
Neonatale screening op cystic fibrosis





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Neonatale screening op cystic fibrosis*
Uw kenmerk : PG/OGZ-2940324
Ons kenmerk : I-185/09/ES/db/852-J
Bijlagen : 1
Datum : 5 maart 2010

Geachte minister,

In reactie op uw adviesaanvraag d.d. 9 juli 2009 bied ik u hierbij het advies *Neonatale screening op cystic fibrosis* aan. Het is opgesteld door een daartoe geformeerde commissie. Deze heeft tevens externe deskundigen geraadpleegd. Het conceptadvies is getoetst door de Beraadsgroep Genetica van de Gezondheidsraad.

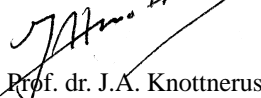
De commissie heeft kennis genomen van de resultaten van een proefonderzoek (Cystic fibrosis Hielprik Onderzoek bij Pasgeborenen in Nederland, CHOPIN) naar screening van pasgeborenen op cystic fibrosis, uitgevoerd in 2008 in vier provincies in Nederland, en van resultaten van die screening in verscheidene andere landen.

De commissie concludeert op basis van die resultaten dat uitbreiding van het neonatale screeningsprogramma met cystic fibrosis duidelijk meerwaarde heeft, dat er nu testmethoden voorhanden zijn die een verantwoorde screening mogelijk maken, en dat die screening geen hoge kosten met zich meebrengt, maar tot besparing van kosten in de gezondheidszorg zou kunnen leiden.

De commissie vraagt aandacht voor de voorlichting over de screening aan aanstaande ouders. Daarbij zijn aspecten aan de orde die ook bij neonatale screening op andere ziekten een rol spelen, zoals de aard van de ziekte, het belang van vroegdiagnostiek en de betekenis van dragerschap (inclusief de keuze om informatie over dragerschap al dan niet te ontvangen).

Ik onderschrijf de conclusies en aanbevelingen van de commissie.

Met vriendelijke groet,



Prof. dr. J.A. Knottnerus

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 71 80
E-mail: ej.schoten@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Neonatale screening op cystic fibrosis

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2010/01, Den Haag, 5 maart 2010

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid, Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Neonatale screening op cystic fibrosis. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatienr. 2010/01.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands. Neonatal screening for cystic fibrosis. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010; publication no. 2010/01.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-788-1

Inhoud

Samenvatting 9

Executive summary 13

1 Inleiding 17

2 Cystic fibrosis: kenmerken, therapie en nieuwe inzichten met betrekking tot screening 19

2.1 Kenmerken 19

2.2 Therapie 20

2.3 Nieuwe inzichten met betrekking tot screening 20

3 Resultaten van het CHOPIN-onderzoek 23

3.1 Methodes 23

3.2 Kosteneffectiviteit 25

3.3 Meningen van ouders 26

4 Conclusies ten aanzien van screening op cystic fibrosis 27

4.1 Meerwaarde van screening 27

4.2 Sensitiviteit en specificiteit 29

4.3 Kosten en besparingen 33

4.4 Doorlooptijden en periode van onzekerheid voor de ouders 36

4.5	Dragerschap	36
4.6	Voorlichting	37
<hr/>		
5	Adviesvragen en antwoorden	41
<hr/>		
	Literatuur	45
<hr/>		
	Bijlagen	49
A	De adviesaanvraag	51
B	De commissie	55
C	Schema screeningsprotocol	57
D	Overzicht CF-centra in Nederland	59
E	CF onder pasgeborenen van Turkse en Marokkaanse afkomst	61
F	Afkortingen	63

Samenvatting

De Gezondheidsraad heeft in 2005 aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het advies Neonatale Screening aangeboden. In dat advies wijst de raad op de voordelen van screening van pasgeborenen op cystic fibrosis, namelijk een betere voedingsstatus, het vermijden van een veelal langdurig en belastend diagnostisch proces, en vermindering van het aantal ziekteperiodes en ziekenhuisopnames. Deze voordelen blijken ook uit na 2005 uitgevoerde evaluaties van in het buitenland verrichte screeningen op cystic fibrosis. Als kanttekening bij de screeningsvoordelen heeft de raad indertijd gewezen op onvolkomenheden van de beschikbare screeningsmethodes. Op grond daarvan is aanbevolen om onderzoek te doen uitvoeren naar betere screeningsmethodes.

Op basis van de resultaten van het – conform de aanbeveling – in 2008 uitgevoerde CHOPIN-onderzoek (Cystic fibrosis Hielprik Onderzoek bij Pasgeborenen in Nederland) concludeert de raad dat er inmiddels een goede methode voorhanden is. Mede gezien bovengenoemde voordelen adviseert de raad nu om cystic fibrosis op te nemen in het neonatale screeningsprogramma. Het aanbevolen protocol bestaat uit 4 stappen, waarbij na elke stap op basis van voorafgestelde criteria besloten wordt tot het al dan niet uitvoeren van de volgende. Deze zijn achtereenvolgens het meten van de concentratie van immunoreactief trypsinogeen, het meten van de concentratie van het pancreatitis associated protein, het onderzoeken van 36 mutaties in het cystic fibrosis transmembraan regulator gen die vaak voorkomen bij patiënten met cystic fibrosis, en het uitvoeren van een

uitgebreid mutatieonderzoek. De methode is gedetailleerd weergegeven in bijlage C. Als er twee met cystic fibrosis geassocieerde mutaties gevonden zijn, wordt verwezen naar één van de centra die zijn gespecialiseerd in de behandeling van cystic fibrosis op de kinderleeftijd. Een team bestaande uit gespecialiseerde kinder(long)artsen, verpleegkundigen, voedingsdeskundigen, fysiotherapeuten, maatschappelijk werkers en anderen kan aldaar optimale zorg verlenen. Ook wordt verwezen naar een klinisch geneticus voor erfelijkheidsadvisering. Als bij een kind één mutatie (dragerschap) is gevonden, wordt eveneens verwezen naar een klinisch geneticus, tenzij de ouders hebben aangegeven geen informatie over dragerschap te willen ontvangen.

Het CHOPIN-onderzoek betreft een beperkt aantal patiënten, waardoor aandacht nodig blijft voor de kans op fout-negatieve testresultaten (de test geeft aan dat de pasgeborene de ziekte niet heeft, terwijl dat wel het geval is). Om fout-negatieve uitkomsten te vermijden, verdient het aanbeveling om vooralsnog een door de onderzoekers beschreven *failsafe*-procedure toe te passen. Deze procedure houdt in dat uitgebreid mutatieonderzoek ook plaatsvindt als van de 36 mutaties die bij patiënten met cystic fibrosis vaak voorkomen er geen aanwezig is, maar wel een zeer hoge concentratie van het immunoreactief trypsinogeen is gevonden.

Om kwaliteitsredenen dient het mutatieonderzoek uitgevoerd te worden in nauwe samenwerking met een klinisch-genetisch centrum dat in cystic fibrosis is gespecialiseerd, op basis van vooraf gemaakte afspraken over verantwoordelijkheden, taken, werkwijze en protocol. De screeningsresultaten moeten systematisch geëvalueerd worden en eventueel aangepast. Voor de evaluatie is – zoals ook gebruikelijk in het huidige programma – registratie van patiënten noodzakelijk, en wel in de centra die zijn gespecialiseerd in cystic fibrosis.

De nettokosten van het gehele programma bij gebruik van bovenstaande methode zijn door de CHOPIN-onderzoekers geschat op €140 000 per jaar. De extra kosten voor de failsafe-procedure bedragen €39 000 per jaar. De nettokosten van het gehele programma kunnen in werkelijkheid lager zijn; over sommige posten van de kostenberekening bestaat echter weinig zekerheid. Als screening leidt tot een daling van de behandelkosten kan er zelfs een besparing op de totale gezondheidskosten optreden.

Het beloop van de als minder ernstig beschouwde vormen van cystic fibrosis dient gevolgd te worden, omdat nog onduidelijk is welke behandelingen voor de betreffende patiënten optimaal zijn. Screening van pasgeborenen leidt tot het vinden van een gering aantal dragers van mutaties, een bevinding die relevant is met

het oog op de kans op cystic fibrosis bij een eventueel volgend kind. Evenals bij de neonatale screening op sikkelcelziekte, dienen ouders de keuzemogelijkheid te hebben informatie over dragerschap wel of niet te ontvangen. De commissie is echter van mening dat ouders niet geïnformeerd moeten worden over bevindingen die niet met ziekte geassocieerd of anderszins relevant zijn. De commissie benadrukt het belang van goede voorlichting over de aard van de ziekte, het belang van vroegdiagnostiek, en de betekenis van dragerschap (inclusief genoemde keuzemogelijkheid). De voorlichting moet ook duidelijk maken dat screening de ziekte niet volledig uitsluit en dat slechts een klein deel van de dragers wordt gevonden.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Neonatal screening for cystic fibrosis. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010; publication no. 2010/01.

The Health Council of the Netherlands has in 2005 provided the Minister for Health, Welfare and Sport with an Advisory Report on Neonatal Screening. In this advisory report, the Health Council highlights the advantages of neonatal screening for cystic fibrosis (CF), namely a better feeding status, prevention of an often protracted and aggravating diagnostic process and a decrease in the number of incidents of sickness and hospital admissions. Evaluations made of screening programmes performed abroad after 2005 have also demonstrated these advantages. However, the Health Council also underlined the imperfections of the screening methods available at the time, which was the basis for the recommendation to undertake research into better screening methods.

The CHOPIN study (Cystic fibrosis Heel prick screening in a newborn Population In the Netherlands) was undertaken in 2008 as a result of this recommendation. Based on the outcome of this study, the Health Council now concludes that an adequate method is available and – in view of the advantages of screening stated above – recommends to include cystic fibrosis in the neonatal screening programme. The recommended protocol comprises four steps, whereby each step is followed by a decision depending on preset criteria whether the next step will be performed or not. The successive steps are the determination of the immunoreactive trypsinogen concentration, the determination of the pancreatitis associated protein concentration, the analysis of 36 mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene which occur frequently in patients with cystic

fibrosis, and an extended analysis of mutations. Annex C provides a detailed description of the method. When two mutations associated with cystic fibrosis are found, newborns are referred to one of the centres specialising in cystic fibrosis in children, where teams composed of (paediatric) specialists, nurses, nutritional specialists, physiotherapists, social workers and others will provide optimal care. Parents of a newborn with CF, and parents whose child carries one mutation and therefore is a carrier of CF will be referred to a clinical geneticist for genetic counselling, the latter group unless they have indicated not to want to receive information about carriership.

The CHOPIN study included a limited number of patients, meaning that the probability of false-negative outcomes continues to be a concern (a false-negative result is obtained if the test indicates absence of disease whereas in fact the newborn has the disease). To prevent false-negative outcomes, it is therefore recommended for the time being to utilise a failsafe procedure described by the researchers. This procedure concerns additional mutation analyses if none of the 36 frequently occurring CF mutations is present, but a high concentration of immunoreactive trypsinogen is found.

In view of quality control the mutation analysis should be performed under the supervision of a centre for clinical genetics that is specialised in cystic fibrosis. The analysis should be evaluated systematically, and if necessary amended. As is customary in the current programme, patient registration is required for the valuation of the screening results, which is performed in the centres specialised in cystic fibrosis.

The CHOPIN researchers have estimated that the net annual costs of the full programme using the methods outlined above will be €140,000. The additional annual costs for the failsafe procedure are €39,000. The net costs of the full programme may be lower, however some aspects of the cost calculation are governed by uncertainty. If screening results in a decrease in treatment costs, it may even lead to a cost-saving on health care expenses.

The clinical course of newborns with forms of cystic fibrosis that are considered less severe should be monitored, as it is as yet unclear what treatments are optimal for the patients concerned. Neonatal screening will lead to the identification of a limited number of carriers of mutations, a finding that is relevant to the probability of eventual subsequent children developing cystic fibrosis. In the same way as in neonatal screening for sickle cell anaemia, parents should be given the option whether they wish to receive information about being carriers or

not. The committee takes the view that parents should not be informed about any findings unrelated to disease or that are not relevant in any other way. The importance of good information about the nature of the disease, the importance of an early diagnosis, the meaning of being a carrier (including the choice to either opt in or out of being informed) are emphasized by the committee. The information should also state that screening does not fully rule out the disease and only identifies a small proportion of carriers.

Inleiding

In 2005 heeft de Gezondheidsraad advies uitgebracht over de neonatale screening.¹ De raad heeft in dit advies ruim veertig aandoeningen op basis van een aantal criteria beoordeeld en besproken. Eén van de aanbevelingen van de raad was om cystic fibrosis (CF) toe te voegen aan de neonatale hielprikscreening zodra er testmethodes beschikbaar zouden zijn met een hoge specificiteit (lage specificiteit leidt tot veel klinisch onderzoek bij niet-aangedane pasgeborenen). Na het verschijnen van de resultaten van het CHOPIN-onderzoek² heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad om advies gevraagd over mogelijke uitbreiding van de neonatale hielprikscreening met CF (zie bijlage A voor de volledige adviesaanvraag). Hierop is door de voorzitter de commissie Neonatale screening op cystic fibrosis ingesteld bestaande uit de leden van de voormalige commissie Neonatale screening (zie bijlage B).

De minister van VWS stelt in de adviesaanvraag concreet de volgende vragen:

- 1 Hoe luidt het advies van de Raad over het toevoegen van CF aan de neonatale hielprikscreening.
 - 2 Is vast komen te staan dat vroege screening op CF een belangrijke meerwaarde heeft voor de gezondheid van de pasgeborene met CF.
 - 3 Indien de Gezondheidsraad positief zou adviseren over het toevoegen van CF aan de neonatale hielprikscreening, welke testmethode heeft dan de voorkeur en op basis van welke afwegingen.
-

- 4 Welke aanbevelingen doet de Raad met betrekking tot de voorlichting over dragerschap en de opsporing van milde varianten, gelet op het hierboven gestelde en gezien het advies van de Raad ten aanzien van punt 3: de testmethode.

De antwoorden op bovenstaande vragen worden gegeven in hoofdstuk 5 'Beantwoording van de adviesaanvraag'. Om deze antwoorden te onderbouwen, komen achtereenvolgens aan bod: relevante achtergrondinformatie met betrekking tot cystic fibrosis (kenmerken; therapie; en nieuwe inzichten met betrekking tot screening, hoofdstuk 2); een feitelijke beschrijving van het proefbevolkingsonderzoek CHOPIN, toegespitst op: de verschillende screeningsmethodes; de kosteneffectiviteit van screening; en de meningen van ouders over screening (hoofdstuk 3); en de betekenis van de resultaten van het CHOPIN-onderzoek voor het beantwoorden van de adviesaanvraag (hoofdstuk 4).

De commissie Neonatale screening op cystic fibrosis heeft aan de volgende externe deskundigen over diverse aspecten van de onderzoeksresultaten (het CHOPIN-onderzoek en een aantal buitenlandse onderzoeken) aanvullend advies gevraagd: dr. H.G.M. Arets, kinderlongarts, Universitair Medisch Centrum Utrecht; dr. D.J.J. Halley, klinisch moleculair geneticus, Erasmus Medisch Centrum; en dr. M.F. Wildhagen, gezondheidseconoom, Erasmus Medisch Centrum.

De commissie heeft overlegd over het toevoegen van CF aan de neonatale hielprikscreening en de meerwaarde daarvan voor de gezondheid van pasgeborenen met CF, over de testmethodes, de kosten en baten van screening, het vinden van dragerschap en niet-klassieke vormen van CF, de doorlooptijden en de voorlichting.

Cystic fibrosis: kenmerken, therapie en nieuwe inzichten met betrekking tot screening

2.1 Kenmerken

Cystic fibrosis wordt ook wel cystische fibrose, taaislijmziekte of mucoviscidose genoemd. De belangrijkste kenmerken van CF zijn chronisch obstructief longlijden, pancreasfibrose en leverfibrose. Infecties van de longen treden vaak al op in het eerste levensjaar, vooral door *Staphylococcus aureus* en *Pseudomonas aeruginosa*. Bij verreweg de meeste patiënten doen zich problemen met de voeding voor: enzymen uit de pancreas (alvleesklier) worden te langzaam uitgescheiden met als gevolg een gebrekkige voedselopname en schade aan de pancreas (die op haar beurt onder meer tot diabetes mellitus kan leiden). Vrijwel alle mannen met CF zijn onvruchtbaar door secundaire azoöspermie (geen doorgang van zaadcellen). Via aspiratie uit testis of epididymis kan wel sperma worden verkregen zodat mannen met CF via ICSI (introcytoplasmatische sperma injectie) toch een biologisch eigen kind kunnen krijgen. Cyclusstoornissen en taaislijmvorming maken dat vrouwen meer dan gemiddeld medische hulp nodig hebben bij het zwanger worden.

CF wordt veroorzaakt door mutaties in het zogenoemde *CFTR*-gen (cystic fibrosis transmembraan regulator gen), dat belangrijk is voor het transport van chloride-ionen over membranen. Het is een autosomaal-recessieve aandoening, hetgeen inhoudt dat een CF-patiënt van beide ouders een mutatie heeft geërfd. Als beide ouders drager zijn (dat wil zeggen één mutatie hebben, maar geen ziek-

teverschijnselen), is bij elke zwangerschap de kans dat het kind CF heeft: één op vier.

2.2 Therapie

Over de optimale therapie voor patiënten met CF bestaat internationaal in grote lijnen consensus, zoals ook vermeld in het advies van 2005. De mediane levensverwachting van CF-patiënten bij de geboorte is door de betere behandeling aanzienlijk toegenomen: van 25 jaar in 1985 naar 38 jaar in 2007.³ Onherstelbare longschade blijft de belangrijkste doodsoorzaak. Er vindt dan ook veel onderzoek plaats naar nieuwe vormen van therapie^{4a}, onder meer gericht op kleine moleculen die het effect van bepaalde mutaties teniet doen (bijvoorbeeld PTC124 waardoor een vroegtijdig stopcodon wordt gepasseerd^{4b} of die een gemuteerd *CFTR*-eiwit functioneler kunnen maken (bijvoorbeeld met VX-770 dat in fase III clinical trials getest wordt, zie www.clinicaltrials.gov).

2.3 Nieuwe inzichten met betrekking tot screening

Sinds het uitbrengen van het advies Neonatale Screening in 2005 is veel nieuw onderzoek verricht naar diverse aspecten van CF. Een deel van de onderzoeksresultaten is relevant voor screening van pasgeborenen op die aandoening.

Ten eerste is belangrijk dat naast het immunoreactief trypsinogeen (IRT) een ander eiwit is gevonden dat een indicator is bij de screening, namelijk het pancreatitis associated protein (PAP).⁵ Bij pasgeborenen met CF zijn in de regel de concentraties van IRT en PAP verhoogd. Door zowel de IRT- als de PAP-concentratie te bepalen, kan het aantal benodigde vervolgonderzoeken sterk worden verminderd.

Ten tweede heeft onderzoek bij patiënten ruim 1 600 verschillende mutaties in het *CFTR*-gen aan het licht gebracht⁶ die zijn opgenomen in een internationale database (www.genet.sickkids.on.ca/cftr). Hoewel de exacte betekenis voor de ziekte in veel gevallen nog onduidelijk is, is meer inzicht verkregen in de relatie tussen deze mutaties en de ernst van CF.⁷ Sommige van die mutaties leiden tot een minder ernstige vorm, aangeduid als niet-klassieke CF. Van andere varianten in het *CFTR*-gen is bekend dat zij geen CF veroorzaken. Hoewel aannemelijk is dat nog nieuwe informatie over mutaties beschikbaar komt, is de kennis voldoende om mutatie-onderzoek in het protocol op te nemen. Over mutaties onder

de Turkse en Marokkaanse bevolkingsgroepen zijn relatief weinig gegevens beschikbaar (zie paragraaf 4.1 en bijlage E).

Ten derde zijn onderzoeken gedaan naar de geboorteprevalentie van CF in Nederland. In 2005 is gepubliceerd dat de prevalentie, die voor de jaren 1961-1965 op 1 op de 3 600 pasgeborenen was geschat⁸, gedaald is naar 1 op de 4 750 tussen 1974 en 1994.⁹ In de jaren 2000-2006 zijn er volgens de patiëntregistratie van de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS) 20 tot 38 patiënten per jaar gevonden (persoonlijke mededeling dr. V.A.M. Gulmans). Op grond van deze nieuwe gegevens zouden onder cohorten van 185 000 pasgeborenen per jaar gemiddeld 29 CF-patiënten te verwachten zijn, een daling naar 1 op de 6 300. Een dergelijke daling is gedeeltelijk te verklaren door een toename van het aantal ouderparen dat erfelijkheidsadviesing vraagt (in de regel na de geboorte van een CF-patiënt in het gezin of de nabije familie). Die ouderparen kunnen besluiten af te zien van gezinsuitbreiding, te kiezen voor invasieve prenatale diagnostiek (volgens de Jaarverslagen Werkgroep Prenatale Diagnostiek van de NVOG en VKGN gemiddeld 25 keer per jaar sinds 1995, ongeveer 6 maal per jaar gevolgd door afbreking van zwangerschap) of voor preïmplantatie genetische diagnostiek (volgens het Jaarverslag PGD Nederland 2008 door in totaal 21 paren sinds 1995). In andere westerse landen of regio's is eveneens een afname van de geboorteprevalentie van CF gevonden.^{10,11a,11b} Kennis van dragerschap blijkt van invloed op die afname. In een regio van Italië waar routinematig dragerschapsscreening werd aangeboden, is een sterkere daling gevonden dan in een regio waar alleen onderzoek van dragerschap werd aangeboden aan verwanten van patiënten en dragers, of voorafgaand aan een vruchtbaarheidsbehandeling.^{11b} Een tweede verklaring voor een (klein) deel van de daling is het toegenomen aantal geboortes in populaties waaronder minder *CFTR*-mutaties voorkomen. Of nog andere factoren meespelen is niet bekend.

Resultaten van het CHOPIN-onderzoek

In 2006 heeft VWS het standpunt van de Gezondheidsraad over het mogelijk uitbreiden van de neonatale hielprikscreening met CF¹ onder de aandacht gebracht van ZonMw. Om onder meer vast te kunnen stellen of vroege CF-screening een meerwaarde heeft als het gaat om de gezondheid van de pasgeborene, heeft ZonMw een proefbevolkingsonderzoek gefinancierd: CHOPIN (Cystic fibrosis Hielprik Onderzoek bij Pasgeborenen in Nederland). In 2008 is tijdens deze pilot het hielprikbloed van 72 874 pasgeborenen in Noord-Brabant, Utrecht, Gelderland en Limburg onderzocht om vast te stellen of er geschikte methodes zijn voor de neonatale screening op cystic fibrosis én wat de testkarakteristieken en kosten zijn van verschillende strategieën. Voorts is de mening van de betrokken ouders en hulpverleners over het opnemen van CF in het hielprikprogramma gepeild en is de kennis van de ouders onderzocht.²

3.1 Methodes

Het hielprikbloed is op twee manieren onderzocht: 1) door een screening op IRT gevolgd door onderzoek van PAP; 2) door een screening op IRT gevolgd door mutatieonderzoek. Bij pasgeborenen met CF zijn de concentraties IRT en PAP in de regel verhoogd. In geval van meconiumileus (verstopping van de dunne darm) kunnen de concentraties normaal zijn; de diagnose CF wordt dan gesteld op basis van het aantonen van de verstopping. Zowel van IRT als PAP zijn door middel van een fluorimetrische methode de concentraties te bepalen. Het mutatieonder-

zoek – in het CHOPIN-rapport DNA-methode genoemd – is gedaan met een panel van 36 bij CF-patiënten vaak beschreven mutaties eventueel gevolgd door uitgebreid mutatieonderzoek (in het CHOPIN-rapport *extended gene analysis* of EGA genoemd). EGA bestaat uit een bepaling van de sequentie van exons en van intron-exon overgangen van het *CFTR*-gen.

Bij de IRT-PAP-methode werd de test als positief beschouwd als de IRT-concentratie 50 µg/l of hoger was én de PAP-concentratie 1,8 µg/l of hoger, of als de IRT-concentratie 100 µg/l of hoger was én de PAP-concentratie 1,0 µg/l of hoger. Bij de IRT-DNA-methode werd de test als positief beschouwd als de IRT-concentratie 50 µg/l of hoger was én in het eerste mutatie-onderzoek 2 mutaties werden gevonden; in geval van één mutatie werd EGA toegepast om eventueel een tweede mutatie te vinden.

Bij alle pasgeborenen met een positieve testuitslag – hetzij bij de IRT-PAP-methode, hetzij bij de IRT-bepaling in combinatie met DNA-onderzoek – zijn zweettesten gedaan. Een verhoogd zoutgehalte in het zweet wordt in de internationale literatuur de gouden standaard, d.w.z. het duidelijkste bewijs, voor de diagnose CF genoemd.¹² Het is echter ook bekend dat zweettesten bij kinderen onder de 3 maanden vaak problemen geven door te weinig zweetopbrengst. Het CHOPIN-onderzoek heeft dat nog eens bevestigd: bij 5 van de 10 in de screening gevonden CF-pasgeborenen was de eerste zweettest dubieus, mislukt of negatief (tabel 2.6²). Het toepassen van DNA-onderzoek maakt de diagnose op jonge leeftijd grotendeels onafhankelijk van de zweettest. De zweettest en andere onderzoeken die gebaseerd zijn op afwijkingen in het chloride-transport blijven van waarde voor de klinische diagnostiek van CF in geval moleculair onderzoek geen uitkomst biedt, en er toch klinische verschijnselen zijn.

In tabel 1 staan de CHOPIN-resultaten, inclusief de door de onderzoekers gegeven theoretische berekening van de aantallen voor de combinatie IRT-PAP-DNA-EGA. In enkele gevallen is sprake van niet-klassieke CF (bij de pasgeborene zijn dan twee mutaties gevonden waarvan er één bekend is als een klassieke CF-mutatie, maar de combinatie met de tweede wijst op een minder ernstige vorm). Als de grens voor de IRT-concentratie op 60 µg/l zou worden gesteld, blijft het aantal gevonden klassieke CF-patiënten gelijk, maar neemt het aantal gevallen van niet-klassieke CF (en het aantal dragers) dat wordt gedetecteerd met ongeveer de helft af. Ook toepassing van de combinatie IRT-PAP-DNA-EGA zou eenzelfde aantal klassieke patiënten aan het licht hebben gebracht, en minder niet-klassieke patiënten en dragers in vergelijking met de IRT-DNA-EGA combi-

Tabel 1 Resultaten hieprikscreening (CHOPIN-onderzoek) van 72 874 pasgeborenen.

	IRT ≥ 50 en PAP $\geq 1,8$ of IRT ≥ 100 en PAP $\geq 1,0$	IRT ≥ 50 gevolgd door DNA-EGA	IRT-PAP-DNA-EGA (berekende uitkomst)
Afwijkende uitslagen	119	20	12
Klassieke CF	10	10	10
Niet-klassieke CF	0	9	2
Dragers	0	89	5

natie. Op grond daarvan hebben de onderzoekers aanbevolen om die combinatie toe te passen in het screeningsprotocol. Ook adviseren de onderzoekers om het beloop bij de kinderen met een niet-klassieke CF te volgen in een CF-centrum om zo in de loop der jaren beter te kunnen beoordelen of en zo ja welke zorg deze kinderen nodig hebben (zie bijlage D voor de CF-centra).

3.2 Kosteneffectiviteit

Op grond van de in het CHOPIN-rapport genoemde bedragen (de tabellen 3.2, 3.4 en 3.5²) zouden de totale kosten van de laboratoriumbepalingen voor screening van 185 000 pasgeborenen (het Centraal Bureau voor de Statistiek heeft een geboortecijfer van ruim 11 per 1 000 inwoners geregistreerd) uitkomen op de bedragen die in tabel 2 staan:

Met de uitvoeringskosten zou een extra bedrag van €154 000 per jaar gemoeid zijn, gebaseerd op de overeenkomstige kosten na de uitbreiding van de neonatale screening met het adrenogenitaal syndroom in 2000.

De kosten van de verschillende methodes bij een IRT-afkapgrens van 60 $\mu\text{g/l}$ verschillen betrekkelijk weinig, en dat geldt dan ook voor de kosteneffectiviteit van de 3 methodes. De CHOPIN-onderzoekers concluderen dat daarom voor een keuze andere factoren, zoals de belasting en het aantal gevonden dragers, belangrijker zijn.

Tabel 2 Kosten per jaar van laboratoriumbepalingen.

	IRT met een afkapwaarde van 60 $\mu\text{g/l}$	IRT met een afkapwaarde van 50 $\mu\text{g/l}$
IRT-PAP-methode	€1 007 000	€1 007 000
IRT-DNA-EGA-methode	€1 530 000	€1 087 000
IRT-PAP-DNA-EGA-methode	€1 087 000	€1 061 000

De kosten van screeningsmethodes zijn vergeleken met de diagnostiekkosten zonder screening. Deze laatste zijn geschat op €9 986 per patiënt, namelijk: de geïndexeerde kosten van onderzoek en opnames voordat de diagnose gesteld is¹³ en €858 888 ruim 3 000 zweettesten ad €274 – voor diagnostisch onderzoek bij patiënten die uiteindelijk geen CF blijken te hebben. In de berekeningen zijn deze kosten (€1 172 220, tabel 3.2-5²) afgetrokken van de screeningskosten.

Op de levenslange behandelkosten van een jaarcohort CF-patiënten (€25,6 miljoen) zouden door de screening eventueel ook besparingen voortvloeien die naar schatting kunnen variëren van 0 tot 5 % (tabel 3.1²).

3.3 Meningen van ouders

Ouders blijken desgevraagd overwegend voorstander van het opnemen van CF in het hielprikprogramma. De helft van hen acht de informatie ‘goed, duidelijk en volledig’. Op eenvoudige kennisvragen blijken veel ouders goede antwoorden te geven (figuur 6.1²). Allochtone ouders ondervinden relatief veel problemen met de informatie over hielprikscreening. In het bijzonder de erfelijkheid blijkt voor hen een lastig onderwerp, maar dat geldt ook voor sommige autochtone ouders en hulpverleners. Van de RIVM-website met hielprikvoorlichting is weinig gebruik gemaakt.

Bij de opzet van het CHOPIN-onderzoek is besloten dragerschap niet aan de ouders mee te delen. Op basis van vragenlijsten en groepsgesprekken hebben de CHOPIN-onderzoekers geconcludeerd dat ouders in de regel wel over een eventueel dragerschap geïnformeerd willen worden. Het belang van goede voorlichting over dragerschap kan daarbij volgens de CHOPIN-onderzoekers niet genoeg worden benadrukt.

Ouders die een positieve testuitslag ontvangen, zijn begrijpelijkerwijs zeer geschrokken en ongerust. Ook nadat in geval van fout-positieve uitslagen (de test geeft aan dat een persoon de ziekte heeft terwijl dat in werkelijkheid niet het geval is) bij vervolgonderzoek vastgesteld werd dat het kind geen CF heeft, blijven vrij veel ouders bezorgd. De meeste ouders vinden dat te lang moest worden gewacht op de afspraak voor vervolgonderzoek (gemiddeld vier dagen). De tijd tussen het doen van de zweettest en het horen van de uitslag was gemiddeld 2-3 dagen met een range van 0-28 dagen.

Conclusies ten aanzien van screening op cystic fibrosis

In 2005 heeft de Gezondheidsraad gewezen op de meerwaarde van screening op CF. Daarbij is opgemerkt dat de toen gehanteerde screeningsmethodes een relatief slechte specificiteit en sensitiviteit hadden (parameters voor het aantal fout-positieve respectievelijk fout-negatieve resultaten: lage specificiteit leidt tot veel klinisch onderzoek bij niet-aangedane pasgeborenen en onvoldoende sensitieve methodes tot het missen van patiënten). Ook is erop gewezen dat aan de screening waarschijnlijk lage kosten verbonden zijn.¹ In onderstaande paragrafen worden deze aspecten besproken in relatie tot de resultaten van het CHOPIN-onderzoek, waarbij ook de doorlooptijden, het vinden van dragerschap, en de voorlichting aan de orde komen.

4.1 Meerwaarde van screening

Neonatale screening op CF is in verscheidene landen ingevoerd.¹² Screening op verhoogd IRT is steeds de eerste stap van de screening en in de regel is mutatie-onderzoek de tweede stap. Evaluaties van de screeningsresultaten bevestigen de eerdere conclusies van de Gezondheidsraad ten aanzien van de meerwaarde van screening.¹ Patiënten die werden gevonden door neonatale screening blijken in de kinderjaren een betere voedingsstatus te hebben dan niet-gescreende patiënten. Door screening wordt een voor kinderen en ouders belastend proces van langdurige diagnostische onzekerheid vermeden. Ook treedt een lichte daling van de morbiditeit op¹⁴ en volgen er minder ziekenhuisopnames na screening. De

voedingsstatus blijkt ook van belang voor de longfunctie.^{15,16} Veel experts achten de gunstige effecten voldoende groot om screening aan te bevelen (zie bijvoorbeeld de Europese consensusbijeenkomst over screening.)¹²

In het Gezondheidsraadsadvies van 2005 zijn de eventueel in de neonatale screening op te nemen aandoeningen ingedeeld in categorieën, namelijk aandoeningen waarbij aanzienlijke, onherstelbare schade te voorkomen is (categorie 1), aandoeningen waarbij dat in mindere mate mogelijk is of waarbij dat onvoldoende bewezen is (categorie 2), en aandoeningen waarbij geen schade aan de gezondheid wordt voorkomen door neonatale screening (categorie 3). Screening op CF levert gezondheidswinst op, die echter minder substantieel is dan bij aandoeningen in categorie 1, zoals phenylketonurie en congenitale hypothyreoïdie. CF valt daarom in categorie 2, met de aantekening dat het een grensgeval is.¹ De evaluaties van screeningsresultaten in het buitenland^{4,17,18} bevestigen dat screening voordelen biedt, maar niet zodanig dat de indeling van CF in categorie 2 moet worden herzien. Zoals vermeld onder 2.2, wordt veel onderzoek gedaan naar nieuwe vormen van therapie. Toekomstige ontwikkelingen van behandelingen kunnen ertoe leiden dat CF tot categorie 1 zal gaan behoren.

De meerwaarde van screening staat of valt met de beschikbaarheid van adequate medische zorg. In de richtlijnen voor screening op CF die zijn geformuleerd in Europa (*European best practice guidelines*)¹² en in de Verenigde Staten (*Cystic Fibrosis Foundation workshop report*)¹⁹ is de beschikbaarheid van die zorg nadrukkelijk als voorwaarde gesteld. Voor de zorg zijn in Nederland expertisecentra voor CF ingesteld (zie bijlage D), waaraan kwaliteitseisen zijn gesteld. De minimale voorwaarden volgens de CBO-richtlijn *Diagnostiek en behandeling van CF*²⁰ zijn als volgt: minimaal 50 patiënten aan wie continue/chronische zorg wordt geboden; een CF-team bestaande uit CF-specialist (kinderarts/longarts), fysiotherapeut, diëtist, CF-verpleegkundige, maatschappelijk werker, psycholoog, klinisch farmacoloog, microbioloog, secretaresse en database manager; het CF-team is 24 uur bereikbaar voor de patiënt, inclusief de dossiers van CF-patiënten. Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft een projectsubsidie verleend aan de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS) om kwaliteitsvisitaties te realiseren voor de CF-centra. In internationaal verband vindt overleg plaats over de optimale behandeling van de pasgeborenen waarbij de screening CF uitwijst, en zijn richtlijnen opgesteld over de counseling van hun ouders.¹² Het verdient aanbeveling ook in Nederland protocollen/richtlijnen op te stellen voor de verdere diagnostiek en behandeling, en follow-up van door screening geïdentificeerde pasgeborenen met CF.

De screening heeft behalve de eerder genoemde meerwaarde ook het voordeel dat het aantal zweettesten en andere (belastende) onderzoeken bij niet-CF patiënten kan dalen. Het huidige aantal zweettesten bij niet-CF patiënten is door de CHOPIN-onderzoekers geschat op 100 per gestelde diagnose.² In een jaarcohort van 185 000 kinderen betekent dat ongeveer 3 000 keer testen. De testen kosten veel tijd van ouders, laboratoriummedewerkers en andere hulpverleners. Wanneer neonatale screening op CF wordt ingevoerd, is een aanzienlijke vermindering van die last te verwachten. Ook als de zweettest vervangen wordt door DNA-onderzoek om CF uit te sluiten bij kinderen met langdurige longproblemen en/of groeiachterstand, is vermindering van het aantal onderzoeken een voordeel. Een tijdelijk voordeel van het invoeren van screening is dat in gezinnen waar pasgeborenen CF blijken te hebben, onderzoek bij eventueel ook aangedane maar nog niet gediagnosticeerde oudere broertjes en zusjes tot een snelle diagnose leidt.

Om de meerwaarde van de screening te kunnen evalueren, dient monitoring van de behandeling plaats te vinden. Toegang tot nieuwe behandelmogelijkheden is van belang voor vermindering van de mortaliteit, maar zeker ook voor een betere kwaliteit van leven.⁴ Naast de voornoemde kwaliteitseisen voor de CF-expertisecentra is daarom belangrijk dat die centra deelnemen aan wetenschappelijk onderzoek, bijvoorbeeld aan clinical trials.

De commissie concludeert op grond van het bovenstaande dat neonatale screening op CF een duidelijk meerwaarde heeft en dat de resultaten van na 2005 uitgevoerd onderzoek die meerwaarde bevestigen.

4.2 Sensitiviteit en specificiteit

Met de in het CHOPIN-onderzoek gebruikte screeningsmethodes zouden er omgerekend naar het gemiddelde aantal pasgeborenen in de laatste jaren (185 000) 25 klassieke CF-patiënten per jaar zijn gevonden. Dat past bij het veronderstelde gemiddelde aantal van 29 waarvan er bij 4 (naar schatting 17% van de patiënten) de diagnose CF op basis van een meconiumileus gesteld zou zijn. Dit aantal van 25 is – zoals ook vermeld in het CHOPIN-rapport – te laag om definitieve conclusies over de sensitiviteit te trekken. Ook is de periode van follow up daarvoor te kort. In de literatuur over screening met behulp van IRT-, PAP- en DNA-onderzoek staan eveneens weinig concrete gegevens over de sensitiviteit.¹² Voor de te verwachten sensitiviteit van de screening is ook van belang wat de werkelijke geboorteprevalentie in Nederland nu is. Het toevoegen van CF

aan het neonatale screeningsprogramma kan hierover meer duidelijkheid verstreken.

Voor screening met behulp van IRT is in verscheidene programma's de grens gelegd bij de hoogste 1%, of zelfs bij een lager percentage. In het CHOPIN-onderzoek is de grens van 50 µg/l aangehouden (de 2,43% hoogste concentraties) en de berekening met de IRT-concentratie 60 µg/l betreft de hoogste 1,03%. Relatief lage IRT-concentraties zijn gevonden bij CF-patiënten met een meconiumileus.¹⁹ Door het verhogen van de grens naar 60 µg/l treedt een sterke daling op van het aantal in de screening gevonden niet-klassieke CF-patiënten.

De sensitiviteit van de PAP-bepaling op zich is niet hoog. Van de 10 in het CHOPIN-onderzoek gevonden patiënten hebben er 5 een concentratie onder de grens van 1,8 mg/l (CHOPIN-rapport, bladzijde 27). Alle patiënten die met behulp van IRT- en DNA-onderzoek aan het licht kwamen, zouden echter ook gevonden zijn met de combinatie IRT ≥60 µg/l en PAP ≥1,8 µg/l, of IRT ≥100 µg/l en PAP ≥1,0 µg/l.

Voor de sensitiviteit van het mutatieonderzoek door middel van het eerste onderzoek naar 36 frequent voorkomende mutaties is van belang welk percentage van de klinisch relevante mutaties in het DNA-panel voorkomen. Voor het in het CHOPIN-onderzoek gebruikte panel wordt dat voor de autochtone bevolking geschat op ongeveer 94% (voor de F508delta-mutatie – de meest voorkomende mutatie – alleen op ongeveer 76%). Op grond daarvan zou de kans dat een patient met twee mutaties gemist wordt 0,36% zijn. De sensitiviteit is lager bij screening van allochtone bevolkingsgroepen, omdat daar de 36 mutaties van het DNA-onderzoekspanel minder vaak voorkomen bij CF-patiënten. Uit een inventarisatie van CF-mutaties onder Turkse en Noord-Afrikaanse immigranten in Europa²¹ blijkt dat ook daar F508del de meest voorkomende mutatie is, maar aanzienlijk minder frequent dan in Nederland (bijlage E).

Om na te gaan hoeveel pasgeborenen met CF onder immigranten door screening met IRT-PAP-DNA-EGA gedetecteerd zouden worden, is de inventarisatie vergeleken met het DNA-panel. Onder de Turkse immigranten is 44% van de gevonden mutaties in het panel aanwezig, onder de Noord-Afrikaanse 69% (bijlage E). Het aantal te verwachten CF-patiënten in de Turkse en Marokkaanse bevolkingsgroepen is bij benadering te schatten op grond van het aantal inwoners, de prevalentie van dragerschap, en de geboortecijfers. Die schatting komt uit op 0,69 respectievelijk 0,62 per jaar, hetgeen overeen komt met de gegevens

van de NCFS (11 Turkse en 11 Marokkaanse patiënten onder 650 patiënten van 0 tot 19 jaar). Door combinatie met het detectiepercentage is te berekenen dat met de IRT-PAP-DNA-EGA-methode 1 patiënt per 3 jaar zou worden gemist in de Turkse bevolkingsgroep, en in de Marokkaanse 1 patiënt per 5 jaar (bijlage E). Naar verwachting kan in de komende jaren een aantal relevante mutaties uit allochtone groepen aan het mutatie-panel worden toegevoegd.

Aangezien nog geen definitieve conclusie over de sensitiviteit is te trekken – in het bijzonder ten aanzien van mutaties onder allochtone bevolkingsgroepen – beveelt de commissie aan om vooralsnog een ook door de CHOPIN-onderzoekers genoemde *failsafe*-procedure in acht te nemen. In die procedure wordt in geval de IRT-concentratie $\geq 100 \mu\text{g/l}$ is, ook EGA gedaan als er met het DNA-panel géén mutatie is gevonden. Gemiddeld zou dat 94 bepalingen per jaar betreffen (bijlage C). In hetzelfde kader is van belang dat CF-patiënten gemeld worden bij de in te stellen adviescommissie neonatale screening op CF van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek.

De CHOPIN-onderzoekers berekenen de specificiteit op basis van de aantallen klassieke CF-patiënten, onder vermelding dat de keuze ook op klassiek én niet-klassiek had kunnen vallen. In het laatste geval is de specificiteit 100% voor de protocollen met DNA-EGA. De indruk kan worden gewekt dat er twee duidelijk te onderscheiden groepen CF-patiënten zijn, maar in feite is er een continuüm. Met bepaalde combinaties van mutaties zijn ernstige én minder ernstige vormen te verwachten, met andere combinaties minder ernstige vormen én gezonden, afhankelijk van andere factoren (modulatorgenen en levensomstandigheden). Voor een screening moeten keuzes worden gemaakt, zowel voor de grenzen van de IRT- en PAP-concentraties als voor de als positief te beschouwen mutaties. Zo wordt discussie gevoerd over het belang voor de screening van de relatief vaak voorkomende R117H mutatie.^{22,23} Op grond van groeiende kennis kunnen die keuzes bijgesteld worden, zoals in het verleden ook gedaan is met diverse andere afkapgrenzen in de neonatale screening. Bij die keuzes is van belang dat het vinden van minder ernstige vormen geen primair doel van de screening is, zoals ook is opgemerkt door de CHOPIN-onderzoekers. Evaluatie van de resultaten kan ook tot de conclusie leiden dat de *failsafe*-procedure overbodig is of vervangen moet worden door een andere procedure.

In tabel 1 staat bij de uitkomsten van het CHOPIN-onderzoek vermeld dat met de IRT-PAP-methode geen niet-klassieke patiënten en dragers zijn gevonden, maar wel veel afwijkende uitslagen die vervolgdagnostiek nodig maken. Hierbij zij

opgemerkt dat het vervolgonderzoek naar aanleiding van die afwijkende uitslagen juist tot het vinden van meer niet-klassieke patiënten en dragers zou leiden dan bij een screeningsprotocol met IRT-PAP-DNA-EGA.

In het *CFTR*-gen zijn meer dan 1600 mutaties bekend,⁶ maar toch kan toepassing van EGA leiden tot het vinden van niet eerder beschreven mutaties. In sommige gevallen is duidelijk dat het om een mutatie gaat die klassieke CF veroorzaakt (als door de mutatie bijvoorbeeld geen *CFTR*-eiwit gevormd kan worden). Als daarover geen duidelijkheid is, spreekt men wel van *unknown variants*. Bij grootschalig mutatie-onderzoek in populaties met een laag risico zijn die mutaties problematisch, maar in de kleine groep pasgeborenen met een – op grond van de IRT- en PAP-concentraties – hoog risico op CF dienen de betreffende pasgeborenen als positief te worden beschouwd.

De sensitiviteit en specificiteit zijn uiteraard ook afhankelijk van de betrouwbaarheid van de testmethodes en een correcte interpretatie van de uitkomsten. De IRT-, PAP- en DNA-bepalingen zijn uitgevoerd met standaardmethodes die in de praktijk ruim beproefd zijn en relatief weinig interpretatieproblemen opleveren. Voor EGA is vanwege de veelheid aan mutaties/varianten in het *CFTR*-gen meer expertise en ervaring nodig. Ook voor de evaluatie van het DNA-panel dat voor eenvoudig mutatieonderzoek wordt gebruikt, dient de kennis *up to date* te zijn. In Nederland is die expertise aanwezig in de laboratoria voor moleculaire diagnostiek die verbonden zijn aan de afdelingen klinische genetica van het Erasmus MC, UMCG en VUmc. In de onder 4.1 genoemde *European best practice guidelines* staat dat accreditatie (ISO 15189 of daaraan gelijkgesteld) nodig is voor laboratoria die mutatieonderzoek verrichten. DNA-panels moeten worden gevalideerd en jaarlijks dient meegedaan te worden aan internationale kwaliteitscontroles.¹² De commissie sluit zich aan bij deze kwaliteitseisen en adviseert om zowel het eenvoudige als het uitgebreide mutatieonderzoek uit te voeren in nauwe samenwerking met een klinisch-genetisch centrum dat in cystic fibrosis is gespecialiseerd. Daartoe moeten vantevoren duidelijke afspraken worden gemaakt over de verantwoordelijkheden, taken, werkwijze en protocol (zie ook www.st-ab.nl, Wet op bijzondere medische verrichtingen, Besluit aanwijzing bijzondere medische verrichtingen 2007).

Gezien de beperkingen die de zweetest bij pasgeborenen ook in het CHOPIN-onderzoek heeft laten zien, dient die test niet in het screeningsprotocol opgenomen te worden. De sensitiviteit en de specificiteit zijn ontoereikend. Welke rol de

zweettest en de andere functionele testen in de aanvullende diagnostiek hebben, wordt overgelaten aan de kinder(long)arts naar wie verwezen wordt.

In het CHOPIN-rapport zijn de termen ‘DNA-onderzoek’ en ‘EGA’ gebruikt voor onderzoek van 36 mutaties, respectievelijk een sequentiebepaling van exons en exon-intron overgangen. Omdat ‘DNA-onderzoek’ ook gelezen kan worden als onderzoek van het hele genoom, verdient de term ‘beperkt mutatieonderzoek’ in de voorlichting voor patiënten de voorkeur. Ook de term *extended gene analysis* kan meer doen verwachten dan de genoemde sequentiebepaling en kan daarom beter vervangen worden door ‘uitgebreid mutatieonderzoek’.

De commissie concludeert dat de screening op CF met hoge specificiteit kan worden uitgevoerd door toepassing van het IRT-PAP-DNA-EGA-protocol. Met het oog op de sensitiviteit beveelt de commissie aan om de screening vooralsnog uit te voeren door middel van het IRT-PAP-DNA-EGA-protocol met bovengenoemde *failsafe*-procedure. Uit evaluaties van het mutatieonderzoek kan blijken dat wijzigingen in het mutatie-panel en/of de *failsafe*-procedure wenselijk zijn.

4.3 Kosten en besparingen

Vroege opsporing van CF lijkt minder te kosten dan de gangbare klinische diagnostiek, en de behandelkosten van gescreende en daardoor tijdig opgespoorde patiënten zijn veelal lager. Berekeningen aan de hand van gegevens uit Nederland¹³ en het Verenigd Koninkrijk²⁴ komen uit op kostenbesparingen. De uitkomsten op langere termijn zijn echter moeilijk te voorspellen, onder meer doordat de effecten en kosten van nieuwe behandelingen daarin een belangrijke rol kunnen spelen.

De CHOPIN-onderzoekers schatten de nettokosten van de screening met de IRT-PAP-DNA-EGA-methode op ongeveer €140 000² en concluderen dat de kosten van de onderzochte methodes bij een IRT-afkapgrens van 60 µg/l betrekkelijk weinig verschillen van die met een IRT afkapgrens van 50 µg/l, en dat geldt dan ook voor de kosteneffectiviteit. Uit de toelichting op de laboratoriumkosten blijkt dat een belangrijke kostenbesparing kan worden verkregen door de inzet van middelen voor de PAP-screening aan te passen aan de werkelijke aantallen.

Verdere kostenbesparingen vloeien voort uit de vermindering van diagnostiekkosten na de neonatale periode, te onderscheiden in die van CF-patiënten en niet-

CF-patiënten (onderzocht vanwege overeenkomstige symptomen, long-of voedingsproblemen waarbij aan CF gedacht wordt).

De genoemde diagnostiekkosten zonder screening zijn begroot op €1 172 220 (zie paragraaf 3.2) en zijn volledig afgetrokken van de screeningskosten. Op voorwaarde dat de sensitiviteit van de screening hoog blijkt, is inderdaad te verwachten dat het aantal diagnostische onderzoeken (zweettesten en DNA-testen) op termijn zal dalen. Het is echter nog onduidelijk hoe snel dat zal gebeuren en in welke mate. Het inlassen van een *failsafe*-procedure verhoogt de sensitiviteit en het vertrouwen in de screening en is derhalve ook voor de daling van diagnostiekkosten van belang. Die procedure vergt naar schatting gemiddeld €39 000 per jaar (94 x €417²).

In de berekening van de kosteneffectiviteit is niet opgenomen dat er ook besparingen op de kosten van DNA-diagnostiek kunnen zijn. In 2008 zijn 1 261 postnatale DNA-onderzoeken naar CF verricht ad €740 (in UMCG, VUmc en Erasmus MC). Het CBO beveelt aan als eerste stap bij klinische verdenking een mutatieonderzoek te doen.²⁰ Na invoering van hielprikscreening op CF is te verwachten dat op termijn het aantal DNA-onderzoeken op grond van deze klinische verdenking zal afnemen. Het aandeel van het postnatale DNA-onderzoek verricht vanwege vruchtbaarheidsproblemen of echobevindingen die wijzen op CF bij een ongeboren kind zal echter onveranderd blijven.

De kosten van eventuele erfelijkheidsadvisering zijn alleen meegerekend voor de screening door middel van methodes waarbij mutatieonderzoek wordt gedaan. Maar na een positieve test bij screening door middel van de IRT-PAP-methode zou in de praktijk veelal ook mutatieonderzoek en erfelijkheidsadvisering plaatsvinden (bij een grens van 60 µg/l voor de IRT-concentratie zijn er gemiddeld 220 positieven per jaar te verwachten); derhalve brengt ook de IRT-PAP-methode kosten voor counselling met zich mee. Anderzijds zijn besparingen die erfelijkheidsadvisering op kan leveren, door de CHOPIN-onderzoekers niet verrekend in de analyse van de kosteneffectiviteit.

Over de door verscheidene onderzoekers veronderstelde besparing op behandelkosten bestaat onzekerheid. Uit onderzoek in het Verenigd Koninkrijk naar die kosten bij patiënten in de leeftijdsgroep tot 10 jaar is geconcludeerd dat er in de eerste 3 levensjaren aanzienlijke (gemiddeld 80%) besparingen zijn in de door screening ontdekte groep, maar dat er daarna geen significant verschil meer is tussen gescreende en niet-gescreende patiënten.¹⁴ De Britse onderzoekers wijzen

erop dat de bedragen sterk afhangen van de protocollen; zo kan een vermindering van het aantal intraveneuze toedieningen van antibiotica per dag al veel verschil in kosten opleveren. Omdat de behandelkosten hoog zijn, hebben deze verschillen veel invloed op de kosteneffectiviteit. Zo zijn de kosten voor kinderen met CF in Nederland geschat op ongeveer €35 000 per kind per jaar (zonder complicaties en thuiszorg²).

De kosten voor de screening zijn geraamd op basis van de aantallen in het CHOPIN-onderzoek. Voor de kosten van DNA-onderzoek is het jaar 2008 als uitgangspunt genomen.

De laboratoriumkosten van de IRT-PAP-DNA-EGA-methode zouden op basis van die schattingen €1 096 000 per jaar bedragen (de IRT-bepaling 185 000 x €3,85, de PAP-bepaling €294 000, het mutatieonderzoek 220 x €234), en van de failsafe-procedure €39 000. De uitvoeringskosten van de gehele neonatale hielprikscreening zouden door toevoeging van CF €154 000 per jaar hoger zijn (naar analogie van de toename in kosten bij uitbreiding van de screening met AGS destijds). Het geschatte totaal van de kosten van screening van een jaarcohort zou dan €1 250 000 bedragen..

De kosten van diagnostiek naar aanleiding van klinische verdenking bij het huidige beleid bedragen naar schatting €1 754 000, namelijk €822 000 voor 3 000 zweettesten en €932 000 voor DNA-onderzoek. De behandelkosten voor een jaarcohort zijn in de eerste drie levensjaren op €3 045 000 geschat (29 x 3 x €35 000).

Dit betekent dat de kosten van toevoegen van neonatale screening op CF naar schatting 71% van de kosten van het huidige beleid zouden bedragen. De berekening van de besparingen op diagnostiek- en behandelkosten zijn echter gedaan aan de hand van gegevens die op betrekkelijk weinig onderzoek berusten. Bovendien is weinig bekend over de eventuele toekomstige ontwikkeling van die kosten. De orde van grootte van de genoemde bedragen is echter aannemelijk en invoering van de screening is dus waarschijnlijk kostenbesparend.

De commissie concludeert dat met screening van pasgeborenen volgens deze methodes geen bijzonder hoge kosten gemoeid lijken te zijn en dat er besparingen op kunnen treden. De kosten van de geteste screeningsmethodes verschillen weinig, en daarom zijn voor een keuze andere factoren belangrijker, zoals de belasting die screening met zich meebrengt voor de pasgeborenen en hun ouders.

4.4 Doorlooptijden en periode van onzekerheid voor de ouders

In de regel lijkt het mogelijk om de screening binnen 4 weken af te ronden. De screening met IRT vergt enkele dagen en de PAP-bepaling en het beperkt mutatie-onderzoek samen een week, mits uitgevoerd in de screeningslaboratoria (omdat dan geen tijd nodig is voor verzenden van de kaarten naar een ander laboratorium). Het overgrote deel van de hieleprikmonsters (>99,9%) is dan afdoende onderzocht. Het uitgebreide mutatieonderzoek kan eveneens met het hieleprikmonster worden gedaan, maar duurt langer. In een goed georganiseerd programma is het mogelijk om die uitgebreide analyse in enkele weken te doen. Als resultaat van de screening is te verwachten dat gemiddeld 25 patiënten en 12 dragers worden gevonden (bijlage C). Aan de ouders van 23 patiënten kan een oproep voor vervolgonderzoek na ruim een week worden gegeven en aan de ouders van 2 patiënten en 12 dragers na ongeveer een maand. Bij deze oproep moet heldere informatie over dat onderzoek worden verstrekt zodat het vervolgtraject voor ouders transparant is, en moet er voor een voorlichtend gesprek en het vervolgonderzoek spoedig een gelegenheid zijn. Als het resultaat pas na enkele weken kan worden meegedeeld, is van belang daarbij te vermelden dat dit uitstel over het algemeen geen groot risico inhoudt voor een pasgeborene met CF.

4.5 Dragerschap

Als de pasgeborene drager is, volgt daaruit dat één ouder of beide ouders en mogelijk andere kinderen en andere familieleden drager zijn. In het geval dat beide ouders dragers zijn, kan CF optreden bij een eventueel volgend kind. Kennis over dragerschap is derhalve voor sommige ouders relevant voor toekomstige reproductieve keuzes. Voorop staat dat het vinden van dragerschap in het kader van neonatale screening een nevenbevinding is en geen doel. De ernst van de aandoening maakt echter dat het desgevraagd geven van erfelijkheidsadvies en handelingsopties in de rede liggen. Wel dienen ouders een geïnformeerde en bewuste keuze te kunnen maken en is voor het geven van informatie over dragerschap instemming van de ouders vereist.¹

In het CHOPIN-rapport is vermeld dat bij de IRT-PAP-methode geen dragers worden gevonden, althans niet bij de screening. Maar doordat de ouders in het geval van een positieve test doorverwezen worden, kan nader onderzoek toch dragerschap uit wijzen. Uit het CHOPIN-onderzoek blijkt dat ouders in de regel

vinden dat zij de keuze moeten krijgen of informatie over dragerschap van hun kind wel of niet wordt verstrekt. Het is aannemelijk dat ouders die deze informatie wensen, kennis over het dragerschap bij voorkeur eerder hadden gehad, bijvoorbeeld in het kader van preconceptiezorg.

Dragerschap in de neonatale screening op CF wordt slechts bij een klein aantal pasgeborenen gevonden, bij de in bijlage C weergegeven IRT-PAP-DNA-EGA strategie bij gemiddeld 12 pasgeborenen per jaar. Dit wijkt sterk af van de resultaten bij de neonatale screening op hemoglobinopathie, waarvoor een methode gebruikt wordt waarmee vrijwel alle dragers worden gedetecteerd. Ouders van een pasgeborene bij wie in de screening dragerschap of CF wordt gevonden, dienen gewezen te worden op het belang van erfelijkheidsadviesing en de mogelijke verwijzing naar een klinisch geneticus, tenzij zij hebben aangegeven niet over een eventueel dragerschap geïnformeerd te willen worden. Huisartsen dienen ouders te faciliteren bij het maken van een afspraak voor erfelijkheidsadviesing en te zorgen voor goede informatie-overdracht naar de klinisch geneticus. Ook het eventuele vervolgonderzoek is anders dan bij dragerschap van hemoglobinopathie, omdat voor het vaststellen van CF-dragerschap mutatieonderzoek nodig is.

4.6 Voorlichting

Een screeningsprogramma vergt goede voorlichting. Ouders dienen informatie te ontvangen over aard, prevalentie en ernst van de te onderzoeken aandoeningen; het belang van vroegdiagnostiek; de behandelingsmogelijkheden en/of overige voordelen voor de betrokkene; het feit dat de testuitslagen veelal bevestiging behoeven en vals alarm kunnen inhouden; de mogelijkheid dat ziektegevallen gemist worden en dat niet alle ziektes op te sporen zijn; het gebruik van restmateriaal van de hielprik voor wetenschappelijk onderzoek; de privacybescherming; de mogelijkheid dat dragerschap wordt gevonden en de keuze daarover al dan niet geïnformeerd te worden.¹ Ook in de onder 4.1 al genoemde Europese en Amerikaanse richtlijnen^{12,19} staat goede voorlichting aan de ouders onder de eisen die aan het screeningsprogramma moeten worden gesteld. Voor ouders bij wiens kind CF vastgesteld wordt moet door de huisarts een verwijzing naar de klinisch geneticus geregeld worden met adequate informatie-overdracht. Ook moeten ouders geïnformeerd worden over de consequenties voor andere kinderen en andere familieleden. In het CHOPIN-onderzoek is aan ouders en gezondheidsmedewerkers gevraagd naar de informatie over screening op CF. De onderzoekers concluderen dat de kennis van ouders over de screening goed is, en

de voorlichting over het CF-onderzoek positief wordt beoordeeld. Tegenover de positieve beoordeling van de informatieverstrekking staat echter dat 15% van de verloskundigen en screeners ‘soms’ voorlichting geeft en 13% nooit. Ook heeft de helft van de voorlichters er niet op gewezen dat deelname aan het CF-onderzoek vrijwillig is. Voorts is de folder door 35% van de voorlichters nooit verstrekt en door 19% ‘zelden’. Erfelijkheid en dragerschap blijken lastige onderdelen van de voorlichting, in het bijzonder voor allochtone en laag-opgeleide ouders.

Met betrekking tot het vinden van mutaties/varianten die niet zijn geassocieerd met de ziekte waarop gescreend wordt, kan de vraag rijzen of de ouders daarover geïnformeerd dienen te worden. Binnen de klinische context geldt de informatieplicht, zoals vastgelegd in de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst. Bij het informeren dient de hulpverlener zich volgens die wet te laten leiden “door hetgeen de patiënt redelijkerwijs dient te weten”. Derhalve zouden hulpverleners zich kunnen beperken tot die informatie die klinische betekenis heeft of anderszins voor de patiënt relevante en zinvolle kennis betreft. De commissie acht een overeenkomstige benadering van toepassing op bevolkingsonderzoek en adviseert om slechts informatie over mutaties te verstrekken als het om klinische of anderszins zinvolle informatie gaat.

Voor mutaties waarvan bekend is dat zij tot minder ernstige vormen van CF leiden (niet-klasseke mutaties), is aan te bevelen om het beloop van de ziekte te volgen, zoals ook door de CHOPIN-onderzoekers is opgemerkt. De commissie benadrukt dat er na het vinden van dergelijke mutaties voor de betreffende ouders adequate voorlichting én begeleiding moet zijn om langdurige ongerustheid te voorkomen.

De commissie concludeert dat er in de voorlichting van het CHOPIN-onderzoek lacunes zijn geweest. Indien de Minister van VWS zou besluiten tot invoering van neonatale screening op CF, moet de voorlichting een belangrijk aandachtspunt zijn, in het bijzonder met betrekking tot de mogelijkheid van dragerschap. Ook zijn verbeteringen nodig op het terrein van de nascholing voor hulpverleners.

Het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CVB) van het RIVM is verantwoordelijk voor de uitvoering van het landelijke programma neonatale hielprikscreening. Het CVB heeft voorlichtingsmateriaal voor ouders en professionals ontwikkeld en zorgt regelmatig voor een update daarvan. Tevens worden alle

echelons van verloskundige zorgverleners en uitvoerders van de hielprik in Nederland geschoold in het geven van voorlichting. Deze voorlichting dient uitgebreid te worden in het geval CF aan de neonatale screening wordt toegevoegd.

Adviesvragen en antwoorden

De minister van VWS heeft in zijn adviesaanvraag (bijlage A) concrete aandacht gevraagd voor vier onderstaande kwesties. In dit slothoofdstuk geeft de commissie Neonatale screening per kwestie één of meer aanbevelingen.

Toevoegen van CF aan de neonatale hielprikscreening?

De commissie adviseert gezien de meerwaarde van screening en de beschikbaarheid van screeningsmethodes met een voldoende hoge specificiteit en sensitiviteit om CF op te nemen in het neonatale screeningsprogramma.

Een belangrijke meerwaarde van vroege screening voor de gezondheid van de pasgeborene met CF?

Onderzoek naar screeningsresultaten in het buitenland bevestigen de opvatting van de commissie dat screening meerwaarde heeft zoals ook beschreven in het Gezondheidsraadadvies *Neonatale Screening* van 2005.

Voorkeur screeningsprotocol?

De commissie adviseert om de screening uit te voeren in vier achtereenvolgende stappen, te beginnen met het bepalen van de IRT-concentratie in hielprikbloed met als grenswaarde 60 µg/l, gevolgd door het bepalen van de PAP-concentratie

met als grenswaarde 1,8 µg/l. Als de IRT-concentratie 100 µg/l of hoger is, wordt de grenswaarde voor de PAP-concentratie 1 µg/l. Bij overschrijding van deze grenswaarden adviseert de commissie beperkt mutatieonderzoek te doen met een panel dat de 36 meest vóórkomende CF-mutaties omvat. Bij het vinden van één CF-mutatie én als de IRT-concentratie 100 µg/l of hoger is, dient uitgebreid mutatieonderzoek plaats te vinden om vast te stellen of er twee CF-mutaties aanwezig zijn (bijlage C).

In de praktijk kan blijken dat voor een optimale screening andere grenswaarden moeten worden gebruikt, of dat het mutatieonderzoek moet worden aangepast.

De kosten van verschillende screeningsmethodes lopen niet sterk uiteen. Aan screening op CF zijn relatief lage kosten verbonden die naar verwachting ook nog eens geheel of grotendeels gecompenseerd worden door vermindering van de diagnostiekkosten (in geval van klinische verdenking op CF bij niet-CF-patiënten) en vermindering van behandelkosten met name in de eerste levensjaren (door afname van het aantal ziekenhuisopnames van CF-patiënten).

Het vinden van dragers is niet het doel van de screening, maar dient niet bij voorbaat als een nadeel te worden gezien. Bij de screeningsmethode die de commissie aanbeveelt, wordt slechts een klein aantal dragers gevonden.

Om het vertrouwen in de hielprikscreening niet te schaden en om de preventieve mogelijkheden van vroegdiagnostiek optimaal te benutten beveelt de commissie aan het onderzoek binnen vier weken na de hielprik af te ronden. Het bepalen van de IRT- en PAP-concentraties en het beperkt mutatieonderzoek door middel van panels kunnen in ongeveer één week worden gedaan (dat betreft naar verwachting gemiddeld 23 patiënten per jaar). Het uitgebreid mutatieonderzoek dient zo georganiseerd te zijn dat een positieve uitslag binnen vier weken aan de ouders kan worden meegedeeld (dat betreft gemiddeld 2 patiënten en 12 dragers per jaar).

Het aantal minder ernstige vormen dat in het aanbevolen screeningsprotocol wordt gevonden, is sterk beperkt door het combineren van de IRT- en PAP-bepalingen met mutatieonderzoek. Om het screeningsprotocol te kunnen evalueren en om een optimale behandeling te bieden, verdient het aanbeveling het klinische beloop van in de screening gevonden minder ernstige vormen van CF te volgen.

Voorlichting over dragerschap en de opsporing van milde varianten?

De commissie constateert dat de voorlichting nog veel aandacht behoeft. Onder meer de aard van de aandoening, het belang van screening, informatie over een mogelijk dragerschap en het geven van toestemming dienen daarbij aan de orde

te komen. Ook de nascholing van de betreffende hulpverleners moet worden verbeterd. Over de minder ernstige vormen van CF is geen separate voorlichting vereist. Variatie in ernst komt immers ook bij de andere aandoeningen in het hielprikprogramma voor.

Literatuur

-
- 1 Gezondheidsraad. Neonatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatienr. 2005/11. ISBN 90-5549-572-7.
 - 2 Vernooij-van Langen AMM, Dankert-Roelse JE, namens de CHOPIN-projectgroep. Eindrapport CHOPIN studie (Cystic fibrosis Hielprik Onderzoek bij Pasgeborenen in Nederland), Bilthoven, mei 2009. CHOPIN studie eindrapport mei 2009.
 - 3 Cystic Fibrosis Foundation. Annual Data Report 2007, p3. CFF, Bethesda, VS 2007.
 - 4a O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2009; 373 (9678): 1891-904.
 - 4b Kerem E, Hirawat S, Armoni S, e.a. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. *Lancet* 2008; 372(9640): 719-27.
 - 5 Sarles J, Berthézène P, Le Louarn C, Somma C, Perini JM, Catheline M, e.a. Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Pediatr.* 2005; 147(3): 302-5
 - 6 Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, e.a. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros.* 2008; 7: 179–196.
 - 7 Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, e.a. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17(1): 51-65.
 - 8 Kate LP ten. Cystic fibrosis in the Netherlands. *Int J Epidemiol.* 1977; 6(1): 23-34.
 - 9 Slieker MG, Uiterwaal CS, Sinaasappel M, Heijerman HG, van der Laag J, van der Ent CK. Birth prevalence and survival in cystic fibrosis: a national cohort study in the Netherlands. *Chest.* 2005; 128(4): 2309-15.
-

- 10 Scotet V, Audrezet MP, Roussey M e.a. Impact of public health strategies on the birth prevalence of cystic fibrosis in Brittany, France. *Hum Genet* 2003; 113: 280–5.
- 11a Hale JE, Parad RB, Comeau AM. Newborn screening showing decreasing incidence of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 973–4.
- 11b Castellani C, Picci L, Tamanini A, e.a. Association between carrier screening and incidence of cystic fibrosis. *JAMA* 2009; 302(23): 2573-9.
- 12 Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, e.a. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*. 2009; 8: 153-173.
- 13 Akker-van Marle ME van den, Dankert HM, Verkerk PH, Dankert-Roelse JE. Cost-effectiveness of 4 neonatal screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2006; 118(3): 896-905.
- 14 Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics*. 2007; 119(1): 19-2813.
- 15 McKay KO, Waters DL, Gaskin KJ. The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in new South Wales. *J Pediatr*. 2005; 147(3 Suppl): S47-50.
- 16 Padman R, McColley SA, Miller DP, Konstan MW, Morgan WJ, Schechter MS, e.a. Infant care patterns at epidemiologic study of cystic fibrosis sites that achieve superior childhood lung function. *Pediatrics*. 2007; 119(3): e531-7.
- 17 Sharp JK, Rock MJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008; 35(3): 107-15.
- 18 Southern KW, Mérelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1): CD001402. Update of: *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3): CD001402.
- 19 Comeau AM, Accurso FJ, White TB, Campbell PW 3rd, Hoffman G, Parad RB, e.a. Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation workshop report. *Pediatrics*. 2007; 119(2): 495-518.
- 20 CBO. Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht 2007.
- 21 Lakeman P, Gille JJ, Dankert-Roelse JE, e.a. CFTR mutations in Turkish and North African cystic fibrosis patients in Europe: implications for screening. *Genet Test*. 2008; 2(1): 25-35.
- 22 Scotet V, Audrezet MP, Roussey M, Rault G, Dirou-Prigent A, Journel H, e.a. Immunoreactive trypsin/DNA newborn screening for cystic fibrosis: should the R117H variant be included in CFTR mutation panels? *Pediatrics*. 2006; 118(5): 1523-9.
- 23 Thauvin-Robinet C, Munck A, Huet F, Génin E, Bells G, Gautier E, e.a. The very low penetrance of cystic fibrosis for the R117H mutation: a reappraisal for genetic counseling and newborn screening. *J Med Genet* 46(11) : 752-8, online 29 June 2009.
- 24 Sims EJ, Mugford M, Clark A, Aitken D, McCormick J, Mehta G, Mehta A. Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. *Lancet*. 2007; 369(9568): 1187-95.
-

- 25 Kiliç MO, Niniş VN, Dađlı E, Demirkol M, Ozkinay F, Arikan Z, e.a. Highest heterogeneity for cystic fibrosis: 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in Turkish patients. *Am J Med Genet.* 2002;113(3):250-7.

-
- A De adviesaanvraag
-
- B De commissie
-
- C Schema screeningsprotocol
-
- D Overzicht CF-centra in Nederland
-
- E CF onder pasgeborenen van Turkse en Marokkaanse afkomst
-
- F Afkortingen

Bijlagen

De adviesaanvraag

Brief van 9 juli 2009 (kenmerk PG/OGZ-2940324) van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de voorzitter van de Gezondheidsraad.

Achtergrond

Er is behoefte aan nader advies van de Gezondheidsraad over mogelijke uitbreiding van de neonatale hielprikscreening met cystic fibrosis (CF), gelet op recente ontwikkelingen in onderzoek en wetenschap.

Op 22 augustus 2005 heeft de Gezondheidsraad op verzoek van de toenmalige Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, advies uitgebracht over de neonatale hielprikscreening. Kern van het advies vormden twee thema's; moet er tot uitbreiding van het screeningspakket worden overgegaan en zijn de criteria voor screening van pasgeborenen nog actueel.

De Raad heeft in het advies ruim 30 aandoeningen op basis van een aantal criteria beoordeeld, besproken en ingedeeld in drie categorieën. Aandoeningen waarbij aanzienlijke, onherstelbare schade te voorkomen is, beschouwde de Raad als behorend tot categorie 1 en aandoeningen waarbij dat in mindere mate mogelijk is of waarbij dat onvoldoende bewezen is rekende de Raad tot categorie 2. De aandoeningen waarvan de Raad in 2005 opname in het screeningsprogramma adviseerde, vallen allen in categorie 1.

De Gezondheidsraad rekende CF tot categorie 2, met de kanttekening dat het een grensgeval is tussen categorie 1 en categorie 2. De aanbeveling van de Raad was om CF toe te voegen aan de neonatale hielprikscreening zodra er testmethoden beschikbaar zijn met een hogere specificiteit en adviseerde onderzoek naar betere screeningsmethoden.

Op basis van genoemd advies heeft VWS in november 2005 besloten om over te gaan tot uitbreiding van de screening met in totaal 14 aandoeningen, waaronder metabole stofwisselingsziekten en sikkkelcelziekte. CF is conform het advies van de Gezondheidsraad niet opgenomen in de uitbreiding. De invoering van de uitgebreide hielprikscreening is per 1 januari 2007 van start gegaan.

Pilotstudie CHOPIN

Op 24 februari 2006 heeft VWS het advies van de Raad en het standpunt daarop, vanwege het onderdeel CF onder de aandacht gebracht van ZonMw. Daarbij is aangetekend dat het voornemen bestaat om de neonatale hielprikscreening uit te breiden met CF wanneer onomstotelijk vast is komen te staan dat vroege screening op CF een meerwaarde heeft als het gaat om de gezondheid van de pasgeborene, kosteneffectief is en kan worden uitgevoerd met adequate testmethoden.

ZonMw heeft vervolgens de uitvoering van een proefbevolkingsonderzoek op CF, de Cystic Fibrosis Hielprik Onderzoek bij Pasgeborenen In Nederland (CHOPIN) studie in Gelderland, Limburg, Noord-Brabant en Utrecht gefinancierd in het jaar 2008, met een uitloop tot juni 2009. Het eindrapport van de CHOPIN studie heb ik op 22 juni jl. ontvangen en bied ik u hierbij aan. De digitale versie was al eerder aan u beschikbaar gesteld.

Voorlichting over dragerschap

Inmiddels is de nodige ervaring opgedaan met de uitgebreide neonatale hielprikscreening in het algemeen en met de voorlichting en 'geïnformeerde toestemming' in het bijzonder. Voor deze adviesvraag zijn met name de ervaringen terzake rond sikkkelcelziekte relevant. Bij de screening op sikkkelcelziekte levert de test informatie op over dragerschap bij het kind, zonder dat dat het primaire oogmerk is van de screening. Voor CF geldt hetzelfde, met dien verstande dat het aantal gevonden dragers afhankelijk is van de gekozen teststrategie.

Reeds vóór de geboorte en dus voorafgaand aan de screening worden ouders geïnformeerd over mogelijke uitkomsten van de screening, ondermeer ten aanzien van dragerschap van het kind en mogelijke gevolgen van die informatie voor dragerschap van henzelf en andere kinderen. Om na de screening de informatie over dragerschap aan ouders te kunnen geven is voorafgaand aan de screening 'geïnformeerde toestemming' van de ouders vereist. Ouders hebben de vrijheid om vooraf te bepalen of zij deze informatie willen ontvangen. In de praktijk blijkt de voorlichting inclusief de vereiste 'geïnformeerde toestemming' voorafgaand aan de screening lastig te zijn vanwege de gecompliceerde boodschap. Ook blijkt in de praktijk informatie over dragerschap bij het kind bij het communiceren van de uitslag van de screening, bij ouders veel misverstanden op te roepen over de gezondheid van het kind (niet ziek, wel drager).

Bij een mogelijke screening op CF wordt nog een extra probleem voorzien omdat bij CF sprake is van meer mutaties waarvan diverse nog onbekend zijn. Er is in de huidige praktijk van de uitvoering van bepaalde bevolkingsonderzoeken, zoals bij de neonatale hielprikscreening en de prenatale screening, behoefte ontstaan aan richtlijnen over hoe om te gaan met toevalsbevindingen en drager

schap. Gelet op technologische ontwikkelingen die bijvoorbeeld meer vormen van genetische screening mogelijk maken zal deze behoefte toenemen. Aan dergelijke richtlijnen is behoefte bij de advisering over CF ten behoeve van de mogelijke implementatie van de screening op CF als onderdeel van de neonatale hielprikscreening.

Aanbevelingen projectgroep CHOPIN

De projectgroep neonatale screening op CF heeft een aantal aanbevelingen geformuleerd. Kortgezegd pleit de projectgroep voor de keuze van een screeningsstrategie (combinatie van testen) met zo min mogelijk fout-positieve uitgangspunten, zo min mogelijk kinderen met milde CF-varianten en zo min mogelijk opgespoorde dragers.

Concrete adviesvragen

Ik verzoek u concreet aandacht te geven aan de volgende adviesvragen:

- 1 Hoe luidt thans het advies van de Raad over het toevoegen van CF aan de neonatale hielprikscreening.
 - 2 Is vast komen te staan dat vroege screening op CF een belangrijke meerwaarde heeft voor de gezondheid van de pasgeborene met CF.
 - 3 Indien de Raad positief zou adviseren over het toevoegen van CF aan de neonatale hielprikscreening, welke testmethode heeft dan de voorkeur en op basis van welke afwegingen. Ik verzoek u bij uw afwegingen de volgende punten te betrekken:
 - Kostenaspecten en kosteneffectiviteit;
 - De keuze van de testmethode heeft gevolgen voor het aantal dragers op CF dat gevonden wordt, terwijl dat niet het primaire doel is van de screening, mede gezien de aanbevelingen van de projectgroep;
 - De gevolgen voor ouders van de uiteenlopende doorlooptijden van de screeningsstrategieën, waarbij in uitzonderlijke gevallen sprake kan zijn van een doorlooptijd van 87 dagen van screening tot uitslag;
 - Het opsporen van toevalsbevindingen cq. 'milde varianten' bij de screening op CF, mede gezien de aanbevelingen van de projectgroep.
 - 4 Welke aanbevelingen doet de Raad met betrekking tot de voorlichting over dragerschap en de opsporing van milde varianten, gelet op het hierboven gestelde en gezien het advies van de Raad ten aanzien van punt 3: de testmethode.
-

Ik verzoek u om ook relevante maatschappelijke, ethische en juridische aspecten in uw oordeelsvorming mee te wegen.

Ik zie uw advies, indien mogelijk, graag vóór 15 september 2009 tegemoet.

Met vriendelijke groet,
de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,
w.g.
dr. A. Klink

De commissie

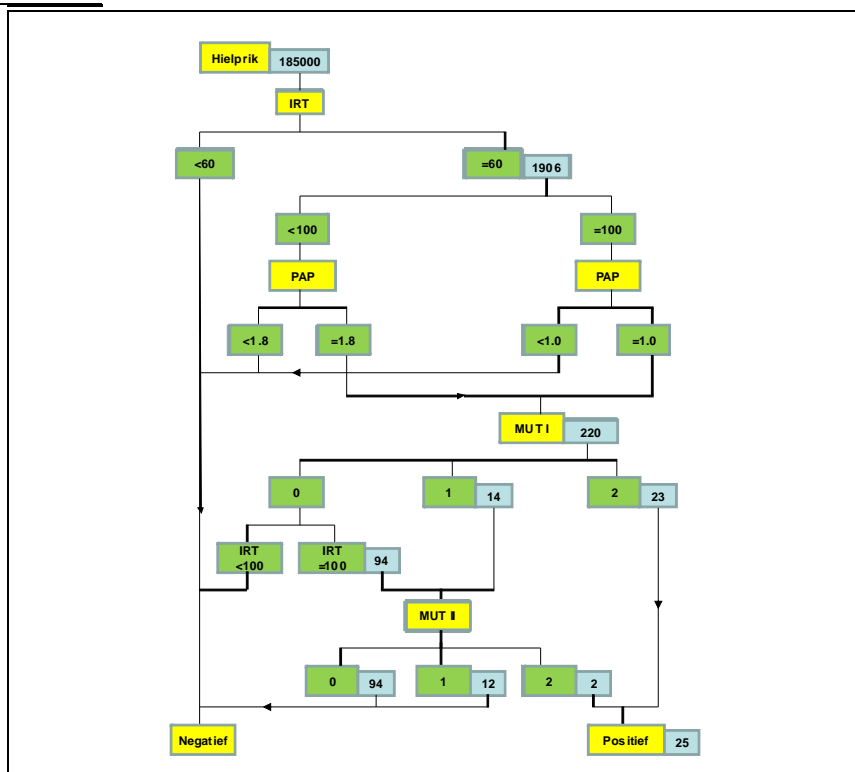
-
- dr. G.C.M.L. Page-Christiaens, *voorzitter*
gynaecologe, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr. M.F. Niermeijer, *vicevoorzitter* (tot 18 november 2009)
hoogleraar klinische genetica, Universitair Medisch Centrum St Radboud,
Nijmegen
 - prof. dr. M.C. Cornel
hoogleraar community genetics en public health genomics, VU Medisch
Centrum, Amsterdam
 - mr. J.C.J. Dute
gezondheidsjurist, Universiteit van Amsterdam
 - drs. P.C. Groeneveld, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
 - prof. dr. H.S.A. Heymans
hoogleraar kindergeneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - dr. J.G. Loeber
biochemicus, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - prof. dr. G.P.A. Smit
kinderarts, Universitair Medisch Centrum Groningen
 - dr. M.F. Verweij
ethicus, Universiteit Utrecht
 - dr. P.A. Bolhuis, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
-

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies – waaronder sinds 1 februari 2008 ook de leden van de RGO – worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie.

Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Schema screeningsprotocol



Het gemiddeld te verwachten resultaat voor 185 000 pasgeborenen (het gemiddelde van de afgelopen 5 jaar) is berekend op basis van de uitkomsten van het CHOPIN onderzoek. Het betreft achtereenvolgens de IRT-bepaling met als resultaat $IRT \geq 60 \mu\text{g/l}$ bij 1906 pasgeborenen (1,03%); de PAP-bepaling in geval van $IRT \geq 60 \mu\text{g/l}$ en $PAP \geq 1,8 \mu\text{g/l}$, of $IRT \geq 100 \mu\text{g/l}$ en $PAP \geq 1,0 \mu\text{g/l}$, positief bij 220 pasgeborenen (p.55 CHOPIN-rapport: 214 op 180 000); het beperkt mutatieonderzoek (MUT I) met een panel van 36 veel voorkomende CF-mutaties, positief bij 37 pasgeborenen (23 met 2 mutaties en 14 met 1 mutatie); en het uitgebreid mutatieonderzoek (MUT II) bij de 14 pasgeborenen met 1 mutatie uit het panel en 94 pasgeborenen met $IRT \geq 100 \mu\text{g/l}$ zonder mutatie uit het panel (*failsafe*-procedure), van deze 108 pasgeborenen zijn er 2 met een tweede CF-mutatie. In totaal is het gemiddeld te verwachten resultaat: 25 positieven met 2 mutaties, en 12 dragers.

Overzicht CF-centra in Nederland

-
- Amsterdam
kinderen: Universitair Medisch Centrum Vrije Universiteit, Academisch Medisch Centrum
volwassenen: Academisch Medisch Centrum.
 - Den Haag
kinderen: HagaZiekenhuis locatie Juliana Kinderziekenhuis
volwassenen: HagaZiekenhuis locatie Leyweg.
 - Groningen
kinderen en volwassenen: Universitair Medisch Centrum Groningen.
 - Maastricht
kinderen en volwassenen: Universitair Medisch Centrum Maastricht.
 - Nijmegen
kinderen en volwassenen: Cystic Fibrosis Centrum Oost Nederland (locatie Universitair longcentrum Dekkerswald).
 - Rotterdam
kinderen: Erasmus Medisch Centrum - Sophia
volwassenen: Erasmus Medisch Centrum - Dijkzigt.
 - Utrecht
kinderen: Wilhelmina Kinderziekenhuis
volwassenen: Universitair Medisch Centrum Utrecht.
-

CF onder pasgeborenen van Turkse en Marokkaanse afkomst

Het aantal te verwachten CF-patiënten in de Turkse en Marokkaanse bevolkingsgroepen is bij benadering te schatten op grond van het aantal inwoners, de prevalentie van dragerschap, en de geboortecijfers. Volgens het CBS betreft het 381 000 resp. 345 000 inwoners. Schattingen van het aantal dragers zijn slechts ruwe benaderingen, maar steeds lager dan gemiddeld in Nederland en komen uit op ongeveer 1 op 50 voor de Turkse populatie (LIT 25) en nog lager voor de Noord-Afrikaanse. Voor die schatting is voor beide bevolkingsgroepen 1 op 50 aangehouden. Het geboortecijfer is hoger dan het gemiddelde van 1,1%, maar waarschijnlijk niet meer dan 1,8%. Uit deze cijfers volgt een gemiddelde aantal pasgeborenen met CF in deze bevolkingsgroepen van 0,69 resp. 0,62 per jaar. Die verwachting komt overeen met het gegeven dat van de CF-patiënten (<19 jaar) in de patiëntenregistratie van de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting 1,7% van Turkse en 1,7% van Marokkaanse herkomst is. Met de gemiddelde kans op detectie volgens het IRT-PAP-DNA-EGA-protocol van 0,44 resp. 0,69 (zie onderstaande tabel) is de jaarlijkse kans op niet-gedetectedeerde CF-patiënten 0,39 resp. 0,19, als de gegevens over Noord-Afrikaanse immigranten niet significant afwijken van de Marokkaanse. Het betreft derhalve 1 patiënt per 3 resp. 1 patiënt per 5 jaar.

Tabel 3 CF-mutaties die voorkomen in het mutatiepanel én zijn gevonden onder Turkse en Noord-Afrikaanse immigranten in Europa.

Mutatie	Turkije	Noord-Afrika	Mutatie	Turkije	Noord-Afrika	Mutatie	Turkije	Noord-Afrika
F508del	33	40	A455E	0	0	G542X	6	8
1717-1G>A	0	0	S1251N	0	0	R553X	0	1
R1162X	0	11	3272-26A>G	0	0	W1282X	3	4
2789+5G>A	3	3	711+1G>T	0	14	E60X	0	0
N1303K	12	10	1078delT	0	0	3659delC	0	0
2183 AA>G	9	0	3905insT	0	0	R347P	0	0
1898+1G>A	0	0	2143delT	0	0	2184delA	3	0
3120+1G>A	2	0	3199del6	0	0	3489+10kbC>T	0	2
394delTT	0	0	621+1G>T	0	0	711+5G>A	0	0
CFTRdel2,3	1	0	1507del	0	0	G551D	0	0
G85E	3	1	I148T	0	0	Q552X	0	0
R117H	0	1	R334W	4	0	R560T	0	0
5T, 7T, 9T	1	0						

Van de CF-mutaties gevonden bij Turkse resp. Noord-Afrikaanse immigranten in Europa,²⁵ is nagegaan welke opgenomen zijn in het mutatiepanel met INNO-LiPA CFTR 19 en INNO-LiPA 17+Tn. Voor de Turkse bevolkingsgroep waren dat 78 van de 176 mutaties (44%) en voor de Noord-Afrikaanse 93 van de 135 (69%).

Afkortingen

<i>CBO</i>	kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg
<i>CBS</i>	Centraal Bureau voor de Statistiek
<i>CVB</i>	Centrum voor Bevolkingsonderzoek
<i>CF</i>	cystic fibrosis, cystische fibrose
<i>CFTR</i>	cystic fibrosis transmembraan regulator
<i>CHOPIN</i>	Cystic fibrosis Hieiprik Onderzoek bij Pasgeborenen In Nederland
<i>EGA</i>	extended gene analysis
<i>ICSI</i>	IntroCytoplasmatische Sperma Injectie
<i>IRT</i>	immunoreactief trypsinogeen
<i>NCFS</i>	Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting
<i>NVOG</i>	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
<i>PAP</i>	pancreatitis associated protein
<i>PGD</i>	preïmplantatie genetische diagnostiek
<i>RIVM</i>	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
<i>VKGN</i>	Vereniging voor Klinische Genetica
<i>VWS</i>	Volksgezondheid, Welzijn en Sport
