

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
T.a.v. de heer P. Blokhuis, Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Amsterdam, 16 oktober 2020

Geachte heer Blokhuis,

Met verbazing heeft het Duchenne Parent Project het advies, opgesteld door de commissie Screening rond zwangerschap en geboorte van de Gezondheidsraad (hierna te noemen 'de commissie'), over hielprikscreening op niet-behandelbare aandoeningen gelezen.

Al jaren zet onze organisatie zich in voor een vroegtijdige opsporing van de ziekte van Duchenne waarbij neonatale screening (de 'hielprik') de beste, en op dit moment enige realistische, optie is. Neonatale screening heeft voor patiënten en ouders grote voordelen. Deze voordelen worden ook in het rapport genoemd en onderkend.

We waren verheugd te lezen 'De commissie ziet geen principiële argumenten tegen screening op niet-behandelbare aandoeningen'. De commissie stelt dat het aannemelijk is dat screening vroeg na de geboorte leidt tot vermindering van zowel lichamelijke als psychosociale schade. Ook erkent de commissie dat de aandoening ernstig is, zich op jonge leeftijd openbaart en dat het natuurlijk beloop bekend is. Dat laatste maakt dat ouders van een jongen met de ziekte van Duchenne relatief goed weten wat hen te wachten staat. Het enige dat volgens de commissie mist is een betrouwbare test voor de ziekte van Duchenne op basis van de hielprikkaart. Dit is volgens de commissie het enige criterium waaraan niet wordt voldaan. Bij de raadpleging door de commissie heeft het Duchenne Parent Project benadrukt dat er op dit moment voor het diagnosticeren van Duchenne een tweede stap (zo genoemde two-tier system) gebuikt wordt, waarbij speciaal voor DNA onderzoek bloed wordt afgenomen. Deze procedure is uitgebreid beschreven en door de FDA goedgekeurd, maar dit komt in het rapport niet terug. Overigens geldt voor de meeste screeningsprogramma's dat er nog aanvullend onderzoek nodig is om vals positieve uitkomsten uit te sluiten. De commissie concludeert slechts: "Het is op dit moment onvoldoende bekend of er een testmethode beschikbaar is die betrouwbaar genoeg is om voor screening op gedroogd bloed gebruikt te worden." Hier zou de aanbeveling gepast hebben om dit nader te onderzoeken.

Immers geldt voor alle aandoeningen waarbij toetreding tot de hielprik wordt overwogen, dat eerst aanvullend onderzoek nodig is om te bepalen of de ziekte met een voldoende betrouwbare screeningstest kan worden aangetoond. Het is gek om

in het bepalen of screening op niet-behandelbare aandoeningen van toegevoegde waarde kan zijn, direct al de beschikbaarheid van een accurate screeningstest te hanteren als doorslaggevend criterium om het niet te doen. Waarom is hier geen ruimte geboden voor verder onderzoek? Er zijn veel nieuwe ontwikkelingen op dit terrein en er zijn in Nederland experts die hierover advies zouden kunnen geven. Het Laboratorium voor Diagnostische Genoomanalyse (LDGA) van de afdeling Klinische genetica van het LUMC, een internationaal gerespecteerd instituut voor DNA diagnostiek van Duchenne spierdystrofie, zou hierover bijvoorbeeld kunnen adviseren. Voor zover ons bekend zijn zij niet geraadpleegd. In het verleden heeft het LDGA een belangrijke rol gespeeld in het door de Europese Commissie gesubsidieerde EuroGentest project, wat als doel had harmonisatie van het proces van genetisch testen binnen Europa met hoge kwaliteit DNA diagnostiek. Momenteel is het LDGA betrokken bij het European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) o.a. op het gebied van genetische testen voor Duchenne spierdystrofie en is het LUMC expertisecentrum voor neuromusculaire ziekten.

Op grond van hun verkenning adviseert de Gezondheidsraad het vroeg na de geboorte screenen op niet-behandelbare aandoeningen niet verder te onderzoeken. Gaarne verwijzen wij voor een reactie ten aanzien van neonataal screenen van andere ziektebeelden naar het schrijven van de VSOP.

Voor Duchenne Spierdystrofie geldt dat het op dit moment nog niet te genezen is, maar zeker wel behandelbaar. Daarbij is het belangrijk om te realiseren dat eenmaal afgebroken spierweefsel en verloren functies niet meer terugkomen en tijdig behandelen wel degelijk winst op kan leveren. Door de late diagnose lopen Nederlandse kinderen bovendien de kans mis om deel te nemen aan klinische testen die specifiek jonge kinderen includeren.

Het huidige advies geeft geen antwoord op de vraag van de staatssecretaris naar de wenselijkheid, op welk moment gescreend zou moeten worden etc.

Wel doet het aanbevelingen die mank gaan:

- Door te verwijzen naar het zeven jaar oude Nationale Plan Zeldzame Ziekten, waarbij er voor de uitvoering geen enkel budget beschikbaar was, wijst de Gezondheidsraad ons op weg terug in de tijd. Wat heeft dit plan concreet opgeleverd in relatie tot vroegdiagnostiek? De Gezondheidsraad heeft niet te moeite genomen om daarnaar te kijken. Daarmee sturen ze ouders van kinderen met een ernstige zeldzame ziekte met een kluitje in het riet.

- Door te suggereren dat preconceptie diagnostiek een oplossing zou kunnen bieden blijkt dat de commissie geen kennis heeft genomen van het feit dat ziekte van Duchenne vaak veroorzaakt wordt door een de novo mutatie of door kiemcelmozaïcisme. Kortom dit zou leiden tot een extreem hoog percentage 'vals negatieve' uitkomsten (meer dan 40%), veel hoger dan het percentage op basis waarvan de commissie nu een negatief advies meent te moeten geven voor neonatale screening. De suggestie van landelijke prenatale screening is ook misplaatst, minder dan de helft van de aanstaande moeders neemt deel aan prenatale screening. En zowel de NIPT test als de 20 weken echo geven

geen informatie over de aanwezigheid van de ziekte van Duchenne. De commissie stelt zelf in het advies dat screening doelmatig gebruik moet maken van middelen. De suggestie landelijke prenatale screening voor Duchenne zou betekenen dat alle aanstaande moeders in Nederland een vlokkentest of vruchtwaterpunctie zouden moeten ondergaan, immers alleen op deze manier kunnen momenteel mutaties in het dystrofine gen in de foetus worden gedetecteerd. Dit is niet zonder risico, zeer kostbaar en momenteel geen erkende indicatie voor prenatale screening in Nederland.

- Door niet verder in te gaan op de wenselijkheid van het aanbieden van neonatale screening bij een leeftijd van enkele maanden. De voor- en nadelen worden wel benoemd maar een advies ontbreekt. De commissie stelt 'Het aanbod om te screenen op niet-behandelbare aandoeningen op een leeftijd van enkele maanden kan tijdens een regulier contactmoment bij de jeugdgezondheidszorg. Belangrijke voordelen van deze optie zijn dat daadwerkelijk vrijwillige en geïnformeerde toestemming beter te realiseren is en dat het doel van het huidige neonatale screeningsprogramma helder blijft. Ouders hebben tijd gehad om te wennen aan de uitbreiding van hun gezin en hoeven niet het onderscheid te maken tussen de twee screeningsprogramma's tijdens één aanbiedingsmoment.' 'Nadelen van deze optie ten opzichte van een aanbod gelijktijdig met de hielprik zijn de extra tijd die aan een regulier consult toegevoegd moet worden (al is voor een aanbod tegelijk met de hielprik in principe net zoveel extra tijd nodig voor geïnformeerde deelname) en het feit dat opnieuw bloed moeten worden afgenomen bij het kind.' De extra tijd die jeugdgezondheidszorg hiervoor nodig zou hebben wordt als een reden genoemd om dat niet te doen, terwijl elders in rapport juist wordt gesuggereerd dat er meer aandacht voor het opsporen van zeldzame ziekten zou moeten zijn binnen jeugdgezondheidszorg. Dat kost ook tijd.

- Door te suggereren dat de eerstelijns gezondheidszorg zeldzame ziekten eerder zou moeten signaleren. De jeugdgezondheidszorg heeft overigens niet een landelijk IT systeem, maar verwerkt haar data in eindeloos veel verschillende systemen waardoor vroeg signalering aan de hand van afwijkende uitkomsten van standaard testen met behulp van AI ook geen optie is. Advies had hier kunnen zijn om te investeren in een landelijk IT systeem om eerdere signalering op deze manier te faciliteren. Binnen een dergelijk systeem zullen ook kinderen gemist worden.

- Door te suggereren dat de oplossing ligt in het investeren in expertise centra met multidisciplinaire teams. Hiervoor is allereerst een tijdige verwijzing nodig vanuit eerste lijn. Helaas is de eerste lijn niet in staat gebleken om de vroege signalen te herkennen. Het traject via die verwijzing levert dan ook veel vertraging op. Daarnaast bestaat er al jaren een expertise centrum voor kinderen met spierziekten (zoals de commissie al noemde in het WKZ) helaas heeft dit ook geen verdere verlaging van de leeftijd van diagnose opgeleverd.

De Europese landen waar Duchenne spierdystrofie op een aanzienlijk lagere leeftijd wordt opgespoord dan in Nederland, zoals Tsjechië en Italië, zijn de landen waar kinderen laagdrempeliger worden gezien door een kinderarts en men dan een hoog CK als 'bijvangst' ziet bij een algemeen bloedonderzoek. Kortom, op jonge leeftijd CK testen (wat binnen de hielprik mogelijk is) is op dit moment de meest efficiënte

eerste stap om Duchenne spierdystrofie op te sporen.

Samengevat: Het is een gemankeerd advies met de blik naar achteren. Dit adviesrapport voldoet niet aan de vraag van de staatssecretaris en is schadelijk voor toekomstige patiënten met deze progressieve en fatale spierziekte.

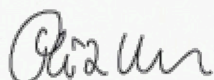
Wanneer de commissie vooruit had gekeken had het gezien en benoemd dat een eerste geneesmiddel voor de ziekte van Duchenne is goedgekeurd door de European Medicines Agency (beschikbaar in 18 landen, indicatie vanaf 2 jaar), dat de FDA inmiddels 3 geneesmiddelen (exon skipping) voor Duchenne heeft goedgekeurd en er op dit moment meerdere therapieën voorliggen bij de European Medicines Agency die, wanneer goedgekeurd, op een jonge leeftijd gestart moeten worden. Zoals eerder genoemd, eenmaal verloren spierweefsel komt niet meer terug. Dit is ook door onze organisatie gepresenteerd aan de commissie.

De ervaring met SMA, u wel bekend, leert dat er kostbare jaren verloren gaan als neonatale screening pas overwogen wordt op het moment dat er voor een therapie marktautorisatie wordt verkregen.

Concreet is onze vraag aan u om het advies van de commissie naast u neer te leggen en stappen te ondernemen die nodig zijn voor de implementatie van de neonatale screening voor Duchenne spierdystrofie.

Uiteraard staat het Duchenne Parent Project klaar om daar waar nodig en mogelijk een bijdrage aan dit programma te leveren. Ook wanneer u een mondelinge toelichting op prijs stelt zijn wij hier gaarne toe bereid.

Met vriendelijke groet,



Elizabeth Vroom
Directeur Stichting Duchenne Parent Project
Chair World Duchenne Organization
Boardmember Eurordis
Patient Expert European Medicines Agency
Lid PCWP European Medicines Agency

CC:
Vaste Kamercommissie voor VWS
Gezondheidsraad
Forum biotechnologie en genetica