

# Evaluatie hielprikscreening: beoordelingskader en eerste inventarisatie

Nr. 2021/49, Den Haag, 14 december 2021

## Samenvatting

---

Gezondheidsraad



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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

### Systematische gegevensverzameling en meer onderzoek nodig

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

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



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

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

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

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

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



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

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

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

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

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Evaluatie hieprikscreening: beoordelingskader en eerste inventarisatie.

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

Auteursrecht voorbehouden

