

Opinioni pubbliche sullo screening neonatale per la malattia di Pompe, patologia ad ampio spettro di fenotipi

Stephanie Shifra Weinreich,Aff1 Aff2 Aff6

Corresponding Affiliation: Aff6

Email: s.weinreich@vumc.nl

Tessel Rigter,Aff2

Email: t.rigter@vumc.nl

Carla Geertruida van El,Aff2

Email: cg.vanel@vumc.nl

Wybo Jan Dondorp,Aff3

Email: w.dondorp@maastrichtuniversity.nl

Pieter Johannes Kostense,Aff4

Email: pj.kostense@vumc.nl

Ans T van der Ploeg,Aff5

Email: a.vanderploeg@erasmusmc.nl

Arnold JJ Reuser,Aff1

Email: a.reuser@erasmusmc.nl

Martina Cornelia Cornel,Aff2

Email: mc.cornel@vumc.nl

Marloes Louise Catharina Hagemans,Aff5

Email: mlc_hagemans@yahoo.com

Aff1 Department of Clinical Genetics and Center for Lysosomal and Metabolic Diseases, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Aff2 Department of Clinical Genetics/EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Aff3 Department of Health, Ethics and Society, Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Research Institutes GROW and CAPHRI, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands

Aff4 Department of Epidemiology and Biostatistics, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Aff5 Department of Pediatrics, Division of Metabolic Diseases and Genetics and Center for Lysosomal and Metabolic Diseases, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Aff6 Department of Clinical Genetics/EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center, Postbox 7057, BS7 H459, Amsterdam 1007 MB, Netherlands

Abstract

Contesto

Lo screening neonatale per la malattia di Pompe è stato introdotto a Taiwan e in alcuni stati degli U.S.A., mentre altri paesi, tra cui alcuni europei, stanno testando o valutando la procedura. Lo screening di primo livello evidenzia sia la malattia di Pompe infantile classica che la forma a insorgenza tardiva, che rappresenta una sfida per i criteri diagnostici attuali. In passato, ancor più che gli esperti, sono stati i gruppi di supporto a incoraggiare l'ampliamento degli screening neonatali, mentre finora non si conosceva il punto di vista pubblico. Questo studio ha lo scopo di valutare le opinioni a favore dello screening neonatale per la malattia di Pompe nel pubblico generale e di confrontarle con quelle raccolte tra (genitori di) pazienti affetti da questa patologia. Lo studio è stato svolto in Olanda, in cui attualmente i neonati non vengono sottoposti obbligatoriamente a screening per la malattia di Pompe.

Metodi

Sono state mandate delle informazioni e un questionario ad un gruppo campione (gruppo neutrale) e ad alcuni (genitori di) pazienti affetti da malattia di Pompe (gruppo pazienti). Sono state poi analizzate le risposte di 555 intervistati del gruppo neutrale e di 58 del gruppo pazienti, che avevano dimostrato comprensione sufficiente.

Risultati

L'87% dei partecipanti del gruppo neutrale e l'88% del gruppo pazienti si sono dichiarati a favore dell'introduzione dello screening (95% CI; -10-7%). I gruppi si sono rivelati simili per quanto riguarda le ragioni morali dello screening e l'accettazione dei falsi positivi, ma il gruppo pazienti ha segnalato un grado di benefici maggiore dal test diagnostico neonatale della forma a insorgenza tardiva della malattia. Un'analisi di regressione multivariata sulla demografia ha confermato che l'approvazione dell'introduzione dello screening è stata indipendente dal fatto di avere un figlio affetto da malattia di Pompe. Inoltre gli intervistati con educazione universitaria, a prescindere dall'aver o meno un figlio affetto, si sono rivelati tendenzialmente più contrari all'introduzione del test, rispetto a quelli con educazione inferiore, OR per approvazione 0.29 (95% CI 0.18 - 0.49, $p < 0.001$).

Conclusioni

Questo studio suggerisce una diffusione piuttosto elevata di opinioni a favore dello screening neonatale della malattia di Pompe, non solo tra chi ha avuto esperienze personali correlate con la malattia ma anche tra la popolazione generale olandese. Lo screening opzionale, fatto sulla base del consenso informato dei genitori, è verosimilmente non realistico e questo sottolinea la necessità di nuove linee guida per promuovere l'introduzione dei test diagnostici per le patologie ad ampio spettro di fenotipi.

Parole chiave

Screening neonatale, Malattia da accumulo di glicogeno di tipo II, Accertamento tecnologico, Biomedica, Politica sanitaria, Partecipazione pubblica

Contesto

Le nuove terapie, così come i metodi di screening multipli e ad alto potenziale, stanno spingendo gli enti governanti a considerare la possibilità di aggiungere nuove patologie ai pannelli di screening neonatale basati sul sangue. Il beneficio del bambino è accettato a livello internazionale come scopo dello screening neonatale [1], tuttavia, ultimamente, si sta discutendo anche dell'importanza delle informazioni genetiche per gli altri membri della famiglia [2] e del valore di una diagnosi predittiva, che non comporti la possibilità (immediata) o la necessità di interventi [3].

Numerose malattie da accumulo lisosomiale, tra cui la malattia di Pompe, sono attualmente prese in considerazione in questo contesto [4]. La malattia di Pompe (MIM ID #232300) è un'insufficienza enzimatica, autosomica recessiva, caratterizzata da mutazioni nel gene che codifica per l'alfa glucosidasi acida (GAA; MIM ID *606800). L'insufficienza dell'attività dell'alfa glucosidasi porta ad un accumulo di glicogeno nelle cellule che provoca un progressivo indebolimento muscolare. La malattia di Pompe è caratterizzata da un ampio spettro geno- e fenotipico. La forma classica infantile, la più severa, ha un'incidenza di circa 1:138000 in Olanda [5]. Si presenta in media verso 1,6 mesi di vita ma viene solitamente diagnosticata tra i 4,5 e i 5,3 mesi [6]. Il decorso naturale della forma infantile classica prevede ipertrofia cardiaca e un progressivo e rapido indebolimento muscolare; se non curato, il bambino difficilmente sopravvive oltre l'anno di vita [7]. Studi svolti nelle fasi pre e post-commercializzazione, mostrano che la terapia di sostituzione enzimatica ha effetti positivi sul cuore e sulla prevenzione dell'indebolimento muscolare, con conseguenze sull'aspettativa di vita, soprattutto nei casi in cui la terapia viene iniziata precocemente. Tuttavia, alcuni bambini affetti dalla forma infantile classica della malattia di Pompe non traggono benefici a lungo termine dalla terapia di sostituzione enzimatica, anche se adottata precocemente. Un fattore predittivo è lo stato CRIM (materiale immunologico cross-reagente), indicatore della produzione o meno di alfa-glucosidasi acida endogena nei pazienti [8,9]. Oltre alla forma classica infantile, esiste una forma più lieve e a più lenta progressione, comunemente chiamata "ad insorgenza tardiva", che colpisce con incidenza di circa 1:57000 [5]. Il termine "ad insorgenza tardiva" verrà utilizzato in questo articolo, tuttavia bisogna specificare che questa forma, caratterizzata da una lenta progressione, può manifestarsi a qualsiasi età, a partire dall'infanzia fino al quinto decennio di vita, spesso con un consistente ritardo tra il manifestarsi dei primi sintomi e la diagnosi [10]. Il cuore non viene colpito ma si manifestano una progressiva debolezza nei muscoli prossimali e problemi respiratori. Molti pazienti diventano dipendenti dalla ventilazione assistita e necessitano di sedia a rotelle. Uno studio di 18 mesi, randomizzato e con controllo, ha mostrato l'effetto positivo, modesto ma significativo, della terapia di sostituzione enzimatica sulla capacità di camminare e sulla stabilizzazione delle funzioni polmonari [11]. Questo studio, come altri precedenti, suggerisce che si abbiano benefici maggiori nei pazienti caratterizzati da condizioni migliori all'inizio della terapia. È possibile che i pazienti affetti dalla forma ad insorgenza tardiva, che sono curati oggi, siano stati diagnosticati anche decenni prima che la terapia fosse disponibile. Pertanto non si conoscerà il pieno potenziale della cura finché non saranno disponibili grandi quantità di dati relativi a pazienti in cui la cura è cominciata immediatamente dopo la diagnosi. Un altro problema riguarda l'accorciamento del periodo tra il manifestarsi dei primi sintomi e la diagnosi. I primi dati riguardanti screening neonatali per la malattia di Pompe, comprensivi di follow-up, su larga scala, provengono da Taiwan. Più di 300000 neonati sono stati sottoposti ad analisi mediante test fluorimetrici e algoritmi diagnostici, che includevano la misurazione della concentrazione relativa di alfa-glucosidasi acida resistente ad acarbose [12-14]. Le statistiche dello studio non sono state pubblicate per intero a partire dalla fase pilota del programma, caratterizzata da un alto tasso di falsi positivi [12]. I benefici clinici dello screening neonatale sono stati riportati per i casi infantili

classici (tutti i CRIM positivi) [13]. Lo screening e l'uso degli algoritmi di Taiwan hanno fino ad ora portato all'identificazione di 13 bambini che non presentano problemi cardiaci e che sono quindi stati classificati come affetti dalla malattia di Pompe a insorgenza tardiva. Essi sono stati inseriti in programmi di osservazione e alcuni hanno incominciato la terapia di sostituzione enzimatica [14]. Studi pilota, senza follow-up, sono stati svolti usando varie tecniche in Giappone [15], Austria [16], U.S.A. [17] e Germania settentrionale [18]. Al tempo della redazione, quattro stati negli U.S.A. hanno deciso di cominciare programmi di screening per la malattia di Pompe a partire dal 2012 [4]. I metodi di screening di primo livello pubblicati finora, basati su analisi del sangue, non sono in grado di distinguere tra la forma classica infantile della malattia di Pompe e quella a insorgenza tardiva. Test di conferma, che comprendono procedure cliniche e di laboratorio, identificheranno successivamente i casi infantili classici e potranno informare i genitori della possibilità di insorgenza tardiva della malattia nei loro figli. Nonostante sia disponibile una classificazione di severità delle mutazioni GAA [19], l'analisi del genotipo offre poche certezze nel predire l'età della comparsa dei sintomi e la velocità di progressione della malattia nei pazienti a insorgenza tardiva [20,21]. Pertanto, alcuni bambini diagnosticati grazie allo screening diventeranno "pazienti in attesa"[22,23]. Le problematiche etiche che derivano dallo screening neonatale per la malattia di Pompe sono state riconosciute in letteratura [24-28]. Lo screening neonatale per la malattia di Pompe sarà in grado di identificare un numero di casi "ad insorgenza tardiva" pari a circa il doppio dei casi infantili classici; infatti è probabile che, al momento, l'incidenza della forma "ad insorgenza tardiva" sia sottostimata, come si è visto in altre malattie da accumulo lisosomiale [29-31]. In questo contesto ci si chiede se i benefici attesi dallo screening neonatale per la malattia di Pompe superino o meno i possibili svantaggi. L'aspetto dell'incidenza diventerebbe importante se il test rientrasse in un programma di prevenzione di salute pubblica, mentre sarebbe meno problematico in caso di scelta individuale da parte degli utenti. Studi svolti in passato avevano preso in considerazione l'opinione dei genitori nei confronti di screening neonatali per malattie a insorgenza tardiva curabili [32,33] e per ipotetiche patologie a insorgenza tardiva non curabili [34], mentre c'era una carenza di studi riguardanti malattie curabili caratterizzate da ampio spettro di fenotipi, come la malattia di Pompe. Questo studio è stato svolto allo scopo di valutare le opinioni della popolazione generale riguardanti l'introduzione dello screening neonatale per la malattia di Pompe e di confrontarle con quelle dei (genitori di) pazienti affetti da questa patologia. È stato pertanto sviluppato un questionario specifico per lo screening neonatale della malattia di Pompe. Lo studio è stato concepito in modo tale da includere persone di tutte le età, diversamente dagli studi precedenti sull'ipotetica introduzione di ampi screening neonatali, che avevano come target futuri genitori o genitori con figli sotto i 18 anni [34,35]. La scelta di includere partecipanti di tutte le età è dovuta al fatto che lo screening neonatale per la malattia di Pompe tocca l'argomento dei test predittivi a lungo termine, un campo emergente che può riguardare persone in molte fasi della vita. Il questionario si è basato sull'etica descrittiva [36]. Lo screening può essere considerato una questione di salute pubblica (lo stato dovrebbe renderlo effettivo per il beneficio della popolazione?) o una questione di scelte individuali (l'utente informato desidera avvalersi del test?); nel contesto di questo studio i partecipanti sono stati invitati a riflettere su entrambe le prospettive. Questo approccio è adottabile in realtà quali l'Olanda, in cui lo screening neonatale, pur essendo una procedura di routine ben conosciuta, non è obbligatorio. I principali aspetti valutati sono stati (1) il giudizio informato riguardante la possibilità che lo stato offra lo screening neonatale per la malattia di Pompe e (2) l'ipotetica scelta informata di avvalersi o meno dello screening. La dimensione del gruppo dei partecipanti ha permesso inoltre l'apprezzamento di alcune variabili, che possono spiegare gli esiti principali. È stato scelto in particolare il grado di istruzione perché era stato dimostrato in precedenza che un livello istruzione inferiore era associato ad una maggiore propensione ad allargare i criteri di screening [35]. Anche il sesso è

stato considerato, dato che negli studi precedenti sull'argomento il genere maschile era sottorappresentato (per esempio [35,37]). Il sondaggio aveva due caratteristiche peculiari: in primo luogo voleva sondare le ragioni morali alla base delle risposte date, focalizzandosi sui principi etici che spesso vengono discussi durante l'ideazione e la progettazione di screening neonatali. Infine il sondaggio contrapponeva i rischi e i benefici dello screening neonatale per la malattia di Pompe in caso di esito positivo al test ematico di primo livello.

Metodi

Panoramica della struttura dello studio

Utilizzando un questionario sviluppato appositamente, nel 2010, abbiamo intervistato un gruppo composto da persone sane e genitori di pazienti affetti da malattia di Pompe. Lo studio è stato approvato dai comitati di revisione dell'Erasmus MC University Medical Center e del VU University Medical Center.

Demografia

Il gruppo di volontari (Dutch Health Care Consumer Panel) è reclutato dall'Istituto per la Ricerca e i Servizi Sanitari Olandese (Netherlands Institute for Health Services Research - NIVEL) [38] ed è formato da persone di età superiore di 18 anni, che possono essere membri per tre anni. I membri sono reclutati grazie a database di indirizzi acquisiti da fornitori appositi. Tutti i 1500 membri del gruppo sono stati invitati a partecipare allo studio. Ai partecipanti, come incentivo, è stata offerta la possibilità di vincere un buono acquisto da 15 euro. L'Associazione Olandese per le Malattie Neuromuscolari (VSN) offre l'iscrizione ai pazienti, ai membri della famiglia dei pazienti e ad altri associati maggiorenni, tra cui i parenti di pazienti deceduti. 100 membri con esperienze correlate alla malattia di Pompe erano idonei per questo studio. Sono stati accettati anche diversi volontari correlati con un singolo paziente, mentre sono stati esclusi i parenti dei pazienti deceduti.

Dimensione dello studio

Lo studio si è basato sulla collaborazione di un gruppo di 1500 utenti membri e su ricerche approfondite riguardanti la popolazione olandese con esperienze correlate alla malattia di Pompe.

Panoramica del questionario

Dato che il sondaggio aveva come argomenti una malattia rara e un servizio sanitario poco pubblicizzato, quale lo screening neonatale, si è ritenuto necessario informare i partecipanti della situazione attuale, prima di chiedere delle opinioni. La prima parte del questionario è stata quindi dedicata a informazioni di base, accompagnate da illustrazioni e grafici, sulla malattia di Pompe, lo screening neonatale e il follow-up. Allo scopo di assicurare la validità del sondaggio, la comprensione è stata testata e usata come criterio di inclusione. Il questionario inoltre conteneva delle vignette che esemplificavano i tre possibili esiti di uno screening neonatale positivo per la malattia di Pompe, ovvero la forma infantile classica, un risultato falso-positivo e una diagnosi precoce di una possibile forma a insorgenza tardiva. L'incidenza di falsi positivi attesa è stata calcolata moltiplicando il tasso emerso dallo studio pilota svolto in Austria [16] per il numero annuale di nascite in Olanda. I file allegati mostrano una traduzione in inglese della lettera di presentazione olandese [Pagina 1] e del questionario mandato ai (genitori di) pazienti [Pagina 2]. Il questionario utilizzato per il gruppo di volontari (non allegato) aveva un layout leggermente differente e tralasciava le questioni demografiche già conosciute.

Sviluppo del questionario e pre-test

Il questionario è stato concepito per essere compreso da persone con un grado di istruzione minimo di scuola secondaria. La descrizione generale della malattia di Pompe si è basata sulle brochure dell'Associazione Olandese per le Malattie Neuromuscolari con l'aggiunta di alcune informazioni. Gli standard di leggibilità raccomandati dal Netherlands Central Committee on Research Involving Human Subjects sono stati rispettati [39]. Ci sono state due fasi di pre-test al fine di aggiustare il questionario [40]. I lettori erano 12 non specialisti, 1 paziente affetto da malattia di Pompe a insorgenza tardiva e un esperto di comunicazione. Il completamento del questionario ha richiesto fino a 30 minuti.

Misure e valutazioni

Una tabella supplementare riassume i criteri di valutazione usati nel questionario [Pagina 3]. Le domande di comprensione sono state valutate "corrette" o "altro" ("sbagliate" o "non so"). La soglia di comprensione è stata fissata a ≥ 3 risposte esatte su 4, tra cui una risposta corretta sulla capacità discriminativa del test "heel stick". (Pagina 3, oggetto 4). Alle risposte è stato dato un punteggio da 1 a 3 o da 1 a 5 e il livello di istruzione è stato suddiviso in 3 categorie: basso (scuola primaria o secondaria inferiore), medio (secondaria o professionale) e alto (istruzione tecnica o universitaria). I due membri del gruppo campione con storia familiare di malattia di Pompe sono stati analizzati insieme ai membri dell'organizzazione dei pazienti. La decisione di non avvalersi dello screening è stata considerata valida solo se il partecipante aveva compreso correttamente il grafico relativo 18 [vedere Pagina 3]. Le etnie sono state divise in: olandese, occidentale non olandese e non occidentale con il seguente algoritmo: paese di nascita, qualora non fosse l'Olanda, paese di nascita della madre, qualora fosse l'Olanda e paese di nascita del padre qualora sia il soggetto che la madre fossero nati in Olanda [41]. I questionari di coloro che non hanno risposto fornendo una spiegazione sono stati classificati in "età avanzata o mancanza di figli", "troppo difficile" o "altro".

Raccolta e gestione dei dati

I questionari sono stati spediti ai membri del gruppo campione e del gruppo pazienti nel febbraio 2010. Dopo tre settimane è stato spedito un sollecito a chi non avesse risposto. Sono stati valutati i questionari che sono tornati entro 3 settimane nel caso del gruppo campione e entro 6 settimane nel gruppo pazienti. I dati del gruppo campione sono stati inseriti manualmente dal NIVEL e sono stati correlati con i dati demografici raccolti in precedenza, includendo anche coloro che non avevano risposto. I dati, in forma anonima, sono stati poi trasferiti al VU University Medical Center. I due membri del gruppo controllo che hanno riportato una storia familiare di malattia di Pompe non sono stati contattati per conferma. I dati, sempre in forma anonima, dei membri della Associazione Olandese per le Malattie Neuromuscolari sono stati inseriti manualmente in SPSS presso il VU University Medical Center. Sono stati effettuati controlli sugli inserimenti e un campione del 10% dei dati è stato controllato da un sistema indipendente che non ha rilevato errori di inserimento.

Strategie per affrontare la non-oggettività

Il gruppo campione dovrebbe riflettere le caratteristiche demografiche della popolazione olandese, [38] ma coloro che hanno risposto al questionario e il sottogruppo che ha dimostrato una sufficiente comprensione non possono essere considerati un campione randomizzato. Pertanto nel caso di analisi normalizzate per la popolazione olandese è stata fatta una standardizzazione diretta dei dati del campione in base a età e sesso o in base a livello di istruzione.

Le influenze per il livello di istruzione sono state calcolate con dati provenienti da Statistics Netherlands [42]. Le influenze per l'età e il sesso sono state fornite da NIVEL, basandosi su dati del 2009, provenienti ancora da Statistics Netherlands. I casi di mancata risposta sono stati analizzati a seconda del grado di istruzione e della motivazione data.

Caratteri non analizzati

Le domande riguardanti i vantaggi e gli svantaggi dello screening per la forma classica infantile della malattia di Pompe (oggetti 5 e 6) sono stati inseriti nel questionario allo scopo di stimolare una riflessione ma non sono stati oggetto di analisi, poiché questo contesto non rappresenta una sfida nei confronti dei principi etici dei criteri di screening attuali. Questi dati sono stati usati per un'analisi post-hoc, come si può vedere in "Analisi qualitative"). Non è stato possibile analizzare in maniera esaustiva il rapporto tra età e propensione per lo screening, a causa della sotto-rappresentazione di alcune categorie di età, in particolare la categoria corrispondente ai neogenitori. L'etnia "non danese" si è rivelata nettamente sotto-rappresentata nello studio di popolazione [43]; pertanto la relazione tra etnia e propensione nei confronti dello screening non è stata analizzata. I genitori di pazienti affetti da malattia di Pompe avrebbero avuto accesso a servizi clinici di genetica prima di una nuova gravidanza, pertanto non è particolarmente rilevante analizzare il loro uso ipotetico dello screening. Per tale ragione questi intervistati non sono stati inclusi nelle analisi di regressione sull'uso dello screening e non sono state analizzate le motivazioni morali per l'utilizzo (o il mancato utilizzo) dello screening; si riporta comunque una stima sommaria relativa all'uso ipotetico dello screening.

Analisi qualitative

Nel contesto di un'analisi post-hoc del sottogruppo di persone contrarie all'introduzione dello screening, sono state valutate le risposte riguardanti i principali vantaggi e svantaggi dello screening, nel caso della forma classica infantile (oggetti 5 e 6), allo scopo di vedere se i partecipanti avessero menzionato i pro e i contro della proposta. Un autore (SSW) ha effettuato una codifica aperta [44].

Metodi statistici

Le analisi statistiche sono state effettuate usando SPSS per Windows (versione 15.0.1, SPSS Inc., Chicago, IL.). Le differenze nelle proporzioni sono state testate con il metodo del chi quadro di Pearson o con il test esatto di Fisher qualora il valore atteso di una cella fosse <5 . Le variabili continue non rispettavano una distribuzione normale e i gruppi sono stati confrontati con il test U di Wilcoxon-Mann-Whitney. Le variabili ordinali sono state riportate sotto forma di medie. Le differenze nei caratteri ordinali tra gruppi sono state analizzate nel loro andamento mediante il test del chi quadro; la significatività esatta a due vie è stata riportata qualora delle celle avessero un valore atteso <5 . Gli intervalli di confidenza al 95% per le singole proporzioni e per le differenze di proporzioni sono stati calcolati con il software CIA (Confidence Interval Analysis), con i metodi Wilson-type descritti da Newcombe e Altman [45]. Gli intervalli di confidenza al 95% per le proporzioni standardizzate direttamente sono stati calcolati con CIA, con il metodo descritto da Morris e Gardner [46]. Nella regressione logistica univariata la significatività dei determinanti è stata interpretata con il test statistico di Wald. La regressione logistica multipla è stata eseguita inserendo gradualmente le variabili allo scopo di stimare gli effetti combinati dei diversi determinanti. Le possibili interazioni tra determinanti sono state esaminate aggiungendo termini-prodotto. Se mancava $\geq 5\%$ dei casi validi per una categoria, queste sono state valutate per la mancata casualità delle principali variabili demografiche (sesso, grado di istruzione e, se rilevante, presenza di malattia di Pompe). I dati mancanti non sono stati valutati nell'analisi di regressione.

Risultati e discussione

Risposta e inclusione

Il tasso di risposta è stato del 51% per quanto riguarda il gruppo campione e del 59% per il gruppo pazienti (tabella 1). Grazie ai dati demografici è stato determinato che i partecipanti erano caratterizzati da un grado di istruzione generalmente superiore rispetto ai non partecipanti ($p=0.01$ test chi quadro per la tendenza). I motivi principali addotti dai non partecipanti nel gruppo campione ($n= 117$) sono stati: “età avanzata” o “mancanza di figli” (22%) e “difficoltà del questionario” (18%).

Table 1 Response and inclusion

	Patients' organisation		Consumer panel	
Response				
questionnaires mailed	100		1500	
questionnaires filled in (response rate) ^a	59	(59%)	757	(51%)
Pompe disease (in family)				
Yes	59		2 ^b	
No	0		750	
item missing	0		5 ^c	
	Pompe disease (in family) (n=61)		neutral group (n=750)	
Sufficient knowledge score				
	58	95%	555	74%

Legend:

^a Not counting 5 members of the patients' organisation and 117 of the consumer panel who only provided their reason for non-response

^b Not verified. One of these responders was later excluded due to insufficient knowledge score.

^c Excluded from analysis

Due membri del gruppo campione hanno menzionato una storia familiare di malattia di Pompe. Non possiamo escludere che essi fossero anche membri dell'organizzazione pazienti ma è improbabile che abbiano compilato il questionario due volte. In tutte le analisi che seguono, queste persone sono state considerate insieme al resto del gruppo campione, che verrà da qui in poi rinominato “gruppo neutrale” (Tabella 1 pannello inferiore). In seguito alle informazioni di base iniziali è stata valutata la comprensione. Sulla base del pre-test, ci si aspettava che la maggior parte dei partecipanti con un grado di istruzione medio-alto superassero la soglia di comprensione (vedere Metodi). Il 74% dei componenti del gruppo neutrale e il 95% di quelli del gruppo pazienti hanno dimostrato una comprensione sufficiente. Il criterio della comprensione ha portato ad uno

slittamento del parametro “grado di educazione” nel gruppo neutrale verso livelli medio-alti ($p < 0.001$, test del chi quadro per il trend).

Caratteristiche della popolazione

La tabella 2 mostra le caratteristiche demografiche del gruppo neutrale ($n=555$) e del gruppo pazienti ($n=58$). Il gruppo neutrale è caratterizzato da un’età media leggermente superiore rispetto al gruppo pazienti (età media 58 versus 52.5, $p = 0.002$, Test-U di Mann Whitney). Il sesso, il livello di istruzione e l’etnia erano distribuiti in modo simile in entrambi i gruppi. Il 19% del gruppo neutrale ha riportato episodi di malattie genetiche in famiglia.

Table 2 Characteristics of study population^a

	Pompe (in family) n=58	Neutral group n=555	p
median age (range) ^{b,c}	52.5 (31-74)	58 (21-91)	0.002
gender: female	67 %	62 %	0.401
genetic disease in family ^d	NA	19%	NA
educational level ^e			0.694
low	21%	18%	
middle	45%	50%	
high	35%	33%	
ethnicity ^{f,g}			0.565
Dutch	97%	93%	
Other Western country	3%	7%	
Non-Western country	0%	1%	

legend:

^aPearson chi square except where otherwise indicated

^b1 missing

^cMann-Whitney U

^d missing; NA = not analyzed

^e16 missing

^f2 missing

^g Fisher’s exact

Accettabilità generale dello screening dalle prospettive della salute pubblica e degli utenti

L’accettabilità dello screening dal punto di vista della salute pubblica è stata valutata in due modi, è stata infatti considerata la possibilità che gli enti governanti rendano disponibile lo screening e poi ci si è concentrati sull’accettabilità dei tassi di esiti inaspettati. L’87% del gruppo neutrale e l’88% del gruppo pazienti riteneva che lo screening neonatale per la malattia di Pompe dovesse essere offerto (12 mancanti; 95% CI di differenza -10 - 7%). In seguito alla standardizzazione dei

risultati del gruppo neutrale con la demografia della popolazione olandese, è stata calcolata una proporzione molto simile a questa (vedere Tabella supplementare) [Pagina 4].

Il 72% del gruppo neutrale e il 74% del gruppo pazienti hanno reputato accettabile la possibilità di falsi positivi, da 60 a 100 all'anno (9 mancanti; 95% CI di differenza -11 - 12%). L'80% del gruppo neutrale e l'86% del gruppo pazienti ha reputato accettabile la previsione di 3/5 casi rilevati all'anno di (probabile) forma a insorgenza tardiva di malattia di Pompe (14 mancanti; 95% CI per la differenza -5 - 14). Le opinioni dei partecipanti del gruppo neutrale è stata di particolare importanza, dato che le persone con storia familiare di malattia di Pompe avrebbero avuto accesso a servizi clinici di genetica prima di una gravidanza. L'87% del gruppo neutrale ha dichiarato che farebbe uso dello screening neonatale se venisse proposto (18 mancanti; 95% CI 83 - 89%). La proporzione standardizzata della popolazione olandese si è rivelata molto simile ma con un intervallo di confidenza maggiore (mostrato nella Tabella aggiuntiva) [Pagina 4]. Per completezza si riporta che l'88% del gruppo pazienti (2 mancanti; 95% CI 76 - 94%) ha dichiarato che farebbe uso di un ipotetico screening neonatale per la malattia di cui sono affetti. Successivamente sono stati valutati i determinanti demografici per le due misure usate per calcolare la propensione allo screening. Per quanto riguarda la possibilità che gli enti governanti offrano lo screening, l'analisi univariata ha mostrato che il livello di istruzione ha condizionato in maniera significativa le opinioni (Tabella 3A; $p < 0.001$). I gruppi caratterizzati da grado di istruzione più elevato si sono rivelati meno propensi all'introduzione dello screening rispetto ai gruppi meno scolarizzati (OR 0.22, 95% CI 0.09 - 0.53). È stata poi fatta un'analisi multivariata, allo scopo di aggiustare per i possibili confondenti. Per limitare il numero dei termini di interazione che avrebbero dovuto essere valutati, i livelli di istruzione "basso" e "medio" sono stati uniti in una categoria. L'analisi multivariata ha mostrato proporzioni simili a quelle dell'analisi univariata (Tabella 3B, OR 0.29, 95% CI 0.18 - 0.49, $p < 0.001$) e ha confermato che le persone con un livello alto di istruzione si sono rivelate meno propense nei confronti della possibilità che gli enti governanti introducano lo screening, rispetto alle persone con un livello di istruzione medio-basso. Il fatto di avere o meno la malattia di Pompe (in famiglia) o il sesso non sono stati rilevanti per misurare la propensione all'introduzione dello screening. Come detto in precedenza, l'opinione riguardo all'utilizzo dell'ipotetico screening è stato rilevante solo nel gruppo neutrale. L'analisi univariata ha mostrato che una relazione tra propensione all'uso dello screening e livello di istruzione (Tabella 4A; $p = 0.001$). I gruppi più scolarizzati erano meno propensi all'utilizzo dello screening (OR 0.31, 95% CI 0.13 - 0.73) rispetto a quelli caratterizzati da un livello di istruzione medio-basso. Si è osservato che le donne erano meno propense all'utilizzo dello screening rispetto agli uomini (OR 0.61, 95% CI 0.36 - 1.05). Nel contesto dell'analisi multivariata, le categorie relative al livello di istruzione sono state combinate come detto in precedenza. L'analisi multivariata ha confermato che le persone con un alto livello di istruzione erano meno favorevoli all'utilizzo dello screening rispetto alle persone con un livello medio-basso (Tabella 4B; OR 0.36, 95% CI 0.21 - 0.61, $p < 0.001$) e hanno suggerito che le donne potrebbero essere meno propense all'uso dello screening rispetto agli uomini (OR 0.54, 95% CI 0.31 - 0.94, $p = 0.029$).

Valutazione dei benefici e dei danni relativi agli esiti non attesi dello screening

I falsi positivi e la determinazione di predisposizione a patologie caratterizzate da insorgenza tardiva sono esiti non attesi dello screening neonatale. Nel contesto dello screening neonatale per la malattia di Pompe, sono state considerate le opinioni dei genitori sulle prospettive dei figli, considerando una dimensione temporale, e dei genitori stessi. Sia il gruppo neutrale che il gruppo pazienti hanno trovato benefici per i bambini, sia a breve che a lungo termine, considerando anche casi

Table 3 Approval of offer of screening by government

	OR	95% CI	p
A. univariate			
education^a			<0.001
low	1		
middle	0.64	0.25-1.60	
high	0.22	0.09-0.53	
gender^b			0.689
male	1		
female	0.90	0.55-1.49	
Pompe in family^c			0.648
no	1		
yes	1.06	0.46-2.43	
B. multivariate^d			
education			<0.001
low and middle	1		
high	0.29	0.18-0.49	
gender			0.290
male	1		
female	0.75	0.45-1.27	
Pompe in family			0.777
no	1		
yes	1.13	0.48-2.64	

Legend:

^a28 missing^b12 missing^c12 missing^d28 missing; odds ratios after adjustment for educational level, gender and Pompe status**Table 4** Probable use of screening by the general public

	OR	95% CI	p
A. univariate			
education^a			0.001
low	1		
middle	0.73	0.31-1.75	
high	0.31	0.13-0.73	
gender^b			0.075
male	1		
female	0.61	0.36-1.05	
B. multivariate^c			
education			<0.001
low and middle	1		
high	0.36	0.21-0.61	
gender			0.029
male	1		
female	0.54	0.31-0.94	

Legend:

^a34 missing^b18 missing^c34 missing; odds ratios after adjustment for educational level and gender

di falso positivo o diagnosi precoce di una (probabile) patologia a insorgenza tardiva (Tabella 5). In particolare, i partecipanti del gruppo pazienti hanno trovato maggiori benefici dalla diagnosi precoce della forma a insorgenza tardiva rispetto al gruppo neutrale, nel contesto delle prospettive a lungo termine nella vita del bambino ($p = 0.017$). Mentre il gruppo neutrale ha pensato che un bambino, a cui è diagnosticata precocemente la forma a insorgenza tardiva, possa avere delle ripercussioni a causa dello screening, i partecipanti del gruppo pazienti hanno trovato meno dannosa la stessa situazione ($p = 0.011$).

Table 5 Valuation of benefits and harms

	Child's perspective				Parents' perspective		
	Pompe ^a	neutral	p ^b		Pompe	neutral	p
false positive scenario							
effect on child 1 st year ^c	3.47	3.29	0.205	harm to parents	2.05	1.96	0.371
effect on child lifetime ^c	3.60	3.50	0.502				
late-onset scenario							
effect on child 1 st year ^c	3.57	3.44	0.444	harm to parents	1.93	1.73	0.029
effect on child lifetime	3.93	3.47	0.017				
harm to child ^d	2.41	2.18	0.011				

Legend:

^a mean scores; open cells for items scaled 1–5, shaded cells for items scaled 1–3, with harm at the low end and benefit at the high end of each scale. Items in this table had between 4 and 9 missing values

^b chi square test for trend

^c exact chi square test for trend

^d '(e.g. discrimination)'

Dal punto di vista dei genitori, entrambi i gruppi hanno dichiarato che, nel caso di un esito dello screening falso positivo, i genitori avrebbero avuto una quantità moderata di svantaggi (Tabella 5). Il gruppo neutrale ha riportato che la diagnosi precoce di forma a insorgenza tardiva sarebbe più che moderatamente dannosa per i genitori, mentre il gruppo pazienti ha riportato meno ripercussioni per questi genitori ($p = 0.029$).

Motivazioni morali

Per quanto riguarda l'autonomia del bambino, entrambi i gruppi hanno dimostrato comprensione simile riguardo al fatto che il bambino non potrebbe decidere se sottoporsi allo screening per la diagnosi precoce della forma a insorgenza tardiva o meno: l'89% del gruppo neutrale e il 90% del gruppo pazienti ha considerato la situazione di poca importanza (9 mancanti, 95% CI di differenza -7 - 10). Generalmente i partecipanti hanno considerato più importanti le ragioni pro-screening rispetto a quelle contro lo screening (Figura 1). Il gruppo pazienti ha assegnato una minore importanza agli inconvenienti che lo screening causa alla qualità della vita dei bambini rispetto al gruppo neutrale ($p = 0.003$, test del chi quadro for trend)

Figura 1: valutazione delle varie motivazioni di carattere morale sull' eseguire o meno lo screening: gruppo neutrale e gruppo pazienti a confronto.

In alto: importanza delle ragioni pro-screening 1

In basso: importanza delle ragioni contro lo screening 2

Quadrati vuoti = gruppo pazienti, quadrati pieni = gruppo neutrale. I valori si riferiscono ad una scala di 3 punti, partendo da 1 "non importante". Gli oggetti della figura in alto avevano 10-13 valori mancanti. P-value del test chi quadro esatto per il trend = in senso orario partendo da "miglioramento della vita del bambino": 0.409, 0.304, 0.665, 0.624, 0.317. Gli oggetti della figura in basso avevano 18-27 valori mancanti. P-value del test chi quadro (*esatto) per il trend = in ordine cronologico partendo da "risultato del test troppo gravoso per il bambino": 0.290, 0.228, 0.410, **0.003**, 0.661*. Nel caso del gruppo neutrale il questionario ha cercato di identificare il

motivo decisivo che ha portato alla scelta di (non) avvalersi dello screening (Figura 2). Tra i probabili utenti dello screening, le motivazioni decisive riportate più frequentemente sono state il miglioramento della qualità della vita del bambino e la possibilità di migliorare la salute del bambino (Figura 2 in alto). L'analisi dei valori mancanti (53 su 465, 11%) ha mostrato che i partecipanti con grado di istruzione più basso sono stati più propensi al non inserire una motivazione decisiva ($p = 0.006$ test chi quadro per il trend). Tra coloro che probabilmente non faranno uso dello screening, il motivo riportato più frequentemente è stato che lo screening non migliora in modo sufficiente la qualità della vita dei bambini, seguito da altre ragioni (Figura 2 in basso). Le analisi dei valori mancanti (7 su 72, 10%) non hanno rilevato alcuna correlazione.

Figura 1

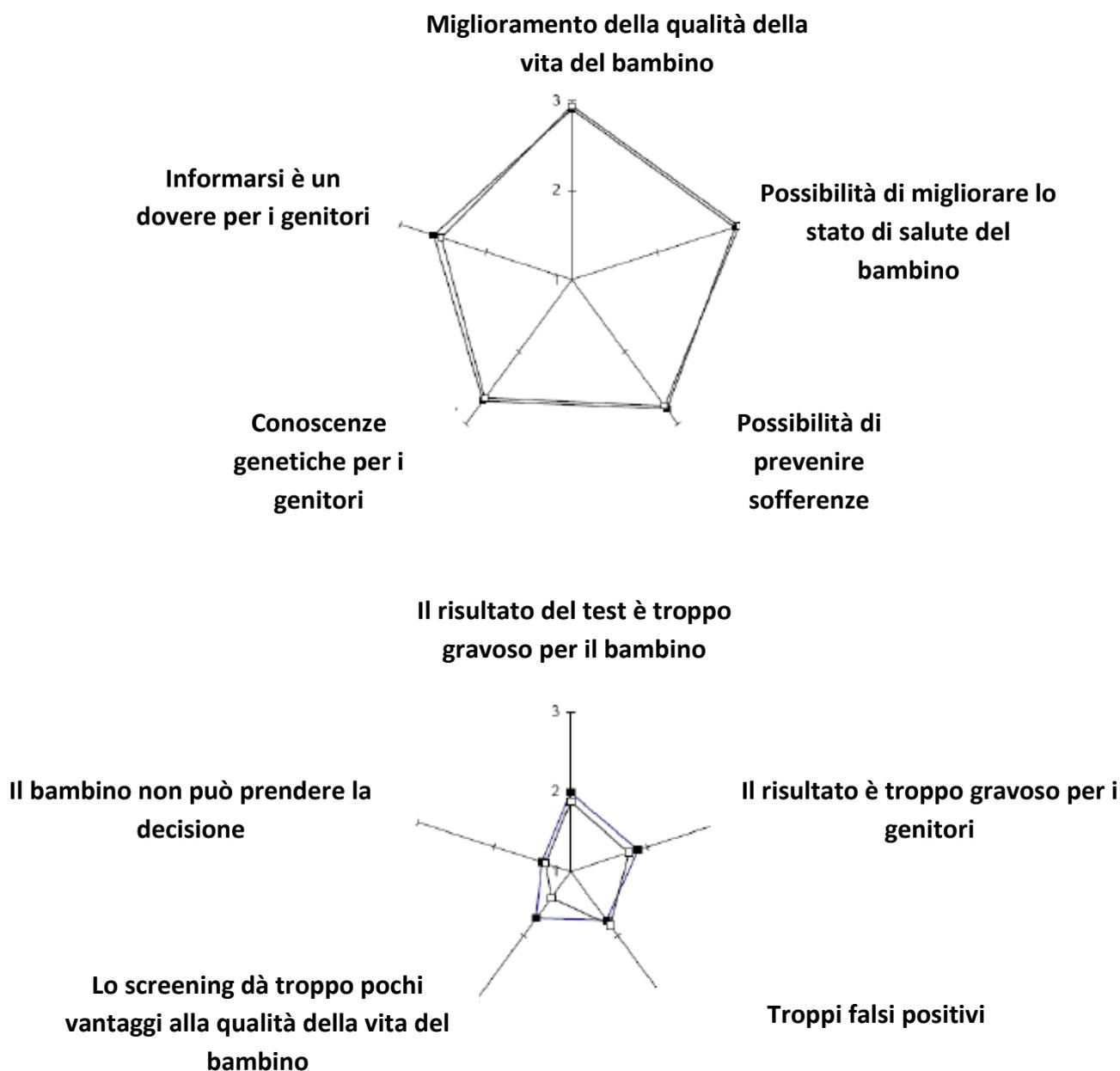


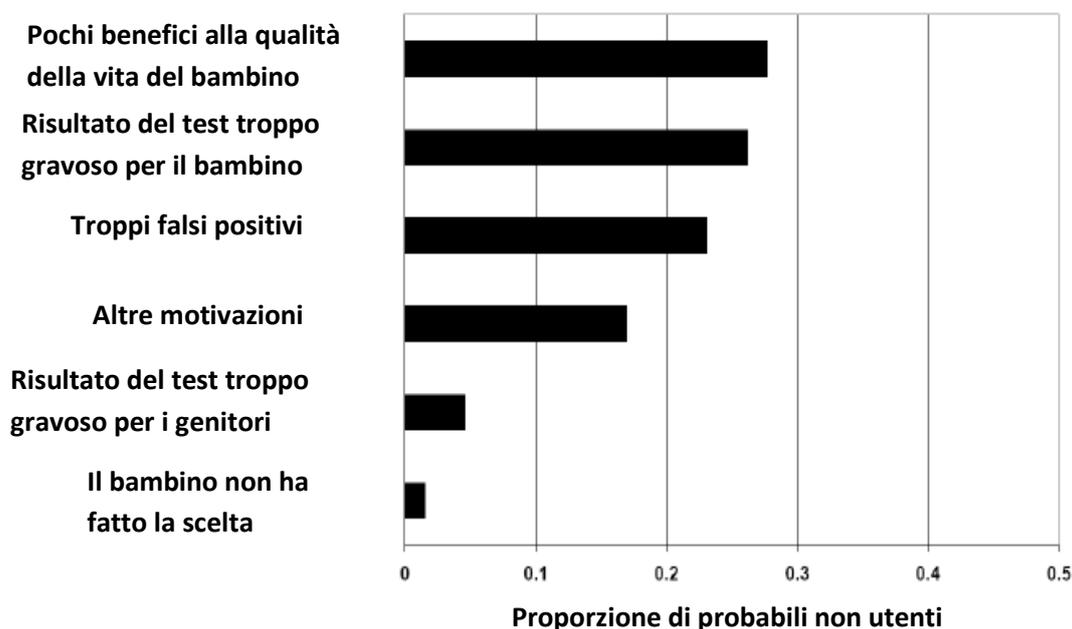
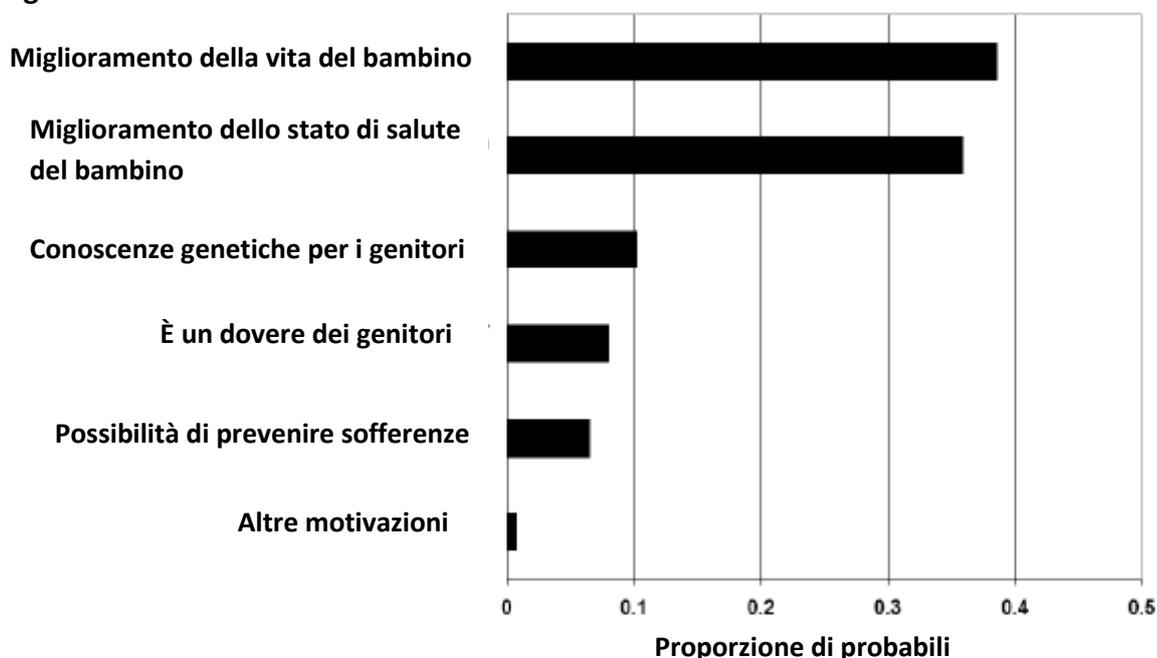
Figura 2 motivazione morale decisiva di avvalersi (o non avvalersi) dello screening nel gruppo neutrale

In alto: probabili utenti dello screening

In basso: probabili non utenti dello screening

Si rimanda al testo per le analisi dei valori mancanti. Motivazioni morali fornite da 412 su 465 probabili utenti e da 65 su 72 probabili non utenti. Alcuni partecipanti hanno formulato una propria motivazione pro o contro l'utilizzo dello screening (Figura 2, "altre motivazioni"). Alcune (non mostrate) erano molto simili alle dieci motivazioni formulate nel questionario. Una particolare motivazione addotta a favore dello screening è stata il sollievo in caso di esito negativo (1x). Risposte particolari contro lo screening sono state l'assenza della malattia di Pompe in famiglia (6x), fatalismo, riluttanza alle cure (3x) e la bassa frequenza della malattia (1x). La prima categoria suggerisce che, nonostante abbiano raggiunto la soglia di comprensione sufficiente, alcuni partecipanti non hanno capito le informazioni introduttive sui rischi delle patologie a ereditarietà recessiva.

Figura 2



Contrari allo screening: analisi delle motivazioni

Ci si aspettava che le persone che si erano opposte all'introduzione dello screening da parte degli enti governanti riconoscessero almeno qualche aspetto positivo nella diagnosi precoce della forma classica infantile, considerando l'interesse individuale del bambino. Questa ipotesi è stata valutata con analisi post-hoc svolte su risposte relative al caso di un bambino affetto dalla forma classica infantile. Tra i 76 partecipanti contrari, 64 hanno menzionato i benefici nel caso della forma classica infantile, mentre 10 hanno scritto "nessuno beneficio" o hanno menzionato un aspetto negativo nello spazio riservato ai benefici (2 mancanti).

Discussione

Questo studio è stato pensato di conseguenza al fatto che alcuni distretti stanno considerando l'idea di allargare gli screening neonatali includendo le malattie da accumulo lisosomiale per cui è prevista una cura. Alcune associazioni di pazienti hanno proposto screening neonatali per particolari patologie, mentre analisi approfondite condotte da esperti sono state meno incoraggianti [47]. La malattia di Pompe è di particolare interesse, perché è un esempio di quei casi in cui lo screening porterebbe a determinare diversi fenotipi della stessa patologia nella popolazione. Le opinioni della popolazione in questo contesto sono generalmente sconosciute. Questo è il primo studio quantitativo, di cui siamo a conoscenza, svolto allo scopo di misurare le opinioni della popolazione generale sullo screening neonatale di una malattia specifica e di confrontarle direttamente con le opinioni di (genitori di) pazienti affetti da quella particolare patologia. Questo studio ha fornito delle prove del diffuso consenso riguardante lo screening neonatale per la malattia di Pompe nella popolazione generale, misurato tra i partecipanti del gruppo campione, informati prima della compilazione del questionario. Il consenso è stato consistente, sia considerando le domande riguardanti il punto di vista della salute pubblica (bisognerebbe aggiungere la malattia di Pompe al programma di screening neonatale?) che considerando quelle riguardanti la prospettiva personale (Lei farebbe uso dello screening?), ed è stato confermato dalla standardizzazione per la popolazione olandese. Il numero atteso di falsi positivi e (probabili) casi di malattia a insorgenza tardiva è stato reputato accettabile dalla maggior parte dei partecipanti del gruppo neutrale. Inoltre, facendo un bilancio dei pro e dei contro di questi due esiti imprevisti dello screening, sono emersi dei benefici per il bambino, sia a breve che a lungo termine. Si sono evidenziati danni moderati dal punto di vista dei genitori. L'opinione pubblica emersa da questo studio può essere confrontata con le linee guida formulate dagli esperti. La motivazione pro-screening di gran lunga più menzionata nel questionario è stata la possibilità di una migliore qualità della vita del bambino e il miglioramento della sua salute. Queste preferenze sono allineate con i criteri relativi agli screening neonatali formulati dalle commissioni di esperti. Per esempio, l'Organizzazione per la Salute Olandese ha identificato lo scopo principale degli screening neonatali con la prevenzione dei danni alla salute, mentre ha riconosciuto altri vantaggi minori tra cui una più rapida diagnosi e cure migliori [48]. Negli U.S.A il Comitato per le Malattie Ereditabili nei Neonati e nei Bambini usa criteri simili [49].

La maggior parte dei partecipanti non si è dichiarata preoccupata della mancanza di autonomia di un bambino cui viene diagnosticata una forma a insorgenza tardiva. Questo, almeno in parte, può essere dovuto al fatto che, in realtà, la forma a insorgenza tardiva della malattia di Pompe può manifestarsi durante l'infanzia. Tra le persone che non userebbero lo screening, la motivazione data più frequentemente è stata che l'esito "possibile malattia di Pompe a insorgenza tardiva" può essere troppo gravoso per un bambino, problema collegato al principio etico di evitare le sofferenze. Risulta difficile correlare questo problema con le linee guida attuali, perché lo

screening neonatale per patologie caratterizzate da un ampio spettro di fenotipi non è contemplato in linee guida come “ESGH Guideline” per i test genetici sui bambini [50] o in quelle per gli screening genetici per le patologie croniche [51]. In effetti fare dei test su bambini che non presentano i sintomi è generalmente sconsigliato, a meno che questo consenta delle azioni mediche preventive durante l’infanzia. Questo studio ha portato a risultati interessanti nel confronto tra le opinioni del gruppo neutrale e quelle del gruppo dei (genitori di) pazienti affetti dalla malattia di Pompe riguardo allo screening neonatale per la loro malattia. Da una parte i (genitori di) pazienti hanno dimostrato di avere opinioni non discordanti dalla popolazione generale dal punto di vista della salute pubblica e da quello della popolazione (introduzione dello screening da parte degli enti governanti, accettabilità del numero di falsi positivi e di diagnosi della forma a insorgenza tardiva.) Al contrario, il gruppo di pazienti si è dimostrato più favorevole verso la diagnosi precoce della forma a insorgenza tardiva rispetto alla popolazione generale, segnalando maggiori benefici per i bambini nel corso dell’intera vita e minori aspetti negativi per i genitori. Le motivazioni morali sono state simili nei due gruppi, fatta eccezione per un aspetto. I (genitori di) pazienti si sono rivelati meno preoccupati rispetto alla popolazione generale per la possibilità che lo screening possa migliorare la qualità della vita del bambino in maniera non sufficiente da giustificare l’introduzione dello screening. Questi risultati mostrano che i (genitori di) pazienti condividono le stesse preoccupazioni della popolazione generale ma si aspettano maggiori benefici dalla diagnosi precoce della forma a insorgenza tardiva rispetto all’altro gruppo. L’analisi di regressione univariata ha mostrato che il grado di istruzione può spiegare la propensione all’approvazione dello screening. Un’analisi multivariata post-hoc, in cui alcune categorie sono state unite, ha mostrato che, indipendentemente dal fatto di essere affetti dalla malattia di Pompe, le persone con un livello di istruzione superiore erano tendenzialmente più riluttanti allo screening rispetto alle persone con un livello medio-basso. Ulteriori studi dovrebbero cercare di confermare questa tendenza, che può essere collegata al fatto che un livello di istruzione inferiore è associato alla propensione all’espansione dello screening neonatale a patologie non curabili [35]. Le analisi di regressione, inoltre, suggeriscono che le donne potrebbero essere tendenzialmente meno favorevoli all’uso dello screening rispetto agli uomini, sebbene l’intervallo di confidenza sia troppo ampio per supportare l’ipotesi di una correlazione significativa con il sesso. Questo studio ha numerose limitazioni. Prima di tutto la standardizzazione è stata fatta solo per età e sesso o grado di istruzione, mentre ci sono altre variabili demografiche che potrebbero contribuire a spiegare l’atteggiamento nei confronti dello screening neonatale per la malattia di Pompe. Nel gruppo pazienti non sono state fatte distinzioni tra genitori e pazienti, che potrebbero tuttavia avere opinioni differenti. Inoltre possono essere stati fatti errori di selezione nei confronti delle categorie meno scolarizzate della popolazione campionata, infatti le persone con diploma professionale sono state classificate insieme a persone con livello di istruzione inferiore. Il questionario non è stato pre-testato in lettori di questa categoria. Nel gruppo neutrale, la poca scolarizzazione è stata motivo di non risposta, a causa del non raggiungimento della soglia di comprensione o a causa della mancata risposta alla richiesta di identificare la motivazione decisiva all’uso dello screening. Non è chiaro se si sia verificato o meno anche nel gruppo pazienti. Il 90% del gruppo escluso a causa della comprensione non sufficiente (26%) si era dichiarato favorevole all’introduzione dello screening e ne avrebbe fatto probabilmente uso (5 - 8% mancante). Questo suggerisce che criteri di inclusione più blandi non avrebbero cambiato le conclusioni principali dello studio. Nonostante la comprensione sia stata un criterio di inclusione, ci sono stati degli episodi di scarsa interpretazione. In primo luogo, il fatto che alcuni partecipanti del gruppo neutrale abbiano dichiarato di essere contrari all’uso dello screening a causa del fatto che la malattia di Pompe non ricorre nella propria famiglia, dimostra che le informazioni introduttive non hanno sempre avuto successo nello spiegare i rischi dell’ereditarietà recessiva.

Questi fraintendimenti sono comuni e le informazioni scritte fornite da questo studio non sono state seguite da una discussione verbale o da un incontro con un consulente. In secondo luogo, i commenti dei lettori in fase di pre-test hanno suggerito la non chiarezza della domanda: “quale pensa che sia l’effetto dello screening su questo bambino nel suo primo anno di vita?” in riferimento al caso di insorgenza tardiva. I partecipanti non sapevano quali benefici e quali danni dovessero valutare esattamente oppure non reputavano fattibile contrapporre chiaramente i benefici e gli svantaggi. Nonostante la possibile scarsa validità della domanda, essa è stata mantenuta perché creava un contrasto temporale con le domande successive, che riguardavano prospettive a lungo termine.

Conclusioni

Il supporto pubblico relativamente alto misurato in Olanda nei confronti dello screening neonatale per la malattia di Pompe potrebbe essere condiviso da altri paesi caratterizzati da un grado simile di attenzione al tema della salute. Anche in altri paesi alcune persone, tra cui una parte della comunità di pazienti, potrebbe avere dei dubbi nell’inserire questa patologia in un programma di salute pubblica. I risultati di questo studio suggeriscono che sarebbe complicato informare nel modo adeguato i genitori con un grado di istruzione basso sulle opportunità e sui rischi dello screening neonatale per patologie ad ampio spettro di fenotipi come la malattia di Pompe. Questo è particolarmente importante per regioni, come l’Olanda, che prevedono il consenso informato dei genitori prima dello screening neonatale. Inoltre, anche nel caso di screening obbligatori, le opinioni dei cittadini sono importanti per la politica e per i legislatori, che devono giudicare il bilancio tra benefici e rischi dello screening per una nuova patologia. Pertanto si dovrebbero fare ulteriori studi per confermare quali fattori spiegano le differenze nelle opinioni pubbliche sullo screening neonatale per malattie ad ampio spettro di fenotipi come la malattia di Pompe. Inoltre, i dubbi espressi da alcuni partecipanti riguardo allo screening di queste patologie al momento della nascita potrebbero rappresentare un incentivo verso la messa a punto di metodi alternativi per accorciare il processo diagnostico della malattia di Pompe.

Competing interests

SSW, TR e CGvE sono stati retribuiti grazie ad un grant fornito da Top Institute Pharma e finanziato da Genzyme Corporation, Dutch Health Care Insurance Board (College voor Zorgverzekeringen), Shire Corporation, Dutch Steering Committee on Orphan Drugs, Erasmus MC University Medical Center, Utrecht University Medical Center, e Academic Medical Center presso University of Amsterdam. Gli sponsor non hanno collaborato all’ideazione dello studio, alla raccolta e all’interpretazione dei dati, o alla stesura e approvazione del testo. SSW collabora come consulente con la Dutch Association for Neuromuscular Diseases. AJJR, ATvdP e MLCH: agosto 2004: gli autori hanno fornito consulenze e ricevuto fondi per la ricerca da Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA, grazie ad un accordo tra Genzyme Corporation e Erasmus MC. Erasmus MC e gli ideatori del metodo di sostituzione enzimatica hanno diritto ad un pagamento dei diritti.

Contributi degli autori

MLCH e SSW hanno concepito lo studio. MCC, WJD, CGvE, AJJR, TR e ATvdP

Hanno partecipato all'ideazione. SSW e PJK hanno svolto le analisi statistiche. SSW ha analizzato i dati e abbozzato il testo. Tutti gli autori hanno rivisto criticamente il testo e approvato la versione finale.

Riconoscimenti

Questa ricerca è stata finanziata attraverso Top Institute Pharma, Leiden, Olanda, come parte del progetto T6-208-1 "sviluppo sostenibile di farmaci orfani attraverso registrazione e monitoraggio". Questo progetto è supportato dal punto di vista finanziario da Genzyme Corporation, Dutch Health Care Insurance Board (College voor Zorgverzekeringen), Shire Corporation, Dutch Steering Committee on Orphan Drugs, Erasmus MC University Medical Center, Utrecht University Medical Center e Academic Medical Center presso University of Amsterdam. Il comitato a capo del progetto includeva rappresentanti di Dutch Association for Neuromuscular Diseases e di Netherlands patients' association for metabolic disorders VKS [Volwassenen en kinderen met stofwisselingsziekten]. Ringraziamo della collaborazione il Netherlands Institute for Health Services Research (NIVEL) e Dutch Association for Neuromuscular Diseases (VSN). Myrte Westerneng ha assistito in maniera eccellente l'inserimento dei dati. Ringraziamo sentitamente i lettori che hanno collaborato nel pre-test e tutti i partecipanti.

Riferimenti

1. **ISNS General Guidelines for Neonatal Screening. International Society for Neonatal Screening** [<http://www.isns-neoscreening.org/htm/generalguidelines.htm>] 2008 [Accessed Nov.2, 2011].
2. Bombard Y, Miller FA, Hayeems RZ, Avar D, Knoppers BM: **Reconsidering reproductive benefit through newborn screening: a systematic review of guidelines on preconception, prenatal and newborn screening.** *Eur J Hum Genet* 2010, **18**:751–760.
3. The President's Council on Bioethics: **The changing moral focus of newborn screening.** [http://bioethics.georgetown.edu/pcbe/reports/newborn_screening/Newborn%20Screening%20for%20the%20web.pdf] 2008 [Accessed Nov.2, 2011].
4. Marsden D, Levy H. **Newborn screening of lysosomal storage disorders.** *Clin Chem* 2010, **56**:1071–1079.
5. Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JH, et al: **Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling.** *Eur J Hum Genet* 1999, **7**:713–716.
6. Van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, et al: **The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature.** *Pediatrics* 2003, **112**:332–340.
7. van der Ploeg AT, Reuser AJ: **Pompe's disease.** *Lancet* 2008, **372**:1342–1353.
8. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der PA, Clancy JP, et al: **Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease.** *Pediatr Res* 2009, **66**:329–335.
9. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, Heller J, Benjamin D, Young S, et al: **Crossreactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants.** *Mol Genet Metab* 2010, **99**:26–33.
10. Hagemans ML, Winkel LP, van Doorn PA, Hop WJ, Loonen MC, Reuser AJ, et al: **Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch**

patients. *Brain* 2005, **128**:671–677.

11. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al: **A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease.** *N Engl J Med* 2010, **362**:1396–1406.

12. Chien YH, Chiang SC, Zhang XK, Keutzer J, Lee NC, Huang AC, et al: **Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible: results from the Taiwan screening program.** *Pediatrics* 2008, **122**:e39–e45.

13. Chien YH, Lee NC, Thurberg BL, Chiang SC, Zhang XK, Keutzer J, et al: **Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment.** *Pediatrics* 2009, **124**:e1116–e1125.

14. Chien YH, Lee NC, Huang HJ, Thurberg BL, Tsai FJ, Hwu WL: **Later-onset pompe disease: early detection and early treatment initiation enabled by newborn screening.** *J Pediatr* 2011, **158**:1023–1027.

15. Kumamoto S, Katafuchi T, Nakamura K, Endo F, Oda E, Okuyama T et al: **High frequency of acid alpha-glucosidase pseudodeficiency complicates newborn screening for glycogen storage disease type II in the Japanese population.** *Mol Genet Metab* 2009, **97**:190–195.

16. Dajnoki A, Muhl A, Fekete G, Keutzer J, Orsini J, Dejesus V, et al: **Newborn screening for Pompe disease by measuring acid alpha-glucosidase activity using tandem mass spectrometry.** *Clin Chem* 2008, **54**:1624–1629.

17. Duffey TA, Bellamy G, Elliott S, Fox AC, Glass M, Turecek F, et al: **A tandem mass spectrometry triplex assay for the detection of Fabry, Pompe, and mucopolysaccharidosis-I (Hurler).** *Clin Chem* 2010, **56**:1854–1861.

18. Lukacs Z, Nieves CP, Mengel E, Hartung R, Beck M, Deschauer M, et al: **Diagnostic efficacy of the fluorometric determination of enzyme activity for Pompe disease from dried blood specimens compared with lymphocytes-possibility for newborn screening.** *J Inherit Metab Dis* 2010, **33**:43–50.

19. Kroos M, Pomponio RJ, van Vliet L, Palmer RE, Phipps M, Van der HR, et al: **Update of the Pompe disease mutation database with 107 sequence variants and a format for severity rating.** *Hum Mutat* 2008, **29**:E13–E26.

20. Wan L, Lee CC, Hsu CM, Hwu WL, Yang CC, Tsai CH, et al: **Identification of eight novel mutations of the acid alpha-glucosidase gene causing the infantile or juvenile form of glycogen storage disease type II.** *J Neurol* 2008, **255**:831–838.

21. **Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease.** *Muscle Nerve* 2009, **40**:149–160.

22. Timmermans S, Buchbinder M: **Patients-in-Waiting: Living between Sickness and Health in the Genomics Era.** *J Health Soc Behav* 2010, **51**:408–423.

23. Kwon JM, Steiner RD: **"I'm fine; I'm just waiting for my disease": the new and growing class of presymptomatic patients.** *Neurology* 2011, **77**:522–523.

24. Fletcher JM: **Screening for lysosomal storage disorders—a clinical perspective.** *J Inherit Metab Dis* 2006, **29**:405–408.

25. Kemper AR, Hwu WL, Lloyd-Puryear M, Kishnani PS: **Newborn screening for Pompe disease: synthesis of the evidence and development of screening recommendations.** *Pediatrics* 2007, **120**:e1327–e1334.

26. Millington DS: **Rapid and effective screening for lysosomal storage disease: how close are we?** *Clin Chem* 2008, **54**:1592–1594.

27. Tarini BA, Burke W, Scott CR, Wilfond BS: **Waiving informed consent in newborn screening research: balancing social value and respect.** *Am J Med Genet C Semin Med*

Genet 2008, **148C**:23–30.

28. Cederbaum S: **Newborn screening: the spigot is open and threatens to become a flood.** *J Pediatr* 2007, **151**:108–110.
29. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al: **High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening.** *Am J Hum Genet* 2006, **79**:31–40.
30. Kemper AR, Knapp AA, Green NS, Comeau AM, Metterville DR, Perrin JM: **Weighing the evidence for newborn screening for early-infantile Krabbe disease.** *Genet Med* 2010, **12**:539-543.
31. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Dobrovolny R, Huang AC, et al: **Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936 + 919 G > A (IVS4 + 919 G > A).** *Hum Mutat* 2009, **30**:1397–1405.
32. Detmar S, Hosli E, Dijkstra N, Nijsingh N, Rijnders M, Verweij M: **Information and informed consent for neonatal screening: opinions and preferences of parents.** *Birth* 2007, **34**:238–244.
33. Detmar S, Dijkstra N, Nijsingh N, Rijnders M, Verweij M, Hosli E: **Parental Opinions about the Expansion of the Neonatal Screening Programme.** *Community Genet* 2008, **11**:11–17.
34. Tarini BA, Singer D, Clark SJ, Davis MM: **Parents' interest in predictive genetic testing for their children when a disease has no treatment.** *Pediatrics* 2009, **124**:e432–e438.
35. Plass AM, van El CG, Pieters T, Cornel MC: **Neonatal screening for treatable and untreatable disorders: prospective parents' opinions.** *Pediatrics* 2010, **125**:e99–e106.
36. Borry P, Schotsmans P, Dierickx K: **The origin and emergence of empirical ethics.** In *Empirical Ethics in Psychiatry*. Edited by Widdershoven G, MacMillan J, Hope T, Van der Scheer L. Oxford: Oxford University Press; 2008: 37–50.
37. Gurian EA, Kinnamon DD, Henry JJ, Waisbren SE: **Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result.** *Pediatrics* 2006, **117**:1915–1921.
38. Brabers AEM, Reitsma-van Rooijen M, de Jong JD: **[Consumer panel for health] Consumentenpanel Gezondheidszorg. Basisrapport met informatie over het panel (2011).** [<http://www.nivel.nl/pdf/Rapport-Consumentenpanel-2011.pdf>]. [Accessed Nov.2, 2011].
39. Central Committee for Research Involving Human Subjects, the Netherlands: **[Guide for writing information for research subjects] Schrijfwijzer informatiebrief voor proefpersonen.** [http://www.ccmoonline.nl/hipe/uploads/downloads_cato/Schrijfwijzer%20versie%203-11-08.pdf] 3 November 2008 [Accessed Nov. 2, 2011].
40. de Jong M: *Reader feedback in text design*. Amsterdam, Atlanta: Rodopi BV; 1998.
41. Municipality of Amsterdam, Department of Research and Statistics: **[New Definition of Allochtone People] Nieuwe definitie van allochtonen.** 2006. [http://www.os.amsterdam.nl/pdf/2006_definitie_allochtonen.pdf] [Accessed Nov.2, 2011].
42. Statistics Netherlands: **[Working Population; sex and age] Beroepsbevolking; geslacht en leeftijd.** Aug. 31, 2011. [<http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?DM=SLNL&PA=71738ned&D1=0,4&D2=0&D3=0&D4=1-3&D5=46-51&HDR=T,G4,G2&STB=G3,G1&VW=T>] [Accessed Nov.2, 2011].
43. Statistics Netherlands: **[Population; main statistics] Bevolking; kerncijfers.** Oct. 20, 2010.

[<http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=37296ned&LA=NL>].
[Accessed June 23, 2011].

44. Boeije HR: *Analysis in Qualitative Research*. London: Sage Publications Ltd.; 2010.
45. Newcombe RG, Altman DG: **Proportions and their difference**. In *Statistics with Confidence. 2 edition*. Edited by Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ. Bristol: British Medical Journal; 2000: 45–56.
46. Morris JA, Gardner MJ: **Epidemiological studies**. In *Statistics with Confidence. 2 edition*. Edited by Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ. Bristol: British Medical Journal; 2000: 57–72.
47. Levy PA: **An overview of newborn screening**. *J Dev Behav Pediatr* 2010, **31**:622–631.
48. Health Council of the Netherlands: **Neonatal Screening**. The Hague: Health Council of the Netherlands. Publication no. 2005/11. 2005.
[<http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/05@11N.pdf>].
49. Calonge N, Green NS, Rinaldo P, Lloyd-Puryear M, Dougherty D, Boyle C, et al: **Committee report: method for evaluating conditions nominated for population-based screening of newborns and children**. *Genet Med* 2010, **12**:153–159.
50. Genetic testing in asymptomatic minors: **Recommendations of the European Society of Human Genetics**. *Eur J Hum Genet* 2009, **17**:720–721.
51. Burke W, Coughlin SS, Lee NC, Weed DL, Khoury MJ: **Application of population screening principles to genetic screening for adult-onset conditions**. *Genet Test* 2001, **5**:201–211.

File aggiuntivi

Pagina 1: AddFile1VUbriefVSNvertaling.pdf, 43K

<http://www.ojrd.com/imedia/8336161962506241/supp1.pdf>

Pagina 2: AddFile2vertalinagvragenlijstPompedefVSN20111018.pdf, 285K

<http://www.ojrd.com/imedia/9884703576250624/supp2.pdf>

Pagina 3: Addfile3tablemeasures_20111214.pdf, 45K

<http://www.ojrd.com/imedia/1161759202650001/supp3.pdf>

Pagina 4: Additional file 4.pdf, 11K

<http://www.ojrd.com/imedia/111280066625062/supp4.pdf>