

---

# Samenvatting

---

## Adviesvraag

Van praktisch alle pasgeborenen wordt in Nederland door een hielprik bloed afgenomen. Zij worden daarmee gescreend op drie aandoeningen: fenyketonurie (PKU), congenitale hypothyreoïdie (CHT) en adrenogenitaal syndroom (AGS). Bij deze stofwisselingsziektes is een vroege diagnose nodig om door tijdige behandeling onherstelbare gezondheidsschade te voorkomen. Ook kunnen de ouders worden ingelicht over de kans op herhaling bij een volgend kind.

Verschillende ontwikkelingen maken het op dit moment relevant om uitbreiding te overwegen van het aantal aandoeningen waarop pasgeborenen worden gescreend. Ten eerste heeft wetenschappelijk onderzoek geleid tot verdere verbeteringen in de diagnostiek en de therapieën van ernstige ziektes van pasgeborenen. Diagnostisch is vooral de ontwikkeling van de tandem massaspectrometrie (ms/ms) van groot belang. Met deze techniek kan een groot aantal stoffen in het bloed worden onderzocht, waardoor afwijkingen in de stofwisseling aan het licht komen. Ook zijn er meer medicijnen ter beschikking gekomen. Daardoor zijn nu aandoeningen te behandelen waarvoor tot voor kort geen therapie bestond. Screening van pasgeborenen kan er dan toe leiden dat patiënten tijdig worden behandeld. Verwacht wordt dat de diagnostische en therapeutische mogelijkheden in de nabije toekomst nog zullen toenemen. Verder zijn er demografische ontwikkelingen die belangrijk zijn voor screeningsprogramma's, zoals de sterke toename van sikkelcelziekte door migratie. Bij deze aandoening is door vroege

---

opsporing aanzienlijke gezondheidswinst te boeken. Deze ontwikkelingen hebben in verscheidene landen geleid tot uitbreiding van het screeningsprogramma voor pasgeborenen. In Nederland heeft de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Gezondheidsraad gevraagd na te gaan of de criteria voor het screenen van pasgeborenen (nog) adequaat zijn en of uitbreiding van het screeningspakket wenselijk is.

De commissie Neonatale Screening van de Gezondheidsraad bespreekt in dit advies de criteria voor screening van pasgeborenen. De te behalen gezondheidswinst staat daarbij centraal. Aan de hand van die criteria zijn ruim dertig aandoeningen beoordeeld waarvan in de internationale literatuur geopperd is dat screening een gunstig effect heeft. Ook wordt besproken dat bij de neonatale screening dragers worden gevonden (die een mutatie hebben geërfd maar zelf niet ziek zijn). Dat kunnen ouders van patiënten zijn, maar in bepaalde gevallen ook pasgeborenen. Verder komt aan bod welke consequenties uitbreiding van de screening zou hebben voor de voorlichting aan ouders en het vragen van ouderlijke toestemming.

---

### **Criteria voor het screenen van pasgeborenen**

Het doel van de neonatale screening is het opsporen van aandoeningen waarbij interventies kort na de geboorte duidelijke voordelen hebben voor de pasgeborenen. Die voordelen kunnen direct en indirect zijn.

Screening heeft direct voordeel als er door een tijdige behandeling gezondheidswinst behaald kan worden. Als behandeling ook na een latere diagnose tot herstel leidt, biedt neonatale screening weinig of geen direct voordeel. Omdat aan een omvangrijk screeningsprogramma ook bezwaren kunnen kleven, zoals ongerustheid onder de betrokkenen en de kosten van het programma, is een belangrijke voorwaarde dat de voor het kind te behalen gezondheidswinst substantieel is.

Indirecte voordelen treden op als screening leidt tot verbetering van de diagnostiek of de zorg. In bepaalde gevallen kan de pasgeborene een belastend diagnostisch traject worden bespaard en soms kunnen door een vroege diagnose tijdig ondersteunende maatregelen worden getroffen.

Ook voor de overige gezinsleden kan de neonatale screening voordeel bieden. Een vroege diagnose maakt het mogelijk ouders tijdig te informeren over de erfelijkheid van de aandoening. Dit biedt reproductieve keuzemogelijkheden (keuzes ten aanzien van eventuele latere gezinsuitbreiding). Hoewel deze mogelijkheid een belangrijk goed is, acht de commissie dit op zich niet voldoende om neonatale screening op een bepaalde aandoening aan te bevelen.

---

Over de criteria waaraan een screening moet voldoen, is in de internationale literatuur veel gediscussieerd. De Gezondheidsraad heeft in zijn advies *Genetische screening* een opsomming gegeven van de doeleinden en de voorwaarden waaraan moet worden voldaan. De aandoeningen moeten goed omschreven zijn, er moet een geschikte opsporingsmethode zijn en de behandelingen dienen daadwerkelijk beschikbaar en toegankelijk te zijn. Verder is deelname aan screening vrijwillig en moeten de deelnemers goede voorlichting krijgen. Het *informed consent* wordt gevraagd aan de ouders. Die handelen namens en in het belang van de pasgeborenen.

De commissie is bij de toetsing als volgt te werk gegaan. Allereerst zijn de directe voordelen voor de pasgeborenen in kaart gebracht. Met name is bezien of door screening aanmerkelijke, onherstelbare gezondheidsschade kan worden voorkomen. Van sommige aandoeningen, zoals PKU, CHT, AGS en sommige van de hierna te bespreken aandoeningen, is dat onomstreden. Anderzijds zijn er aandoeningen, zoals de spierziekte van Duchenne en het fragiele X-syndroom, waarvan duidelijk is dat die schade niet door screening te voorkomen is. Ook is er een tussencategorie van aandoeningen waarover onvoldoende duidelijkheid bestaat, of waarbij het om minder omvangrijke gezondheidswinst gaat. De commissie onderscheidt dus drie categorieën aandoeningen, namelijk aandoeningen waarbij aanzienlijke, onherstelbare schade te voorkomen is (categorie 1), aandoeningen waarbij dat in mindere mate mogelijk is of waarbij dat onvoldoende bewezen is (categorie 2), en aandoeningen waarbij geen schade aan de gezondheid wordt voorkomen door neonatale screening (categorie 3).

Vervolgens heeft de commissie de indirecte voordelen en de kwaliteit van de te gebruiken screeningsmethodes beoordeeld. In categorie 1 is nagegaan of er redenen zijn om screening af te raden, zoals het ontbreken van een goede testmethode. In de categorieën 2 en 3 is daarentegen nagegaan of er voldoende redenen zijn om toch screening te overwegen (als een goede test beschikbaar is). De resultaten van deze toetsing voor de ruim dertig aandoeningen die beoordeeld zijn, worden hieronder per categorie besproken.

---

### **Aanzienlijke, onherstelbare schade te voorkomen (categorie 1)**

In deze categorie vallen ten eerste aandoeningen waarvoor een goede testmethode met behulp van ms/ms bestaat die is gebaseerd op afwijkende hoeveelheden aminozuren. Dit zijn homocystinurie, maple syrup urine disease, tyrosinemie type I en PKU. Een complicatie van onderzoek naar homocystinurie is dat ook andere ziektes zoals ernstig leverlijden aan het licht komen, maar de commissie acht dat geen overwegend bezwaar tegen screening op homocystinurie.

---

Een tweede groep aandoeningen die goed aantoonbaar zijn met behulp van ms/ms, maar dan gebaseerd op afwijkende hoeveelheden acylcarnitines, zijn MCAD (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase) deficiëntie, glutaar acidurie type I, HMG-CoA-lyase (3-hydroxy-3-methylglutaarzuur-CoA-lyase) deficiëntie, long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiëntie, very-long-chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie, 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie en isovaleriaan acidemie. Hoewel bij de twee laatstgenoemde sommige patiënten al in de eerste levensweek symptomen vertonen, is screening van deze groep aan te bevelen. Een goede testmethode is beschikbaar en er is door screening voor veel patiënten substantiële gezondheidswinst te behalen.

Aandoeningen waarvoor andere goede testmethodes beschikbaar zijn, zijn biotinidase deficiëntie, holocarboxylase synthase deficiëntie, galactosemie, sikkelcelziekte, CHT en AGS. De eerste twee zeer zeldzame deficiënties zouden ook door middel van ms/ms opgespoord kunnen worden, waarbij dan echter ook enkele patiënten met een niet in categorie 1 vallende aandoening zouden worden gevonden. Galactosemie maakt in veel landen deel uit van het neonatale screeningsprogramma, omdat door een snelle diagnose problemen met de voeding (melksuiker) te voorkomen zijn. De commissie beveelt screening op deze groep aandoeningen aan.

De volgende aandoeningen vallen wel in categorie 1, maar er is geen geschikte testmethode beschikbaar of de testmethode levert onvoldoende afbakening met andere aandoeningen op: cystinose, carnitine palmitoyl transferase deficiëntie type I en carnitine transporter deficiëntie.

De commissie beveelt aan om de volgende aandoeningen uit categorie 1 in het neonatale screeningsprogramma op te nemen (in alfabetische volgorde): biotinidase deficiëntie, galactosemie, glutaar acidurie type I, HMG-CoA-lyase deficiëntie, holocarboxylase synthase deficiëntie, homocystinurie, isovaleriaan acidemie, long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiëntie, maple syrup urine disease, MCAD deficiëntie, 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie, sikkelcelziekte, tyrosinemie type I en very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie. De prevalenties van MCAD deficiëntie en sikkelcelziekte zijn van dezelfde orde van grootte als van PKU en AGS. De overige zijn zeldzaam. De aanbevolen screening zou in veel gevallen het indirecte voordeel bieden dat het diagnostisch traject verkort wordt. Een nadeel is dat er meer vervolgonderzoek nodig is dan in het huidige screeningsprogramma om screeningsbevindingen te verifiëren. Ook zullen enkele patiënten met een onbehandelbare (vorm van een) aandoening worden gevonden.

---

## **Minder substantiële of onvoldoende bewezen preventie van schade aan de gezondheid (categorie 2)**

De commissie heeft overwogen of de directe en indirecte voordelen voor de pasgeborenen en de voordelen voor derden, in het bijzonder de overige gezinsleden, voldoende groot zijn om voor bepaalde aandoeningen uit deze categorie neonatale screening aan te bevelen. Nadelen van screening wegen in deze categorie relatief zwaarder en daarom acht de commissie meer terughoudendheid geboden.

In categorie 2 vallen onder meer cystische fibrose (CF) en enige lysosomale stapelingsziektes. De behandeling van CF leidt tot substantiële gezondheidswinst; er is echter discussie over de vraag hoeveel neonataal screenen daaraan bijdraagt. Wel is duidelijk dat door neonatale screening een betere voedingsstatus bereikt wordt en verscheidene experts bevelen daarom screening aan. Een vroege diagnose van CF heeft ook indirecte voordelen: het bespaart de pasgeborenen een veelal langdurig en belastend diagnostisch traject, ziekteperiodes en ziekenhuisopnames (met extra risico op infecties) kunnen worden verminderd. Voor de ouders maakt informatie over het erfelijk karakter van de aandoening een geïnformeerde reproductieve keuze mogelijk. Screening op CF heeft ook nadelen: er is veel vervolgonderzoek nodig, ook bij niet aangedane pasgeborenen, en niet alle patiënten worden gevonden. Mogelijk is de specificiteit van de screening door uitgebreide mutatie-analyse te verbeteren.

De commissie acht de som van directe en indirecte voordelen voldoende groot om CF in het screeningsprogramma op te nemen en beveelt aan om op korte termijn onderzoek te doen naar screeningsmethodes waarmee de genoemde nadelen te ondervangen zijn. Op voorwaarde dat een methode met een hogere specificiteit beschikbaar is gekomen, adviseert de commissie om CF in het screeningspakket op te nemen.

Voor verscheidene lysosomale stapelingsziektes zijn enzymtherapieën ontwikkeld. Ook zijn er andere behandelingen beschikbaar, zoals stamceltransplantatie en middelen gebaseerd op substraatremming. Het is nog onduidelijk of neonatale screening tot verbetering leidt, in het bijzonder indien de stapeling tot hersenbeschadiging leidt. Het hoge tempo waarin op het gebied van de lysosomale stapelingsziektes nieuwe behandelingen worden ontwikkeld, onderstreept echter het belang van tijdige evaluaties van de screeningsmogelijkheden.

Bij sommige aandoeningen in categorie 2 doen zich al in de eerste levensdagen symptomen voor die tot diagnostiek leiden voordat de uitslag van de neonatale screening bekend is. Ook zijn er aandoeningen waarbij de testmethode veel overlap veroorzaakt met onbehandelbare aandoeningen. De commissie beveelt

---

op grond van bovenstaande argumenten aan om van de aandoeningen in categorie 2 vooralsnog geen andere dan CF (onder de genoemde voorwaarde) in het screeningsprogramma op te nemen.

---

### **Geen preventie van schade aan gezondheid (categorie 3)**

De commissie heeft overwogen of er ziektes zijn die voor screening in aanmerking zouden kunnen komen waarbij er weliswaar geen mogelijkheden zijn voor preventie van schade aan de gezondheid, maar waarbij er toch voldoende en voldoende grote andere gezondheidsvoordelen voor de pasgeborenen en/of voor overige gezinsleden zouden kunnen voortvloeien uit neonatale screening. Daarbij is evenals voor de andere categorieën nagegaan of neonatale screening voor de gescreende personen geen schade oplevert. Conform de elders geformuleerde criteria voor neonatale screening heeft de commissie als primair criterium het belang van de gescreende persoon genomen, in dit geval de pasgeborene. Vanuit deze visie doet de commissie geen aanbeveling tot opnemen van ziektes uit categorie 3 in het programma voor neonatale screening. De commissie wijst er ten overvloede op dat screening op deze ziektes krachtens de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) vergunningplichtig zou zijn.

---

### **Voorlichting en toestemming**

Voorlichting over neonatale screening is niet eenvoudig omdat het om relatief onbekende en uiteenlopende aandoeningen gaat. Het doel van de neonatale screening, het vermijden van onherstelbare gezondheidsschade, dient voorop gesteld te worden. Ook de beperkingen van de testmethodes moeten in de voorlichting aan de orde komen, alsmede een beknopte beschrijving van de betreffende aandoeningen en het aan het licht komen van dragerschap.

De uitbreiding die de commissie aanbeveelt houdt in dat de ernst en de behandelingen van de ziektes meer variëren dan in het huidige screeningsprogramma. Die complexiteit vergt meer voorlichting die echter het begrip van ouders niet te boven moet gaan. Het gaat erom die informatie te geven die zij redelijkerwijs nodig hebben voor hun beslissingen inzake de screening. Wel moeten ouders die dat willen, aanvullende informatie kunnen verkrijgen, ook in de andere talen die in Nederland gangbaar zijn.

Bijzondere aandacht is nodig voor informatie over de mogelijkheid dat bij screening dragerschap van pasgeborenen aan het licht komt. Dat houdt vrijwel altijd in dat één of beide (biologische) ouders eveneens drager zijn. Evenals voor ouderparen met een aangedaan kind moet desgewenst voor deze ouders adequate

---

informatie over het dragerschap en over de betreffende aandoening beschikbaar zijn.

In het huidige screeningsprogramma wordt relatief weinig aandacht besteed aan het vragen om toestemming van de ouders. Als argument wordt wel aangevoerd dat ouders worden geacht in het belang van hun kind te handelen. De evidentie van dat belang neemt echter niet weg dat voor de screening *informed consent* vereist is, mede gezien de vérstrekkende gevolgen die met screening op ernstige aandoeningen kunnen samenhangen.

De commissie acht de eerste dagen na de geboorte niet het meest geschikt om informatie over de hielprik te verstrekken en *informed consent* te verlenen. Om ouders in de gelegenheid te stellen een geïnformeerde keuze te maken beveelt de commissie aan om de voorlichting tijdens de zwangerschapscontroles te geven.

De uitbreiding van de screening, de meer gedegen voorlichting en het *informed consent* zullen meer aandacht en tijd van de direct betrokken beroepsgroepen (verloskundigen, huisartsen, kinderartsen) vragen, hetgeen ook budgettaire consequenties heeft.

---

## **Conclusie**

De commissie adviseert om vijftien aandoeningen toe te voegen aan het programma voor neonatale screening. Die uitbreiding zou naar schatting leiden tot het vinden van in totaal 177 (159 à 195) patiënten per jaar, gemiddeld 89 meer dan in het huidige programma. De toename betreft in de eerste plaats sikkelcelziekte (minimaal 40 patiënten) en MCAD-deficiëntie (14 à 18 patiënten). Bij de overige twaalf aandoeningen gaat het om kleinere aantallen. Als screening op cystische fibrose wordt toegevoegd, zouden per jaar nog eens 50 à 60 patiënten vroegtijdig worden gediagnostiseerd.