



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport



Hielprik & DNA

Screeningstesten nu en in de toekomst

december 2019



- Inhoud
- Leeswijzer
- Achtergrond
- Hielprikscreening
- Screeningscriteria
- Filteren op hoog risico
- Screening versus diagnostiek
- Testmethoden in de hielprikscreening
- Het ontstaan van aandoeningen
- Soorten DNA-technieken
- Informatie uit DNA-technieken
- Kansen van DNA-technologie
- Beperkingen van DNA-technologie
- Kansen vergroten
- Toekomstverwachtingen op korte termijn
- Toekomstverwachtingen op lange termijn
- Begrippenlijst



Inhoud

- 3 Leeswijzer**
 - ▶ Focus op (on)mogelijkheden van DNA-technologie in de hielprikscreening
 - ▶ Doelgroep
- 4 Achtergrond**
 - ▶ Kansen voor optimalisatie van de hielprikscreening
 - ▶ Testmethoden in de hielprikscreening
 - ▶ DNA-testen in de hielprikscreening
- 5 Hielprikscreening**
 - ▶ Doel hielprikscreening
 - ▶ Een programma van kwaliteit
 - ▶ Proces hielprikscreening
- 6 Screeningscriteria**
 - ▶ Advies en besluitvorming over een nieuwe aandoening
- 7 Filteren op hoog risico**
 - ▶ Screenen werkt als een zeef
- 8 Screening versus diagnostiek**
 - ▶ Verschillen tussen screening en diagnostiek
- 9 Testmethoden in de hielprikscreening**
 - ▶ Soms meerdere teststappen voor verwijzing
 - ▶ Testmethoden in de hielprikscreening
- 10 Het ontstaan van aandoeningen**
 - ▶ DNA als een factor in het ontstaan van aandoeningen
- 11 Soorten DNA-technieken**
 - ▶ DNA-technieken
 - ▶ Typen DNA-technieken
- 12 Informatie uit DNA-technieken**
 - ▶ Complexe DNA-data
 - ▶ Analyse brede DNA-data
 - ▶ Filteren van DNA-data
- 13 Kansen van DNA-technologie**
 - ▶ Passend bij de hielprikscreening
 - ▶ Kansen van DNA-technologie
- 14 Beperkingen van DNA-technologie**
 - ▶ Beperkingen van brede DNA-testen
 - ▶ DNA-varianten
- 15/16 Kansen vergroten**
 - ▶ Uitdagingen
 - ▶ Technische en wetenschappelijke uitdagingen
 - ▶ Ethische, juridische en maatschappelijke uitdagingen
- 17 Toekomstverwachtingen op korte termijn**
 - ▶ Korte termijn
 - ▶ DNA-technieken in de screeningslaboratoria
 - ▶ Biochemische testen ontwikkelen zich ook
- 18 Toekomstverwachtingen op lange termijn**
 - ▶ Lange termijn
 - ▶ Vooruitblik
- 19 Begrippenlijst**

- Inhoud
- **Leeswijzer**
- Achtergrond
- Hielprikscreening
- Screeningscriteria
- Filteren op hoog risico
- Screening versus diagnostiek
- Testmethoden in de hielprikscreening
- Het ontstaan van aandoeningen
- Soorten DNA-technieken
- Informatie uit DNA-technieken
- Kansen van DNA-technologie
- Beperkingen van DNA-technologie
- Kansen vergroten
- Toekomstverwachtingen op korte termijn
- Toekomstverwachtingen op lange termijn
- Begrippenlijst



Leeswijzer

Focus op (on)mogelijkheden van DNA-technologie in de hielprikscreening

“Hielprik & DNA” gaat over hoe DNA-testen een meerwaarde kunnen hebben voor de neonatale hielprikscreening. De hielprikscreening wordt vanuit de overheid aangeboden om voor pasgeborenen met een ernstige, zeldzame aandoening waarop gescreend wordt zoveel mogelijk gezondheidswinst te bereiken.

In “Hielprik & DNA” beschrijft het RIVM een aantal DNA-technieken in de context van deze screening. Tot slot volgt een duiding van de kansen en uitdagingen van DNA-testen in de neonatale hielprikscreening en een vooruitblik.

Doelgroep

“Hielprik & DNA” is geschreven voor beleidsmakers die bij de hielprikscreening betrokken zijn.



- Inhoud
- Leeswijzer
- **Achtergrond**
- Hielprikscreening
- Screeningscriteria
- Filteren op hoog risico
- Screening versus diagnostiek
- Testmethoden in de hielprikscreening
- Het ontstaan van aandoeningen
- Soorten DNA-technieken
- Informatie uit DNA-technieken
- Kansen van DNA-technologie
- Beperkingen van DNA-technologie
- Kansen vergroten
- Toekomstverwachtingen op korte termijn
- Toekomstverwachtingen op lange termijn
- Begrippenlijst

Achtergrond

Kansen voor optimalisatie van de hielprikscreening

Aandoeningen waarop getest wordt in de hielprikscreening zijn veelal erfelijk. Omdat erfelijke informatie in het DNA vastgelegd is, wordt verwacht en in de praktijk gezien dat ontwikkelingen in DNA-technologie voor meer mogelijkheden in de hielprikscreening kunnen zorgen. Bestaande DNA-technieken worden verbeterd en er worden nieuwe testen ontwikkeld. Zo wordt de screening geoptimaliseerd en ontstaan er kansen om aandoeningen waar nu nog geen testmethode voor is, toe te voegen.

Testmethoden in de hielprikscreening

Voordat een aandoening in aanmerking komt voor de hielprikscreening, geldt er een aantal voorwaarden. Er dienen bijvoorbeeld een ernstig en herkenbaar ziekteverloop, een acceptabele interventie, en een goede testmethode te zijn. Een ‘goede testmethode’ is soms een DNA-test, maar op dit moment meestal een biochemische test of een combinatie van beide. In een steeds uitgebreidere gereedschapskist wordt gezocht naar het beste gereedschap om het optimale resultaat te bereiken. Oftewel, welke test of combinatie van testen (testmethode) is het meest effectief om de aandoening op te sporen?

DNA-testen in de hielprikscreening

“Hielprik & DNA” beschrijft een aantal ontwikkelingen in DNA-technieken in de context van de hielprikscreening. Deze ontwikkelingen gaan snel en de verwachtingen zijn hooggespannen. Ontwikkelingen die het testen van nieuwe aandoeningen mogelijk maken of huidige testmethoden kunnen verbeteren, kunnen een grote impact hebben op de hielprikscreening.

- Inhoud
- Leeswijzer
- Achtergrond
- **Hielprikscreening**
- Screeningscriteria
- Filteren op hoog risico
- Screening versus diagnostiek
- Testmethoden in de hielprikscreening
- Het ontstaan van aandoeningen
- Soorten DNA-technieken
- Informatie uit DNA-technieken
- Kansen van DNA-technologie
- Beperkingen van DNA-technologie
- Kansen vergroten
- Toekomstverwachtingen op korte termijn
- Toekomstverwachtingen op lange termijn
- Begrippenlijst



Hielprikscreening

Doel hielprikscreening

“Het doel van de neonatale hielprikscreening is het vroegtijdig opsporen van een aantal ernstige, zeldzame, vaak erfelijke aandoeningen waarbij interventies kort na de geboorte duidelijke voordelen hebben boven interventies die zonder screening niet of pas in een later stadium kunnen plaatsvinden. Onder interventies vallen behandelingen zoals het geven van een geneesmiddel of een dieet, maar ook preventieve maatregelen zoals het vermijden van vasten bij bepaalde stoornissen in de vetzuurstofwisseling.”

Een programma van kwaliteit

De neonatale hielprikscreening (NHS) is een screeningsprogramma voor pasgeborenen. Bijna alle kinderen in Nederland worden met de hielprik gescreend. De nauwe samenwerking tussen veel verschillende expertises vanuit screening en zorg resulteert in een succesvol programma van hoge kwaliteit.

Proces hielprikscreening

De hielprik vindt plaats binnen een week na de geboorte. Door screening kunnen kinderen met een sterke aanwijzing voor, oftewel een hoog risico op, een aandoening tijdig voor diagnostiek verwezen worden naar het ziekenhuis. Een kinderarts onderzoekt of de aandoening daadwerkelijk aanwezig is, zodat een passende interventie ingezet kan worden. Deze interventie voorkomt overlijden of ernstige schade aan de geestelijke en/of lichamelijke ontwikkeling van het kind.

- Inhoud
- Leeswijzer
- Achtergrond
- Hieprikscreening
- Screeningscriteria**
- Filteren op hoog risico
- Screening versus diagnostiek
- Testmethoden in de hieprikscreening
- Het ontstaan van aandoeningen
- Soorten DNA-technieken
- Informatie uit DNA-technieken
- Kansen van DNA-technologie
- Beperkingen van DNA-technologie
- Kansen vergroten
- Toekomstverwachtingen op korte termijn
- Toekomstverwachtingen op lange termijn
- Begrippenlijst

Screeningscriteria

Advies en besluitvorming over een nieuwe aandoening

Een weloverwogen keuze om een aandoening wel of niet toe te voegen aan de hieprikscreening wordt gewaarborgd door het nalopen van [internationaal geaccepteerde screeningscriteria](#). De criteria geven duidelijk aan dat deze screening veel meer is dan alleen een test; het is een compleet en complex programma van de eerste informatie voor ouders tot en met de eventuele overdracht naar de diagnostiek.

Screeningscriteria van Wilson & Jungner (WHO, 1968)

- De op te sporen aandoening is een belangrijk gezondheidsprobleem.
- Er is een algemeen aanvaarde behandelingsmethode.
- Er zijn voldoende voorzieningen voor behandeling en diagnose.
- Er is een herkenbaar latent of vroeg symptomatisch stadium van de aandoening.
- Er is een betrouwbare opsporingsmethode.
- De opsporingsmethode is aanvaardbaar voor de bevolking.
- Het natuurlijk verloop van de aandoening is bekend.
- Er is overeenstemming over wie behandeld moet worden.
- De kosten van opsporing, diagnostiek en behandeling staan in acceptabele verhouding tot de totale gezondheidszorgkosten.
- Het proces van opsporing is een continu proces.

Aanvullende screeningscriteria van Andermann et al. (WHO, 2008)

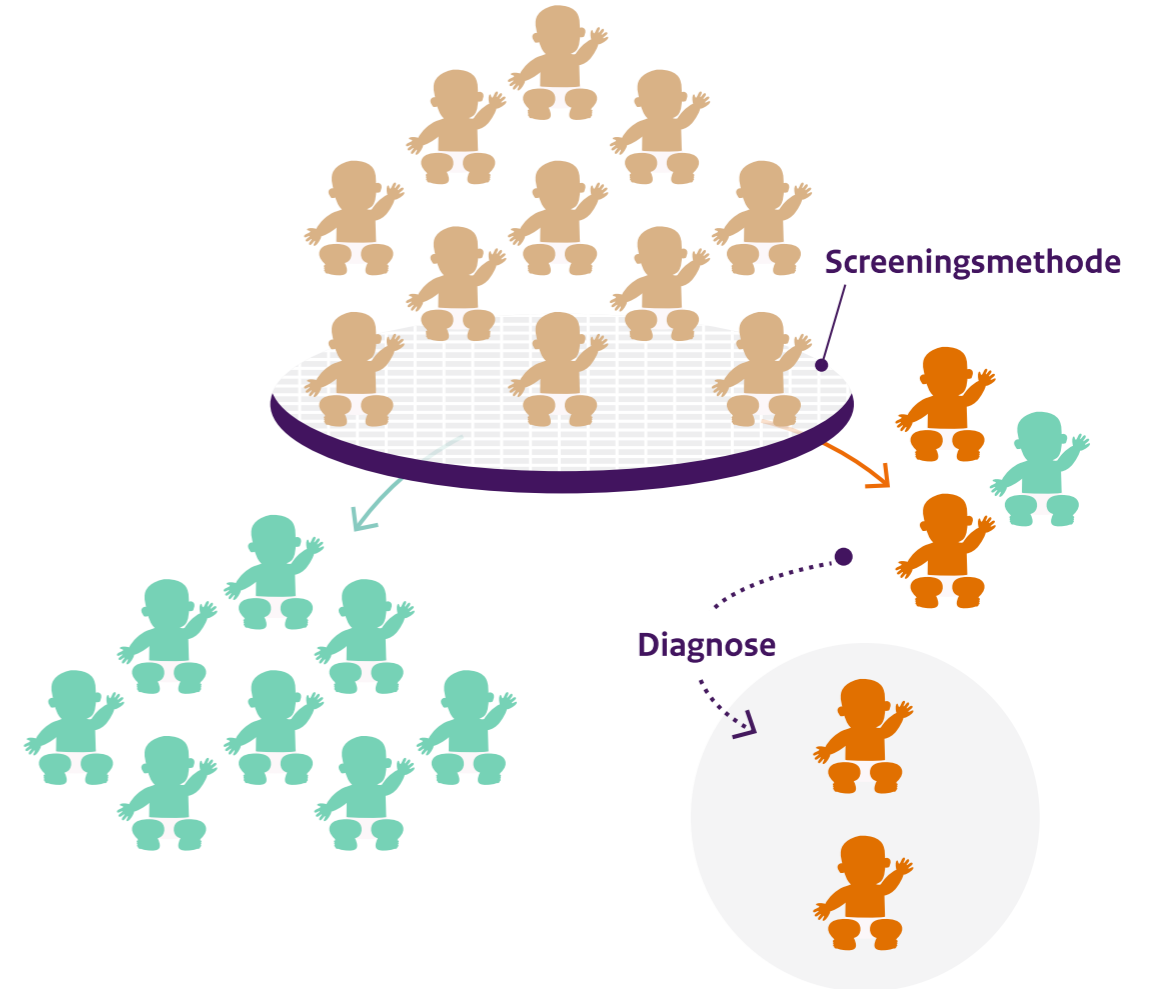
- Het screeningsprogramma speelt in op een erkende behoefte.
- Het doel van de screening moet bij aanvang zijn vastgesteld.
- De doelgroep van de screening moet zijn vastgesteld.
- De effectiviteit van het screeningsprogramma is wetenschappelijk bewezen.
- Het programma is een samenhangend geheel van opleiding, scholing, testpraktijk, zorg en programmamanagement.
- De kwaliteit van het programma is geborgd om potentiële risico's van screening te minimaliseren.
- Het programma biedt garanties voor geïnformeerde keuze en de privacy en autonomie van het individu wordt gerespecteerd.
- De toegankelijkheid van de screening is gewaarborgd voor de hele doelgroep.
- Het programma wordt vanaf het begin geëvalueerd.
- De voordelen van de screening wegen op tegen de nadelen van de screening.

- Inhoud
- Leeswijzer
- Achtergrond
- Hielprikscreening
- Screeningscriteria
- **Filteren op hoog risico**
- Screening versus diagnostiek
- Testmethoden in de hielprikscreening
- Het ontstaan van aandoeningen
- Soorten DNA-technieken
- Informatie uit DNA-technieken
- Kansen van DNA-technologie
- Beperkingen van DNA-technologie
- Kansen vergroten
- Toekomstverwachtingen op korte termijn
- Toekomstverwachtingen op lange termijn
- Begrippenlijst

Filteren op hoog risico

Screenen werkt als een zeef

Screening filtert pasgeborenen met een hoog risico op een bepaalde aandoening uit een ogenschijnlijk gezonde populatie. Een testmethode voor screening moet daarom werken als een zeef die zoveel mogelijk de kinderen met een aanwijzing op een aandoening uit de populatie filtert en (nagenoeg) alle gezonde kinderen doorlaat. De kinderen met een hoog risico worden verwezen voor diagnostiek; in het ziekenhuis wordt bepaald of de aandoening daadwerkelijk aanwezig is. Bij een testmethode met een hoge voorspellende waarde zullen de meeste doorverwezen kinderen de ziekte inderdaad hebben en zijn nagenoeg alle niet doorverwezen kinderen gezond.



- **Geen** aandoening uit de hielprikscreening
- **Wel** aandoening uit de hielprikscreening

- Inhoud
- Leeswijzer
- Achtergrond
- Hielprikscreening
- Screeningscriteria
- Filteren op hoog risico
- **Screening versus diagnostiek**
- Testmethoden in de hielprikscreening
- Het ontstaan van aandoeningen
- Soorten DNA-technieken
- Informatie uit DNA-technieken
- Kansen van DNA-technologie
- Beperkingen van DNA-technologie
- Kansen vergroten
- Toekomstverwachtingen op korte termijn
- Toekomstverwachtingen op lange termijn
- Begrippenlijst

Screening versus diagnostiek

De context van screening verschilt van de context van diagnostiek. Zo wordt de hielprikscreening actief aangeboden aan de ouders van alle pasgeborenen, terwijl in de diagnostiek ouders op eigen initiatief met een ziek kind bij een arts komen. Hierdoor stelt screening andere eisen aan de testmethode. Door deze verschillen zijn testmethoden die gebruikt worden in diagnostiek, niet automatisch ook geschikt voor screening en kunnen daar nieuwe uitdagingen opleveren.

Verschillen tussen screening en diagnostiek

Snel en goedkoop

Screening wordt aangeboden aan alle pasgeborenen om mogelijke gezondheidsschade te voorkomen door tijdige start van behandeling. Een testmethode moet daarom naast goed, ook goedkoop en snel zijn. Dit verschilt met diagnostiek, waar testmethoden gebruikt worden in veel kleinere aantallen en voor zieke kinderen of kinderen met een duidelijke aanwijzing voor (of verdenking op) een aandoening, zoals een vertraagde ontwikkeling.

Afgebakend doel

Een bruikbare testmethode voor screening geeft een heldere uitkomst voor een hoog risico op een bepaalde aandoening. Deze testmethoden hebben dus een smal doel met een duidelijke afbakening. Een testmethode in de screening geeft zo min mogelijk nevenbevindingen, en geen milde vormen van de aandoening of vormen die niet op kinderleeftijd tot uiting komen (late onset). Dit soort bevindingen passen namelijk niet binnen het doel van de hielprikscreening. Een testmethode in diagnostiek dient ter duiding van een klinisch beeld, om een mogelijke oorzaak van symptomen te vinden of om informatie te verzamelen voor vervolgdagnostiek. In diagnostiek kan daarom een bredere testmethode gebruikt worden.

Beperkte informatie

Bij de hielprikscreening zijn alleen laboratoriumuitslagen en beperkte gegevens van een kind beschikbaar, terwijl een arts in het ziekenhuis diagnostiek ook kan baseren op aanvullende onderzoeken, symptomen en familiegeschiedenis.

- Inhoud
- Leeswijzer
- Achtergrond
- Hielprikscreening
- Screeningscriteria
- Filteren op hoog risico
- Screening versus diagnostiek
- **Testmethoden in de hielprikscreening**
- Het ontstaan van aandoeningen
- Soorten DNA-technieken
- Informatie uit DNA-technieken
- Kansen van DNA-technologie
- Beperkingen van DNA-technologie
- Kansen vergroten
- Toekomstverwachtingen op korte termijn
- Toekomstverwachtingen op lange termijn
- Begrippenlijst

Testmethoden in de hielprikscreening

Soms meerdere teststappen voor verwijzing

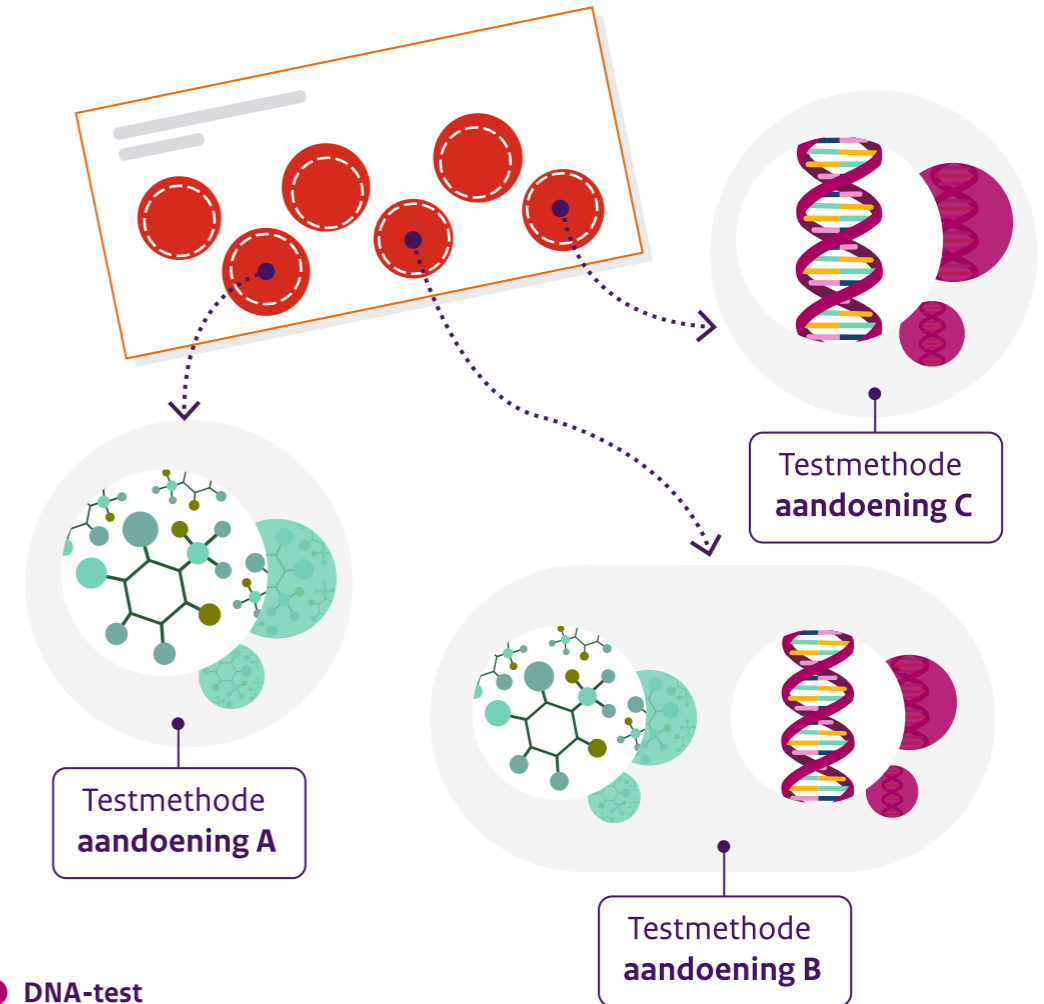
Biochemische testen zijn voor de meeste aandoeningen in de hielprikscreening nu de eerste en vaak enige teststap (aandoening A). Voor een aantal aandoeningen zijn meerdere teststappen en soms zelfs meerdere technieken nodig om een goede zeef met een hoge voorspellende waarde te krijgen.

Testmethoden in de hielprikscreening

Om te kunnen testen op de aandoeningen in de hielprikscreening haalt een screener bloed uit de hiel van het kind. De screener druppelt het bloed op een hielprikkaart en stuurt de kaart naar een screeningslaboratorium. Het laboratorium onderzoekt het bloed door middel van diverse technieken.

- Biochemisch testen: de hoeveelheid van een bepaalde stof in het bloed wordt gemeten.
- DNA-testen: een specifiek deel van het erfelijke materiaal van het kind wordt onderzocht.¹

Bij taaislijmziekte (cystic fibrosis, CF) wordt bijvoorbeeld eerst biochemisch getest. Op basis van de resultaten van de biochemische testen wordt vervolgens wel of niet een DNA-test gedaan (aandoening B). Net als bij veel andere aandoeningen speelt DNA namelijk een rol bij het ontstaan van taaislijmziekte, zie 'Het ontstaan van aandoeningen'.



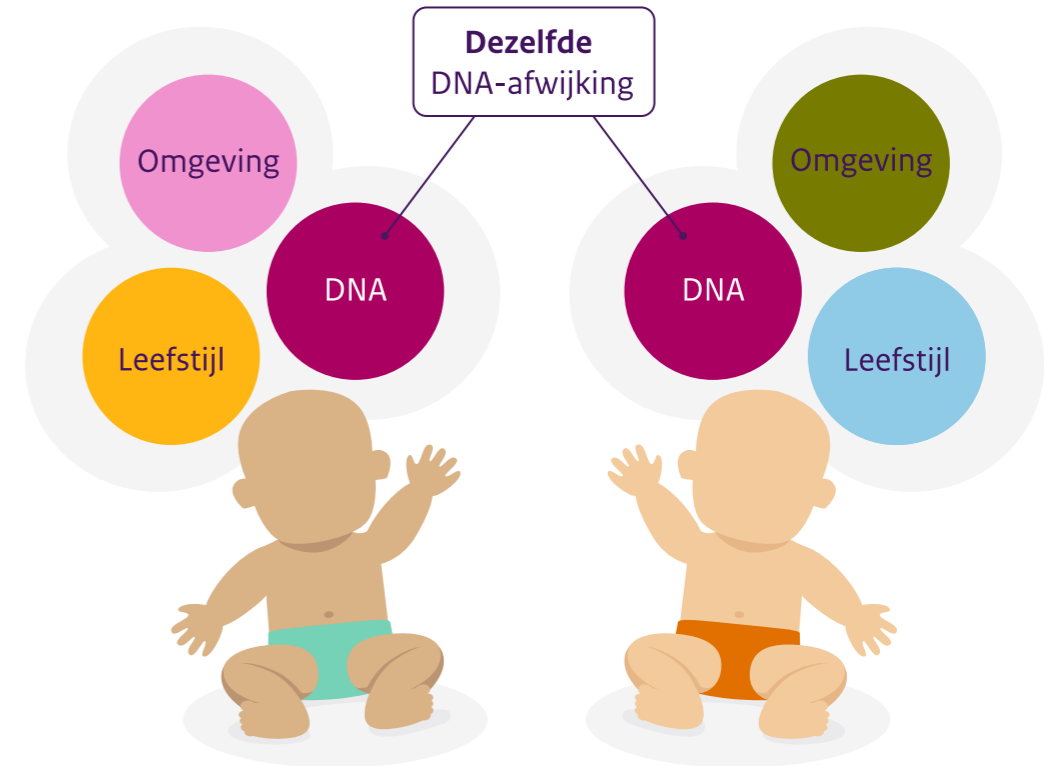
¹ Bij de screening op de aandoening SCID wordt een test gebruikt waarmee de aan- of afwezigheid van een DNA-fragment wordt gemeten (TRECs). In deze test wordt verder geen erfelijk informatie onderzocht. TRECs zijn DNA-fragmenten die als bijproduct gevormd worden tijdens de aanleg van belangrijke afweercellen (T-cellen).

- Inhoud
- Leeswijzer
- Achtergrond
- Hieprikscreening
- Screeningscriteria
- Filteren op hoog risico
- Screening versus diagnostiek
- Testmethoden in de hieprikscreening
- **Het ontstaan van aandoeningen**
- Soorten DNA-technieken
- Informatie uit DNA-technieken
- Kansen van DNA-technologie
- Beperkingen van DNA-technologie
- Kansen vergroten
- Toekomstverwachtingen op korte termijn
- Toekomstverwachtingen op lange termijn
- Begrippenlijst

Het ontstaan van aandoeningen

DNA als een factor in het ontstaan van aandoeningen

Verschillende factoren hebben invloed op het ontstaan van aandoeningen. DNA is een belangrijke factor, maar vaak niet de enige oorzakelijke factor waardoor iemand ziek wordt.² Zo kunnen personen met dezelfde DNA-afwijking door andere (onbekende) factoren uiteindelijk wel of niet ziek worden. Dat maakt dat op dit moment voor de meeste aandoeningen een DNA-test niet als enige testmethode gebruikt kan worden. Voor pasgeborenen kan het bijvoorbeeld een rol spelen welk dieet de moeder volgde tijdens de zwangerschap, of het kind infecties oploopt, maar bijvoorbeeld ook de luchtkwaliteit waaraan het kind blootgesteld wordt. Daarnaast zal vervolgens de leefstijl invloed hebben op de gezondheid van het kind.



- **Geen** aandoening uit de hieprikscreening
- **Wel** aandoening uit de hieprikscreening

² [Arts en Genetica](#)
[Het Erfocentrum](#)



- Inhoud
- Leeswijzer
- Achtergrond
- Hielprikscreening
- Screeningscriteria
- Filteren op hoog risico
- Screening versus diagnostiek
- Testmethoden in de hielprikscreening
- Het ontstaan van aandoeningen
- **Soorten DNA-technieken**
- Informatie uit DNA-technieken
- Kansen van DNA-technologie
- Beperkingen van DNA-technologie
- Kansen vergroten
- Toekomstverwachtingen op korte termijn
- Toekomstverwachtingen op lange termijn
- Begrippenlijst

Soorten DNA-technieken

DNA-technieken

DNA kan op verschillende manieren in het laboratorium getest worden; van heel gericht (targeted) tot heel breed.³ Daarnaast kunnen de data verkregen uit brede DNA-testen in opvolgende data-analyses gefilterd worden, waardoor het eindresultaat dezelfde informatie kan bevatten als een gerichte test.

Typen DNA-technieken

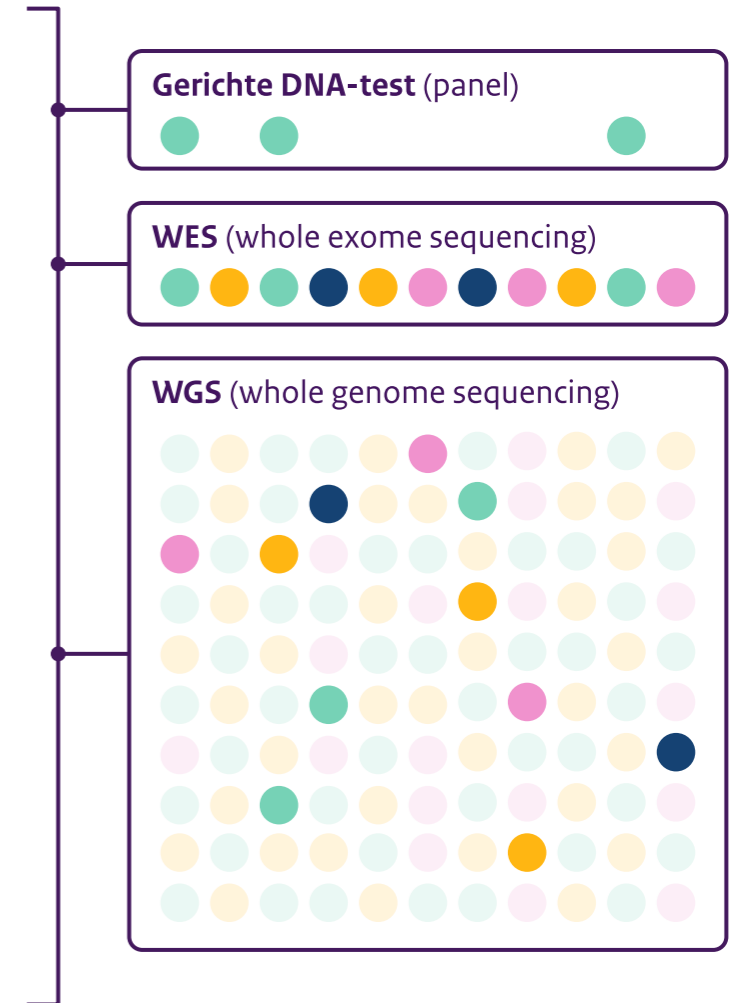
Gerichte DNA-testen

Bij een gerichte DNA-test wordt slechts een klein deel van het DNA onderzocht op één, enkele of een panel van DNA-varianten. De rest van het DNA wordt niet onderzocht.

Brede DNA-testen

Met een brede DNA-test wordt het complete DNA van een persoon tegelijkertijd in kaart gebracht. De techniek waarmee dit kan heet sequencing. Hiervan bestaan de volgende varianten:

- **Whole exome sequencing (WES)**, hierbij worden alle functionele delen van het DNA – het exoom – onderzocht. Functionele delen van DNA zijn genen die voor een eiwit coderen.
- **Whole genome sequencing (WGS)**, waarbij het hele DNA (alle letters van het DNA) – het genoom – wordt onderzocht. Deze DNA-test onderzoekt niet alleen het exoom, maar ook de delen van het DNA die tussen de genen in liggen. Deze delen van het DNA worden intronen genoemd.



³ [Arts en Genetica](#)



- Inhoud
- Leeswijzer
- Achtergrond
- Hieprikscreening
- Screeningscriteria
- Filteren op hoog risico
- Screening versus diagnostiek
- Testmethoden in de hieprikscreening
- Het ontstaan van aandoeningen
- Soorten DNA-technieken
- **Informatie uit DNA-technieken**
- Kansen van DNA-technologie
- Beperkingen van DNA-technologie
- Kansen vergroten
- Toekomstverwachtingen op korte termijn
- Toekomstverwachtingen op lange termijn
- Begrippenlijst

Informatie uit DNA-technieken

Complexe DNA-data

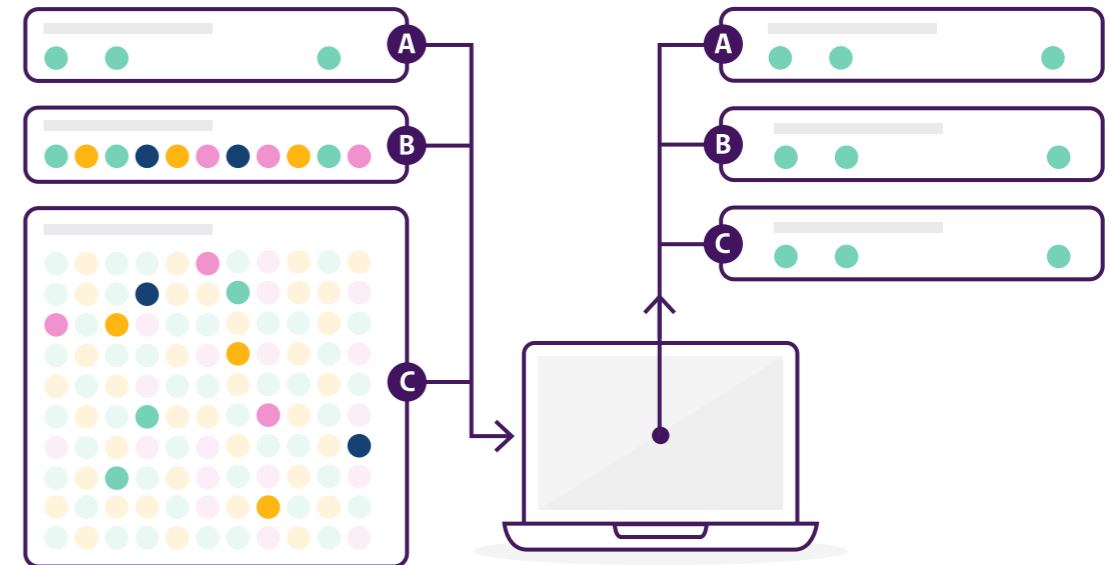
De brede DNA-technieken WES en WGS leveren enorme hoeveelheden complexe data. Die data geven pas bruikbare informatie over iemands gezondheid na een intensief proces van analyse en interpretatie. Behalve dat deze technieken enorme hoeveelheden data opleveren, is de interpretatie ook complex. Van veel aandoeningen is namelijk niet bekend welke DNA-varianten eraan ten grondslag liggen. En andersom is ook niet altijd bekend wat het effect van een DNA-variant is.

Analyse brede DNA-data

De analyse van data uit een brede DNA-test kan plaatsvinden op het gehele genoom (whole genome analysis: WGA) of het gehele exoom (whole exome analysis: WEA). Deze analyses zijn op dit moment nog tijdrovend en kostbaar. De analyse kan zich ook beperken tot bepaalde onderdelen van het genoom of exoom, door gebruik te maken van een filter. Er wordt dan slechts een deel van de verkregen data geanalyseerd en geïnterpreteerd. Naar de rest van de DNA-data wordt dan niet gekeken.

Filteren van DNA-data

Door gebruik te maken van een brede DNA-test en een filter op de data uit de brede DNA-test kan het eindresultaat gelijk zijn aan dat van een gerichte DNA-test. Het voordeel van deze filter-aanpak is dat de resultaten alleen over de aandoening gaan waarnaar wordt gezocht. Daarnaast kan het filter relatief gemakkelijk aangepast worden om de test te optimaliseren of kan het filter worden verruimd om ook DNA-varianten van nieuw toe te voegen aandoeningen op te sporen.



- A** Gerichte DNA-test (panel)
- B** WES (whole exome sequencing)
- C** WGS (whole genome sequencing)

- Inhoud
- Leeswijzer
- Achtergrond
- Hielprikscreening
- Screeningscriteria
- Filteren op hoog risico
- Screening versus diagnostiek
- Testmethoden in de hielprikscreening
- Het ontstaan van aandoeningen
- Soorten DNA-technieken
- Informatie uit DNA-technieken
- **Kansen van DNA-technologie**
- Beperkingen van DNA-technologie
- Kansen vergroten
- Toekomstverwachtingen op korte termijn
- Toekomstverwachtingen op lange termijn
- Begrippenlijst

Kansen van DNA-technologie

Passend bij de hielprikscreening

Of een aandoening met de bijbehorende testmethode geschikt is om toe te voegen aan de hielprikscreening zal steeds worden bepaald aan de hand van de screeningscriteria. Het maakt daarbij niet uit wat de testmethode is:

- één of meerdere biochemische en/of DNA-test(en);
- een toevoeging aan een panel;
- een verruiming van een analysefilter; of
- een nieuwe testmethode, anders dan biochemische en/of DNA-test.

Kansen van DNA-technologie

Door de toename van het gebruik van DNA-technologie in wetenschappelijk onderzoek en in diagnostiek neemt de kennis van (waarschijnlijk) ziekmakende DNA-varianten toe. Hierdoor komt er naar verwachting voor steeds meer aandoeningen een DNA-test beschikbaar die ook voor de hielprikscreening geschikt is.

DNA-testen maken het mogelijk...

... aandoeningen zonder (onderscheidend) biochemisch kenmerk aan de hielprikscreening toe te voegen.

DNA-testen maken het mogelijk op aandoeningen te screenen die biochemisch (nog) niet gevonden kunnen worden. Zonder DNA-test zou het niet mogelijk zijn om op deze aandoeningen te screenen.

... de voorspellende waarde van testmethoden op een bepaalde aandoening te verbeteren.

DNA-testen kunnen als aanvulling dienen op een biochemische test. Zo kan met meer zekerheid een verwijzing naar de diagnostiek plaatsvinden, zoals bij taaislijmziekte. Hierdoor worden kinderen zonder aandoening waarop gescreend wordt minder vaak verwezen. Ook kan zo het aantal verwijzingen van kinderen met milde of late onset varianten van de aandoening worden beperkt. Dit soort varianten passen namelijk niet altijd binnen het doel van de hielprikscreening.

- Inhoud
- Leeswijzer
- Achtergrond
- Hielprikscreening
- Screeningscriteria
- Filteren op hoog risico
- Screening versus diagnostiek
- Testmethoden in de hielprikscreening
- Het ontstaan van aandoeningen
- Soorten DNA-technieken
- Informatie uit DNA-technieken
- Kansen van DNA-technologie
- **Beperkingen van DNA-technologie**
- Kansen vergroten
- Toekomstverwachtingen op korte termijn
- Toekomstverwachtingen op lange termijn
- Begrippenlijst

Beperkingen van DNA-technologie

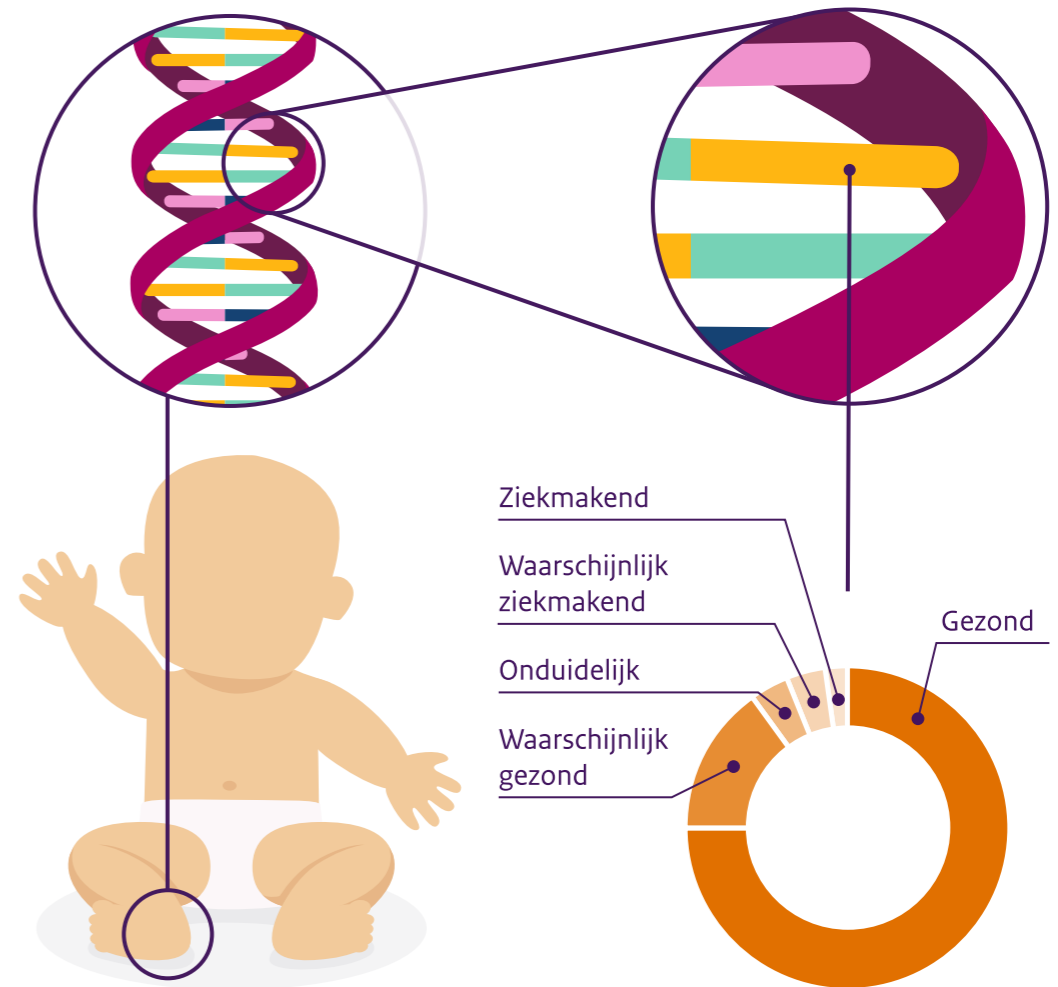
Beperkingen van brede DNA-testen

Naast kansen kennen DNA-testen ook beperkingen bij de inzet in de hielprikscreening, met name de brede DNA-testen. DNA is vaak niet de enige factor die bijdraagt aan het ontstaan van een aandoening. De interpretatie van DNA-data om een vertaalslag te maken naar het risico op een aandoening is met name complex bij personen zonder symptomen, zoals pasgeborenen in de hielprikscreening.

DNA-varianten

Het onderscheid tussen ziekmakende en niet-ziekmakende DNA-varianten is lang niet altijd goed te maken, zeker niet bij personen zonder symptomen. Hierdoor is het complex om voor aandoeningen een voorspellend DNA-panel te ontwerpen. Daarnaast is door de rol van andere factoren in het ontstaan van aandoeningen een (brede) DNA-test alléén vaak niet de beste testmethode om het risico op een aandoening te voorspellen.

Om de voorspellende waarde te verhogen kan een gerichte DNA-test voor alleen de bekende ziekmakende varianten, een brede DNA-test met een filter op deze varianten of een DNA-test gecombineerd met biochemische test gebruikt worden.



- Inhoud
- Leeswijzer
- Achtergrond
- Hielprikscreening
- Screeningscriteria
- Filteren op hoog risico
- Screening versus diagnostiek
- Testmethoden in de hielprikscreening
- Het ontstaan van aandoeningen
- Soorten DNA-technieken
- Informatie uit DNA-technieken
- Kansen van DNA-technologie
- Beperkingen van DNA-technologie
- **Kansen vergroten**
- Toekomstverwachtingen op korte termijn
- Toekomstverwachtingen op lange termijn
- Begrippenlijst



Kansen vergroten

Uitdagingen

Om de potentie van DNA-technologie voor de hielprikscreening te benutten en met name de (brede) DNA-testen verantwoord in de screening in te kunnen zetten, is het van belang eerst een aantal uitdagingen te adresseren.

Technische en wetenschappelijke uitdagingen

- *DNA-technologie*: de technieken zullen verder ontwikkeld moeten worden om te komen tot geschikte testmethoden voor screening. De huidige brede testen zijn te duur en tijdrovend, mede doordat de data moeilijk te interpreteren zijn.
- *DNA-varianten*: de huidige technieken kunnen niet altijd de juiste varianten in het DNA opsporen of de locatie van de variant is onbekend. Sommige DNA-varianten vragen om een specifieke analyse van het DNA. Daarnaast kunnen ondanks een filter nog steeds nevenbevindingen en milde of late onset uitingen van de aandoening worden gevonden.
- *Voorspellende waarde*: er is meer kennis nodig over de verschillende DNA-varianten bij personen zonder symptomen. Hiervoor zijn lange termijn follow-up data van personen met verschillende DNA-varianten nodig, om beter te voorspellen of personen met deze varianten inderdaad ziek worden. Dit voorkomt overbehandeling.

- Inhoud
- Leeswijzer
- Achtergrond
- Hielprikscreening
- Screeningscriteria
- Filteren op hoog risico
- Screening versus diagnostiek
- Testmethoden in de hielprikscreening
- Het ontstaan van aandoeningen
- Soorten DNA-technieken
- Informatie uit DNA-technieken
- Kansen van DNA-technologie
- Beperkingen van DNA-technologie
- **Kansen vergroten**
- Toekomstverwachtingen op korte termijn
- Toekomstverwachtingen op lange termijn
- Begrippenlijst



Kansen vergroten

Ethische, juridische en maatschappelijke uitdagingen

- *Data en privacy*: brede DNA-testen leveren grote hoeveelheden data op, die ook informatie kunnen bevatten die buiten het doel van de hielprikscreening valt. Er zal overeenstemming moeten zijn van wie de data is, over hoe er veilig met deze data omgegaan wordt; ook als de gegevens gefilterd worden.
- *Erfelijkheid*: genen deel je met je familie. Nog meer dan bij biochemische testmethoden zal het informeren van ouders, broertjes en zusjes ter sprake komen, wanneer uit de screening blijkt dat een kind mogelijk een ernstige erfelijke aandoening heeft.
- *Geïnformeerde keuze*: het gebruiken van (brede) DNA-testen kan nieuwe eisen stellen aan de voorlichting voor zowel de betrokken professionals als de ouders. Ouders moeten in staat blijven om goed geïnformeerd toestemming te geven.



- Inhoud
- Leeswijzer
- Achtergrond
- Hielprikscreening
- Screeningscriteria
- Filteren op hoog risico
- Screening versus diagnostiek
- Testmethoden in de hielprikscreening
- Het ontstaan van aandoeningen
- Soorten DNA-technieken
- Informatie uit DNA-technieken
- Kansen van DNA-technologie
- Beperkingen van DNA-technologie
- Kansen vergroten
- **Toekomstverwachtingen op korte termijn**
- Toekomstverwachtingen op lange termijn
- Begrippenlijst

Toekomstverwachtingen op korte termijn

Korte termijn

De oorzaak van hielprikaandoeningen is meestal erfelijk. Er is steeds meer bekend over DNA als factor bij het ontstaan van aandoeningen. DNA-testen kunnen daardoor een toenemend deel gaan uitmaken van de gebruikte testmethoden in de hielprikscreening.

DNA-technieken in de screeningslaboratoria

De DNA-testen die nu gebruikt worden in de hielprikscreening zijn gerichte testen. Bij een toename van het aantal aandoeningen dat met vergelijkbare DNA-technieken wordt opgespoord, zal er een punt komen dat verschillende DNA-testen met elkaar gecombineerd kunnen worden tot bredere panels of brede DNA-testen. De drijfveren hiervoor zijn bijvoorbeeld kosten, beschikbare hoeveelheid bloed en doorlooptijden.

Biochemische testen ontwikkelen zich ook

Voor iedere aandoening is het nodig om de optimale combinatie van beschikbare testen te zoeken, om zo een betrouwbare en praktisch toepasbare testmethode te vinden. Biochemische testen en de bijbehorende data-analyse worden ook steeds beter. Met deze testen kan een hoog risico op bepaalde aandoeningen steeds beter vastgesteld worden.

Bovendien is momenteel meer bekend over de relatie tussen afwijkende hoeveelheden van bepaalde stoffen in het bloed en de aanwezigheid van een bepaalde aandoening, dan over de relatie tussen DNA-varianten en diezelfde aandoening. Dit betekent dat biochemische testmethoden voor veel aandoeningen momenteel een betere inschatting van hoog risico geven dan DNA-testmethoden.



- Inhoud
- Leeswijzer
- Achtergrond
- Hielprikscreening
- Screeningscriteria
- Filteren op hoog risico
- Screening versus diagnostiek
- Testmethoden in de hielprikscreening
- Het ontstaan van aandoeningen
- Soorten DNA-technieken
- Informatie uit DNA-technieken
- Kansen van DNA-technologie
- Beperkingen van DNA-technologie
- Kansen vergroten
- Toekomstverwachtingen op korte termijn
- Toekomstverwachtingen op lange termijn**
- Begrippenlijst

Toekomstverwachtingen op lange termijn

Lange termijn

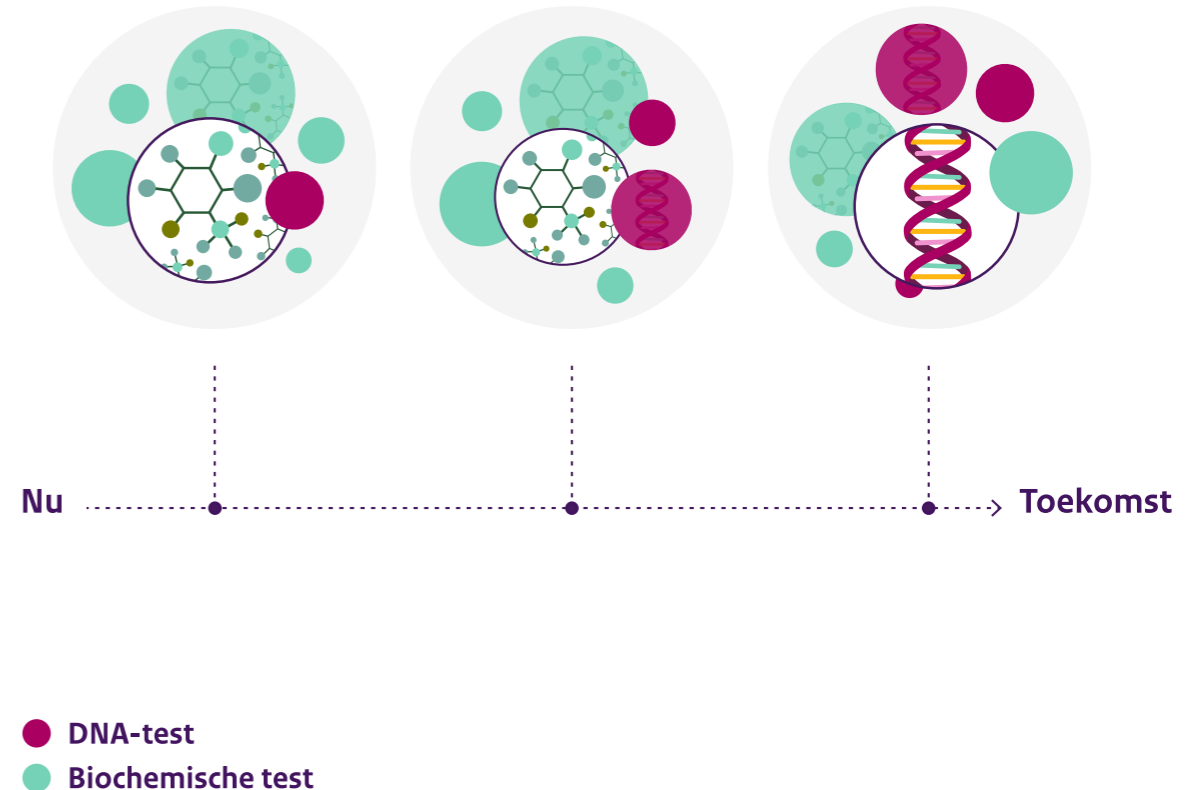
Ontwikkelingen in brede DNA-technieken zorgen ervoor dat sneller, goedkoper en betrouwbaarder meer aandoeningen tegelijkertijd onderzocht kunnen worden.

Vooruitblik

DNA-technieken maken het in de toekomst naar verwachting mogelijk om op meer aandoeningen te screenen en bestaande screeningen te optimaliseren. Belangrijk aandachtspunt hierbij is dat de screening moet blijven voldoen aan de screeningscriteria en de voor- en nadelen goed gewogen moeten worden. Bovendien zullen de ontwikkelingen niet alleen voor de hielprikscreening ingrijpend zijn, maar ook voor screening voor of tijdens de zwangerschap. Voor een aantal aandoeningen is een verschuiving van neonataal screenen naar prenataal of preconceptioneel screenen denkbaar.⁴

Er is nog veel aanvullend wetenschappelijk onderzoek nodig om de inzet van (brede) DNA-testen in de hielprikscreening te vergroten. Dit vereist intensieve samenwerking tussen specialisten uit diagnostiek en screening uit binnen- en buitenland. Om de hoge kwaliteit van de hielprikscreening te blijven waarborgen, is het belangrijk kansen te benutten, zodat ieder kind de best mogelijke screening krijgt aangeboden.

Op welke manier DNA-testen een rol krijgen in de hielprikscreening van de toekomst is nog onzeker. Mogelijke veranderingen in het programma zullen alleen in nauwe samenwerking met alle belanghebbenden gerealiseerd kunnen worden.



⁴ [Gezondheidsraad 2015 Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen](#), hoofdstuk 10.5

- Inhoud
- Leeswijzer
- Achtergrond
- Hielprikscreening
- Screeningscriteria
- Filteren op hoog risico
- Screening versus diagnostiek
- Testmethoden in de hielprikscreening
- Het ontstaan van aandoeningen
- Soorten DNA-technieken
- Informatie uit DNA-technieken
- Kansen van DNA-technologie
- Beperkingen van DNA-technologie
- Kansen vergroten
- Toekomstverwachtingen op korte termijn
- Toekomstverwachtingen op lange termijn
- Begrippenlijst**

Begrippenlijst

Voor meer detail uitleg over DNA en DNA-technieken wordt verwezen naar de websites van het [Erfocentrum](#) en [Arts en Genetica](#).

Test en testmethode – De term test wordt gebruikt voor één test die DNA of een molecuul onderzoekt. De term testmethode wordt gebruikt voor de combinatie van testen die samen worden gebruikt voor het opsporen van een hielprikaandoening. Een testmethode is soms één test maar steeds vaker is er sprake van meerdere testen.

Technologie en techniek – De term technologie wordt gebruikt voor het brede veld van waaruit technieken worden ontwikkeld. Technieken zijn de basis voor specifieke testen.

Biochemische technieken – Systemen om moleculen in het bloed of ander lichaamsmateriaal te onderzoeken.

DNA-technieken – Systemen om DNA in het bloed of ander lichaamsmateriaal te onderzoeken.

Gen – Een stuk DNA dat codeert voor een eiwit.

Genoom – De complete genetische samenstelling van een organisme, alle bouwstenen (nucleotiden) van het DNA.

Exon – Een stuk coderend DNA dat is gelegen in een gen. Een gen bestaat meestal uit meerdere exonen. Tussen de exonen liggen de intronen.

Exoom – Het exoom beslaat uit de exonen van alle genen. Dit beschrijft het volledige eiwitcoderende gedeelte van het genoom en omvat 1-2% van het totale DNA van de mens.

Intron – Een stuk niet-coderend DNA dat is gelegen in een gen.

Nucleotiden – De bouwstenen van het DNA, Adenosine (A), Guanine (G), Cytosine (C) en Thymin (T).

TREC – T-cell receptor excision circles (TRECs) zijn DNA-fragmenten die als bijproduct gevormd worden tijdens de aanleg van belangrijke afweercellen (T-cellen).

Sequencen – Het bepalen van de nucleotiden van een stuk DNA.

Filter – Softwarematig filteren van DNA-informatie waardoor alleen vooraf geselecteerde varianten zichtbaar zijn.

WGS – Bij whole genome sequencing (WGS) wordt naar alle bouwstenen van het DNA gekeken.

WES – Bij whole exome sequencing (WES) wordt alleen naar de exonen van alle genen gekeken, de tussenliggende delen van het DNA (intronen) worden niet onderzocht.

WGA – Bij Whole genome analysis (WGA) worden de resultaten van WGS, alle bouwstenen van het DNA, geanalyseerd.

WEA – Bij Whole exome analysis (WEA) worden de resultaten van WES, alle bouwstenen van het exoom, geanalyseerd. WEA kan ook plaatsvinden na WGS.

DNA-panel – Een gerichte selectie van bekende DNA-varianten.

SCID – Severe Combined Immune Deficiency (SCID) is een groep van erfelijke aandoeningen waarbij de afweer ernstig verstoord is.

Taaismijziekte – Erfelijke ziekte waarbij op diverse plaatsen in het lichaam dikker en taaier slijm wordt aangemaakt dan normaal. Dit dikke en taaie slijm zorgt voor problemen in de longen en de darmen.

Late onset aandoening – Een aandoening die pas op latere leeftijd tot uiting komt. Dit in tegenstelling tot early onset aandoeningen die op vroegere leeftijd tot uiting komen.

- Inhoud
- Leeswijzer
- Achtergrond
- Hielprikscreening
- Screeningscriteria
- Filteren op hoog risico
- Screening versus diagnostiek
- Testmethoden in de hielprikscreening
- Het ontstaan van aandoeningen
- Soorten DNA-technieken
- Informatie uit DNA-technieken
- Kansen van DNA-technologie
- Beperkingen van DNA-technologie
- Kansen vergroten
- Toekomstverwachtingen op korte termijn
- Toekomstverwachtingen op lange termijn
- Begrippenlijst



Reacties en vragen

Voor reactie en vragen kunt u contact opnemen met het RIVM - Centrum voor Bevolkingsonderzoek via cvb@rivm.nl.

Voor meer informatie over erfelijkheid, DNA en DNA-testen verwijzen we u graag naar:

[Arts en Genetica](#)

[Erfocentrum](#)

Meer informatie kunt u vinden op: <https://www.rivm.nl/hielprik-voor-professionals>

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

Het RIVM besteedt uiterste zorg aan actuele, toegankelijke, correcte en complete informatie. Aan de inhoud kunnen echter geen rechten worden ontleend. RIVM.

De zorg voor morgen begint vandaag

