstander te zijn van een vorm van screening. Er was wel variatie in de voorkeur met betrekking tot de vorm van screening: ouders van kinderen met een recessieve ziekte hadden voorkeur voor preconceptionele dragerschapsscreening of prenatale screening.
2. *Hebben jullie als organisatie contact met landen waar al wel gescreend wordt op Duchenne?*
  - Ik ben voorzitter van de World Duchenne Organization en heb dus veel contact met andere landen. In New York zijn ze net begonnen met een screeningsprogramma. In België is er een tijdlang een screeningsprogramma geweest, maar dat is gestopt. Ouders in de regio Antwerpen waren positief over dit screeningsprogramma. In Duitsland is er ook een screeningsprogramma geweest. Er is daar één ouder die vrij dominant is en tegen screening is.
  - Er kan worden gesteld dat enquêtes die in die landen zijn uitgevoerd laten zien dat ouders over het algemeen positief zijn over screening.
3. *De overgrote meerderheid van ouders met een kind met een ernstige ziekte zal op de vraag of ze de diagnose eerder hadden willen weten bijvoorbeeld via screening 'ja' antwoorden. Ouders waarbij het kind een fout-positieve helprikuitslag had, geven aan hiervan veel stress en verdriet te hebben gehad wat nog jaren heeft aangehouden. Hoe weeg je dat tegen elkaar af?*
  - Er is een onderzoek gedaan waarbij aan ouders met een kind met Duchenne werd gevraagd of ze hun kinderen zouden willen laten screenen op het fragiele X syndroom en ouders met een kind met het fragiele X syndroom hun kinderen zouden willen laten screenen op Duchenne. Daarnaast is onderzoek gedaan bij ouders met gezonde kinderen en bij zwangere vrouwen. Alle groepen waren voorstanders van neonatale screening.
  - Een ander punt is dat als DNA onderzoek deel uitmaakt van de screeningstest, er moet worden onderzocht wat dan nog de kans is op een fout-positieve diagnose.

4. *Wat maakt Duchenne zo bijzonder in vergelijking met alle andere onbehandelbare aandoeningen?*  
Ik kan alleen voor Duchenne spreken, omdat wij voor andere ziektes geen onderzoek hebben gedaan. Voor iedere ziekte moeten de voor- en nadelen op een rijtje worden gezet. Wat alle ziektes met elkaar gemeen hebben is het miskend zijn in je gevoel dat er iets ernstigs aan de hand is met je kind.
5. *Is er vooruitgang geboekt in het verkorten van de diagnostische odyssee?*  
In Nederland niet, maar er zijn landen waar kinderen veel jonger worden gediagnosticeerd. Reden voor deze variatie is de inrichting van de gezondheidszorg. In andere landen krijgen kinderen laagdrempeliger bloedonderzoek aangeboden (bijvoorbeeld bij koorts) waarbij dan ook het CK wordt gemeten en daarmee Duchenne per toeval aan het licht komt.
6. *In de presentatie werd gezegd dat 70% van de ouders met een kind met Duchenne wil dat Duchenne wordt toegevoegd aan de hielprik. Wat zijn de overwegingen van de andere 30% die dit niet wil?*  
Deze ouders willen de screening op een later moment, namelijk wanneer je je zorgen begint te maken. Deze antwoorden liggen overigens niet zover uit elkaar: de meeste ouders beginnen zich kort na de geboorte, in toenemende mate, zorgen te maken. Een zorgenvrije periode bestaat nauwelijks (zie ook slide 28 van presentatie). Meerdere publicaties laten zien dat ouders al vanaf 6 maand hun zorgen uiten. Wellicht goed om te realiseren is dat er tussen het moment waarop ouders zich zorgen beginnen te maken en het moment dat ze dit bij een arts of andere zorgverlener melden in het algemeen ook enkele maanden verstrijken. Op 2-jarige leeftijd zou er bovendien al gescreend moeten zijn in verband met de start van de medische behandelingen. Dus uiterlijk op 2-jarige leeftijd de diagnose kennen is ook in dat opzicht van belang.

## **Presentatie 2 Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS)**

Hanka Dekker en Alfons Heetjans

Hanka Dekker is directeur van de patiëntenvereniging Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS). Alfons Heetjans is bestuurslid van deze vereniging. De presentatie wordt gegeven door Hanka Dekker.

### Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS)

De achterban van VKS vertegenwoordigt 160 verschillende stofwisselingsziekten waarvan er nu 17 in de hielprik zitten. In 2022 zal dit aantal zijn toegenomen naar 25.

### Standpunt VKS over de term onbehandelbare aandoening

Volgens de VKS bestaan onbehandelbare aandoeningen niet, omdat er altijd aspecten van de ziekte kunnen worden behandeld of verbeterd. Daarnaast is door het hebben van de diagnose al beter te handelen. Het sneller diagnosticeren en beter opvolgen van patiënten zal ook al tot verbetering van de gezondheid leiden als er geen behandeling van de oorzaak is.

### Standpunt over screening op onbehandelbare aandoeningen

- De VKS vindt dat er wel gescreend moet worden op onbehandelbare aandoeningen.
- Het hoofdargument voor dit standpunt is dat een tijdige diagnose gezondheidswinst kan opleveren doordat:



- Het kind en de ouders een lange weg door het medische circuit bespaard wordt. Ouders hebben zelf al lang het gevoel dat er iets niet pluis is, maar worden naar huis gestuurd met de boodschap dat er niets aan de hand is. Ze krijgen het gevoel te worden bestempeld als onzekere ouders.
- Follow-up na diagnose veel bijkomende symptomen tijdig kan behandelen.
- De begeleiding van kind en gezin onderzoek en ontwikkeling aanjaagt. Het verloop van veel ziektes is onbekend, daardoor worden veel aanknopingspunten voor vroegtijdige behandeling gemist.

#### Voorwaarden voor screening op onbehandelbare aandoeningen

De VKS formuleert vier voorwaarden voor screening op onbehandelbare aandoeningen:

1. Er moet een test beschikbaar zijn met een goede voorspellende waarde.
2. Geen jarenlange tijd tussen bevestiging diagnose en eerste verschijnselen.
3. Er moet goede medische en psychosociale follow-up beschikbaar zijn, ondanks gebrek aan genezende behandeling.
4. Ouders kiezen zelf voor het testen, het staat los van het bevolkingsonderzoek.

#### Toelichting voorwaarde 1

Een voorwaarde voor deze screening is dat er een goede test beschikbaar is om zo efficiënt mogelijk adequate diagnoses te stellen. Een goede test voldoet volgens de VKS aan de volgende voorwaarden:

- Een test die echte ziekten opspoot, geen risicofactoren of oninterpreteerbare uitslagen.
- Een test die weinig fout-positieven kent.
- Een test die liefst geen fout-negatieven oplevert.
- Een test die betaalbaar uitvoerbaar is.

#### Toelichting voorwaarde 2

Een andere voorwaarde is dat er een tijdige diagnose is wat betekent niet te laat maar zeker ook niet veel te vroeg:

- De eerste ziekteverschijnselen van de te screenen ziektes treden idealiter binnen de eerste drie jaar op.
- Geen structurele vroegtijdige opsporing van ziekten waar het merendeel van de patiënten bij de eerste verschijnselen ouder is dan 5 jaar.
- “Bijvangst” van milder verlopende aandoeningen moet ook goed begeleid en mogelijk verder beperkt worden.
- Je hoeft ook geen screeningsprogramma aan te bieden voor een ziekte als er voor die ziekte andere mogelijkheden zijn om vroegtijdig de diagnose te stellen. Bijvoorbeeld wanneer de criteria voor adequate doorverwijzing worden verbeterd.

#### Toelichting voorwaarde 3

Een andere voorwaarde is dat het volgen en begeleiden van kinderen die met een dergelijke test worden opgespoord consequent beschikbaar is en de hele jeugd wordt volgehouden:

- Er zijn zorgpaden, artsen en specifieke centra die de gediagnosticeerde kinderen volgen.
- Er zijn afspraken binnen de beroepsgroepen en met patiëntenorganisaties over welke aspecten van de aandoening specifieke aandacht verdienen tijdens de follow-up.
  - De VKS heeft dit ook als taak.

- Het lang volgen van deze kinderen is ook belangrijk omdat het natuurlijk beloop van deze ziektes meestal niet bekend is.

#### Toelichting voorwaarde 4

Een andere voorwaarde is dat deze screening losstaat van de hielprikscreening. De screening kan bijvoorbeeld worden aangeboden in de 'goede uitslag brief' van de hielprikscreening waarna er wordt getest in de 2<sup>e</sup> – 6<sup>e</sup> levensmaand. Meedoen is vrijwillig en de ouders moeten hiervoor zelf het initiatief nemen. De kostprijs van deze screening is beperkt en is alleen bedoeld als bekrachtiging van het consent.

- In de communicatie wordt benadrukt dat ouders zelf kunnen kiezen voor vroegtijdige opsporing.
- Er wordt gecommuniceerd dat de gevolgen van deze ziekten niet te voorkomen zijn en dat daarom de keuze om af te wachten en niet te willen weten tot er verschijnselen zijn, aan de ouders is.
- Met de hielprikscreening is het voor ouders al niet te overzien op welke ziektes wordt gescreend. Volgens mevrouw Dekker interesseert dit de ouders ook niet (echt). Je kunt ze alleen geruststellen door te zeggen dat als je er vroeg bij bent je ze kunt behandelen. Voor de niet-behandelbare aandoeningen moet dit verhaal aangepast worden.

#### Beste moment om te screenen op onbehandelbare aandoeningen

De VKS vindt dat deze screening los moet staan van de hielprikscreening. In de ogen van mevrouw Dekker is de hielprikscreening bedoeld om zoveel mogelijk ouders gerust te stellen, terwijl bij screening op onbehandelbare aandoeningen je ouders juist zo vroeg mogelijk een diagnose van hun kind wil geven.

#### Ziektes waarop gescreend moet worden

De VKS is van mening dat op de volgende (groepen van) ziektes gescreend moet worden:

1. Erfelijke stofwisselingsziekten met verschijnselen optredend voor het 5<sup>e</sup> levensjaar
2. Erfelijke spierziekten
3. Specifieke syndromen?
4. Voorbeelden van stofwisselingsziekten: Argininosuccinate lyase, aspartylglucosaminurie, CDG-syndromen, CLN 1,2,3, CTX, Cystinose, Erythroetische protoporfyrie, Fucosidose, Gaucher II en III, Glut1 def, GM1/GM2 gangliosidose, GSD 1,3,4,5,7, Mannosidose, Menkes, MLD, MPS II, III, IV en VI, Niemann Pick C, Non-ketotische Hyperglycinemie, OTC def, Peroxisomal biogenesis defecten, Pyridoxine afhankelijke convulsies, Sialidose, Sjörgen Larsson, Smith-Lemli-Opitz, Vanishing White matter, etc.

#### Onopgelost probleem

- Een onopgelost probleem is hoe er om moet worden gegaan met ziekten waarbij bij het merendeel van de patiënten de eerste verschijnselen pas op volwassen leeftijd openbaren. Voorbeelden van dergelijke ziekten zijn: Gaucher type 1, Ziekte van Pompe, Ziekte van Fabry.
- Als hier een screeningsalgoritme wordt gebruikt, wat onderscheid kan maken naar ernst, is dat probleem volgens mevrouw Dekker opgelost.

#### Waar is nog geen onderzoek naar verricht?



1. Voor de meeste ziektes geldt dat er nog geen studies zijn verricht naar het natuurlijk beloop van de ziekte.
2. Er zijn geen grote cohortonderzoeken gedaan. De case-reports zijn meestal van ongewone of zeer ernstige ziektepresentaties. Volgens mevrouw Dekker is er een publicatiebias.
3. Er ontbreekt veel informatie over de psychosociale effecten van ernstige ziekten binnen het gezin. Binnenkort start een onderzoek naar de psychosociale effecten van de hielprikscreening. De VKS neemt deel aan dit onderzoek.
4. Er is nog weinig onderzoek gedaan naar het belang van structurele follow-up.

#### Vragen van de commissie

1. *Stel dat het niet mogelijk is om bij de screening naar de ziekte van Pompe onderscheid te maken tussen de vroeg optredende vormen en de late onset vormen, moet er dan wel of niet gescreend worden?*

MPS1 wordt toegevoegd aan de hielprik. Ongeveer 80% van alle kinderen die geboren wordt met MPS1 heeft de ernstige variant (Hurler). Dit percentage rechtvaardigt om MPS1 aan de hielprik toe te voegen. Bij de ziekte van Pompe heeft slechts 20% de ernstige vorm en 80% de mildere vorm. Deze verdeling zou pleiten tegen screening naar de ziekte van Pompe. Het is moeilijk te zeggen wat het minimale percentage kinderen met de ernstige variant moet zijn om screening naar deze ziekte te rechtvaardigen.

2. *Het grote verschil met de vorige voordracht is dat u pleit voor het loskoppelen van dit programma en het reguliere screeningsprogramma (hielprikscreening). Klopt dat?*
3. *In de presentatie werd aangegeven dat de kostprijs van deze screening beperkt is en alleen dient ter bevestiging van het informed consent. Bedoel je hiermee te zeggen dat mensen gevraagd wordt een eigen bijdrage te leveren, omdat ze daarmee een meer geïnformeerde keuze maken?*

Dat klopt. Je schaft de screening ('het prikje') aan net zoals je bijvoorbeeld via een webwinkel iets koopt: je hebt voordat je het aanschaft kunnen lezen wat het product inhoudt en op basis daarvan een keuze gemaakt. De transactie van een bedrag is bedoeld als ultieme bevestiging van de eigen keuze. Het hoeft niet kostendekkend te zijn, maar moet de wens van de ouders tot het onderzoek onderstrepen.

4. *U gaf in de presentatie een lijst van ziektebeelden waarop gescreend zou moeten worden. Het zijn allemaal metabole ziekten, maar ze verschillen enorm van elkaar. Kan dit aan ouders die overwegen deel te nemen aan het screeningsprogramma worden uitgelegd?*
- Die ziektenlijst is geenszins volledig. Er zijn 1.015 verschillende stofwisselingsziekten bekend. Bij de hielprikscreening weten ouders denk ik ook niet precies op welke ziektes er gescreend wordt. Zeker niet na de uitbreiding tot 31 ziekten. Dat is niet erg, omdat voor deze ziektes een behandeling beschikbaar is. Voor de niet-behandelbare aandoeningen kan aan de ouders als uitleg worden gegeven dat hen een mogelijkheid wordt geboden om vroegtijdig ziektes bij hun kind op te sporen waarmee hen een lang diagnostisch traject wordt bespaard. Dan is het vervolgens aan de ouders of ze dat willen. Ik denk dat ouders a

priori niet geïnteresseerd zijn in de ziekten waarop gescreend wordt, ze zijn geïnteresseerd in de gezondheid van hun kindje.

5. *In het debat hoor je vaak het argument dat pleit voor screening dat hiermee een tweede kind met de ziekte wordt voorkomen. Dit argument speelde geen grote rol in uw presentatie. In hoeverre speelt dit argument een rol?*

De meeste stofwisselingsziekten zijn autosomaal recessief erfelijk, waardoor de kans op herhaling bij een volgend kindje 'maar' 25% is. Dus de grootste kans is dat het gewoon goed gaat bij een volgende zwangerschap. Maar het blijft wel een feit dat als je het vroeg weet, je het beste op reproductieve keuzes kunt anticiperen.

### **Presentatie 3 Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)**

#### Cor Oosterwijk en Elsbeth van Vliet

Cor Oosterwijk is directeur van de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP), lid van de Programmacommissie neonatale hielprikscreening (PHHS) en lid van de Indicatiecommissie pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). Elsbeth van Vliet is beleidsmedewerker bij de VSOP, lid van de Beraadsgroep van de Gezondheidsraad en was commissielid bij het advies van de Gezondheidsraad over Neonatale screening uit 2015. De presentatie wordt gegeven door de heer Oosterwijk.

#### VSOP

- De VSOP is 40 jaar geleden, in 1979, opgericht en op dit moment heeft de VSOP 81 lidorganisaties.
- Een vraag die vaak aan de VSOP wordt gesteld: "Waarom zit mijn aandoening niet in de hielprikscreening? Ik had het het liefst zo vroeg mogelijk geweten." Dit is een gevoel dat breed wordt gedragen door de achterban.
- Twee van de acht beleidsterreinen van de VSOP hebben te maken met dit onderwerp, te weten 1) zwangerschap en erfelijkheid 2) tijdige en juiste diagnostiek.

#### Zeldzame aandoeningen

- Een zeldzame aandoening is gedefinieerd als een aandoening met een prevalentie die kleiner is dan 1:2.000. Er zijn 7.000 zeldzame aandoeningen en in Nederland zijn er tenminste 1.000.000 patiënten met een zeldzame aandoening. Dit beslaat 20% van alle gezondheidszorgkosten. Dit betreft bijvoorbeeld het levenslange verblijf in een instelling bij verstandelijke syndromen en in toenemende mate ook dure weesgeneesmiddelen. De meeste zeldzame aandoeningen (75-80%) zijn genetisch en mede om die reden komen deze aandoeningen veel voor bij kinderen.
- Het grootste probleem is dat er in het zorgveld te weinig kennis is over deze ziektebeelden en daarom is de zorg ontoereikend. Er is de afgelopen jaren wel veel voortuitgang geboekt, mede op het terrein van de hielprikscreening. Volgens de heer Oosterwijk mogen we in vergelijking met andere Europese landen, blij zijn met hoe in Nederland dit screeningsprogramma is georganiseerd. Als lid van de Programmacommissie neonatale hielprikscreening ziet de heer Oosterwijk dat de toevoeging van een aandoening aan de hielprik niet zo eenvoudig is als het lijkt.

- Er worden in Nederland jaarlijks +/- 180.000 kinderen geboren en tenminste 4% (4-6%) heeft een zeldzame aandoening. Hiervan is driekwart genetisch. Er worden dus per jaar ongeveer 5.000 kinderen met een zeldzame genetische aandoening geboren.
- De Europese Unie heeft besloten dat er in alle lidstaten expertisecentra moeten komen voor zeldzame aandoeningen. In Nederland zijn er momenteel ongeveer 350 door de minister van VWS aangewezen expertisecentra.
- Deze centra moeten zich volgens de Europese en Nederlandse criteria waarop zij worden getoetst, ook inzetten voor een tijdige diagnose.

#### Standpunt over de term onbehandelbare aandoening

- De heer Oosterwijk adviseert om bij de definitie van behandelbaarheid niet alleen vanuit medisch opzicht te redeneren, maar ook te kijken naar hoe een diagnose de kwaliteit van leven kan beïnvloeden, zowel van de patiënt zelf, als ook van het gezin.
- Er is een verschuiving (verbreding) van de definitie van gezondheidswinst. In de richtlijn van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) 'Informerende familieleden bij erfelijke aandoeningen (2019)' wordt als definitie gehanteerd: "Verbetering van de gezondheid (toestand van volledig lichamelijk, geestelijk en maatschappelijk welzijn) op de korte of lange termijn van een individu, of een groep mensen, door bijvoorbeeld een behandeling of preventieve gezondheidszorg (inclusief reproductieve behandelmogelijkheden)."

#### Standpunt over screening op onbehandelbare aandoeningen

- De VSOP is van mening dat de nader te bepalen aandoeningen die nu nog buiten de beperkte definitie vallen van 'behandelbaar', opgenomen zouden moeten worden in de hielprik of een vergelijkbaar vroeg screeningsaanbod.
- Het standpunt van de VSOP ten aanzien van screening op onbehandelbare aandoeningen is de afgelopen 40 jaar ongewijzigd. Zo schrijft de VSOP al in 1990 in een 'Ethisch manifest': "De VSOP stelt zich op het standpunt dat ook screening op onbehandelbare aandoeningen soms zinvol kan zijn." In reactie op diverse Gezondheidsraadadviezen is dit standpunt diverse malen opnieuw verwoord.
- De heer Oosterwijk vindt het jammer dat het besluit van minister Schippers in vervolg op het minderheidsstandpunt in het vorige advies van de Gezondheidsraad, niet is overgenomen.

#### Motivatie voor dit standpunt

De volgende argumenten voor screening op onbehandelbare aandoeningen worden genoemd:

- Het voorkomen van gezondheidsschade door onjuiste behandeling en het niet benutten van preventieve interventies.
- Het voorkomen van de 'diagnostische odyssee' en 'diagnostic delay'.
  - De internationale ambitie is om de diagnose van een zeldzame ziekte < 1 jaar te stellen. Op dit moment is dat volgens een Nederlands onderzoek ([https://www.rug.nl/research/portal/publications/scherper-zicht-op-diagnostische-vertraging\(49db6ae4-64ae-49c9-bf39-51d871d969a9\).html](https://www.rug.nl/research/portal/publications/scherper-zicht-op-diagnostische-vertraging(49db6ae4-64ae-49c9-bf39-51d871d969a9).html)) bij <30% van de gevallen het geval: 0-1 jaar: 28%; 1-2 jaar: 12%; 3-5 jaar: 10%; 6-10 jaar: 15%; 11-20 jaar: 16%; >20 jaar: 20%
  - In 46% van de gevallen was er sprake van een foute diagnose:
    - Bij 56% leidde dit tot een foute behandeling.
    - Bij 56% had dit fysieke consequenties.
    - Bij 47% had dit psychologische consequenties.

- 35% bezocht >5 dokters voor de juiste diagnose.
  - 5% bezocht >20 dokters voor de juiste diagnose.
- Het bieden van aanknopingspunten voor begeleiding, 'coping', prognose, anticiperen, planning levensloop.
- Het maakt reproductieve keuzes mogelijk voor ouders én andere familieleden. Een tweede kind met dezelfde aandoening kan ook ten koste gaan van de zorg voor het eerste kind.
- Het maakt wetenschappelijk onderzoek mogelijk (registers, etc.). Er komen veel nieuwe geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen aan, bijvoorbeeld genterapie en weesgeneesmiddelen. Historische controles met kwaliteit van leven data zijn dan erg belangrijk omdat de geringe aantallen RCT's vaak niet mogelijk maken.
- Het maakt (internationaal) lotgenotencontact mogelijk.
- Het draagt bij aan de (kosten)effectiviteit van de zorg.

#### (Mogelijk verschil in) standpunt VSOP versus de Gezondheidsraad

- De weging van medische behandelbaarheid versus handelingsopties en kwaliteit van leven.
- Of het belang van de ouders en het gezin ook indirect van belang is voor het kind?
- Vinden we het belang van de ouders en het gezin een waarde op zichzelf?
  - En mag dit ook onderdeel zijn van het doel van de screening?
- 'Samen beslissen' is een hot item in de gezondheidszorg, maar speelt bij de screening veel minder. Er worden maar 2 opties aangeboden: wel of niet screenen, terwijl een breder keuzeaanbod mogelijk is.
- Burger/patiëntenrechten: hebben we als samenleving het recht om voor anderen te beslissen wat van waarde kan zijn in hun leven? Onderschatten we dat mensen in staat zijn om zelf een goede keuze te maken? Er is volgens de heer Oosterwijk nooit aangetoond dat mensen dat *niet* kunnen.
- Screening en/of tijdigere diagnostiek: volgens de heer Oosterwijk staat dit los van elkaar: het is én én.
- Randvoorwaarden zijn: de deelnamegraad van de hielprikscreening mag niet omlaag gaan, er moet goed gecommuniceerd worden, perceptie, technische uitvoerbaarheid.
- Welke bewijsvoering is er met betrekking tot de verbetering van de kwaliteit van leven? En als die ontbreekt, want dergelijk onderzoek is niet eenvoudig en kost veel tijd, kunnen we dan desalniettemin al wel een principiële, ethische keuze maken?
- Respect voor autonomie <> niet-schaden, rechtvaardigheid en weldoen.
  - We staan niet toe dat het ouders hun kind schaden → het is daarom eigenlijk vreemd dat deelname aan de hielprikscreening in principe vrijwillig is → maar als je de hielprikscreening verplicht zou maken, staat dat weer haaks op het principe van samen beslissen.
  - Het is belangrijk een balans te vinden tussen deze eerste twee ethische uitgangspunten.

#### Overige adviezen aan de commissie

- De heer Oosterwijk adviseert de commissie om breed te kijken met aandacht voor de samenhang tussen preconceptiezorg, prenatale zorg en neonatale zorg.
- Wat zijn de eindpunten bij neonatale screening? Moet er niet een veel grotere waarde worden toegekend aan het kunnen maken van een autonome geïnformeerde keuze (zoals bij de prenatale screening naar o.a. het Downsyndroom) i.p.v. alleen het medische aspect?

- Gaan we niet voorbij aan deze fundamentele discussies en uitgangsvragen voor de neonatale screening?
- Willen we mensen laten kiezen? Of willen we van bovenaf beslissen wat mensen mogen? En waarom bepalen we het van bovenaf?
  - Welke mate van keuzevrijheid willen we de mensen geven?
  - Dit is een politieke en principiële en ethische keuze
- Zowel de Gezondheidsraad, artsen als patiëntenorganisaties gaan te snel uit van aannames. Een voorbeeld is dat in het vorige advies van de Gezondheidsraad over dit onderwerp staat geschreven dat een kind recht heeft op een open toekomst. Dat is in de ogen van de heer Oosterwijk een nogal filosofische aanname. Betekent dit dat het kind ook recht heeft op het krijgen van een mindere kwaliteit van leven voor het volwassen is? Duidelijk moet zijn dat het argument van een 'open toekomst' alleen gehanteerd mag worden als de diagnose voordat de volwassen leeftijd wordt bereikt, geen voordelen heeft. Ook is volgens de heer Oosterwijk het verlies van de gouden jaren een aanname die i.g.v. Duchenne al is gelogenstraft, maar wellicht nog nader onderzoek behoeft.
  - Geef in het advies duidelijk aan voor welke argumenten *evidence* is en zo ja welke *evidence* en wat de kwaliteit is van die *evidence*.
  - Verschuil je niet achter gebrek aan bewijs.

#### Vragen van de commissie

1. *U gaf aan dat er nu twee keuzes zijn: wel of niet screenen. Hier zit niets tussenin. Wat zou dat "tussenin" kunnen zijn?*

Wat Hanka voorstelde is een voorbeeld van een tussenin: mensen wijzen op een vervolgaanbod. Dit aanbod is niet tot stand gekomen op basis van een klacht/symptoom of een initiatief van ouders zelf. Hoe je dit aanbod noemt, doet er niet zoveel toe. Het gaat erom wat het effect is. Dit effect wordt met name bepaald door de wijze hoe erover wordt gecommuniceerd: je kunt het aanbod medisch uitleggen, maar het is wellicht duidelijker om ouders van een kind met een onbehandelbare aandoening uit te laten leggen welke impact dit heeft en hoeveel baat ze hadden (kunnen hebben) bij een vroege diagnose.
2. *In de brief van de VSOP aan minister Schippers uit 2015 schrijft u dat het aanbod moet worden losgekoppeld van de hielprikscreening en in deze presentatie geeft u een pleidooi om het wel te verbinden aan de hielprikscreening. Hoe zit dit?*

In 2015 ben ik pragmatisch geworden: ik zag - en begreep - de weerstand om deze screening toe te voegen aan de hielprikscreening op grond van argumenten betreffende communicatie, deelnamegraad en technische uitvoerbaarheid. Ik vind echter ook nog steeds dat die argumenten nooit serieus zijn onderzocht. Los van dit argument speelt er nog iets anders: je zult sowieso 'onbehandelbare' aandoeningen moeten gaan clusteren. Bij het ene cluster van aandoeningen zal bijvoorbeeld de screening binnen 3 maanden na de geboorte moeten worden uitgevoerd en bij het andere cluster kan het binnen 3 jaar na de geboorte. Daar zal je een compromis in moeten vinden. Mocht het voordeel van tijdige diagnose bij alle 'onbehandelbare' aandoeningen die in aanmerking komen voor screening rond de 6 maanden na de geboorte liggen, dan is de hele discussie over het al dan niet toevoegen aan de hielprik niet nodig.
3. *Wat is het standpunt van de VSOP met betrekking tot de preconceptionele dragerschapsscreening?*

Het standpunt van de VSOP is dat mensen tijdig de medische informatie moeten hebben die van belang kan zijn voor hun leven (in medisch opzicht of in ieder ander relevant opzicht). De VSOP is in feite opgericht om preconceptionele zorg vorm te geven. In het ethisch manifest van 30 jaar geleden werd al geschreven dat alles wat je preconceptioneel kunt regelen de voorkeur heeft boven prenataal. De VSOP vindt het dan ook fantastisch dat een dergelijk screeningsaanbod nu mogelijk wordt.

4. *Is de manier waarop de screening met de NIPT is ingekleed een goed voorbeeld?*  
De NIPT is een revolutie in het Nederlandse screeningsbeleid, omdat daar ook nevenbevindingen aan ouders worden teruggekoppeld, als ouders dit wensen. De screening met NIPT staat model voor het uitgangspunt van de VSOP. Ouders moeten toegang hebben tot die informatie die van belang kan zijn voor hun leven en zeg hierbij niet te snel dat het te moeilijk is om daarover te beslissen of dat de screening zich daar formeel niet op richt.
5. *Wat is een alternatieve naam voor onbehandelbare aandoeningen?*  
Aandoeningen met gezondheidswinst (te lang) / aandoeningen waarvoor handelingsopties zijn (te zeer medisch jargon)/ hielprik-aandoeningen (met een uitgebreidere toelichting). De naamgeving is in ieder geval fundamenteel voor de perceptie waar nog goed over moet worden nagedacht.

#### **Presentatie 4 Fragiele X Vereniging Nederland**

##### Rolien de Vries en Brigitte Hermans

Rolien de Vries heeft samen met haar man 10 jaar geleden de Fragiele X Vereniging opgericht. Ze is nu actief als vrijwilliger. Brigitte Hermans is ongeveer 9 jaar lid van de vereniging. Ze geven samen de presentatie.

##### Fragiele X Vereniging

De Fragiele X Vereniging heeft ongeveer 310 leden. De leden horen bij families waarvan vaak meerdere kinderen en andere familieleden zijn aangedaan.

##### Fragiele X syndroom

- Het fragiele X syndroom is een erfelijke aandoening en ontstaat door een mutatie op het X-chromosoom. Doordat een stukje DNA (CGG) te vaak herhaald wordt (>200), kan een bepaald eiwit (FMR1) niet meer worden aangemaakt. Dit eiwit is nodig voor informatieoverdracht via de synapsen in de hersenen. Afwezigheid van dit eiwit zorgt voor een verstandelijke beperking. De gemiddelde diagnoseleeftijd is 3 jaar.
- Naast de verstandelijke beperking komen er ook andere (gedrags)problemen voor waaronder autisme (40-50%), epilepsie (30%) en ADHD.
- Jongens zijn matig-ernstig verstandelijk beperkt.
- Meisjes met de volledige mutatie kunnen ook het fragiele X syndroom krijgen (30-50%). Dit hangt ervan af of het andere X-chromosoom het kan compenseren. Veel artsen zijn er niet van op de hoogte dat het fragiele X syndroom ook bij meisjes voor kan komen. Bij meisjes uit de ziekte zich met faalangst en leerproblemen. Meisjes zijn licht tot matig verstandelijk beperkt, maar hebben daarnaast sociale en psychische problemen.
- Schattingen over het voorkomen van de aandoening variëren zeer. Op dit moment wordt geschat dat het fragiele X syndroom bij 1 op 5.500 jongens voorkomt en bij 1 op 9.500



meisjes. Het is wereldwijd de meest voorkomende erfelijke oorzaak van een verstandelijke beperking.

- Ongeveer 1 op 113-259 meisjes en 1 op 260-800 jongens zijn premutatiedragers.
- Premutatiedragers zijn de ouders, grootouders en broers of zussen van kinderen met het fragiele X syndroom (en alle andere, niet gediagnosticeerde personen met een aantal herhalingen tussen 50-200).
- Bij de premutatie is ook sprake van te veel herhalingen, maar wel minder (50-200). Men dacht altijd dat dit geen aandoeningen veroorzaakt, maar dit is onjuist. In deze situatie wordt er te veel FMR1-eiwit aangemaakt, wat op termijn een toxische werking heeft op cellen. Inmiddels zijn twee aandoeningen gelinkt aan de premutatie: FXTAS (*Fragile X Tremor and Ataxia Syndrome*), een neurodegeneratieve aandoening met als symptomen o.a. intentietremor en ataxie, en FXPOI (vervroegde overgang).
- Als je één kind diagnosticeert met de ziekte, wordt er familieonderzoek gedaan en volgen er meerdere diagnoses die afgeleid kunnen worden van het fragiele X syndroom.

#### Standpunt over screening op het fragiele X syndroom

Het fragiele X syndroom is (nog) niet te genezen, maar tijdige diagnose door screening is essentieel vanwege de erfelijkheid.

#### Motivatie voor dit standpunt

- Screening op het fragiele X syndroom levert een belangrijke bijdrage aan het geluk en de gezondheid van het kind en zijn of haar hele familie.
- Vroege interventie helpt het kind, het gezin en overige familieleden
  - Therapie voor de motorische-, cognitieve- en spraakontwikkeling van het kind (fysiotherapie, logopedie) in de kritische periode
    - Je weet nu de effecten nog niet van een vroege start van de behandeling, omdat ze vaak pas na hun 2<sup>e</sup>-3<sup>e</sup> jaar gediagnosticeerd worden.
  - Het bespaart zo een jarenlange medische zoektocht met alle onzekerheden en frustraties van dien
    - De zoon van mevrouw de Vries was 3 jaar en 2 maanden toen hij de diagnose kreeg. Het emotioneert haar nu nog hoe moeilijk en zorgelijk de jaren voor hen waren. De termen 'gouden jaren' en 'zorgeloos ouderschap' maken haar boos. Ze zijn stad en land afgegaan en hebben veel fysiotherapeuten, logopedisten, kinderartsen en orthopeden bezocht voordat de diagnose werd gesteld. Vaak kreeg ze van de zorgverleners te horen: "U bent hoogopgeleid en stelt te veel eisen aan uw kind." Nu, 22 jaar later, hoort ze nog steeds vergelijkbare verhalen van ouders.
  - Goed ouderschap is belangrijker dan een zogenaamd 'zorgeloze periode' (de periode voor de diagnose). Bij het fragiele X syndroom is er geen zorgeloze periode: de onzekere moeilijke jaren van niet weten wat er aan de hand is, zijn 'tropenjaren'
    - Mevrouw de Vries geeft aan dat ze zich achteraf schuldig heeft gevoeld. De eerste maanden lukten de voedingen niet. De eerste jaren was haar zoon constant aan het huilen. Als je weet dat dat komt omdat hij overprikkeld is, dan kun je je kind daarvoor afschermen (geen bezoek supermarkt, geen radio aan).

- Zijn kwaliteit van leven en die van zijn ouders was een stuk beter geweest als ze het hadden geweten.
- Het herhalingsrisico bij een volgende zwangerschap is bij het fragiele X syndroom 50%
  - We zien vaak meer kinderen met het fragiele X syndroom binnen één gezin. De diagnose bij het eerste kind biedt de mogelijkheid tot overwogen keuzes en prenatale diagnostiek.
  - Het is ook in het belang van het kind zelf dat hij/zij broertjes of zusjes heeft die dat niet hebben, waardoor hij/zij ouders heeft die minder overbelast zijn, en die later voor hem/haar kunnen zorgen
- De waarschuwings- en verklarende functie die de diagnose kan hebben voor andere familieleden
  - de kans op ongewenste kinderloosheid door vervroegde overgang (FXPOI) bij familieleden (zussen, nichten).
  - de kans op een invaliderende neurologische aandoening bij grootouder (FXTAS).
  - recent ontdekte complexe gezondheidsproblematiek bij dragers (FXAND).
  - dragers kunnen hun leefstijl optimaliseren en tijdig maatregelen treffen.
- In de brief waarin de staatssecretaris aangeeft dat vroege diagnostiek ook een optie is, heeft mevrouw de Vries weinig geloof. Want hoe vroeg is vroeg? De kans is nog steeds aanwezig dat voordat er een diagnose is gesteld bij de eerstgeborene, een tweede baby alweer onderweg is.
- Mevrouw Hermans illustreert het verhaal met haar eigen familie als voorbeeld. De zoon van mevrouw Hermans was bijna 5 jaar toen hij de diagnose fragiele X syndroom kreeg. Het verhaal begint op het moment dat hij werd gediagnosticeerd, maar eigenlijk bleken toen al 4 generaties en meerdere familieleden te zijn aangedaan: de oma van mevrouw Hermans had 'maar' 2 kinderen gekregen en was vervroegd in de overgang, de vader van mevrouw Hermans sukkelde vanaf zijn 60<sup>e</sup> met zijn gezondheid, de zus van mevrouw Hermans was vervroegd in de overgang gekomen en ongewild kinderloos gebleven, bij het kind van haar andere zus was PDD-NOS met een lichtverstandelijke beperking vastgesteld. Als bij de dochter van haar zus al bij de hielprikscreening was vastgesteld dat zij het fragiele X syndroom had, dan had zij al op jonge leeftijd de juiste begeleiding kunnen krijgen. Ook had de andere zus van mevrouw Hermans geweten dat ze mogelijk vervroegd in de overgang zou komen en daarnaar kunnen handelen. Mevrouw Hermans zelf zou met deze voorkennis haar gezin waarschijnlijk ook anders vorm hebben gegeven d.m.v. prenatale screening.

#### Beste moment om te screenen op het fragiele X syndroom

- Hoe eerder, hoe beter
- Je zou het liefst het toevoegen aan een prenatale test in plaats van in de hielprik. Maar zolang het fragiele X syndroom niet in bijvoorbeeld de NIPT zit, is de hielprik een goede optie.

#### Overige overwegingen

- Screening zal een paradigmaverschuiving te weeg brengen: de kwaliteit van leven zal enorm verbeteren.
- Moet er naast de screening op het fragiele X syndroom ook een screening op premutatiedragerschap komen? Voor meisjes zou dit relevant zijn in verband met een kinderwens (20-30% van de draagsters krijgt FXPOI). Of zorgen we ervoor dat de uitslag op 18-jarige leeftijd kan worden opgevraagd?

- Voor een goede afweging moeten de kosten breed worden gezien. Er zijn meer kosten dan alleen de medische kosten. Denk aan kosten voor onderwijs, begeleiding en zorg. Als we de kosten van de gehele familie meenemen, dus ook kosten gerelateerd aan andere kinderen, wordt het beeld completer (maar ook complexer).
- Er zijn schattingen dat 1:200 drager is van een premutatie
  - Waarom komt het fragiele X syndroom dan niet vaker voor?
  - Met een vroege diagnose kun je daar ook veel informatie over krijgen
- Op dit moment is het fragiele X syndroom nog onbehandelbaar. In de toekomst neemt het aantal reproductieve mogelijkheden toe waardoor het fragiele X syndroom zal worden uitgesloten (bijv. via gene editing). Dit verandert het aantal mensen met een beperking, maar verandert het ook de acceptatie?

#### Vragen van de commissie

1. *Voor de diagnostiek van het fragiele X syndroom wordt gekeken naar het aantal herhalingen. Met deze methode zou het eventueel ook mogelijk zijn om de premutatiedragers eruit te halen. Hoe denken jullie daarover?*

Mevrouw de Vries vertelt dat ze als vereniging hier geen standpunt over hebben. Ze kan zich voorstellen dat een kind op zijn of haar 18<sup>e</sup> jaar de resultaten op gaat vragen. Maar als deze informatie al eerder bekend is (voor het 18<sup>e</sup> jaar), dan weten de oudere nichten die dan al aan kinderen toe zijn ook dat er mogelijk met hen iets aan de hand is. Of een oom die allerlei onduidelijke klachten heeft, kan dan gediagnosticeerd worden met FXTAS. Mevrouw Hermans begeleidt een gezin waarvan de zussen al vanaf hun 6<sup>e</sup> weten dat ze premutatiedrager zijn. Mevrouw Hermans vertelt dat zij hiervan psychische problemen ondervinden, want ze weten dat hen iets boven het hoofd hangt, maar ze weten niet precies wat. Ze denkt dat het niet gezond is dat je dit al op zo'n jonge leeftijd weet. Maar de informatie heb je wel nodig om meer duidelijkheid te krijgen voor de overige familieleden. Om die reden kan ze zich voorstellen dat de informatie al wel bij de ouders wordt neergelegd en voor het kind vanaf de leeftijd van 18 jaar opvraagbaar is. Maar hoe het precies moet worden vormgegeven weet ze ook niet.

Aanvulling door Cor Oosterwijk: In de richtlijn 'Informereren familieleden bij erfelijke aandoeningen (2019)' is over dit onderwerp uitgebreid nagedacht. Idealiter zou je willen dat er een systeem komt waarbij kinderen wanneer zij 18 jaar zijn worden geïnformeerd. Dat systeem kan vooralsnog niet in Nederland worden opgetuigd. Wel is besloten dat er altijd samen met de klinisch geneticus/de genetisch consulent en de ouders een plan van aanpak moet worden gemaakt over of, en hoe, en wanneer, de kinderen worden geïnformeerd. Dat zou al een goede tussenoplossing zijn.

2. *Op welke manier heeft de diagnose van de andere familieleden de verhoudingen binnen de familie veranderd?*

Het is iets wat heel erg speelt. Mevrouw Hermans vertelt dat zij heel actief is in de vereniging. Haar zus vindt dit te veel, die wil daar niet zoveel mee bezig zijn. Haar zus heeft zich ook pas veel later laten testen. Dit hoor je vaker: de helft van het gezin wil er wel wat mee en de andere helft wil er niets mee. Het was wel voor iedereen heel fijn dat alles op zijn plek viel. Ook voor haar zus: zij wist dat ze niet zwanger kon worden, maar als dat wel was gebeurd, dan had ze mogelijk een kind met het fragiele X syndroom gehad. Had ze dat gewild?

3. *Hetgeen hier is besproken heeft ook met dragerschap te maken: als er dragerschap voor het fragiele X syndroom wordt gevonden, moet dat dan worden gerapporteerd?*

Je zou er voor kunnen kiezen om alleen te screenen op de volledige mutatie, want dan kom je vanzelf wel bij de premutatiedragers uit. Alhoewel je dan misschien niet op tijd bent voor een aantal premutatiedragers.

*Maar dan is er al een patiënt. Als het gaat om het informeren van andere familieleden dan is er al een aangedane patiënt. Hier gaat het om screening en dan is er nog geen patiënt.*

Klaske Lichtenbelt reageert: Dat is niet altijd het geval. Bij vrouwen met een vervroegde overgang wordt standaard getest op het fragiele X syndroom. Mevrouw Hermans reageert hierop: 'maar niet in alle ziekenhuizen'.