



ONderzoek TIjdige diagnose MEtabole ziekten

Samenvatting

Metabole ziekten -ook wel stofwisselingsziekten genoemd- staan in de top 3 doodsoorzaken van kinderen. In Nederland alleen zijn er op dit moment meer dan 10.000 gezinnen met één of meerdere kinderen met een metabole ziekte. Het stellen van een tijdige diagnose is van levensbelang om tijdig een effectieve behandeling te kunnen starten: hoe vroeger de diagnose wordt gesteld, hoe meer succes de behandeling zal hebben. Het ONTIME-project zet alles op alles om dit te realiseren.

Screening via de hielprik identificeert slechts 1% van de metabole ziekten. En dat terwijl een vroege diagnose en behandeling onherstelbare schade en aftakeling kunnen voorkomen. Een aanvullend vroegdiagnostiek-traject is daarom nodig. Op het consultatiebureau (centrum voor jeugd van 0 tot 4 jaar), waar de gezondheid, groei en ontwikkeling van elk kind in Nederland gevolgd wordt, kunnen jeugdartsen problemen signaleren en doorverwijzen bij een vermoeden van een metabole ziekte. Vroege symptomen zijn echter vaak aspecifiek en jeugdartsen hebben daarom weinig mogelijkheden om hierop te handelen. Nieuwe, laagdrempelig beschikbare, laboratoriumtechnieken kunnen nu hierin ondersteunen en ook bij aspecifieke klachten een metabole ziekte snel aantonen of uitsluiten.

De nieuwe laboratoriumtechnieken maken gebruik van een gemeenschappelijk kenmerk van alle ruim 1.800 metabole ziekten: er gaat iets fout in de aanmaak, transport of afbraak van stoffen betrokken bij de stofwisseling van het lichaam. Deze fouten laten subtiele sporen na in bloed of urine, die met zogenaamde omics-technieken (genomics voor DNA en metabolomics voor stoffen in lichaamsvloeistoffen) kunnen worden aangetoond. Deze technieken worden momenteel alleen in specialistische laboratoria toegepast en zijn voor veel patiënten nog onbereikbaar.

ONTIME zet in op een versterkte bewustwording, opleiding, kennisdeling en een gestandaardiseerde verwijzroute vanuit de Jeugdgezondheidszorg naar kinderartsen en metabole laboratoria, om kinderen met een metabole ziekte ONTIME te diagnosticeren en behandelen. Het ONTIME-project wordt uitgevoerd door United for Metabolic Diseases (UMD, www.umd.nl), een uniek consortium van alle universitaire metabole onderzoekscentra, expertisecentra en patiëntenverenigingen in Nederland. Dit doen zij in samenwerking met jeugdartsen en zorgverwijzers.

1. Missie, visie, doelstellingen

Het UMD-consortium committeert zich met het ONTIME-project aan een overkoepelende ambitie, verwoord door de ONTIME-missie, visie en projectdoelstelling.

Missie: Elk kind met een metabole ziekte verdient vroegtijdige (h)erkenning en een zo gezond mogelijk leven.

Visie: Binnen 5 jaar is vroegdiagnostiek, of uitzicht op de mogelijkheden daarvan, mogelijk voor alle kinderen met een metabole ziekte.

Doelstelling: Een revolutie bewerkstelligen in metabole vroegdiagnostiek, door het versterken van bewustwording, kennisdeling, educatie en organisatie rondom vroege indicatoren die duiden op een metabole ziekte.

Het ONTIME-project sluit naadloos aan bij de nationale metabole kennisagenda, die is opgesteld door UMD-zorgprofessionals en onderzoekers in samenwerking met patiënten, ouders en verzorgers, en patiëntenverenigingen¹. Namelijk: "Kunnen we de diagnostiek, therapie, en follow-up van erfelijke metabole ziekten verbeteren door integratie van DNA-, RNA- en Omics technieken?". Via een programma voor deze ziekten bij de jeugdgezondheidszorg (consultatiebureaus) is het mogelijk om vroeg in het leven de diagnose van deze ziekten te stellen. Een grootschalige pilotstudie is nodig om dit programma zorgvuldig op te zetten en duurzaam te implementeren. Dit is exact wat het ONTIME-project beoogt.

2. De huidige situatie

Maartjes dochter is een huilbaby die nauwelijks slaapt. Voor Maartje geeft haar kindje dusdanige signalen van ongemak af, dat ze zich zorgen maakt dat haar dochter mogelijk ziek is. Eerst wordt Maartje een aantal keren gerustgesteld. Er zijn alleen specifieke klachten en ieder kind ontwikkelt zich op eigen wijze. Uiteindelijk wordt haar dochter verwezen vanwege een aanhoudend probleem met de ontlasting. In het ziekenhuis worden onderzoeken ingezet naar koemelk-eiwitallergie, maar wordt ook de boodschap gegeven dat ze "moet accepteren dat ze een gezond kind heeft". Op de leeftijd van zes maanden wordt ze terugverwezen naar het consultatiebureau.

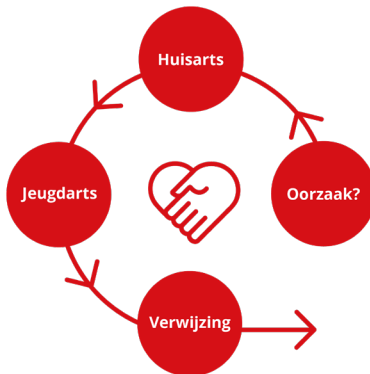
Acht maanden later wordt op het consultatiebureau opnieuw opgemerkt dat dochter vertraagd motorisch ontwikkelt en niet goed groeit. Maartje gaat zelf op internet zoeken naar een mogelijke diagnose. Zo komt ze op het spoor van metabole ziekten. Na een nieuwe verwijzing naar een UMC wordt een metabole ziekte vastgesteld door de kinderarts en bevestigd met laboratoriumonderzoek. Voor deze ziekte bestaat een behandeling die de ziekte kan remmen en daarmee ernstige klachten kan voorkomen. Maar in de voorbije maanden is al schade opgetreden, waardoor ze verstandelijk en lichamelijk beperkt is. Eerdere diagnose en behandeling had deze schade kunnen voorkomen.

¹ https://www.unitedformetabolicdiseases.nl/resources/Kennisagenda_digitaal.pdf

3. De ONTIME-belofte

Maartje vertelt op het consultatiebureau dat ze het nauwelijks redt met een baby die constant huilt en dat ze zich zorgen maakt. De jeugdarts is zich ervan bewust dat zeldzame ziekten vaak beginnen met aspecifieke klachten. Door recente nascholing weet de jeugdarts dat een niet-pluis gevoel van ouders in combinatie met een aantal aanwezige risicofactoren kan duiden op een zeldzame ziekte. Ook werd verteld over nieuwe laboratoriumtechnieken waarin een vermoeden van metabole ziekte bevestigd kan worden door sporen die de ziekten achterlaten in bloed of urine. De jeugdarts weet nu naar welke kinderarts verwezen moet worden en benoemt het risico op een zeldzame aandoening in de verwijsbrief. De kans dat het om een metabole ziekte gaat is niet heel groot, maar door dit snel te controleren kunnen honderd kinderen per jaar eerder worden gediagnosticeerd en mogelijk behandeld. Door deze vroege signalering wordt de metabole ziekte vijf maanden na de geboorte vastgesteld. Daardoor kan de dochter van Maartje eerder behandeld worden en heeft ze een betere kans op een goede levenskwaliteit zonder verstandelijke beperking. Maartjes gezin wordt bovendien een allesomvattende zoektocht bespaard, waardoor er tijd overblijft voor werk, zelfzorg en zorg voor overige gezinsleden. Iedere dag waarop er eerder wordt gediagnosticeerd levert dus ook maatschappelijke winst op.

A Huidige diagnostiektraject



Figuur 1A

B ONTIME vroegdiagnostiek.



Figuur 1B

Figuur 1. A. In de huidige situatie is er (buiten de hulprik) geen eenduidige routekaart om kinderen met een metabole ziekte vroegtijdig op te sporen. **B.** ONTIME beoogt een gestandaardiseerd proces waarin de jeugdarts bij specifieke factoren (**stap 1**) doorverwijst naar een (metabool) kinderarts voor een DNA-test (**stap 2**) en indien nodig een aanvullende metabolomics test (**stap 3**) om een kind met een metabole ziekte tot twee jaar eerder te kunnen diagnosticeren. Hiermee wordt een trechter gecreëerd, waarmee een grote groep kinderen tijdig en kosteneffectief kan worden onderzocht op een metabole ziekte. Hiermee krijgen ze een gezondere toekomst (**stap 4**).

4. De noodzaak van een tijdige diagnose

Bovenstaande casus laat de urgentie van een tijdige diagnose zien. De hielprik screening kan vlak na de geboorte 18 verschillende metabole ziekten opsporen, nog voordat kinderen de ziekteverschijnselen vertonen. Dit kan grote schade door een uitgestelde behandeling voorkomen. Het hielprikprogramma is dus een groot succes. Waarom dan niet de hielprik uitbreiden met alle bekende metabole ziekten? Dit is om twee redenen onmogelijk.

Ten eerste wordt de hielprik beperkt tot ziekten waarbij zo goed als alle schade wordt voorkomen door te diagnosticeren en behandelen nog vóór de eerste ziekteverschijnselen optreden. Helaas is dat voor veel metabole ziekten (nog) niet het geval. Maar een snelle diagnose ná het optreden van de eerste symptomen kan wel vroegtijdig overlijden of ernstige beperkingen voorkomen en daarmee de kwaliteit van leven enorm verbeteren. Om nog maar niet te spreken over het voorkomen van ongerustheid in het gezin en het veelvuldig consulteren van zorgverleners zonder dat er een oorzaak voor de klachten wordt gevonden.

Ten tweede werkt de hielprik met een heel gerichte test om bepaalde afwijkingen in stoffen aan te tonen, die uniek is voor de desbetreffende ziekte.

Een dergelijke specifieke en gevoelige test is er niet voor alle metabole ziekten. Het is wel mogelijk om op basis van gezondheidsklachten gericht te gaan zoeken. Een diagnose is voor ieder kind en gezin van levensbelang. Niet alleen voor toegang tot de juiste zorg, maar ook voor goede informatie over het verwachte ziekteverloop en de kans dat eventuele volgende kinderen de ziekte krijgen, zodat het gezin hierop kan anticiperen. Elke dag, week, of maand uitstel tot de juiste diagnose is letterlijk van levensbelang. Een kind met een metabole ziekte loopt vaak een ontwikkelingsachterstand op gedurende de jeugd of kan ernstig beschadigd raken als niet de juiste behandeling, voedingsrichtlijnen, supplementen of leefregels gevolgd worden. Hoe eerder de ziekte wordt herkend, hoe groter de kans dat de achteruitgang vertraagd of gestopt kan worden. En als de ziekte alsnog onvoldoende behandeld kan worden, geeft een tijdige diagnose de ouders in ieder geval de kans om te anticiperen op een volgend kind met mogelijk diezelfde ziekte. Het ontbreekt nu echter op de juiste plaats en het juiste moment aan bewustwording, kennis en middelen om deze levensbedreigende en ontwrichtende ziekten tijdig op te sporen. Daarom adviseert de Gezondheidsraad om de hielprik niet uit te breiden, maar in te zetten op versterking van vroegsignalering in de eerste lijn². Dat is precies wat deze aanvraag beoogt.

² <https://www.gezondheidsraad.nl> › 2021/12/14

5. Wat is nodig voor een tijdige diagnose?

Het UMD-consortium heeft op basis van onderzoek, de medische literatuur en praktijkervaring een lijst met barrières opgesteld die voornamelijk een goede vroegdiagnostiek belemmeren. Het verwezenlijken van vroegdiagnostiek vereist dus het wegnemen van deze barrières. Onderstaande pijlers behandelen de belangrijkste barrières.

Pijler 1. Bewustwording.

Metabole ziekten zijn divers en relatief onbekend. Deze zeldzame oorzaken van veelvoorkomende klachten worden nog onvoldoende (h)erkend en kunnen leiden tot diagnosevertraging en gebrek aan adequate ondersteuning voor ouders en kind. Daarnaast weten eerstelijnsartsen (jeugdarts en huisarts) én ouders vaak niet wat al mogelijk is aan diagnostiek voor een vroege herkenning van deze zeldzame ziekten.

Pijler 2. Kennisdeling.

De jeugdgezondheidszorg (JGZ) heeft een brede, maatschappelijke blik op de ontwikkeling van kinderen. Toch ontbreekt het nog aan kennis om in een vroeg stadium de factoren te herkennen die wijzen op een metabole of andere zeldzame ziekte. Dit komt mede door gebrek aan digitale tools om data en kennis over zeldzamere ziektebeelden te delen. Voor enkele individuele zeldzame ziekten zijn dergelijke tools al ontwikkeld, maar voor een grotere groep metabole ziekten ontbreekt dit nog. Wel is er al een e-learning tool voor het herkennen van het risico op een metabole ziekte, die echter geoptimaliseerd en gemoderniseerd moet worden.

Pijler 3. Biomarkers.

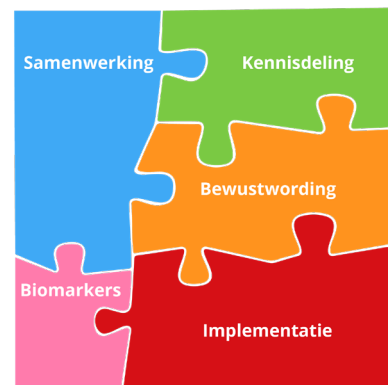
Wanneer vroege symptomen worden herkend, zijn ze meestal te specifiek of te divers om een alarmsignaal voor een specifieke metabole ziekte af te geven. Er zijn op basis van het klinisch “niet plus gevoel” aanvullende indicatoren nodig voor een krachtiger alarmsignaal. Hiervoor zijn urine- en bloedtesten voorhanden (biomarktesten). Deze worden nu pas laat in het diagnostisch proces gebruikt. De uitdaging is om te bepalen voor welke kinderen welke testen noodzakelijk zijn.

Pijler 4. Implementatie.

Wanneer duidelijk is wie in aanmerking moet komen voor deze biomarktesten is er nog een organisatorisch probleem. Deze biomarktesten worden nu zeer beperkt uitgevoerd in enkele, gespecialiseerde laboratoria. De testen moeten dus laagdrempeliger en toegankelijker worden gemaakt.

Pijler 5. Samenwerking.

De ontwikkeling en implementatie van bovenstaande pijlers vergt een nauwe samenwerking tussen ouders of verzorgers van kinderen met een metabole ziekte, eerstelijnszorg en specialistische zorg, laboratoria en zorgverzekeraars.



Figuur 2. De 5 interactieve pijlers van ONTIME

6. Projectplan

De ONTIME-aanpak richt zich op de Jeugdgezondheidszorg, waaronder de jeugdartsen op het consultatiebureau (CB). Het CB is de plek waar preventieve gezondheidszorg plaatsvindt en waar al in een heel vroeg stadium afwijkingen bij kinderen worden opgemerkt. Deze professionals dienen goed geïnformeerd te zijn over de vroege uitingen van metabole ziekten, waarbij zogenaamde “red flags” en specifieke factoren herkend worden, zodat er tijdig verwezen kan worden voor laboratoriumonderzoek. Om de laboratoriumuitslagen goed te interpreteren en een behandeltraject in te zetten zijn de UMD-laboratoriumexperts en gespecialiseerde kinderartsen cruciaal. Deze lijn moet goed ‘bereikbaar’ worden in samenwerking en overleg met de eerste- en tweedelijnszorg. Om dit te bereiken, sluit het ONTIME-projectplan naadloos aan op de bovengenoemde pijlers. Door de problemen binnen elk van deze pijlers in samenhang op te lossen, komt vroegdiagnostiek voor kinderen met een metabole ziekte binnen handbereik. Deze pijlers worden hieronder nader uitgewerkt.

Pijler 1. Bewustwording.

Taak 1.1 Digitale tools (health apps, e-learnings) optimaliseren en combineren om de communicatie tussen ouders/verzorgers, 1e, 2e en 3e lijnszorg waar nodig te faciliteren en te verbeteren.

Taak 1.2 Het opzetten en implementeren van vroegdiagnostiek educatieprogramma's voor 1e en 2e lijnszorg, waaronder een e-learning en regio-tours voor nascholing.

Resultaten:

1.1 Interactieve ONTIME Projectwebsite (publiek)

1.2 Beveiligd metabool communicatieplatform voor vroegdiagnostiek

1.3 Educatieprogramma's

1.4 Wetenschappelijke, digitale, en overige publicaties over het belang en de uitdagingen van vroeg-signalering.

Pijler 2. Kennisdeling.

Taak 2.1 De uitwisseling van klinische en laboratoriumgegevens tussen 1e, 2e en 3e lijnszorg stroomlijnen, eventueel met behulp van een beveiligd communicatieplatform.

Het ONTIME-verwijsproces moet zo efficiënt mogelijk zijn, omdat de vroege risicofactoren voor metabole ziekten gelden voor het gros van de 8000 kinderen met een zeldzame genetische ziekte die jaarlijks in Nederland worden geboren. We sluiten daarom aan op de bestaande ICT-infrastructuur. Op dit moment wordt ZorgDomein primair gebruikt voor verwijzingen. Hierin wordt een ONTIME-verwijsstructuur ingericht. De bij de hielprik gebruikte 'DDRMD' database wordt uitgebreid voor de registratie van de ONTIME-gegevens. Na afronding van het ONTIME-onderzoek moeten ouders, de verwijzer en de betrokken kinderarts bericht krijgen over de resultaten, inclusief de beperkingen van het ONTIME-onderzoek en de redenen voor verdere doorverwijzing.

Taak 2.2 Kennisdeling over vroege (klinische) alarmsignalen en factoren die binnen de eerstelijnszorg het risico op de aanwezigheid van een metabole ziekte of andere zeldzame ziekte aangeven en aanleiding zijn voor doorverwijzing t.b.v. additioneel labonderzoek.

Resultaten:

2.1 ONTIME verwijfsstructuur binnen het bestaande ZorgDomein. Uitbreiding DDRDM voor ONTIME-registratie.

2.2 Doorverwijsprofiel (beslisboom) om op basis van specifieke klachten door te verwijzen voor aanvullende biomarkertesten.

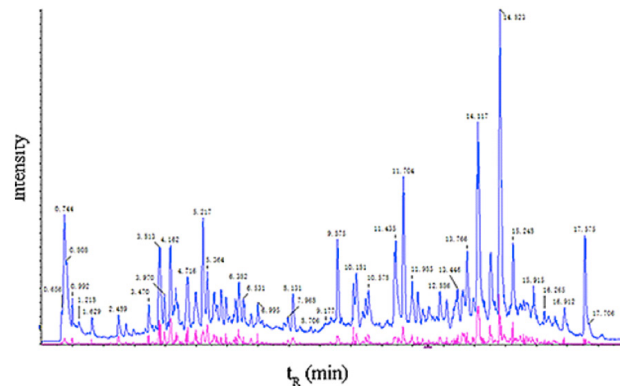
Pijler 3. Biomarkers.

Taak 3.1 Uitvoer van laboratoriumscreening van deze groep kinderen binnen de reguliere metabole en genetische diagnostiek (logistiek en rapportage).

Taak 3.2 Introductie van nieuwe DNA en metabolomics technieken om in bloed en urine 1. Biomarkers te vinden voor bekende en nieuwe/onbekende aandoeningen en 2. verder optimaliseren van metabolomics technieken voor vroegdiagnostiek

(zie figuur 3 voor een metabolomics screen).

Taak 3.3 Toegevoegde waarde van deze biomarkers of biomarkercombinaties bepalen voor de vroegdetectie van metabole ziekten bij kinderen met eerste klinische symptomen.



Figuur 3 Voorbeeld van een metabolomics screen: analyse van stofwisselingsproducten (metaboliëten) in een monster'

Resultaten:

3.1 Eerdere diagnose op basis van vroegdiagnostiek.

3.2 Betere diagnostiek door ontwikkeling van verbeterde metabolomics technieken en integratie met DNA-technieken.

Pijler 4. Implementatie.

Taak 4.1 Inventarisatie van klinische, ethische en maatschappelijke aspecten, om doorverwijzing vanuit de jeugdarts en inzet van laboratorium screening mogelijk te maken. Dit gaat volgens protocollen afgestemd met o.a. de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en de Nederlandse Vereniging voor Klinisch Genetica (NVKG). Verkenning van de kosten en baten van een bredere toegang tot metabool onderzoek.

Taak 4.2 Plan voor het breed en laagdrempelig toegankelijk maken van de laboratorium screening, d.m.v. samenwerking met externe partijen zoals JGZ, VWS, RIVM, zorgverzekeraars, informatieanalisten, klinische experts en beroepsverenigingen.

Resultaten:

4.1 Inventarisatie voor verantwoord en betaalbaar gebruik van de laboratorium screening bij het opsporen van metabole ziekten.

4.2 Opstellen en opstarten van een traject voor de opname van metabolomics technieken in de verzekerde basiszorg en zicht op de opbrengsten qua gezondheidswinst voor kinderen die eerder worden gediagnosticeerd versus de kosten van de diagnostiek.

Pijler 5. Samenwerking.

Taak 5.1 Projectmanagement: financiële en inhoudelijke coördinatie, en interne afstemming tussen UMD projectleden d.m.v. frequente onlineprojectmeetings.

Taak 5.2 Stakeholdermanagement: externe afstemming met JGZ, VWS, RIVM, zorgverzekeraars, informatieanalisten, klinische experts en beroepsverenigingen, zoals de NVK. Daarnaast wordt samen gewerkt met professionals van andere zeldzame erfelijke ziekten, omdat vroege aanwijzingen voor metabole ziekten ook kunnen duiden op een andere zeldzame ziekte.

Resultaten:

5.1. Periodieke financiële en inhoudelijke voortgangsrapportages naar het Metakids bestuur voor voortgangsmonitoring.

5.2 Vroegdiagnostiek UMD netwerk met aangesloten ONTIME-vroegdiagnostiek experts en belanghebbenden.

7. Innovativiteit en haalbaarheid

Het ONTIME-project is zowel innovatief als haalbaar. Daarmee levert het een grote impact op voor iedereen die met metabole ziekten te maken heeft of krijgt. Deze combinatie van innovatie en haalbaarheid wordt hieronder toegelicht.

Innovatie

ONTIME voorziet in een grootschalige innovatie waarbij alle partijen rondom metabole ziekten samenwerken om nieuwe inzichten, kennisdelingsinfrastructuur, laboratorium screening, en 'best practices' te combineren, testen en implementeren voor een revolutie in de vroegdiagnostiek van kinderen met een metabole ziekte.

Haalbaarheid

De volgende aspecten dragen bij aan de haalbaarheid van het project.

✓ **Breed draagvlak.** ONTIME is geënt op een breed gedragen UMD metabole Kennisagenda opgesteld door onderzoekers, artsen en patiënten en gezinnen.

✓ **Sterk, landelijk team.** ONTIME wordt uitgevoerd door het UMD, een krachtig en bewezen nationaal samenwerkingsverband van metabole specialisten en patiëntvertegenwoordigers in Nederland. Binnen het UMD zijn alle benodigde disciplines en patiënten verenigd, en wordt intensief samengewerkt met de benodigde partners.

✓ **Bewezen strategie.** ONTIME bouwt voort op bewezen kennis, netwerken en technologie.

✓ **Synergistische aanpak.** ONTIME zet in op een parallelle aanpak met verschillende pijlers rondom vroegdiagnostiek die elkaar onderling versterken. Hierdoor zijn de risico's in het project relatief beperkt en goed te mitigeren: mochten de resultaten van een pijler onverwacht tegenvallen, dan kunnen deze gecompenseerd worden door krachtigere inzet op en/of betere resultaten van de overige pijlers. Bovendien is het projectplan zo opgesteld dat het werk in de pijlers grotendeels gelijktijdig kan worden

uitgevoerd. Mocht het werk binnen een pijler vertraging opleveren, dan heeft dat slechts beperkte consequenties voor de uitvoer van de andere pijlers.

Risicomitigatie

Zoals elk innovatief project, kent ook ONTIME enkele risico's die een succesvolle uitvoer van het project kunnen bemoeilijken. Deze risico's en oplossingsstrategieën (mitigerende maatregelen) worden in onderstaande tabel belicht.

Pijlers	Belangrijkste risico's.	Mitigerende maatregelen
1, 2	Zeldzaamheid van metabole ziekten en beperkte tijd van eerstelijnsartsen bemoeilijkt effectiviteit van educatieprogramma's.	Het educatieprogramma is onderdeel van een brede landelijke UMD-campagne, waar alle ONTIME leden aan bijdragen. Educatiemateriaal is laagdrempelig, digitaal en visueel, zoals een UMD ONTIME (web)app met toegang tot protocollen en een risicokaart waarop 'verdachte' kenmerken en klachten worden weergegeven. Deze kaart, die zowel via de app als in hard-copy beschikbaar is, wordt ook verspreid in wachtruimtes en meegegeven aan ouders/verzorgers, zodat ook ouders kunnen bijdragen aan een vroege signalering. Daarnaast kunnen zorgverleners aansluiten bij programma's voor andere zeldzame ziekten, om zodoende de bewustwording voor zeldzame erfelijke ziekten in het algemeen te bevorderen.
2,3	Geen eenduidigheid over verwijscriteria (stap 1) voor aanvullend onderzoek	Zoals in hoofdstuk 3 wordt toegelicht, past ONTIME een trechterprocedure toe: een stapsgewijs traject met specifieke factoren voor opschaling naar de volgende stap (zie figuur 1). Op basis van de gevonden resultaten zal met terugwerkende kracht bekeken worden of een aanscherping of versoepeling van de ingangscriteria voor stap 1, 2 of 3 nodig is voor een kosteneffectief vroegdiagnostiek traject.
4, 5	Duurzame implementatie van ONTIME staat of valt met een goede samenwerking en adequate financiering binnen het zorgproces.	Op basis van bovenstaande trechter, kunnen de samenwerkingspartijen in het UMD-consortium de ingangscriteria aanscherpen om de kosten-baten balans te optimaliseren, waardoor de vroegdiagnostiek opgenomen kan gaan worden in de basiszorg.

8. Impact

Het ONTIME-project wordt met en voor belangrijke doelgroepen door het UMD uitgevoerd. Al deze doelgroepen hebben op de korte en lange termijn baat bij de uitkomsten van het ONTIME-project.

- ✓ **Kinderen:** Binnen het ONTIME-project gaan naar schatting ongeveer 1000 kinderen met het vermoeden van een metabole ziekte tijdig een diagnostisch traject in. Als het ONTIME-project succesvol is, zullen de resultaten aanleiding geven tot een blijvend vroegdiagnostiektraject, gefinancierd vanuit de verzekerde basiszorg. Deze kinderen krijgen minder belasting door verkeerde diagnoses/ behandelingen, en vroegere, op maat gesneden interventies, waardoor hun kwaliteit van leven wordt verhoogd en mogelijk levens worden gered.
- ✓ **Ouders/verzorgers:** Voor ouders/verzorgers betekent vroege (h)erkenning van een kind met een metabole ziekte, minder knagende onzekerheid rondom de diagnose en prognose van een kind, tijdige anticipatie op zorgbehoeften, prognose en mogelijke behandelingen en betere behandeluitkomsten.
- ✓ **Eerstelijns artsen en specialisten:** Er komt kennis en toegang tot testen om de vroegdiagnostiek van metabole kinderen te faciliteren en te verbeteren. De kennis van de eerstelijnszorg in Nederland over het vaststellen van metabole ziekten wordt in een relatief korte periode aanzienlijk vergroot. Bovendien krijgt de samenwerking met en tussen de gespecialiseerde kinderartsen en de Universitaire Metabole Centra in Nederland een boost.
- ✓ **Beleidsmakers, verzekeraars en algemene publiek:** Meer bewustwording rondom metabole ziekten, bewezen technieken om ziekten tijdiger op te sporen en te behandelen, waardoor patiënten volwaardiger kunnen meedoen in de maatschappij en onnodige maatschappelijke kosten voorkomen kunnen worden.
- ✓ **Onderzoekers en zorgprofessionals:** nieuwe inzichten in vroege verschijnselen van kinderen met een metabole ziekte. Dit levert aanknopingspunten voor de ontwikkeling van nieuwe, vroegtijdige behandelingen die op hun beurt weer door kinderartsen in de zorg geïmplementeerd worden.

Hoe wordt de ONTIME-screeningsprocedure na afloop van het project geborgd binnen de huidige structuren van het zorglandschap?

Het ONTIME-project geeft inzicht in hoe vroegdiagnostiek in de praktijk kan worden geïmplementeerd. Voor een duurzame implementatie dient de vroegdiagnostiek onafhankelijk van de Nationale Postcode Loterij-financiering te worden doorgezet. De screeningsmethode moet dus kosteneffectief zijn. Dat wil zeggen dat de baten om kinderen met een metabole ziekte vroegtijdig op te sporen, de kosten overstijgen. Dat is een vereiste om de vroegdiagnostiek op te nemen in het basispakket voor verzekerde zorg. Omdat de levenslange kosten voor een kind met ernstige invaliditeit als gevolg van een metabole ziekte enorm zijn, valt een dergelijke kosten-baten analyse al snel gunstig uit.

Binnen het ONTIME-project is daarom binnen het UMD veel aandacht voor een pragmatische kosten-baten analyse. ONTIME doet dit door middel van een trechterprocedure, zoals vermeld in figuur 1. Door de ingangscriteria voor elke stap nauwkeurig vast te stellen -en achteraf bij te stellen waar

nodig- kan het vroegdiagnostiektraject zo (kosten)effectief mogelijk worden ingezet. Hiertoe zal het UMD-consortium al tijdens het project in gesprek gaan met onder anderen de Nederlandse Zorgautoriteit en zorgverzekeraars in Nederland. Dit traject wordt nauw afgestemd met UMCs en beroepsverenigingen. Bovendien zal het ONTIME-project een sterke basis opleveren voor vervolgfianciering. De ONTIME-lobby en de grotere bewustwording rondom metabole ziekten bij de jeugdartsen zet metabole ziekten sterker op de kaart in Nederland. Daarnaast zijn de verkregen data in stap 1, 2 en 3 van de trechter goud waard voor onderzoekers en artsen om de vroegdiagnostiek verder te verfijnen, nog effectiever te maken en nieuwe behandelingen mogelijk te maken. Daarmee kunnen kansrijke beurzen aangevraagd worden, zowel binnen Nederland (NWO, ZonMw) als daarbuiten (het Europese 'Horizon Europe' innovatieprogramma). De financiering door de Nationale Postcode Loterij heeft dus een hefboomfunctie voor het genereren van vervolgfianciering om ONTIME verder te verfijnen en op te schalen.

9. Consortium

Het ONTIME-project beslaat alle disciplines en geografische gebieden in Nederland. Hierdoor is een krachtige uitvoer van het project en brede implementatie van verkregen resultaten geborgd. UMD is uitvoerend en werkt hierbij nauw samen met de volgende partijen:

- AJN Jeugdartsen Nederland
- Commissie Zorg voor Zeldzaam (CZvZ)
- Patiëntenverenigingen Metabole Ziekten in Nederland (o.a. VKS, GVN, PKU)
- Patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen (VSOP)
- MetaPACT (samenwerking en krachtenbundeling voor gezonde(re) toekomst kinderen met een metabole ziekte)
- Zorgdomein IT (ZD) voor een efficiënte en geautomatiseerde doorverwijzing tussen eerste, tweede en derdelijnszorg)
- Metabole laboratoria in de zes Universitair Medische Centra die zijn aangesloten bij het UMD

10. Begroting

De begroting weerspiegelt de nauwe samenwerking tussen UMD -met onder anderen de tweede- en derdelijns onderzoekers en kinderartsen- en de AJN, de wetenschappelijke beroepsvereniging van de eerstelijns jeugdartsen. Een eerstelijns coördinator zal vanuit de AJN met name focussen op de jeugdartsen, de communicatie en educatie (pijler 1,2,5) terwijl een tweedelijns coördinator (arts-onderzoeker) vanuit het UMD zal focussen op de kinderartsen, de laboratoriumonderzoekers en de biomarkertesten (pijler 3-5). Door de 1,2 miljoen euro begroting is er voldoende Metabolomics Laboratorium capaciteit (€ 333.068) om alle doorverwezen kinderen tijdig te kunnen testen.