

# Evaluatie hielprikscreening: beoordelingskader en eerste inventarisatie

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Nr. 2021/49, Den Haag, 14 december 2021

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>3</b>		
<b>01 Inleiding</b>	<b>7</b>		
1.1 Aanleiding	8		
1.2 Adviesvraag	9		
1.3 Werkwijze en leeswijzer	9		
<b>02 Over neonatale hieprikscreening</b>	<b>11</b>		
2.1 Criteria voor opname van aandoeningen	12		
2.2 Programma neonatale hieprikscreening	13		
2.3 Kwaliteitsborging screeningsprogramma	14		
<b>03 Kader voor evaluatie</b>	<b>16</b>		
3.1 Te evalueren aspecten	17		
3.2 Gerealiseerde gezondheidswinst	18		
3.3 Negatieve gevolgen in de praktijk	20		
<b>04 Evaluatiekader toegepast: een eerste inventarisatie</b>	<b>25</b>		
4.1 Hieprikaandoeningen geprioriteerd voor evaluatie	26	4.4 Biotinidase-deficiëntie	29
4.2 Propionacidemie	27	4.5 Klassieke galactosemie	30
4.3 Methylmalonacidemie	28	4.6 Medium-chain-acyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie (MCADD)	31
		4.7 Long-chain-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie/ Mitochondrieel trifunctioneel eiwit-deficiëntie (LCHADD/MTPD)	32
		4.8 Very-long-chain-acyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie (VLCADD)	33
		4.9 3-Methylcrotonyl-CoA-carboxylase-deficiëntie (3-MCCD)	34
		4.10 Adrenogenitaal syndroom	35
		4.11 Congenitale hypothyreoïdie	37
		4.12 Fenyktonurie	37
		<b>05 Advies</b>	<b>39</b>
		5.1 Conclusies	40
		5.2 Aanbevelingen	42
		<b>Literatuur</b>	<b>46</b>



# samenvatting

Met de neonatale hielprikscreening worden in Nederland jaarlijks ongeveer 170.000 pasgeborenen onderzocht op ernstige, behandelbare aandoeningen. Dit gebeurt door in de eerste week na de geboorte een paar druppels bloed op te vangen op een hielprikaart en te onderzoeken in het laboratorium. Met vroege opsporing en behandeling kan ernstige schade aan de lichamelijke en geestelijke ontwikkeling van kinderen met een hielprikaandoening worden beperkt of voorkomen. In 2020 konden ongeveer 180 kinderen met een hielprikaandoening via neonatale screening worden opgespoord.

Het neonatale screeningsprogramma is in 1974 opgericht voor één aandoening (de stofwisselingsziekte fenylketonurie) en is in Nederland inmiddels uitgebreid naar 25 aandoeningen. Voordat een aandoening wordt toegevoegd, beoordeelt de Gezondheidsraad of

hielprikscreening op de betreffende aandoening verantwoord is. Screening heeft namelijk voordelen, maar ook altijd nadelen. Op basis van de stand van de wetenschap beoordeelt de raad of de verwachte gezondheidswinst voldoende opweegt tegen de potentiële nadelen van screening, zoals het risico op uitslagen die niet blijken te kloppen. Daarvoor gebruikt de raad een beoordelingskader dat is afgeleid van internationaal gangbare criteria voor neonatale screening. Of de verhouding tussen gezondheidswinst en nadelen daadwerkelijk gunstig uitpakt kan pas worden aangetoond wanneer de screening plaatsvindt.

Door verbeterde testtechnieken en nieuwe behandelmethoden zullen er op korte termijn steeds meer en zeldzamere aandoeningen in aanmerking komen voor hielprikscreening, waarover vooraf steeds minder kennis bestaat. Daarom adviseerde de raad in 2019 om alle aandoeningen uit het hielprikprogramma

periodiek te evalueren en op basis daarvan zo nodig aanpassingen te doen.

Op verzoek van de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) geeft de Gezondheidsraad advies over de aspecten die voor deze evaluatie relevant zijn. Aan de hand van die aspecten heeft de vaste commissie Screening rond zwangerschap en geboorte een eerste evaluatie uitgevoerd van 11 aandoeningen uit het hielprikpakket. Deze 11 aandoeningen kwamen volgens het RIVM, na afstemming met klinische experts, met prioriteit in aanmerking voor evaluatie.

## **Kader voor evaluatie: twee vragen zijn leidend**

De commissie stelt dat het beoordelingskader dat zij gebruikt om te adviseren over toevoeging van een aandoening aan de hielprikscreening relevante uitgangspunten bevat voor een



evaluatie van behaalde gezondheidswinst en nadelen. Volgens de commissie zijn de volgende twee vragen leidend voor evaluatie:

1. Levert screening op de aandoening aanmerkelijke gezondheidswinst op voor gescreende kinderen met de aandoening?
2. Zijn de negatieve gevolgen van fout-positieve en fout-negatieve testuitslagen, mildere varianten en nevenbevindingen, zoals die in de praktijk worden waargenomen, naar verhouding gering?

Voor de gerealiseerde gezondheidswinst is het van belang om te weten hoeveel kinderen met de aandoening worden opgespoord met screening en wat het effect daarvan is, ook op de lange termijn. Dat effect zal hoofdzakelijk moeten blijken uit wetenschappelijk onderzoek naar verschillen in sterfte, ziektelast en kwaliteit van leven tussen gescreende kinderen met de aandoening en de niet-gescreende kinderen met de aandoening die gevolgd zijn over een langere periode.

Een nadeel van screening is dat de uitslag geen volledige zekerheid of duidelijkheid geeft. Iemand met een afwijkende hieprikslag kan de aandoening toch niet blijken te hebben (fout-positief), of iemand die de aandoening wel heeft kan ten onrechte een niet-afwijkende uitslag krijgen (fout-negatief); de aandoening komt dan later alsnog aan het licht door symptomen. Ook kunnen milde(re) varianten van de ziekte worden opgespoord, die pas (veel) later of helemaal niet tot gezondheidsproblemen geleid zouden hebben. En er kunnen aandoeningen aan het licht komen waar niet naar werd gezocht (en die niet altijd tot verschijnselen leiden), zogeheten nevenbevindingen. Voor de evaluatie is van belang om te weten hoe vaak dit soort uitslagen voorkomen (gegevens uit de RIVM-database) en wat de gevolgen daarvan zijn. Die gevolgen zullen moeten blijken uit wetenschappelijk onderzoek naar de lichamelijke en psychologische impact van dit soort uitslagen op de gescreende persoon en diens omgeving.

### **Bij meeste geëvalueerde aandoeningen weegt behaalde gezondheidswinst op tegen de nadelen**

Voor de meerderheid van de voor evaluatie geprioriteerde hiepriksaandoeningen bestaat evidentie dat de voordelen van screening opwegen tegen de nadelen: het levert aanmerkelijke gezondheidswinst op en er zijn vooralsnog geen aanwijzingen dat de negatieve gevolgen van screening disproportioneel zijn. Voor deze aandoeningen – die de commissie ‘categorie A’ heeft genoemd – geldt dat er geen directe noodzaak is tot aanpassingen van de aard van deze screening in het screeningsprogramma, hoewel continue monitoring van de resultaten van screening noodzakelijk blijft.

Voor enkele aandoeningen kan de verhouding tussen voor- en nadelen van screening niet beoordeeld worden omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn. Onderzoek is nog niet afgerond, of er zijn nog niet genoeg gegevens omdat de aandoening nog maar kort in de hiepriks zit. Deze aandoeningen



(‘categorie B’) vragen wat de commissie betreft om evaluatie binnen afzienbare termijn – dat wil zeggen: zodra er gelegenheid is geweest om de benodigde gegevens te verzamelen.

Voor één aandoening, 3-methylcrotonyl-CoA-carboxylase-deficiëntie (3-MCCD), zijn er aanwijzingen dat de behaalde gezondheidswinst mogelijk niet opweegt tegen de nadelen van hieprikscreening (‘categorie C’). Buitenlands onderzoek suggereert dat 3-MCCD tot minder ernstige ziekteverschijnselen leidt dan aanvankelijk gedacht, wat erop kan wijzen dat de gezondheidswinst van screening beperkt is. Daartegenover staat het nadeel dat de screening ook (asymptomatische) 3-MCCD bij moeders kan opsporen. Om meer duidelijkheid te verkrijgen over de verhouding tussen gezondheidswinst en nadelen, is zo snel mogelijk een grondig onderzoek nodig. Op dit moment worden nog geen klinische onderzoeksgegevens bijgehouden van de kinderen met 3-MCCD die door de Nederlandse hieprikscreening zijn opgespoord.

**Tabel 1** Uitkomsten eerste inventarisatie van 11 voor evaluatie geprioriteerde hieprikaandoeningen.

Categorie A Voldoende evidente voor gunstige verhouding gezondheidswinst en nadelen	Categorie B Onvoldoende evidentie voor uitspraak over verhouding gezondheidswinst en nadelen	Categorie C Voldoende evidentie voor mogelijk ongunstige verhouding gezondheidswinst en nadelen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biotinidase-deficiëntie (BIO)</li> <li>• Klassieke galactosemie (GAL)</li> <li>• Medium-chain-acyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie (MCADD)</li> <li>• Very-long-chain-acylCoA-dehydrogenase-deficiëntie (VLCADD)</li> <li>• Adrenogenaal syndroom (AGS)</li> <li>• Congenitale hypothyreoïdie (CH)</li> <li>• Fenyketonurie (PKU)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Propionacidemie (PA)</li> <li>• Methylmalonacidemie (MMA)</li> <li>• Long-chain-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie/mitochondrieel trifunctioneel eiwit-deficiëntie (LCHADD/MTPD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-methylcrotonyl-CoA-carboxylase-deficiëntie (3-MCCD)</li> </ul>

### Systematische gegevensverzameling en meer onderzoek nodig

Al met al is de commissie positief over de neonatale hieprikscreening. Uit de eerste inventarisatie blijkt dat het in de meeste gevallen aanmerkelijke gezondheidswinst oplevert, zonder disproportionele nadelen. Het is volgens de commissie van belang te blijven evalueren of die verhouding gunstig is, ook op de langere termijn. Daarvoor zijn gegevens nodig. De verzameling en registratie van die gegevens vraagt wel extra aandacht volgens de commissie.

In de database die het RIVM beheert worden gegevens geregistreerd over aantallen verwijzingen en de diagnose na verwijzing: terecht-positieve uitslagen of fout-positieve uitslagen. Ook worden gegevens geregistreerd over de door screening gemiste patiënten: fout-negatieve uitslagen. De commissie beveelt aan ook uitslagen over milde varianten en nevenbevindingen te registreren. Deze gegevens zijn relevant, maar worden nu nog niet systematisch bijgehouden. Dat heeft deels te maken met een definitiekwestie. Milde varianten worden bijvoorbeeld soms geregistreerd als fout-positief, bijvoorbeeld in het geval van



varianten waarvan bekend is dat ze niet of nauwelijks tot gezondheidsproblemen leiden.

Naast registratie van de aantallen verwijzingen en typen uitslagen, vindt geen centrale gegevensverzameling plaats voor onderzoek naar het langetermijneffect van screening op ziektelast, sterfte en kwaliteit van leven en voor onderzoek naar de fysieke en psychologische impact van de mogelijke nadelen van screening. Om de gerealiseerde gezondheidswinst in de praktijk goed te kunnen beoordelen is dat wel nodig.

De commissie beveelt aan per aandoening te werken met een zogeheten *core outcome set*: de uitkomstmaten die het meest relevant zijn om de twee evaluatievragen te beantwoorden. Op die manier kan voor elke aandoening de gegevensverzameling beperkt worden. Ook kunnen onderzoeksbevindingen in de toekomst zo beter met elkaar vergeleken worden. Een expertcommissie kan - in samenspraak met ouders en patiëntverenigingen – het beste

besluiten over de invulling van zo'n *core outcome set*.

Ontwerp en uitvoering van de effectiviteitsstudies kan volgens de commissie het best worden overgelaten aan de betreffende wetenschappelijke en klinische experts. De commissie beveelt aan om daar ook klinische experts bij te betrekken die volwassen patiënten zien met een via de hiepriek opgespoorde afwijking. Voor de meer zeldzame aandoeningen beveelt de commissie aan om te verkennen of er kan worden samengewerkt met klinische registraties in andere landen.



# 01 inleiding



## 1.1 Aanleiding

Met de neonatale hieprikscreening worden in Nederland jaarlijks ongeveer 170.000 pasgeborenen onderzocht op ernstige aangeboren aandoeningen. Dit gebeurt door in de eerste week na de geboorte een paar druppels bloed op te vangen op een hieprikaart en te onderzoeken in het laboratorium. De aandoeningen waarop met de hiepriek gescreend wordt zijn meestal niet te genezen. Ze zijn wel allemaal te behandelen, bijvoorbeeld met medicijnen of een dieet. Vroege opsporing van deze aandoeningen is van belang om ernstige schade aan de lichamelijke en geestelijke ontwikkeling van het kind te voorkomen of te beperken. In 2020 konden ongeveer 180 kinderen met een hieprikaandoening via neonatale screening worden opgespoord.

De neonatale hieprikscreening is in Nederland in 1974 gestart, met in eerste instantie alleen de stofwisselingsziekte fenylketonurie, en later ook de hormoonstoornissen congenitale hypothyreoïdie (1981) en het adrenogenitaal syndroom (2002). De Gezondheidsraad heeft de afgelopen jaren op verschillende momenten geadviseerd om nieuwe aandoeningen toe te voegen aan de hieprikscreening. In 2005 werd geadviseerd om 15 aandoeningen toe te voegen, en in 2015 volgde een positief advies over 14 andere aandoeningen.<sup>1</sup> In 2019 adviseerde de Gezondheidsraad om ook spinale spieratrofie toe te voegen.<sup>1,2</sup> Op dit moment worden pasgeborenen in Nederland met de hiepriek gescreend op 25 behandelbare aandoeningen, waarbij de screening op een aantal

aandoeningen nog in voorbereiding is. Door verbeterde testtechnieken en nieuwe behandelmethoden zal dit aantal in de komende jaren waarschijnlijk nog verder toenemen.

Bij het toevoegen van een aandoening aan de hieprikscreening is de verwachting, op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur, dat screening gezondheidswinst oplevert voor kinderen met die aandoening. Of de te behalen gezondheidswinst daadwerkelijk opweegt tegen de nadelen van de screening kan pas worden aangetoond wanneer de screening plaatsvindt. In het advies over screening op spinale spieratrofie uit 2019 adviseerde de Gezondheidsraad om alle aandoeningen die in de neonatale hieprikscreening zijn opgenomen periodiek te evalueren.<sup>2</sup> Het belang van evaluatie wordt in de toekomst alleen maar groter met de snellere toevoeging van meer en zeldzamere aandoeningen, omdat er dan waarschijnlijk nog minder bekend zal zijn over de verhouding tussen gezondheidswinst en mogelijke nadelen.

De centrale vraag voor een dergelijke evaluatie is: wegen de voordelen van screening in de praktijk voldoende op tegen de nadelen? Een consequentie van evaluatie kan zijn om het programma te heroverwegen, bijvoorbeeld door aanpassingen of mogelijk zelfs door te stoppen met screenen op een bepaalde aandoening. Een andere mogelijke conclusie is dat een aandoening minder geschikt is voor neonatale screening, en bijvoorbeeld een betere kandidaat is voor prenatale screening of





preconceptionele dragerschapsscreening. Gedegen evaluatie verhoogt niet alleen de toekomstbestendigheid van de hieprikscreening, maar draagt ook bij aan verbetering van de gehele keten van screening rondom zwangerschap en geboorte.

## 1.2 Adviesvraag

Op 4 maart 2020 verzocht de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad een evaluatie uit te voeren van de gerealiseerde gezondheidswinst per aandoening die op dit moment met de neonatale hieprikscreening wordt opgespoord, gebaseerd op de stand van de wetenschap. De staatssecretaris vraagt de Gezondheidsraad om te adviseren over de criteria die voor deze evaluatie kunnen gelden en om voor een aantal aandoeningen een eerste evaluatie uit te voeren van de door hieprikscreening gerealiseerde gezondheidswinst. Het gaat om aandoeningen die het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het Rijkinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) samen met klinische experts heeft aangemerkt als prioritair voor een evaluatie. De volledige adviesaanvraag staat op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Dit advies is opgesteld door de vaste Commissie Screening rond zwangerschap en geboorte. Het advies is op 14 december 2021 door de voorzitter van de Gezondheidsraad aangeboden aan de staatssecretaris van VWS. Voor deze adviesvraag is de vaste commissie aangevuld met

tijdelijke commissieleden die expert zijn op het gebied van de klinische chemie, kindergeneeskunde en klinische genetica. De samenstelling van de commissie en de geraadpleegd deskundigen is te vinden achter in dit advies.

## 1.3 Werkwijze en leeswijzer

Voor opname van aandoeningen in het hieprikkpakket bestaat een beoordelingskader (zie hoofdstuk 2). Voor dit advies heeft de commissie een kader geformuleerd voor het evalueren van de voordelen (gerealiseerde (langetermijn)gezondheidswinst) en nadelen van hieprikscreening (zie hoofdstuk 3). Voor het kader is de wetenschappelijke literatuur geraadpleegd en is gebruikgemaakt van inzichten uit interviews met buitenlandse experts op het gebied van neonatale hieprikscreening.

Vervolgens heeft de commissie het kader toegepast op 11 aandoeningen die het RIVM-CvB samen met de adviescommissie Neonatale Screening Metabole Ziekten (ANS-MZ) prioritair acht voor evaluatie (zie hoofdstuk 4). Deze beoordeling is verricht op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur over de effectiviteit van hieprikscreening in Nederland per aandoening, en waar evidentie ontbrak, op basis van de professionele en ervaringskennis van de commissieleden. Voor aandoeningen waarvoor aanvullende expertise nodig was zijn externe deskundigen geraadpleegd. In het geval er geen Nederlandse gegevens beschikbaar waren, is gekeken naar evidentie over neonatale



screeningsprogramma's uit het buitenland. Op basis van de analyse van de 11 aandoeningen komt de commissie tot een advies over deze aandoeningen in het hielprikpakket en geeft zij aanbevelingen voor wat er nodig is om de benodigde wetenschappelijke evidentie te verkrijgen in gevallen waarvoor die nog ontbreekt (zie hoofdstuk 5).



# 02 over neonatale hielprikscreening



Op dit moment worden pasgeborenen in Nederland gescreend op 25 behandelbare aandoeningen. Het doel van de hielprikscreening is om de aandoeningen vroeg op te sporen en met vroege interventies onherstelbare schade tegen te gaan. Naast dit voordeel (gezondheids-winst door vroege opsporing), kent screening ook nadelen. Voordat een aandoening in de hielprikscreening wordt opgenomen, wordt aan de hand van de criteria voor neonatale screening beoordeeld of de voordelen opwegen tegen de nadelen.

## 2.1 Criteria voor opname van aandoeningen

Neonatale screening maakt deel uit van het aan de bevolking aangeboden preventieve onderzoek in het kader van de publieke gezondheidszorg. Een belangrijk kenmerk van dergelijk bevolkingsonderzoek ('screening') is dat het een proactief aanbod betreft waaraan geen hulpvraag ten grondslag ligt en waarbij het individu dat het onderzoek ondergaat in principe gezond is.<sup>3,4</sup> Het doel is om aandoeningen tijdig op te sporen. Bij neonatale screening gaat het om ernstige aangeboren aandoeningen waarbij interventies kort na de geboorte onherstelbare schade kunnen voorkomen of aanmerkelijke gezondheidswinst kunnen opleveren ten opzichte van interventies die zonder screening niet of pas in een later stadium kunnen plaatsvinden. Onder interventies vallen behandelingen (met een geneesmiddel of een dieet) en preventieve maatregelen (zoals het vermijden van vasten bij bepaalde stoornissen in de vetzuur-stofwisseling).<sup>5</sup>

Naast voordelen heeft screening ook altijd nadelen, zoals de belasting van de screeningstest, de stress die een uitslag kan veroorzaken (en die soms achteraf onnodig blijkt) en de risico's en nadelen van mogelijk noodzakelijke vervolgdagnostiek en behandeling.<sup>5</sup> Daarom is voor het aanbieden van screening altijd een bijzondere verantwoording noodzakelijk. Het is essentieel dat de voordelen duidelijk opwegen tegen de nadelen, waarbij de screening in elk geval aanmerkelijke gezondheidswinst voor de gescreende moet opleveren.<sup>1</sup> Voor deze afweging gebruikt de commissie de criteria die de Gezondheidsraad in eerdere adviezen heeft geformuleerd<sup>3,4</sup> en die ook ten grondslag liggen aan het advies *Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen* uit 2015.<sup>1</sup> Deze criteria sporen met de internationaal gangbare voorwaarden voor verantwoorde screening, die – met aanpassingen aan nieuwe ontwikkelingen – teruggaan op de oorspronkelijke WHO-criteria van Wilson en Jungner.<sup>6</sup>

### Criteria voor opname in het programma van de neonatale hielprikscreening:

- Screenen moet aanmerkelijk voordeel opleveren voor de gescreende.
- De ziekte waarop gescreend wordt moet een ernstig gezondheidsprobleem betreffen.
- Het natuurlijk beloop van de ziekte moet bekend zijn.
- Er moet een screeningstest van goede kwaliteit beschikbaar zijn.
- Neonatale screening moet de beste of de enige methode zijn om de ervaren gezondheidsproblemen te beperken.



- De behandeling en begeleiding na een positieve uitkomst moeten toegankelijk en van goede kwaliteit zijn.
- De kosten van opsporing, diagnostiek en behandeling moeten in een acceptabele verhouding staan tot de kosten van de gezondheidszorg als geheel (doelmatigheid).
- Het programma moet garanties bieden voor geïnformeerde keuze en de privacy en autonomie van het individu respecteren.

Volgens de commissie biedt het kader nog altijd voldoende houvast voor onderbouwde oordelen over verantwoorde hielprikscreening. Tegelijkertijd wijst de commissie op het normatieve karakter van het kader; het formuleert uitgangspunten voor de beoordeling van de *waarde* van de screening. Voor- en nadelen kunnen niet getalsmatig tegen elkaar worden afgestreept. Daarom bestaat er in de afweging onvermijdelijk ruimte voor verschillende afwegingen en interpretaties.<sup>3</sup>

## 2.2 Programma neonatale hielprikscreening

In 2007 is de neonatale hielprikscreening uitgebreid van 3 naar 17 aandoeningen, naar aanleiding van een advies van de Gezondheidsraad.<sup>5</sup> In 2015 adviseerde de raad om daar 14 extra aandoeningen aan toe te voegen.<sup>1</sup> De staatssecretaris maakte in 2017 zijn voornemen kenbaar om deze toevoeging te realiseren. Van de 14 aandoeningen zijn er inmiddels 8 aan het neonatale screeningsprogramma toegevoegd. Het RIVM-CvB werkt momenteel aan de implementatieadviezen en/of invoering van

programmatische hielprikscreening op de overige 6 aandoeningen.<sup>7</sup> Daar is spinale spieratrofie (SMA) bijgekomen, na advies van de Gezondheidsraad uit 2019.<sup>2</sup> Op dit moment worden pasgeborenen in Nederland gescreend op 25 behandelbare aandoeningen (zie tabel 1). In de periode van 2007 tot en met 2020 zijn in totaal bijna 2,5 miljoen pasgeborenen via de hielprik gescreend.<sup>8</sup> Van deze pasgeborenen konden 7.920 na een afwijkende hielprikuitslag worden verwezen naar een kinderarts. Na vervolgonderzoek kregen uiteindelijk 2.638 kinderen een diagnose. De Nederlandse hielprikscreening is internationaal toonaangevend en het vertrouwen in het programma is groot. Dit is terug te zien in de aanhoudend hoge deelnamegraad van 99,4% in 2020.<sup>8</sup>



**Tabel 1** Aandoeningen waarop de neonatale hielprik screent in Nederland (december 2021).

Aandoening	In hielprik sinds
Mucopolysaccharidosis type 1 (MPS I)	2021
Severe combined immunodeficiency (SCID)	2021
Galactokinase-deficiëntie (GALK)	2020
Propionacidemie (PA)	2019
Methylmalonacidemie (MMA)	2019
Carnitine-palmitoyltransferase-deficiëntie type 1 (CPT1)	2019
Alfa-thalassemie	2017
Bèta-thalassemie	2017
Taaitslijmziekte of cystic fibrosis (CF)	2011
Sikkelcelziekte (SZ)	2007
Biotinidase-deficiëntie (BIO)	2007
Klassieke galactosemie (GAL)	2007
Medium-chain-acyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie (MCADD)	2007
Long-chain-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie (LCHADD/MTPD)	2007
Very-long-chain-acylCoA-dehydrogenase-deficiëntie (VLCADD)	2007
3-methylcrotonyl-CoA-carboxylase-deficiëntie (3-MCCD)	2007
Glutaaracidurie type 1 (GA-1)	2007
HMG-CoA-lyase-deficiëntie (HMG)	2007
Isovaleriaan-acidurie (IVA)	2007
Maple syrup urine disease (MSUD)	2007
Multiple-CoA-carboxylase-deficiëntie (MCD)	2007
Tyrosinemie type 1 (TYR-1)	2007
Adrenogenaal syndroom (AGS)	2000
Congenitale hypothyreoïdie (CH)	1981
Fenylketonurie (PKU)	1974

### 2.3 Kwaliteitsborging screeningsprogramma

Om de kwaliteit van de hielprikscreening te behouden is kortcyclische monitoring van uitvoerings- en analytische aspecten nodig. Het RIVM-CvB heeft hierbij een centrale rol. Jaarlijks brengt het RIVM-CvB monitoringsrapporten uit over het proces van de hielprikscreening en over de aansluiting op de zorg (zie kader kwaliteitsborging uitvoeringsaspecten).

#### Kwaliteitsborging uitvoeringsaspecten: RIVM-CvB

In Nederland vindt een jaarlijkse monitoring plaats op het traject tussen afname van het hielprikbloed en het moment van de uitkomst van het diagnostisch traject na verwijzing naar het ziekenhuis. Jaarlijks worden hiertoe rapporten gepubliceerd door een externe partij in opdracht van het RIVM. Het jaarlijkse monitoringsrapport beschrijft met kerncijfers hoe de hielprikscreening dat jaar is verlopen. Naast de monitor wordt er jaarlijks een verdiepend evaluatierapport opgesteld. In dit rapport worden de resultaten aan de kwaliteitsindicatoren voor het diagnostisch traject gestaafd, bijvoorbeeld bij welke kinderen wordt welke diagnose gesteld en is het diagnostisch traject tijdig ingezet. De gegevens waarop deze rapporten zijn gebaseerd komen uit verschillende informatie-systemen, waaronder Praeventis (van het RIVM) en NEORAH (Neonatale Registratie Afwijkende Hielprikscreening). Het doel van de evaluatie op dit traject is om te beoordelen waar de screening eventueel tekortschiet, en hoe het RIVM die kan verbeteren samen met de stakeholders.

Een van de criteria voor verantwoorde screening is dat er een screenings-test van goede kwaliteit beschikbaar is. Het referentielaboratorium van het



RIVM draagt specifieke verantwoordelijkheid voor het monitoren en borgen van de kwaliteit van de testmethoden en apparatuur die worden gebruikt bij de hielprikscreening (zie kader kwaliteitsborging analytische aspecten).

**Kwaliteitsborging analytische aspecten: referentielaboratorium**

Het referentielaboratorium van het RIVM is verantwoordelijk voor de monitoring en evaluatie van de analytische aspecten van hielprikscreening, en draagt zorg voor harmonisatie tussen de screeningslaboratoria in Nederland. Analytische aspecten hebben betrekking op de vraag hoe precies de gebruikte testmethoden en apparatuur kunnen voorspellen of kinderen de aandoening waarop gescreend wordt wel of niet hebben. Het referentielaboratorium ontvangt periodieke rapportage van de (uitvoerende) screeningslaboratoria ten aanzien van productie- en kwaliteitsparameters. In het geval afwijkingen worden geconstateerd stelt het referentielaboratorium een actieplan op om weer de gewenste analytische sensitiviteit en specificiteit te bereiken.

Het programmamanagement van het RIVM-CvB kan zelfstandig besluiten tot eenvoudige aanpassingen in het programma, zoals technologische verbeteringen en aanpassingen van testen. Indien het gaat om een wezenlijke aanpassing wordt dit voorgelegd aan de Programmacommissie Neonatale Hielprikscreening. Optimalisatie van een test wordt voorgelegd aan deze programmacommissie en vereist afstemming met de desbetreffende Adviescommissie Neonatale Hielprikscreening (ANS) van

de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). Wanneer bepaalde testen onder de maat blijken te presteren, wordt de betreffende aandoening uit de hielprikscreening verwijderd tot een betere test beschikbaar is. Tot dusver is dat slechts één keer gebeurd. De screening op homocystinurie werd in 2010 opgeschort vanwege het grote aantal keren dat gescreende kinderen met de aandoening een niet-afwijkende uitslag kregen (fout-negatieve uitslag). In 2016 werd in opdracht van het ministerie van VWS de screening op homocystinurie om deze reden stopgezet, na advies van de Gezondheidsraad.<sup>1</sup>



# 03 kader voor evaluatie





Het doel van neonatale hielprikscreening is het voorkomen van onherstelbare schade bij het kind en/of het bereiken van aanmerkelijke gezondheidswinst door vroege opsporing en behandeling van ernstige aandoeningen. Vooraf wordt een inschatting gemaakt of de nadelen die screening ook met zich meebrengt gering zijn ten opzichte van het verwachte voordeel. Voortdurende evaluatie is nodig om na te gaan of de verhouding tussen voor- en nadelen voor de gescreende kinderen in de praktijk inderdaad gunstig uitpakt. Wordt in de praktijk daadwerkelijk de verwachte gezondheidswinst gerealiseerd – ook op de lange termijn – en zijn de negatieve gevolgen van foute of onduidelijke screeningsuitslagen gering ten opzichte van de gerealiseerde gezondheidswinst?

### 3.1 Te evalueren aspecten

Het uitbreiden van de hielprikscreening kent een aantal stadia en actoren. De Gezondheidsraad geeft op verzoek van de bewindspersoon advies over de toevoeging van aandoeningen, op basis van het beoordelingskader (zie hoofdstuk 2). Na een positief advies van de Gezondheidsraad volgt een uitvoeringstoets en implementatieadvies van het RIVM-CvB, dat de regie heeft over het uitbreidingsproces. Het ministerie is opdrachtgever. Hoe een screening in de praktijk precies uitpakt is bij de start echter niet altijd duidelijk. Er bestaat immers nog geen screeningspraktijk, en vaak is er vooraf weinig onderzoek beschikbaar omdat de aandoeningen zeldzaam zijn. Evaluatie betekent dat in de praktijk bekeken zal moeten worden of de voordelen daadwerkelijk opwegen

tegen de nadelen. De commissie stelt dat het beoordelingskader (zie hoofdstuk 2) de uitgangspunten bevat die leidend zijn voor een dergelijke evaluatie.

Het beoordelingskader bevat criteria voor de verwachte voordelen en nadelen voor de gescreende kinderen. Daarnaast bevat het kader voorwaarden op het gebied van doelmatigheid, bescherming van privacy en bescherming van het recht op een goed geïnformeerde vrijwillige keuze voor deelname. Om te kunnen beoordelen of neonatale screening in de praktijk daadwerkelijk verantwoord is, zullen alle criteria en randvoorwaarden uit het beoordelingskader geëvalueerd moeten worden. Omdat de adviesvraag gericht is op de behaalde gezondheidswinst, buigt de commissie zich in dit advies specifiek over evaluatie van de voor- en nadelen van hielprikscreening. Het voordeel is de gezondheidswinst die met screening gerealiseerd wordt. Bij een evaluatie moet niet alleen worden beoordeeld of de gezondheidswinst die was beoogd in de praktijk daadwerkelijk wordt bereikt en of dat effect blijvend is (doeltreffendheid of effectiviteit in wetenschappelijke termen).<sup>9</sup> Ook moet worden beoordeeld of dat voordeel opweegt tegen de negatieve gevolgen van screening in de praktijk.

Na een rondgang langs internationale experts op het gebied van neonatale hielprikscreening concludeert de commissie dat er geen internationale consensus bestaat over hoe neonatale screeningsprogramma's



(op lange termijn) het beste geëvalueerd kunnen worden.

Wetenschappelijk onderzoek naar neonatale screening wordt over het algemeen geïnitieerd op indicatie, bijvoorbeeld om het effect te onderzoeken van nieuwe testkarakteristieken of afkapwaarden (waarde vanaf waar de testuitslag als afwijkend wordt beschouwd)<sup>10</sup> of wanneer er twijfels bestaan over de (kosten)effectiviteit.<sup>11</sup> Daarnaast richten onderzoeken naar hieprikaandoeningen zich vaak op behandeleffecten.<sup>12,13</sup>

Dergelijke onderzoeken zijn minder bruikbaar omdat betere gezondheidsuitkomsten hiermee niet kunnen worden toegeschreven aan screening.

Volgens de commissie zijn de volgende twee aspecten leidend voor de evaluatie van de voor- en nadelen van hieprikscreening:

1. *Gerealiseerde gezondheidswinst*: Levert screening op de aandoening aanmerkelijke gezondheidswinst op voor gescreende kinderen met de aandoening?
2. *Negatieve gevolgen in de praktijk*: Zijn de negatieve gevolgen van fout-positieve en fout-negatieve testuitslagen, mildere varianten en nevenbevindingen, zoals die in de praktijk worden waargenomen, naar verhouding gering?

In de volgende paragrafen gaat de commissie dieper in op deze vragen en beschrijft ze welke gegevens nodig zijn om ze te kunnen beantwoorden.

### 3.2 Gerealiseerde gezondheidswinst

Om de gerealiseerde gezondheidswinst op populatieniveau te beoordelen is zowel de omvang als aard van het effect relevant. Registratiecijfers geven een indruk van de omvang, de aard van het effect moet blijken uit wetenschappelijk onderzoek.

#### *Aantallen*

Voor de beoordeling van de omvang van de door screening gerealiseerde gezondheidswinst zijn gegevens nodig over:

- het aantal gescreende kinderen dat op basis van een afwijkende screeningsuitslag verwezen is voor vervolgdagnostiek;
- het aantal kinderen met een verwijzing dat bij diagnostiek de aandoening waarop werd gescreend inderdaad bleek te hebben (terecht-positieve uitslagen).

Deze gegevens zijn opgenomen in de database Neonatale Registratie Afwijkende Hieprikscreening (NEORAH) die de Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's (DVP) van het RIVM beheert. De DPV registreert de verwezen kinderen in NEORAH en de kinderartsen in de ziekenhuizen gaan over registratie van de uitkomsten van diagnostiek, onder leiding van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Er kan een administratieve vertraging ontstaan in de terugkoppeling van diagnostische uitkomsten na verwijzing op basis van een afwijkende hiepriksuitslag.



Daarnaast hebben klinische centra ook voor het merendeel van de aandoeningen (alle erfelijke metabole ziekten) aparte klinische databases aangelegd, zoals de *Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (DDRMD)* voor metabole aandoeningen.<sup>14</sup>

#### *Effect op sterfte, ziekte en kwaliteit van leven*

De gerealiseerde gezondheidswinst zal hoofdzakelijk moeten blijken uit *peer-reviewed* wetenschappelijke studies naar (langetermijn)verschillen tussen gescreende en niet-gescreende populaties. Het gaat dan om minder sterfte, een lagere ziektelast en/of een betere kwaliteit van leven in de gescreende populatie met de aandoening ten opzichte van de niet-gescreende populatie met de aandoening. Welke uitkomstmaten het beste gekozen kunnen worden om klinische, voor de patiënt relevante verschillen aan te tonen varieert per aandoening. Ook varieert het per aandoening hoe lang populaties gevolgd moeten worden om voor de patiënt relevante verschillen aan te tonen (follow-up termijn).

Idealiter wordt bij de evaluatie van de gerealiseerde gezondheidswinst gebruikgemaakt van gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's). In de praktijk is het echter nagenoeg onmogelijk om evidentie over hieprikscreening te verkrijgen uit RCT's. De patiëntaantallen zijn vaak zeer klein en bij veel aandoeningen is sprake van een spectrum van klinische symptomen, variërend van heel mild tot zeer ernstig (fenotypische variatie). Dit maakt de opzet en uitvoering van RCT's zeer

complex, langdurig en kostbaar. Daarnaast kan het ethisch problematisch zijn om één groep screening te onthouden zodra er aanwijzingen zijn dat er voor een ernstige behandelbare aandoening een mogelijk effectieve screening is.

In plaats van RCT's kunnen volgens internationale experts ook observationele cohortstudies worden gebruikt voor het evalueren van screening op ernstige zeldzame (genetische) aandoeningen.<sup>15,16</sup> Voor het evalueren van medische behandelingen wordt het belang van zogeheten (observationele) *real-world evidence* reeds onderkend.<sup>17</sup>

Met observationeel onderzoek kunnen gescreende patiëntcohorten vergeleken worden met klinisch opgespoorde patiëntcohorten (gediagnosticeerd naar aanleiding van symptomen) in nabijgelegen regio's zonder screening en met een vergelijkbaar zorgsysteem. Ook binnen dezelfde regio kunnen groepen van voor en na de invoering van de screening vergeleken worden. Als een aandoening al heel lang in het screeningsprogramma zit of als er geen regio's meer zijn die niet op de aandoening screenen, dan zal er geen vergelijkbare controlegroep voorhanden zijn. Verder gaat het bij voorkeur om onderzoek dat is uitgevoerd binnen de context van het Nederlandse hieprikscreeningprogramma. Omdat de specifieke lokale context van invloed is op de gerapporteerde gezondheidswinst, zijn buitenlandse studies slechts beperkt te extrapoleren naar de Nederlandse situatie. Contextuele factoren die invloed hebben op de gerapporteerde gezondheidswinst zijn bijvoorbeeld het



aantal kinderen dat in de betreffende regio geboren wordt met de aandoening,<sup>18</sup> de ter plaatse gebruikte testmethode en afkapwaarden, de organisatie van het screeningsprogramma (waaronder timing van afname van het hielprikbloed) en de inrichting van de klinische zorg.

Bij de interpretatie van evidentie afkomstig uit observationeel onderzoek naar hielprikscreening moet er rekening mee gehouden worden dat de uitkomsten een vertekend beeld kunnen geven.<sup>15</sup> De gescreende patiëntgroepen zijn namelijk niet goed vergelijkbaar met klinisch opgespoorde patiëntgroepen. Zo kunnen gescreende patiëntgroepen ‘gezonder’ lijken in het geval screening ook milde(re) varianten van de ziekte aan het licht brengt die zonder screening pas (veel) later of helemaal niet tot gezondheidsproblemen geleid zouden hebben. De uitkomsten van het screeningscohort als geheel lijken dan gunstiger ten opzichte van het klinisch opgespoorde cohort, maar het effect van vroege opsporing en behandeling is in werkelijkheid beperkt. Ook kan er een vertekening van het effect bestaan als een deel van de kinderen met de aandoening bij de geboorte al ernstig ziek is en daarom op basis van klinische symptomen en niet op basis van de hielprikscreening wordt opgespoord. Deze kinderen zijn mogelijk in de basis al veel zieker dan de kinderen die zich pas later presenteren en dus is hun uitkomst ook slechter. Verder kunnen bij onderzoek waarin patiëntgroepen van voor en na de invoering van een screening worden vergeleken, de uitkomsten vertekend zijn doordat er geen rekening is gehouden met verbetering van diagnostiek en

behandeling in de tijd. Ook geldt dat hoe langer een gescreende patiëntgroep gevolgd wordt, hoe minder evident het is dat bepaalde uitkomsten toegeschreven kunnen worden aan vroege opsporing en behandeling en niet aan behandel-effecten per se.

### 3.3 Negatieve gevolgen in de praktijk

Screening heeft altijd nadelen. Om te beginnen kan de test zelf belastend zijn, en eventueel noodzakelijke vervolgdagnostiek en behandeling kunnen risico’s met zich meebrengen. Deze nadelen worden meegewogen bij de beoordeling of screening verantwoord is. Een ander nadeel is dat de uitslag geen volledige zekerheid of duidelijkheid geeft. Iemand met een afwijkende uitslag kan de aandoening toch niet blijken te hebben (fout-positief), of iemand die de aandoening wel heeft kan ten onrechte een niet-afwijkende uitslag krijgen (fout-negatief); de aandoening komt dan later alsnog aan het licht door symptomen. Ook kunnen milde(re) varianten van de ziekte worden opgespoord, die pas (veel) later of helemaal niet tot gezondheidsproblemen geleid zouden hebben. Ook kunnen er aandoeningen aan het licht komen waar niet naar werd gezocht (en die niet altijd tot verschijnselen leiden), zogeheten nevenbevindingen.



**Mogelijke uitslagen screening**

- Terecht-positieve uitslagen: De kinderen die werden verwezen blijken bij vervolgdagnostiek inderdaad de aandoening te hebben.
- Terecht-negatieve uitslagen: De kinderen die niet werden verwezen blijken de aandoening inderdaad niet te hebben.
- Fout-negatieve uitslagen: De kinderen die niet werden verwezen blijken bij diagnostiek naar aanleiding van symptomen de aandoening toch te hebben.
- Fout-positieve uitslag: De kinderen die werden verwezen blijken bij vervolgdagnostiek de aandoening niet te hebben.
- Milde(re) varianten: Varianten van de doelziekte die waarschijnlijk niet of nauwelijks tot gezondheidsproblemen leiden, en daardoor zonder screening mogelijk niet of later aan het licht zouden zijn gekomen.
- Nevenbevinding: Afwijkingen die bij screening aan het licht komen en niet tot de doelziekte behoren.

In de regel geldt dat fout-positieve uitslagen, fout-negatieve uitslagen, uitslagen over milde varianten en nevenbevindingen zoveel mogelijk geminimaliseerd moeten worden bij screening, omdat ze vaak negatieve gevolgen hebben voor de gescreende.<sup>3</sup> Of dergelijke uitslagen en de negatieve gevolgen ervan in de praktijk bij hieprikscreening inderdaad naar verhouding minimaal zijn, moet uit evaluatie blijken.

Om een goed beeld te krijgen is zowel de omvang relevant (hoe vaak komt het voor) als de impact hiervan voor gescreende kinderen en eventueel gezinsleden.

**3.3.1 Fout-positieve en fout-negatieve uitslagen**

Er is sprake van fout-positieve uitslagen wanneer kinderen de betreffende aandoening niet hebben, maar op grond van de uitslag van de hiepriek wel voor verwijzing in aanmerking komen. Bij fout-negatieve uitslagen komen kinderen die de betreffende aandoening wel hebben, op grond van de hieprikuitslag niet in aanmerking voor verwijzing.

*Aantallen*

Voor de beoordeling van de omvang zijn gegevens nodig over:

- het aantal gescreende kinderen dat op basis van een afwijkende screeningsuitslag verwezen is voor vervolgdagnostiek;
- het aantal kinderen met een verwijzing dat bij diagnostiek de aandoening waarop werd gescreend niet bleek te hebben (fout-positieve uitslagen);
- het aantal gescreende kinderen zonder verwijzing dat naar aanleiding van symptomen wordt gediagnosticeerd (fout-negatieve uitslagen).

Het aantal verwijzingen na screening en de uitkomsten van diagnostiek worden geregistreerd in NEORAH en het RIVM-CvB publiceert de gegevens jaarlijks. Er bestaan ook klinische registraties waarin deze gegevens worden bijgehouden, zoals de DDRMD (voor metabole aandoeningen) en de database voor cystische fibrose. Los van de administratieve vertraging die kan ontstaan in de terugkoppeling van diagnostiek bij verwijzingen op basis van een afwijkende hieprikuitslag,



loopt de registratie van fout-negatieve uitslagen ('gemiste patiënten') onvermijdelijk achter. Deze kinderen moeten immers eerst symptomen ontwikkelen, naar een arts gaan en vervolgens een juiste diagnose krijgen. Pas dan is duidelijk dat de hieprikslag niet klopte.

#### *Lichamelijke en psychologische impact*

De impact van fout-positieve en fout-negatieve screeningsuitslagen zal hoofdzakelijk moeten blijken uit wetenschappelijke studies naar de (blijvende) lichamelijke en psychologische effecten ervan voor de gescreende populatie.

Voor fout-positieve uitslagen gaat het om de duur en intensiteit van onnodige gevoelens van ongerustheid, angst en onzekerheid. Verder is bij fout-positieve screeningsuitslagen altijd sprake van diagnostiek die achteraf onnodig blijkt. Voor het beoordelen van de impact daarvan is het relevant om te weten in hoeverre het diagnostisch traject lichamelijke of psychologische gevolgen heeft voor het kind of de ouders.

De impact van fout-negatieve screeningsuitslagen kan beoordeeld worden aan de hand van het aantal kinderen bij wie diagnostiek en behandeling te lang werden uitgesteld omdat de hieprikslag onterecht geruststelling gaf. Dit kan emotionele gevolgen hebben voor de ouders.

Uitspraken over de psychologische gevolgen van fout-positieve en fout-negatieve screeningsuitslagen kunnen gebaseerd worden op vragenlijstenstudies en kwalitatief onderzoek. Consultatie van medisch specialisten met de relevante expertise kan uitkomst bieden als er geen wetenschappelijke gegevens beschikbaar zijn. Dit soort zogeheten anekdotische evidentie heeft wel een relatief lage betrouwbaarheid.

Er is een aantal uitdagingen rondom de evidentie voor negatieve gevolgen van fout-positieve en fout-negatieve screeningsuitslagen. Het algemene beeld dat uit de wetenschappelijke literatuur naar voren komt is dat een fout-positieve hieprikslag leidt tot gevoelens van angst en bezorgdheid bij ouders, maar over de duur van het effect verschillen de bevindingen. Sommige studies, zoals naar fout-positieve screeningsuitslagen voor cystische fibrose, tonen dat de angst en ongerustheid van ouders snel afneemt zodra zij te horen krijgen dat hun kind de aandoening toch niet heeft.<sup>19,20</sup> Andere studies suggereren dat er een groep ouders en kinderen is die er blijvend nadeel van ondervindt (psychologisch, meer ziekenhuisbezoeken).<sup>21,22</sup> Een beperking van deze studies is dat er slechts een selectie van aandoeningen is onderzocht en dat de generaliseerbaarheid naar andere aandoeningen onbekend is. Ook is het aannemelijk dat de informatie en communicatie voorafgaand aan de screening en na een negatieve diagnostische testuitslag van invloed is op de psychologische impact van een fout-positieve hieprikslag. Dat betekent dat studies uit het buitenland, waar een andere infrastructuur voor screening en zorg



bestaat, mogelijk beperkt relevant zijn voor de Nederlandse situatie. Naar de impact van fout-negatieve screeningsuitslagen is tot op heden weinig onderzoek verricht.

### 3.3.2 Milde(re) varianten en nevenbevindingen

Er is steeds meer bekend over de aandoeningen waar de hiepriek op screent. Bij veel metabole en endocriene aandoeningen blijkt niet zo zeer sprake te zijn van aparte categorieën en subcategorieën, maar eerder van een doorlopend spectrum van ziekteverschijnselen, variërend van geen of nauwelijks tot hele ernstige symptomen. Dat verschijnsel wordt ‘fenotypische variatie’ genoemd.

Wanneer bij hieprikscreening een aandoening wordt opgespoord met een grote fenotypische variatie, is niet duidelijk in welke mate het kind verschijnselen zal ontwikkelen. Er kunnen varianten van de ziekte worden opgespoord die mildere symptomen geven en daarom nauwelijks of pas (veel) later tot gezondheidsproblemen leiden. Dergelijke varianten noemt de commissie ‘milde(re) varianten’. Ook kunnen varianten worden opgespoord die niet tot gezondheidsproblemen leiden. Omdat mildere of asymptomatische varianten in de diagnostiek vaak niet goed te onderscheiden zijn van ernstige vormen van de ziekte, worden in die gevallen alle kinderen meestal behandeld.

Bij enkele hieprikaandoeningen is het wel mogelijk om mildere vormen al in de diagnostiek te onderscheiden. Strikt genomen gaat het hierbij om een fout-positieve uitslag: het kind kwam op basis van de hieprikuitslag in aanmerking voor verwijzing maar blijkt de ‘doelziekte’ (de vorm van de ziekte waarvoor gescreend wordt) niet te hebben. Dergelijke uitkomsten zouden ook als nevenbevindingen kunnen worden beschouwd.<sup>23</sup> De term nevenbevindingen kan in dit geval echter ook verwarrend zijn, omdat er strikt genomen geen sprake is van een andere afwijking dan de aandoening waar op wordt gescreend. Het kind heeft de aandoening immers wel.

Bij nevenbevindingen in enge zin gaat het bij hieprikscreening bijvoorbeeld om een (asymptomatische) variant van de doelziekte bij de moeder of een geheel andere aandoening bij de moeder of het kind.

#### *Aantallen*

Voor de beoordeling van de omvang zijn gegevens nodig over:

- het aantal gescreende kinderen dat op basis van een afwijkende screeningsuitslag verwezen is voor vervolgdagnostiek;
- het aantal gescreende kinderen dat na verwijzing en diagnose niet de doelziekte, maar wel een milde(re) variant van de ziekte bleek te hebben;
- het aantal gescreende kinderen bij wie nevenbevindingen aan het licht zijn gekomen.



De precieze omvang van milde varianten en nevenbevindingen is niet te achterhalen. Er zullen patiënten zijn die behandeld worden voor een hieprikaandoening ('terecht-positief'), maar die eigenlijk een milde variant van de ziekte hebben. Dat wordt niet duidelijk totdat ze bijvoorbeeld met de behandeling stoppen en weinig klachten hebben. Milde varianten die al goed beschreven zijn en evident niet behoren tot de doelziekte, worden niet altijd als zodanig teruggekoppeld naar het RIVM. Ook als ze worden teruggekoppeld, classificeert het RIVM-CvB deze uitkomsten als 'fout-positief' en niet als 'milde varianten' of 'nevenbevindingen'. De uitkomst van diagnostiek valt immers niet binnen de doelziekte.

#### *Impact van milde(re) varianten en nevenbevindingen*

De impact van milde varianten en nevenbevindingen zal hoofdzakelijk moeten blijken uit wetenschappelijke studies naar achteraf onnodige diagnostiek, overbehandeling en de psychologische effecten van medicalisering van personen die zonder screening nooit 'patiënt' zouden zijn geworden. De laatste groep kan betrekking hebben op zowel de gescreende als familieleden. Ook hier schuilt de uitdaging dat er weinig onderzoek naar is gedaan en dat bepaald moet worden wat een goede, ethische en praktisch haalbare manier is om overdiagnostiek en overbehandeling in het geval van milde varianten te onderzoeken. Bij milde varianten kan bijvoorbeeld pas worden vastgesteld dat er sprake is van overbehandeling als deze patiënten (of een aantal van hen) stoppen met de behandeling.

Inzicht in de psychologische gevolgen van milde varianten en nevenbevindingen is te verkrijgen met vragenlijstenstudies en kwalitatief onderzoek. Consultatie van medisch specialisten met de relevante expertise kan uitkomst bieden als er geen wetenschappelijke gegevens beschikbaar zijn, maar geldt als anekdotische evidentie met een relatief lage betrouwbaarheid.





# 04

## evaluatiekader toegepast: een eerste inventarisatie



Voor de meerderheid van de voor evaluatie geprioriteerde hielprik-aandoeningen bestaat evidentie dat de behaalde gezondheidswinst opweegt tegen de nadelen van de screening – in ieder geval op de korte tot middellange termijn. Voor enkele aandoeningen kan de verhouding tussen voor- en nadelen niet beoordeeld worden omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn. Voor één aandoening (3-methylcrotonyl-CoA-carboxylase-deficiëntie) zijn er aanwijzingen dat die verhouding ongunstig is. Op dit moment vindt in Nederland geen centrale gegevensverzameling plaats voor onderzoek naar de klinische, langetermijneffectiviteit van neonatale hielprikscreening. Om de effectiviteit in de praktijk goed te kunnen beoordelen is dat wel nodig.

#### 4.1 Hielprikaandoeningen geprioriteerd voor evaluatie

De staatssecretaris van VWS heeft het RIVM-CvB gevraagd om met experts uit het veld de commissie te adviseren over welke aandoeningen uit de hielprikscreening prioritair zijn voor een evaluatie. Het RIVM-CvB heeft mede in afstemming met de Adviescommissie Neonatale Screening Metabole Ziekten (ANS-MZ) 11 aandoeningen aangemerkt als prioritair voor evaluatie, zie tabel 2. De 11 aandoeningen zijn om verschillende redenen geprioriteerd, zoals twijfels over de gerealiseerde gezondheidswinst, een hoog aantal fout-positieven of de opsporing van milde(re) varianten. De commissie heeft een eerste inventarisatie verricht voor deze 11 aandoeningen. Hiervoor heeft de commissie zich gebaseerd op het evaluatiekader zoals beschreven in hoofdstuk 3. Als het niet mogelijk is

om de evaluatievragen te beantwoorden door gebrek aan gegevens, beschrijft zij wat er nodig is om de benodigde wetenschappelijke evidentie te verkrijgen. In de volgende paragrafen wordt per aandoening een samenvatting en conclusie gegeven. Een uitgebreider overzicht van de evidentie en overwegingen is te vinden in het achtergronddocument: *Evaluatie hielprikscreening: eerste inventarisatie van 11 aandoeningen*.

**Tabel 2** Aandoeningen die RIVM-CvB en ANS-MZ prioritair achten voor evaluatie.

Aandoening	In hielprik sinds
Propionacidemie (PA)	2019
Methylmalonacidemie (MMA)	2019
Biotinidase-deficiëntie (BIO)	2007
Klassieke galactosemie (GAL)	2007
Medium-chain-acyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie (MCADD)	2007
Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase-deficiëntie (LCHADD/MTP)	2007
Very-long-chain-acylCoA-dehydrogenase-deficiëntie (VLCADD)	2007
3-methylcrotonyl-CoA-carboxylase -deficiëntie (3-MCCD)	2007
Adrenogenaal syndroom (AGS)	2000
Congenitale hypothyreoïdie (CH)	1981
Fenylketonurie (PKU)	1974



## 4.2 Propionacidemie

### *Over de aandoening*

Propionacidemie is een stofwisselingsziekte die kan leiden tot hartfunctiestoornissen, neurologische schade, klachten van het gastro-intestinale systeem en problemen bij de vorming en ontwikkeling van nieuwe bloedcellen.<sup>24</sup> De aandoening vertoont sterke fenotypische variatie en kan zich zowel presenteren in de eerste dagen of weken na de geboorte (*early onset*) als maanden of jaren na de geboorte (*late onset*). Hielprikscreening is gericht op de late variant.

Onbehandeld leidt propionacidemie tot ernstige schade, en mogelijk tot coma en overlijden. De behandeling voor propionacidemie is een (levenslang) eiwitarm dieet en het innemen van aanvullende supplementen en vitamines. Bij sommige patiënten kan een levertransplantatie noodzakelijk zijn.

Propionacidemie is zeer zeldzaam. Propionacidemie komt in Nederland voor bij ongeveer 1 op de 175.000 kinderen (*early* en *late onset*-vorm samen).

### *Verhouding voor- en nadelen in de praktijk*

Omdat propionacidemie nog maar kort in de hielprikscreening zit, zijn er nog niet voldoende gegevens over een effect op ziekte, sterfte of kwaliteit van leven. De screening is gericht op de late variant van de aandoening

en tot op heden zijn er nog geen kinderen met deze variant via de hielprikscreening opgespoord. Twee jaar screenen laat zien dat er meer patiënten met de ziekte worden geboren dan verwacht.

Over de nadelen zijn wel gegevens bekend. De hielprikscreening kende bij aanvang van de screening in 2019 relatief veel fout-positieve uitslagen. Naar aanleiding hiervan is de screening op propionacidemie recent geoptimaliseerd en de verwachting is dat er hierdoor aanzienlijk minder tot geen fout-positieve uitslagen meer zullen voorkomen.

De commissie constateert dat er op dit moment nog onvoldoende gegevens zijn om een uitspraak te doen over de gezondheidswinst die met screening op propionacidemie wordt gerealiseerd en over hoe de negatieve gevolgen van screening zich daartoe verhouden.

### *Benodigde gegevensverzameling en onderzoek*

Het ontbreekt aan een Nederlandse registratie voor de klinische follow-up van patiënten met propionacidemie die met screening zijn opgespoord. Ook ontbreekt het aan onderzoek naar de behaalde gezondheidswinst en nadelen van hielprikscreening op propionacidemie. Omdat het een zeer zeldzame aandoening is, kan het raadzaam zijn om voor het benodigde onderzoek samenwerking met internationale partners te verkennen, rekening houdend met verschillen in de definitie van de doelziekte, testmethoden en zorgvoorzieningen tussen landen.



### 4.3 Methylmalonacidemie

#### *Over de aandoening*

Methylmalonacidemie is een stofwisselingsziekte die kan leiden tot ernstige schade aan het zenuwstelsel en de nieren, en tot klachten van het gastro-intestinale systeem en problemen bij de vorming en ontwikkeling van nieuwe bloedcellen.<sup>24</sup> De aandoening vertoont een sterke fenotypische variatie. Patiënten kunnen klachten ontwikkelen als pasgeborene, maar ook pas op latere leeftijd (na maanden of jaren). Bij de late variant zijn de klachten vaak minder herkenbaar, maar ze kunnen wel net zo ernstig worden als bij de vroege variant. Hielprikscreening is gericht op de late variant.

Zonder behandeling raken patiënten comateus en overlijden. Voor een deel van de patiënten bestaat de behandeling uit het toedienen van een hoge dosis vitamine B12, meestal in combinatie met een (levenslange) eiwitarme dieetbehandeling en het innemen van aanvullende supplementen en vitamines. Een deel van de patiënten reageert niet op vitamine B12. Bij sommige patiënten kan in een later stadium een levertransplantatie noodzakelijk zijn.

Methylmalonacidemie is zeer zeldzaam. De ziekte komt in Nederland voor bij ongeveer 1 op de 130.000 kinderen.

#### *Verhouding voor- en nadelen in de praktijk*

Omdat methylmalonacidemie nog maar kort in de hielprikscreening zit, zijn er nog niet voldoende gegevens over een effect op ziekte, sterfte of kwaliteit van leven.

Eén van de uitdagingen is dat de doelziekte waarop gescreend wordt bij methylmalonacidemie moeilijk te definiëren blijkt. Methylmalonacidemie kan namelijk veroorzaakt worden door een breed spectrum aan (genetische) afwijkingen en er is weinig bekend over de mate waarin die tot ziekteverschijnselen leiden. Verder blijkt uit de twee jaar dat pasgeborenen in Nederland op methylmalonacidemie gescreend worden dat de screening ook kinderen opspoot met problemen in het vitamine B12-transport. Deze problemen zijn goed behandelbaar waardoor mogelijke schade voorkomen kan worden. Formeel zijn dit geen nevenbevindingen zolang de doelziekte ('beoogde bevinding') niet duidelijk gedefinieerd is. Een andere bevinding is vitamine B12-deficiëntie bij doorgaans gezonde moeders. Wat de implicaties daarvan zijn voor deze moeders is nog onduidelijk. Deze kennis komt nu pas aan het licht en was niet bekend bij de start van screening.

De commissie constateert dat er op dit moment nog onvoldoende gegevens zijn om uitspraken te kunnen doen over de gezondheidswinst die met hielprikscreening op methylmalonacidemie wordt gerealiseerd, en over hoe de negatieve gevolgen van screening zich daartoe verhouden.



### *Benodigde gegevensverzameling en onderzoek*

Het ontbreekt aan een Nederlandse registratie voor de klinische follow-up van door screening opgespoorde patiënten met methylmalonacidemie.

Ook ontbreekt het aan onderzoek naar de behaalde gezondheidswinst en nadelen van hieprikscreening op methylmalonacidemie. Vooral de maternale vitamine B12-deficiëntie die met screening aan het licht kan komen behoeft aandacht, omdat dit geen doel van de screening is.

Omdat methylmalonacidemie een zeer zeldzame aandoening is, kan het raadzaam zijn om voor het benodigde onderzoek samenwerking met internationale partners te verkennen, rekening houdend met verschillen in de definitie van de doelziekte, testmethoden en zorgvoorzieningen tussen landen.

## **4.4 Biotinidase-deficiëntie**

### *Over de aandoening*

Bij biotinidase-deficiëntie ontstaat door een enzymdefect een tekort aan biotine (ook wel vitamine H of B8 genoemd). De ziekte openbaart zich meestal tussen een week na de geboorte en 10 jaar met een gemiddelde leeftijd van 3,5 maand.<sup>25</sup> De ernstige variant kan onbehandeld leiden tot huidaandoeningen en ademhalingsproblemen en tot onherstelbare neurologische afwijkingen, zoals een ontwikkelingsachterstand, en een onherstelbare aantasting van gehoor en gezichtsvermogen.<sup>25-27</sup> Bij de partiële variant zijn de symptomen doorgaans milder en treden vaak pas

op bij stress, bijvoorbeeld bij een infectie of bij vasten.<sup>25</sup> De ziekte is goed behandelbaar met levenslange dagelijkse orale biotinesuppletie.<sup>28</sup>

In Nederland komt de ziekte voor bij ongeveer 1 op de 8.200 pasgeborenen.<sup>29</sup> Hiervan heeft ongeveer 10% de ernstige deficiëntie en 90% de partiële deficiëntie.

### *Verhouding voor- en nadelen in de praktijk*

Uit Nederlands en internationaal onderzoek blijkt dat vroege behandeling ernstige ziekte en sterfte voorkomt bij de kinderen bij wie de aandoening met hieprikscreening is opgespoord.

Nadelen van de screening zijn overdiagnose en overbehandeling bij een deel van de opgespoorde gevallen van partiële deficiëntie. Kinderen met een partiële deficiëntie zouden zonder screening zeer waarschijnlijk nooit klachten ontwikkelen. Een ander nadeel van de screening is het hoge percentage fout-positieve uitslagen.

De commissie constateert dat er op dit moment voldoende aanwijzingen zijn dat de gezondheidswinst die door hieprikscreening op biotinidase-deficiëntie gerealiseerd wordt aanmerkelijk is, en dat er vooralsnog geen aanwijzingen zijn dat de negatieve gevolgen disproportioneel zijn.



### *Benodigde gegevensverzameling en onderzoek*

Er is nog geen onderzoek beschikbaar naar de langere termijn voor- en nadelen van hieprikscreening op biotinidase-deficiëntie. Er is onderzoek nodig om te kunnen bepalen of en zo ja, wie van de groep kinderen met een partiële deficiëntie behandeld moet worden. Ook is meer onderzoek nodig naar het verlagen van het aantal fout-positieve uitslagen. Ten slotte is er onderzoek nodig naar de impact van de screening op de kwaliteit van leven van de gescreende kinderen met de aandoening, hun ouders en de gezinnen waarin ze opgroeien en naar de impact van een fout-positieve uitslag of van de diagnose van een partiële deficiëntie.

## **4.5 Klassieke galactosemie**

### *Over de aandoening*

Klassieke galactosemie is een stofwisselingsziekte die onbehandeld in de eerste levensweken kan leiden tot ernstige lever- en nierschade, staar, sepsis en overlijden. Ook kan de ziekte leiden tot milde tot ernstige complicaties op de lange termijn zoals ontwikkelingsstoornissen (cognitieve beperkingen) en eierstokken die niet of slecht functioneren – met onvruchtbaarheid als gevolg.

Naast de klassieke vorm van galactosemie bestaan er ook minder ernstige vormen. De behandeling bestaat uit een levenslang lactosevrij dieet en beperking van voedingsstoffen die rijk in galactose zijn.

Naar schatting wordt in Nederland 1 op de 33.000 tot 52.800 kinderen geboren met klassieke galactosemie.<sup>30</sup>

### *Verhouding voor- en nadelen in de praktijk*

Uit Nederlands onderzoek blijkt dat hieprikscreening op klassieke galactosemie sterfte onder pasgeborenen met de ziekte voorkomt. Ook voorkomt het ontstaan van staar. Screening en vroege behandeling blijken vooralsnog niet in staat om de langetermijncomplicaties van de ziekte te voorkomen. Dit was reeds bekend bij introductie van de screening.

Nadelige effecten zouden kunnen voortkomen uit de ongeveer 14% mildere varianten die screening opspoot. Deze groep wordt nu meestal behandeld met een dieet en langdurig gevolgd, maar zou zich zonder screening mogelijk nooit met klachten gepresenteerd hebben. Het is onbekend wat de impact hiervan is. Op dit moment vindt in Nederland lange termijn follow-up plaats van patiënten met klassieke galactosemie. Deze follow-up is relevant om meer inzicht te krijgen in (de impact van) milde varianten.

Andere nadelige effecten kunnen voortkomen uit fout-positieve screeningsuitslagen. De commissie constateert dat er sinds optimalisatie van de screeningstest relatief weinig fout-positieve screeningsuitslagen zijn. Hiermee is één van de belangrijkste nadelen van de screening op klassieke galactosemie geadresseerd.



De commissie constateert dat er op dit moment voldoende aanwijzingen zijn dat de gezondheidswinst die door hieprikscreening op klassieke galactosemie wordt gerealiseerd aanmerkelijk is, en dat er vooralsnog geen aanwijzingen zijn dat de negatieve gevolgen disproportioneel zijn.

#### *Benodigde gegevensverzameling en onderzoek*

Om een volledig beeld te krijgen van de gerealiseerde gezondheidswinst en nadelen, is er meer onderzoek nodig naar de langetermijneffecten van screening op klassieke galactosemie.

## **4.6 Medium-chain-acyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie (MCADD)**

### *Over de aandoening*

Medium-chain-acyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie (MCADD) leidt ertoe dat het lichaam geen vetzuren kan verbranden, of in onvoldoende mate, en voor zijn energie afhankelijk is van andere energiebronnen. Er wordt onderscheid gemaakt tussen de ernstige (klassieke) variant en de milde variant. Voordat er werd gescreend op MCADD openbaarde de ziekte zich doorgaans op een leeftijd van enkele maanden tot 5 jaar. In meer zeldzame gevallen werd MCADD op neonatale of juist op volwassen leeftijd vastgesteld. De patiënt presenteert zich met symptomen van verminderd bewustzijn, braken, stuipen en een vergrote lever. Onbehandeld kan dat snel verergeren naar coma en overlijden.

Voor de normale situatie bestaat de behandeling uit voedingsgeboden en -verboden (niet vasten).

In Nederland komt MCADD voor bij ongeveer 1 op de 8.300 pasgeborenen.

### *Verhouding voor- en nadelen in de praktijk*

Uit Nederlands onderzoek blijkt dat bij de MCADD-patiënten die bij de screening zijn ontdekt geen sterfte door de ziekte meer voorkomt en de ziektelast aanzienlijk is verminderd.

De nadelen van de screening lijken naar verhouding gering. Er zijn weinig fout-positieve en fout-negatieve screeningsuitslagen. Volgens de commissie is een punt van zorg dat voor een aantal MCADD-patiënten de hieprikscreening te laat komt, omdat bij hen de ziekte zich al vlak na de geboorte openbaart. Een deel van deze kinderen overlijdt.

De commissie constateert dat er vooralsnog voldoende aanwijzingen zijn dat de gezondheidswinst die bereikt wordt met hieprikscreening op MCADD aanmerkelijk is, en dat er vooralsnog geen aanwijzingen zijn dat de negatieve gevolgen disproportioneel zijn.



#### *Benodigde gegevensverzameling en onderzoek*

Het ontbreekt aan een Nederlandse registratie voor de klinische follow-up van door screening opgespoorde MCADD-patiënten en aan onderzoek naar de verhouding tussen gezondheidswinst en nadelen van de screening. Dergelijke registratie en onderzoek zullen bijdragen aan het vergroten van de kennis over het natuurlijk beloop van de milde variant. Het is vooralsnog namelijk niet duidelijk welke patiënten met een milde variant behandeling behoeven. Verder vraagt de commissie aandacht voor de groep MCADD-patiënten voor wie de screening te laat komt.

### **4.7 Long-chain-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie/Mitochondrieel trifunctioneel eiwit-deficiëntie (LCHADD/MTPD)**

#### *Over de aandoening*

Long-chain-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie (LCHADD) is een stofwisselingsziekte waarbij langeketenvetzuren niet goed worden afgebroken. Er kan sprake zijn van zogeheten geïsoleerde LCHADD, maar ook van mitochondrieel trifunctioneel eiwit-deficiëntie (MTPD). Met de hieprikscreening kan geen onderscheid gemaakt worden tussen LCHADD en MTPD. De correcte diagnose kan alleen gesteld worden met behulp van de combinatie van enzymmeting en DNA-analyse. Beide aandoeningen leiden tot een suboptimaal energiemetabolisme hetgeen onbehandeld tot de dood kan leiden.

Een ernstige vorm van LCHADD/MTPD manifesteert zich meestal al snel na de geboorte met een te laag bloedglucosegehalte, (hart)spierziekte en zenuwbeschadiging.<sup>31</sup> Het mildere fenotype komt meestal op een latere leeftijd tot uiting en wordt gekarakteriseerd door schade aan spiervezels, aantasting van het netvlies en zenuwbeschadiging.<sup>31</sup>

Een dieetinterventie is op dit moment de enige mogelijke therapie. Er gelden vaak extra dieetmaatregelen tijdens ziekte en sporten en er is een maximale vastenperiode.

In Nederland komt LCHADD voor bij 1 op 350.000 pasgeborenen.

#### *Verhouding voor- en nadelen in de praktijk*

Er zijn nog geen wetenschappelijke gegevens over het effect over de gezondheidswinst die behaald wordt met hieprikscreening op LCHADD/MTPD. Een wetenschappelijke publicatie over de Nederlandse gegevens is op dit moment wel in voorbereiding. Tot nu toe lijkt Nederlandse praktijkervaring erop te wijzen dat er wel gezondheidswinst wordt behaald, maar dat er vaak nog aanzienlijke ziekterest is. Buitenlandse wetenschappelijke studies naar de effectiviteit van screening en vroegtijdige dieetinterventie op klinische uitkomsten van patiënten met LCHADD/MTPD zijn schaars en van onvoldoende kwaliteit om betrouwbare uitspraken te doen over de gerealiseerde gezondheidswinst. De zeldzaamheid van LCHADD/MTPD maakt het lastig om er onderzoek naar te doen.





Het nadeel van screening is het relatief hoge aantal fout-positieve screeningsuitslagen.

De commissie constateert dat er op dit moment nog onvoldoende evidentie bestaat om te concluderen dat de gezondheidswinst die door hieprikscreening op LCHADD/MTPD wordt gerealiseerd aanmerkelijk is, en dat de negatieve gevolgen van screening naar verhouding gering zijn.

#### *Benodigde gegevensverzameling en onderzoek*

Het ontbreekt aan een Nederlandse registratie voor de klinische follow-up van door screening opgespoorde LCHADD/MTPD-patiënten.

Ook ontbreekt het aan onderzoek naar de behaalde gezondheidswinst en nadelen van hieprikscreening op LCHADD/MTPD. Mogelijk is internationale samenwerking nodig om de groepsgrootte voor het onderzoek te vergroten.

## **4.8 Very-long-chain-acyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie (VLCADD)**

### *Over de aandoening*

Very-long-chain-acylCoA-dehydrogenase-deficiëntie (VLCADD) is een stofwisselingsziekte waarbij langeketenvetzuren niet goed worden afgebroken. Hierdoor is het energiemetabolisme suboptimaal en stapelen de langeketenvetzuren zich op in weefsels en bloedplasma. De ernst van deze aandoening varieert. Patiënten kunnen asymptomatisch zijn tijdens

en na de diagnosestelling, of een mild tot ernstig fenotype ontwikkelen met mogelijk dood tot gevolg. Klinische symptomen kunnen zijn: te laag bloedglucosegehalte, hartspierziekte, hartritme stoornissen en hartfalen, inspanningsintolerantie en spierklachten.

Afhankelijk van de aanwezigheid van klinische symptomen en biochemische afwijkingen zal het dieet in meer of mindere mate aangepast worden.<sup>32,33</sup> Bij een ernstige variant van de aandoening kan een strikt dieet symptomen niet voorkomen.<sup>32</sup>

In Nederland komt VLCADD bij ongeveer 1 op de 55.000 pasgeborenen voor.

### *Verhouding voor- en nadelen in de praktijk*

Uit Nederlands onderzoek blijkt dat de gescreende patiëntgroep met VLCADD minder onherstelbare hersenschade heeft dan de patiëntgroep die niet door screening is opgespoord. Dat komt doordat hypoglykemie met vroegtijdige behandeling voorkomen wordt. Patiënten met mildere varianten van de aandoening lijken ook minder ziektelast te ervaren, maar er is weinig evidentie welke behandeling het meest effectief is in het voorkomen van symptomen in deze groep. Het lijkt erop dat in deze groep de complicaties met name op jongvolwassen leeftijd optreden. Screening op VLCADD loopt echter onvoldoende lang om dit goed te onderzoeken. Patiënten met de ernstige variant overlijden of hebben ernstige



complicaties ondanks vroege opsporing. Het nadeel van de screening is het hoge aantal fout-positieve screeningsuitslagen.

De commissie constateert dat er op dit moment voldoende aanwijzingen zijn dat de gezondheidswinst die wordt gerealiseerd door hieprikscreening op VLCADD aanmerkelijk is voor patiënten met een ernstige variant van de ziekte, en dat er vooralsnog geen aanwijzingen zijn dat de negatieve gevolgen disproportioneel zijn.

#### *Benodigde gegevensverzameling en onderzoek*

Het ontbreekt aan onderzoek naar de langetermijngezondheidswinst die met hieprikscreening op VLCADD wordt behaald. Het gaat vooral om onderzoek naar het effect van screening op de kwaliteit van leven op de langere termijn, maar ook om onderzoek naar mogelijke overbehandeling bij mildere fenotypen en de eventuele psychologische impact op gescreende kinderen, hun ouders en de gezinnen waarin ze opgroeien.

### **4.9 3-Methylcrotonyl-CoA-carboxylase-deficiëntie (3-MCCD)**

#### *Over de aandoening*

3-Methylcrotonyl-CoA-carboxylase-deficiëntie (3-MCCD) is een enzymdeficiëntie waarbij patiënten het aminozuur leucine niet goed kunnen afbreken. Ophoping van intermediairen uit de leucinestofwisseling is schadelijk en kan vroeg in het leven leiden tot metabole crises. Dat kan

blijvende neurologische schade tot gevolg hebben.<sup>34</sup> De ernst van de aandoening loopt sterk uiteen. Sommige patiënten overlijden vroeg in het leven, anderen blijven ondanks de deficiëntie vrij van symptomen.<sup>35</sup>

De behandeling bestaat uit een dieet en de toediening van carnitine waardoor metabole ontsporingen kunnen worden voorkomen.

Wereldwijd komt 3-MCCD bij ongeveer 1 op de 50.000 personen voor.

#### *Verhouding voor- en nadelen in de praktijk*

Er is geen klinische follow-up beschikbaar van de kinderen met 3-MCCD die door de Nederlandse hieprikscreening zijn opgespoord. Buitenlandse studies suggereren dat de gezondheidswinst mogelijk beperkt is omdat (1) slechts 10% van de opgespoorde kinderen klinische symptomen ontwikkelt zonder behandeling, (2) metabole decompensaties over het algemeen goed te behandelen zijn, en (3) het niet zeker is of de gerapporteerde metabole decompensaties door de 3-MCCD veroorzaakt worden.<sup>36</sup>

Een van de belangrijkste nadelen van de screening is maternale 3-MCCD als nevenbevinding. Potentiële medicalisering en de psychologische impact hiervan is onvoldoende wetenschappelijk onderzocht.

De commissie constateert dat op dit moment onvoldoende vaststaat of neonatale screening op 3-MCCD in de Nederlandse situatie leidt tot aanmerkelijke gezondheidswinst, en dat evenmin duidelijk is of de



behaalde winst in verhouding staat tot de negatieve gevolgen van screening. Het fenotype van 3-MCCD lijkt na introductie in de hielprikscreening in ieder geval minder ernstig dan voorheen gedacht.

Er is geen test beschikbaar die adequaat kan voorspellen of een kind met 3-MCCD symptomen zal gaan ontwikkelen. Ook het veranderen van de afkapwaarde voor de gehanteerde biomarker (C5OH) zal daar geen verandering in brengen. Enkele landen, waaronder Duitsland, hebben om bovenstaande redenen en op basis van het advies uit Israëliësch onderzoek 3-MCCD uit de neonatale screening gehaald.<sup>37</sup>

#### *Benodigde gegevensverzameling en onderzoek*

Het ontbreekt aan onderzoek naar de verhouding tussen gezondheidswinst en nadelen van hielprikscreening op 3-MCCD. Suggesties zijn om retrospectief andere mogelijke oorzaken van de 3-MCCD-gerelateerde symptomen te onderzoeken, als ook de aantallen kinderen die metabole crisis hebben ontwikkeld voor en na introductie van de screening. Voor het terugdringen van de aantallen via screening opgespoorde maternale 3-MCCD kan het zinvol zijn om een test in te voeren naar mutaties in de MCCC1- en MCCC2-genen (omdat dat 3-MCCD kan veroorzaken) en in het HMGCL-gen (omdat dat HMG-CoA-lyase-deficiëntie kan veroorzaken). Als er geen mutaties in een van deze genen zit hoeft er niet doorverwezen te worden. Verder kan onderzocht worden of het toevoegen

van een meting van het C5OH-gehalte aan de huidige biomarker (totaal carnitine-gehalte) de specificiteit van de test kan verhogen.

## **4.10 Adrenogenitaal syndroom**

### *Over de aandoening*

Adrenogenitaal syndroom, ook wel congenitale bijnierschorshyperplasie genoemd, is een verzamelnaam voor een groep aandoeningen die wordt gekenmerkt door een verstoorde aanmaak van bijnierschors hormonen. Bij het meest ernstige type ('zoutverliezend') van de ziekte hebben patiënten een volledige cortisol- en aldosterondeficiëntie waardoor een overproductie van androgenen (geslachtshormonen) door de bijniereen ontstaat. Onbehandeld leidt dit tot levensbedreigende 'zoutverlies-crisis' met te weinig natrium, te veel kalium en een ophoping van zuren in het bloed en shock.<sup>38</sup> Dergelijke crises doen zich bij dit type vaak al in de eerste levensmaand voor. Daarnaast kan een levensbedreigende Addison-crisis ontstaan door een tekort aan cortisol. Er bestaat ook een type van adrenogenitaal syndroom waarbij de kans op acute zoutverlies-crisis minder groot is doordat er nog wel aldosteron wordt geproduceerd. Dat is het 'niet-zoutverliezende' type. Prenataal sterk verhoogde androgeenproductie leidt bij meisjes tot virilisatie ('vermannelijking') van de uitwendige genitaliën en vervroegde puberteitskenmerken bij beide geslachten. Alle kinderen met een ernstige vorm van adrenogenitaal syndroom zijn gebaat bij het starten van behandeling met glucocorticoïdmedicatie en extra zout binnen het eerste levensjaar.<sup>38</sup>



Mildere varianten van adrenogenitaal syndroom worden ook wel ‘late onset’ genoemd omdat de eerste symptomen zich vaak pas na de eerste levensjaren openbaren.

De hieprikscreening is gericht op ernstiger, vroege vormen (zowel de zoutverliezende als de niet-zoutverliezende).

In Nederland heeft ongeveer 1 op 10.000 tot 20.000 pasgeborenen de aandoening.<sup>39</sup>

#### *Verhouding voor- en nadelen in de praktijk*

De neonatale hieprikscreening op adrenogenitaal syndroom verkort de tijd tot diagnose en voorkomt daarmee sterfte en vermindert de ziektelast. Bij twee derde van de kinderen met adrenogenitaal syndroom wordt de ziekte ontdekt bij screening. Vroege opsporing en behandeling met glucocorticoïden en extra zout verminderen de kans op ernstige zoutverlies- en Addison-crisis, wat ernstige cardiovasculaire en neurologische schade voorkomt. Hoewel internationaal discussie bestaat over of screening meisjes voldoende voordeel oplevert,<sup>40</sup> laten Nederlandse gegevens zien dat de screening maar liefst 40% van de meisjes met adrenogenitaal syndroom opspoort.<sup>39</sup>

Het aantal fout-positieve uitslagen is hoog, maar met de aanstaande toevoeging van een second tier-test wordt dit mogelijk teruggebracht. Verder kent de screening op adrenogenitaal syndroom nagenoeg geen nevenbevindingen of fout-negatieve uitslagen.

De commissie constateert dat er op dit moment voldoende aanwijzingen zijn dat de gezondheidswinst die wordt gerealiseerd door screening op adrenogenitaal syndroom aanmerkelijk is, en dat er vooralsnog geen aanwijzingen zijn dat de negatieve gevolgen disproportioneel zijn.

#### *Benodigde gegevensverzameling en onderzoek*

Er is meer onderzoek nodig naar langetermijneffecten van screening op adrenogenitaal syndroom op de ziektelast en kwaliteit van leven van de Nederlandse patiëntpopulatie (het hele fenotypisch spectrum). Op dit moment bestaat er reeds een longitudinale klinische registratie voor de follow-up op lange termijn van de Nederlandse patiëntpopulatie. Hierin worden prospectief gegevens verzameld van alle kinderen met adrenogenitaal syndroom in Nederland. Met een structurele financiële ondersteuning kunnen ook gegevens over de complicaties en de kwaliteit van leven op de langere termijn beter onderzocht worden. Daarnaast kan gedacht worden aan het optimaliseren van de primaire screeningstest.



## 4.11 Congenitale hypothyreoïdie

### *Over de aandoening*

Congenitale hypothyreoïdie is het gevolg van verminderde of afwezige aanmaak van schildklierhormoon. De ernst van de symptomen is gerelateerd aan de resterende schildklierfunctie, variërend van complete afwezigheid tot milde of tijdelijke dysfunctie. Afwezigheid van schildklierhormoon (hypothyreoïdie) bij een pasgeborene leidt onbehandeld tot ernstige, irreversibele ontwikkelingsstoornissen met verstandelijke beperking, motorische ontwikkelingsachterstand, voedingsproblemen en metabole ontregelingen. De behandeling van congenitale hypothyreoïdie bestaat uit schildklierhormoonsuppletie.

In Nederland komt congenitale hypothyreoïdie voor bij ongeveer 1 op de 2.200 pasgeborenen.

### *Verhouding voor- en nadelen in de praktijk*

De neonatale hieprikscreening is goed in staat om congenitale hypothyreoïdie, zowel de thyroïdale als de centrale vorm, in een vroeg stadium op te sporen bij pasgeborenen in Nederland. Nederlands onderzoek wijst uit dat de screening ontwikkelingsstoornissen en diverse complicaties voorkomt door vroege behandeling met schildklierhormoon-suppletie.

Hoewel het aantal fout-positieve uitslagen relatief hoog is, lijken de negatieve gevolgen daarvan gering. Er worden momenteel ook aanpassingen gedaan door de screeningslaboratoria om het aantal fout-positieven te verlagen.

De commissie constateert dat er op dit moment voldoende aanwijzingen zijn dat de gezondheidswinst die wordt gerealiseerd door screening op congenitale hypothyreoïdie aanmerkelijk is, en dat er vooralsnog geen aanwijzingen zijn dat de negatieve gevolgen disproportioneel zijn.

### *Benodigde gegevensverzameling en onderzoek*

Om een volledig beeld te krijgen van de gerealiseerde gezondheidswinst, is er meer onderzoek nodig naar de langetermijneffecten van screening op congenitale hypothyreoïdie op de ziektelast en kwaliteit van leven van de Nederlandse patiëntpopulatie.

## 4.12 Fenyketonurie

### *Over de aandoening*

Fenyketonurie is een erfelijke aandoening waarbij het aminozuur fenylalanine onvoldoende omgezet kan worden in het aminozuur tyrosine. Door de verstoorde omzetting is een verhoogde concentratie van fenylalanine (hyperfenylalaninemie) in het bloed meetbaar. Indien onbehandeld, kan de aandoening leiden tot een ernstige ontwikkelingsachterstand, epilepsie en gedragsproblemen. Afhankelijk van de



concentratie fenylalanine in het bloed en de leeftijd van de patiënt zal behandeling nodig zijn. Dit bestaat veelal uit een levenslang eiwitbeperkt dieet, aangevuld met fenylalanine-vrije supplementen met aminozuren, vitaminen en mineralen. Bij sommige patiënten kan toediening van tetrahydrobiopterine (BH4) effectief zijn, waardoor een minder strikt dieet nodig is.

In Nederland komt fenyketonurie voor bij 1 op 18.000 pasgeborenen.

#### *Verhouding voor- en nadelen in de praktijk*

In Nederland ontbreekt momenteel een registratie van de klinische follow-up van door screening opgespoorde fenyketonurie-patiënten. Binnen de internationale wetenschappelijke gemeenschap bestaat er echter geen twijfel dat vroegtijdige opsporing en behandeling van fenyketonurie ernstige gezondheidsschade voorkomt, alhoewel sommige patiënten ondanks vroege behandeling nog altijd achterblijven in de sociaal-emotionele of cognitieve ontwikkeling (ziekerest). De neonatale hieprikscreening is ook goed in staat om pasgeborenen met fenyketonurie op te sporen: maar zeer weinig kinderen met de aandoening worden door screening gemist.

De nadelen lijken naar verhouding gering: er zijn weinig nevenbevindingen en fout-positieve screeningsuitslagen. De belangrijkste uitdaging voor de toekomst van neonatale hieprikscreening op verhoogde

concentraties fenylalanine is de opsporing en behandeling van een groep fenyketonurie-patiënten met milde ziekte. Het is op dit moment nog onvoldoende duidelijk of en wie van deze patiënten mogelijk beperkt voordeel hebben van (levenslange) behandeling.

De commissie constateert dat er op dit moment voldoende aanwijzingen zijn dat de gezondheidswinst die wordt gerealiseerd door hieprikscreening op fenyketonurie aanmerkelijk is, en dat er vooralsnog geen aanwijzingen zijn dat de negatieve gevolgen disproportioneel zijn.

#### *Benodigde gegevensverzameling en onderzoek*

Het ontbreekt aan een Nederlandse registratie voor de klinische follow-up van door screening opgespoorde fenyketonurie-patiënten. Ook ontbreekt het aan onderzoek naar de verhouding tussen behaalde gezondheidswinst en nadelen van hieprikscreening op fenyketonurie.

Een expertcommissie – in samenspraak met ouders en patiëntverenigingen – kan het beste besluiten over welke uitkomstmaten het meest (patiënt-)relevant zijn voor wetenschappelijke studies naar de effectiviteit van screening. Een dergelijke follow-up biedt ook de mogelijkheid om meer inzicht te krijgen in de ziekerest en om eventuele biomarkers te identificeren die voorspellend zijn voor het latere optreden van symptomen van de ziekte.



# 05 advies



Uit een eerste inventarisatie van de voor- en nadelen van screening op 11 voor evaluatie geprioriteerde hielprikaandoeningen blijkt dat die verhouding bij 7 aandoeningen gunstig is, in ieder geval op de korte tot middellange termijn, en bij 1 aandoening mogelijk ongunstig. Bij 3 van de 11 aandoeningen is geen uitspraak mogelijk omdat gegevens ontbreken. Structurele en uniforme gegevensverzameling en goed uitgevoerde wetenschappelijke studies met relevante uitkomstmaten zijn essentieel voor het beoordelen van de verhouding tussen voor- en nadelen van hielprikscreening op de langere termijn. Om dat voor alle hielprikaandoeningen op te zetten zal een flinke inspanning vergen. De commissie doet daartoe enkele aanbevelingen.

## 5.1 Conclusies

### 5.1.1 Verhouding voor- en nadelen van neonatale hielprikscreening

Het doel van neonatale hielprikscreening is het voorkomen van onherstelbare schade bij het kind en/of bereiken van aanmerkelijke gezondheidswinst door vroege opsporing en behandeling van ernstige aandoeningen. Hielprikscreening is effectief als deze gezondheidswinst in de praktijk daadwerkelijk bereikt wordt en het effect blijvend is. Dit voordeel van hielprikscreening wordt gewogen ten opzichte van de nadelen of risico's van de screening. Deze weging komt tot stand op basis van de verhouding tussen de gerealiseerde gezondheidswinst door screening en de negatieve gevolgen van fout-positieve en fout-negatieve screeningsuitslagen, milde varianten en nevenbevindingen in de praktijk.

#### *Categorie A: gunstig*

De commissie constateert dat voor 7 van de 11 voor evaluatie geprioriteerde hielprikaandoeningen (biotinidase-deficiëntie, klassieke galactosemie, MCADD, VLCADD, adrenogenitaal syndroom, congenitale hypothyreoïdie en fenyلكetonurie) voldoende evidentie bestaat om te concluderen dat hielprikscreening – in ieder geval op de korte tot middellange termijn – aanmerkelijke gezondheidswinst oplevert. Voor deze aandoeningen zijn vooralsnog geen aanwijzingen dat de negatieve gevolgen van screening disproportioneel zijn. Deze aandoeningen behoren volgens de commissie tot categorie A. Aandacht voor verdere optimalisatie van de verhouding tussen voordelen en nadelen blijft voor deze aandoeningen echter relevant. Het gaat dan vooral om het nog verder terugbrengen van het aantal fout-positieve uitslagen, blijven inzetten op adequate informatie en snelle verwijzing na een afwijkende hielprikuitslag, en meer kennis genereren over de impact van milde varianten en het langetermijneffect op kwaliteit van leven van de gescreende populatie met de aandoening.

#### *Categorie B: onvoldoende evidentie*

Of de voordelen van screening op propionacidemie, methylmalonacidemie en LCHADD/MTPD voldoende opwegen tegen de nadelen, kan op dit moment niet beoordeeld worden. Er bestaat geen of onvoldoende evidentie om te concluderen dat de door screening gerealiseerde gezondheidswinst aanmerkelijk is, en de negatieve gevolgen van





screening naar verhouding gering zijn. Deze aandoeningen behoren volgens de commissie tot categorie B. Onderzoek naar hielprikscreening op LCHADD/MTPD wordt in Nederland op dit moment uitgevoerd. Propionacidemie en methylmalonacidemie zitten nog te kort in het hielprikpakket.

*Categorie C: mogelijk ongunstig*

Screening op 3-MCCD behoort volgens de commissie tot categorie C: aandoeningen waarvoor evidentie is dat de verhouding tussen gezondheidswinst en nadelen mogelijk ongunstig is.

**Tabel 3** Uitkomsten eerste inventarisatie van 11 voor evaluatie geprioriteerde hielprikaandoeningen.

Categorie A Voldoende evidentie voor gunstige verhouding gezondheidswinst en nadelen	Categorie B Onvoldoende evidentie voor uitspraak over verhouding gezondheidswinst en nadelen	Categorie C Voldoende evidentie voor mogelijk ongunstige verhouding gezondheidswinst en nadelen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biotinidase-deficiëntie (BIO)</li> <li>• Klassieke galactosemie (GAL)</li> <li>• Medium-chain-acyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie (MCADD)</li> <li>• Very-long-chain-acylCoA-dehydrogenase-deficiëntie (VLCADD)</li> <li>• Adrenogenitaal syndroom (AGS)</li> <li>• Congenitale hypothyreoïdie (CH)</li> <li>• Fenylketonurie (PKU)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Propionacidemie (PA)</li> <li>• Methylmalonacidemie (MMA)</li> <li>• Long-chain-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie (LCHADD/MTPD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-methylcrotonyl-CoA-carboxylase-deficiëntie (3-MCCD)</li> </ul>

**5.1.2 Gegevensverzameling en onderzoek: stand van zaken**

Goed uitgevoerde wetenschappelijke studies met relevante uitkomstmaten zijn essentieel voor het beoordelen van de verhouding tussen voor- en nadelen van hielprikscreening op de langere termijn.

*Stand van zaken klinische gegevensverzameling*

Op dit moment vindt in Nederland voor de meeste aandoeningen in het screeningspakket geen centrale gegevensverzameling plaats voor onderzoek naar de klinische, langetermijneffectiviteit van neonatale hielprikscreening. Voor een aantal aandoeningen, zoals voor adrenogenitaal syndroom en hemoglobinothie (HbP), is het wel al gelukt om langetermijn-follow-up vorm te geven via NEORAH en verschillende klinische databases. Inrichting vindt plaats in samenwerking met expertisecentra en de betreffende adviescommissies van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en RIVM-CvB. Dergelijke registraties zijn makkelijker te realiseren, weliswaar met extra financiering vanuit het ministerie van VWS, wanneer de patiëntaantallen groter zijn en er meer kennis over de ziekte bestaat. Daarom is het voor sommige metabole aandoeningen lastiger om dit op te zetten. Vooral voor meer zeldzame aandoeningen is het zinvol om te verkennen of er kan worden samengewerkt met klinische registraties in andere landen. Voor zover bij de commissie bekend vindt er voor fenylketonurie, 3-MCCD, propionacidemie en methylmalonacidemie geen klinische gegevensverzameling plaats. Vanuit de klinische praktijk is de verwachting



uitgesproken dat een registratie van het klinisch beloop van Nederlandse fenylyketonurie-patiënten wel binnen afzienbare tijd zal worden bewerkstelligd. Voor 3-MCCD en propionacidemie is dit niet bekend.

### *Stand van zaken effectiviteitsstudies*

Onderzoek naar de klinische langetermijn follow-up van kinderen met een hieprikaandoening vormt de belangrijkste evidentiebasis voor uitspraken over de effectiviteit van het Nederlandse hieprikscreeningprogramma.

In Nederland vindt op projectbasis geregeld onderzoek plaats naar de gezondheidswinst die met hieprikscreening bereikt wordt voor specifieke aandoeningen. Dergelijk onderzoek wordt doorgaans geïnitieerd en uitgevoerd door (arts-)onderzoekers in de universitair medische centra en is gefinancierd door subsidies van ZonMw. Het is belangrijk om te benoemen dat er methodologische beperkingen kunnen zitten aan dit onderzoek die inherent zijn aan effectiviteitsstudies naar bevolkingsonderzoek. Het gaat dan om vertekende factoren zoals het ontbreken van een representatieve controlegroep en veranderingen in diagnostiek en behandeling door de tijd. Daardoor kan de geobserveerde gezondheidswinst vaak niet met zekerheid toegeschreven worden aan de hieprikscreening op zichzelf.

Ook de huidige financierings- en organisatiestructuur maakt dat een aantal relevante vragen over het effect van hieprikscreening onbeantwoord blijft. Zo wordt niet voor alle hieprikaandoeningen

effectiviteitsonderzoek verricht en van het onderzoek dat wel plaatsvindt, is de follow-up tijd meestal relatief kort. De commissie signaleert dat gebrek aan capaciteit en geormerkte financiële middelen hierbij een rol speelt.

## **5.2 Aanbevelingen**

### **5.2.1 Benodigde gegevensverzameling en onderzoek**

#### *Uniforme longitudinale gegevensverzameling*

De commissie adviseert voor alle aandoeningen waarop de hieprikscreent een uniforme longitudinale gegevensverzameling naar de gerealiseerde gezondheidswinst op te zetten, voor zover die nog niet bestaat. Hiervoor relevante gegevens die al in NEORAH worden bijgehouden zijn: gegevens over diagnostiek en diagnose na verwijzing vanwege een afwijkende hiepriksuitslag (terecht-positieve uitslagen, fout-positieve uitslagen, bloedwaarde bij afwijkende hiepriksuitslag), en gegevens over de door screening gemiste kinderen met een hieprikaandoening (fout-negatieve uitslagen). Daar dienen aan toegevoegd te worden nevenbevindingen en de specifieke genmutaties en enzymactiviteit van geïdentificeerde patiënten, indien van toepassing. Gegevens die relevant zijn, maar nu nog niet systematisch worden bijgehouden zijn:

- gegevens over behandeling en behandelresultaten van de gehele patiëntpopulatie (inclusief restziekte ondanks behandeling en nieuwe symptomen die op latere leeftijd optreden);
- gegevens over kwaliteit van leven van de gehele patiëntpopulatie;



- gegevens over psychologische impact van screening op de ziekte in de gescreende populatie.

#### *Core outcome sets*

Per hieprikaandoening kan een expertcommissie – in samenspraak met ouders en patiëntverenigingen – het beste besluiten over de invulling van een zogeheten *core outcome set*: een (beperkte) verzameling van klinische uitkomsten die het meest (patiënt-)relevant zijn voor wetenschappelijke studies naar de effectiviteit van screening.<sup>41</sup> Op die manier kan voor elke aandoening de gegevensverzameling beperkt worden tot de evidentie die betekenisvol is voor het beantwoorden van de twee evaluatievragen. Ook kunnen onderzoeksbevindingen in de toekomst zo beter met elkaar vergeleken worden.

Ontwerp en uitvoering van observationeel dan wel gerandomiseerd onderzoek – inclusief de keuze voor follow-up periode en controlegroep – kan worden overgelaten aan de betreffende wetenschappelijke en klinische experts (kinderartsen, internisten, laboratoriumspecialisten en klinisch genetici) in de universitaire medische centra. Clinici die volwassen patiënten met een via de hiepriek opgespoorde afwijking zien (zowel doelziekte, milde varianten of (maternale) nevenbevindingen) dienen bij dit proces betrokken te worden. Op dit moment vindt in Nederland al ZonMw-gefinancierd onderzoek plaats naar de psychosociale aspecten van de (uitbreiding van de) hieprikscreening, waaronder de ervaring van

ouders met fout-positieve uitslagen (PANDA-studie). De uitkomsten van dit onderzoek zullen waardevolle inzichten geven in de potentiële nadelen van hieprikscreening, zoals de psychologische impact ervan.

#### *Organisatie, verantwoordelijkheden en tijdspad*

Het wetenschappelijk onderzoek dat de commissie nodig acht om uitspraken te kunnen doen over de (langetermijn)effectiviteit en nadelen van hieprikscreening vergt een samenwerking tussen het ministerie van VWS, RIVM, klinische zorgverleners, ouders en patiënten. Hiervoor is het van belang om de taken en verantwoordelijkheden helder vast te leggen. Voor zover nog niet aanwezig, zullen hiervoor namelijk nieuwe klinische registraties en de benodigde infrastructuur moeten worden opgezet. Vanwege de beperkte tijd die medisch specialisten kunnen besteden aan registratie van gegevens voor wetenschappelijk onderzoek, kan professionalisering van de gegevensverzameling in de klinische zorg noodzakelijk zijn. Ook dit vergt een financiële investering. Verder signaleert de commissie dat zorgverleners juridische belemmeringen ervaren in de gegevensuitwisseling tussen de academische centra onderling en met andere partijen, zoals het RIVM, ten behoeve van het evaluatieonderzoek. Voor zover haalbaar, kan worden ingezet op het verminderen van deze belemmeringen en op het creëren van mogelijkheden binnen de bestaande regelgeving.



### Prioritering evaluatietermijnen

Daarnaast adviseert de commissie een prioritering voor de termijnen waarop hielprikscreening op een bepaalde ziekte opnieuw geëvalueerd wordt.

#### *Categorie A: evaluatie op langere termijn*

Aandoeningen in categorie A hoeven pas weer geëvalueerd te worden op de langere termijn. Dat betekent dat de screening op biotinidase-deficiëntie, klassieke galactosemie, MCADD, VLCADD, adrenogenitaal syndroom, congenitale hypothyreoïdie en fenylketonurie voor evaluatie kunnen worden voorgedragen wanneer expertcommissies en/of het RIVM-CvB menen dat daar weer aanleiding toe is. Een dergelijke evaluatie zal zich vooral richten op de langetermijneffecten van screening (en niet zozeer van behandeling per se) op kwaliteit van leven. De commissie benadrukt dat voor deze aandoeningen in de tussentijd continue gegevensverzameling noodzakelijk blijft, zo nodig gedurende de hele levensspanne van patiënten.

Op de korte termijn vraagt de commissie bijzondere aandacht voor het terugbrengen van het aantal fout-positieve screeningsuitslagen en de omgang met mildere varianten. Deze aspecten zijn relevant voor het garanderen van de toekomstbestendigheid van screening op de betreffende aandoeningen, maar hebben de minste prioriteit voor een formele wetenschappelijke evaluatie.

#### *Categorie B: evaluatie op afzienbare termijn*

De screening op LCHADD/MTPD, propionacidemie en methylmalonacidemie (categorie B) vragen om evaluatie op afzienbare termijn. Hoe lang die termijn realistisch moet zijn om de benodigde evidentie te verzamelen ligt bij de expertcommissies van de betreffende aandoeningen.

#### *Categorie C: evaluatie zo snel mogelijk*

Aandoeningen in categorie C vragen volgens de commissie om een zo snel mogelijk uit te voeren evaluatie. Op basis van de huidige evaluatie is het advies om het onderzoek naar de screening op 3-MCCD te prioriteren vanwege de verondersteld beperkte gezondheidswinst door screening en de impact van maternale nevenbevindingen. Zodra de benodigde onderzoeken zijn afgerond kan de commissie gevraagd worden om advies over screening op deze aandoening.

De commissie is zich bewust van de organisatorische complexiteit, tijdsinspanning en financiële middelen die het geadviseerde onderzoek vereisen. De huidige ervaring van het RIVM-CvB met het inrichten van een registratie voor evaluatie elke 5 tot 10 jaar van de screening op SMA leert dat dit een zeer uitdagend traject is. Toch kan volgens de commissie geen screening bestaan zonder evaluatie, en geen evaluatie zonder gegevens. Eén van de aanvullende criteria voor verantwoorde screening



is immers dat de effectiviteit van het screeningsprogramma wetenschappelijk bewezen moet zijn.<sup>6</sup>

Tot slot verhoogt een gedegen evaluatie niet alleen de toekomstbestendigheid van de hielprikscreening, maar draagt ook bij aan verbetering van de gehele keten van screening rondom zwangerschap en geboorte.



# literatuur



- <sup>1</sup> Gezondheidsraad. *Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/08.
- <sup>2</sup> Gezondheidsraad. *Neonatale screening op spinale spieratrofie*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2019; publicatienr. 2019/15.
- <sup>3</sup> Gezondheidsraad. *Screening: tussen hoop en hype*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/05.
- <sup>4</sup> Gezondheidsraad. *Genetische screening*. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publicatienr. 1994/22.
- <sup>5</sup> Gezondheidsraad. *Neonatale screening*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatienr. 2005/11.
- <sup>6</sup> Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dery V. *Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years*. Bull World Health Organ 2008; 86(4): 317-319.
- <sup>7</sup> Blokhuis P. *Derde tranche uitbreiding hieprikscreening (kamerbrief)*. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 25 mei 2021.
- <sup>8</sup> Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *Draaiboek Hieprikscreening*. <https://draaiboekhieprikscreening.rivm.nl/>. Geraadpleegd: 22 november 2021.
- <sup>9</sup> Gezondheidsraad. *Bevolkingsonderzoek naar borstkanker: verwachtingen en ontwikkelingen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatienr. 2014/01.
- <sup>10</sup> Heather NL, Hofman PL, de Hora M, Carll J, Derraik JG, Webster D. *Evaluation of the revised New Zealand national newborn screening protocol for congenital hypothyroidism*. Clin Endocrinol (Oxf) 2017; 86(3): 431-437.
- <sup>11</sup> Grosse SD. *Showing Value in Newborn Screening: Challenges in Quantifying the Effectiveness and Cost-Effectiveness of Early Detection of Phenylketonuria and Cystic Fibrosis*. Healthcare (Basel) 2015; 3(4): 1133-1157.
- <sup>12</sup> Mathai S, Cutfield WS, Gunn AJ, Webster D, Jefferies C, Robinson E, et al. *A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism*. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 69(1): 142-147.
- <sup>13</sup> Albert BB, Heather N, Derraik JG, Cutfield WS, Wouldes T, Tregurtha S, et al. *Neurodevelopmental and body composition outcomes in children with congenital hypothyroidism treated with high-dose initial replacement and close monitoring*. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(9): 3663-3670.
- <sup>14</sup> *Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (DDRMD)*. <https://ddrmd.nl/>: Geraadpleegd: 22 november 2021.
- <sup>15</sup> Burton H, Moorthie s. *Expanded newborn screening: a review of the evidence*. Cambridge: Foundation for Genomics and Population Health (PHG Foundation), 2010.
- <sup>16</sup> Bonham JR. *Impact of new screening technologies: should we screen and does phenotype influence this decision?* J Inherit Metab Dis 2013; 36(4): 681-686.



- <sup>17</sup> Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. *Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us?* N Engl J Med 2016; 375(23): 2293-2297.
- <sup>18</sup> Albert BB, Cutfield WS, Webster D, Carll J, Derraik JG, Jefferies C, et al. *Etiology of increasing incidence of congenital hypothyroidism in New Zealand from 1993-2010.* J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(9): 3155-3160.
- <sup>19</sup> Beucher J, Leray E, Deneuve E, Roblin M, Pin I, Bremont F, et al. *Psychological effects of false-positive results in cystic fibrosis newborn screening: a two-year follow-up.* J Pediatr 2010; 156(5): 771-776, 776 e771.
- <sup>20</sup> Hayeems RZ, Miller FA, Barg CJ, Bombard Y, Kerr E, Tam K, et al. *Parent Experience With False-Positive Newborn Screening Results for Cystic Fibrosis.* Pediatrics 2016; 138(3): e20161052.
- <sup>21</sup> Tu WJ, He J, Chen H, Shi XD, Li Y. *Psychological effects of false-positive results in expanded newborn screening in China.* PLoS One 2012; 7(4): e36235.
- <sup>22</sup> Hewlett J, Waisbren SE. *A review of the psychosocial effects of false-positive results on parents and current communication practices in newborn screening.* J Inherit Metab Dis 2006; 29(5): 677-682.
- <sup>23</sup> Gezondheidsraad. *Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg.* Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatienr. 2014/13.
- <sup>24</sup> Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision.* J Inherit Metab Dis 2021; 44(3): 566-592.
- <sup>25</sup> Wolf B. *Biotinidase deficiency: “if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have”.* Genet Med 2012; 14(6): 565-575.
- <sup>26</sup> Wolf B. *The neurology of biotinidase deficiency.* Mol Genet Metab 2011; 104(1-2): 27-34.
- <sup>27</sup> Wolf B. *Biotinidase deficiency should be considered in individuals exhibiting myelopathy with or without and vision loss.* Mol Genet Metab 2015; 116(3): 113-118.
- <sup>28</sup> Williams M, Huidekoper HH, Wagenmakers MAEM. *Zorgpad Biotinidasedeficiëntie - Behandelenversie* 2018.
- <sup>29</sup> Wiltink RC, Kruijshaar ME, van Minkelen R, Onkenhout W, Verheijen FW, Kemper EA, et al. *Neonatal screening for profound biotinidase deficiency in the Netherlands: consequences and considerations.* Eur J Hum Genet 2016; 24(10): 1424-1429.
- <sup>30</sup> Welling L, Boelen A, Derks TG, Schielen PC, de Vries M, Williams M, et al. *Nine years of newborn screening for classical galactosemia in the Netherlands: Effectiveness of screening methods, and identification of patients with previously unreported phenotypes.* Mol Genet Metab 2017; 120(3): 223-228.





- <sup>31</sup> Spiekerkoetter U. *Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening*. J Inherit Metab Dis 2010; 33(5): 527-532.
- <sup>32</sup> Bleeker JC, Kok IL, Ferdinandusse S, de Vries M, Derks TGJ, Mulder MF, et al. *Proposal for an individualized dietary strategy in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency*. J Inherit Metab Dis 2019; 42(1): 159-168.
- <sup>33</sup> Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. *Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop*. J Inherit Metab Dis 2009; 32(4): 498-505.
- <sup>34</sup> Baykal T, Gokcay GH, Ince Z, Dantas MF, Fowler B, Baumgartner MR, et al. *Consanguineous 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: early-onset necrotizing encephalopathy with lethal outcome*. J Inherit Metab Dis 2005; 28(2): 229-233.
- <sup>35</sup> Baumgartner MR, Almashanu S, Suormala T, Obie C, Cole RN, Packman S, et al. *The molecular basis of human 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency*. J Clin Invest 2001; 107(4): 495-504.
- <sup>36</sup> Grünert SC, Stucki M, Morscher RJ, Suormala T, Bürer C, Burda P, et al. *3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: clinical, biochemical, enzymatic and molecular studies in 88 individuals*. Orphanet journal of rare diseases 2012; 7: 31-31.
- <sup>37</sup> Rips J, Almashanu S, Mandel H, Josephsberg S, Lerman-Sagie T, Zerem A, et al. *Primary and maternal 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: insights from the Israel newborn screening program*. J Inherit Metab Dis 2016; 39(2): 211-217.
- <sup>38</sup> Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. *Congenital adrenal hyperplasia - current insights in pathophysiology, diagnostics and management*. Endocr Rev 2021: online ahead of print.
- <sup>39</sup> van der Linde AAA, Schonbeck Y, van der Kamp HJ, van den Akker ELT, van Albada ME, Boelen A, et al. *Evaluation of the Dutch neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia*. Arch Dis Child 2019; 104(7): 653-657.
- <sup>40</sup> Van Vliet G, Czernichow P. *Screening for neonatal endocrinopathies: rationale, methods and results*. Semin Neonatol 2004; 9(1): 75-85.
- <sup>41</sup> Pugliese M, Tingley K, Chow A, Pallone N, Smith M, Chakraborty P, et al. *Core Outcome Sets for Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency and Phenylketonuria*. Pediatrics 2021; 148(2): e2020037747.



## Commissie en geraadpleegd deskundigen

### Samenstelling Commissie Screening rond zwangerschap en geboorte voor het advies

#### Evaluatie hieprikscreening: beoordelingskader en eerste inventarisatie:

- prof. dr. I.D. de Beaufort, emeritus hoogleraar medische ethiek, Erasmus MC, Rotterdam (*voorzitter*)
- prof. dr. W.J. Dondorp, hoogleraar ethiek van reproductieve genetica, Maastricht University
- dr. M. Kriek, klinisch geneticus, LUMC, Leiden
- dr. L. van de Koppel-Baken, huisarts-in-opleiding, UMC Utrecht (tot 01-05-2021)
- dr. M.M.G. Leeflang, universitair hoofddocent klinische epidemiologie, Amsterdam
- dr. K.D. Lichtenbelt, klinisch geneticus, UMC Utrecht
- dr. C.R. Lincke, kinderarts en opleider erfelijke en aangeboren aandoeningen, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. R.A. Wevers, emeritus hoogleraar klinische chemie en laboratoriumsPECIALIST klinische genetica, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. F.A. Wijburg, hoogleraar klinische metabole ziekten, Amsterdam UMC
- dr. L.A. van de Kuil, waarnemend hoofd Referentielaboratorium Neonatale Hieprikscreening, *structureel geraadpleegd deskundige*
- dr. G. Visser, kinderarts metabole ziekten, UMC Utrecht (VLCADD/MTPD en LCHADD)
- prof. dr. H.L. Claahsen-van der Grinten, kinderendocrinoloog en hoogleraar Geslacht & Gender, Radboud Universiteit (adrenogenitaal syndroom)
- prof. dr. F.J. Van Spronsen, hoogleraar kindermetabole ziekten, UMC Groningen (fenyketonurie)
- dr. M. Williams, kinderarts metabole ziekten, Erasmus MC (biotinidase-deficiëntie)

#### Waarnemers:

- drs. E. Dekkers, RIVM, Bilthoven
- J. van Geffen, MSc, VWS, Den Haag
- R. van Tol, MSc, VWS, Den Haag (tot 22-11-2021)
- P.J. ten Broeke, MSc, VWS, Den Haag (vanaf 01-09-2021)

#### Secretarissen:

- dr. S. Kalkman, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. R.J. Baines, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. M. Emaus, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. D. Levie, Gezondheidsraad, Den Haag

#### Incidenteel geraadpleegd deskundigen:

- dr. K. Koop, kinderarts metabole ziekten, UMC Utrecht (propionacidemie en methylmalonacidemie)
- dr. M.G.M. De Sain, laboratoriumsPECIALIST klinische genetica, UMC Utrecht (propionacidemie en methylmalonacidemie)
- dr. T.G.J. Derks, kinderarts metabole ziekten, UMC Groningen (MCADD)



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

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

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

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Evaluatie hieprikscreening: beoordelingskader en eerste inventarisatie.

Den Haag: Gezondheidsraad, 2021; publicatienr. 2021/49.

Auteursrecht voorbehouden

