



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

Uitvoeringstoets naar de toevoeging van ernstige organische cation transporter 2 (OCTN2)-deficiëntie aan de **neonatale hielprikscreening**

RIVM-rapport 2025-0056



**Uitvoeringstoets naar de toevoeging van
ernstige organische cation transporter 2
(OCTN2)-deficiëntie aan de neonatale
hielprikscreening**

RIVM-rapport 2025-0056

Colofon

© RIVM 2025

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2025-0056

M.C. Kooper (auteur), RIVM
R.K. Verschoof-Puite (auteur), RIVM
B. Schaap (auteur), RIVM
R. Maase (auteur), RIVM
A. Klein (auteur), RIVM
M-L. Heijnen (auteur), RIVM

Contact:
Mariëtte Kooper
Centrum voor Bevolkingsonderzoek
mariette.kooper@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport (VWS) naar aanleiding van het Gezondheidsraad advies Neonatale screening op OCTN2 deficiëntie.

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Uitvoeringstoets naar de toevoeging van ernstige organische cation transporter 2 (OCTN2)-deficiëntie aan de neonatale hielprikscreeninghielprik

OCTN2-deficiëntie is een zeldzame stofwisselingsziekte, die bij ongeveer 1 op de 100.000 baby's voorkomt. De ernst ervan verschilt sterk. De milde vorm veroorzaakt meestal geen klachten en hoeft niet te worden behandeld. De ernstige vorm van OCTN2-deficiëntie veroorzaakt ernstige gezondheidsklachten. Baby's kunnen hieraan overlijden.

Als de ernstige vorm vroeg wordt ontdekt, kunnen klachten helemaal worden voorkomen met carnitinesupplementen. Het is daarom belangrijk om de ziekte kort na de geboorte te vinden. De ziekte kan worden ontdekt door te kijken naar de hoeveelheid vrij carnitine (C0) in het bloed van baby's. Dat gebeurt sinds 2007 indirect via de hielprik, doordat C0 wordt gemeten om de kwaliteit te controleren. Deze test blijkt voor de kwaliteitscontrole niet nuttig te zijn en wordt daarvoor niet langer gebruikt.

Om baby's met de ernstige vorm van de ziekte toch snel te vinden en te behandelen, adviseerde de Gezondheidsraad in 2024 om hem als een aparte ziekte toe te voegen aan de hielprikscreening. Het RIVM heeft uitgezocht of en hoe de toevoeging mogelijk is en wat dat zou kosten. Dat heet een uitvoeringstoets.

Het RIVM concludeert dat het technisch en organisatorisch mogelijk is om de ernstige vorm van OCTN2-deficiëntie toe te voegen aan de neonatale hielprikscreening. De test om te C0 te meten kan daarvoor blijven bestaan. In de screening zijn wel aanpassingen nodig, bijvoorbeeld in de ict-systemen, laboratoriumprotocollen en communicatiemiddelen.

Het RIVM heeft dit uitgezocht in opdracht van het ministerie van VWS. Dit ministerie beslist over de toevoeging en wilde weten of dat praktisch haalbaar is.

Kernwoorden: OCTN2-deficiëntie, stofwisselingsziekte, hielprik, hielprikscreening, vrij carnitine, C0-meting, uitvoeringstoets

Synopsis

Feasibility study into the addition of severe organic cation transporter 2 (OCTN2) deficiency to the newborn blood spot screening

OCTN2 deficiency is a rare metabolic disorder that is present in around 1 in 100,000 babies. The severity of the different types varies widely. The mild type usually does not lead to symptoms and requires no treatment. By contrast, the severe type of OCTN2 deficiency leads to serious health problems. Babies can even die from it.

If the severe type is detected early, symptoms can be prevented altogether with carnitine supplements. That is why it is important that the disorder is detected shortly after birth. The disorder can be detected by looking at the amount of free carnitine (C0) in the baby's blood. Indirect detection has happened through blood spot screening since 2007, when measuring the amount of C0 was included as a quality control test. However, this test lacked usefulness from a quality control perspective and is therefore no longer used for that purpose.

In 2024, the Health Council of the Netherlands recommended adding OCTN2 deficiency to blood spot screening as a separate disorder, so that the severe type could still be detected and treated in babies at an early stage. RIVM has conducted a study to find out whether such an addition is possible and what it would cost. This is known as a feasibility study.

RIVM has concluded that it is technically and organisationally possible to add severe OCTN2 deficiency to newborn blood spot screening. The test to measure the amount of C0 can be used for this. However, this will necessitate some adjustments to the blood spot screening programme, for example to ICT systems, laboratory protocols and communications.

RIVM conducted this study on the instructions of the Ministry of Health, Welfare and Sport. As the Ministry with decision-making authority, it wished to know whether adding the disorder was feasible in practice.

Keywords: OCTN2 deficiency, metabolic disorder, heel prick, blood spot screening, free carnitine, C0 measurement, feasibility study

Inhoudsopgave

1	Inleiding — 9
1.1	Aanleiding voor het Gezondheidsraad-advies Neonatale screening op OCTN2-deficiëntie — 9
1.2	Gezondheidsraad-advies Neonatale screening op OCTN2-deficiëntie — 10
1.3	Opdracht voor een uitvoeringstoets toevoeging OCTN2-deficiëntie — 11
1.4	De aanpak van de uitvoeringstoets — 12
1.5	De leeswijzer — 12
2	Benodigde aanpassingen om ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte toe te voegen aan de NHS — 15
2.1	Organisatie NHS en toevoeging OCTN2-deficiëntie — 15
2.2	Screeningsmethode en laboratoriuminrichting — 15
2.2.1	De screeningsmethode — 15
2.2.2	Implementatie screeningsmethode in de screeningslaboratoria — 16
2.2.3	Laboratoriuminrichting — 17
2.3	Aansluiting op de zorg — 17
2.3.1	Verwijzing — 17
2.3.2	Diagnostiek, diagnose en behandeling — 18
2.3.3	Capaciteit in academische centra — 19
2.4	Voorlichting, communicatie en deskundigheidsbevordering — 19
2.4.1	Voorlichting aan zwangeren en ouders van pasgeborenen — 19
2.4.2	Communicatie naar aanleiding van de uitslag — 20
2.4.3	Deskundigheidsbevordering — 20
2.5	Informatiehuishouding — 20
2.5.1	Laboratorium Informatie Management Systeem (LIMS) — 21
2.5.2	Praeventis — 21
2.5.3	NEORAH — 22
2.5.4	Mijn RIVM Cliëntenportaal — 22
2.6	Kwaliteitsborging door monitoring en evaluatie — 22
2.6.1	Procesmonitoring door RIVM-DVP — 22
2.6.2	Kwaliteitsmonitoring laboratoriumanalyses door referentielaboratorium — 22
2.6.3	Kortcyclische monitor — 23
2.6.4	De jaarlijkse monitors — 23
2.6.5	De indicatorenset — 23
2.6.6	Evaluatie van screening op ernstige OCTN2-deficiëntie na tien jaar — 24
2.7	Implementatie op Caribisch Nederland — 28
2.8	Wet-en regelgeving — 28
2.9	Conclusies — 28
3	Implementatie tijdslijn — 31
4	Kosten — 33
4.1	Eenmalige implementatiekosten — 33
4.2	Structurele uitvoeringskosten — 33
4.2.1	Organisatiekosten — 33
4.2.2	Effect op regulier programmabudget CvB — 33
4.3	Kosten voor gegevensverzameling voor evaluatie na tien jaar. — 33
4.4	Kostenbesparing in de zorg — 34

5	Kernpunten en advies — 35
	Dankwoord — 37
	Afkortingenlijst — 39
	Bijlage 1 Uitgangspunten screeningsmethode — 41
	Bijlage 2 Mogelijke optimalisaties en innovaties screeningsmethode — 42
	Bijlage 3 Diagnostiek en behandelprotocol — 44
	Bijlage 4 Beschikbare communicatie-materialen en benodigde aanpassingen — 45
	Bijlage 5 Benodigde aanpassingen Praeventis — 47
	Bijlage 6 Benodigde data-verzameling voor evaluatie van neonatale screening op ernstige OCTN2-deficiëntie — 48
	Bijlage 7 Lopende initiatieven voor mogelijke inrichting van langetermijn-gegevensverzameling — 50

1 Inleiding

De neonatale hielprikscreening (NHS) heeft als doel het vroegtijdig opsporen van een aantal zeldzame ernstige aandoeningen bij pasgeborenen, zodat ernstige schade aan de lichamelijke en verstandelijke ontwikkeling voorkomen of beperkt kan worden. De aandoeningen zijn meestal niet te genezen, maar wel te behandelen. Binnen de periode tussen 72 en 168 uur na de geboorte krijgen alle baby's een hielprik aangeboden. Het bloed van het kind wordt gescreend op een aantal ernstige, zeldzame aandoeningen. De meeste daarvan zijn erfelijk. Bij een afwijkende uitslag volgt een verwijzing naar meestal een academisch centrum of soms een algemeen ziekenhuis voor vervolgonderzoek. Bij diagnostisering van de doelziekte wordt zo nodig gestart met de behandeling. In Nederland wordt op dit moment (mei 2025) gescreend op 27 ziekten.

1.1 Aanleiding voor het Gezondheidsraad-advies Neonatale screening op OCTN2-deficiëntie

Organische cation transporter 2 (OCTN2)-deficiëntie¹ is een erfelijke stofwisselingsziekte die weinig voorkomt (ongeveer 1 op de 100.000 geboortes). De mate waarin iemand met OCTN2-deficiëntie ziekteverschijnselen ontwikkelt, varieert sterk. De goedaardige vorm leidt niet of nauwelijks tot gezondheidsproblemen. De ernstige vorm van de ziekte kan in de eerste levensjaren leiden tot een levensbedreigend lage bloedsuikerwaarde, leverziekte en hartproblemen. Zonder behandeling kunnen kinderen hieraan overlijden. Tijdige behandeling met carnitine suppletie voorkomt de ziekteverschijnselen volledig. Een groot deel van de mensen met OCTN2-deficiëntie heeft de goedaardige vorm en heeft geen voordeel van behandeling.

Sinds 2007 is OCTN2-deficiëntie een nevenbevinding van de neonatale hielprikscreening. Dit betekent dat OCTN2-deficiëntie niet tot de doelziekten van de screening behoort, maar wel met de screening aan het licht kan komen (zie Par 2.2.1.).

In 2015 adviseerde de Gezondheidsraad (GR) in het [advies Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen](#) om 14 aandoeningen, waaronder OCTN2-deficiëntie, als doelziekte op te nemen in de hielprikscreening. Naar aanleiding van dit advies, kreeg het RIVM-CvB opdracht om met een uitvoeringstoets de haalbaarheid hiervan in kaart te brengen. De conclusie in de [Uitvoeringstoets uitbreiding neonatale hielprikscreening](#) (2017) ten aanzien van de toevoeging van OCTN2-deficiëntie als doelziekte was dat er meer onderzoek nodig was, omdat veel mensen met OCTN2-deficiëntie nooit klachten ontwikkelen. Ook was niet duidelijk of iedereen die werd opgespoord via de hielprikscreening ook behandeld moest worden. Naar aanleiding van deze conclusie is in de ODIN-studie uitgebreid onderzoek gedaan naar OCTN2-deficiëntie in Nederland, waarvan in 2023 de onderzoeksresultaten zijn gepubliceerd

¹ De ziekte wordt ook wel primaire carnitine-deficiëntie (PCD), carnitine transporter-defect (CTD) of carnitine uptake-deficiëntie (CUD) genoemd.

([ODIN-studie](#)). Vervolgens heeft de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) op 13 juli 2023 de Gezondheidsraad gevraagd, om op basis van deze nieuwe onderzoeksgegevens te adviseren over de vraag of het verantwoord is om OCTN2-deficiëntie als doelziekte toe te voegen aan het programma voor neonatale hielprikscreening ([Adviesaanvraag VWS over toevoegen van OCTN2 als doelziekte bij hielprikscreening](#)).

1.2 Gezondheidsraad-advies Neonatale screening op OCTN2-deficiëntie

Op 1 juli 2024 verscheen het [advies Neonatale screening op OCTN2-deficiëntie](#). In het advies concludeert de GR dat het handhaven van de huidige praktijk met OCTN2-deficiëntie als nevenbevinding niet wenselijk is en adviseert om de ernstige vorm van OCTN2-deficiëntie als doelziekte op te nemen in de hielprikscreening. De belangrijkste onderbouwing voor deze conclusie wordt hieronder verder toegelicht.

Vrij carnitine als kwaliteitsparameter niet meer nodig

Sinds 2007 wordt in de screeningslaboratoria de totale hoeveelheid vrij carnitine (C0) in hielprikbloed bepaald, als kwaliteitsparameter voor biomarkers, specifiek de acylcarnitines (AC's), die gebruikt worden voor de screening op negen metabole aandoeningen. Deze aandoeningen worden verder in het rapport aangeduid als AC-aandoeningen:

1. Medium-chain acylCoA dehydrogenase-deficiëntie (MCADD)
2. Very long-chain acylCoA dehydrogenase-deficiëntie (VLCADD)
3. Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase-deficiëntie (TFP/LCHADD)
4. Isovaleriaan-acidurie (IVA)
5. Glutaaracidurie type I (GA-I)
6. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase-deficiëntie, HMG-CoA-lyase deficiëntie of multiële CoA carboxylase-deficiëntie (3MHM)
7. Propion acidemie (PA)
8. Methylmalon acidemie (MMA)
9. Carnitine palmitoyltransferase-deficiëntie type 1 (CPT1)

Het meten van vrij carnitine (C0) als kwaliteitsparameter werd in 2007 ingevoerd, met de veronderstelling dat een laag C0, dat wil zeggen een waarde $\leq 5 \mu\text{mol/l}$, een afwijkende uitslag van AC-aandoeningen zou kunnen maskeren, waardoor kinderen met deze aandoeningen mogelijk niet geïdentificeerd zouden worden in de screening. Een laag C0 kan echter ook wijzen op OCTN2-deficiëntie. Omdat een lage C0-waarde zich enkele dagen na de geboorte nog kan normaliseren, wordt bij een hielprikresultaat met een $C0 \leq 5 \mu\text{mol/l}$ zo spoedig mogelijk een tweede hielprik uitgevoerd. Als beide hielprikresultaten een lage C0-waarde laten zien ($\leq 5 \mu\text{mol/l}$), wordt het kind verwezen voor OCTN2-deficiëntie, en wordt aanvullende diagnostiek uitgevoerd voor OCTN2 en voor de AC-aandoeningen. Op deze manier kan OCTN2-deficiëntie als een nevenbevinding worden ontdekt in de hielprikscreening.

De ODIN-studie heeft echter aangetoond dat van 2007 tot 2021 geen kinderen met een AC-aandoening zijn gemist op basis van een laag C0. De Gezondheidsraad concludeert daarom dat het meten van C0 als kwaliteitsparameter voor de AC-aandoeningen geen meerwaarde heeft en niet langer nodig is. Als het meten van C0 als kwaliteitsparameter

komt te vervallen, dan verdwijnt daarmee de huidige praktijk waarbij OCTN2-deficiëntie als nevenbevinding aan het licht kan komen.

Grote gezondheidswinst door snelle diagnostiek en behandeling

De Gezondheidsraad stelt vast dat vroege opsporing van OCTN2-deficiëntie, grote gezondheidswinst kan opleveren voor pasgeborenen met de **ernstige vorm** van de aandoening. De ernstige vorm van OCTN2-deficiëntie wordt gedefinieerd als:

“Een carnitinetransporter (OCTN2)-activiteit van <15% van controles in fibroblasten, op basis van een bekend genotype, dan wel op basis van een meting in fibroblasten.”

Het belangrijkste voordeel van screening op ernstige OCTN2-deficiëntie is dat het de mogelijkheid biedt om kinderen met de ernstige vorm snel en effectief te behandelen, nog voordat symptomen zich voordoen. Hierdoor wordt onherstelbare gezondheidsschade voorkomen. Het grootste nadeel van screening op ernstige OCTN2-deficiëntie *met de huidige testmethode*, is de lage positief voorspellende waarde (PVW). Dit betekent dat de meeste kinderen met een afwijkende hielprikuitslag voor OCTN2-deficiëntie worden verwezen, terwijl ze geen OCTN2-deficiëntie of slechts een goedaardige vorm van de aandoening hebben en dus geen behandeling nodig hebben. Doordat het diagnostisch proces echter snel verloopt en de behandeling onmiddellijk kan worden gestopt als blijkt dat het kind geen ernstige OCTN2-deficiëntie heeft, wordt de belasting voor ouders en kinderen zoveel mogelijk beperkt. Voor de Gezondheidsraad weegt de aanzienlijke gezondheidswinst voor kinderen met de ernstige vorm van OCTN2-deficiëntie dan ook ruimschoots op tegen het nadeel van de verwijzing van kinderen zonder OCTN2-deficiëntie of met de goedaardige vorm.

Monitoring, evaluatie en testoptimalisaties

Met toevoeging van ernstige OCTN2-deficiëntie aan de screening, zal ook een systematische monitoring en evaluatie worden uitgevoerd om de kwaliteit van de screening te waarborgen, zoals dit voor alle doelziekten geldt. Daarnaast kan er worden geïnvesteerd in het verbeteren van de balans tussen voordelen en nadelen via testoptimalisaties. Dit gebeurt momenteel niet, aangezien OCTN2-deficiëntie momenteel een nevenbevinding is. Op termijn zou het hierdoor mogelijk kunnen zijn om al in de screening onderscheid te maken tussen de ernstige en goedaardige vorm van de aandoening. Dit vermindert het nadeel van de lage PVW door fout-positieve verwijzingen. Tot slot adviseert de Gezondheidsraad de screening op ernstige OCTN2-deficiëntie over tien jaar opnieuw te evalueren.

1.3 Opdracht voor een uitvoeringstoets toevoeging OCTN2-deficiëntie

In reactie op het advies van de Gezondheidsraad over de screening op OCTN2-deficiëntie, gaf de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) op 3 oktober 2024 het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), opdracht om een uitvoeringstoets (UVT) uit te voeren.

Deze UVT richt zich op de uitbreiding van de hieprikscreening met de ernstige vorm van OCTN2-deficiëntie als doelziekte.

VWS heeft het RIVM-CvB specifiek gevraagd om in de uitvoeringstoets de uitvoeringsconsequenties, de planning en zowel de incidentele als de structurele kosten van de toevoeging van ernstige OCTN2-deficiëntie aan de hieprikscreening voor zowel Europees Nederland als Caribisch Nederland in kaart te brengen. Hierbij moet in ieder geval aandacht worden besteed aan de noodzakelijke aanpassingen in het primaire proces, de screeningsmethode, de laboratoriumflow, de informatiehuishouding, voorlichting en deskundigheidsbevordering, en kwaliteitsborging. Daarnaast wordt gevraagd om de haalbaarheid van monitoring en evaluatie van de screening op zowel de korte als lange termijn te onderzoeken. Tot slot heeft de staatssecretaris gevraagd om op hoofdlijnen in te gaan op de mogelijke kostenbesparingen in de zorg die voortkomen uit de toevoeging van de aandoening.

1.4 De aanpak van de uitvoeringstoets

In de uitvoeringstoets ligt de nadruk op de punten die in vorige paragraaf zijn beschreven. Hoewel deze niet expliciet in de opdracht verlening van VWS zijn genoemd, worden de gevolgen van het vervallen van vrij carnitine (C0) als kwaliteitsparameter voor 9 AC-aandoeningen ook behandeld. De Gezondheidsraad heeft vastgesteld dat deze meting niet langer nodig is (zie paragraaf 1.2). Vanuit het perspectief van doelmatigheid wordt in de UVT alleen datgene beschreven waar verandering moet plaatsvinden ten opzichte van de huidige uitvoering van de NHS.

Deze uitvoeringstoets geeft duidelijkheid over de haalbaarheid van de implementatie van ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte in de neonatale hieprikscreening en over de randvoorwaarden waarbinnen deze uitbreiding kan plaatsvinden. Op basis van de uitvoeringstoets kan de staatssecretaris van VWS een besluit nemen over deze uitbreiding van de neonatale hieprikscreening.

1.5 De leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de benodigde aanpassingen aan belangrijke aspecten van de NHS voor de toevoeging van ernstige OCTN2-deficiëntie aan de screening. De screeningstest, laboratoriuminrichting, aansluiting op de zorg, voorlichting, communicatie, deskundigheidsbevordering, informatiehuishouding en kwaliteitsborging, monitoring en evaluatie worden besproken.

Hoofdstuk 3 richt zich op de tijdslijn voor de implementatie en het beoogde startmoment van de screening op ernstige OCNT2-deficiëntie.

Hoofdstuk 4 brengt de verwachte kosten voor de implementatiefase, de structurele uitvoering van screening op ernstige OCTN2-deficiëntie en de evaluatie, zoals aanbevolen door de Gezondheidsraad, in kaart. Ook besteedt dit hoofdstuk aandacht aan mogelijke kostenbesparingen in de zorg.

Hoofdstuk 5 bevat de belangrijkste punten uit de voorgaande hoofdstukken, evenals het daarop gebaseerde advies van het RIVM-CvB aan het ministerie van VWS voor de implementatie van ernstige OCTN2-deficiëntie.

2 Benodigde aanpassingen om ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte toe te voegen aan de NHS

Dit hoofdstuk beschrijft de noodzakelijke aanpassingen aan de neonatale hielprikscreening (NHS) voor het opnemen van ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte. Zaken die onveranderd blijven, worden hooguit kort benoemd.

2.1 Organisatie NHS en toevoeging OCTN2-deficiëntie

Het primaire proces van de NHS wordt uitgevoerd door verschillende ketenpartners die nauw met elkaar samenwerken. Dit proces en de rol van deze ketenpartners zijn beschreven op de website van het RIVM <https://www.pns.nl/professionals/hielprik> en in het [draaiboek NHS](#).

De toevoeging van ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte van de screening leidt niet tot grote veranderingen in de organisatie, taken of verantwoordelijkheden binnen het screeningsprogramma. Er is geen nieuwe groep experts nodig, aangezien ernstige OCTN2-deficiëntie onder de bestaande expertise van metabole ziekten (MZ) valt, die al goed vertegenwoordigd is binnen het NHS-programma. Er hoeft geen nieuwe adviescommissie te worden opgericht door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). Net zoals in de huidige situatie, waarbij OCTN2-deficiëntie een nevenbevinding is, blijft de Adviescommissie Neonatale Screening Metabole Ziekten (ANS-MZ) verantwoordelijk voor de landelijke protocollen met betrekking tot diagnostiek en behandeling van deze aandoening. De ANS-MZ zal hierover rapporteren aan de programmacommissie (PNHS). Wel komt er op basis van de wettelijke taak voor het programma de verplichting om te monitoren, evalueren en, indien mogelijk, het screeningsalgoritme te optimaliseren zodra OCTN2-deficiëntie een doelziekte wordt (zie paragraaf 2.2.2).

2.2 Screeningsmethode en laboratoriuminrichting

Deze paragraaf beschrijft of er een geschikte screeningsmethode is voor ernstige OCTN2-deficiëntie en welke gevolgen dit heeft voor de inrichting van de screeningslaboratoria. Aandachtspunten die in de NHS ten aanzien van een te gebruiken screeningsmethode voor een kandidaat aandoening steeds worden meegenomen, staan in Bijlage 1.

2.2.1 De screeningsmethode

Sinds 2007 wordt in de screeningslaboratoria de hoeveelheid vrij carnitine (C0) bepaald als kwaliteitsparameter voor de screening op negen metabole ziekten, de acylcarnitine (AC)-aandoeningen (zie paragraaf 1.2). Dit werd ingevoerd vanwege de aanname dat een laag C0, dat wil zeggen een waarde $\leq 5 \mu\text{mol/l}$, kan wijzen op een risico op fout-negatieve uitslagen voor deze aandoeningen. Bij een lage C0-waarde wordt een negatieve hielprikuitslag daarom niet geclassificeerd voor de 9 AC-aandoeningen. Een laag C0 kan ook samenhangen met OCTN2-deficiëntie. Omdat C0 kort na de geboorte (door maternale oorzaken) tijdelijk verlaagd kan zijn en kan normaliseren als het kind

wat ouder is, wordt in de huidige situatie bij een waarde van $C0 \leq 5$ $\mu\text{mol/l}$ de hielprikuitslag niet-conclusief voor OCTN2-deficiëntie. Deze kinderen krijgen een tweede hielprik aangeboden om de carnitine-bepaling te herhalen. Als de waarde opnieuw ≤ 5 $\mu\text{mol/l}$ is, is de uitslag opnieuw niet-conclusief voor OCTN2. Er volgt dan een verwijzing naar een academisch ziekenhuis, voor diagnostisch onderzoek naar zowel OCTN2-deficiëntie als de 9 niet-classificeerbare AC-aandoeningen. Recent onderzoek ([ODIN-studie, 2023](#)) toont aan dat de C0-bepaling als kwaliteitsparameter voor de 9 AC-aandoeningen niet wordt ondersteund door gegevens uit het Nederlands hielprikscreeningsprogramma (2007-2021). De Gezondheidsraad concludeert dat deze kwaliteitsparameter kan vervallen. De ODIN-studie bevestigt echter dat C0 effectief is voor het detecteren van ernstige OCTN2-deficiëntie. De C0-bepaling kan gehandhaafd blijven als screeningsmethode voor OCTN2-deficiëntie, wanneer deze aandoening een doelziekte wordt, terwijl het vervallen van C0 als kwaliteitsparameter voor de 9 AC-aandoeningen wordt doorgevoerd.

Lage positief voorspellende waarde (PVW)

Hoewel het meten van C0 een geschikte screeningmethode is voor ernstige OCTN2-deficiëntie, wijst de Gezondheidsraad op de noodzaak om de methode te optimaliseren als de aandoening een doelziekte wordt. Dit komt door de lage PVW van de screening, veroorzaakt door fout-positieve verwijzingen. Fout-positieve verwijzingen zijn met de huidige screeningsmethode niet te voorkomen doordat:

- a. Een kind zonder OCTN2-deficiëntie tijdelijk een verlaagd C0 kan hebben, vooral als de moeder deze aandoening heeft (met of zonder klachten). Dit normaliseert vaak binnen de eerste levensdagen/weken. Om dergelijke fout-positieve verwijzingen te verminderen, wordt bij een verlaagd C0 in de eerste hielprik zo spoedig mogelijk een tweede hielprik afgenomen. Dat vermindert het aantal fout-positieve verwijzingen met 30-70 per jaar (tussen 2016-2021). Het blijft echter mogelijk dat de concentratie C0 na de tweede hielprik nog normaliseert.
- b. De screening maakt nog geen onderscheid tussen de ernstige en niet-ernstige vormen (fout-positief) van OCTN2-deficiëntie.

Ondanks de lage PVW wordt de huidige screeningmethode door de Gezondheidsraad als acceptabel beschouwd vanwege de grote gezondheidswinst bij vroege opsporing van de ernstige gevallen. Na toevoeging van ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte, wordt de PVW van het totale NHS programma waarschijnlijk lager. Optimalisaties om de PVW van de screening op ernstige OCTN2-deficiëntie te verbeteren worden al onderzocht (zie Bijlage 2). Hierdoor kan deze in de toekomst mogelijk omhoog gaan.

2.2.2

Implementatie screeningsmethode in de screeningslaboratoria

Aangezien de screeningsmethode voor OCTN2-deficiëntie (het meten van C0) al is geïmplementeerd in de NHS en deze niet verandert wanneer ernstige OCTN2-deficiëntie een doelziekte wordt, is het niet nodig om deze opnieuw uitgebreid in de praktijk van de NHS te toetsen. Echter, de screeningsdocumenten in de laboratoria, zoals screeningsprotocollen en het afkapgrenzen en verwijzingsdocument, moeten worden aangepast vanwege de wijziging in de classificatie van

de uitslag van de tweede hielprik. Dit houdt in dat de uitslag van de tweede hielprik voortaan alleen 'negatief' of 'afwijkend' kan zijn, en niet meer 'niet-conclusief'.

Daarnaast moeten de screeningsdocumenten van de laboratoria worden aangepast vanwege het vervallen van C0 als kwaliteitsparameter. Dit heeft invloed op de screeningsprotocollen van de 9 AC-aandoeningen.

De tijd die nodig is om bovengenoemde aanpassingen door te voeren in de screeningsdocumenten zal geen beperking zijn voor de voortzetting van de signalering en verkennende werkzaamheden van het referentielaboratorium naar potentiële andere kandidaat-aandoeningen voor de hielprikscreening.

2.2.3 *Laboratoriuminrichting*

Omdat de testmethode bij de implementatie van OCTN2-deficiëntie als doelziekte onveranderd blijft, zijn er geen aanpassingen aan de laboratoriuminrichting vereist. De test voor het bepalen van C0 wordt uitgevoerd met behulp van tandemmassaspectrometer (MS/MS) en de NeoBase2-assay van de leverancier Revvity. Er hoeft dus geen nieuwe apparatuur of nieuwe assay ingekocht te worden.

2.3 **Aansluiting op de zorg**

2.3.1 *Verwijzing*

Op basis van een afwijkende laboratoriumuitslag voor OCTN2-deficiëntie wordt het kind door de huisarts, met ondersteuning van de medisch adviseur van RIVM-DVP, verwezen naar een van de metabole centra in een academisch ziekenhuis. De huidige verwijstermijn voor OCTN2-deficiëntie is als volgt:

Zo spoedig mogelijk dezelfde dag*

*Als de afwijkende uitslag na 18.30 uur bekend is, dan wordt het kind de volgende ochtend verwezen.

Deze verwijstermijn blijft ongewijzigd bij de implementatie van ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte.

Kinderen met een afwijkende screeningsuitslag voor OCTN2-deficiëntie worden verwezen naar een van de zes metabole centra, waaronder Amsterdam UMC, dat het aangewezen expertisecentrum voor OCTN2-deficiëntie is.

Voor de toevoeging van ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte aan het bestaande programma zijn er geen wijzigingen in de werkwijze voor de verwijzing naar de zorg nodig, maar dienen enkele brieven en documenten wel aangepast te worden (zie paragraaf 2.4). Een wijziging is dat het kind verwezen zal worden op basis van een afwijkende hielpriksuitslag op ernstige OCTN2-deficiëntie in plaats van een niet-conclusieve uitslag. Ook hoeft bij een verwijzing voor OCTN2-deficiëntie, geen onderzoek naar de 9 AC-aandoeningen meer plaats te vinden in het ziekenhuis, omdat een niet-classificeerbare uitslag door een lage C0-concentratie niet meer voorkomt.

Bovenstaande wijzigingen worden doorgevoerd in het verwijsprotocol en de ICT-systemen (zie paragraaf 2.4 en 2.5).

2.3.2 *Diagnostiek, diagnose en behandeling*

De metabole kinderarts bespreekt de situatie met de ouders, beoordeelt het kind en zorgt ervoor dat bloed- en urinemonsters worden afgenomen voor diagnostisch onderzoek in het ziekenhuis. Meestal wordt direct de behandeling met orale carnitinesuppletie gestart. Als uit de diagnostiek blijkt dat het kind geen ernstige carnitine-deficiëntie heeft, wordt de behandeling, na overleg tussen de kinderarts en de ouders, weer gestopt. Dit stoppen van de behandeling heeft in dergelijke situaties geen nadelige gevolgen.

De diagnostiek omvat eerst de bepaling van C0 in bloed en het acylcarnitineprofiel in zowel bloed als urine. Bij een carnitinewaarde van $\leq 5 \mu\text{mol/L}$ en het uitsluiten van een secundaire carnitine-deficiëntie (bijvoorbeeld veroorzaakt door organische acidurie), wordt DNA-onderzoek uitgevoerd (Sanger sequencing van het SLC22A5 gen). Als er een bekend genotype wordt gevonden dat geassocieerd is met een milde vorm van primaire carnitine-deficiëntie, die geen behandeling vereist, wordt het kind uit de follow-up ontslagen.

Als een bekend genotype wordt gevonden dat geassocieerd is met de ernstige vorm, wordt het kind behandeld en opgevolgd. In het geval van een genotype waarvan het natuurlijk beloop onbekend is, wordt de carnitine-transporteractiviteit in huidcellen (fibroblasten) getest. Als de transporteractiviteit in fibroblasten minstens 15 procent bedraagt ten opzichte van controles, wordt het genotype als goedaardig geclassificeerd en stopt de behandeling. Is de transporteractiviteit lager dan 15 procent, dan heeft het kind waarschijnlijk een ernstige vorm van de aandoening en is levenslange behandeling met orale carnitinesuppletie en verdere follow-up noodzakelijk.

Definitie doelziekte van neonatale screening op OCTN2-deficiëntie

De definitie van de doelziekte geeft aan welke kinderen de screening beoogt op te sporen. In het geval van OCTN2 richt de screening zich op ernstige OCTN2-deficiëntie. Dit is als volgt gedefinieerd:

Ernstige OCTN2-deficiëntie wordt gedefinieerd als een carnitinetransporter (OCTN2)-activiteit van <15% van controles in fibroblasten, op basis van een bekend genotype dan wel op basis van een meting in fibroblasten

Deze doelziektedefinitie is na afstemming met de ANS-MZ bevestigd door de Programmacommissie neonatale hielprikscreening (PNHS) en nu zo vastgesteld door het RIVM-Centrum voor Bevolkingsonderzoek.

Omdat de doelziekte uitsluitend de ernstige vorm van OCTN2-deficiëntie betreft, worden alle kinderen met een afwijkende hielprikuitslag voor OCTN2-deficiëntie, maar zonder de ernstige vorm van de ziekte, beschouwd als fout-positief. Het opsporen van OCTN2-deficiëntie bij de moeder valt volgens de commissie van de Gezondheidsraad buiten de scope van de hielprikscreening. Wanneer de definitieve diagnose is vastgesteld, registreert de kinderarts deze in het Elektronisch Patiënten Dossier (EPD) en in de Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (DDRMD). Van daaruit wordt

de diagnose en overige relevante informatie, zoals de datum waarop het kind voor het eerst door de kinderarts is gezien, geregistreerd in NEORAH.

Voor de toevoeging van ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte aan het bestaande programma zijn er geen wijzigingen nodig in de werkwijze en het diagnostiek- en behandelprotocol met betrekking tot OCTN2- deficiëntie in de zorg, nadat het kind vanuit de NHS is verwezen (zie Bijlage 3). Wel dient het bestaande zorgpad uit 2019, waarin het beleid na diagnose ten aanzien van behandeling, follow-up en onderzoek naar ziektemanifestaties/complicaties wordt vastgelegd, te worden geactualiseerd om de meest recente inzichten hierin op te nemen en uniformiteit van zorg te waarborgen. Hiervoor zal contact opgenomen worden met de VKS (Volwassene, Kinderen en Stofwisselingsziekten).

Doordat C0 niet langer als kwaliteitsparameter wordt gebruikt, hoeven de 9 AC-aandoeningen niet meer in de kliniek onderzocht te worden na een verwijzing voor OCTN2-deficiëntie vanuit het NHS-programma. De zorgpaden voor deze 9 AC-aandoeningen hoeven hiervoor niet aangepast te worden.

2.3.3 *Capaciteit in academische centra*

Vanwege het spoedeisende karakter van de verwijzingen voor OCTN2-deficiëntie vanuit de hieprikscreening, moet op werkdagen altijd een dienstdoende (kinder)arts MZ bereikbaar zijn voor afstemming met en beantwoording van vragen van de medisch adviseur van RIVM-DVP, de huisarts en ouders. Tevens dient er op werkdagen een dienstdoende (kinder)arts MZ aanwezig te zijn om het kind en de ouders te zien en te spreken.

Bovenstaande is in de huidige situatie al geborgd voor OCTN2-deficiëntie als nevenbevinding. Aangezien er naar verwachting geen extra patiënten worden verwezen en opgespoord ten opzichte van de huidige situatie, wordt verwacht dat de metabole (kind)centra geen extra capaciteit nodig hebben wanneer OCTN2-deficiëntie als doelziekte aan de NHS wordt toegevoegd. Mocht er op een later moment ruimte zijn voor optimalisaties in de screening, dan zal het aantal verwezen kinderen naar verwachting afnemen.

2.4 **Voorlichting, communicatie en deskundigheidsbevordering**

Deze paragraaf gaat over de communicatieaspecten van het toevoegen van ernstige OCTN2-deficiëntie aan de neonatale hieprikscreening en over deskundigheidsbevordering voor professionals.

2.4.1 *Voorlichting aan zwangeren en ouders van pasgeborenen*

Er zijn verschillende categorieën ziekten waar met de hiepriks op wordt gescreend. OCTN2-deficiëntie is een metabole ziekte. Momenteel wordt OCTN2-deficiëntie als een nevenbevinding vermeld bij de informatie voor ouders op de website. Dit moet aangepast worden door het woord 'nevenbevinding' te verwijderen en in plaats daarvan te vermelden dat ernstige OCTN2-deficiëntie een doelziekte is. Daarnaast moet op de relevante webpagina's worden aangepast dat er op 28 aandoeningen wordt gescreend, in plaats van 27. Voor de folders die aan zwangeren

en ouders van pasgeborenen worden verstrekt, zijn er geen aanpassingen nodig door de toevoeging van ernstige OCTN2-deficiëntie aan de screening.

2.4.2 *Communicatie naar aanleiding van de uitslag*

Er zijn al standaard uitslagbrieven in geval van een afwijkende uitslag voor OCTN2-deficiëntie (als nevenbevinding) opgenomen in Praeventis (zie de tabel in Bijlage 3). Alleen de brief voor de kinderarts over een afwijkende uitslag moet worden aangepast door het vervallen van C0 als kwaliteitsparameter.

Dit geldt ook voor het informatieblad voor ouders na een afwijkende hielprikuitslag, dat momenteel al beschikbaar is en specifieke informatie bevat over OCTN2-deficiëntie. Dit informatieblad wordt, in samenwerking met het Expertisecentrum voor OCTN2-deficiëntie, aangepast aan de nieuwe situatie en de stand van de wetenschap. In het nieuwe informatieblad moet onder andere duidelijk worden aangegeven dat er alleen wordt gescreend op de ernstige vorm van OCTN2-deficiëntie en wanneer wel of geen behandeling nodig is. Bovendien moet informatie over aanvullend onderzoek van moeders na een verwijzing van hun kind worden verwijderd.

2.4.3 *Deskundigheidsbevordering*

Omdat er voor verloskundigen en screeners niets verandert wanneer OCTN2-deficiëntie van nevenbevinding naar doelziekte wordt omgezet, is er voor hen geen deskundigheidsbevordering nodig. Wel zullen alle bij de screening betrokken professionals in Europees en Caribisch Nederland op de hoogte worden gebracht van het feit dat ernstige OCTN2-deficiëntie nu een doelziekte is. Deze professionals worden schriftelijk geïnformeerd via digitale nieuwsbrieven, specifiek de 'Nieuwsbrief pre- en neonatale screeningen' en 'Hielpriknieuws voor Screeners'. Daarnaast vinden zij op de websites www.pns.nl/hielprik/professionals en www.draaiboekhielprikscreening.rivm.nl actuele informatie over hun rol. De benodigde aanpassingen op deze websites bestaan uit het vervangen van de informatie over de nevenbevinding OCTN2-deficiëntie door informatie over ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte, evenals het aanpassen van het aantal doelziekten van 27 naar 28. Voor professionals in Caribisch Nederland wordt deze wijziging ook besproken tijdens de reguliere conference calls met het RIVM-CvB en de betrokken zorgprofessionals in Caribisch Nederland.

De volledige set van voorlichtings- en communicatie-instrumenten, met beoordeling van de noodzakelijke aanpassingen als gevolg van de toevoeging van ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte, is opgenomen in Bijlage 4.

2.5 **Informatiehuishouding**

De bij de NHS betrokken informatiesystemen zijn het Laboratorium Informatie Management Systeem (LIMS), Praeventis, NEORAH en de Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (DDRMD). Voor meer informatie over de rol van de registratiesystemen in de NHS, verwijzen we naar het [Draaiboek Hielprikscreening](#).

Bij implementatie van ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte en het vervallen van C0 als kwaliteitsparameter voor negen AC-aandoeningen, zijn aanpassingen in de ICT-systemen noodzakelijk.

2.5.1 *Laboratorium Informatie Management Systeem (LIMS)*

In het LIMS worden alle laboratoriumuitslagen verwerkt. Hierin zit het screeningsalgoritme met de beslisboom op basis waarvan een hielprikuitslag als afwijkend, niet-conclusief of negatief wordt afgegeven. De conclusies gaan vanuit het LIMS naar Praeventis (zie paragraaf 2.5.2).

Aanpassingen LIMS

Na implementatie van ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte zal een uitslag voor een deel anders geclassificeerd gaan worden dan momenteel gebeurt. Na de eerste hielprik zal een uitslag van $C0 \leq 5 \mu\text{mol/l}$ als niet-conclusief aangemerkt blijven worden en een tweede hielprik worden gepland. Wanneer C0 in het tweede hielprik bloedmonster ook $\leq 5 \mu\text{mol/l}$ is, dan wordt de uitslag als afwijkend aangemerkt (in plaats van momenteel als niet-conclusief). Door het vervallen van C0 als kwaliteitsparameter zal voor de negen AC-aandoeningen gelden dat een C0 waarde $\leq 5 \mu\text{mol/l}$ geen rol meer speelt in de interpretatie van de negatieve uitslag voor deze aandoeningen. Dat betekent dat een negatieve uitslag ook als negatief geclassificeerd gaat worden, en niet meer als niet-classificeerbaar.

Bovenstaande wijzigingen betekenen dus een aanpassing van het beslisschema in het LIMS, zodat de resultaten uit de apparatuur automatisch op de correcte nieuwe manier door het LIMS worden geclassificeerd. Deze conclusies gaan vervolgens vanuit het LIMS naar Praeventis.

2.5.2 *Praeventis*

Praeventis is het informatie/registratiesysteem dat wordt gebruikt voor de proces- en kwaliteitsbewaking van de hielprikscreening. Het bevat per kind het hielprikdossier. In Praeventis staat informatie die wordt ontvangen vanuit de Basis Registratie Personen (BRP) en het Centraal Orgaan opvang Asielzoekers (COA) over alle kinderen die geboren worden in Nederland. Vanuit Praeventis worden de opdrachten voor de hielprikafname verstuurd naar de screeningsorganisaties, via het Landelijk Schakelpunt (LSP). Na afname van de hielprik worden in Praeventis de gegevens die de screener invult op de hielprikkaart geregistreerd (zoals zwangerschapsduur, geboortegewicht, geboortetijd et cetera). Vervolgens gaat vanuit het LIMS (zie 2.5.1) de uitslag en de conclusie van het bloedonderzoek naar het hielprikdossier in Praeventis. Bij een afwijkende hielprikuitslag worden vanuit Praeventis uitslagbrieven aangemaakt en verstuurd naar ouders, huisarts en kinderarts.

Aanpassingen Praeventis

De processtappen, beslisschema's en variabelen voor OCTN2-deficiëntie en de negen AC-aandoeningen in Praeventis moeten worden aangepast, zodat op basis van de nieuwe beslisregels de juiste vervolgacties worden ingezet. Praeventis moet uiteindelijk onderscheid kunnen maken of de OCTN2 in het hielprikdossier, vóór of ná de invoering van ernstige

OCTN2 als doelziekte, is bepaald. De benodigde aanpassingen in Praeventis zijn uitgebreider beschreven in Bijlage 5.

2.5.3 *NEORAH*

Vanuit Praeventis worden de gegevens van kinderen met een afwijkende hiepriksuitslag geëxporteerd naar NEORAH. De medisch adviseur van RIVM-DVP registreert in het NEORAH-dossier de gegevens van de huisarts en de kinderarts en noteert op welke datum contact is geweest met de kinderarts en de huisarts. De behandelend kinderarts voegt vervolgens informatie toe over datum diagnostiek en diagnose. Een afwijkende uitslag voor OCTN2-deficiëntie wordt momenteel al geregistreerd in NEORAH. Daarbij is het format voor de vast te leggen variabelen hetzelfde als voor de metabole aandoeningen die al in de NHS zijn opgenomen.

Aanpassingen NEORAH

Wanneer ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte wordt toegevoegd, zijn er kleine aanpassingen nodig om beter onderscheid te kunnen maken tussen de ernstige en niet-ernstige vormen van OCTN2-deficiëntie. De afstemming hierover zal plaatsvinden in samenwerking met de ANS-MZ. De wijzigingen worden afgestemd in de Werkgroep Informatiehuishouding en Kwaliteit (WIKNHS).

2.5.4 *Mijn RIVM Cliëntenportaal*

Vanaf april 2025 is het cliëntportaal NHS voor ouders bereikbaar: Mijn RIVM Cliëntportaal. Ouders kunnen hier toegang krijgen tot de uitslagen, waaronder ook die van de screening op ernstige OCTN2-deficiëntie, als deze als doelziekte is geïmplementeerd. Ouders kunnen inloggen op MijnRIVM met de DigiD van hun kind om de uitslag en gegevens van de hiepriks te bekijken. Dit is mogelijk vanaf zes weken na de hiepriksafname.

2.6 **Kwaliteitsborging door monitoring en evaluatie**

Monitoren en evalueren vormen een belangrijk onderdeel van het kwaliteitsbeleid van de bevolkingsonderzoeken. Beide aspecten dragen bij aan het continue proces om de kwaliteit van de programma's te borgen en te verbeteren.

2.6.1 *Procesmonitoring door RIVM-DVP*

RIVM-DVP monitort het proces van de hieprikscreening en stuurt onmiddellijk bij, indien nodig. DVP hanteert hiervoor kritische procesindicatoren (KPI's). Er zijn geen wijzigingen nodig in de procesmonitoring van DVP wanneer ernstige OCTN2-deficiëntie doelziekte wordt en C0 vervalt als kwaliteitsparameter voor de 9 AC-aandoeningen.

2.6.2 *Kwaliteitsmonitoring laboratoriumanalyses door referentielaboratorium*

In de screeningslaboratoria is sprake van dagelijkse kwaliteitsborging door onder meer het gebruik van controlemonsters. Om de kwaliteit van de resultaten in de screeningslaboratoria hoog en onderling vergelijkbaar te houden, stelt het referentielaboratorium kwartaalrapportages op. De screeningslaboratoria bespreken deze kwartaalrapportages met elkaar, en indien nodig worden aanpassingen

gedaan. Daarnaast doen de screeningslaboratoria mee aan (inter)nationale rondzendingen. In een jaarrapportage brengt het referentielaboratorium aan RIVM-CvB verslag uit over de kwaliteitsmonitoring van de laboratoriumanalyses en eventuele aanpassingen.

De analyses voor de screening op OCTN2-deficiëntie worden momenteel al meegenomen in deze rapportages, waardoor alleen tekstuele wijzingen nodig zijn (nevenbevinding wordt doelziekte).

2.6.3 *Kortcyclische monitor*

Wanneer een aandoening aan de hielprikscreening wordt toegevoegd, wordt in de eerste periode na toevoeging kortcyclische monitoring uitgevoerd (KCM). Het doel van KCM is om de kwaliteit van de nieuwe screening te waarborgen en te optimaliseren in de beginfase na de toevoeging aan de NHS, en om indien nodig snel te kunnen bijsturen. Aangezien er geen verandering plaatsvindt in de screeningsmethode wanneer ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte aan de screening wordt toegevoegd, is kortcyclische monitoring niet nodig. Als in de toekomst, in het kader van optimalisatie, de screeningsmethode wel wordt aangepast, wordt er wel een KCM uitgevoerd.

2.6.4 *De jaarlijkse monitors*

Het RIVM-CvB is verantwoordelijk voor de landelijke monitoring van de NHS en de aansluiting op de zorg, en gebruikt dit om de kwaliteit van de screening te bewaken, knelpunten (in de keten) te signaleren, bij te kunnen sturen, maar ook te verantwoorden naar VWS, inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), publiek en andere partners. Het CvB geeft jaarlijks opdracht tot het opstellen van een onafhankelijk monitorrapport, op basis van geanonimiseerde gegevens uit Praeventis en NEORAH. Dat leidt tot een monitor voor Europees Nederland, een monitor voor Caribisch Nederland, en een monitor voor de betrokken professionals met meer details over de aandoeningen (over Europees Nederland) (zie [Monitors NHS](#)).

Gegevens over OCTN2-deficiëntie als nevenbevinding worden momenteel al gerapporteerd in de jaarlijkse monitors. Maar er wordt geen onderscheid gemaakt tussen ernstige en milde vormen van OCTN2-deficiëntie. Daarnaast wordt OCTN2-deficiëntie in de huidige situatie niet meegenomen bij de berekening van bepaalde indicatoren, zoals de PVW. Na de invoering van ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte zal dit wel het geval zijn, en zullen de milde varianten van OCTN2-deficiëntie als fout-positief worden aangemerkt. Daarnaast dient de tekst over nevenbevindingen te worden verwijderd.

De monitorende partij is verantwoordelijk voor het doorvoeren van deze wijzigingen in de monitors over het jaar waarin ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte wordt toegevoegd.

2.6.5 *De indicatorenset*

Er is een indicatorenset voor de NHS waarin wordt aangegeven welke indicatoren nodig zijn voor monitoring. Voor elke indicator worden de naam, definitie, rationale, en de wijze en frequentie van berekening beschreven. OCTN2-deficiëntie staat momenteel als nevenbevinding in de indicatorenset vermeld. Wanneer OCTN2-deficiëntie van nevenbevinding naar doelziekte wordt omgezet, zijn er enkele

wijzigingen nodig in deze set. Deze wijzigingen zullen door het RIVM-CvB worden doorgevoerd, in afstemming met de Werkgroep Informatiehuishouding en Kwaliteit (WIKNHS).

2.6.6 *Evaluatie van screening op ernstige OCTN2-deficiëntie na tien jaar*

Om met gegevens te kunnen onderbouwen of de voordelen van de screening daadwerkelijk opwegen tegen de nadelen, adviseert de Gezondheidsraad voor ernstige OCTN2-deficiëntie om de screening na tien jaar te evalueren. De Gezondheidsraad wijst daarbij op het belang van klinische dataverzameling in overeenstemming met het advies van de Gezondheidsraad uit 2021 over evaluatie van de NHS ([GR advies evaluatie hielprikscreening 2021](#)).

Belangrijke uitkomsten die volgens de Gezondheidsraad moeten worden geregistreerd, zijn het aantal kinderen met ernstige OCTN2-deficiëntie dat in tien jaar hielprikscreening werd opgespoord, en hoeveel huidbiopten daarvoor moesten worden afgenomen. Daarnaast noemt de Gezondheidsraad dat, met het oog op het in kaart brengen van de nadelen van fout-positieve verwijzingen, onderzoek verricht zou kunnen worden naar de beleving van ouders van kinderen die werden verwezen en die geen ernstige OCTN2-deficiëntie bleken te hebben.

2.6.6.1 *Doel van de evaluatie*

Om te bepalen welke gegevens verzameld en geregistreerd dienen te worden voor een evaluatie van de screening op ernstige OCTN2-deficiëntie over tien jaar en welke inspanningen daarvoor nodig zijn, is het van belang het doel van de evaluatie te concretiseren.

De Gezondheidsraad heeft in het [advies Neonatale screening op OCTN2-deficiëntie](#), de afweging gemaakt dat met de huidige testmethode (het meten van C0), de voordelen (gezondheidswinst) van de screening opwegen tegen de nadelen (fout-positieve verwijzingen), met in het achterhoofd de kansen die er mogelijk liggen voor het verbeteren van de baten-lastenverhouding van de screening.

Na tien jaar screenen, zou deze afweging opnieuw gemaakt kunnen worden. Maar dat is alleen zinvol als mogelijke optimalisaties die momenteel worden onderzocht (zie Bijlage 2), daadwerkelijk worden doorgevoerd. Want alleen dan kan de baten-lastenbalans voor deze screening verbeteren. Een belangrijke vraag die centraal zou moeten staan in een evaluatie over tien jaar is dan ook, of de baten-lastenbalans van de screening op ernstige OCTN2-deficiëntie kan worden verbeterd. Dit door optimalisatie van zowel de screeningmethode (verhogen PVW), verkorten van tijd tussen screeningsuitslag en diagnostiek, als ook het diagnostische proces (reducen van aantal huidbiopten, waarbij onder andere zal worden geëxploreerd of bepaling van carnitine transporter activiteit in cellen opgekweekt vanuit urine een goed alternatief is).

2.6.6.2 *Benodigde data-verzameling en opslag*

Om de hierboven geschetste evaluatie voor een dergelijk zeldzame aandoening te kunnen uitvoeren, dienen, vanaf de start van de screening op ernstige OCTN2-deficiëntie, niet alleen gegevens verzameld te worden van de terecht-positieve kinderen, maar van alle voor OCTN2-deficiëntie verwezen kinderen vanuit de screening. Voor een overzicht van de benodigde data, zie Bijlage 6.

Waar en door wie moeten deze gegevens worden vastgelegd?

- a. Gegevens over **de hielprikscreening** worden door het RIVM en de screeningslaboratoria vastgelegd in het LIMS en in Praeventis, die allebei worden beheerd door het RIVM.
- b. Gegevens over **diagnostiek en diagnose na verwijzing** vanwege een afwijkende hielprikslag worden door kinderartsen vastgelegd in NEORAH, dat wordt beheerd door het RIVM. Daarnaast zal een deel van de diagnostiek gegevens moeten worden vastgelegd in een andere database (zie punt d).
- c. Gegevens over **door de screening gemiste kinderen** met ernstige OCTN2-deficiëntie worden, na melding door de (kinder)arts, door de medisch adviseurs van het RIVM vastgelegd in NEORAH, volgens een in de NHS afgesproken protocol.
- d. Gegevens over **behandeling en effecten van behandeling** moeten vastgelegd worden in een speciaal daarvoor in te richten andere database, omdat analyse/monitoring van terecht-positieve/behandelde kinderen niet-gestructureerd plaatsvindt in de EPDs. De verantwoordelijkheid en uitvoering van deze dataverzameling kan in overleg met de ANS-MZ worden belegd bij een daarvoor aan te stellen datamanager.
- e. Gegevens over **kwaliteit van leven** kunnen eveneens vastgelegd worden in een database zoals genoemd onder d, mits er middelen beschikbaar worden gemaakt voor automatisering van deze registratie. Kwaliteit van leven-registratie van kinderen (en later ook volwassenen) met ernstige OCTN2-deficiëntie is mogelijk, mits er hiervoor een geschikte infrastructuur beschikbaar komt. (Denk hierbij aan elektronische kwaliteit van leven vragenlijsten die direct in het langetermijn-register worden opgenomen.)

Het RIVM acht het niet nodig om het door de Gezondheidsraad voorgestelde onderzoek naar de beleving van ouders van fout-positieve verwijzingen specifiek voor OCTN2-deficiëntie uit te voeren. De psychische belasting van een fout-positieve verwijzing is voor ernstige OCTN2-deficiëntie vergelijkbaar met andere aandoeningen in de NHS en kan daarom breder worden onderzocht. Een dergelijk onderzoek is al uitgevoerd in de [PANDA-studie](#). De belasting voor ouders en kinderen bij fout-positieve verwijzingen is bekend. In de toekomst neemt deze belasting in het geval van ernstige OCTN2-deficiëntie hopelijk af door verbeteringen in de screeningstest, waardoor er minder fout-positieve verwijzingen zullen plaatsvinden (zie Bijlage 2). Om bovengenoemde redenen worden de benodigde inspanningen, kosten en belasting van ouders voor het uitzetten van vragenlijsten niet-proportioneel geacht, en zijn gegevens over de psychologische impact niet opgenomen in Bijlage 6.

2.6.6.3 *Opties voor gegevensverzameling en -opslag*

Voor de hierboven genoemde punten **d)** en **e)** is een aparte database nodig, omdat dergelijke gegevens niet-structureel in een medisch dossier kunnen worden opgeslagen.

Prospectieve gegevensverzameling vanaf de start van de screening op ernstige OCTN2-deficiëntie in een bestaande of speciaal daarvoor in te richten database heeft de voorkeur, boven het retrospectief verzamelen van gegevens voor evaluatie na tien jaar screenen. De reden hiervoor is

dat het verkrijgen van toestemming achteraf vaak lastiger is dan wanneer de ouders van de verwezen kinderen bij de arts in de spreekkamer zitten. De handeling van het goed invullen en terugsturen van consentformulieren is in de praktijk ingewikkeld gebleken en is een obstakel voor het volledig krijgen van de gewenste data. Dit leidt in de praktijk tot verlies van tot 50 procent van de klinische gegevens. Gezien de zeldzaamheid van de aandoening, is dit niet wenselijk. Daarnaast is, als toestemming is verkregen, het retrospectief terugzoeken van de benodigde gegevens (als die al beschikbaar zijn) in de Elektronische Patiënten Dossiers 's (EPD's) van alle UMC's tijdrovender en foutgevoeliger dan prospectieve dataverzameling. Dit zorgt voor hogere kosten en lagere kwaliteit van de beschikbare gegevens.

De meest voor de hand liggende optie is om gebruik te maken van de bestaande 'ODIN-studiedatabase', gefinancierd via het ZonMW onderzoek, die gehost wordt door het UMC Utrecht. Het voordeel hiervan ten opzichte van het opzetten van een nieuwe database is dat de ODIN-database al gegevens bevat van patiënten die vóór de formele screening op ernstige OCTN2-deficiëntie zijn geregistreerd. Deze gegevens kunnen meegenomen worden in de evaluatie over tien jaar. Het betreft zowel gegevens van klinisch opgespoorde kinderen met OCTN2-deficiëntie, als van kinderen die via de NHS tussen 2007 en 2021 met OCTN2-deficiëntie zijn gediagnosticeerd. De gegevens van deze kinderen moeten wel aangevuld worden met de follow-up-bevindingen na 2021.

Daarnaast is er vanuit Metakids een subsidie toegekend aan Dr. M. Langeveld (Amsterdam UMC), voor verder onderzoek naar de optimalisatie van de screening en diagnostiek van OCTN2-deficiëntie (zie Bijlage 2). In dit kader zullen retrospectief de gegevens van kinderen met OCTN2-deficiëntie na 2021 aan de ODIN-database worden toegevoegd. Ook zal de database prospectief worden aangevuld met gegevens van kinderen die in de komende drie jaar (tot en met 2027) worden verwezen op verdenking van OCTN2-deficiëntie.

Voor de gegevensverzameling voor een evaluatie over tien jaar moet wel bijzondere aandacht besteed worden aan het verzamelen van gegevens van pasgeborenen met een fout-positieve screeningsuitslag en lange-termijngegevens van de terecht-positieve kinderen. Daarop is de ODIN-studiedatabase (en de toestemming) op dit moment niet ingericht (zie paragraaf 2.6.6.4).

Integratie ODIN-dataset in een langetermijn-registratie

Hoewel het op korte termijn het meest voor de hand liggend en praktisch is om de gegevensverzameling onder te brengen in de bestaande ODIN-studiedatabase, is het op de langere termijn essentieel om de dataset uit de ODIN-studie te integreren in een structurele langetermijn-registratie of registratienetwerk voor metabole ziekten.

Opname in een overkoepelende registratie of netwerk van registraties heeft de duidelijke voorkeur, omdat hiermee de gegevensverzameling voor OCTN2-deficiëntie gecombineerd kan worden met de registratie van data voor andere metabole aandoeningen die via de hieprikscreening worden opgespoord. Dit bevordert de efficiëntie en verhoogt de kosteneffectiviteit van de dataverzameling aanzienlijk (zie hoofdstuk 4.2.3.), en borgt ook de continuïteit. Zonder een dergelijke langetermijn-registratie bestaat het risico dat data verloren gaan na het

sluiten van de ODIN-database, aangezien studiedatabases doorgaans worden afgesloten na het afronden van een studie. Langetermijn-registers daarentegen zijn speciaal ontworpen om gegevens duurzaam te blijven verzamelen en beheren.

In het zorgveld zijn belangrijke initiatieven gestart om in de toekomst, langetermijn follow-up gegevens te verzamelen over metabole ziekten binnen de hieprikscreening. Voorbeelden hiervan zijn het goedgekeurde IMD-OUT protocol (in opdracht van United for Metabolic Disease) en de doorontwikkeling van de Dutch Diagnosis Registry for Metabolic Diseases (DDRMD) tot volwaardig kwaliteitsregistratie (zie Bijlage 7 voor meer informatie). Hoewel deze initiatieven waardevolle aanknopingspunten bieden voor een duurzame registratie die continuïteit en datakwaliteit waarborgt, ontbreekt het nog aan een volledig operationele structuur. Het succes van deze projecten hangt sterk af van stabiele, structurele financiering voor zowel de opstart als het langdurig onderhoud (zie H4.3).

2.6.6.4 *Benodigde inspanningen*

Om gedurende tien jaar prospectief gegevens te kunnen verzamelen voor de evaluatie, moet een structurele werkwijze worden ingericht. Hiervoor is het nodig om een dataverzamelingsprocedure op te stellen. Dit houdt in dat er consensus bereikt moet worden over de te verzamelen gegevens (zie voorstel in Bijlage 6), de verantwoordelijkheden duidelijk moeten zijn, en dat de benodigde infrastructuur en financiële middelen geïnventariseerd worden. Voor inrichting en uitvoering van dit proces is aanstelling van een datamanager nodig bij een UMC. Deze datamanager zal verantwoordelijk zijn voor de verdere uitwerking en implementatie van de beschreven stappen, evenals de onderstaande inspanningen die noodzakelijk zijn om het proces vervolgens succesvol uit te voeren.

- *Actualiseren zorgpad OCTN2-deficiëntie*
Het bestaande zorgpad voor OCTN2-deficiëntie (zie paragraaf 2.3.2.) zal moeten worden geactualiseerd om de afspraken voor follow-up en onderzoek naar ziektemanifestaties/complicaties voor evaluatiedoeleinden hierin op te nemen en uniformiteit van zorg te waarborgen.
- *Schrijven amendement aan de ODIN-studie*
Allereerst dient een amendement geschreven te worden aan de ODIN-studie vanwege de gewenste additionele gegevensverzameling gedurende de looptijd van de ODIN-studie. Dit amendement moet beoordeeld en goedgekeurd worden door de toetsingscommissie (METC van UMCU). Dit proces duurt maximaal zes maanden.
- *Inrichten consent procedure (toestemming)*
Voor de op pagina 28 genoemde **d)** en **e)** is toestemming van de ouders nodig, zowel voor de terecht-positief als de fout-positief verwezen kinderen. De behandelend (kinder)arts moet deze toestemming vragen. Dit verzoek moet idealiter niet direct bij het eerste contactmoment plaatsvinden, om te voorkomen dat ouders het gevoel krijgen dat hun kind wordt verwezen voor wetenschappelijk onderzoek. Bij de terecht-positief verwezen kinderen kan toestemming in een volgend contactmoment worden gevraagd.

Voor de fout-positief verwezen kinderen is dit complexer, aangezien zij na diagnose uit de zorg worden ontslagen. In sommige centra vindt dan nog een eindgesprek tussen ouders en kinderarts plaats, waarin toestemming gevraagd kan worden. Het is essentieel dat er afspraken worden gemaakt tussen de verschillende UMC's om ervoor te zorgen dat ook de ouders van fout-positief verwezen kinderen om toestemming gevraagd wordt. Daarnaast moet voor de kinderen van wie al gegevens in de ODIN-database zijn opgenomen, opnieuw toestemming worden gevraagd voor het gebruik van hun (follow-up-) gegevens voor een evaluatie. Om bovenstaande te bewerkstelligen, moet een consentprocedure worden ingericht.

- *Aanpassen ODIN-database*
Tot slot moet de ODIN-database zodanig worden aangepast dat:
 - o Van de terecht-positieve verwijzingen elke twee jaar follow-up-gegevens kunnen worden vastgelegd, zoals beschreven in Bijlage 6 en aansluitend op het geactualiseerde zorgpad (zie paragraaf 2.3.2).
 - o Voor de fout-positieve verwijzingen de gegevens over diagnostiek en diagnose na verwijzing, zoals vermeld in Bijlage 7, kunnen worden geregistreerd.

2.7 Implementatie op Caribisch Nederland

Uitbreiding van de hieprikscreening met ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte heeft voor de activiteiten in Caribisch Nederland geen consequenties. Er vindt geen verandering van taken en verantwoordelijkheden plaats wanneer OCTN2-deficiëntie van nevenbevinding een doelziekte wordt. Er zijn al afspraken over verwijzing, diagnostiek en zo nodig behandeling van kinderen met (verdenking op) ernstige OCTN2-deficiëntie.

Net als in Europees Nederland dienen betrokken professionals op de hoogte te worden gesteld van deze wijziging in het NHS-programma. Dit wordt gedaan in de *conference calls* die ieder kwartaal plaatsvinden, waarin de contactpersonen in Caribisch Nederland bijgepraat worden over alle actuele ontwikkelingen in het NHS-programma en via de digitale nieuwsbrieven (zie paragraaf 2.4.3).

2.8 Wet-en regelgeving

Wanneer ernstige OCNT2-deficiëntie een doelziekte wordt, dient de aandoening tijdig te worden toegevoegd aan de beleidsregel 'Vaststelling aandoeningen Neonatale hieprikscreening en Prenatale screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie'. Daarin is in Artikel 1 opgesomd welke aandoeningen onder het hieprikscreeningsprogramma vallen. Deze beleidsregel valt onder de Wet publieke gezondheid (Wpg) en is gebaseerd op artikel 12a lid 3 van de Wpg.

2.9 Conclusies

De belangrijkste conclusies met betrekking tot de implementatie van screening op ernstige OCTN2-deficiëntie en het vervallen van C0 als kwaliteitsparameter voor 9 AC-aandoeningen, zoals besproken in de voorgaande paragrafen, zijn als volgt:

- De huidige inrichting van de neonatale hieprikscreening voldoet.

- Er is een gedragen definitie van de doelziekte van screening op ernstige OCTN2-deficiëntie.
- De screeningstest hoeft niet aangepast te worden wanneer OCTN2-deficiëntie van nevenbevinding een doelziekte wordt. Er is geen aanbesteding nodig en de laboratoriuminrichting blijft hetzelfde.
- De PVW van de screening op ernstige OCTN2-deficiëntie zal laag zijn met de huidige screeningstest, lager dan de PVW van de screening op de andere aandoeningen in de NHS. De PVW van het hele NHS-programma zal dus dalen wanneer ernstige OCTN2-deficiëntie een doelziekte wordt. Onderzoek naar mogelijke testoptimalisaties en daardoor verhoging van de PVW is gestart.
- Er is een kleine wijziging nodig in het screeningsalgoritme voor ernstige OCTN2-deficiëntie. Ook het screeningsalgoritme van negen acylcarnitine-aandoeningen dient aangepast te worden door het vervallen van C0 als kwaliteitsparameter. Deze wijzigingen worden doorgevoerd in de screeningsdocumenten van alle screeningslaboratoria. Dit zal geen beperking zijn voor de voortzetting van de signalering en verkennende werkzaamheden van het referentielaboratorium met betrekking tot potentiële andere kandidaat-aandoeningen voor de hielprikscreening.
- Het diagnose- en het behandelprotocol voor OCTN2-deficiëntie na een verwijzing vanuit de neonatale hielprikscreening hoeft niet te worden aangepast. Het zorgpad OCTN2-deficiëntie waarin de zorg en follow-up na het stellen van de diagnose staat beschreven, dient wel geactualiseerd te worden.
- Er is geen extra capaciteit vereist in de metabole kindcentra of het Expertisecentrum OCTN2. Dit aangezien de toevoeging van deze aandoening aan de NHS naar verwachting niet tot extra verwijzingen en ook niet tot extra te behandelen patiënten gaat leiden.
- Verschillende voorlichtingsmaterialen en brieven naar aanleiding van de uitslag moeten worden aangepast; aandachtspunten daarbij zijn geïdentificeerd.
- De informatiesystemen LIMS, Praeventis en NEORAH en het cliëntenportaal NHS dienen te worden aangepast als gevolg van de implementatie van ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte en het vervallen van C0 als kwaliteitsparameter voor negen AC-aandoeningen.
- Kwaliteitsborging in de screeningslaboratoria dient beperkt aangepast te worden.
- Kortcyclische monitoring in de beginfase van de screening op ernstige OCTN2-deficiëntie is niet nodig, zolang er geen wijzigingen zijn in de screeningstest.
- De jaarlijkse monitor en de indicatorenset moeten worden aangepast.
- Om over tien jaar een onderbouwde evaluatie van de screening op ernstige OCTN2-deficiëntie mogelijk te maken, is het nodig om vanaf de start van de screening systematisch en prospectief gegevens te verzamelen van alle verwezen kinderen. De meest logische aanpak is om aanvankelijk de bestaande ODIN-studiedatabase hiervoor aan te passen en deze op termijn te integreren in een nog in te richten structurele langetermijn-registratie. Hiervoor moet nog een concrete

dataverzamelingsprocedure worden opgesteld en afgestemd met de betrokken partijen.

- De uitbreiding van de hieprikscreening met ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte heeft voor de activiteiten in Caribisch Nederland geen consequenties.
- Ernstige OCNT2-deficiëntie moet worden toegevoegd aan de beleidsregel 'Vaststelling aandoeningen Neonatale hieprikscreening en Prenatale screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie' onder de Wpg.

3 Implementatie tijdslijn

In hoofdstuk 2 is op hoofdlijnen beschreven wat er moet gebeuren voordat ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte aan de NHS in Europees en Caribisch Nederland kan worden toegevoegd. Daarnaast is in kaart gebracht wat er geregeld moet worden om gelijktijdig de C0-meting als kwaliteitsparameter voor 9 AC-aandoeningen te laten vervallen.

De benodigde acties zijn beperkt. De meeste tijd gaat zitten in het aanpassen van de informatiesystemen, waarvan de timing afhankelijk is van de voortgang en prioritering van andere ICT-implementaties binnen de NHS. Daarnaast dient de beleidsregel in de Wpg tijdig te worden aangepast. Op basis van de huidige informatie wordt verwacht dat ernstige OCTN2-deficiëntie in 2026 aan de NHS kan worden toegevoegd. Een gedetailleerdere planning volgt nadat het RIVM-CvB van VWS de opdracht heeft gekregen voor de implementatie.

4 Kosten

4.1 Eenmalige implementatiekosten

Zoals beschreven in hoofdstuk 2, zijn de benodigde aanpassingen voor het opnemen van ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte relatief klein. De kosten van deze aanpassingen en van deze uitvoeringstoets zullen beperkt zijn en worden gedekt vanuit het regulier programmabudget CvB.

4.2 Structurele uitvoeringskosten

4.2.1 *Organisatiekosten*

In de huidige situatie is OCTN2-deficiëntie al een nevenbevinding in de hieprikscreening. De extra structurele uitvoeringskosten die voortvloeien uit de wijziging naar doelziekte zijn naar verwachting dan ook beperkt, organisatiekosten van ongeveer 60.000 euro per jaar.

4.2.2 *Effect op regulier programmabudget CvB*

De overgang van OCTN2-deficiëntie van nevenbevinding naar doelziekte zal geen significante invloed hebben op het reguliere programmabudget van het RIVM-CvB. De vaste kostencomponenten voor zaken zoals regie, coördinatie, juridische zaken, financiering, communicatie, en innovatie blijven gelijk. Er wordt geen structurele stijging van deze kosten verwacht. Als het aantal doelziekten binnen het NHS-programma verder toeneemt, kan er echter op termijn een omslagpunt worden bereikt waarbij deze kosten wel gaan stijgen. Dit geldt niet voor de toevoeging van ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte. Met betrekking tot kwaliteitsborging en monitoring wordt wel een stijging van de structurele kosten verwacht. Deze stijging wordt geschat op 50.000 euro per jaar.

Het totaal aan structurele kosten voor de screening op ernstige OCTN2-deficiëntie wordt daarmee geschat op 110.000 euro per jaar.

4.3 Kosten voor gegevensverzameling voor evaluatie na tien jaar.

De Gezondheidsraad adviseert om na een periode van tien jaar screenen, een gedegen evaluatie uit te voeren, met name vanwege de huidige lage PVW. Het vooraf inschatten van de structurele kosten voor gegevensverzameling voor deze evaluatie is complex. Voor de uitvoering is onder meer een datamanager noodzakelijk. Vanwege de zeldzaamheid van OCTN2-deficiëntie is het echter financieel en organisatorisch niet haalbaar om deze functie uitsluitend voor deze aandoening in te richten. Om die reden is het wenselijk dat de gegevens uit de ODIN-studiedatabase op termijn door het zorgveld worden geïntegreerd in een overkoepelende langetermijn-registratie of netwerk van ziekteregeeraties voor erfelijke stofwisselingsziekten (zie paragraaf 2.6.6.3). Dit draagt bij aan de continuïteit van gegevensverzameling, een efficiënter middelengebruik en het vergroot de mogelijkheden voor structurele financiering.

Hoewel er verschillende initiatieven zijn die mogelijk op termijn de structurele gegevensverzameling voor ernstige OCTN2-deficiëntie

zouden kunnen waarborgen (zie bijlage 6), is een structurele oplossing voor de lange termijn nog niet gegarandeerd. Het succes van deze initiatieven hangt grotendeels af van stabiele, structurele financiering om zowel de opstartfase als het langdurige onderhoud van een registratienetwerk te waarborgen.

Ondanks dat een structurele oplossing op dit moment nog niet operationeel is, is het van cruciaal belang om de ODIN-database vóór de start van de screening op ernstige OCTN2-deficiëntie aan te passen en verder te ontwikkelen. Hiermee kan zowel retrospectieve als prospectieve gegevensverzameling tot en met 2027 (het einde van de ODIN-studie) worden gegarandeerd. Het tijdig aanpassen van de database voorkomt vertragingen in de gegevensverzameling en voorkomt bovendien dat later dure en inefficiënte retrospectieve dataverzameling nodig wordt, wat vaak gepaard gaat met verlies van datakwaliteit en -volledigheid.

Voor de aanpassing van de ODIN-database en de uitvoering van de gegevensverzameling tot en met 2027 wordt een eenmalige financiering van in totaal 18.000 euro geraamd (zie paragraaf 2.6.6.4). Voor de periode daarna wordt ingezet op integratie in een duurzame, langetermijn-registratie.

4.4 Kostenbesparing in de zorg

Jaarlijks worden naar verwachting gemiddeld dertien kinderen verwezen voor diagnostiek naar OCTN2-deficiëntie in het ziekenhuis. Van deze kinderen krijgt ongeveer één kind in de drie tot vier jaar de diagnose ernstige OCTN2-deficiëntie. De kosten van behandeling zijn gering (tussen 4 euro en 10 euro per dag).

De vraag rijst wat de zorgkosten zouden zijn als we deze kinderen niet opsporen via de hielprikscreening. Zonder vroege opsporing kunnen deze kinderen ernstige gezondheidsproblemen ontwikkelen, zoals hartproblemen met een risico op acute hartdood, vooral als ze niet tijdig de juiste behandeling krijgen. Hoewel de kosten van diagnostiek, behandeling en verzorging voor dergelijke gevallen niet zonder meer te kwantificeren zijn, is duidelijk dat vroege opsporing via de hielprikscreening mogelijk ernstige gezondheidsproblemen voorkomt. Dit zal leiden tot kostenbesparingen, zowel door het voorkomen van dodelijke gevallen als door het vermijden van langdurige en dure behandelingen die nodig zijn als de aandoening niet vroegtijdig wordt ontdekt.

Aangezien het om een zeldzame aandoening gaat, is het echter moeilijk om, zonder verder onderzoek en uitgebreide studie, precies te berekenen hoeveel kostenbesparing dit daadwerkelijk oplevert.

5 Kernpunten en advies

Het is haalbaar om ernstige OCTN2-deficiëntie toe te voegen aan de neonatale hieprikscreening (NHS) met de huidige testmethode (C0-meting) waarmee OCTN2-deficiëntie momenteel als nevenbevinding van de screening wordt gedetecteerd. Gelijktijdig kan de C0-meting als kwaliteitsparameter voor negen acylcarnitine-aandoeningen komen te vervallen.

Er is draagvlak bij de Adviescommissie Neonatale Screening Metabole Ziekten (ANS-MZ) van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en de andere stakeholders van het hieprikscreeningsprogramma, waaronder (koepels van) patiëntenorganisaties, zoals getoetst in de programmacommissie.

De toevoeging van ernstige OCTN2-deficiëntie aan de NHS betekent dat de screening op deze aandoening zal zijn ingebed in een goed ingericht nationaal programma met veel draagvlak en met een hoge deelnamegraad. Hierdoor is de continuïteit van de screening voor langere termijn geregeld, waarbij kwaliteitsborging door monitoring, evaluatie en mogelijke testoptimalisaties is geborgd, evenals een goede aansluiting op de zorg.

Om de screening op ernstige OCTN2-deficiëntie effectief aan de NHS toe te voegen, moeten de volgende zaken worden opgepakt:

- a. De informatiesystemen LIMS, Praeventis en NEORAH en het cliëntenportaal NHS moeten worden aangepast om screening op de nieuwe doelziekte te ondersteunen.
- b. De screeningsdocumenten van de screeningslaboratoria moeten worden aangepast vanwege de wijzigingen in het screeningsalgoritme van OCTN2 en 9 acylcarnitines.
- c. De website, het draaiboek Hieprikscreening en een enkele uitslagbrief en enkele communicatie- en voorlichtingsmaterialen voor ouders voorafgaand aan de screening en rondom de verwijzing moeten worden aangepast.
- d. De jaarlijkse monitor en de indicatorenset moeten worden aangepast.

De implementatiekosten van de screening op OCTN2-deficiëntie kunnen worden gedekt door bestaande programmafinanciering. De jaarlijkse extra structurele kosten voor de screening op ernstige OCTN2-deficiëntie worden geschat op ±110.000 euro per jaar.

Ten aanzien van het advies van de Gezondheidsraad om de screening op ernstige OCTN2-deficiëntie na tien jaar te evalueren, adviseert het RIVM om vóór de start van de screening op ernstige OCTN2-deficiëntie te investeren in het opzetten van een dataverzamelingsprocedure. Hiervoor dient de bestaande ODIN-studiedatabase zo aangepast te worden, dat tot de sluiting van de studie in 2027, prospectief follow-up-gegevens kunnen worden vastgelegd van terecht-positieve kinderen, evenals gegevens van fout-positieve verwijzingen.

De geschatte implementatiekosten voor het aanpassen van de ODIN-database en de kosten voor de longitudinale gegevensverzameling tot sluiting van de ODIN-studie bedragen in totaal 18.000 euro (eenmalig). Om een evaluatie na tien jaar daadwerkelijk mogelijk te maken, is het essentieel dat de gegevens uit de ODIN-studiedatabase na 2027 worden overgezet naar een door het zorgveld nog nader in te richten langetermijn-registratie. Alleen met deze overdracht kan de continuïteit van de gegevensverzameling worden geborgd.

Een potentieel risico is de afname van de PVW van het totale NHS-programma zodra ernstige OCTN2-deficiëntie een doelziekte wordt, zolang het screeningsalgoritme nog niet is geoptimaliseerd. Er is inmiddels gestart met onderzoek naar de optimalisatie van het screeningsalgoritme.

De benodigde acties om ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte aan de NHS toe te voegen, zijn beperkt. De belangrijkste tijdsbepalende factor hierin is wanneer de noodzakelijke wijzigingen in de informatiesystemen kunnen worden doorgevoerd. Dat hangt af van de prioritering en voortgang van andere belangrijke ICT-implementaties binnen de NHS. Op basis hiervan wordt verwacht dat de screening op ernstige OCTN2-deficiëntie ten vroegste in 2026 in de NHS kan worden geïmplementeerd. Een meer gedetailleerde planning volgt nadat het RIVM-CvB van VWS de opdracht heeft gekregen voor de daadwerkelijke implementatie van ernstige OCTN2-deficiëntie in de NHS.

De staatssecretaris van VWS heeft het RIVM gevraagd om in een uitvoeringstoets uit te zoeken welke aandachtspunten zich voordoen bij de toevoeging van ernstige OCTN2-deficiëntie aan de hielprikscreening en om een inschatting te geven op welke termijn dit gerealiseerd kan worden. In deze uitvoeringstoets komen deze zaken aan bod.

Dankwoord

Graag willen wij onze dank uitspreken aan iedereen die heeft bijgedragen aan de totstandkoming van dit rapport. We danken de ANS-MZ en in het bijzonder Mirjam Langeveld voor de overleggen en inhoudelijke bijdrage aan verschillende onderdelen van het rapport. Ook willen wij het referentielaboratorium NHS, de leden van de Programmacommissie en de Werkgroep Applicaties en Software Neonatale Hieprikscreening (WASNHS) bedanken voor hun betrokkenheid, kritisch meedenken en inhoudelijke bijdragen door het delen van kennis. Kitty van der Ploeg van TNO danken we voor het becommentariëren van concept paragraaf 2.6.5 en Bijlage 3. Onze collega's van het RIVM (Els Voorhoeve, Rinske Thöene, Ellen Elsinghorst, Arnold van Maurik, Erika Buitenhuis en Eugenie Dekkers) willen wij bedanken voor het meedenken en/of meelezen en becommentariëren van concepten van (delen van) dit rapport. En tot slot: dank aan collega Amy Letsch voor allerhande organisatorische werkzaamheden ten behoeve van de totstandkoming van dit rapport.

Namens de auteurs;

Mariëtte Kooper, senior programmamedewerker NHS, RIVM-CvB

Rendelien Verschoof-Puite, medisch adviseur, RIVM-DVP

Bauke Schaap, programmamedewerker NHS, RIVM-DVP

Rose Maase, senior wetenschappelijk medewerker, RIVM-GZB (t/m 28 maart 2025)

Anne Klein, financieel adviseur, RIVM-CvB

Marie-Louise Heijnen, coördinator NHS, RIVM-CvB

Afkortingenlijst

Lijst met algemene afkortingen

AC's	Acylcarnitines
ANS	Adviescommissie Neonatale Hielprikscreening
BGU	Bericht goede uitslag
BRP	Basis Registratie Personen
C0	Vrij Carnitine
CN	Caribisch Nederland
COA	Centraal Orgaan opvang Asielzoekers
DDRMD	Dutch Diagnosis Registry Metabolic Diseases
DRIMD	Disease Registries for Inherited Metabolic Diseases
EPD	Elektronisch Patiënten Dossier
GR	Gezondheidsraad
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
KCM	Kort cyclische monitor
KPI	Kritische proces indicatoren
LIMS	Laboratorium Informatie Management Systeem
LSP	Landelijk schakelpunt
MZ	Metabole Ziekten
NEORAH	Neonatale Registratie afwijkende hielprik
NHS	Neonatale HielprikScreening
OCTN2	Organische Cation Transporter 2
PNHS	Programmacommissie Neonatale Hielprikscreening
PVW	Positief Voorspellende Waarde
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RIVM-CvB	Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM
RIVM-DVP	Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's van het RIVM
RIVM-GZB	Centrum Gezondheidsbescherming van het RIVM
RIVM-MA	Medisch adviseur van het RIVM
UMC	Universitair Medisch Centrum
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WASNHS	Werkgroep Applicaties en Software Neonatale Hielprikscreening
WIKNHS	Werkgroep Informatiehuishouding en Kwaliteit
Wpg	Wet publieke gezondheid

Bijlage 1 Uitgangspunten screeningsmethode

In de NHS worden steeds de volgende overwegingen meegenomen met betrekking tot een te gebruiken screeningsmethode:

1. De methode geeft een heldere uitkomst voor een hoog risico op een bepaalde aandoening.
2. De methode levert geen of zo min mogelijk nevenbevindingen (inclusief dragers en late/adult onset ziektegevallen op), omdat die buiten het doel van de screening vallen.
3. De methode is snel en betaalbaar en heeft leveringszekerheid.
4. De methode is eenduidig uit te voeren, met zo min mogelijk (handmatige) stappen om de benodigde analistentijd te minimaliseren en om fouten te voorkomen.
5. De methode gebruikt zo min mogelijk bloed (omdat de hoeveelheid hielprikbloed beperkt is en er op steeds meer aandoeningen wordt gescreend).
6. Voorkeur is dat de screeningstest CE-IVD gemarkeerd is en aan de IVDR voldoet. Hiermee is in principe stabiele kwaliteit en performance aantoonbaar geborgd door de leverancier.
7. De methode is inpasbaar in de (laboratorium)logistiek van de NHS.

Bijlage 2 Mogelijke optimalisaties en innovaties screeningsmethode

Om de lage positief voorspellende waarde van de screening op OCTN2-deficiëntie te verhogen, is het noodzakelijk om indien mogelijk na implementatie van OCTN2-deficiëntie als doelziekte van de screening, testoptimalisaties door te voeren. In 2024 is een Metakids-beurs toegekend aan Dr. M. Langeveld (Amsterdam UMC), die onderzoek naar optimalisaties en innovaties voor de screening op ernstige OCTN2-deficiëntie mogelijk maakt. Dit betreft onderzoek naar manieren om in de screening al onderscheid te kunnen maken tussen ernstige OCTN2-deficiëntie en niet-ernstige OCTN2-deficiëntie en/of een tweede hielprik te voorkomen. De lopende onderzoeken naar optimalisaties en innovaties worden hieronder kort toegelicht.

Mogelijke optimalisaties

Gebruik van aanvullende merkers en ratio's van aanvullende merkers

Er wordt onderzoek gedaan naar de toegevoegde waarde van het bepalen van (ratio's van) aanvullende merkers, zoals de acylcarnitines C5 en C8 in tier 1. In andere landen worden dergelijke aanvullende merkers al gebruikt als onderdeel van het screeningsalgoritme.

DNA-techniek als tier 2 in de hielprikscreening

Een optie voor optimalisatie van de screeningsmethode is om het DNA-onderzoek dat in de huidige situatie in de diagnostiek plaatsvindt (zie paragraaf 2.3.2) ook als tweede teststap (2e tier-test) uit te voeren met gedroogd hielprikbloed. Op die manier zou het mogelijk kunnen zijn om al in de screening onderscheid te maken tussen de verschillende vormen van OCTN2-deficiëntie. De tweede hielprik zou hiermee kunnen vervallen en kinderen zonder OCTN2-deficiëntie of met de bekende goedaardige vormen hoeven dan niet meer verwezen te worden. Kanttekening is wel dat in het geval van genotypen waarvan het natuurlijk beloop niet bekend is, nog steeds een verwijzing nodig is voor verder diagnostisch onderzoek naar de carnitinetransportactiviteit in de fibroblasten (zie par 2.3.2).

Als de resultaten van het onderzoek naar ratio's van aanvullende merkers bekend zijn, kan besloten worden of het zinvol is om de ratio's/aanvullende merkers in te voeren. Afhankelijk van invoering of niet, en de opbrengst daarvan, kan ingeschat worden of het zinvol is om een genetische test als 2^e tier-test te onderzoeken en afhankelijk van de resultaten in te richten.

Mogelijke innovaties

Naast bovengenoemde optimalisaties zijn er twee innovatielijnen die worden onderzocht om de specificiteit van de screening op OCTN2-deficiëntie te verbeteren:

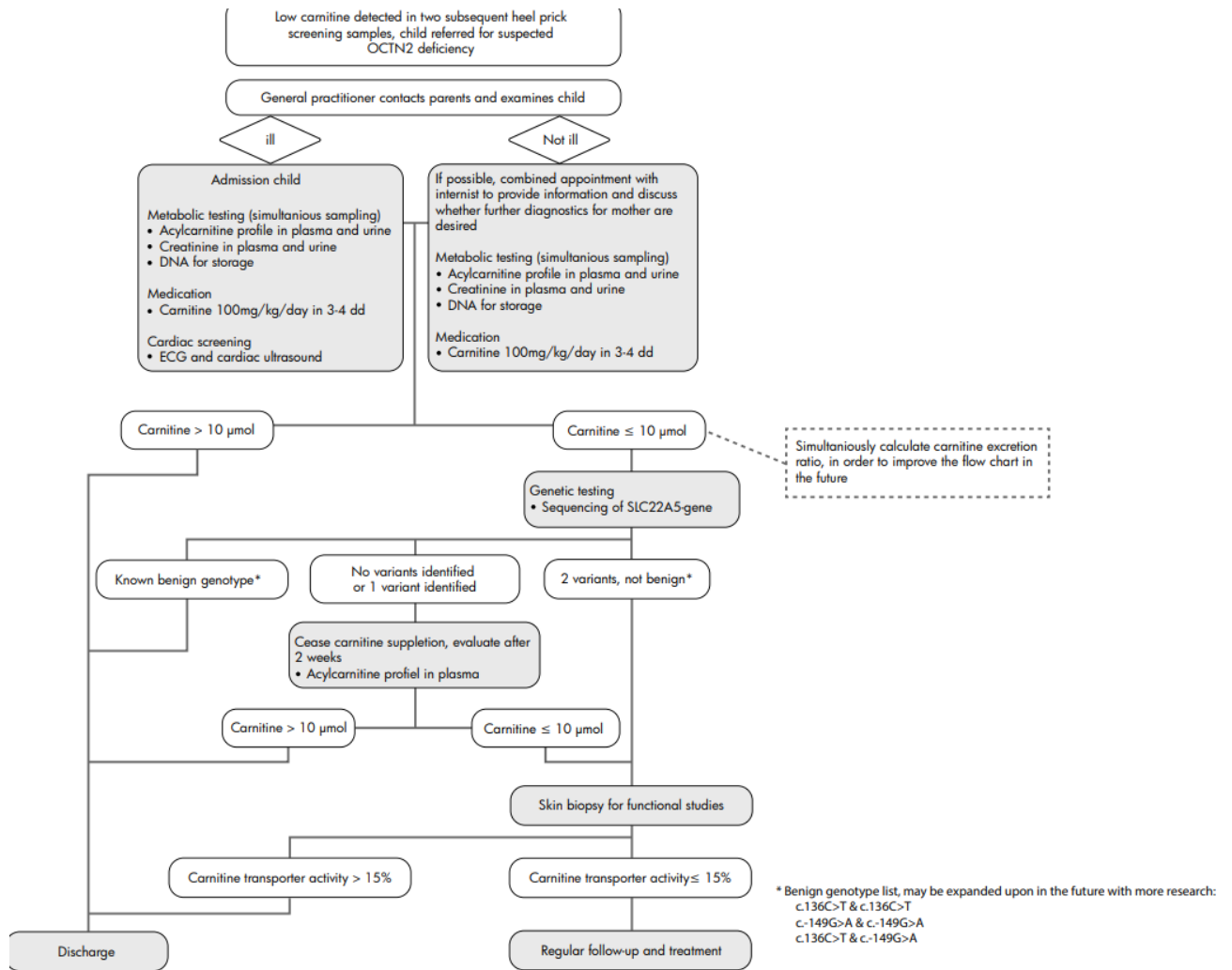
Het gebruik van covariaten

Uit de ODIN-studie is al bekend dat de C0-concentratie afhankelijk kan zijn van covariaten zoals geboortegewicht en zwangerschapsduur. Er zal worden gekeken of het mogelijk is om covariaten-afhankelijke afkapgrenzen te gebruiken om de specificiteit van de screening op ernstige OCTN2-deficiëntie te verbeteren. Er zal ook worden gekeken naar de mogelijkheid om Collaborative Laboratory Integrated Reports (CLIR) te gebruiken om de merkers, merker-ratio's en covariaten tegelijk te gebruiken om het risico op ernstige OCTN2-deficiëntie te beoordelen.

Het gebruik van gedroogde urine vlekken (i.p.v. tweede hielprik)

Bij kinderen met ernstige OCTN2-deficiëntie is de C0-concentratie in urine verhoogd. Het gebruik van een gedroogde urinevlek om een hoog C0 vast te stellen, kan mogelijk uitkomst bieden ter vervanging van een tweede hielprik en zal worden onderzocht, omdat het minder invasief is dan een hielprik. Omdat op dit moment nog geen urinemonsters worden gebruikt binnen het NHS-programma, zal de haalbaarheid van het gebruik hiervan (logistiek, financieel) ook onderdeel moeten zijn van dat onderzoek. In Quebec is ervaring met het gebruik van gedroogde urinevlekken in de hielprikscreening; wellicht kan daarvan geleerd worden.

Bijlage 3 Diagnostiek en behandelprotocol



Bijlage 4 Beschikbare communicatie-materialen en benodigde aanpassingen

Communicatie voor zwangere en ouders van pasgeborenen

Type document / website	Doelgroep	Actie nodig?
Folder zwanger	Ouders	Niet aanpassen
Folder hielprik en gehoortest bij pasgeborenen (uitgereikt door verloskundige).	Ouders	Niet aanpassen
Flyer hielprik en gehoortest (uitgereikt door gemeente).	Ouders	Niet aanpassen
Webpagina: Hielprik Prenatale en neonatale screeningen	Ouders	Niet aanpassen
Webpagina: De ziekten die de hielprik opspoor Prenatale en neonatale screeningen	Ouders	Aanpassen
Folder 'Hielprikscreening in CN'	Ouders	Niet aanpassen
CN-folder laaggeletterden	Ouders	Niet aanpassen
Informatiefilm	Ouders	Niet aanpassen

Communicatie n.a.v. de uitslag

Type document / website	Doelgroep	Actie nodig?
Brief afwijkende uitslag	Ouders	Niet aanpassen
Brief afwijkende uitslag	Huisarts	Niet aanpassen
Brief afwijkende uitslag	Kinderarts	Aanpassen door vervallen AC-aandoeningen.
Uitnodiging extra hielprik	Ouders	Niet aanpassen
Uitnodiging tweede hielprik	Uitvoerder/ziekenhuis	Niet aanpassen
Brief afwijkende uitslag extra hielprik	Ouders	Niet aanpassen
Brief goede uitslag	Ouders	Niet aanpassen
Brief goede uitslag na 2 ^e HP	Ouders	Niet aanpassen
Clïënt Portaal NHS (mijnrivm.nl)	Ouders	Niet aanpassen
Informatieblad OCTN2 voor ouders	Ouders	Aanpassen
Informatieblad NEORAH	Ouders	Niet aanpassen
Toestemmingsformulier voor dataverzameling evaluatie	Ouders (via KA)	Nieuw maken

Communicatiemiddelen voor professionals en publiek

Type document / website	Doelgroep	Actie nodig?
Checklist voorlichtingsgesprek	Verloskundig zorgverleners	Niet aanpassen
Checklist uitvoering hielprikscreening	Screeners	Niet aanpassen
Spiekboekje hielprikscreening (digitaal en print)	Professionals	Aanpassen
Infographic 'De hielprik in Nederland'	Publiek en professionals	Aanpassen
De website: www.pns.nl , specifiek; • www.pns.nl/hielprik/professionals • https://www.pns.nl/hielprik/professionals/uitbreiding • De ziekten die de hielprik opspoort Prenatale en neonatale screeningen (pns.nl) • Carnitine transporter deficiëntie (OCTN2) Prenatale en neonatale screeningen (pns.nl) hier alleen het informatieblad aanpassen	Publiek en professionals	Aanpassen
Draaiboek hielprikscreening; www.draaiboekhielprikscreening.nl , specifiek; • De uitslag Draaiboek Hielprikscreening (rivm.nl) • OCTN2 Draaiboek Hielprikscreening (rivm.nl) • Definities, merkers en gebruikte technieken Draaiboek Hielprikscreening (rivm.nl) • Aandoeningen Draaiboek Hielprikscreening (rivm.nl)	Alle betrokken professionals	Aanpassen
Afkapwaarden en beslisdocument	Laboratoria	Aanpassen
E-learning NHS-module	Screeners	Niet aanpassen

Bijlage 5 Benodigde aanpassingen Praeventis

Het huidige beslisschema voor OCTN2-deficiëntie moet worden afgesloten in Praeventis en ernstige OCTN2-deficiëntie dient als nieuwe aandoening te worden opgenomen in Praeventis. Voorheen kreeg Praeventis vanuit LIMS alleen de C0-waarde mee en bepaalde Praeventis de conclusie van de uitslag. Als ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte wordt geïmplementeerd, worden zowel de C0-waarde als de OCTN2-conclusie meegestuurd vanuit LIMS naar Praeventis. Aan de hand van de ontvangen informatie vanuit LIMS moet Praeventis de juiste vervolgacties plannen, zoals opdracht tweede hielprik, uitslagbrieven et cetera.

Bij een niet-conclusieve uitslag voor OCTN2-deficiëntie in de eerste of herhaalde eerste hielprik (HEH) wordt in Praeventis een tweede hielprik en een vervolgactie gepland. In deze tweede hielprik worden momenteel ook de 9 AC-aandoeningen meegenomen om nogmaals te screenen. Deze actie is niet meer nodig en door het afsluiten van de juiste beslisregels vervalt deze actie.

Bij een negatieve uitslag na een tweede hielprik voor OCTN2-deficiëntie wordt in Praeventis (als de andere uitslagen ook negatief zijn) een brief goede uitslag naar ouders als vervolgactie gepland. Om tot een negatieve conclusie te komen, kijkt Praeventis ook naar de uitslagen van de 9 AC-aandoeningen. Deze actie moet komen te vervallen. De inhoud van de brief verandert niet.

Als er een afwijkende uitslag is na een tweede hielprik voor OCTN2-deficiëntie, wordt in Praeventis een brief naar de kinderarts als vervolgactie gepland. In deze brief worden momenteel ook de niet-classificeerbare uitslagen van de AC-aandoeningen meegenomen. Er wordt een nieuwe brief gemaakt waarbij de 9 AC-aandoeningen niet worden meegenomen.

Bij een afwijkende uitslag voor OCTN2-deficiëntie wordt een export gemaakt vanuit Praeventis naar NEORAH (zie 2.4.3) van een deel van het hielprikdossier, inclusief de uitslagen van OCTN2-deficiëntie en de 9 AC-aandoeningen. Na invoering van ernstige OCTN2-deficiëntie als doelziekte zal alleen de uitslag OCTN2-deficiëntie worden geëxporteerd naar NEORAH.

Bijlage 6 Benodigde data-verzameling voor evaluatie van neonatale screening op ernstige OCTN2-deficiëntie

Om de in paragraaf 2.6.6 beschreven evaluatie te kunnen uitvoeren, moeten vanaf de start van de screening onderstaande gegevens worden verzameld.

Te verzamelen gegevens t.a.v. de screening

- a. Geslacht
- b. Leeftijd bij hielprikafname (per type hielprik)
- c. Zwangerschapsduur
- d. Geboortegewicht
- e. Leeftijd bij verwijzing
- f. Uitslagen screening

Hiermee kunnen de volgende vragen worden beantwoord:

- Hoeveel kinderen zijn er gescreend?
- Type hielprik (1e hielprik, herhaalde 1e hielprik, 2e hielprik of herhaalde 2e hielprik).
- Wat zijn de screeningsuitslagen?
- Hoeveel kinderen zijn er verwezen met een verdenking op ernstige OCTN2-deficiëntie?
- Op welke leeftijd is de hielprik uitgevoerd?
- Hoeveel tijd zat er tussen afname hielprik en screeningsuitslag en verwijzing?
- Op welke leeftijd werden kinderen verwezen?

Deze gegevens worden verzameld in Praeventis en vormen ook onderdeel van de jaarlijkse monitor NHS.

Te verzamelen gegevens t.a.v. de diagnostiek en diagnose

- Basisgegevens diagnose
 - a. Uitslagen diagnostische test(en)
 - o Wat was het C0 ten tijde van diagnose, zowel in 1^e en 2^e HP (dried blood spot) als bij het eerste laboratorium onderzoek in het UMC (plasma).
 - o Wat was de carnitine-concentratie in urine?
 - o Wat waren de varianten in het SLC22A5 gen?
 - o Is OCNT2 in fibroblasten gemeten?
 - o Wat is de OCTN2 activiteit in fibroblasten als die gemeten is?
- Hoeveel tijd zat er tussen de screeningsuitslag en de 1^e (fysieke) afspraak tussen kind en metabool kinderarts?
- Op welke leeftijd is de diagnose gesteld?
- Van welke afkomst is het kind en de ouders van het kind?
- Wat zijn de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en detectiecijfer van de screening?
- Hoe vaak is een kind gemist met de screening? Wat was hiervan de oorzaak?
- Eventueel overlijden kind

Een deel van deze gegevens wordt verzameld in NEORAH en vormt ook onderdeel van de jaarlijkse monitor NHS.

Te verzamelen gegevens t.a.v. de effecten van behandeling

Ideaal gezien worden onderstaande parameters opgenomen in een database, waarbij iedere **twee** jaar een (compliance) meting wordt gedaan.

- Is de behandeling met carnitine gestart/lopend?
- Meting van carnitine plasma (monitoring behandeling)
- Compliance; wordt de voorgeschreven behandeling gevolgd?
- Of er al dan niet complicaties optreden:
 - o cardiale complicaties; cardiomyopathie of ritmestoornissen.
 - o ernstige metabole ontregelingen.
 - o aanwijzingen voor myopathie.
 - o algehele ontwikkeling van het kind en functioneren
 - o in het dagelijks leven als volwassene, eventuele comorbiditeit en medicatiegebruik.

Te verzamelen gegevens t.a.v. kwaliteit van leven

Wanneer kinderen met OCTN2-deficiëntie vroegtijdig worden opgespoord en behandeld, kunnen zij een normale kwaliteit van leven hebben, zolang zij trouw zijn aan de behandeling met carnitine (ODIN-studie). De focus voor het uitvragen van de kwaliteit van leven zou daarom beperkt kunnen blijven tot het uitvragen van de ervaren belasting van het levenslang innemen van orale carnitine-supplementen. Dit is met name relevant voor de patiënten bij wie er niet met zekerheid is vast te stellen dat zij lijden aan ernstige carnitine-deficiëntie, maar die wel een behandeladvies krijgen, omdat zij belast worden met de therapie terwijl niet vaststaat dat de behandeling echt nodig is. Een aantal vragen over of en zo ja, waarom de therapie als belastend wordt ervaren, zou ook iedere twee jaar bij de follow-up momenten gesteld kunnen worden.

Bijlage 7 Lopende initiatieven voor mogelijke inrichting van langetermijn-gegevensverzameling

IMD-OUT protocol

Het IMD-OUT protocol, (voluit: “Dutch Registries for inherited metabolic diseases”) is een goedgekeurd protocol voor het opzetten van landelijke ziekterejesters voor metabole aandoeningen die buiten de reikwijdte van de WMO vallen. Het protocol biedt een gestandaardiseerde en gestructureerde aanpak voor gegevensverzameling en maakt het mogelijk om nieuwe ziekterejesters efficiënt op te zetten via een verkorte toetsingsprocedure. Het eerste concrete voorbeeld hiervan is het landelijk MMA- en PA- register, twee aandoeningen die sinds 2021 met de hieprikscreening worden opgespoord, dat in het Erasmus MC is ingericht in Castor EDC. Het protocol kan gebruikt worden als uitgangspunt voor soortgelijke registraties voor andere metabole ziekten, waarbij voor toestemming van de ethische commissies alleen een nieuw addendum hoeft te worden ingediend.

Doorontwikkeling van de Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (DDRMD)

De DDRMD is een essentiële landelijke registratie voor het metabole veld in Nederland en biedt in de toekomst mogelijk een geschikte infrastructuur om de langetermijn-gegevensverzameling van ziekten uit de hieprikscreening te waarborgen. Momenteel bevindt de DDRMD zich in een transitieproces, gericht op het verbeteren van de technische infrastructuur en het ontwikkelen van de registratie tot een volwaardige kwaliteitsregistratie. Deze verdere ontwikkeling wordt afgestemd op het eerder genoemde IMD-OUT protocol, dat een gestandaardiseerde en duurzame aanpak biedt voor het opzetten van langetermijn-ziekterejesters binnen het metabole veld.

Een DDRMD als volwaardige kwaliteitsregistratie kan grote voordelen bieden. Het zou niet alleen een duurzame infrastructuur opleveren met bredere toegankelijkheid van data, maar ook essentieel bijdragen aan de mogelijkheid voor langdurige monitoring en evaluatie van hieprikscreening voor metabole ziekten. Bovendien is een dergelijke registratie van groot belang voor zorgprofessionals om onder andere het effect van behandeling te kunnen evalueren. Het ondersteunt bij het monitoren van patiëntenzorg, verbeteren van diagnoses en realiseren van zorg op maat.

Hoewel de doorontwikkeling van de DDRMD veelbelovende kansen biedt voor het borgen van de langetermijn-gegevensverzameling voor aandoeningen zoals OCTN2-deficiëntie, zijn deze functionaliteiten op dit moment nog niet volledig gerealiseerd en is de status van kwaliteitsregistratie nog niet zeker. Zorgverleners zetten zich momenteel actief in om de erkenning voor kwaliteitsregistratie te verkrijgen en de registratie verder te versterken. Duurzame financiering is hiervoor essentieel.

M.C. Kooper | R.K. Verschoof-Puite | B. Schaap |
R. Maase | A. Klein | M-L. Heijnen

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

juni 2025

De zorg voor morgen
begint vandaag