VUmc

De toekomst van de neonatale hielprikscreening

28 februari 2018

Nationale Conferentie Zeldzame Aandoeningen

Prof.dr. Martina Cornel, VU University Medical Center, Amsterdam
www.vumc.com/researchcommunitygenetics

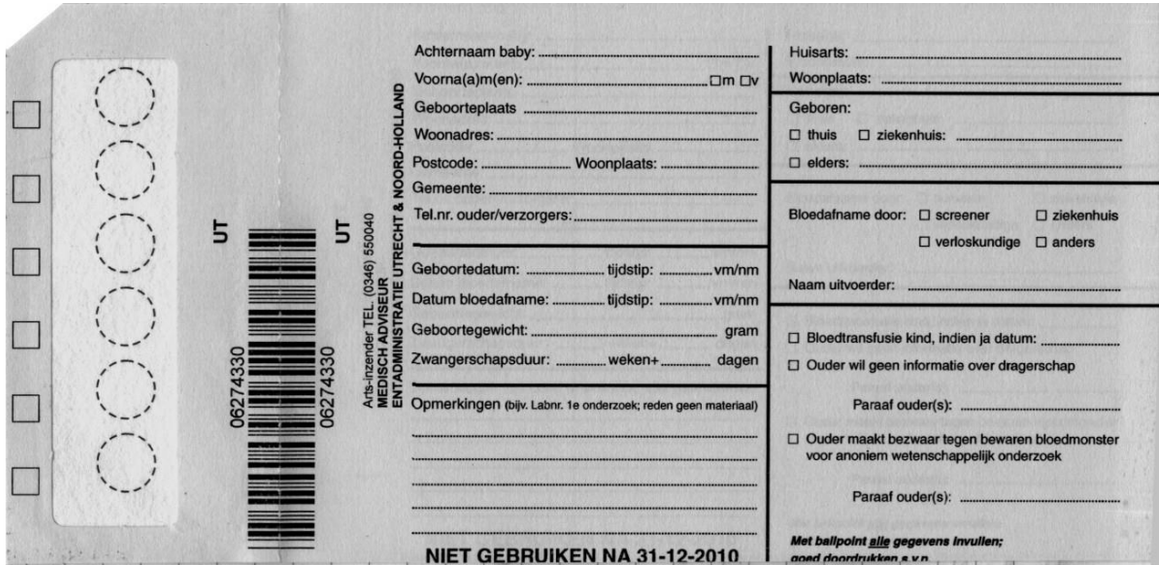
Belangen

- Martina Cornel werkt bij VUmc in Amsterdam als hoogleraar Community Genetics & Public Health Genomics
- Ze is vice-voorzitter van de VSOP
- Ze is voorzitter van de Programmacommissie Neonatale Hielprik Screening

Overzicht

- Steeds meer ziekten
- Geen prik meer nodig?
- Verschillende pakketten?
- Beleid

Neonatale screening



UT 06274330 06274330 UT

Arts-inzender TEL. (0346) 550040
MEDISCH ADVISEUR
ENTADMINISTRATIE UTRECHT & NOORD-HOLLAND

Achternaam baby: .....
Voorna(a)m(en): ..... ☐m ☐v
Geboorteplaats .....
Woonadres: .....
Postcode: ..... Woonplaats: .....
Gemeente: .....
Tel.nr. ouder/verzorgers: .....

Geboortedatum: ..... tijdstip: ..... vm/nm
Datum bloedafname: ..... tijdstip: ..... vm/nm
Geboortegewicht: ..... gram
Zwangerschapsduur: ..... weken+ ..... dagen

Opmerkingen (bijv. Labnr. 1e onderzoek; reden geen materiaal)
.....
.....
.....
.....
.....

NIET GEBRUIKEN NA 31-12-2010

Huisarts: .....
Woonplaats: .....

Geboren:
☐ thuis ☐ ziekenhuis: .....
☐ elders: .....

Bloedafname door: ☐ screener ☐ ziekenhuis
☐ verloskundige ☐ anders

Naam uitvoerder: .....

☐ Bloedtransfusie kind, indien ja datum: .....
☐ Ouder wil geen informatie over dragerschap

Paraaf ouder(s): .....

☐ Ouder maakt bezwaar tegen bewaren bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek

Paraaf ouder(s): .....

Met ballpoint alle gegevens invullen; goed doordrukken s.v.p.

Nu in de neonatale screening

- Zo’n 20 zeldzame ziekten, veelal erfelijk
  - Congenitale hypothyreoïdie is meestal niet erfelijk
- Per jaar 600 kinderen verwezen, waarvan 200 kinderen gediagnosticeerd en 400 “fout positief”
- Niet alleen de hielprik maar ook gehoorscreening
  - Per jaar 500 kinderen verwezen, 130 kinderen met dubbelzijdig gehoorverlies >40 dB

In dit onderwerp

Hielprik
> Waarom een hielprik?
> De ziektes die de hielprik opspoort
> Uitbreiding van de hielpriksscreening
+ Hielprik, uitslag en vervolgonderzoek
> Erfelijkheid en dragerschap
> Historie hielpriksscreening 3
> Veelgestelde vragen over de hielprik
> Veelgestelde vragen over de ziektes die de hielprik opspoort 2
> Juridische informatie
> Contact
> Hielprik: professionals

Documenten en publicaties
+ Brochures
+ Uitgaven
+ Nieuwsberichten
+ Rapporten 1

De ziektes die de hielprik opspoort

Het bloed van de hielprik wordt onderzocht op een aantal zeldzame ziektes. De meeste daarvan zijn erfelijk. Ze komen gelukkig niet vaak voor. De ziektes zijn niet te genezen. Maar ze zijn wel te behandelen, bijvoorbeeld met medicijnen of een dieet.

Wilt u meer weten over een ziekte?

De hielpriksscreening bevat de volgende aandoeningen. Deze zijn beschreven in een informatieblad.

- Adrenogenitaal syndroom (AGS)
- Alfa-thalassemie
- Bèta-thalassemie
- Biotinidase deficiëntie (BIO)
- Congenitale hypothyreoidie (CH)
- Cystic fibrosis (CF)
- Galactosemie (GAL)
- Glutaaracidurie type 1 (GA-1)
- HMG-CoA-lyase deficiëntie (HMG)
- Isovaleriaan-acidurie (IVA)
- Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (LCHADD)
- Maple syrup urine disease (MSUD)
- Medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiëntie (MCADD)
- 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie (3-MCC)
- Multiple CoA carboxylase deficiëntie (MCD)
- Phenylketonurie (PKU)
- Sikkelcelziekte (SZ)
- Tyrosinemie type 1 (TYR-1)
- Very long-chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie (VLCADD)

De ziektes die als nevenbevinding worden gemeld in de hielpriksscreening:

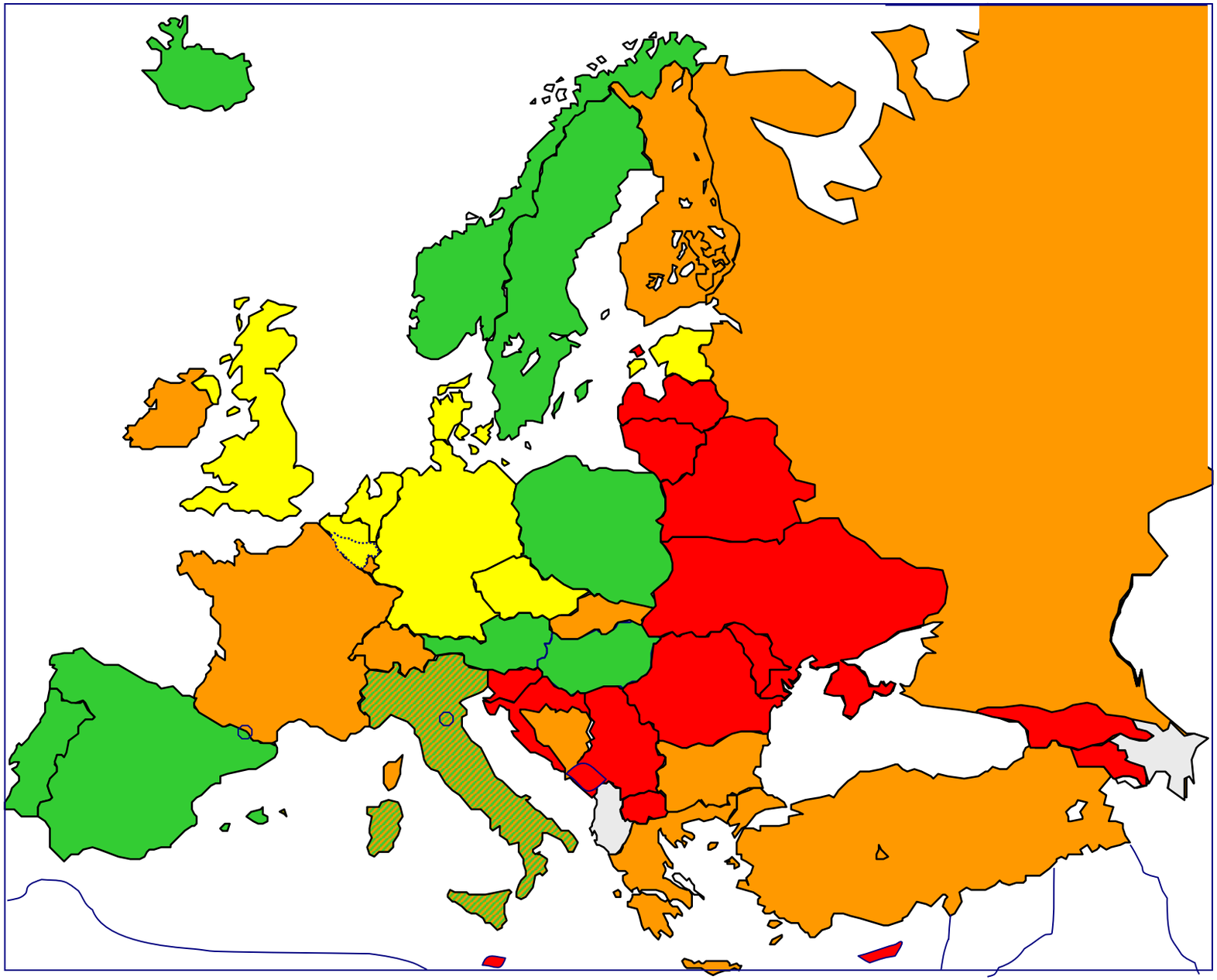
- Carnitine transporter (OCTN2) deficiëntie

Andere landen

- Wisselend aantal ziekten
- EU 0-30
- USA>50
- Commercieel >190 ziekten

- Ook zuurstofbepaling in bloed

Aantal ziekten in de hielprik (2011)



1-2 | 3-10 | 11-20 | >20

Bron:
G. Loeber

USA recommended uniform screening panel

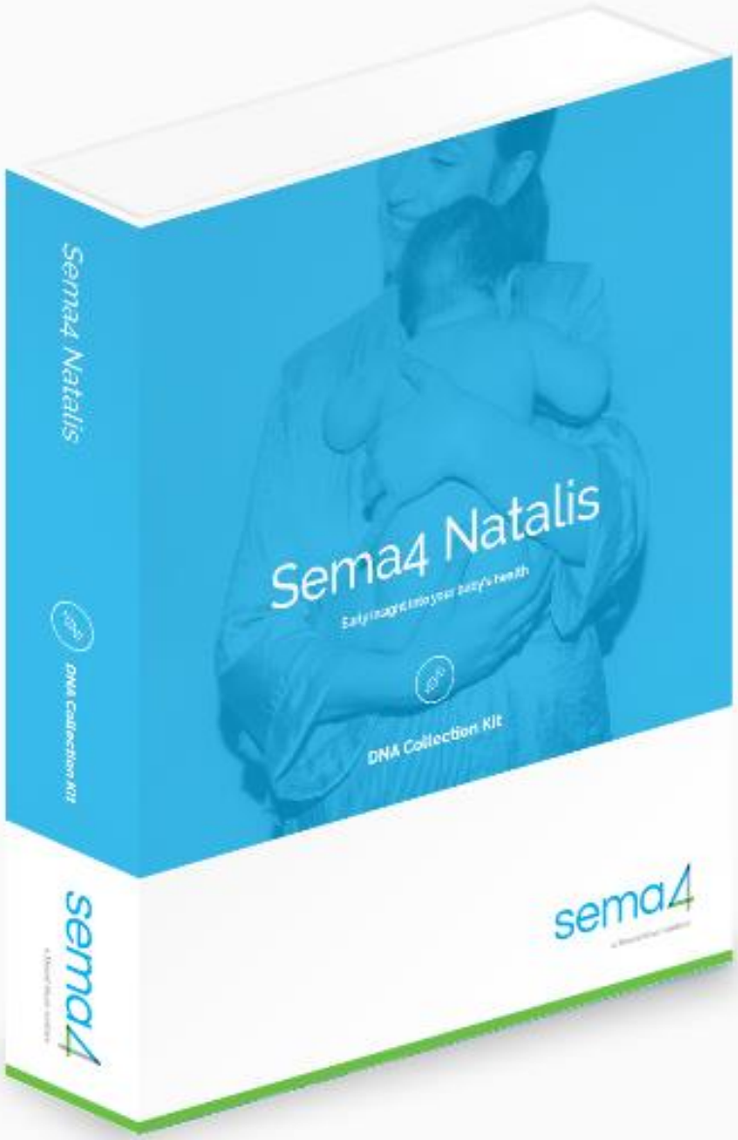
Recommended Uniform Screening Panel
Core Conditions
(As of November 2016)

ACMG Code	Core Condition	Metabolic Disorder			Endocrine Disorder	Hemoglobin Disorder	Other Disorder
		Organic acid condition	Fatty acid oxidation disorder	Amino acid disorder			
PROP	Propionic Acidemia	X					
MUT	Methylmalonic Acidemia (methylmalonyl-CoA mutase)	X					
Cbl A,B	Methylmalonic Acidemia (Cobalamin disorders)	X					
IVA	Isovaleric Acidemia	X					
3-MCC	3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency	X					
HMG	3-Hydroxy-3-Methyglutaric Aciduria	X					
MCD	Holocarboxylase Synthase Deficiency	X					
ßKT	ß-Ketothiolase Deficiency	X					
GA1	Glutaric Acidemia Type I	X					
CUD	Carnitine Uptake Defect/Carnitine Transport Defect		X				
MCAD	Medium-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency		X				
VLCAD	Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency		X				
LCHAD	Long-chain L-3 Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency		X				
TFP	Trifunctional Protein Deficiency		X				
ASA	Argininosuccinic Aciduria			X			
CIT	Citrullinemia, Type I			X			
MSUD	Maple Syrup Urine Disease			X			
HCY	Homocystinuria			X			
PKU	Classic Phenylketonuria			X			
TYR I	Tyrosinemia, Type I			X			
CH	Primary Congenital Hypothyroidism				X		
CAH	Congenital adrenal hyperplasia				X		
Hb SS	S,S Disease (Sickle Cell Anemia)					X	
Hb S/ßTh	S, βeta-Thalassemia					X	
Hb S/C	S,C Disease					X	
BIOT	Biotinidase Deficiency						X
CCHD	Critical Congenital Heart Disease						X
CF	Cystic Fibrosis						X
GALT	Classic Galactosemia						X
GSD II	Glycogen Storage Disease Type II (Pompe)						X
HEAR	Hearing Loss						X
SCID	Severe Combined Immunodeficiencies						X
MPS I	Mucopolysaccharidosis Type 1						X
X-ALD	X-linked Adrenoleukodystrophy						X

Recommended Uniform Screening Panel[1]
SECONDARY[2] CONDITIONS[3]
(As of November 2016)

ACMG Code	Secondary Condition	Metabolic Disorder			Hemoglobin Disorder	Other Disorder
		Organic acid condition	Fatty acid oxidation disorders	Amino acid disorders		
Cbl C,D	Methylmalonic acidemia with homocystinuria	X				
MAL	Malonic acidemia	X				
IBG	Isobutyrylglycinuria	X				
2MBG	2-Methylbutyrylglycinuria	X				
3MGA	3-Methylglutaconic aciduria	X				
2M3HBA	2-Methyl-3-hydroxybutyric aciduria	X				
SCAD	Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency		X			
M/SCHAD	Medium/short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency		X			
GA2	Glutaric acidemia type II		X			
MCAT	Medium-chain ketoacyl-CoA thiolase deficiency		X			
DE RED	2,4 Dienoyl-CoA reductase deficiency		X			
CPT IA	Carnitine palmitoyltransferase type I deficiency		X			
CPT II	Carnitine palmitoyltransferase type II deficiency		X			
CACT	Carnitine acylcarnitine translocase deficiency		X			
ARG	Argininemia			X		
CIT II	Citrullinemia, type II			X		
MET	Hypermethioninemia			X		
H-PHE	Benign hyperphenylalaninemia			X		
BIOPT (BS)	Biopterin defect in cofactor biosynthesis			X		
BIOPT (REG)	Biopterin defect in cofactor regeneration			X		
TYR II	Tyrosinemia, type II			X		
TYR III	Tyrosinemia, type III			X		
Var Hb	Various other hemoglobinopathies				X	
GALE	Galactoepimerase deficiency					X
GALK	Galactokinase deficiency					X
	T-cell related lymphocyte deficiencies					X

1. Selection of conditions based upon "Newborn Screening: Towards a Uniform Screening Panel and System." *Genetic Med.* 2006; 8(5) Suppl: S12-S252" as authored by the American College of Medical Genetics (ACMG) and commissioned by the Health Resources and Services Administration (HRSA).
2. Disorders that can be detected in the differential diagnosis of a core disorder.
3. Nomenclature for Conditions based upon "Naming and Counting Disorders (Conditions) Included in Newborn Screening Panels." *Pediatrics.* 2006; 117 (5) Suppl: S308-S314.



The advantage of early insight into your baby's health

Sema4 Natalis is a highly accurate test that analyzes your baby's DNA for **more than 190 conditions*** that can affect children before the age of 10.

Most babies who are born with these conditions appear healthy at first. Without early screening, a condition may not be discovered until symptoms appear. For the 1 in 4 to 1 in 150 children† who may screen positive for a condition on this test, early detection may allow for faster diagnosis and treatment.

* Sema4 Natalis analyzes 166 genes to screen for 193 genetic conditions.
† Estimated positive report rate based on worldwide carrier frequencies. Chance of a positive result varies depending on ethnicity.

Offer in USA
$649 (at 13.2.2018)
Response to medications can be reported at no additional cost

Welke aandoeningen?

- G6PD deficientie (geen tuinbonen, bepaalde medicatie vermijden, anders bloedarmoede)
- Pyridoxine-afhankelijke epilepsie (vitamine B6 nodig)
  - Abetalipoproteinemia (MTTP)
  - Achromatopsia (CNGB3)
  - Acrodermatitis Enteropathica (SLC39A4)
  - Acute Infantile Liver Failure (TRMU)
  - Acyl-CoA Oxidase I Deficiency (ACOX1)
  - Adenosine Deaminase Deficiency (ADA)
  - Adrenoleukodystrophy, X-Linked (ABCD1)
  - Aicardi-Goutieres Syndrome (SAMHD1)
  - Alpha-Mannosidosis (MAN2B1)

Zuurstof *(Critical Congenital Heart Disease)*

- Aangeboren hartafwijkingen?
- Longproblemen?
- Als kind uit ziekenhuis naar huis gaat en/of op momenten dat de verloskundige hulpverlener aanwezig is

Huidige pakket - Criteria

- Behandelbare aandoening,
- Onherstelbare schade wordt voorkomen,
- De test heeft een hoge voorspellende waarde
- Etc

- 90€ per kind voor het hele programma

- Discussie over “onbehandelbare aandoeningen” – wellicht een ander moment of een andere manier om toestemming te vragen?

Toekomst?

- Van 20 naar 200 aandoeningen
- Ook functietesten (gehoortest vroeger, zuurstoftest standaard)
- Hypothyreoïdie uit navelstrengbloed, de genetische aandoeningen uit wattenstaafje?

- Testen met bewezen nut in landelijk programma,
- Als de jeugdarts “niet pluis gevoel” heeft, snel sequencen

- Andere testen in aanbod dat je zelf kunt kopen?

Beleid?

- Minister van VWS in 2015 (769449-136784-PG):

- Ook in Caribisch Nederland
- Uitbreiding van 17 naar ongeveer 30 aandoeningen
  - Snel (hemoglobine afwijkingen die nevenbevinding waren)
  - Na kortere of langere voorbereidingstijd

- “Ik wil voor het neonatale hielprikscreeningsprogramma sneller kunnen reageren op deze innovaties om snel gezondheidswinst te behalen”.
  - Vaker Gezondheidsraad consulteren

Beleid “onbehandelbare” aandoeningen

“Tegelijkertijd zie ik ook dat kennis over onbehandelbare ziekten handelingsopties kan geven die veel narigheid kunnen voorkomen. Daarom wil ik een neonatale hielprikscreening op onbehandelbare aandoeningen opzetten waarvoor ouders kunnen kiezen. Ik ga bekijken hoe dat daadwerkelijk en zorgvuldig kan worden georganiseerd.”

Toch niet afhankelijk van de commercieel aanbod dat je zelf kunt kopen?

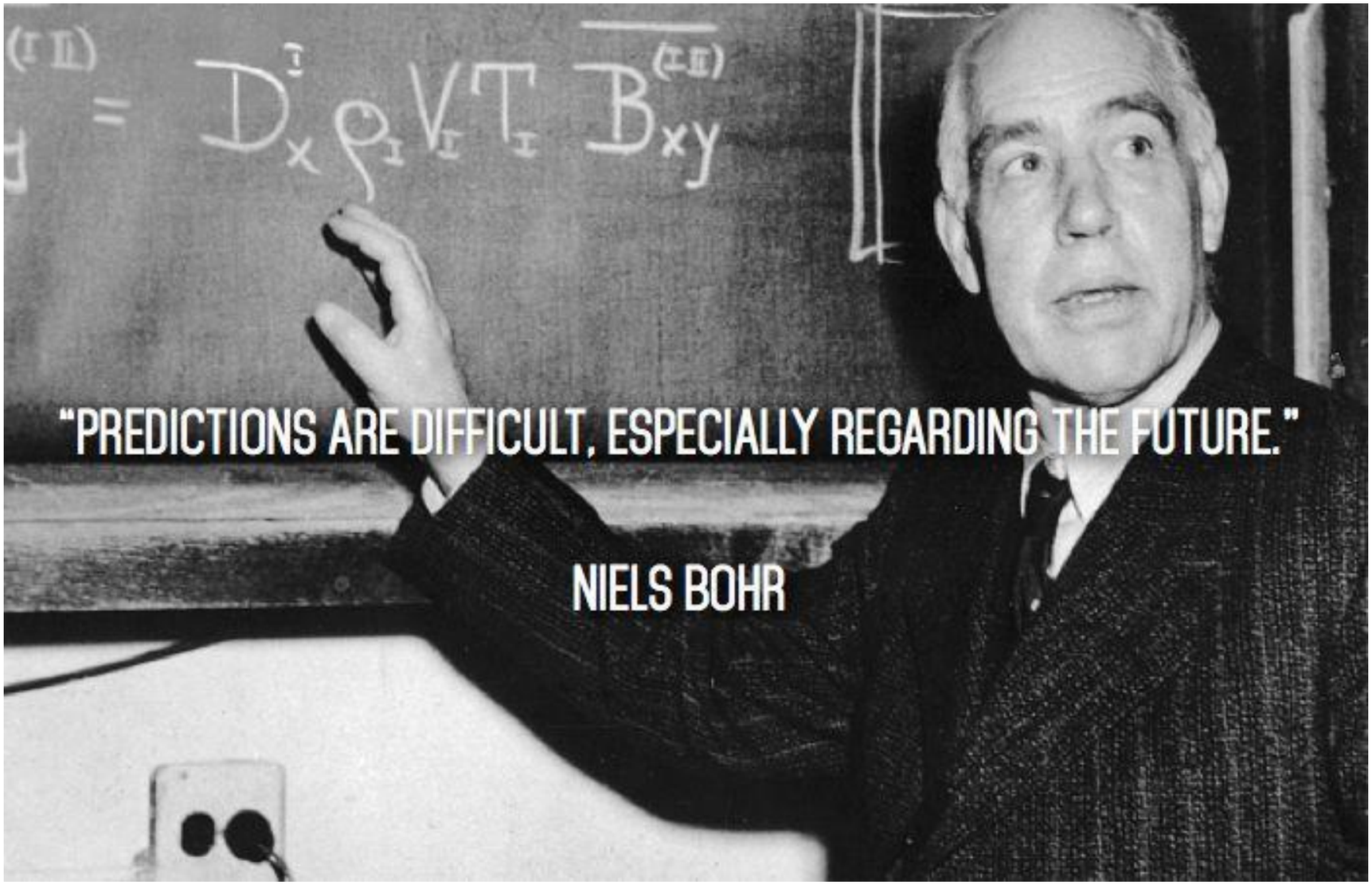
Dragerschap?

- .. strikt genomen een bijzaak .. in het screeningsprogramma
- Zolang er geen alternatief is staan we voor een dilemma. Uiteindelijk gaat het erom wat de ouders willen.
- Tot die tijd …dragerschap van sikkelcelziekte worden gemeld.

- Alternatief ontwikkelen?

Samenvattend

- Meer behandelbare aandoeningen
- Vaker een “nieuwe” ziekte in de neonatale screening
- Onbehandelbare aandoeningen - volgt



Maar wat wilt u?