



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

Uitvoeringstoets uitbreiding *neonatale hielprikscreening*





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

Uitvoeringstoets uitbreiding neonatale hielprikscreening

RIVM Rapport 2017-0041

Colofon

© RIVM 2017

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-2017-0041

E.H.B.M. Dekkers (auteur), RIVM
A.W. Klein (auteur), RIVM
A.J.J. Lock (auteur), RIVM
H.M. Vermeulen (auteur), RIVM

Contact:
Mevrouw E. Dekkers
Centrum voor Bevolkingsonderzoek
eugenie.dekkers@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van VWS, in het kader van CvB opdracht 7 (neonatale hieprikscreening)

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

Publiekssamenvatting

Uitvoeringstoets uitbreiding neonatale hielprikscreening

In de eerste week na de geboorte worden enkele druppels bloed uit de hiel van het kind onderzocht op een aantal ernstige, zeldzame aangeboren ziektes. In 2015 heeft de Gezondheidsraad de minister van VWS geadviseerd om de hielprik met veertien aandoeningen uit te breiden. Het RIVM heeft in een zogeheten uitvoeringstoets onderzocht of deze uitbreiding haalbaar is. Dit blijkt het geval te zijn, mits de uitbreiding gefaseerd wordt doorgevoerd.

Ook blijkt dat de uitbreiding alleen onder een aantal randvoorwaarden kan plaatsvinden, zoals voldoende personeel en financiële middelen, beschikbaarheid van flexibele ICT-functionaliteiten, en een goede aansluiting op de zorg. In 2017 zijn inmiddels de eerste twee (alfa- en bèta-thalassemie) van de veertien aandoeningen toegevoegd aan het programma.

De uitbreiding is een complex proces, onder meer vanwege het grote aantal aandoeningen, de logistiek en organisatie in de laboratoria, de beschikbaarheid en kwaliteit van testmethodes, de aanvullende onderzoeken die nog moeten plaatsvinden, en de aansluiting op de zorg. Het betreft bovendien zeldzame aandoeningen die nog niet door veel landen zijn opgenomen in het screeningspakket. Hierdoor is ook op internationaal niveau slechts beperkte kennis beschikbaar.

Na elk van de onderzoeken is sprake van een go/no go-moment. Dan moet de minister besluiten of de aandoening de implementatiefase in kan gaan of dat eerst verder onderzoek nodig is. Ook kan het zijn dat het nog niet haalbaar is om de aandoening (op dat moment) toe te voegen aan de hielprikscreening.

Onder de betrokken beroepsgroepen, patiëntenorganisaties en andere stakeholders bestaat voldoende draagvlak voor de verdere uitbreiding. De huidige neonatale hielprikscreening mag echter niet onder druk komen te staan door de (voorbereidingen voor de) uitbreiding.

Kernwoorden: uitvoeringstoets, hielprikscreening, bevolkingsonderzoek, neonatale screening, zeldzame aandoeningen, implementatie

Synopsis

Feasibility study into expanding neonatal heel prick test

In the first week after birth, a few drops of blood are taken from the heel of the baby and examined for a number of severe and rare congenital diseases. In 2015 the Health Council of the Netherlands advised the Minister of Health, Welfare and Sport to expand the heel prick test to include another fourteen disorders. The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) has carried out a so-called feasibility study to see if this is achievable. It appears that it is, as long as the expansion is implemented in phases.

However, it also appears that this expansion can only take place under a number of conditions including adequate staffing levels and financial means, the availability of flexible IT amenities, and a good interface with the health services. In 2017, the first two of the fourteen conditions - alpha and beta thalassemia - have already been added to the programme.

The expansion is a complex process due, amongst other things, to the large number of disorders, the logistics and organisation of laboratories, the availability and quality of testing methods, the follow-up investigations that will be necessary, and the interface with the health services. Furthermore, the test will cover rare disorders that are not yet included in the screening test in many countries. This means that only very limited knowledge is available at an international level.

After each of the investigations there is a go/no-go moment at which time the Minister must decide whether the condition can enter the implementation phase or further research is needed first. There is also the possibility that the condition cannot realistically be included in the heel prick screening test (at that time).

There is enough support for further expansion from professional bodies, patient organisations and other interested stakeholders. However, the current neonatal heel prick test must not come under pressure from the planned expansion and its associated preparations.

Key words: feasibility study, heel prick screening test, population screening, neonatal screening, rare disorders, implementation

Inhoudsopgave

Samenvatting – 11

1 Inleiding – 15

- 1.1 De huidige neonatale hielprikscreening – 15
- 1.2 Het advies van de GR – 16
- 1.3 De reactie van de minister van VWS – 18
- 1.4 De opdracht voor een uitvoeringstoets – 20
- 1.5 De aanpak van de uitvoeringstoets – 20
- 1.6 Leeswijzer – 21

2 Vooronderzoek en draagvlak – 23

- 2.1 Vooronderzoek naar haalbaarheid en termijn van invoering – 23
- 2.2 Eerste verkenning expertise en capaciteit behandeling metabole hielprikziekten – 24
- 2.3 Onderzoek naar financiële vraagstukken hielprikscreening – 24
- 2.4 Toetsing vraagstukken tijdens internationale congressen – 25
- 2.5 Draagvlak – 25

3 Resultaten vooronderzoeken en reflectie CvB – 27

- 3.1 Inleiding – 27
- 3.2 Verwachte aantallen zieke kinderen per jaar – 27
- 3.3 Screeningstesten en laboratoriuminrichting – 28
- 3.4 Nevenbevindingen – 34
- 3.5 Bloedafname en prikmoment – 35
- 3.6 Verwijzing, diagnostiek en behandeling – 36
- 3.7 Benodigd onderzoek – 36
- 3.8 Planning invoering – 39
- 3.9 Conclusies vooronderzoeken – 40
- 3.10 Reflectie CvB – 42

4 SCID – 45

- 4.1 Inleiding – 45
- 4.2 Het GR-advies en de reactie van de minister – 45
- 4.3 Aantal zieke kinderen, screeningstesten, nevenbevindingen – 45
- 4.4 Pilotonderzoek via ZonMw – 46
- 4.5 Kostenbatenanalyse (KBA) en Kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) – 46
- 4.6 Gevolgen pilot en toevoeging SCID aan programma – 48
- 4.7 Conclusies – 50

5 Primair proces – 51

- 5.1 Huidige primair proces neonatale hielprikscreening – 51
 - 5.1.1 Selectie en uitnodigen – 52
 - 5.1.2 Screening – 53
 - 5.1.3 Communiceren uitslag en verwijzen – 53
 - 5.1.4 Diagnostiek en behandeling – 53
- 5.2 Aandachtspunten primair proces in verband met uitbreiding hielprikscreening – 54
 - 5.2.1 Optimaliseren kwaliteit van de bloedvlekken op de hielprikkaarten – 54
 - 5.2.2 Eventuele extra hielprik op een later moment – 55
 - 5.2.3 Aanpassingen in screeningslaboratoria – 55

| | |
|-----------|---|
| 5.2.4 | Gebruik in-house testen — 56 |
| 5.2.5 | Sekse-specifiek screenen — 56 |
| 5.2.6 | Onderzoek mogelijkheden gebruik R4S en CLIR — 57 |
| 5.2.7 | Doorlooptijden en prioritering laboratoriumtesten — 57 |
| 5.2.8 | Voorzieningen pilotonderzoeken — 58 |
| 5.3 | Conclusies — 58 |
| 6 | Organisatie, taken en verantwoordelijkheden — 59 |
| 6.1 | Het Nationaal Programma Bevolkingsonderzoek — 59 |
| 6.2 | Verdeling taken en verantwoordelijkheden op hoofdlijnen — 61 |
| 6.3 | Verantwoordelijkheden per activiteit in de keten — 65 |
| 6.4 | Conclusie — 68 |
| 7 | Kwaliteitsbeleid — 69 |
| 7.1 | De instrumenten — 69 |
| 7.1.1 | Wet- en regelgeving — 69 |
| 7.1.2 | Landelijke kaders — 71 |
| 7.1.3 | Contracten en samenwerkingsovereenkomsten — 71 |
| 7.1.4 | Richtlijnen — 72 |
| 7.2 | De kwaliteitseisen — 72 |
| 7.3 | Kwaliteitsborging — 72 |
| 7.4 | Deskundigheidsbevordering — 73 |
| 7.5 | Conclusie — 75 |
| 8 | Communicatie en voorlichting — 77 |
| 8.1 | Doelgroepen en uitgangspunten van communicatie — 77 |
| 8.2 | Voorlichtings- en communicatiemiddelen primaire doelgroep — 78 |
| 8.2.1 | Voorlichting en geïnformeerde toestemming — 78 |
| 8.2.2 | Communiceren van de uitslag van de screening — 79 |
| 8.3 | Voorlichtings- en communicatiemiddelen voor professionals — 79 |
| 8.4 | Conclusie — 80 |
| 9 | Informatiehuishouding — 81 |
| 9.1 | Inleiding — 81 |
| 9.2 | Doelstelling informatiehuishouding — 81 |
| 9.3 | Uitgangspunten informatiehuishouding — 81 |
| 9.4 | Huidige uitvoering hieprikscreening — 82 |
| 9.5 | Impact uitbreiding op de huidige informatiehuishouding — 86 |
| 9.5.1 | Ondersteunen validatieonderzoeken/(prospectieve) pilots — 87 |
| 9.5.2 | Uitbreiding aantal aandoeningen — 88 |
| 9.5.3 | Wettelijke en juridische kaders — 88 |
| 9.6 | Conclusies — 88 |
| 10 | Monitoring en evaluatie — 91 |
| 10.1 | Inleiding — 91 |
| 10.2 | Aandachtspunten monitoren van uitbreiding hieprikscreening — 91 |
| 10.3 | Landelijk evalueren van uitbreiding hieprikscreening — 93 |
| 10.4 | Indicatoren — 93 |
| 10.5 | Conclusies — 94 |
| 11 | Caribisch Nederland — 95 |
| 11.1 | Draagvlak — 95 |
| 11.2 | Primair proces — 96 |
| 11.3 | Organisatie, taken, verantwoordelijkheden — 96 |

| | |
|-----------|---|
| 11.4 | Juridisch — 96 |
| 11.5 | Kwaliteitsbeleid en deskundigheidsbevordering — 97 |
| 11.5.1 | Kwaliteitsbeleid — 97 |
| 11.5.2 | Pilot verzendingen — 97 |
| 11.5.3 | Aansluiting op de zorg — 97 |
| 11.5.4 | Contracten en samenwerkingsovereenkomsten — 98 |
| 11.5.5 | Deskundigheidsbevordering — 98 |
| 11.6 | Communicatie en voorlichting — 98 |
| 11.7 | Informatiehuishouding — 99 |
| 11.8 | Monitoring en evaluatie — 99 |
| 11.9 | Conclusie — 100 |
| 12 | Implementatie — 101 |
| 12.1 | Besluit tot invoering — 101 |
| 12.2 | Tijdpad — 101 |
| 12.3 | Te onderscheiden fasen — 103 |
| 12.4 | Vorbereiding van de uitbreiding — 104 |
| 12.4.1 | Vorbereiden/inrichten van primair proces — 104 |
| 12.4.2 | Herinrichten organisatie en uitvoering — 105 |
| 12.4.3 | Herinrichten kwaliteitsbeleid — 105 |
| 12.4.4 | Herinrichten communicatie en voorlichting — 105 |
| 12.4.5 | Herinrichten informatiehuishouding — 106 |
| 12.4.6 | Herinrichten monitoring en evaluatie — 106 |
| 12.4.7 | Herijken uitvoeringskosten en financiering programma — 106 |
| 12.4.8 | Het doen van aanbestedingen — 106 |
| 12.4.9 | Risico's in de voorbereidingsfase — 107 |
| 12.4.10 | Expertise en capaciteit behandeling metabole hielprikziekten — 108 |
| 12.4.11 | Kosten van de voorbereidingsfase — 110 |
| 12.4.12 | Caribisch Nederland — 111 |
| 12.5 | Gefaseerde invoering — 112 |
| 12.5.1 | Aandachtspunten bij het gefaseerd invoeren — 112 |
| 12.5.2 | Risico's tijdens de gefaseerde invoering — 112 |
| 12.6 | Kennis en innovatiefunctie — 112 |
| 13 | Kosten — 113 |
| 13.1 | Inleiding — 113 |
| 13.2 | Financiering en huidige tarieven hielprikscreening — 113 |
| 13.3 | Uitgangspunten met betrekking tot de kosten van de uitbreiding van de neonatale hielprikscreening — 114 |
| 13.4 | Prognose jaarlijkse kosten — 114 |
| 13.5 | Conclusie — 115 |
| 14 | Kernpunten en advies — 117 |
| 14.1 | Inleiding — 117 |
| 14.2 | Vooronderzoek naar haalbaarheid en termijn van invoering — 117 |
| 14.3 | Resultaten vooronderzoeken — 118 |
| 14.4 | Fasering invoering — 119 |
| 14.5 | Complexiteit invoering — 120 |
| 14.6 | Inrichting screening — 121 |
| 14.7 | Implementatie — 123 |
| 14.8 | Advies — 123 |

Dankwoord – 127

Begrippenlijst – 129

Afkortingen – 131

Bijlagen – 133

Samenvatting

De Gezondheidsraad (GR) beveelt in het advies 'Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen' van 8 april 2015 aan om veertien ziekten aan de hielprikscreening toe te voegen.

In opdracht van het ministerie van VWS heeft het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)-Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) een uitvoeringstoets verricht. De uitvoeringstoets moet duidelijkheid geven over de haalbaarheid van de implementatie van de veertien nieuwe ziekten in de neonatale hielprikscreening en de randvoorwaarden waarbinnen deze uitbreiding kan plaatsvinden. Op basis van de uitvoeringstoets neemt de minister van VWS een besluit over deze uitbreiding van de neonatale hielprikscreening.

De inhoud van het advies van de GR, de reactie van de Minister van VWS en de opdrachtbrief voor de uitvoeringstoets zijn voor het CvB aanleiding geweest om een aantal vooronderzoeken te verrichten. Het doel van deze vooronderzoeken was het verzamelen van aanvullende informatie over de haalbaarheid van en randvoorwaarden voor het opnemen van de nieuwe aandoeningen in de neonatale hielprikscreening. De vooronderzoeken hebben plaatsgevonden in zeer nauwe samenwerking met partijen zoals vertegenwoordigd in de programmacommissie, individuele experts en patiëntenorganisaties.

Per aandoening of groep van aandoeningen zijn voor de vooronderzoeken externe expertgroepen ingericht. Op basis van een ontwikkeld toetskader en verzamelde (internationale) literatuur hebben de expertgroepen het CvB geadviseerd óf en op welke termijn een aandoening toegevoegd kan worden aan de hielprikscreening en welke acties en mogelijk vervolgonderzoek hiervoor nog nodig zijn.

In de vooronderzoeken is geen aandacht besteed aan alfa- en bèta-thalassemie en aan SCID. De implementatie van alfa- en bèta-thalassemie is al gerealiseerd per 1 januari 2017. Voor SCID start in 2018 een pilotonderzoek via ZonMw.

Uitkomsten vooronderzoeken

De toe te voegen aandoeningen zijn (zeer) zeldzaam. In totaal zullen jaarlijks naar verwachting 20-40 kinderen met één van deze aandoeningen worden gevonden.

Voor alle aandoeningen is een 1^e tier screeningstest beschikbaar. Voor praktisch alle aandoeningen geldt dat enkel het uitvoeren van de 1^e tier test leidt tot een aanzienlijk aantal fout-positieve verwijzingen. Fout-positieve verwijzingen zijn niet wenselijk, omdat ze nodeloos onrust veroorzaken bij de ouders en vanwege de druk op de capaciteit bij de verwijzers en bij de zorg.

Bij de meeste aandoeningen is een 2^e tier test en mogelijk zelfs een 3^e tier test noodzakelijk en beschikbaar om het aantal fout-positieve verwijzingen terug te dringen. Ook het gebruik van post-analytical tools

kan het aantal fout-positieve testuitslagen terugdringen. Onderzoek moet aantonen of het gebruik van deze tools effectief, doelmatig en juridisch haalbaar is.

Een aantal 1^e tier testen vraagt mogelijk om aanpassingen in logistiek en laboratoriumorganisatie die nog onderzoek vereisen. Ook zijn er bij een aantal aandoeningen consequenties voor aanschaf van apparatuur en inrichting van de laboratoria. De meeste 2^e en 3^e tier testen kunnen naar verwachting binnen de bestaande infrastructuur van de screeningslaboratoria worden uitgevoerd.

Voor alle aandoeningen is onderzoek nodig voordat invoering van de screening mogelijk is. De door de expertgroepen geformuleerde onderzoeksvragen hebben betrekking op validatieonderzoeken, consequenties voor de laboratoriumlogistiek, of aanvullende onderzoeken (waaronder enkele pilots). Bij de validatieonderzoeken betreft het onderzoek naar de normaalwaarden en afkappunten van de te gebruiken testparameters; soms moet ook onderzocht worden wat de beste testparameters zijn. Nauwe betrokkenheid van de screeningslaboratoria is vereist.

Aanvullend onderzoek betreft de meer wetenschappelijke vragen, zoals effectiviteit. Bij een viertal onderzoekstrajecten is de inzet van ZonMw gewenst.

De uitkomst van de kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) voor SCID is dat de kosten per gewonnen Quality Adjusted Life Year (QALY) vrijwel overeenkomen met het in Nederland voor preventie gehanteerde grensbedrag.

Tijdpad

Na elk van de validatie- of aanvullende onderzoeken is sprake van een zogenaamd go/no go-moment. Dan moet worden besloten of de aandoening gereed is om de implementatiefase verder in te gaan of dat eerst verder onderzoek nodig is, of dat de aandoening toch niet rijp is om (op dat moment) toegevoegd te worden aan de hieprikscreening.

De verschillende aandoeningen worden, na een go, in fasen toegevoegd. Invoering eind 2019 lijkt momenteel haalbaar voor CPT1, MMA en PA. Eind 2020 volgen MPS I en GALK. En eind 2021 is de invoering van CACT, CPT2 en BKT voorzien, evenals OCTN2, SCID en X-ALD. Ten slotte volgt eind 2022 GAMT.

Randvoorwaarden en aandachtspunten

Het realiseren van de met screening te bereiken gezondheidswinst vraagt om een goede aansluiting op de zorg en om voldoende capaciteit voor het realiseren van diagnostiek en behandeling van goede kwaliteit. Voordat een screening voor een bepaalde aandoening kan worden ingevoerd, moet helderheid bestaan over de termijn waarbinnen verwijzing en opname in het ziekenhuis moet plaatsvinden. Ook moet beleid zijn ontwikkeld voor diagnostiek en behandeling, bij voorkeur in de vorm van door de beroepsgroep vastgestelde richtlijnen en protocollen. De rol van de door de minister aangewezen expertisecentra zal hierin moeten worden beschreven.

Voor bijna alle betrokken organisaties bij de hielprikscreening en hun taken heeft het toevoegen van een nieuwe aandoening, dan wel het starten van een pilotonderzoek naar een nieuwe aandoening, uitbreiding van taken tot gevolg. De grootste consequenties lijken te liggen bij het referentielaboratorium, de screeningslaboratoria, de uitvoeringsorganisatie DVP, de regievoerder CvB en in de zorg.

Aanpassingen in de kwaliteitsborging door betrokken partijen zijn aan de orde bij de uitbreiding van de hielprikscreening. Betrokken professionals zal, voorafgaand aan de start van een pilotonderzoek en voorafgaand aan de gefaseerde toevoeging van de verschillende aandoeningen, een traject van deskundigheidsbevordering worden aangeboden.

Bijna alle voorlichtings- en communicatiemiddelen moeten aangepast worden. Daarnaast moet nieuw materiaal ontwikkeld worden met ziektespecifieke informatie over de toe te voegen aandoeningen.

Ter vernieuwing van de informatiesystemen voor de neonatale hielprikscreening zijn vooruitlopend op de uitbreiding reeds het programma vernieuwing Praeventis (PvP) en het project vervanging laboratoriuminformatiesysteem (NHS-LIMS) in gang gezet. De planning van de invoering van de screening op nieuwe aandoeningen en bijbehorende testmethoden, eventuele validatieonderzoeken en andere onderzoeken zal nauwgezet worden gevolgd en er zal steeds per aandoening/onderzoek goed bekeken moeten worden of het nieuwe Praeventis en NHS-LIMS beschikbaar zijn, het huidige Praeventis en/of het huidige LIMS geschikt te maken zijn of dat andere alternatieven geëxploreerd moeten worden. Wanneer een nieuwe aandoening wordt toegevoegd zal de ICT ingericht moeten kunnen worden op de benodigde processtappen ten aanzien van de hielprikkaart, toevoegen van nieuwe brieven aan het systeem, het inrichten van een kortcyclische monitor en het registreren van nieuwe indicatoren. Dit vergt een grote mate van flexibiliteit van de ICT-functionaliteit, welke tijdig beschikbaar moet zijn om de implementatie van een nieuwe aandoening voor te bereiden.

Door de lage prevalenties en de onzekerheid ten aanzien van het aantal fout-positieve testuitslagen zal het aantal verwijzingen en het aantal herhaalde eerste hielprikken kortcyclisch gemonitord moeten worden. Ook de uitkomsten van diagnostiek en tijdigheid van diagnostiek zullen nauwlettend gemonitord moeten worden. Het ontwikkelen van nieuwe indicatoren is noodzakelijk. Nieuwe streef- en signaalwaarden moeten ontwikkeld worden voor de toe te voegen indicatoren.

De belangrijkste aandachtspunten voor Caribisch Nederland (CN) betreffen het nagaan of het nodig is om pilotverzendingen van hielprikkaarten vanuit CN naar Nederland op te zetten, om te testen of een aandoening ook betrouwbaar kan worden geanalyseerd bij pasgeborenen uit CN. Verder verdient het ontwikkelen van specifieke follow-up protocollen voor diagnostiek en zorg voor kinderen met een afwijkende uitslag extra aandacht.

Nieuwe testmethodes en mogelijk apparatuur moeten worden aanbesteed. Verder wordt het Praeventis-deel voor de hielprikscreening naar verwachting in 2017 aanbesteed. In 2018 starten tevens de voorbereidingen voor de uitvraag in concurrentie van de screeningslaboratoria.

Al met al is sprake van veel randvoorwaarden en aandachtspunten. De eerdergenoemde doorlooptijden en de planning worden in hoge mate beïnvloed door factoren die te maken hebben met de uitvoering van het huidige programma en externe factoren en zullen hoogstwaarschijnlijk nog wijzigen (versnellen of vertragen voor diverse aandoeningen) in de komende jaren.

Risico's

De gefaseerde uitbreiding van de hielprik is een omvangrijk project. Het gaat om een uitbreiding van het bestaande pakket met een groot aantal complexe zeldzame aandoeningen. Risico's voor deze implementatie zijn onder meer: onvoldoende beschikbaarheid en capaciteit van betrokken partijen, discontinuïteit van het reguliere programma, inadequate aansluiting op de zorg, onvoldoende (tijdige) financiering van onderzoek, vertraging in de noodzakelijke vernieuwing van de informatiehuishouding.

Kosten

De eenmalige kosten in de voorbereidingsfase en bij gefaseerde invoering bedragen circa € 14 mln. over een periode van vijf jaar. De structurele jaarlijkse kosten van de hielprikscreening stijgen naar verwachting van circa € 19,1 mln. in 2017, via € 19,9 mln. in het jaar 2019 naar € 27,0 mln. in het jaar 2022.

1 Inleiding

In Nederland worden nagenoeg alle pasgeborenen (circa 175.000 per jaar) met de hielprik gescreend op cystic fibrosis, sikkelcelziekte, adrenogenitaal syndroom, congenitale hypothyreoïdie en dertien metabole ziekten. Deze ziekten zijn niet te genezen, wel te behandelen. Binnen deze groep worden jaarlijks circa 200 zieke kinderen opgespoord; daarvoor worden ongeveer 800 pasgeborenen verwezen met een afwijkende hielprikuitslag. Daarnaast worden jaarlijks zo'n 800 pasgeborenen opgespoord met dragerschap sikkelcelziekte. Sinds 2015 vindt ook op de eilanden Bonaire, Sint Eustatius en Saba, samen Caribisch Nederland (CN), de hielprikscreening plaats.

De Gezondheidsraad (GR) beveelt in het advies 'Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen' van 8 april 2015 aan om veertien ziekten aan het screeningsprogramma toe te voegen. De minister van VWS heeft het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) op 30 oktober 2015 opdracht gegeven om zorg te dragen voor een uitvoeringstoets (bijlage 1).

Deze uitvoeringstoets moet duidelijkheid geven over de haalbaarheid van de implementatie van de veertien nieuwe ziekten in de neonatale hielprikscreening en de randvoorwaarden waarbinnen deze uitbreiding kan plaatsvinden. Op basis van de uitvoeringstoets neemt de minister van VWS een besluit over deze uitbreiding van de neonatale hielprikscreening.

De achtergronden van de huidige neonatale hielprikscreening worden kort besproken in paragraaf 1.1. In paragraaf 1.2 wordt het advies van de GR over de uitbreiding van de hielprikscreening samengevat. In paragraaf 1.3 is de reactie van de minister van VWS op dit advies beschreven. Vervolgens wordt in paragraaf 1.4 de opdracht van VWS voor het doen van deze uitvoeringstoets toegelicht. De aanpak van de uitvoeringstoets is weergegeven in paragraaf 1.5. Tot slot wordt in paragraaf 1.6 een leeswijzer bij het voorliggende rapport gegeven.

1.1 De huidige neonatale hielprikscreening

Er wordt nu op negentien ziekten¹ gescreend. De screening op phenylketonurie (PKU) via het hielprikbloed vindt in Nederland sinds 1974 plaats. Sinds 1981 wordt het bloed ook gecontroleerd op congenitale hypothyreoïdie (CH) en sinds 2000 op adrenogenitaal syndroom (AGS). Sinds 1 januari 2007 wordt op veertien extra ziekten gescreend, namelijk dertien metabole ziekten en sikkelcelziekte.

¹ Dit betreft de navolgende ziekten: Adrenogenitaal syndroom (AGS), Biotinidase deficiëntie (BIO), Congenitale hypothyreoïdie (CH), Cystic fibrosis (CF), Galactosemie (GAL), Glutaaracidurie type 1 (GA-1), HMG-CoA-lyase deficiëntie (HMG), Isovaleriaan-acidurie (IVA), Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (LCHADD), Maple syrup urine disease (MSUD), Medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiëntie (MCADD), 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie (3-MCC), Multiple CoA carboxylase deficiëntie (MCD), Phenylketonurie (PKU), Sikkelcelziekte (SZ), Alfa-thalassemie (HbH), Bèta-thalassemie (TM), Tyrosinemie type 1 (TYR-1), Very long-chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie (VLCADD).

Bij de screening op sikkelcelziekte kan ook dragerschap van de ziekte worden gevonden. Ouders kunnen ervoor kiezen de informatie over dragerschap niet te willen ontvangen.

Met ingang van 1 mei 2011 is cystic fibrosis (CF) toegevoegd aan de screening.

De testmethode voor homocystinurie (HCY) presteert onvoldoende. De screening op deze ziekte is per 1 april 2016 stopgezet.

Als eerste stap in de verdere uitbreiding van de hielprikscreening zijn per 1 januari 2017 alfa- (HbH) en bèta-thalassemie (TM) aan het programma toegevoegd.

Meestal wordt tegelijk met de afname van hielprikbloed ook de neonatale gehoorscreening verricht.

Het doel van de neonatale hielprikscreening is het vroegtijdig opsporen van een aantal zeldzame, ernstige, vaak erfelijke ziekten, waarbij interventies kort na de geboorte duidelijke voordelen hebben boven interventies die zonder screening niet of pas in een later stadium kunnen plaatsvinden. Onder interventies vallen behandelingen zoals het geven van een geneesmiddel of een dieet, maar ook preventieve maatregelen zoals het vermijden van vasten bij bepaalde stoornissen in de vetzuurstofwisseling, aldus de GR.

Een belangrijk voordeel van de neonatale hielprikscreening is de te behalen gezondheidswinst voor de pasgeborene door de mate van behandelbaarheid van de opgespoorde ziekte. Bovendien kan een langdurig diagnostisch traject voorkomen worden.

Screening kent ook nadelen. In het geval van verdenking op een aandoening moet het kind meestal snel gezien worden door een kinderarts. Dit veroorzaakt onrust in het gezin. Er kan uiteindelijk blijken dat er niets aan de hand is (jaarlijks bij ongeveer 600 van de 800 verwezen kinderen). Met een screening kunnen ook kinderen gemist worden die wel deze ziekten hebben (jaarlijks enkele kinderen).

Een uitgebreide beschrijving van de screening is te vinden op de website (http://www.rivm.nl/Onderwerpen/Onderwerpen/H/Hielprik/Voor_professionals). Daar is ook het draaiboek neonatale hielprikscreening te raadplegen. Voor een korte samenvatting van de neonatale hielprikscreening in Nederland verwijzen wij naar de factsheet neonatale hielprikscreening; deze is ook te vinden op genoemde website.

1.2 Het advies van de GR

De GR heeft op 8 april 2015 het advies 'Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen' uitgebracht aan de minister van VWS, naar aanleiding van haar adviesaanvraag van 28 juni 2012.

De GR acht de huidige criteria voor opname in de neonatale hielprikscreening nog steeds adequaat. Het doel van de screening moet blijven: voordeel voor de pasgeborene zelf, geoperationaliseerd als gezondheidswinst of het voorkomen van gezondheidsverlies, door vroegtijdige interventies bij ernstige ziekten waarvan het natuurlijk beloop bekend is. De commissie heeft overwogen of ook screenen op

niet-behandelbare ziekten een plaats moet hebben binnen het programma, maar vindt dat in meerderheid op dit moment niet aangewezen.

Aan de hand van een beoordelingskader beveelt de GR aan om veertien ziekten aan het screeningsprogramma toe te voegen. Het gaat om elf stofwisselingsziekten, namelijk:

- Carnitine acylcarnitine translocase deficiëntie (CACT);
- Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 1 (CPT1);
- Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 2 (CPT2);
- Galactokinase deficiëntie (GALK);
- Guanidinoacetaat methyltransferase deficiëntie (GAMT);
- Methyl-acetoacetyl-CoA thiolase deficiëntie; bèta-ketothiolase; deficiëntie (MAT, in deze uitvoeringstoets verder BKT genoemd)²;
- Methylmalon acidemie (MMA);
- Mucopolysaccharidosis type 1 (MPS I);
- Organische cation transporter 2 deficiëntie (OCTN2);
- Propion acidemie (PA);
- X-gebonden adrenoleukodystrofie (X-ALD);

twee hemoglobinopathieën:

- Bèta-thalassemie major (TM);
- HbH ziekte (HbH);

en een ernstige immuundeficiëntie (Severe combined immune deficiency (SCID)).

Verantwoorde toevoeging van de ziekten aan de hielprikscreening kan volgens de GR niet zonder een degelijk pilotonderzoek. Voor alle ziekten behalve degene die in 2015 al als nevenbevinding werden gedetecteerd (TM, HbH en OCTN2) adviseert de GR een uitgebreider pilotonderzoek te laten uitvoeren.

Nevenbevindingen en dragerschap

Bij de neonatale hielprikscreening kan sprake zijn van nevenbevindingen, bevindingen die niet zijn beoogd. De GR richt zich in het advies vooral op klinisch relevante nevenbevindingen. Daarbij zijn twee situaties onderscheiden: beïnvloedbare en niet-beïnvloedbare ziekten. In het eerste geval zijn er mogelijkheden voor preventie of behandeling, in het tweede geval niet. De GR is van mening dat beïnvloedbare ziekten die als nevenbevinding gevonden worden, in het belang van het kind, steeds aan de ouders gerapporteerd moeten worden. Niet-beïnvloedbare ziekten zouden in principe niet gemeld horen te worden, omdat rapportage het recht van een kind op een open toekomst zou schaden. Een uitzondering hierop zou kunnen worden gemaakt als de ziekte vroeg tot uiting komt en het kind een diagnostische odyssee kan worden bespaard.

Een bijzondere klinisch relevante nevenbevinding is het dragerschap van bepaalde ziekten. Een meerderheid van de commissie van de GR adviseert om dragerschap van ziekten bij het kind niet te rapporteren aan de ouders. De commissie is van mening dat neonatale screening

² In de expertbijeenkomsten is aangegeven dat het beter is om in plaats van methyl-acetoacetyl-CoA thiolase deficiëntie (MAT) te spreken van bèta-ketothiolase deficiëntie (BKT). Dit om verwarring met een andere stofwisselingsziekte met de afkorting MAT te voorkomen. In deze uitvoeringstoets wordt daarom verder alleen de naam bèta-ketothiolase deficiëntie en de afkorting BKT gebruikt.

geen verkapte dragerschapsscreening moet worden, en vindt neonatale screening een ongeschikt moment voor dragerschapsrapportage. Ook dragerschap van sikkelcelziekte zou niet langer aan de ouders gemeld moeten worden, zelfs al is dat de afgelopen jaren wel gebeurd.

1.3 De reactie van de minister van VWS

Op 9 juli 2015 heeft de minister van VWS gereageerd op het advies van de GR (bijlage 2). De minister geeft aan voornemens te zijn de voorgestelde veertien ziekten over te nemen in de neonatale hielprikscreening. Tegelijk kondigt ze aan dat ze door de grote hoeveelheid ziekten genoodzaakt is om keuzes te maken in de snelheid waarmee ze ziekten wil invoeren in dit bevolkingsonderzoek. Zorgvuldigheid bij het implementeren is nodig, maar daar waar snelheid gemaakt kan worden, wil de minister snel gezondheidswinst boeken. De minister maakt vervolgens een driedeling in de veertien ziekten.

Korte voorbereidingstijd

Allereerst onderscheidt ze drie ziekten die naar verwachting een korte voorbereidingstijd vergen voor ze aan het programma toegevoegd kunnen worden. Het gaat daarbij om nevenbevindingen (OCTN2, TM, HbH), die in 2015 als zodanig aan de ouders van het kind gerapporteerd werden. Overigens zijn ook voor deze ziekten nog wel aanpassingen nodig in de informatiehuishouding, de voorlichting en deskundigheidsbevordering en mogelijk in de testmethode, aldus de minister. Deze aanpassingen vergen voorbereidingstijd.

Middellange voorbereidingstijd

De minister noemt vervolgens zes ziekten welke qua screeningsmethode sterk lijken op het huidige aanbod van stofwisselingsziekten (MA, PA, CACT, CPT1, CPT2 en BKT). Ze wil dat onderzoeken worden gestart voor het implementeren van deze ziekten, die met de huidige apparatuur kunnen worden opgespoord. Wel moeten ze nog een stevige pilot krijgen om goed de stap van onderzoekssetting naar bevolkingsonderzoek te maken. Uitbreiding met deze ziekten vergt veel aanpassingen, bijvoorbeeld ten aanzien van het goed vaststellen van de parameters van de testmethodes, de voorlichting en deskundigheidsbevordering en de aansluiting op de zorg, schrijft de minister.

Lange voorbereidingstijd

Voor de overige vijf ziekten (GALK, GAMT, MPS I, SCID, X-ALD) is een veel langere voorbereidingstijd en zijn zwaardere pilots nodig, alvorens ze opgenomen kunnen worden in de screening. Deze lange voorbereidingstijd wordt door meerdere redenen verklaard. Voor sommige ziekten moeten geheel nieuwe testmethodes gebruikt worden, die nog getest/gevalideerd moeten worden voor de neonatale hielprikscreening. Bij X-ALD moet een onderscheid gemaakt worden tussen mannelijke en vrouwelijke baby's. Dit onderscheid is nog niet eerder gemaakt in dit programma en heeft consequenties voor het hele proces van het invullen van de hielprikkartaal, het opsporen van de ziekte tot het opslaan van de kaarten in het archief.

Niet-behandelbare ziekten

De minister onderkent de nadelen die de GR aangeeft en de risico's van opname van niet-behandelbare ziekten in de neonatale hielprikscreening. Tegelijkertijd ziet ze dat kennis over onbehandelbare ziekten handelingsopties kan geven die veel narigheid kunnen voorkomen. Ze opteert daarom voor het opzetten van een neonatale hielprikscreening op onbehandelbare ziekten, waarvoor ouders kunnen kiezen. En de minister gaat bekijken hoe dat daadwerkelijk en zorgvuldig kan worden georganiseerd.

Nevenbevindingen

De minister is het eens met de GR dat nevenbevindingen zoveel mogelijk voorkomen moeten worden. Ook zij maakt het onderscheid tussen beïnvloedbare en niet-beïnvloedbare nevenbevindingen. Beïnvloedbare nevenbevindingen moeten naar haar mening gerapporteerd worden aan de ouders, in het belang van de baby. Vaak terugkomende behandelbare nevenbevindingen zouden, net als OCTN2, TM en HbH, overwogen moeten worden voor toekomstige opname als officieel te screenen ziekte. Nevenbevindingen die niet beïnvloedbaar zijn, moeten niet gemeld worden. De minister maakt een uitzondering voor ziekten die vroeg tot uiting komen en waarmee een diagnostische odyssee bespaard kan worden.

Dragerschap

Ten aanzien van het melden van dragerschap van sikkelcelziekte geeft de minister aan dat sprake is van een dilemma. Uit de praktijk blijkt dat het melden van dit dragerschap een zware belasting vormt voor de uitvoerders van de screening, met name bij de screeningslaboratoria, de uitvoeringsorganisatie en de huisartsen. Het is daarnaast de vraag of het wenselijk is dat bij geïnformeerde toestemming uitgebreid aandacht gegeven moet worden aan wat strikt genomen een bijzaak is in het screeningsprogramma. Maar de minister ziet nu geen alternatief. Ze wil bekijken hoe dit dilemma opgelost kan worden, door bijvoorbeeld de ouders vooraf te vragen wat deze willen. Tot die tijd zal het beleid ongewijzigd blijven binnen het neonatale hielprikscreeningsprogramma en zal dragerschap van sikkelcelziekte worden gerapporteerd aan de huisarts en ouders³.

Toekomstige ontwikkelingen

De minister constateert dat op technologisch en wetenschappelijk vlak innovaties ervoor zullen blijven zorgen dat betere behandelmethodes worden ontwikkeld en betere opsporingsmethodes worden gevonden. Hiermee kunnen baby's na behandeling aanzienlijke gezondheidswinst boeken. Ze wil voor de neonatale hielprikscreening sneller kunnen reageren op deze innovaties om snel gezondheidswinst te behalen. Daarom zal ze vaker dan voorheen aan de GR vragen of een nieuwe

³ Het gaat dan om ongeveer 800 kinderen per jaar. De andere dragers van hemoglobinopathie zoals HbAC, HbAE, HbAD (eveneens ongeveer 800 per jaar) worden niet gerapporteerd aan huisarts en ouders. Deze ouders worden niet geïnformeerd over deze vormen van dragerschap, alhoewel dit wel zichtbaar is met de huidige testmethode, terwijl er een risico is op een volgend kind met sikkelcelziekte indien een van de ouders drager is van sikkelcelziekte.

ontwikkeling impact heeft op kandidaat-ziekten voor de neonatale hielprikscreening of op ethische aspecten.

1.4 De opdracht voor een uitvoeringstoets

De minister van VWS heeft het CvB op 30 oktober 2015 opdracht gegeven om zorg te dragen voor een uitvoeringstoets naar de haalbaarheid van implementatie van veertien nieuwe ziekten in de neonatale hielprikscreening en de randvoorwaarden waarbinnen deze uitbreiding kan plaatsvinden. De minister voorziet een doorlooptijd van de uitvoeringstoets van minimaal anderhalf jaar.

Bij de uitvoeringstoets denkt de minister in elk geval aan de onderwerpen primair proces, organisatie, taken en verantwoordelijkheden, communicatie, voorlichting en deskundigheidsbevordering, kwaliteitsborging, monitoring en evaluatie, informatiehuishouding, capaciteit van en aansluiting op de zorg en financiering.

De minister vraagt het CvB in de uitvoeringstoets prioriteit te geven aan de aanpassingen die nodig zijn in de informatiehuishouding, voorlichting, deskundigheidsbevordering en (mogelijk) de testmethode voor de drie mogelijk sneller in te voeren ziekten (OCTN2, TM en HbH) die in 2015 al als nevenbevinding werden gerapporteerd.

Binnen de categorie ziekten die een lange voorbereidingstijd vergen, vraagt de minister het CvB voorrang te geven aan de ziekte SCID. Daarbij vraagt ze ook om een kostenbatenanalyse op te leveren voor de implementatie van deze ziekte in de hielprikscreening. De reden voor dit verzoek is dat de screeningstest gecompliceerder en duurder is dan de andere neonatale screeningstestmethoden.

Verder vraagt de minister het CvB in de uitvoeringstoets te beschrijven welke nevenbevindingen verwacht mogen worden bij de gekozen testmethoden. Daarbij verzoekt ze tevens aan te geven of, en zo ja op welke wijze, over deze nevenbevindingen gecommuniceerd wordt naar de doelgroep en de direct betrokken ouders.

De lopende ontwikkelingen in het huidige hielprikprogramma beïnvloeden de toekomstige uitbreiding van het programma, en andersom. Het gaat daarbij om de aanbesteding van het Laboratorium Informatie Management Systeem (LIMS), de vervanging van apparatuur in de laboratoria (bijvoorbeeld de LC-MS/MS), de aanbesteding van de taken uitgevoerd door de screeningslaboratoria en de vernieuwing van het informatiesysteem Praeventis. De minister vraagt het CvB aan de onderlinge afstemming aandacht te besteden in de uitvoeringstoets.

1.5 De aanpak van de uitvoeringstoets

In november 2015 is het CvB gestart met de uitvoeringstoets. Naast de punten die de minister noemt voor de uitvoeringstoets zijn voor het CvB de volgende uitgangspunten van belang:

- Verbeteringen van het reguliere programma zijn in principe niet meegenomen in de uitvoeringstoets.
- De brede acceptatie van de neonatale hielprikscreening mag niet onder druk komen door de (voorbereidingen voor de) uitbreiding.

- De organisatiestructuur van het reguliere programma wordt zoveel mogelijk ingezet, zowel bij de totstandkoming van deze uitvoeringstoets als in de implementatie- en uitvoeringsfase van de uitgebreide screening.
- Per domein en in samenhang tot elkaar is in het rapport beschreven hoe de uitbreiding het best ingericht kan worden.
- Algemeen uitgangspunt: publieke waarden. De door het CvB vastgestelde publieke waarden kwaliteit, bereikbaarheid en betaalbaarheid (zie 6.1), zijn ook hier van belang.

Betrokkenheid van alle relevante beroepsverenigingen, patiëntenorganisaties en uitvoeringsorganisaties is essentieel voor deze uitvoeringstoets. Deze partijen zijn betrokken via de bestaande programmacommissie en de bestaande werkgroepen, door het tijdelijk toevoegen van een werkgroep financiën en het instellen van een RIVM-werkgroep voor de uitbreiding van het programma. Verder is gebruik gemaakt van een RIVM-Kennisplatform dat speciaal voor deze uitbreiding is opgezet.

In bijlage 3 is een overzicht opgenomen van partijen die zijn betrokken bij het opstellen van de uitvoeringstoets. In bijlage 4 is de samenstelling van de nieuw ingerichte werkgroepen en de bestaande programmastructuur toegelicht.

Op basis van de uitgangspunten, input van betrokken partijen en met behulp van de verzamelde informatie is het voorliggende rapport tot stand gekomen.

1.6 Leeswijzer

In dit rapport staan de resultaten van de uitvoeringstoets. In hoofdstuk 2 is beschreven hoe het vooronderzoek en de inventarisatie van het draagvlak op diverse onderdelen tot stand is gekomen. In hoofdstuk 3 zijn de voornaamste conclusies van de expertgroepen (zie ook hoofdstuk 2 en bijlage 5) voor elk van de (clusters van) ziekten samengevat. Hoofdstuk 4 besteedt apart aandacht aan de aandoening SCID. De hoofdstukken 5 t/m 10 bevatten de uitgangspunten van het huidige programma en welke veranderingen nodig zijn om de gewenste uitbreiding te kunnen invoeren voor de diverse onderscheiden domeinen.

In hoofdstuk 11 wordt aandacht besteed aan de uitbreiding van de neonatale hielprikscreening in Caribisch Nederland.

Het domein implementatie wordt behandeld in hoofdstuk 12. Hierin wordt beschreven hoe de uitbreiding het beste geïmplementeerd kan worden. Vanwege de complexiteit van de voorgestelde uitbreiding van het programma wordt in de uitvoeringstoets expliciet aandacht besteed aan risico's. Dat gebeurt ook in hoofdstuk 12.

In hoofdstuk 13 worden de te verwachten kosten voor de voorbereidingsfase en van de uitvoering van de uitgebreide screening in kaart gebracht. Op basis van berekeningen wordt ook beschreven welke ontwikkelingen ten aanzien van capaciteiten van diverse bij de screening betrokken partijen spelen.

Hoofdstuk 14 ten slotte bevat de kernpunten van deze uitvoeringstoets en een advies ten aanzien van de invoering van de uitbreiding van de neonatale hielprikscreening.

2 Vooronderzoek en draagvlak

De inhoud van het advies van de GR (april 2015), de reactie van de minister van VWS (juli 2015), het Plan van aanpak uitvoeringstoets uitbreiding neonatale hielprikscreening (oktober 2015) en de opdrachtbrief voor de uitvoeringstoets (oktober 2015) zijn aanleiding geweest om een aantal vooronderzoeken te verrichten. Het doel van deze vooronderzoeken was het verzamelen van aanvullende informatie over de haalbaarheid van en randvoorwaarden voor het opnemen van de nieuwe aandoeningen in de neonatale hielprikscreening. De vooronderzoeken hebben plaatsgevonden in zeer nauwe samenwerking met partijen zoals vertegenwoordigd in de programmacommissie, individuele experts en patiëntenorganisaties.

Dit hoofdstuk beschrijft het proces van de vooronderzoeken naar de haalbaarheid en de termijn van invoering van de nieuwe aandoeningen (2.1), naar een eerste verkenning van de expertise en capaciteit voor de behandeling van metabole hielprikziekten (2.2), naar de tariefstructuur van de hielprikscreening (2.3), en het toetsen van vraagstukken tijdens internationale congressen (2.4).

In de laatste paragraaf volgt een toelichting over het draagvlak voor de uitbreiding van de hielprikscreening en de uitvoeringstoets (2.5).

2.1 Vooronderzoek naar haalbaarheid en termijn van invoering

Het vooronderzoek naar de haalbaarheid en de termijn van invoering was nodig om aanvullende informatie te verzamelen over de beschikbaarheid, kwaliteit (klinische validiteit), betrouwbaarheid, praktische toepasbaarheid van de testmethode en follow-up in de zorg.

In het vooronderzoek is geen aandacht besteed aan alfa- en bèta-thalassemie en aan SCID.

De implementatie van alfa- en bèta-thalassemie is al gerealiseerd per 1 januari 2017. Hiervoor is een beknopte uitvoeringstoets opgesteld, op basis waarvan de minister in november 2016 heeft besloten deze aandoeningen toe te voegen aan de huidige screening. Zie ook bijlage 9. In deze beknopte uitvoeringstoets is aangegeven dat snelle invoering van OCTN2 niet wenselijk is.

Voor SCID start een pilotonderzoek via ZonMw. Deze pilot wordt voorbereid door de landelijke werkgroep immuundeficiëntie (WID).

Als eerste stap voor het vooronderzoek naar de haalbaarheid en de termijn van invoering heeft een aantal experts van het Centrum Gezondheidsbescherming (GZB) van het RIVM een toetskader (zie ook bijlage 6) ontwikkeld waarlangs de aandoeningen beoordeeld kunnen worden door externe expertgroepen.

Het toetskader is na bespreking in de programmacommissie neonatale hielprikscreening en met VWS vastgesteld door het CvB.

Vervolgens zijn per aandoening of groep van aandoeningen externe expertgroepen ingericht. Voor de samenstelling van de groepen zie bijlage 5. De expertgroepen zijn in de periode juni 2016 tot oktober 2016 één keer per aandoening of groepen van aandoeningen bijeen geweest.

Op basis van het toetskader en verzamelde (internationale) literatuur hebben de expertgroepen het RIVM geadviseerd óf en op welke termijn een aandoening toegevoegd kan worden aan de hieprikscreening en welke acties en mogelijk vervolgonderzoek hiervoor nog nodig zijn.

De hoofdlijnen van de (concept)adviezen en een eerste indruk van de uitvoeringsconsequenties zijn gepresenteerd en bediscussieerd tijdens een landelijke bijeenkomst op 13 februari 2017. Voor deze bijeenkomst waren onder andere de leden van de expertgroepen, van de programmacommissie en van de werkgroep financiën (zie ook 2.3) uitgenodigd.

De definitieve adviezen van de expertgroepen en het op basis daarvan ingevulde toetskader per (groep) van aandoening(en) zijn integraal opgenomen in bijlage 8.

De expertgroepen en andere betrokkenen hebben aanvullende informatie verzameld over onder andere kwaliteit en beschikbaarheid van testmethoden en over aansluiting op de zorg. Het ging om die aspecten die in het GR-rapport in beperkte mate behandeld zijn. Terugkijkend naar dit proces van de expertgroepen heeft het veel extra informatie opgeleverd, maar is er onvoldoende tijd geweest voor nader onderzoek om alle onderdelen in de toetskaders te kunnen vullen.

2.2 Eerste verkenning expertise en capaciteit behandeling metabole hiepriksiekten

De uitbreiding van de hieprikscreening met veertien aandoeningen betreft onder andere elf metabole ziekten. De huidige hieprikscreening bevat dertien metabole ziekten. De uitbreiding vraagt specifieke expertise van de zorg rond metabole ziekten. In de academische ziekenhuizen moet hiervoor voldoende expertise en capaciteit beschikbaar zijn.

Begin maart 2017 hebben vertegenwoordigers van onder andere de metabole kinderartsen, het Capaciteitsorgaan, de patiëntenorganisatie VKS, Nationaal Plan Zeldzame Ziekten, NFU, NVK, ZonMw, VWS en de academische ziekenhuizen de ervaren en te verwachten knelpunten besproken, evenals ideeën over hoe deze op te lossen (zie hoofdstuk 12).

2.3 Onderzoek naar financiële vraagstukken hieprikscreening

Financiële vraagstukken gerelateerd aan de uitbreiding van de hieprikscreening zijn besproken in een specifiek daarvoor ingestelde werkgroep financiën. In deze werkgroep waren de belangrijkste stakeholders van het programma vertegenwoordigd (zie bijlage 4). Eind 2016 heeft de werkgroep een voorstel gepresenteerd voor de tariefstructuur voor de uitvoering van de hieprikscreening en voor de analyses door de laboratoria. Tevens heeft de werkgroep het CvB geadviseerd over de eerste ramingen voor de implementatiekosten van

de uitbreiding en de structurele kosten na uitbreiding van de hielprikscreening.

2.4 Toetsing vraagstukken tijdens internationale congressen

In 2016 zijn twee internationale congressen bezocht: APHL (Association of Public Health Laboratories) in St. Louis (USA) en de ISNS (International Society for Neonatal Screening) in Den Haag. Tijdens deze congressen is met internationale experts gesproken over de aanstaande uitbreiding van de hielprikscreening in Nederland. Aandachtspunten in deze gesprekken waren: ervaringen in het buitenland met testmethoden voor de toe te voegen aandoeningen, informatiesystemen en communicatie en voorlichting.

2.5 Draagvlak

Draagvlak voor uitbreiding

Bij publiek, patiëntenorganisaties en professionals bestaat draagvlak voor de uitbreiding van de hielprikscreening met veertien aandoeningen.

Het draagvlak is in mei 2015, een maand na de publicatie van het GR-advies, tijdens een extra vergadering van de programma commissie (aangevuld met een aantal SCID-experts) getoetst. Er is onder andere uitvoerig gesproken over de uitgangspunten van het screeningsprogramma in relatie tot de voorgestelde uitbreiding, de nieuwe aandoeningen, SCID, dragerschap en nevenbevindingen en over screening op niet- behandelbare aandoeningen. Aan het eind van de sessie werd duidelijk dat partijen achter de uitbreiding van het screeningsprogramma staan.

Het draagvlak bij professionals blijkt ook uit de grote betrokkenheid en inzet die zij hebben getoond door deelname aan de expertgroepen, het opstellen van de adviezen en het toetskader (zie 2.1), deelname aan extra bijeenkomsten en aan discussies tijdens de programma commissie, de werkgroep onderzoek en de werkgroep voorlichting en deskundigheidsbevordering. Er zijn wel vragen gesteld over de volgorde waarin aandoeningen toegevoegd kunnen worden en over de daaraan gerelateerde doorlooptijd.

Voor de patiëntenorganisaties⁴ geldt min of meer hetzelfde. Zij zijn voorstander van de uitbreiding met veertien aandoeningen. Vanuit het belang van de toekomstige patiënten met deze aandoeningen vragen zij echter ook uitdrukkelijk aandacht voor het tempo van invoering: wat hen betreft zou het sneller mogen dan de nu voorgestelde fasering. En ook het aantal toe te voegen aandoeningen vinden de patiëntenorganisaties te beperkt. Er zijn meer aandoeningen die in aanmerking zouden moeten komen voor opname in de screening, waarbij ook aandacht wordt gevraagd voor het advies van de GR om een screening naar onbehandelbare aandoeningen op te zetten. Uitingen in de media betroffen voornamelijk de wenselijkheid van verdere uitbreiding.

Het draagvlak bij het publiek voor de uitbreiding is niet getoetst.

⁴ VSOP en VKS zijn lid van de PNHS.

De verwachting is dat de uitbreiding met veertien aandoeningen geen negatieve gevolgen zal hebben voor de deelname aan de screening. Deze verwachting is gebaseerd op het feit dat ook eerdere uitbreidingen van de hieprikscreening (de toevoeging van veertien aandoeningen in 2007, de toevoeging van CF in 2011 en de toevoeging van alfa- en bèta-thalassemie in 2017), en de berichtgeving over de voorgenomen nieuwe uitbreiding met veertien aandoeningen niet tot weerstand hebben geleid bij het publiek.

Draagvlak voor de inhoud van de uitvoeringstoets

Het CvB heeft partijen vertegenwoordigd in de landelijke programmacommissie gevraagd om op de uitvoeringstoets te reageren. De formele schriftelijke reacties zijn gebundeld toegevoegd aan deze uitvoeringstoets.

3 Resultaten vooronderzoeken en reflectie CvB

3.1 Inleiding

Het CvB heeft vooronderzoeken gedaan naar de haalbaarheid, de randvoorwaarden en de termijn van invoering van de komende uitbreiding van de neonatale hielprikscreening.

In dit hoofdstuk worden de belangrijkste uitkomsten van de vooronderzoeken gepresenteerd, met name gericht op de testmethode en de laboratoriuminrichting. Om de in paragraaf 2.1 genoemde redenen wordt in dit hoofdstuk niet ingegaan op alfa- en bèta-thalassemie en SCID⁵.

In paragraaf 3.2 worden allereerst de jaarlijks te verwachten aantallen patiënten gepresenteerd. In paragraaf 3.3 wordt ingegaan op de benodigde screeningstesten en gevolgen voor laboratoriuminrichting en logistiek. Ook wordt in deze paragraaf ingegaan op de foutpositieve en foutnegatieve testuitslagen. Paragraaf 3.4 behandelt de problematiek van de nevenbevindingen. In paragraaf 3.5 worden de bloedafname en het afnamemoment van de hielprik besproken. In paragraaf 3.6 wordt ingegaan op (de verwijzing naar) diagnostiek en behandeling. Paragraaf 3.7 benoemt het onderzoek dat nodig is voordat implementatie van de screenings op de verschillende aandoeningen mogelijk is en in paragraaf 3.8 wordt op basis van de te beantwoorden onderzoeksvragen het minimaal noodzakelijke tijdspad gepresenteerd van de komende uitbreiding. Paragraaf 3.9 vat de belangrijkste conclusies van de vooronderzoeken samen. Tot slot geeft het CvB in paragraaf 3.10 een reflectie op het door de experts voorgestelde tijdspad c.q. de fasering. Ook wordt stilgestaan bij de complexiteit van de implementatie. Voor een korte beschrijving van de verschillende aandoeningen wordt verwezen naar bijlage 7.

3.2 Verwachte aantallen zieke kinderen per jaar

De aan de neonatale hielprikscreening voorgestelde toe te voegen aandoeningen zijn (zeer) zeldzaam. Tabel 1 geeft per aandoening het verwachte aantal opgespoorde zieke kinderen per jaar. In totaal zullen jaarlijks naar verwachting 20-40 kinderen met een van deze aandoeningen worden gevonden. Vooral CACT, CPT1 en BKT zijn zeer zeldzaam. Bij deze aandoeningen kan het meerdere jaren duren voor een ziek kind wordt ontdekt. Bij de overige aandoeningen is de verwachting dat er jaarlijks één of enkele gevallen worden gevonden.

⁵ Voor de volledigheid is SCID wel opgenomen in een aantal tabellen in dit hoofdstuk.

Tabel 1: Verwachte aantallen opgespoorde kinderen per jaar

| Aandoening | Opgespoorde kinderen per jaar ^{1, 2} | |
|------------|---|---------------------------------------|
| CACT | 0-1 | Minder dan 1 patiënt per 5 jaar |
| CPT1 | 0-1 | Minder dan 1 patiënt per 5 jaar |
| CPT2 | 2-16 | |
| GALK | 0-2 | |
| GAMT | 0-2 | |
| BKT | 0-1 | Circa 1 patiënt per 1 tot 5 jaar |
| MPS I | 1-4 | |
| MMA | 1-2 | |
| OCTN2 | 1-9 | |
| PA | 0-1 | Circa 1 patiënt per 1 tot 2 jaar |
| X-ALD | 6-7 | Aantal betreft de opgespoorde jongens |
| SCID | 2-4 | |

¹ Bij een geschat aantal geboortes van 175.000 per jaar

² De gehanteerde bronnen staan vermeld in bijlage 10

3.3 Screeningstesten en laboratoriuminrichting

In deze paragraaf worden screeningstesten beschreven die beschikbaar zijn om de komende uitbreiding van de hieprikscreening mogelijk te maken en wat de gevolgen daarvan zijn voor de laboratoriuminrichting⁶. Tabel 2 geeft een overzicht van de beschikbare testen en analyten waarop getest wordt. Naast de primaire test (1^e tier-test) zijn ook aanvullende testen opgenomen die nodig zijn om het aantal foutpositieve testuitslagen terug te brengen (2^e en 3^e tier-testen).

⁶ In hoofdstuk 5, Primair proces, is in Tabel 7 een overzicht opgenomen van de huidige apparatuur in de laboratoria.

Tabel 2: Beschikbare screeningstesten

| Aandoening | 1 ^e tier-test | 2 ^e tier-test | 3 ^e tier-test |
|------------|--|--|--------------------------|
| CACT | MS/MS acylcarnitine-profiel; (C16+C18:1)/C2 meest informatief* | | |
| CPT1 | MS/MS acylcarnitines (C0/C16 + C18) | | |
| CPT2 | MS/MS acylcarnitine-profiel; (C16+C18:1)/C2 meest informatief* | | |
| GALK | Totaal galactose (TGAL) assay op GSP- of andere apparatuur | Galactokinase assay (nu alleen nog op volbloed) | |
| GAMT | MS/MS Guanidine- acetaat (GA) en ratio GA/creatinine | LC-MS/MS ⁷ op zelfde analyten als 1 ^e tier- test | DNA (optioneel) |
| BKT | MS/MS acylcarnitines C5:1, C5-OH (,C4-OH) | LC-MS/MS op zelfde analyten als 1 ^e tier- test | |
| MPS I | MS/MS iduronidase (IUDA) activiteit; alternatief beschikbaar | Glycosaminoglucanen (GAG) assay (nu alleen nog op volbloed) | DNA (optioneel) |
| MMA | MS/MS C3-carnitine en/of C3/C2 ratio | LC-MS/MS; methyl- malonzuur (MMA) en, methylcitroenzuur (MCA) | |
| OCTN2 | MS/MS C0-carnitine | | |
| PA | MS/MS C3-carnitine en/of C3/C2 ratio | LC-MS/MS; diverse analyten in onderzoek | |
| X-ALD | MS/MS C26:0-lyso- phosphatidylcholine (LPC) | LC-MS/MS op zelfde analyten als 1 ^e tier- test | DNA (optioneel) |
| SCID | T-cell receptor excision circles (TREC)-assay | DNA (optioneel) | |

*) van het carnitineprofiel is (C16+C18:1)/C2 de ratio die het beste discrimineert, maar nog onvoldoende voor een adequate test

Primaire testen

Voor alle aandoeningen is een primaire of 1^e tier-screeningstest beschikbaar.

Voor CACT, CPT1, CPT2, BKT, MMA, OCTN2, PA en X-ALD geldt dat deze testen op de aanwezige Liquid Chromatography tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) apparatuur kunnen worden gedraaid met gebruik van de in de huidige screening gebruikte MS/MS-assay en kit.

⁷ In dit rapport wordt gesproken van LC-MS/MS wanneer de LC-functie wordt gebruikt bij de test. Wordt de LC-functie niet gebruikt bij de test, dan wordt gesproken van MS/MS.

De 1^e tier-test voor CACT is identiek aan die voor CPT2 en kan dus geen onderscheid maken tussen deze twee aandoeningen. Hetzelfde geldt voor MMA en PA.

Een uitdaging bij het screenen op X-ALD is het uitvoeren van het advies van de GR om alleen jongens te screenen. In de huidige situatie is de sekse van de te testen kinderen niet bekend op het moment dat de laboratoriumtesten worden ingezet, omdat in het reguliere programma alle kinderen voor alle aandoeningen worden gescreend. Het heeft de voorkeur na te gaan of het mogelijk is op basis van de registratie van het geslacht op de hielprikkaart in het laboratorium een selectie te maken van de jongens voordat de laboratoriumtest wordt ingezet. Ook is niet duidelijk of het qua laboratoriumlogistiek haalbaar is jongens en meisjes op verschillende wijze te testen. Dit moet worden uitgezocht.

Ook de 1^e tier-testen voor GAMT en MPS I kunnen in principe op de bestaande LC-MS/MS-apparatuur worden uitgevoerd.

De test voor MPS I zit echter niet in de thans gebruikte kit. Het gebruik van een andere kit vereist een extra run en daarmee de aanschaf van een extra LC-MS/MS-apparaat in de vijf screeningslaboratoria. Het alternatief, het overnacht uitvoeren van deze test op de bestaande apparatuur is, gezien de logistieke en personele uitdagingen, weinig kansrijk.

Voor GAMT is nog geen commerciële assay beschikbaar. Wel is in het VUmc een test in gebruik die kan worden doorontwikkeld tot een in-house testmethode. In-house testen zijn testmethoden die niet commercieel verkrijgbaar zijn (meestal niet CE-gemarkeerd), maar door het laboratorium zelf zijn ontwikkeld. De kwaliteit wordt bij in-house testen gegarandeerd door ISO15189-accreditatie van het laboratorium. Naar verwachting zullen alle laboratoria die bij de hielprikscreening zijn betrokken binnenkort ISO15189-gecertificeerd zijn. Het gebruik van een in-house test vereist ook extra LC-MS/MS-apparatuur, is voor de bestaande NHS-laboratoria nieuw en vraagt wat betreft opschaling en kwaliteitsborging om nader onderzoek. Een optie is om een centraal laboratorium alle GAMT-analyses te laten doen met deze testmethode. Dit bespaart apparatuur, maar resulteert wel in een logistieke uitdaging die in kaart gebracht moet worden op haalbaarheid, tijdigheid en betrouwbaarheid.

De 1^e tier-test voor GALK kan geautomatiseerd uitgevoerd worden met de al in de laboratoria beschikbare apparatuur. De screeningstest voor GALK is het meten van galactose, een analyt die in de huidige screening in een klein gedeelte van de hielprikmonsters met een handmatig uitgevoerde test gemeten wordt ten bate van de screening op galactose-1-fosfaat uridyltransferase deficiëntie (GALT). Voor deze laatste screening kan overwogen worden om de huidige handmatige TGAL-bepaling te vervangen door de geautomatiseerde bepaling. Dit vereist echter een laboratoriumvalidatie.

2^e en 3^e tier-testen

Voor vrijwel alle aandoeningen geldt dat enkel het uitvoeren van de 1^e tier-test leidt tot een aanzienlijk aantal foutpositieve verwijzingen.

Een goed inzicht in de aantallen ontbreekt echter.

Foutpositieve verwijzingen zijn niet wenselijk, omdat ze nodeloos onrust veroorzaken bij de ouders en vanwege de druk op de capaciteit bij de verwijzers en bij de zorg.

Behalve bij CPT1 en OCTN2 is een tweede of 2^e tier-test en eventueel zelfs 3^e tier-test noodzakelijk om het aantal foutpositieve verwijzingen terug te dringen⁸. De beschikbare 2^e en 3^e tier-testen staan ook in Tabel 2 vermeld. Het aantal 2^e en 3^e tier-testen dat dagelijks per laboratorium moet worden uitgevoerd is beperkt.

Voor GAMT, BKT en X-ALD zijn goede 2^e tier-testen beschikbaar. In principe kunnen deze testen op de bestaande of de extra aan te schaffen LC-MS/MS-apparatuur worden uitgevoerd. In de praktijk kan echter blijken dat dit toch tot uitvoeringsproblemen leidt die aanschaf van extra apparatuur noodzakelijk maakt.

Ook voor GALK en MPS I zijn potentieel 2^e tier-testen beschikbaar. Deze kunnen op dit moment alleen op volbloed en dus niet binnen de screening met gedroogd bloed van hielprikkaarten uitgevoerd worden. Of toepassing op bloed van de hielprikkaart mogelijk is, moet nog worden aangetoond. Voor MPS I lijkt dit waarschijnlijker dan voor GALK. Op basis van gegevens van de huidige screening op galactosemie is de verwachting dat het aantal foutpositieve uitslagen dat de 1e tier-GALK-test oplevert, zeer gering (1-2 per jaar) zal zijn. De noodzaak van een goede 2^e tier-test lijkt dus beperkt, maar dit dient nog wel definitief vastgesteld te worden.

Voor MPS I wordt tevens onderzocht of testen op een later afgenomen extra hielprik het aantal foutpositieven terug kan dringen.

Voor CACT/CPT2 en MMA/PA geldt dat nog goede 2^e tier-testen ontwikkeld moeten worden. Voor MMA bestaat inmiddels een goede 2^e tier-test, maar zonder goede test voor PA leidt dit niet tot een afname van het aantal foutpositieve uitslagen. Internationaal zijn diverse 2^e tier-testen voor PA in onderzoek. Ook hier wordt onderzocht of het testen op een later afgenomen extra hielprik⁹ uitkomst biedt. Het lijkt er namelijk op dat bij een deel van de kinderen C3 en de C3/C2-ratio dan zijn genormaliseerd. Nadeel is wel dat dan een tweede bezoek aan kind en ouders nodig is, en uitleg over de tussentijdse bevindingen. De ontwikkeling van goede 2^e tier-testen voor CACT/CPT2 is nog relatief weinig succesvol.

Ook bij OCTN2-deficiëntie is sprake van foutpositieve testuitslagen. Lage carnitineconcentraties in hielprikmonsters komen niet alleen voor bij neonaten met een OCTN2-deficiëntie, maar worden in de meeste gevallen veroorzaakt door een (asymptomatische) OCTN2-deficiëntie bij de moeder. Een 2^e tier-test verandert hier weinig aan. Wel zal bloedafname op een later tijdstip (circa veertien dagen na de geboorte) ervoor zorgen dat de gemeten carnitineconcentratie meer de concentratie van de neonaat weergeeft dan die van de moeder. Het optimale tijdstip waarop de carnitineconcentratie van de neonaat kan worden bepaald, moet nog worden vastgesteld.

⁸ De primaire test voor CACT is identiek aan die voor CPT2 en deze test kan geen onderscheid maken tussen deze twee aandoeningen. Hetzelfde geldt voor MMA en PA. Ook dit kan in principe opgelost worden door het gebruik van 2^e tier-testen.

⁹ Deze extra hielprik dient onderscheiden te worden van de herhaalde 1^e hielprik bij onvoldoende kwaliteit van de bloedvlekken op de hielprikkaart en de tweede hielprik (THP) bij een niet-conclusieve uitslag. Mocht deze extra hielprik op enig moment ingevoerd worden, dan zal in overleg met het veld gezocht worden naar een heldere en eenduidige terminologie.

Voor GAMT, MPS I en X-ALD is optioneel een (3^e tier) DNA-test beschikbaar. Hierbij worden specifieke genen onderzocht. Mocht de noodzaak hiervan aangetoond worden, dan dient per ziekte uitgezocht te worden of DNA-analyse in het screeningslaboratorium of in een klinisch genetisch laboratorium uitgevoerd moet worden. Voor de huidige screening op Cystic Fibrosis (CF) zijn bijvoorbeeld afspraken gemaakt met de klinisch genetisch laboratoria in Tilburg, Zwolle en Amsterdam (VUmc).

Naast het terugdringen van het aantal foutpositieven biedt DNA-analyse bij X-ALD ook mogelijkheden om in het laboratorium jongens, die voordeel hebben van een snelle diagnose, te onderscheiden van meisjes waar dit voordeel niet aanwezig is. Dit komt echter pas in beeld als het voorkeursscenario van selectie op geslacht voorafgaand aan het inzetten van de laboratoriumanalyse niet haalbaar blijkt.

Foutpositieve testuitslagen

Tabel 3 geeft voor alle aandoeningen aan of sprake is van foutpositievenproblematiek die nog om verder onderzoek en/of ontwikkeling vraagt.

Tabel 3: Nog bestaande foutpositieven en foutnegatieven problematiek

| Aandoening | Foutpositieven problematiek | Foutnegatieven problematiek |
|-------------------|--|--|
| CACT | 2 ^e tier nog niet beschikbaar | |
| CPT1 | | |
| CPT2 | 2 ^e tier nog niet beschikbaar | |
| GALK | | |
| GAMT | | |
| BKT | | 1 ^e tier alleen positief bij crisis |
| MPS I | 2 ^e tier alleen op volbloed | |
| MMA | 2 ^e tier PA nog in ontwikkeling | |
| OCTN2 | 1 ^e hielprik moet later | 1 ^e hielprik moet later |
| PA | 2 ^e tier nog in ontwikkeling | |
| SCID | 2 ^e tier DNA-test mogelijk? | |
| X-ALD | | |

Naast het ontwikkelen van goede 2^e en eventueel 3^e tier-testen, bestaat bij een aantal aandoeningen nog een andere interessante optie om het aantal foutpositieve screeningsuitslagen terug te dringen.

Een aantal expertgroepen (CACT/CPT2, BKT, MPS 1, MMA/PA en OCTN2) en ook de programmacommissie neonatale hielprikscreening hebben geadviseerd om gebruik te maken van Region 4 Stork (R4S) en Collaborative Laboratory Integrated Reports (CLIR) post-analytical tools. Hierbij worden de uitslagen van verschillende analyten in een waarschijnlijkheidsberekening betrokken, waardoor een nauwkeuriger schatting van de kans op ziekte ontstaat dan bij de huidige afkapgrenzen gebaseerd op één of enkele analyten. Voordat deze post-analytical tools in de neonatale hielprikscreening gebruikt kunnen worden, moet echter eerst een aantal belangrijke vragen beantwoord worden, onder andere wat betreft effectiviteit,

doelmatigheid, continuïteit en privacy. Hiervoor is onderzoek noodzakelijk.

In het hoofdstuk Primair proces wordt uitgebreid ingegaan op het mogelijke gebruik van deze post-analytical tools.

Foutnegatieve testuitslagen

Naast aandoeningen met foutpositieve problematiek is bij een aantal aan de hielprikscreening toe te voegen aandoeningen sprake van foutnegatieve testuitslagen (zie Tabel 3). Het betreft BKT en OCTN2. Bij BKT zijn deze foutnegatieven het gevolg van het feit dat alleen bij een keto-acidotische crisis de bloedwaarden afwijkend zijn. Deze foutnegatieven zijn bij het gebruik van de huidige test dus onvermijdelijk. Hoewel het relatieve aantal foutnegatieve uitslagen bij deze aandoening hoog is (50%), zal het gezien de lage prevalentie van BKT om minder dan één geval per jaar gaan dat gemist wordt. Het aantal foutnegatieve uitslagen bij OCTN2 is niet goed bekend. Bij het afnemen van de hielprik op een later tijdstip zal niet alleen het aantal foutpositieve resultaten lager zijn, maar ook het aantal foutnegatieve resultaten.

Het voorkomen van foutnegatieve testuitslagen zal een plaats moeten krijgen in de voorlichting aan de ouders, zoals ook het geval is in het reguliere programma.

Samenvattend

Voor alle aandoeningen die onderdeel zijn van de komende uitbreiding van de hielprikscreening zijn 1^e tier-testen beschikbaar. Behoudens de test voor CPT1, genereren de beschikbare 1^e tier-testen naast terecht-positieve ook foutpositieve testuitslagen.

Een aantal van deze testen vraagt mogelijk om aanpassingen in logistiek en laboratoriumorganisatie die nog onderzoek vereisen (in-house test GAMT, sekse-specifiek screenen X-ALD, mogelijkheid extra hielprik OCTN2). Ook zijn er bij een aantal aandoeningen consequenties voor aanschaf van apparatuur en inrichting van de laboratoria (extra LC-MS/MS-apparatuur bij GAMT en MPS I).

Vooral de aanpassingen die nodig zijn voor het gebruik van een in-house test bij GAMT en voor het alleen screenen van jongens bij X-ALD vragen om uitgebreid onderzoek en kunnen qua impact en reikwijdte nog niet volledig overzien worden.

Bij de meeste aandoeningen zijn er 2^e en 3^e tier-testen beschikbaar die de aantallen foutpositieve screeningsuitslagen terug kunnen dringen. Dit geldt (nog) niet voor CACT en CPT2. Ook kunnen niet al deze testen zomaar worden toegepast in een screeningsetting (GALK en MPS I alleen op volbloed). Ook voor MMA en PA moeten nog problemen rond de 2^e en 3^e tier-testen worden opgelost.

De 2^e tier-testen voor GAMT, BKT en X-ALD worden verondersteld te voldoen. Onzeker is nog of ook voor deze testen nieuwe apparatuur moet worden aangeschaft.

Bij CACT, CPT2, BKT, MPS 1, MMA, PA en OCTN2 zijn de post-analytical tools nog als optie genoemd om het aantal foutpositieven terug te dringen. De effectiviteit en haalbaarheid van deze tools vereist echter nog nader onderzoek.

Tot slot komen bij BKT en OCTN2 ook foutnegatieve uitslagen voor. Het vóórkomen van foutpositieve en foutnegatieve testuitslagen zal een plaats moeten krijgen in de voorlichting aan de ouders.

3.4 Nevenbevindingen

Onder nevenbevindingen worden bevindingen verstaan die bij een screeningsonderzoek naar voren komen zonder dat men er naar op zoek was. Bij de komende uitbreiding van de hieprikscreening is bij BKT, MMA, OCTN2, PA en X-ALD sprake van nevenbevindingen (zie Tabel 4).

Tabel 4: Aandoeningen waarbij sprake is nevenbevindingen

| Aandoening | Nevenbevindingen | Opmerkingen |
|------------|---|---|
| BKT | 2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase (MHBD) deficiëntie | Zeer zeldzaam; te voorkomen door ook te testen op C4-OH |
| MMA | Sucla2 deficiëntie en methylmalonylCoA epimerase | Zeldzame pas ontdekte aandoeningen waar nog weinig over bekend is |
| | Neonatale vitamine B12 deficiëntie door maternale vitamine B12 deficiëntie | Behandelbaar met vitamine B12 |
| OCTN2 | OCTN2 deficiëntie moeder | Veel van de gevonden moeders zijn asymptomatisch |
| PA | Sucla2 deficiëntie en methylmalonylCoA epimerase | Zeldzame pas ontdekte aandoeningen waar nog weinig over bekend is |
| | Neonatale vitamine B12 deficiëntie door maternale vitamine B12 deficiëntie | Behandelbaar met vitamine B12 |
| X-ALD | Peroxisomale biogenese defecten (o.a. Zellweger syndroom, ACOX1 deficiëntie en D-bifunctional protein deficiëntie) Dragerschap moeders/zussen | 80% vrouwelijke dragers wordt op volwassen leeftijd ernstig ziek (adrenomyeloneuropathie); deze ziekte is onbehandelbaar. |

Bij het screenen op BKT wordt met de C5-OH, C5:1 methode de zeer zeldzame en onbehandelbare aandoening 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MHBD) opgespoord, waarvan tien patiënten wereldwijd bekend zijn. Een alternatief testalgoritme met toevoeging van C4-OH kan opsporing van deze nevenbevinding voorkomen.

Bij het screenen op MMA en PA kunnen twee (zeer) zeldzame en pas recent ontdekte aandoeningen gevonden worden, waar nog weinig over bekend is (sucla2 deficiëntie en methylmalonylCoA epimerase). Daarnaast kan ook neonatale vitamine B12 deficiëntie door maternale vitamine B12 deficiëntie worden opgespoord. Neonatale en maternale vitamine B12 deficiëntie kan behandeld worden door het toedienen van vitamine B12 (hydroxycobalamine).

Bij het screenen op OCTN2 worden ook OCTN2-deficiënte moeders gevonden. Een belangrijk deel van deze vrouwen is asymptomatisch en het is niet duidelijk of behandeling van deze vrouwen altijd nodig is. De behandeling bestaat uit levenslange carnitine-suppletie. Een belastend aspect van deze suppletie is dat de urine, adem en lichaam een visachtige geur krijgen.

Tot slot leidt het screenen op X-ALD ook tot het vinden van andere veelal onbehandelbare peroxisomale biogenese defecten, waaronder Zellweger-syndroom, ACOX1 deficiëntie en D-bifunctional protein deficiëntie. Het introduceren van een 3^e tier DNA-test (ABCD-gen) maakt het mogelijk een onderscheid te maken tussen X-ALD en deze aandoeningen. Overigens zijn veel kinderen met peroxisomale biogenese defecten bij de geboorte al symptomatisch.

Het stellen van de diagnose X-ALD impliceert dragerschap van de moeder en mogelijk dragerschap van eventuele zusjes. Van de vrouwelijke dragers wordt 80% op volwassen leeftijd ernstig ziek. Deze late *onset* ziekte is niet te behandelen. Bij X-ALD is de wetenschap drager (te kunnen) zijn daarom belastend. Dit vraagt om goede begeleiding vanuit de zorg.

De GR heeft in alle gevallen dat sprake was van niet-behandelbare nevenbevindingen de gezondheidswinst voor de kinderen met de aandoening waarop gescreend werd, zwaarder laten wegen dan de nadelen voor de kinderen (en hun ouders) waarbij sprake was van een niet-behandelbare nevenbevinding. Dit geldt ook in het geval het een nevenbevinding betreft bij een niet-gescreende deelnemer (in het geval van X-ALD, een zusje of moeder van een jongen met X-ALD). Tijdens de expertgroepen is deze weging behoudens voor OCTN2 overgenomen. Bij OCTN2 werd geconstateerd dat ook veelal asymptomatische moeders worden gevonden. Voor deze groep geldt, evenals voor een deel van de gevonden kinderen, dat onduidelijk is of behandeling nodig is. De experts waren van mening dat eerst nader onderzoek moet plaatsvinden naar de genotype-fenotype relatie van deze aandoening alvorens een besluit genomen kan worden over definitieve invoering van de screening op OCTN2.

Voor alle nevenbevindingen geldt dat het belangrijk is om de aanstaande ouders hierover goed voor te lichten en de consequenties voor een geïnformeerde toestemming na te gaan.

3.5 Bloedafname en prikmoment

Bloedafname

De voorgenomen uitbreiding van de neonatale hielprikscreening leidt er toe dat meer bloed nodig is voor de uitvoering van het programma. Het huidige programma vereist voor de 1^e tier-testen zeven ponsjes en voor de vervolgtesten tot circa zes ponsjes. De uitbreiding van het programma leidt tot vier extra ponsjes voor de extra 1^e tier-testen en twee tot vier extra ponsjes voor de vervolgtesten. Bij voldoende kwaliteit van de bloedvlekken op de hielprikkaart is dit haalbaar. Het is dus belangrijk dat de kwaliteit van de bloedvlekken op de hielprikkaarten optimaal is.

Prikmoment

Een ander aandachtspunt met betrekking tot de bloedafname is het tijdstip van de eerste hielprik en de eventuele noodzaak van een extra hielprik op een later moment. Wat betreft CPT1 en OCTN2 zou de eerste hielprik bij voorkeur op een later tijdstip afgenomen moeten worden. Dit is echter voor een aantal aandoeningen in het huidige programma problematisch en is dan ook geen reële optie. Een andere optie is om bij een positieve uitslag een extra hielprik op een later moment te verrichten, zoals ook voorgesteld is voor MPS I, MMA en PA. Hiermee worden kinderen met een foutnegatieve OCTN2-uitslag echter niet opgespoord.

3.6 Verwijzing, diagnostiek en behandeling

Het realiseren van de met screening te bereiken gezondheidswinst vraagt om een goede aansluiting op de zorg en om diagnostiek en behandeling van goede kwaliteit.

Kinderen die positief getest zijn voor een van de nieuwe aandoeningen worden door de medisch adviseurs van de Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's (DVP) van het RIVM via de huisarts verwezen naar het academisch centrum in hun regio. Een belangrijk aandachtspunt hierbij is de tijd waarbinnen verwijzing, opname en diagnostiek en behandeling in het ziekenhuis moet plaatsvinden. Voordat een screening op een bepaalde aandoening kan worden gestart, moet de tijd waarbinnen verwijzing moet plaatsvinden in afstemming met de betrokken partijen zijn vastgesteld en gecommuniceerd naar de verwijzers en kinderartsen.

Om de kwaliteit van diagnostiek en behandeling te garanderen, moet voor de start van de screening op een aandoening het beleid hiervoor zijn vastgelegd, bij voorkeur in door de beroepsgroep vastgestelde richtlijnen en protocollen. Punt van aandacht bij de ontwikkeling van deze richtlijnen en protocollen is de zeer beperkte omvang en daarmee belasting van de verantwoordelijke groep kinderartsen.

Een belangrijke ontwikkeling wat betreft de kwaliteit van de zorg is de ontwikkeling en erkenning door het ministerie van VWS van zogenoemde expertisecentra voor zeldzame aandoeningen. De basis voor deze erkenning is een toetsing door een commissie, onder leiding van de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU), waarin zowel medisch specialisten als patiëntenorganisaties participeren. Het doel van de erkenning van deze centra is de diagnose van zeldzame aandoeningen versnellen en de zorg voor, en behandeling van, patiënten met een zeldzame aandoening verbeteren. De ontwikkeling van deze expertisecentra zal een plek moeten krijgen in de te ontwikkelen richtlijnen en protocollen van de verschillende beroepsgroepen. Ook in de communicatie naar ouders en bij de screening en verwijzing betrokken zorgverleners zal ingegaan moeten worden op de rol van deze expertisecentra.

3.7 Benodigd onderzoek

Door de verschillende expertgroepen zijn per aandoening onderzoeksvragen geformuleerd (zie Tabel 5). De vragen zijn per aandoening toebedeeld aan validatieonderzoek en aanvullend onderzoek.

Tabel 5: Noodzakelijk onderzoek, inclusief vraagstellingen

| Aandoening | Validatieonderzoek | Aanvullend onderzoek |
|-------------------|--|---|
| CACT | Screeningsparameters Normaalwaarden en afkappunt Aantallen FP | Effecten gebruik post-analytical tools |
| CPT1 | Screeningsparameters Normaalwaarden en afkappunt Aantallen FP | Effect extra hielprik op later moment t.b.v. 2 ^e tier-test |
| CPT2 | Screeningsparameters Normaalwaarden en afkappunt Aantallen FP | Effecten gebruik post-analytical tools |
| GALK | Geautomatiseerde TGAL-testen Normaalwaarden en afkappunt Afkappunt (evt. op volbloed) | 2 ^e tier mogelijk op hielprikkaarten? Aanpassen GAL screening: Δ handmatige TGAL-test omkeren 1 ^e en 2 ^e tier-test |
| GAMT | Commerciële test? 2 ^e evt. 3 ^e tier-test nodig? | Logistieke en financiële consequenties gebruik in-house methode inclusief KEA |
| BKT | Screeningsparameters (nevenbevinding MHBD vermijdbaar) Normaalwaarden en afkappunt Aantallen FN (verrijk panel met TP) | Effecten gebruik post-analytical tools Lange-termijn-follow-up en zorgbehoefte i.v.m. asymptomatische en milde varianten |
| MPS I | Keuze testmethode Normaalwaarden en afkappunt Landelijke validatie i.v.m. aantallen verwijzingen, pseudo-deficiënties en dragers | Effecten gebruik post-analytical tools Mogelijkheid 2 ^e tier GAG-test op bloedspot i.v.m. terugdringen pseudo-deficiënties Effect extra hielprik op later moment t.b.v. 2 ^e tier-test Lange-termijn-follow-up en zorgbehoefte i.v.m. mildere varianten |
| MMA | Screeningsparameters Normaalwaarden en afkappunt Aantallen FP Mogelijkheid 2 ^e tier-test | Effecten post-analytical tools Effect extra hielprik op later moment t.b.v. 2 ^e tier-test Lange-termijn-follow-up en noodzaak en/of aard behandeling i.v.m. milde varianten |

| Aandoening | Validatieonderzoek | Aanvullend onderzoek |
|-------------------|--|---|
| OCTN2 | | Effecten post-analytical tools Effect extra hielprik op later moment t.b.v. 2 ^e tier-test Genotype-fenotype-relatie kinderen en moeders Gezondheidsmaatregelen richting moeders Gezondheidseffecten, impact en kosten(effectiviteit) |
| PA | Screeningsparameters Normaalwaarden en afkappunt Aantallen FP Mogelijkheid 2 ^e tier-test | Effecten post-analytical tools Effect extra hielprik op later moment t.b.v. 2 ^e tier-test Lange-termijn-follow-up en noodzaak en/of aard behandeling i.v.m. milde varianten |
| X-ALD | Klinische validatie via case-control-studie met studie-omvang op geleide data USA Noodzaak en effecten 3 ^e tier DNA-test | (Effecten) scenario's geslachts-keuze Evaluatie vraagstuk dragerschap |

De validatieonderzoeken zijn primair gericht op het beantwoorden van onderzoeksvragen die nauw samenhangen met de test(en) voor de betreffende aandoening in de hielprikscreening. Nauwe betrokkenheid van de screeningslaboratoria is daarbij vereist. Het aanvullend onderzoek betreft de meer wetenschappelijke vragen. Hierbij moeten ook andere partijen worden betrokken en is de rol van screeningslaboratoria niet vanzelfsprekend.

Op basis van de uitkomsten van de onderzoeken zal moeten worden bepaald of het starten van een screening al of niet mogelijk is. Daarmee is de besluitvorming op basis van de uitkomsten van de onderzoeken steeds een belangrijk go/no-go-moment. Het is verstandig om vooraf criteria te formuleren voor deze besluitvorming.

In de expertgroepen is geconstateerd dat voor alle aandoeningen onderzoek nodig is voordat invoering van de screening mogelijk is. Naast of gecombineerd met de validatieonderzoeken is aanvullend onderzoek nodig.

Voor OCTN2 is geen validatie gepland. OCTN2 wordt in het huidige programma als nevenbevinding gemeld aan de ouders van de gescreende kinderen. Voor deze aandoening wordt geadviseerd om deze als nevenbevinding, die gemeld wordt, te blijven meenemen in de hielprikscreening en de komende jaren onderzoek te doen naar de effectiviteit van en de te behalen gezondheidswinst door het testen op en rapporteren van OCTN2. Op basis van de uitkomsten van het onderzoek kan een besluit worden genomen over het vervolg, waarbij ook het stopzetten van deze specifieke screening een optie is.

Ook is door de experts aangegeven dat het verstandig is onderzoek te verrichten naar de psychosociale gevolgen van de (uitbreiding van) de neonatale hieprikscreening. De door ouders ervaren belasting van foutpositieve screeningsuitslagen en nevenbevindingen is naar de mening van deze experts onvoldoende bekend.

Het is noodzakelijk om op zo kort mogelijke termijn een goede inschatting te maken van de doorlooptijden van de verschillende onderzoekstrajecten. Daarnaast moet zo snel mogelijk zicht komen op de kosten van de onderzoekstrajecten en de hiervoor beschikbare financiële middelen. Naast de validatieonderzoeken betreft het onder andere de onderzoeken naar de post-analytical tools en het effect van een extra hieprikscreening op een later moment.

Voor een viertal onderzoeklijnen lijkt het verstandig de inzet van ZonMw te vragen (beoordelen relevantie en kwaliteit van de specifieke onderzoeksvragen; begeleiding onderzoekstrajecten). Het betreft:

1. Onderzoek naar de effectiviteit en de logistieke en financiële consequenties van het gebruik van de in-house methode bij GAMT.
2. Onderzoek naar haalbaarheid en de te behalen gezondheidswinst van het screenen op OCTN2.
3. Uitbreide pilotstudie naar het screenen op X-ALD (vergelijkbaar met de SCID-pilot).
4. Onderzoek naar de psychosociale gevolgen van de (uitbreiding van) de neonatale hieprikscreening.

Ook de benodigde en beschikbare personele capaciteit in de screeningslaboratoria moet snel ingeschat worden. Pas dan kan definitief beoordeeld worden of de planning zoals deze door de expertgroepen is ingeschat (zie paragraaf 3.8) ook daadwerkelijk uitvoerbaar is.

Tot slot is in een aantal expertgroepen ook aandacht gevraagd voor het belang van het doen van structureel evaluatieonderzoek naar de nieuwe (en reeds ingevoerde) screeningen, om te beoordelen of de effectiviteit van de screening voldoende is.

3.8 Planning invoering

Op basis van nog te beantwoorden vragen en het daarvoor benodigde onderzoek is in de verschillende expertmeetings een inschatting gemaakt van het tijdpad dat minimaal doorlopen moet worden om de screeningen op de verschillende aandoeningen zorgvuldig in te voeren. Opgemerkt moet worden dat hierbij dus nog geen rekening is gehouden met de randvoorwaardelijke uitvoeringsaspecten, zoals informatiehuishouding, capaciteitsvraagstukken, kwaliteitsaspecten, trajecten van deskundigheidsbevordering, en benodigde aanpassingen in het primair proces.

Voor SCID is de inschatting door het RIVM gemaakt op basis van het GR-advies en het door het veld ontwikkelde projectplan van het in 2018 te starten pilotonderzoek SCID (zie ook hoofdstuk 4). Invoering in de periode 2018-2019 wordt door de experts momenteel haalbaar geacht voor de screeningen op CPT1, GALK, MPS I, MMA, PA en

X-ALD. Voor de overige aandoeningen is meer tijd nodig om te komen tot een zorgvuldige invoering. Invoering van de screening op deze aandoeningen (CACT, CPT2, GAMT, BKT, OCTN2, SCID) wordt haalbaar geacht voor de periode 2019-2021 (zie Tabel 6), waarbij voor OCTN2 invoer afhankelijk is van de uitkomsten van het onderzoek naar de effectiviteit van en de te behalen gezondheidswinst door het testen op en rapporteren van OCTN2.

Tabel 6: Planning uitbreiding hielprik

| Aandoening | 2018-2019 | 2019-2021 | Opmerking |
|------------|-----------|-----------|----------------------------------|
| CACT | | | Invoeren samen met CPT2 |
| CPT1 | | | |
| CPT2 | | | Invoeren samen met CACT |
| GALK | | | |
| GAMT | | | I.v.m. gebruik in-house test |
| BKT | | | |
| MPS I | | | |
| MMA | | | Invoeren samen met PA |
| OCTN2 | | | I.v.m. genotype-fenotype relatie |
| PA | | | Invoeren samen met MMA |
| SCID | | | I.v.m. looptijd pilot |
| X-ALD | | | |

De screeningen op CACT en CPT2 maken gebruik van dezelfde 1^e tier-test. Dit betekent dat deze screeningen niet los van elkaar ingevoerd kunnen worden. Dit geldt ook voor de screeningen op MMA en PA.

3.9 Conclusies vooronderzoeken

De vooronderzoeken leiden tot de volgende conclusies:

- De aandoeningen die worden toegevoegd zijn (zeer) zeldzaam. In totaal zullen jaarlijks naar verwachting 20-40 kinderen met een van deze aandoeningen worden gevonden.
- Voor alle aandoeningen is een 1^e tier screeningstest beschikbaar. Een aantal van deze testen vraagt mogelijk om aanpassingen in logistiek en laboratoriumorganisatie die nog onderzoek vereisen (in-house test GAMT, sekse-specifiek screenen X-ALD). Ook zijn er bij een aantal aandoeningen consequenties voor aanschaf van apparatuur en inrichting van de laboratoria (extra LC-MS/MS apparatuur bij GAMT en MPS I).
- Voor vrijwel alle aandoeningen geldt dat enkel het uitvoeren van de 1^e tier-test leidt tot een aanzienlijk aantal foutpositieve verwijzingen. Een goed inzicht in de aantallen ontbreekt echter. Bij de meeste aandoeningen is een 2^e tier-test en mogelijk zelfs een 3^e tier-test noodzakelijk en beschikbaar om het aantal foutpositieve verwijzingen terug te dringen. Dit geldt (nog) niet voor CACT en CPT2. Ook kunnen niet al deze testen zomaar worden toegepast worden in een screeningsetting (GALK en MPS I alleen op volbloed). Ook voor MMA en PA moeten nog problemen rond de 2^e en 3^e tier-testen worden opgelost. De verwachting is wel dat de meeste 2^e en 3^e tier-testen binnen de bestaande infrastructuur van de screeningslaboratoria kunnen

worden uitgevoerd. Voor GAMT, BKT en X-ALD moet dit nog definitief vastgesteld worden.

- Naast aandoeningen met foutpositieve problematiek is bij een aantal toe te voegen aandoeningen sprake van foutnegatieve testuitslagen. Dit betreft BKT en OCTN2.
- Naast het ontwikkelen van goede 2^e en indien noodzakelijk 3^e tier-testen, bestaat bij een aantal aandoeningen nog een andere interessante optie om het aantal foutpositieve screeningsuitslagen terug te dringen. Een aantal expertgroepen (CACT/CPT2, BKT, MPS I, MMA/PA en OCTN2) en ook de programmacommissie neonatale hielprikscreening hebben geadviseerd om gebruik te maken van Region 4 Stork (R4S) en Collaborative Laboratory Integrated Reports (CLIR) post-analytical tools. Voordat deze post-analytical tools in de neonatale hielprikscreening gebruikt kunnen worden, moet echter eerst een aantal belangrijke vragen beantwoord worden, onder andere wat betreft effectiviteit, doelmatigheid, continuïteit en privacy.
- De GR heeft in alle gevallen dat sprake was van niet-behandelbare nevenbevindingen de gezondheidswinst voor de kinderen met de aandoening waarop gescreend werd zwaarder laten wegen dan de nadelen voor de kinderen (en hun ouders) waarbij sprake was van een niet-behandelbare nevenbevinding. Tijdens de expertgroepen is deze weging behoudens voor OCTN2 niet ter discussie gesteld.
- Het realiseren van de met screening te bereiken gezondheidswinst vraagt om een goede aansluiting op de zorg en om voldoende capaciteit voor het realiseren van diagnostiek en behandeling van goede kwaliteit. Voordat een screening voor een bepaalde aandoening kan worden ingevoerd, moet helderheid bestaan over de termijn waarbinnen verwijzing en opname in het ziekenhuis moet plaatsvinden. Ook moet beleid zijn ontwikkeld voor diagnostiek en behandeling, bij voorkeur in de vorm van door de beroepsgroep vastgestelde richtlijnen en protocollen. Een belangrijke ontwikkeling wat betreft de kwaliteit van de zorg is de ontwikkeling van expertisecentra voor zeldzame aandoeningen.
- In de expertgroepen is geconstateerd dat voor alle aandoeningen onderzoek nodig is voordat invoering van de screening mogelijk is. Door de verschillende expertgroepen zijn per aandoening onderzoeksvragen geformuleerd. Deze hebben betrekking op validatieonderzoeken en/of aanvullende onderzoeken en de consequenties voor de laboratoriumlogistiek. De validatieonderzoeken zijn primair gericht op het beantwoorden van onderzoeksvragen die nauw samenhangen met de test(en) voor de betreffende aandoening in een screeningsomgeving. Het betreft onderzoek naar de normaalwaarden en afkappunten van de te gebruiken testparameters; soms moet ook onderzocht worden wat de beste testparameters zijn. Nauwe betrokkenheid van de screeningslaboratoria is vereist. Het aanvullend onderzoek betreft de meer wetenschappelijke vragen. Hierbij moeten ook andere partijen worden betrokken. Bij een viertal onderzoekstrajecten is de inzet van ZonMw gewenst.

- Ook is in een aantal expertgroepen aandacht gevraagd voor het belang van het doen van structureel evaluatieonderzoek naar de nieuwe (en reeds ingevoerde) screeningen, om te beoordelen of de effectiviteit van de screening voldoende is.
- Op basis van nog te beantwoorden vragen en het daarvoor benodigde onderzoek is in de verschillende expertmeetings een inschatting gemaakt van het tijdpad dat minimaal doorlopen moet worden om de screening op de verschillende aandoeningen zorgvuldig in te voeren. Invoering in de periode 2018-2019 wordt momenteel door de experts haalbaar geacht voor de screening op CPT1, GALK, MPS I, MMA, PA en X-ALD. Voor de overige aandoeningen is meer tijd nodig om te komen tot een zorgvuldige invoering. Invoering van de screening op deze aandoeningen (CACT, CPT2, GAMT, BKT, OCTN2, SCID) wordt door de experts op dit moment haalbaar geacht voor de periode 2019-2021.

3.10 Reflectie CvB

Prikmoment

Een aandachtspunt is de eventuele noodzaak van een extra hielprik op een later moment (zie 3.5). Het introduceren van een extra hielprik bij alle kinderen lijkt het CvB een zware belasting voor de ouders, komt het draagvlak van het programma niet ten goede, kost circa € 4,3 mln. per jaar en leidt slechts tot beperkte gezondheidswinst.

Fasering invoering

Het advies van de expertgroepen wijkt op onderdelen af van het GR-advies en de daarop gebaseerde indeling van VWS. De oorzaak hiervan is gelegen in veranderde inzichten op basis van nieuwe onderzoeksresultaten en ontwikkelingen na het uitbrengen van het GR-advies in 2015. Het tijdstip van invoering van de screeningen op CACT, CPT2, BKT en OCTN2 is door de experts naar achteren geschoven ten opzichte van de indeling in de reactie van de minister op het advies van de GR. Het tijdstip van invoering van de screeningen op GALK, MPS I en X-ALD is door de experts daarentegen naar voren gehaald.

Bij de voorgestelde fasering wil het CvB vanuit het uitvoeringsperspectief een aantal kanttekeningen plaatsen.

Bij het opstellen van de voorgestelde fasering is door de experts geen rekening gehouden met de benodigde personele capaciteit in de screeningslaboratoria om verschillende validatiestudies gelijktijdig uit te voeren. Evenmin is rekening gehouden met de beschikbare capaciteit aan metabole kinderartsen. Ook is door de experts verondersteld dat er geen financiële beperkingen zijn wat betreft de uitvoering van de validatieonderzoeken en het benodigde aanvullende onderzoek. De realisatie van de voorgestelde fasering is dus onder voorbehoud van voldoende personele capaciteit en financiën.

Het is dan ook noodzakelijk om een goede inschatting te maken van de doorlooptijden van de verschillende elkaar overlappende onderzoekstrajecten. Daarnaast moet zo snel mogelijk zicht komen op de kosten van de onderzoekstrajecten en de hiervoor beschikbare financiële middelen. Dit geldt ook voor de benodigde en beschikbare personele

capaciteit in de screeningslaboratoria. Pas dan kan definitief beoordeeld worden of de planning zoals deze door de expertgroepen is ingeschat ook daadwerkelijk uitvoerbaar is.

De uitbreiding van de hielprikscreening vindt bovendien plaats in een context van optimalisering van de huidige screening. Zo is sprake van verbetering van de kwaliteit van de bloedvlekken, aanscherpen van de verwijsternijnen en voorbereiding van diverse aanbestedingen zoals die van de screeningsapparatuur, het laboratorium-informatiemanagementsysteem en de laboratoria zelf. Tevens moet het huidige informatiesysteem Praeventis van DVP, verantwoordelijk voor (onder andere) de uitvoering van de hielprikscreening, worden vervangen. Deze aanpassingen van de hielprikscreening zijn in belangrijke mate randvoorwaardelijk voor een goede implementatie van de uitbreiding en kunnen deze in positieve of negatieve zin beïnvloeden.

Tot slot is de voorgestelde fasering vanzelfsprekend afhankelijk van de uitkomsten van de verschillende onderzoekstrajecten. Indien de uitkomsten van een studie onvoldoende zijn, dan kan dit leiden tot uitstel of zelfs afstel van de screening op de betreffende aandoening.

In hoofdstuk 12, Implementatie, presenteert het CvB het tijdspad van de noodzakelijke onderzoeken, de go/no go-momenten die daarop volgen en het moment van toevoeging van de diverse aandoeningen aan de hielprikscreening, zoals het CvB het nu voor zich ziet.

Complexiteit invoering

Op basis van het vooronderzoek en de eigen kennis en ervaring is het CvB van mening dat de voorgenomen uitbreiding van de hielprikscreening complex is, vanwege de hoeveelheid aandoeningen, de logistiek en organisatie in de laboratoria, de testmethodes, de validatieonderzoeken en aanvullende onderzoeken die nog uitgevoerd moeten worden, en de benodigde aansluiting op de zorg.

Bovenstaande maakt dat de uitbreiding gevolgen heeft voor voorlichting en communicatie, deskundigheidsbevordering en de informatiehuishouding van de huidige screening. Ook de noodzakelijke kleinere aanpassingen op deze en andere onderdelen kunnen complex en tijdrovend zijn.

4 SCID

4.1 Inleiding

Binnen de groep aandoeningen waarmee de neonatale hielprikscreening naar verwachting zal worden uitgebreid, neemt SCID een bijzondere positie in. De minister heeft in haar reactie op het GR-advies op een aantal punten ook specifieke aandacht voor deze aandoening gevraagd (zie hierna). De verschillende aspecten vormen voldoende aanleiding om in dit hoofdstuk deze aandoening separaat te belichten. Daarbij wordt in 4.6 aandacht gegeven aan de consequenties voor een aantal domeinen van de pilot en de mogelijke toevoeging aan de hielprikscreening van specifiek deze aandoening.

4.2 Het GR-advies en de reactie van de minister

Een van de veertien aandoeningen waarvan de GR adviseert deze toe te voegen aan de hielprikscreening betreft SCID. Evenals voor de meeste andere aandoeningen adviseert de GR voor SCID een degelijk pilotonderzoek uit te laten voeren. De minister heeft in haar reactie op het GR-advies aangegeven dat dit een aandoening is die een lange voorbereidingstijd, met een zwaardere pilot, vergt alvorens deze aan het programma toegevoegd kan worden. Ook heeft ze opgemerkt behoefte te hebben aan een goede kosten-batenanalyse (KBA) voor de implementatie. De reden voor dit verzoek is dat de screeningstest gecompliceerder en duurder is dan de andere neonatale screeningstestmethoden. Binnen de categorie aandoeningen met een lange voorbereidingstijd wil de minister de meeste snelheid geven aan SCID, omdat daar de meeste gezondheidswinst gehaald kan worden. Het is de eerste ziekte in de neonatale screening die (door stamceltransplantatie) helemaal genezen kan worden, aldus de minister.

4.3 Aantal zieke kinderen, screeningstesten, nevenbevindingen

Het verwachte aantal opgespoorde kinderen met SCID is twee tot vier per jaar.

Een goede 1^e tier-test (T-cell receptor excision circles (TREC)-assay) is beschikbaar. Deze TREC-assay kent een PCR-analyse-stap. Dit stelt specifieke eisen aan apparatuur en inrichting van het laboratorium. Concreet gaat het om twee gescheiden en van elkaar geïsoleerde ruimten, waarbij ook de inrichting van de ruimten aan specifieke eisen moet voldoen. Van de screeningslaboratoria voldoen op dit moment vier van de vijf aan deze eisen.

Voor SCID is een 2^e tier-test nodig om het aantal foutpositieven te reduceren. De in de zorg gebruikte *flowcytometrie* kan alleen op volbloed toegepast worden en is niet geschikt als 2^e tier. 2^e tier DNA-onderzoek kan wel op hielprikbloed.

Bij SCID is sprake van nevenbevindingen. Het screenen op SCID resulteert ook in het ontdekken van andere (aangeboren) T-cel-defecten, waaronder het DiGeorge-syndroom, waarvoor geen genezende maar wel symptomatische behandeling bestaat. De SCID-pilot die op dit moment wordt voorbereid zal aandacht besteden aan de follow-up in de

zorg, onder meer aan het voorkómen van deze nevenbevindingen en de gevolgen voor kinderen, ouders en zorg.

4.4 Pilotonderzoek via ZonMw

Inmiddels is door VWS besloten om voor SCID een pilotonderzoek te starten via ZonMw. Deze pilot wordt voorbereid door een projectgroep bestaande uit de landelijke werkgroep immuundeficiëntie (WID), aangevuld met expertise uit het screeningsprogramma vanuit het RIVM. Het doel van deze prospectieve pilotstudie is om inzicht te verkrijgen in relevante aspecten voor (het besluit over) opname van SCID-screening in de neonatale hielprikscreening. Het onderzoek moet zich richten op de praktische implicaties, testkwaliteiten (inclusief nevenbevindingen), de kosten en het perspectief van eindgebruikers en professionals.

Voor een nadere invulling van de onderzoeksvragen wordt verwezen naar het projectplan van de pilot SCID (zie bijlage 11). Naar verwachting is de doorlooptijd van de pilot twee jaar.

4.5 Kostenbatenanalyse (KBA) en Kosteneffectiviteitsanalyse (KEA)

Voor de SCID is een kostenbaten- en een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd door TNO, in opdracht van het CvB. Naast de resultaten van de KBA en KEA heeft TNO in het rapport ook een overzicht van de resultaten van elders in de wereld uitgevoerde KBA's en KEA's van het screenen op SCID opgenomen (zie bijlage 12).

Op basis van het geformuleerde model en de basisschattingen voor de modelparameters zijn de kosten en effecten/baten van SCID-screening in Nederland bepaald. De situatie met SCID-screening is vergeleken met de situatie zonder SCID-screening voor een jaarcohort van 170.000 kinderen. Er zijn ook sensitiviteitsanalyses uitgevoerd, waarin de waarden van parameters waarover onzekerheid bestaat worden gevarieerd. Ook zijn in een additionele sensitiviteitsanalyse de kosten van ziekteverzuim van SCID-patiënten als proxy voor de kosten buiten de gezondheidszorg meegenomen, zodat een inschatting van de maatschappelijke kosten is verkregen.

Het rekenmodel dat TNO als basis voor de berekeningen hanteerde, kreeg een uitbreiding, zodat de effectiviteit van de screening niet alleen in gewonnen levensjaren, maar ook in QALY's (Quality Adjusted Life Years, voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren) kon worden uitgedrukt. Verder is de tijdshorizon voor de berekeningen naar levenslang verlengd, en is het model aangepast aan de plannen voor een pilotstudie in Nederland. De waarden van de modelparameters zijn gebaseerd op literatuuronderzoek en expert opinion.

KEA

De totale kosten van screening en diagnostiek zijn € 990.200 hoger in een situatie met screening op SCID in vergelijking met een situatie zonder screening op SCID, zie Tabel 7.

Tabel 7: Kosten van screening en diagnostiek SCID (in €)

| Kosten | Met screening | Zonder screening |
|-------------------------------------|---------------|------------------|
| Lab-testen, eventuele hertest | 806.900 | n.v.t. |
| Tweede hielprik | 12.300 | n.v.t. |
| Flowcytometrie en genetische testen | 224.700 | 53.800 |
| Totaal | 1.044.000 | 53.800 |

De totale kosten van behandeling van kinderen met SCID zijn € 257.600 lager in een situatie met screening dan in een situatie zonder screening (zie Tabel 8). Dit komt doordat minder kinderen al voor een transplantatie overlijden, waardoor de behandelkosten voor kinderen die overlijden voor de behandeling lager zijn met screening (€ 23.700 vs. € 74.400 per jaar). Dit betekent wel dat er meer kinderen een transplantatie ondergaan, maar omdat alle kinderen in een situatie met screening vroeg ontdekt worden, zijn de kosten per transplantatie lager dan in een situatie zonder screening. De resulterende totale kosten van transplantatie zijn ook lager bij screening (€ 248.000 versus € 424.500 per jaar). Tot slot zijn ook de lange-termijn-behandelkosten voor SCID-gerelateerde klachten lager, omdat door de vroegere transplantatie de gezondheidsuitkomsten in een situatie met screening gunstiger zijn dan in een situatie zonder screening (€ 29.700 versus € 60.100). In totaal zal screening op SCID leiden tot een besparing van € 257.600 per jaar in behandelkosten van SCID.

Tabel 8: Jaarlijkse kosten van behandeling van SCID (in €)

| Kosten | Met screening | Zonder screening |
|--|---------------|------------------|
| Behandelkosten voor SCID-patiënten die overlijden voor behandeling | 23.700 | 74.400 |
| Transplantatiekosten SCID | 248.000 | 424.500 |
| Langetermijnkosten SCID | 29.700 | 60.100 |
| Totaal | 301.400 | 559.000 |

De kosten van screening, diagnostiek en behandeling bij elkaar opgeteld¹⁰ bedragen € 1.417.200 in een situatie met screening en € 684.600 in een situatie zonder screening, een verschil van € 732.600 (€ 990.200 min € 257.600).

Het verschil tussen een situatie met en zonder screening in Nederland is een verschil van 35,1 QALY's. De kosten per gewonnen QALY bedragen derhalve € 20.900 (€ 732.600/35,1). Dit komt vrijwel overeen met het bedrag dat in Nederland doorgaans gehanteerd wordt als grensbedrag bij preventie (€ 20.000 per QALY).

Sensitiviteit KEA

Bij een univariate sensitiviteitsanalyse (waarbij steeds één parameter wordt gevarieerd tussen de aangenomen minimale en maximale waarde) variëren de kosten per gewonnen QALY tussen € 8.100 en € 31.700.

¹⁰ Inclusief € 71.800 aan kosten van behandeling non-SCID, zowel in een situatie met screening als zonder screening.

Bij de specifieke sensitiviteitsanalyse waarin ook de extra kosten van ziekteverzuim van SCID-patiënten in vergelijking met de algemene bevolking zijn meegenomen, verandert de kosteneffectiviteitsratio niet.

Naast de univariate sensitiviteitsanalyse, waarin het effect van het aanpassen van één parameter tegelijkertijd is onderzocht, is ook multivariate sensitiviteitsanalyse verricht, waarin meerdere parameters tegelijkertijd werden gevarieerd. Er is een analyse verricht waarin alle parameters uit de sensitiviteitsanalyse op de meest ongunstige waarde voor de kosteneffectiviteit zijn gezet, en een analyse waarin de parameters op de meest gunstige waarde voor de kosteneffectiviteit zijn gezet.

In de meest ongunstige situatie zijn de kosten van screening op SCID ten opzichte van een situatie zonder screening € 108.000 per QALY. In de meest gunstige situatie levert de screening zowel gezondheidswinst als een kostenbesparing op, respectievelijk 73,8 QALY's en € 384.900 aan kostenbesparing per jaar. De range van mogelijke kosteneffectiviteitsratio's is vanwege de huidige onzekerheid over een aantal parameterwaarden dus nog zeer breed.

Belangrijke parameters met grote invloed op de kosteneffectiviteitsratio zijn onder andere de geboorteprevalentie van SCID, de kosten van de screeningstest en de kosten van late transplantatie. De onderzoekers bevelen aan om in ieder geval voor deze parameters verder onderzoek te doen om een nauwkeuriger inschatting van hun waarde te krijgen, bijvoorbeeld in het pilotonderzoek naar SCID-screening.

Buitenlandse KEA's

Kosteneffectiviteitsratio's in buitenlandse studies varieerden tussen de € 31.930 en € 67.290 per QALY. Naast in deze buitenlandse studies verwachte hogere kosten van behandeling, komt het verschil ook door modeluitbreidingen die de onderzoekers hebben gedaan. Naast het voorkomen van sterfte aan SCID door screening, verwachten ze namelijk ook dat door vroege ontdekking de behandeling betere uitkomsten heeft en tot meer gewonnen levensjaren en betere kwaliteit van leven zal leiden.

KBA

TNO heeft voor het bepalen van de baten/kosten-ratio de som van de waarde van voorkomen sterfgevallen (€ 2.297.500) en de besparingen in kosten van behandeling (€ 257.600) vergeleken met de extra kosten van screening en diagnostiek door invoering van SCID-screening (€ 990.200). Dit resulteert in een kosten/baten-ratio van 2,58; dit zou betekenen dat elke geïnvesteerde euro in SCID-screening € 2,58 oplevert. Bij het variëren van de veronderstelde financiële waarde van een statistisch leven varieert de kosten/baten-ratio tussen 1,39 en 4,87.

4.6 Gevolgen pilot en toevoeging SCID aan programma

De pilot en de naar verwachting daaropvolgende toevoeging van SCID aan de neonatale hielprikscreening hebben gevolgen voor diverse domeinen. Deze worden hierna kort besproken.

Algemeen

Voor deelname aan de pilot SCID-screening dient apart *informed consent* te worden gevraagd aan de deelnemers, waarvoor apart voorlichtingsmateriaal over SCID dient te worden ontwikkeld.

Deskundigheidsbevordering

Opname van SCID in het screeningspakket heeft in beperkte mate gevolgen voor de inhoud van de voorlichting door de verloskundig zorgverlener: er wordt een nieuwe categorie toegevoegd aan de verschillende categorieën aandoeningen, namelijk een ziekte van het afweersysteem. De verloskundig zorgverlener of *screeener* kan deze categorie benoemen en verwijzen naar de algemene voorlichtingsfolder, maar zij/hij geeft hierover geen ziekte-specifieke informatie. De ervaring leert (bijvoorbeeld bij de toevoeging van CF-screening) dat er bij toevoeging van een nieuwe categorie aandoeningen behoefte is bij de uitvoerders van de screening (verloskundig zorgverleners, screeners, huisartsen, klinisch genetici, laboratoriummedewerkers) aan deskundigheidsbevorderingsbijeenkomsten over de aandoening.

Communicatie en voorlichting

Uitbreiding van het programma met SCID heeft consequenties voor voorlichting en communicatie. Omdat het om een nieuwe categorie van aandoeningen gaat die bovendien te genezen is, is het nodig de algemene voorlichtingsfolder hierop aan te passen en algemene informatie hierover op te nemen op bijvoorbeeld de website voor publiek en professionals.

Informatiehuishouding

Belangrijk onderdeel van de voorbereiding van de pilot SCID-screening is de exacte specificatie voor de informatiehuishouding en monitoring, omdat het nieuw te ontwikkelen informatiesysteem NHS (nw Praeventis) en nieuwe NHS-LIMS begin 2018 nog niet 'live' zijn. Het is de verwachting dat in de tweede helft van 2017 binnen de laboratoria gestart zal worden met valideren van analyses/testen. Begin 2018 zal gestart worden met de daadwerkelijke verwijzing van kinderen, dit naar aanleiding van afwijkende resultaten. Per 2018 dient ten aanzien van SCID een adequate registratie ter ondersteuning van dit proces mogelijk te zijn. Voor SCID is onderzocht of Praeventis en NEONAT nog geschikt te maken zijn voor de ondersteuning van de pilot. Dit blijkt voor SCID mogelijk te zijn. Of ook NEORAH aangepast moet worden, is nog in overweging.

Monitoring en evaluatie

Voor SCID bestaat een mogelijkheid dat na een afwijkende 1^e screeningstest, een vervolgstest moet plaatsvinden op basis van volbloed. Hoe dit proces ingericht wordt, zal onderdeel zijn van de validatiestudie en de pilot. Om de kwaliteit van dit proces te monitoren, zal ook een aantal nieuwe indicatoren ontwikkeld moeten worden. Ook de nevenbevindingen en de voor- en nadelen voor deze kinderen dienen hierin een plaats te krijgen.

Implementatie

Voor SCID is de inschatting van het moment van invoering gemaakt op basis van het GR-advies en het door het veld ontwikkelde projectplan van het in 2018 te starten pilotonderzoek. Bij een positieve uitkomst van de pilot wordt invoering haalbaar geacht eind 2021.

De landelijke NVK-werkgroep immuundeficiëntie (WID) wordt nauw betrokken bij de implementatie.

4.7 Conclusies

De belangrijkste conclusies van dit hoofdstuk zijn:

- Een goede 1^e tier-test voor SCID is beschikbaar, een 2^e tier-test is nodig.
- Voor SCID zal een pilotonderzoek gestart worden. De doorlooptijd van de pilot is naar verwachting twee jaar.
- De uitkomst van de kosteneffectiviteitsanalyse is dat de kosten per gewonnen QALY vrijwel overeenkomen met het in Nederland voor preventie gehanteerde grensbedrag.

5 Primair proces

Bij de huidige neonatale hielprikscreening krijgen alle baby's in de eerste dagen na de geboorte een hielprik aangeboden. Het bloed van het kind wordt vanaf 1 januari 2017 gescreend op negentien zeldzame ernstige en meestal erfelijke aandoeningen. Tijdige opsporing van deze aandoeningen kan ernstige schade aan de lichamelijke en geestelijke ontwikkeling van het kind voorkomen of beperken. De aandoeningen zijn niet te genezen, maar wel te behandelen. Bij de screening op sikkelcelziekte kan ook dragerschap op de ziekte worden gevonden. Ouders kunnen ervoor kiezen de informatie over dragerschap niet te willen ontvangen. De activiteiten die nodig zijn voor het proces van selectie van kinderen, uitnodiging en voorlichting, screening, communiceren uitslag en verwijzing, diagnostiek en behandeling, worden het primaire proces genoemd.

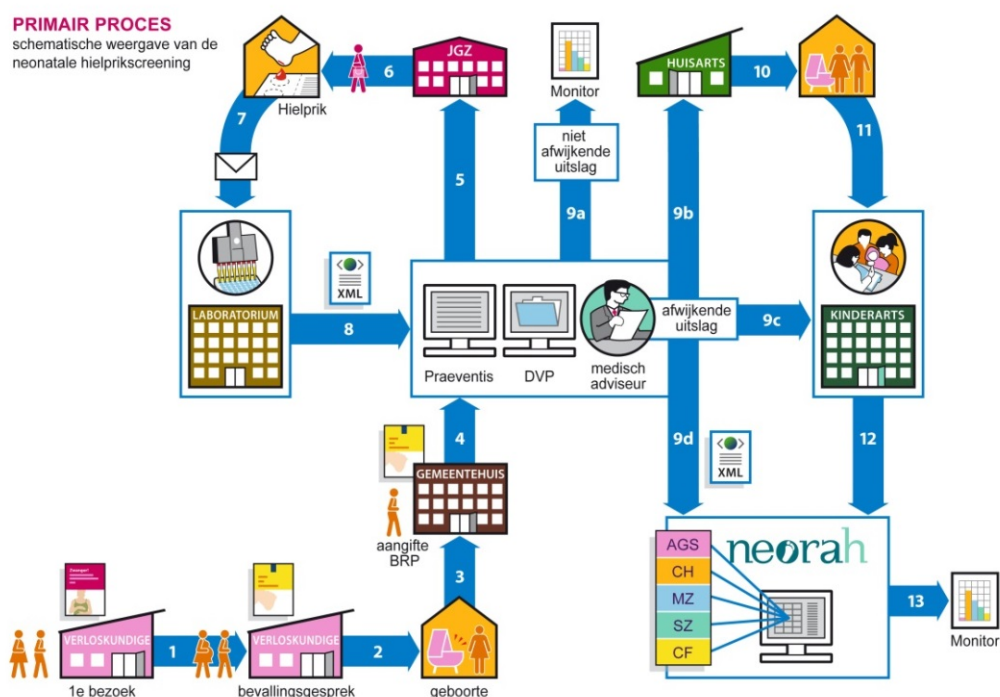
Voor de uitbreiding van de neonatale hielprikscreening worden de volgende uitgangspunten gehanteerd:

1. Er wordt zoveel mogelijk aangesloten bij huidige inrichting en organisatie van de NHS.
2. In Nederland is grotendeels sprake van een gecombineerde uitvoering met de Neonatale Gehoorscreening (NGS).
3. Zo mogelijk wordt geanticipeerd op voorzienbare ontwikkelingen en uitbreidingen van de hielprikscreening.

Het hoofdstuk bestaat uit twee delen. In het eerste deel wordt het huidige primair proces van de neonatale hielprikscreening geschetst. In het tweede wordt ingegaan op de noodzakelijke aanpassingen en daarvoor te nemen stappen bij uitbreiding van de screening.

5.1 Huidige primair proces neonatale hielprikscreening

In Figuur 1 is een schematische weergave opgenomen van het primair proces van de neonatale hielprikscreening in Nederland.



Figuur 1: Schematische weergave van het primaire proces van de neonatale hieprikscreening in Nederland: van 1e bezoek (1) tot en met de evaluatie van de screening (13).

5.1.1 Selectie en uitnodigen Voorlichting

De verloskundig zorgverlener¹¹ reikt tijdens het eerste consult aan de zwangere de folder 'Zwanger!' uit, waarin algemene informatie staat over de neonatale hieprikscreening. Verloskundig zorgverleners geven in het derde trimester van de zwangerschap voorlichting over de neonatale hieprikscreening aan de hand van een landelijke checklist voorlichtingsgesprek voor verloskundigen. Daarbij wordt de gecombineerde folder 'Screeningen bij pasgeborenen. Hieprikscreening en Gehoorscreening' aan de aanstaande ouder(s) overhandigd. De keuze om wel of niet geïnformeerd te worden over dragerschap van het kind op sikkelcelziekte ('*informed consent*') wordt daarbij specifiek besproken. De ambtenaar van de afdeling Burgerzaken overhandigt nogmaals de folder bij de aangifte van geboorte.

Selectie

Na de geboorteaangifte door de ouders ontvangen de DVP-regiokantoren via de Basisregistratie Personen (BRP) de gegevens van het kind. Inmiddels ontvangt DVP ook via een aantal verloskundigenpraktijken een digitaal geboortebericht binnen 24 uur na de geboorte van het kind. Het streven is dat alle verloskundigenpraktijken hierop worden aangesloten.

¹¹ Verloskundigen, verloskundig actieve huisartsen en gynaecologen.

Uitnodiging

De DVP-regiokantoren geven opdracht aan de gecontracteerde Jeugdgezondheidszorgorganisatie (JGZ) tot uitvoering van de hielprik. De JGZ-instelling maakt, indien deze beschikt over het telefoonnummer, telefonisch een afspraak met de ouders, in andere gevallen legt zij onaangekondigd een huisbezoek af.

5.1.2 Screening

De hielprik dient zo spoedig mogelijk na 72 uur na de geboorte te worden afgenomen. In geval de uitvoeringsorganisatie ervoor kiest om de hielprikscreening te combineren met de gehoorscreening vindt deze zo spoedig mogelijk na 96 uur na de geboorte plaats. De hielprik dient uiterlijk binnen 168 uur na de geboorte te worden afgenomen. De hielprik wordt uitgevoerd dáár waar het kind is. De meeste kinderen worden thuis geprikt. Bij de hielprik worden met een hielprikclancet een paar druppels bloed uit de hiel van het kind afgenomen en op een hielprikkaart aangebracht. De kaart wordt vervolgens opgestuurd naar een van de vijf screeningslaboratoria. Het laboratorium voert de testen uit en meldt de uitslag elektronisch aan het DVP-regiokantoor. Wanneer dat nodig blijkt, wordt een herhaalde eerste hielprik verricht. Dit gebeurt bij onvoldoende kwaliteit van de bloedvlekken op de hielprikkaart, onbetrouwbaar materiaal, wanneer de hielprik is verricht binnen 24 uur na bloedtransfusie en wanneer de hielprik is verricht binnen 48 uur na de geboorte. De herhaalde eerste hielprik moet altijd zo snel mogelijk worden afgenomen, bij voorkeur direct nadat DVP het verzoek daartoe heeft gedaan aan degene die de hielprik uitvoert.

Bij een niet-conclusieve uitslag wordt een tweede hielprik verricht. Ook de tweede hielprik moet zo snel mogelijk worden afgenomen, behalve bij AGS, waarbij het tijdstip van afname afhankelijk is van de zwangerschapsduur.

5.1.3 Communiceren uitslag en verwijzen

Bij een goede uitslag krijgen de ouders geen bericht. Het is de bedoeling om in de toekomst ouders altijd te informeren over de uitslag van de hielprik, dus ook wanneer de uitslag goed is. Hiervoor dient de goede informatie te worden ontwikkeld en moeten de ICT-systemen worden ingericht.

Bij een afwijkende uitslag neemt de medisch adviseur van DVP contact op met de huisarts, die vervolgens zorg draagt voor een doorverwijzing naar een academisch centrum (behalve voor CH; deze kinderen worden ook verwezen naar de algemene ziekenhuizen). In dit centrum wordt een definitieve diagnose gesteld en wordt gestart met de behandeling.

5.1.4 Diagnostiek en behandeling

In principe komen alle kinderen die zijn doorverwezen vanuit de screening in behandeling bij de academische centra (of bij CH de algemene ziekenhuizen). Bij een uitslag sikkelcelziekte wordt een kind voordat het vier weken oud is gezien door een kinderhematoloog in een academisch centrum. Bij een uitslag dragerschap sikkelcelziekte wordt eerst de huisarts en worden later ook de ouders geïnformeerd. De huisarts draagt zorg voor een voorlichtingsgesprek en eventueel nader onderzoek wanneer de ouders dit wensen in verband met een volgende zwangerschap. Als sprake is van een risicopaar wordt dit doorverwezen

naar een klinisch genetisch centrum. Bij een uitslag metabole ziekte wordt een kind zo spoedig mogelijk dezelfde dag gezien door een kinderarts metabole ziekten in het academisch centrum. Bij een afwijkende uitslag CF wordt een kind binnen één week via de huisarts verwezen naar een kinderlongarts van een CF-centrum.

5.2 Aandachtspunten primair proces in verband met uitbreiding hielprikscreening

In hoofdstuk 3, Resultaten vooronderzoeken en reflectie CvB, is geconstateerd dat de huidige inrichting primair proces op hoofdlijnen voldoet. Wel is sprake van een aantal belangrijke aandachtspunten. Deze betreffen het optimaliseren van de kwaliteit van de bloedvlekken op de hielprikkaarten, een onderzoek naar de mogelijkheden van een extra hielprik, noodzakelijke aanpassingen in de screeningslaboratoria, het gebruik van in-house testen, het sekse-specifiek screenen, het gebruik van *post-analytical tools*, doorlooptijden en prioritering laboratoriumtesten en het treffen van voorzieningen voor de pilotonderzoeken. Een deel van deze aandachtspunten heeft ook consequenties voor het kwaliteitsbeleid en deskundigheidsbevordering, communicatie en voorlichting, informatiehuishouding en monitoring en evaluatie. Daarnaast legt voorbereiding en implementatie van verschillende aanpassingen beslag op de veelal beperkte personele capaciteit van de betrokken organisaties.

5.2.1 *Optimaliseren kwaliteit van de bloedvlekken op de hielprikkaarten*

De voorgenomen uitbreiding van de neonatale hielprikscreening leidt ertoe dat meer bloed nodig is voor de uitvoering van het programma. Het huidige programma vereist voor de primaire testen zeven ponsjes en voor de vervolgtesten maximaal zes ponsjes. De uitbreiding van het programma leidt tot vier extra ponsjes voor de primaire testen en circa twee tot vier extra ponsjes voor de vervolgtesten.

In 2016 is met het oog op de uitbreiding van de hielprikscreening onderzoek gedaan naar de kwaliteit van de bloedvlekken op de hielprikkaarten. Op grond van dit onderzoek is geconstateerd dat de voorgenomen uitbreiding van de hielprikscreening zou kunnen leiden tot een toename van het aantal hielprikkaarten met onvoldoende materiaal en de noodzaak de hielprik te herhalen, van de huidige 1% naar enkele tientallen procenten¹².

Dit was aanleiding tot het inzetten van verbetermaatregelen. De verwachting is dat het huidige verbetertraject, waarbij wordt ingezet op deskundigheidsbevordering van de screeners, de kwaliteit van de bloedvlekken op de hielprikkaarten op een voldoende hoog niveau zal brengen om de uitbreiding mogelijk te maken. Mocht dit niet zo zijn, dan zullen aanvullende maatregelen genomen worden, zoals het uitbreiden van het aantal rondjes op de hielprikkaart dat gevuld moet worden, zodat meer bloed wordt afgenomen. Daarnaast wordt

¹² Indien de eerste hielprikkaart te weinig bloed bevat, kunnen niet alle voorgeschreven bepalingen gelijk worden uitgevoerd. Het laboratoriumprotocol IDS-PNB P015 beschrijft in volgorde van urgentie de uit te voeren testen bij onvoldoende bloed. Het is noodzakelijk dit protocol aan te passen bij de komende uitbreiding van de hielprikscreening.

onderzocht of het aantal duplo-bepalingen in het laboratorium kan worden verminderd.

5.2.2 *Eventuele extra hielprik op een later moment*

Voor CPT1, MPS I, MMA, PA en OCTN2 is voorgesteld bij een afwijkende uitslag van de primaire test een extra hielprik op een later moment te introduceren om de 2^e tier-test te optimaliseren. Indien uit de te verrichten onderzoeken blijkt dat dit meerwaarde heeft voor één of meer aandoeningen, kan dit naar verwachting relatief eenvoudig geïmplementeerd worden binnen het (uitgebreide) NHS-programma. Ook nu al worden opdrachten voor extra hielprikken gegeven en uitgevoerd, bijvoorbeeld bij niet-conclusieve uitslagen en onvoldoende kwaliteit van de bloedvlekken op de hielprikkaarten. Nagedacht moet worden hoe de ouders hierover geïnformeerd worden en met welke boodschap.

5.2.3 *Aanpassingen in screeningslaboratoria*

De uitbreiding van de hielprikscreening leidt tot het gebruik van nieuwe testen en de aanschaf van nieuwe apparatuur of een ander gebruik van bestaande apparatuur. Ook worden nieuwe eisen gesteld aan de inrichting van het laboratorium (zie hoofdstuk 4 SCID). Tabel 9 beschrijft de huidige apparatuur van de screeningslaboratoria beschikbaar voor de NHS.

Tabel 9: Huidige apparatuur screeningslaboratoria

| Huidige apparatuur screeningslaboratoria | Opmerkingen |
|--|---|
| MS/MS apparaat | De laboratoria zijn hiervoor elkaars back-up bij storingen en calamiteiten. |
| Genetische Screening Processor (GSP) | Twee per laboratorium nodig in verband met backup. |
| Automatisch Immunoassay systeem | Dit apparaat heeft dezelfde functie als de GSP. De laboratoria gebruiken dus een AI-systeem of een GSP-systeem. |
| High-performance liquid chromatography (HPLC)-apparaat | |
| Analyse-apparaat via Polymerase Chain Reaction (PCR) voor 35 CFTR mutaties en HPLC | De PCR voor de CFTR-mutaties vindt alleen plaats in de klinisch genetisch laboratoria in Tilburg, Zwolle en Amsterdam (VUmc). |

Uitbreiding van apparatuur is nodig voor onderstaande aandoeningen.

De test op MPS I vereist een andere kit dan thans gebruikte MS/MS-kit. Het gebruik van een andere kit maakt een extra run noodzakelijk en daarmee de aanschaf van een extra LC-MS/MS-apparaat in de vijf screeningslaboratoria. Ook moet de nieuwe kit worden aangeschaft.

Ook het testen op GAMT vraagt mogelijk om de aanschaf van extra LC-MS/MS-apparatuur (zie ook paragraaf 5.2.4).

Punt van aandacht bij de aanschaf van apparatuur is de (mogelijke) noodzaak om bij een aantal aandoeningen de 2^e tier-test op een LC-MS/MS-apparaat uit te voeren. Onderzocht moet worden of deze testen op de staande of nieuw voorziene LC-MS/MS-apparatuur kunnen worden uitgevoerd of dat ook hiervoor nieuwe apparatuur moet worden aangeschaft.

De geautomatiseerde TGAL-bepaling ten behoeve van het screenen op GALK kan uitgevoerd worden op in de laboratoria aanwezige GSP-apparatuur. Het ligt voor de hand te onderzoeken of deze geautomatiseerde bepaling de huidige handmatige 2^e tier TGAL-bepaling bij de screening op galactosemie kan vervangen. Dit vereist validatieonderzoek.

5.2.4 *Gebruik in-house testen*

Voor het opsporen van GAMT is op dit moment geen commerciële test beschikbaar. Wel is in het VUmc een test in gebruik die kan worden doorontwikkeld tot een in-house testmethode. In-house testen zijn testmethoden die niet commercieel verkrijgbaar zijn (meestal niet CE-gemarkeerd), maar door het laboratorium zelf zijn ontwikkeld. De kwaliteit wordt gegarandeerd door de accreditatie van het laboratorium. Alle vijf screeningslaboratoria zijn naar verwachting binnenkort ISO15189-gecertificeerd.

Voorgesteld wordt de GAMT-analyses te doen met de beschikbare in-house testmethode. Het gebruik van een in-house test is echter nieuw voor de bestaande screeningslaboratoria en vormt qua opschaling en kwaliteitsborging een uitdaging. Ook zou betrokkenheid van alle screeningslaboratoria de aanschaf betekenen van vijf extra LC-MS/MS-apparaten. Een optie is om een centraal laboratorium alle GAMT-analyses te laten doen met deze testmethode. Dit bespaart apparatuur, maar resulteert wel in een logistieke uitdaging die in kaart gebracht moet worden op haalbaarheid, tijdigheid en betrouwbaarheid¹³. Dit kan onderdeel vormen van het voorgestelde onderzoek naar GAMT-screening in hoofdstuk 3, paragraaf 3.7.

5.2.5 *Sekse-specifiek screenen*

Een bijzondere uitdaging voor het programma vormt het screenen van alleen jongens bij X-ALD. Idealiter worden meisjes niet getest op X-ALD, omdat de ziekte bij hen niet behandelbaar is. In de huidige situatie is de sekse van de te testen kinderen echter niet bekend op het moment dat de laboratoriumtesten worden ingezet. Alle kinderen worden immers op alle aandoeningen getest. Ook is niet duidelijk of het qua laboratoriumlogistiek haalbaar is jongens en meisjes op verschillende wijze te testen. Onderzoek hiernaar is nodig. Mogelijke scenario's inclusief voor- en nadelen, kosten, juridische (privacy) en ethische aspecten (onder andere kennis nemen van de mogelijkheid een onbehandelbare aandoening te hebben) zullen in beeld gebracht moeten worden. Te onderzoeken scenario's zijn in elk geval (1) het aangeven van het geslacht op de hielprikkaart en het vervolgens testen van alleen jongens op X-ALD en (2) het 'anoniem' testen van alle hielprikkaarten op X-ALD

¹³ Punt van aandacht hierbij is de nieuwe IVD-verordening die ook in-house testen aangaat.

en pas bij een afwijkende uitslag voor X-ALD de sekse van het kind vaststellen en dan alleen bij jongens de uitslag doorgeven. Gezien het voorgaande gaat het CvB er niet vanuit dat de door experts voorgestelde invoering in de periode 2018-2019 haalbaar is.

5.2.6 *Onderzoek mogelijkheden gebruik R4S en CLIR*

Een aantal expertgroepen en ook de programmacommissie neonatale hielprikscreening hebben geadviseerd om gebruik te maken van Region 4 Stork (R4S) en Collaborative Laboratory Integrated Reports (CLIR). De R4S en de CLIR zijn applicaties van een unieke database van analysegegevens van gezonde neonaten en neonaten met een klinisch bevestigde aandoening uit de internationaal vigerende hielprikprogramma's. De database is ondergebracht bij de Mayo Clinic in de Verenigde Staten. Het primaire doel van R4S en CLIR is het optimaliseren van de voorspellende waarde van met MS/MS-analyse verkregen individuele screeningsuitslagen.

Het primaire doel van R4S is om afkapgrenzen die zijn gebaseerd op gegevens van screeningsprogramma's vanuit de hele wereld voor alle neonatale screening MS/MS-analyten te beoordelen.

De CLIR-software, een tweede versie van R4S, gebruikt geavanceerde statistiek op basis van continue covariaat aangepaste percentielen. De CLIR-software maakt gebruik van de mate van overlap van markers met een ziekterange. Uniek voor deze software is dat ze geen gebruik maakt van afkapgrenzen, maar een risicoprofiel geeft voor een bepaalde ziekte.

Beide applicaties hebben potentieel om in het kader van de Nederlandse neonatale hielprikscreening gebruikt te worden, zowel om de prestaties van de bestaande screening te verbeteren als om in de expertgroepen gesignaleerde problematiek met de screening op nieuwe aandoeningen op te lossen.

Het gebruik van de R4S en CLIR post-analytical tools is in de Werkgroep Onderzoek Neonatale Hielprikscreening (WOHNS) besproken. De werkgroep heeft geadviseerd om onderzoek te doen naar de werking van de database met gegevens die op dit moment binnen de Nederlandse hielprikscreening verzameld worden.

Naast het zoeken van antwoorden op vragen over het mogelijke gebruik (belasting laboratoriummedewerkers, tijdig genereren uitslag etc.) en de effectiviteit van de R4S en CLIR post-analytical tools is het beantwoorden van vragen over doelmatigheid, continuïteit en verschillende juridische en ethische aspecten, waaronder de privacy, essentieel. Het CvB heeft inmiddels stappen gezet om deze vragen te laten beantwoorden.

5.2.7 *Doorlooptijden en prioritering laboratoriumtesten*

Omdat de urgentie van behandeling per aandoening kan verschillen, moeten per aandoening de doorlooptijden van de verschillende processtappen (testen, verwijzing naar zorg, etc.) worden vastgesteld. Dit geldt ook voor de prioritering van de verschillende testen bij onvoldoende kwaliteit van de bloedvlekken op de hielprikkaart.

5.2.8 *Voorzieningen pilotonderzoeken*

Gedurende de voorbereidings- en implementatiefase van de uitbreiding van de neonatale hielprikscreening zal een groot aantal pilotonderzoeken worden opgestart. Naast onderzoek met behulp van geanonimiseerde gegevens of hielprikkaarten is ook niet-anoniem onderzoek nodig. Dit soort onderzoek vereist toestemming van de ouders van de betreffende kinderen. De toestemming voor dergelijke onderzoeken wordt ingericht conform de procedure in het huidige programma.

5.3 **Conclusies**

De belangrijkste conclusies van dit hoofdstuk zijn:

- De huidige inrichting van het primair proces voldoet op hoofdlijnen. De voorbereiding en implementatie van verschillende aanpassingen legt echter een fors beslag op de veelal beperkte personele capaciteit van de betrokken organisaties.
- De kwaliteit van de bloedvlekken op de hielprikkaarten is met de ingezette verbetermaatregelen naar verwachting voldoende om de uitbreiding van de hielprikscreening mogelijk te maken.
- Voor het opsporen van GAMT wordt voorgesteld om gebruik te maken van een in-house test. Dit is voor de screeningslaboratoria qua opschaling en kwaliteitsborging een uitdaging.
- Het testen op MPS I en GAMT vereist de aanschaf van twee extra LC-MS/MS apparaten per screeningslaboratorium. Het inrichten van een centraal laboratorium voor het testen op GAMT maakt dat maar één LC-MS/MS extra per laboratorium nodig is, plus een extra apparaat bij één laboratorium (in totaal dus zes extra ten opzichte van de huidige situatie), en vergemakkelijkt de kwaliteitsborging, maar stelt de hielprikscreening voor een logistieke uitdaging.
- Het is niet uitgesloten dat voor het uitvoeren van een aantal 2^e tier-testen ook nog extra LC-MS/MS-apparatuur moet worden aangeschaft. Dit moet uitgezocht worden.
- Sekse-specifiek screening zoals voorgesteld voor X-ALD is niet zonder meer mogelijk binnen het huidige programma en vereist nog uitgebreid onderzoek en voorbereiding. Invoering in de periode 2018-2019 zoals voorgesteld in de vooronderzoeken is hierdoor waarschijnlijk niet haalbaar.
- Het gebruik van post-analytical tools kan het aantal foutpositieve testuitslagen terugdringen. Onderzoek moet aantonen of het gebruik van deze tools effectief, doelmatig en juridisch haalbaar is.
- De doorlooptijden van de verschillende processtappen moeten worden vastgesteld. Dit geldt ook voor de prioritering van laboratoriumtesten bij onvoldoende kwaliteit van de bloedvlekken op de hielprikkaart.

6 Organisatie, taken en verantwoordelijkheden

Een bevolkingsonderzoek verschilt fundamenteel van de curatieve zorg; er is namelijk geen sprake van een individuele hulpvraag waarop het bevolkingsonderzoek zich richt. Mede vanwege dit aspect hecht de overheid aan een hoge kwaliteit door middel van een programmatische aanpak, uniforme uitvoering en centrale sturing van het bevolkingsonderzoek. In het Nationaal Programma Bevolkingsonderzoek (NPB) is dit vormgegeven. De kenmerken van het NPB zijn in paragraaf 6.1 toegelicht.

Het Beleidskader Pre- en Neonatale Screeningen (<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2015-0183.pdf>) geeft een overzicht van de wettelijke en beleidsmatige kaders voor deze screeningen die tijdens de zwangerschap en kort na de geboorte preventief worden aangeboden. Het beleidskader beschrijft tevens hoe partijen samenwerken die betrokken zijn bij de voorbereiding van, besluitvorming over en uitvoering van de pre- en neonatale screeningen.

De organisatie, taken en verantwoordelijkheden in het programma neonatale hielprikscreening staan beschreven in het landelijke Draaiboek neonatale hielprikscreening (http://www.rivm.nl/Onderwerpen/H/Hielprik_voor_professionals/Draaiboek_neonatale_hielprikscreening). Dit hoofdstuk beschrijft op hoofdlijnen de verschillende te onderscheiden taken en verantwoordelijkheden en in hoeverre de uitbreiding van de hielprikscreening hiervoor consequenties heeft. In paragraaf 6.2 staan de kerntaken en verantwoordelijkheden van de diverse partijen die zijn betrokken bij het bevolkingsonderzoek neonatale hielprikscreening op hoofdlijnen beschreven. In paragraaf 6.3 wordt dit vervolgens per onderdeel van de keten uitgebreid beschreven.

6.1 Het Nationaal Programma Bevolkingsonderzoek

Het NPB bestaat uit de, door het Rijk gefinancierde en door het CvB aangestuurde, landelijke bevolkingsonderzoeken. Met deze bevolkingsonderzoeken worden risico's opgespoord met als doel de volksgezondheid te bevorderen.

Het NPB bestaat uit de volgende bevolkingsonderzoeken en screeningen:

- bevolkingsonderzoeken borstkanker, baarmoederhalskanker en darmkanker;
- neonatale hielprikscreening en neonatale gehoorscreening;
- prenatale screening op infectieziekten en erytrocytenimmunisatie.

Het NPB leidt tot gezondheidswinst doordat ziekten in een vroegtijdig stadium opgespoord en vervolgens behandeld kunnen worden.

Het CvB regisseert namens de minister de uitvoering van de bevolkingsonderzoeken voor burgers met als uitgangspunt de publieke waarden kwaliteit, bereikbaarheid en betaalbaarheid. Dat betekent dat,

hoe verschillend de landelijke programma's onderling ook zijn, telkens dezelfde uitgangspunten voor alle programma's worden gebruikt.

De publieke waarde **kwaliteit**:

- De programma's zijn effectief
De programma's zijn effectief in termen van de gehanteerde screeningstest (test-karakteristieken), de deelname van de doelgroep en de bijdrage aan gezondheidswinst en/of het bieden van handelingsopties.
- De programma's zijn vraaggericht
De programma's houden rekening met de wensen en behoeften van de doelgroep.
- De programma's zijn veilig en landelijk uniform
De programma's worden veilig, verantwoord en landelijk uniform uitgevoerd. De voordelen van het programma wegen voor de doelgroep op tegen de mogelijke nadelen. De continuïteit van het programma is gegarandeerd.
- De programma's zijn innovatief
De beschikbare kennis en ervaring van betrokken partijen wordt structureel ingezet om de programma's blijvend te verbeteren. Relevante innovaties in (screenings)methoden, diagnostiek en behandeling worden tijdig gesignaleerd. Mogelijke consequenties voor de programma's worden besproken met het ministerie van VWS, ZonMw, GR en andere relevante partijen.

De publieke waarde **bereikbaarheid**:

- De programma's zijn toegankelijk
De programma's worden zodanig georganiseerd dat de doelgroep zo min mogelijk belemmeringen ervaart om deel te nemen.
- De programma's garanderen de tijdige uitvoering van de benodigde activiteiten
De doelgroep wordt tijdig uitgenodigd om deel te nemen aan het programma. De doorlooptijden in het programma zijn acceptabel inclusief die naar diagnostiek en behandeling.
- Deelname aan de programma's is een vrije keuze
Deelname aan de programma's is vrijwillig. In het geval van de hielprik kiezen ouders namens hun kind. De voorlichting aan het algemene publiek en de doelgroep is actueel, objectief en evenwichtig en faciliteert het maken van een goed geïnformeerde keuze. Evenwichtige voorlichting gaat in op zowel de voor- als nadelen van het programma.

De waarde **betaalbaarheid**:

- De kosten van de programma's zijn inzichtelijk
De kosten van de programma's zijn inzichtelijk, zodat de overheid het gebruik van de ingezette publieke middelen kan afwegen tegen het gebruik voor andere taken van de overheid.
- De programma's zijn doelmatig

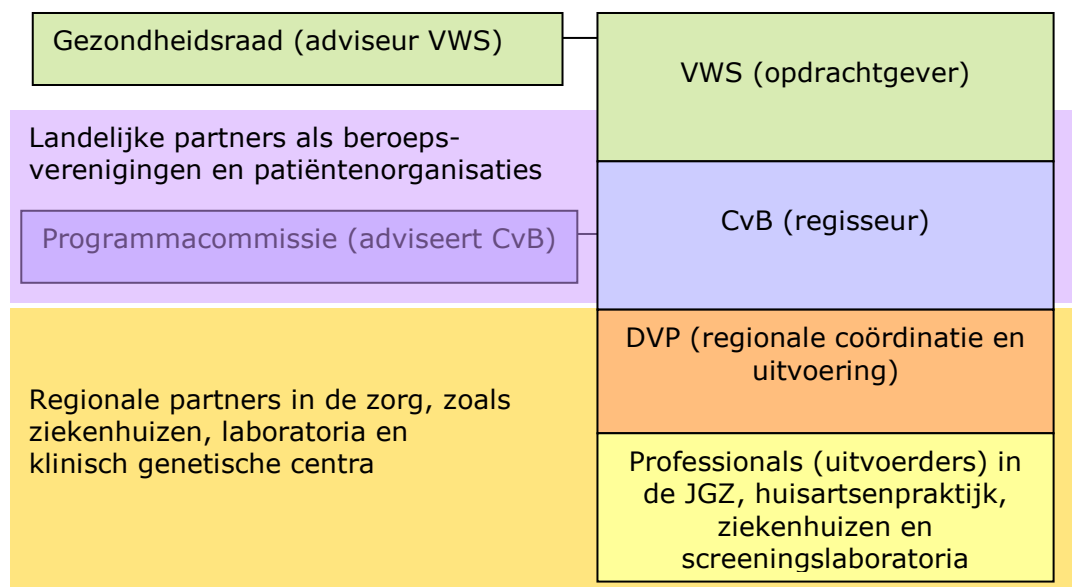
De uitvoering van de programma's vindt plaats tegen zo laag mogelijke kosten in relatie tot de vereiste kwaliteit en bereikbaarheid. Ook zijn de programma's kosteneffectief.

6.2 Verdeling taken en verantwoordelijkheden op hoofdlijnen

Voor de neonatale hielprikscreening geldt op hoofdlijnen de volgende taakverdeling:

1. Opdracht en financiering neonatale hielprikscreening door het ministerie van VWS.
2. Landelijke regie op het bevolkingsonderzoek NHS door het CvB.
3. Adviseren aan het CvB over het bevolkingsonderzoek NHS, door de programmacommissie NHS.
4. Vertegenwoordigen van de belangen van burgers en patiënten via patiënten-/consumentenorganisaties.
5. Regionale coördinatie van uitvoering en kwaliteitsborging van het bevolkingsonderzoek NHS door DVP.
6. Uitvoering van het bevolkingsonderzoek NHS door professionals. Bij NHS betreft dit onder andere JGZ-medewerkers, ziekenhuismedewerkers, huisartsen, verloskundig zorgverleners. Voor de screeningslaboratoria betreft dit klinisch chemici en analisten.
7. Uitvoering van activiteiten in de zorg bij afwijkende uitslagen door professionals. Bij NHS betreft dit met name de medisch adviseurs van DVP, huisartsen, kinderartsen en klinisch genetici.
8. Landelijke monitoring van het programma door een onafhankelijke, externe partij.

In Figuur 2 zijn de partijen en de relaties tussen de betrokken partijen schematisch weergegeven. Hierna wordt deze taakverdeling verder toegelicht.



Figuur 2: Schematische weergave van de relatie tussen de partijen die zijn betrokken bij het bevolkingsonderzoek NHS en de zorg. Het CvB laat zich adviseren door de programmacommissie en opereert in een netwerk met landelijke partners, zoals beroepsverenigingen en patiëntorganisaties. DVP en professionals opereren in een netwerk met regionale partners, zoals ziekenhuizen en laboratoria.

Ministerie van VWS

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) is politiek verantwoordelijk voor de NHS en stelt het beleid met betrekking tot de NHS vast. Daarnaast stelt het ministerie het CvB in staat om landelijke regie te voeren.

GR

De GR is een onafhankelijk wetenschappelijk adviesorgaan. Volgens de Gezondheidswet heeft de raad als taak om ministers en parlement te adviseren op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids- (zorg)onderzoek. Ministers vragen de GR om advies, waarmee beleidsbeslissingen onderbouwd kunnen worden. Daarnaast heeft de GR een signalerende functie en kan ook ongevraagd advies uitbrengen.

CvB

Sinds 1 januari 2006 heeft de minister van VWS de landelijke aansturing en begeleiding van programmatische preventieprogramma's opgedragen aan het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Voor deze taak heeft het RIVM in 2006 het CvB opgericht. Het CvB vormt de verbindende schakel tussen beleid en praktijk. Het CvB stuurt in opdracht van het ministerie van VWS de uitvoering van de pre- en neonatale screeningen aan en voert de regie op de uitvoering, waarbij wettelijke en beleidskaders, de publieke waarden, en aansluiting op de reguliere zorg, worden gewaarborgd.

De taken bestaan uit:

- financiering van de uitvoering van het programma;
- kwaliteitsborging en deskundigheidsbevordering;
- landelijke monitoring en evaluatie;
- adequaat ingerichte infrastructuur (inclusief de informatiehuishouding);
- ontwikkeling landelijke communicatiematerialen;
- signalering van innovaties aan VWS;
- afstemming met IGZ in geval van calamiteiten.

Bij een uitbreiding van de NHS wordt de reikwijdte van de taken zoals hierboven genoemd groter, omdat het aantal aandoeningen waarop gescreend wordt, groter wordt.

Programmacommissie NHS

Voor de NHS is een programmacommissie ingericht.

De programmacommissie NHS adviseert het CvB over de uitvoering van de NHS en de aansluiting op de zorg. Aandachtspunten hierbij zijn bijvoorbeeld landelijke kwaliteitseisen, communicatie met burgers en professionals, informatiehuishouding, verbeteringen, innovaties en monitoring en evaluatie van het programma.

De programmacommissie NHS wordt voorgezeten door een onafhankelijke voorzitter en bestaat uit vertegenwoordigers uit kringen van betrokken beroepsgroepen, patiëntenorganisaties en andere betrokken partijen. Deelname is op basis van deskundigheid, zonder last of ruggespraak. Een brede vertegenwoordiging van kennis en ervaring vanuit het betrokken veld ondersteunt het CvB op deze wijze bij zijn regierol voor het NHS-programma.

Bij een uitbreiding van de NHS met nieuwe aandoeningen zal bekeken worden of nieuwe vertegenwoordigers (van nog niet betrokken partijen) aan de programmacommissie moeten worden toegevoegd.

DVP

DVP is verantwoordelijk voor de regionale coördinatie en uitvoering volgens de daartoe gestelde landelijke kaders. DVP is verantwoordelijk voor een kwalitatief goed georganiseerde en doelmatige uitvoering. Dit gebeurt vanuit de drie regiokantoren. Zij zijn ook verantwoordelijk voor de kwaliteit, kwaliteitsborging, monitoring en evaluatie van de activiteiten van het primaire proces op regionaal niveau.

Een aantal activiteiten in het primaire proces voert DVP zelf uit. Daarnaast besteedt DVP de uitvoering van bepaalde activiteiten uit aan andere partijen, bijvoorbeeld de JGZ en screeningslaboratoria. DVP heeft daartoe samenwerkingsovereenkomsten/contracten met deze uitvoerders van het bevolkingsonderzoek NHS en financiert hen. DVP stelt aan deze partijen eisen om de kwaliteit, gegevenslevering en kwaliteitsborging te garanderen. Verder biedt DVP de professionals die zijn betrokken bij het bevolkingsonderzoek deskundigheidsbevordering aan.

DVP draagt zorg voor een goede aansluiting van het bevolkingsonderzoek NHS op de zorg in de regio. Mede hiervoor onderhouden de DVP-regiokantoren een netwerk met relevante partijen, zoals ziekenhuizen en laboratoria in hun regio.

De medisch adviseurs werken in opdracht van DVP voor de NHS.

Bij een uitbreiding van de NHS wordt de reikwijdte van de taken van DVP en van de medisch adviseurs in het NHS-programma groter, omdat het aantal aandoeningen groter wordt.

Referentielaboratorium

In opdracht van het CvB vervult RIVM-IDS de referentiefunctie ten behoeve van de neonatale hieprikscreening. Het screeningsonderzoek vindt plaats in vijf door het RIVM gecontracteerde laboratoria. Het doel van de referentiefunctie is het borgen van een uniforme kwaliteit van het screeningsonderzoek in deze laboratoria. Het CvB maakt jaarlijks afspraken met IDS over de nadere invulling van deze referentiefunctie. In een dienstverleningsovereenkomst (DVO) worden de activiteiten en producten jaarlijks beschreven.

Bij een uitbreiding van de NHS wordt de reikwijdte van de taken van het referentielaboratorium ten behoeve van het NHS-programma groter ten aanzien van het borgen van de kwaliteit van de laboratoriumtechnieken in het NHS-programma. In de verschillende benodigde validatieonderzoeken en de pilotonderzoeken wordt ook een groot beroep gedaan op de capaciteit en de expertise van het referentielaboratorium.

De screeningslaboratoria

De kerntaken van de vijf huidige screeningslaboratoria zijn:

1. Beoordelen van de kwaliteit van het ingezonden hielprikmateriaal.
2. Het verrichten van het screeningsonderzoek volgens de landelijk afgesproken protocollen.
3. Het mede bewaken van niet-conclusieve en afwijkende uitslagen.

De screeningslaboratoria werken conform de kwaliteitseisen zoals genoemd in het contract met het RIVM. IDS houdt als referentielaboratorium toezicht op de kwaliteit en voert de landelijke coördinatie van de screeningslaboratoria uit.

Patiënten-/consumentenorganisaties

De patiëntenorganisaties VKS (Vereniging Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten) en de VSOP (Vereniging Samenwerkende Ouderen en Patiëntenorganisaties) behartigen de belangen van hun cliënten met zeldzame en genetische aandoeningen. Zij zijn beide vertegenwoordigd in de programmacommissie. De Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS) is vertegenwoordigd in de Adviescommissie neonatale hielprikscreening voor Cystic Fibrosis (ANS-CF).

De uitbreiding van de hielprik raakt aan de patiëntenorganisaties betrokken bij de VKS en de VSOP. Er zal bekeken moeten worden in hoeverre uitbreiding van de hielprik nieuwe patiëntenorganisaties betrokken moeten worden vanwege hun kennis en expertise ten aanzien van de nieuw toe te voegen aandoeningen.

Andere betrokkenen bij de uitvoering van de screening

Bij de uitvoering van het bevolkingsonderzoek NHS en de aansluitende zorg zijn verschillende professionals en organisaties betrokken (zoals verloskundig zorgverleners, screeningslaboratoria, specialistische laboratoria, ziekenhuizen). Zij werken samen conform het draaiboek neonatale hielprikscreening. Zij zijn zelf verantwoordelijk voor voldoende deskundigheid en een kwalitatief verantwoorde uitvoering van hun werkzaamheden. De professionals houden zich hierbij aan de landelijk vastgestelde eisen die in het kader van de NHS zijn opgesteld en aan de geldende richtlijnen. Naast het CvB en de uitvoeringsorganisaties dragen de beroepsverenigingen alsook de professionals verantwoordelijkheid voor een goed functionerende keten.

Monitoring en evaluatie

De regionale monitoring van het programma wordt uitgevoerd door DVP conform de minimale gegevensset en landelijke indicatorenset zoals vastgesteld in het programma.

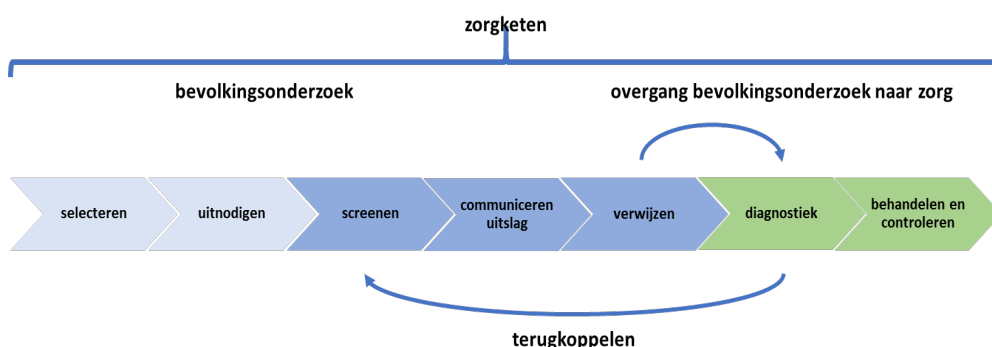
De landelijke monitoring van het programma wordt jaarlijks uitgevoerd volgens een vastgesteld rapportagestramien door een onafhankelijke, externe partij.

Landelijke evaluatie is een meer incidentele activiteit, en vindt veelal in een cyclus van twee tot vijf jaar plaats.

6.3 Verantwoordelijkheden per activiteit in de keten

De onderdelen van de hele keten van voorlichting tot en met de behandeling en follow-up moeten goed op elkaar aansluiten. In elk bevolkingsonderzoek vindt op enig moment de overgang plaats van screening naar nadere diagnostiek en behandeling. Bij het bevolkingsonderzoek NHS zal voor die kinderen bij wie een afwijkende uitslag (of dragerschap) is gevonden, nadere diagnostiek plaatsvinden binnen de reguliere zorg. Deze verwijzing inclusief het doorgeven van gegevens moet zorgvuldig plaatsvinden en is iets waarvoor partijen binnen de screening en binnen de zorg afspraken hebben gemaakt die zijn vastgelegd in het draaiboek.

In Figuur 3 zijn de activiteiten van de gehele keten aangegeven en ook waar de overgang in de keten bij het bevolkingsonderzoek NHS naar de zorg is gelegd. Per onderdeel van de keten word(t)(en) de betrokken partij(en) inclusief de taken en verantwoordelijkheden toegelicht. Daar waar taken en verantwoordelijkheden veranderen door de uitbreiding, wordt dit per onderdeel toegelicht.



Figuur 3: Een schematische weergave van de activiteiten in de gehele keten voor het bevolkingsonderzoek NHS, inclusief overgang naar de zorg.

Bij de uitbreiding van de NHS kan het nodig zijn nieuwe professionals of organisaties te betrekken bij het programma en aanvullende eisen te stellen door middel van het landelijk draaiboek.

Selectie en uitnodiging

Verloskundig zorgverleners zijn verantwoordelijk voor de voorlichting en *informed consent* in de NHS. Zie voor verdere toelichting hoofdstuk 8.

Ook de afdeling Burgerzaken van een gemeente is verantwoordelijk voor het nogmaals overhandigen van de voorlichtingsfolder bij de aangifte van geboorte.

De ouders zijn verantwoordelijk voor de geboorteaangifte van hun kind binnen de daarvoor gestelde termijn. Na de geboorteaangifte door de ouders, ontvangen de DVP-regiokantoren via de gemeentelijke basisadministratie de gegevens van het kind.

De DVP-regiokantoren zijn verantwoordelijk voor het geven van de opdracht aan de gecontracteerde Jeugdgezondheidszorgorganisatie

(JGZ) tot uitvoering van de hielprik. De JGZ-organisatie maakt vervolgens telefonisch een afspraak met de ouders.

DVP is verantwoordelijk voor de selectie, opdrachtverstrekking, coördinatie en bewaking van de uitvoering van de neonatale hieprikscreening, en draagt er zorg voor dat dit conform de landelijke kaders op een landelijk uniforme wijze wordt uitgevoerd. De uitbreiding van de hieprikscreening heeft consequenties voor de taken van DVP ten aanzien van de coördinatie en bewaking van de nieuw toe te voegen aandoeningen.

Screening

De ouders zijn verantwoordelijk voor het geven van toestemming voor de uitvoering van de hieprikscreening en voor het besluit wel of geen informatie te ontvangen betreffende dragerschap van het kind op sikkelcelziekte (*informed consent*). Zoals in paragraaf 6.1 is aangegeven, maken in de hieprikscreening de ouders een keuze in het belang van hun kind.

Bij uitbreiding van de hieprikscreening met een nieuwe aandoening dienen ouders hierover geïnformeerd te worden. Bij deelname aan een pilotonderzoek voor een nieuwe aandoening moeten ouders hier apart over geïnformeerd worden en dient ook door de ouders apart *informed consent* gegeven te worden voor deelname aan het pilotonderzoek.

De screeners van JGZ-organisaties zijn verantwoordelijk voor de bloedafname voor de hielprik. In twee provincies (Gelderland en Zuid-Holland) wordt de hielprik (gedeeltelijk) uitgevoerd door verloskundigen, onder verantwoordelijkheid van de JGZ. Ligt een kind tijdens de afnameperiode in het ziekenhuis, dan wordt de hielprik daar uitgevoerd door een medewerker van het ziekenhuis.

De screeners zijn verantwoordelijk voor voldoende kennis en deskundigheid, de voorlichting en bejegening, kwalitatief goed afgenomen monsters, het volledig invullen van gegevens en het versturen van de hieprikkartaal naar het betreffende screeningslaboratorium. De toevoeging van nieuwe aandoeningen aan de screening heeft consequenties voor de informatie die screeners geven aan de ouders en voor het *informed consent*. Het kan ook consequenties hebben voor het invullen van de gegevens op de hieprikkartaal, maar dit moet per aandoening verder uitgewerkt worden. Ook het starten van een pilotonderzoek heeft consequenties voor de taken van de screeners in de desbetreffende regio ten aanzien van de informatie aan ouders, *informed consent* en mogelijk de registratie van gegevens op de hieprikkartaal. Voor meer informatie zie hoofdstuk 8, Communicatie en voorlichting.

Vijf screeningslaboratoria zijn verantwoordelijk voor de analyse van het hieprikbloed. Het RIVM (IDS) fungeert tevens als referentielaboratorium.

De analyse, beoordeling en de daarbij behorende kwaliteitsborging en registratie van gegevens vinden plaats conform de richtlijnen en landelijke eisen. Dit is onder andere vastgelegd in contracten tussen screeningslaboratoria en de uitvoeringsorganisatie. Ook werken de laboratoria actief mee met de andere activiteiten die in het kader van kwaliteit en kwaliteitsborging worden ingezet. Dit betreft

onder andere rondzendingen, visitaties en deskundigheidsbevordering. De screeningslaboratoria zijn zelf verantwoordelijk voor deskundig personeel.

De laboratoria verzenden digitaal naar het betreffende DVP-regiokantoor de hielprikuitslag ten behoeve van verdere afhandeling door DVP.

Bij het toevoegen van een nieuwe aandoening heeft dit consequenties voor de taken ten aanzien van analyse en beoordeling van het bloed en de daarbij behorende kwaliteitsborging en registratie en doorgifte van gegevens. Ook deelname van een screeningslaboratorium aan een validatieonderzoek of pilotonderzoek naar een nieuwe aandoening vraagt extra capaciteit en expertise. Verder kan toevoeging van een aandoening consequenties hebben voor de inrichting van de laboratoriumfunctie, bijvoorbeeld wanneer een nieuwe laboratoriumfaciliteit nodig is, zoals bij de screening op SCID, of wanneer een analyse moet plaatsvinden in een gespecialiseerd laboratorium, anders dan een van de vijf screeningslaboratoria.

Communiceren van de uitslag en verwijzen

De DVP-regiokantoren zijn verantwoordelijk voor het communiceren van de afwijkende uitslag of de niet-conclusieve uitslag van het onderzoek, via de medisch adviseur, aan de ouders. Zij dragen er zorg voor dat dit op een landelijk uniforme manier gebeurt.

Bij een goede (negatieve) uitslag krijgen de ouders geen bericht. Het is de bedoeling om in de toekomst ouders altijd te informeren over de uitslag van de hielprik, dus ook wanneer de uitslag goed is.

Bij een afwijkende uitslag neemt de medisch adviseur van het DVP-regiokantoor contact op met de huisarts, die vervolgens zorg draagt voor een doorverwijzing naar een academisch centrum (behalve voor CH; deze kinderen worden ook verwezen naar de algemene ziekenhuizen).

Het DVP-regiokantoor is verantwoordelijk voor het beantwoorden van vragen die betrekking hebben op het bevolkingsonderzoek, mogelijke uitslagen en (algemene) informatie over de neonatale hielprikscreening.

Het toevoegen van een nieuwe aandoening aan de hielprikscreening heeft consequenties voor het communiceren van de afwijkende uitslag van het onderzoek aan de ouders, huisarts en kinderarts en het ontwikkelen van de daarbij benodigde materialen (uitslagbrieven etc.). Dit geldt ook voor een DVP-regiokantoor dat betrokken is bij een pilotonderzoek voor een van de nieuwe aandoeningen.

Diagnostiek en behandeling

In principe wordt bij alle kinderen die zijn doorverwezen vanuit de screening vervolgonderzoek gedaan in de academische centra (of in het geval van CH bij de algemene ziekenhuizen). In deze centra wordt een definitieve diagnose gesteld en wordt zo nodig gestart met de behandeling. De ANS-en vanuit de NVK zijn verantwoordelijk voor de afspraken ten aanzien van diagnostiek en behandeling van kinderen verwezen met een afwijkende uitslag uit de hielprikscreening. De (gespecialiseerd) kinderarts is verantwoordelijk voor de opvang van kind en ouders volgens de landelijk vastgestelde verwijstermijnen en het

verrichten van diagnostiek en behandeling volgens NVK-richtlijnen en protocollen. De (gespecialiseerd) kinderarts registreert de resultaten van de diagnostiek in NEORAH en DDRMD (voor de metabole ziekten). Zo kan terugkoppeling van deze informatie plaatsvinden aan de screeningslaboratoria ten behoeve van de kwaliteitsborging van de screening.

Bij een uitslag dragerschap sikkelcelziekte worden de ouders verwezen naar de huisarts.

Het toevoegen van een nieuwe aandoening heeft consequenties voor de inrichting en uitvoering van de diagnostiek en zorg van die desbetreffende aandoening en de gewenste registratie van gegevens ten behoeve van kwaliteitsborging, monitoring en evaluatie. Er is voldoende capaciteit nodig in de gespecialiseerde zorg om de benodigde expertise in te kunnen brengen voor het ontwikkelen van een follow-up protocol, het doen van validatieonderzoek en het nadenken over evaluatie van de screening. Dit geldt ook in het geval van een pilotonderzoek naar een nieuwe aandoening. Soms is het nodig nieuwe experts te betrekken bij het screeningsprogramma. Dit is in ieder geval nodig bij screening op SCID, X-ALD en GAMT.

6.4 Conclusie

De belangrijkste conclusie van dit hoofdstuk is:
Voor bijna alle betrokken organisaties bij de hielprikscreening en hun taken heeft het toevoegen van een nieuwe aandoening, dan wel het starten van een pilotonderzoek naar een nieuwe aandoening, behoorlijke consequenties voor de taken. De grootste consequenties lijken te liggen bij het referentielaboratorium, de screeningslaboratoria, de uitvoeringsorganisatie DVP, de regievoerder CvB en de diagnostiek en zorg.

7 Kwaliteitsbeleid

Bevolkingsonderzoek dat de overheid aanbiedt, moet van hoge kwaliteit zijn en moet goed toegankelijk en betaalbaar zijn. We spreken ook wel van de publieke waarden van de bevolkingsonderzoeken (zie ook hoofdstuk 6). Binnen de genoemde publieke waarden kunnen verschillende aspecten worden onderscheiden. Onder de publieke waarde kwaliteit vallen de aspecten effectiviteit, vraaggerichtheid, veiligheid, landelijke uniformiteit en innovativiteit. De publieke waarden en aspecten zijn van toepassing op lokaal niveau (individuele uitvoerders en/of zorginstellingen), regionaal niveau en landelijk of programmaniveau.

Een goed kwaliteitsbeleid van het bevolkingsonderzoek is nodig om de publieke waarden te garanderen. Dit vereist het volgende:

- de juiste instrumenten zijn ingezet om uitvoering van het kwaliteitsbeleid vorm te geven (paragraaf 7.1);
- de noodzakelijke landelijke kwaliteitseisen zijn vastgesteld en uitgewerkt in richtlijnen en werkwijzen (paragraaf 7.2);
- taken en verantwoordelijkheden van de betrokken partijen ten aanzien van kwaliteit zijn vastgesteld en belegd (hoofdstuk 6);
- kwaliteitsborging is ingericht (paragraaf 7.3);
- de inrichting van deskundigheidsbevordering (paragraaf 7.4);
- monitoring, evaluatie en verbetering vindt plaats (hoofdstuk 10);
- de informatiehuishouding (informatievastlegging, uitwisseling en beschikbaarheid) is op orde (hoofdstuk 9).

7.1 De instrumenten

Bij het bevolkingsonderzoek zijn diverse instrumenten (vaak formele documenten) beschikbaar die partijen gebruiken om de eisen, taken en verantwoordelijkheden vast te leggen en te reguleren. In deze paragraaf vindt per partij een toelichting plaats over de gehanteerde instrumenten. In 4 is dit schematisch toegelicht.

7.1.1 *Wet- en regelgeving*

Tot 2015 had de hieprikscreening een wettelijke basis in de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten (AWBZ). Met de vervanging van de AWBZ door de Wet langdurige zorg, is via die wet in de Wet publieke gezondheid artikel 4a ingevoegd. Daarin staat geregeld wat voorheen in artikel 17 van het Besluit zorgaanspraken AWBZ stond. Artikel 17 regelde dat de minister zorg diende te dragen voor het onderzoek bij pasgeborenen naar bij ministeriële regeling aan te wijzen ernstige zeldzame ziekten. Artikel 4a betreft een tijdelijke regeling tot 1 januari 2018 in afwachting van de keuze voor een definitieve regeling. Met dat artikel is de financiering van de hieprikscreening met ingang van 1 januari 2015 overgebracht naar de Rijksbegroting.

De uitvoering van het bevolkingsonderzoek NHS is geregeld in het Besluit ex artikel 3, onderdeel a, van de Wet op het RIVM. In dit besluit is vastgelegd dat het RIVM namens de minister van VWS de taak heeft betreffende de landelijke aansturing en begeleiding van programmatische preventieprogramma's inclusief de neonatale hieprikscreening.

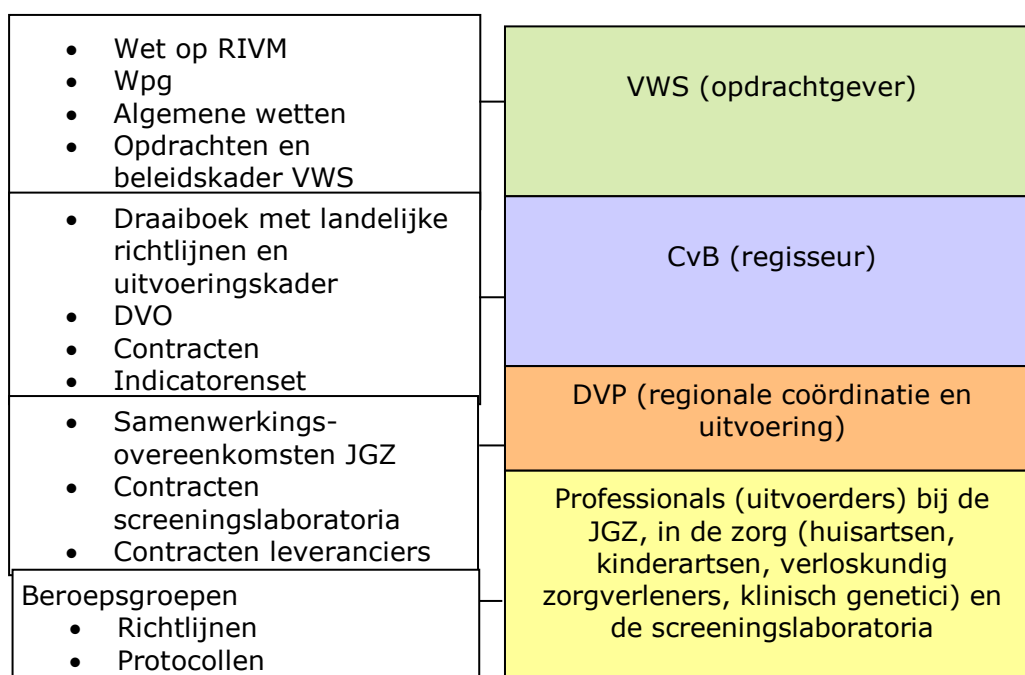
In het besluit zijn ook de taken van de uitvoeringsorganisaties – de RIVM-regiokantoren van de afdeling DVP – vastgelegd.

Alle voor de gezondheidszorg geldende wetten, zoals de WGBO, de Wet BIG, de Wkkgz en de WBP zijn van toepassing op de neonatale hielprikscreening.

De uitvoering van de hielprik is conform de Wet BIG een voorbehouden handeling, die door niet-zelfstandig bevoegden alleen in opdracht en onder voorwaarden mag worden uitgevoerd. De medisch adviseurs fungeren als opdrachtgever voor de uitvoering van de hielprik. Betrokkenen bij de uitvoering van de neonatale hielprikscreening, moeten voldoen aan de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz).

Een goede aansluiting op de zorg is voor het bevolkingsonderzoek NHS zeer belangrijk. Op het functioneren van de ziekenhuizen en de laboratoria zijn de Wkkgz en de Wet BIG van toepassing. Voor de criteria voor verantwoorde zorg verlaat de Wkkgz zich sterk op 'veldnormen', met andere woorden: protocollen, richtlijnen, en kwaliteitsvoorwaarden die de professionele standaard met betrekking tot verantwoorde zorg bepalen. De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) sluit bij haar toezicht aan op de veldnormen van de professionals, al kan deze bij het ontbreken van deze ook zelf de kaders bepalen waaraan in ieder geval moet zijn voldaan.

De patiënt in de zin van de WGBO heeft recht op zorg volgens de professionele standaard, dus overeenkomstig de hiervóór genoemde 'veldnormen'. In het geval van de hielprikscreening komt een behandelingsovereenkomst tot stand tussen het RIVM en de ouders van het kind. Het RIVM geeft opdracht voor het afnemen van de hielprik; de JGZ-organisatie zal volgens de professionele standaard moeten handelen.



Figuur 4: Schematische toelichting van de verschillende instrumenten die partijen gebruiken om taken of verantwoordelijkheden vast te leggen en te reguleren.

7.1.2 *Landelijke kaders*

Het CvB is de regisseur van de door de overheid aangeboden neonatale hielpriksscreening en verzorgt de afstemming tussen de betrokken partijen in het beleid- en uitvoeringsveld. De opdrachten die het ministerie van VWS jaarlijks aan het RIVM geeft, bepalen de kaders en randvoorwaarden voor de regie en de uitvoering van het bevolkingsonderzoek. Het bevolkingsonderzoek moet effectief, doelmatig, betrouwbaar en landelijk uniform worden uitgevoerd en moet aansluiten op de zorg.

De kaders waarbinnen de regionale coördinatie en de uitvoering van het programma plaatsvinden, worden vanaf 1 januari 2009 tussen CvB en DVP vastgelegd. Deze kaders hebben betrekking op de effectiviteit, doelmatigheid, kwaliteit en landelijke uniformiteit van het bevolkingsonderzoek en de financiële randvoorwaarden.

De landelijke kwaliteitseisen, de indicatorenset (toegelicht in paragraaf 10.4) en de kaders van de neonatale hielpriksscreening zullen door het CvB aangepast worden en, na advisering door de programmacommissie, worden vastgesteld.

De landelijke kwaliteitseisen zijn opgenomen in het draaiboek neonatale hielpriksscreening en zullen moeten worden aangepast. Het draaiboek neonatale hielpriksscreening beschrijft wat nodig is om de neonatale hielpriksscreening effectief en binnen kwalitatieve kaders te laten verlopen. Het is de landelijke standaard voor alle partijen die betrokken zijn bij de uitvoering van het neonatale gehoorscreeningsprogramma. Het draaiboek is bindend voor alle professionals die betrokken zijn bij de neonatale hielpriksscreening. Het gaat om een keten van samenwerkingspartners waarbij het van groot belang is dat ieder zich bewust is van zijn aandeel in de keten van screening. De taken en verantwoordelijkheden van de betrokken partijen staan in het draaiboek beschreven.

In nauwe afstemming met de relevante ketenpartijen vindt de ontwikkeling en actualisatie van het landelijk draaiboek en de indicatorenset plaats.

7.1.3 *Contracten en samenwerkingsovereenkomsten*

DVP heeft een contract met de vijf screeningslaboratoria die de analyses uitvoeren. Het contract beschrijft de taken en verantwoordelijkheden, de kwaliteitseisen en richtlijnen ten aanzien van de analyses van de bloedmonsters.

De uitvoeringsorganisatie DVP heeft samenwerkingsovereenkomsten met de JGZ-organisaties die verantwoordelijk zijn voor de uitvoering van de hielpriksscreening. In deze samenwerkingsovereenkomst staan de kwaliteitseisen beschreven waar de uitvoering van de neonatale hielpriksscreening aan moet voldoen. Dit geldt ook voor de gewenste kwaliteitsborging, deskundigheid, gegevensvastlegging en gegevensuitwisseling. DVP financiert de uitvoering van de hielpriksscreening door de JGZ-organisaties. Het CvB sluit met DVP een jaarlijkse DVO waarin afspraken worden gemaakt over de te leveren prestaties in dat jaar.

7.1.4 *Richtlijnen*

De NVK, NVOG, VKGN, NVKC, VKGL, KNOV en het NHG ontwikkelen en onderhouden richtlijnen waarin de professionele standaard en verantwoorde zorg staan beschreven. Delen van deze richtlijnen zijn van toepassing op de zorg voor pasgeborenen of de neonatale hielprikscreening.

7.2 **De kwaliteitseisen**

In het bevolkingsonderzoek zijn landelijke kwaliteitseisen op de verschillende domeinen van toepassing.

De in het hielprikprogramma vastgestelde indicatorenset maakt onderdeel uit van de landelijke kwaliteitseisen in het programma.

In het draaiboek neonatale hielprikscreening is de gewenste uitvoering van de hielprikscreening beschreven.

In het primair proces gelden de bestaande kwaliteitseisen die van belang zijn bij de uitvoering van de hielprikscreening. Al deze eisen zijn opgenomen in het draaiboek neonatale hielprikscreening.

De kwaliteitseisen hebben betrekking op de selectie en uitnodiging, de opleiding en (bij)scholing van de screener, de afname van de hielprik, de screeningslaboratoria, het communiceren van de uitslag en de verwijzing, en diagnostiek en behandeling.

Verder gelden kwaliteitseisen voor de JGZ-organisaties ten aanzien van de neonatale hielprikscreening, en voor DVP.

7.3 **Kwaliteitsborging**

Bevolkingsonderzoek vereist een goede organisatie van de kwaliteitsborging, zodat kwalitatief verantwoorde en duurzame uitvoering van het bevolkingsonderzoek is gegarandeerd. In deze paragraaf worden de gehanteerde uitgangspunten bij kwaliteitsborging besproken.

Uitgangspunten bij kwaliteitsborging zijn:

- de verantwoordelijkheid voor kwaliteit en kwaliteitsborging ligt op verschillende niveaus;
- het bewaken van de kwaliteit is belangrijk voor het hele proces van uitnodiging tot behandeling.

De verantwoordelijkheid voor kwaliteitsborging ligt op verschillende niveaus.

a. De zorgverlener/uitvoerders van de screening

De zorgverlener is verantwoordelijk voor de goede uitvoering van het bevolkingsonderzoek en/of de aansluitende zorg en houdt zich daarbij aan de vastgestelde richtlijnen en kwaliteitseisen. De zorgverlener of de organisatie waar de zorgverlener werkzaam is, dient een intern kwaliteitssysteem in te richten en te onderhouden. De zorgverlener is verantwoordelijk voor de eigen deskundigheidsbevordering en registratie.

b. Kwaliteitsborging door de referentiefunctie

Kwaliteitsborging van de kwaliteit van de laboratoriumonderzoeken door de vijf screeningslaboratoria vindt plaats door het referentielaboratorium IDS, conform het draaiboek.

c. Kwaliteitsborging door screeningslaboratoria

De screeningslaboratoria zien toe op een betrouwbare analyse van de bloedmonsters, conform het draaiboek.

d. Landelijke kwaliteitsborging uitvoering

Op landelijk programmaniveau vindt door het CvB, geadviseerd door de programmacommissie, de kwaliteitsborging van het programma als geheel plaats. Het CvB ontwikkelt met betrokken partijen landelijke protocollen om de kwaliteit van het programma te optimaliseren. Door landelijke monitoring en evaluatie ontstaat inzicht op welke punten aanpassing van kwaliteitsbeleid nodig is en in welke maatregelen moeten worden genomen om de effecten van het programma te verhogen. Daarnaast heeft de IGZ een algemene toezichhoudende taak.

Het borgen van de kwaliteit geldt voor het hele screeningsproces. Dit betekent dat voor alle onderdelen van het proces de kwaliteitseisen en risico's moeten worden beschreven, zodat een goed systeem van externe kwaliteitsbewaking, monitoring en evaluatie kan worden opgezet. Per onderdeel dient de wijze van kwaliteitsborging uitgevoerd en vastgelegd te worden.

e. Regionale coördinatie kwaliteitsborging

De verantwoordelijkheid voor de regionale coördinatie van de kwaliteitsborging van de hieprikscreening is belegd bij DVP. De volgende taken vallen onder de regionale kwaliteitsborging door DVP:

- de verzending van hieprikssets en voorlichtingsmaterialen;
- de registratie van pasgeborenen;
- de registratie van de screeningsgegevens en -uitslagen;
- de verwijzing van een kind in het geval van een afwijkende hieprikuitslag.

De uitbreiding van de hieprikscreening heeft vooral consequenties voor de kwaliteitsborging door de screeningslaboratoria en de referentiefunctie, de benodigde specialistische diagnostiek en zorg en de uitvoeringsorganisaties. Verder ook voor de regionale kwaliteitsborging door DVP, vanwege de stijging van het aantal verwijzingen. Indien nieuwe laboratoria worden gebruikt voor bepaalde specifieke analysestappen, zullen hiermee contracten moeten worden afgesloten met afspraken over de kwaliteitsborging.

7.4 Deskundigheidsbevordering

Onder deskundigheidsbevordering verstaan we het geheel van activiteiten gericht op het in stand houden en vergroten van de bekwaamheid van beroepshalve bij de screening en aansluitende zorg betrokken medewerkers.

Het CvB zet zich, in afstemming met beroepsverenigingen, werkgevers, uitvoeringsorganisaties en opleidingsinstituten, bewust in voor een passend aanbod van deskundigheidsbevordering gericht op het screeningsperspectief en het landelijke draaiboek en beleidskader. Daarbij hanteert het CvB de volgende uitgangspunten:

- Het CvB legt de verantwoordelijkheid voor deskundigheidsbevordering in een lopend, regulier programma in principe bij beroepsgroepen, beroepsverenigingen, werkgevers

en uitvoeringsorganisaties. Bij innovaties en bij het opzetten van een nieuw programma neemt het CvB als landelijk regisseur meer verantwoordelijkheid (zie hieronder bij de laatste vier uitgangspunten).

- Het CvB zorgt voor het verstrekken van informatie over het screeningsperspectief en het beschikbaar stellen van landelijke programmaspecifieke draaiboeken en beleidskaders.
- Het CvB informeert beroepsgroepen, beroepsverenigingen, werkgevers, uitvoeringsorganisaties en opleidingsinstituten over implementatie van een nieuw bevolkingsonderzoek en over innovaties in bestaande programma's.
- Het CvB stimuleert en bewaakt de landelijke uniformiteit, juistheid en volledigheid van de inhoud van de deskundigheidsbevordering bij implementatie van een nieuw programma en bij innovaties.
- Het CvB stimuleert en bewaakt of de inhoud van de deskundigheidsbevordering voldoet aan de landelijke programmaspecifieke draaiboeken en beleidskaders bij implementatie van een nieuw programma en bij innovaties.
- Het CvB zorgt ervoor dat activiteiten gericht op deskundigheidsbevordering zoveel mogelijk aansluiten bij geldende systemen van bij- en nascholing, van accreditatie van de verschillende betrokken beroepsgroepen.
- Het CvB overlegt met de werkgroep deskundigheidsbevordering (WVDNHS) en de programmacommissie van het betreffende bevolkingsonderzoek over de inhoud en organisatie van de deskundigheidsbevordering.

De uitbreiding van de hieprikscreening met de voorgestelde aandoeningen vereist een traject van deskundigheidsbevordering gericht op alle bij de uitvoering betrokken professionals. Hiervoor moet in samenwerking met de WVDNHS, relevante organisaties en beroepsgroepen een plan opgesteld en uitgevoerd worden. Belangrijk daarbij is wanneer welke informatie wordt gegeven, passend bij de fasering van de toe te voegen aandoeningen en de start van de pilotonderzoeken, zodat alle uitvoerders op de hoogte zijn van de (aanstaande) wijzigingen in het programma.

Inhoudelijk moet de deskundigheidsbevordering in ieder geval aandacht besteden aan:

- ziekte-specifieke informatie over de toe te voegen aandoeningen, het proces van verwijzing en de aan te houden doorlooptijden en informatie over de diagnostiek en behandeling, waaronder de urgentie van behandeling per aandoening. Specifiek zal er aandacht zijn voor de screening op X-ALD vanwege de complexiteit van de aandoening;
- de fasering van de implementatie en de gevolgen voor de uitvoering;
- de pilotstudies, zoals voor SCID en X-ALD;
- de relatie met het reguliere screeningsprogramma, waaronder een aantal optimalisatieprojecten;
- de gevolgen van de uitbreiding voor het primair proces en de gevolgen van een eventuele extra hiepriks;

- de gevolgen van de uitbreiding voor de taken en verantwoordelijkheden van bij de uitvoering betrokken professionals;
- nieuwe richtlijnen en kwaliteitseisen en de veranderingen in de kwaliteitsborging;
- de aanpassingen in de informatiehuishouding die gevolgen hebben voor de werkwijze van de uitvoerders.

Zeker de screeners, die bij de gezinnen thuis de hiepruk uitvoeren, dienen goed voorbereid te zijn op alle ontwikkelingen om adequaat te kunnen reageren in hun contact met de ouders.

Het is nodig om (regionale) bijeenkomsten deskundigheidsbevordering te organiseren voor in ieder geval screeners, verloskundig zorgverleners, jeugdverpleegkundigen huisartsen, jeugdartsen, laboratoriummedewerkers, medisch adviseurs en klinisch genetici om hen goed voor te bereiden op de veranderingen in het programma en gelegenheid te geven tot het stellen van vragen. Er wordt daarbij zoveel mogelijk gebruikgemaakt van de bestaande middelen voor bij- en nascholing, zoals de geaccrediteerde *e-learning* module voor screeners, die geactualiseerd zal worden. Dit geldt ook voor het draaiboek, de instructiefilm voor screeners en het spiekboekje. De informatie op de hieprukkaart moet mogelijk ook aangepast worden. Voor deze bijeenkomsten wordt accreditatie aangevraagd.

7.5 Conclusie

De belangrijkste conclusies van dit hoofdstuk zijn:

- De uitbreiding van de hieprukscreening heeft met name consequenties voor de kwaliteitsborging door de screeningslaboratoria en het referentielaboratorium, de uitvoeringsorganisaties en de benodigde gespecialiseerde diagnostiek en zorg.
- Het organiseren van bijeenkomsten deskundigheidsbevordering is nodig, gericht op de bij het screeningsprogramma betrokken professionals, voorafgaand aan de start van een pilotonderzoek en voorafgaand aan de gefaseerde toevoeging van de verschillende aandoeningen.

8 Communicatie en voorlichting

Door middel van communicatie en voorlichting worden (aanstaande) ouders op verschillende momenten in de keten van het bevolkingsonderzoek NHS en het eventuele vervolg in de zorg geïnformeerd. Verder is communicatie naar de betrokken professionals in de keten belangrijk. Zij moeten weten wat er ten aanzien van het bevolkingsonderzoek NHS van hen wordt verwacht en hoe zij (indien van toepassing) vragen van (aanstaande) ouders kunnen beantwoorden.

In paragraaf 8.1 worden kort de doelgroepen en de uitgangspunten van communicatie bij het bevolkingsonderzoek beschreven. De uitbreiding van de hielprikscreening heeft gevolgen voor de voorlichting en communicatie aan de primaire doelgroep (8.2) en voor de professionals (8.3). Aan het eind van dit hoofdstuk worden de benodigde aanpassingen in de verschillende materialen in een schema weergegeven.

8.1 Doelgroepen en uitgangspunten van communicatie

Doelgroepen

Bij de neonatale hielprikscreening zijn de drie belangrijkste doelgroepen voor communicatie:

- De (aanstaande) ouders van de pasgeborene die in aanmerking komt voor de hielprikscreening.
- De professionals en organisaties die direct contact hebben met de (aanstaande) ouders: bijvoorbeeld screeners van JGZ-organisaties en verloskundig zorgverleners.
- De overige professionals en organisaties die betrokken zijn bij de uitvoering van het bevolkingsonderzoek: bijvoorbeeld DVP en de screeningslaboratoria.

Uitgangspunten

Door de verscheidenheid aan partijen die een rol hebben bij de communicatie en voorlichting aan (aanstaande) ouders is het van belang dat zij zoveel mogelijk dezelfde eenduidige en heldere informatie ontvangen. De volgende uitgangspunten gelden hierbij:

- Communicatie en voorlichting is een belangrijk onderdeel gedurende de hele keten van de hielprikscreening en de aansluitende zorg. Partijen zijn gezamenlijk verantwoordelijk voor heldere en eenduidige voorlichting aan (aanstaande) ouders.
- Bij communicatie en voorlichting is het belangrijk een mix van middelen in te zetten, zodat zoveel mogelijk (aanstaande) ouders de informatie op een voor hen passende manier aangeboden krijgen.
- Het CvB ontwikkelt voorlichtingsmaterialen voor de doelgroep in samenwerking met partijen. Belangrijkste uitgangspunten hierbij zijn dat de communicatie:
 - begrijpelijk en toegankelijk (op de doelgroep afgestemd) is;
 - evenwichtig is (voor- en nadelen zijn benoemd);
 - actueel en relevant is (informatie over de juiste onderwerpen);
 - eerlijk is en zonder morele druk;

- landelijk uniform en eenduidig is.
- De communicatie is op een zoveel mogelijk uniforme wijze ingericht.
- Informatie aan het publiek wordt gelaagd aangeboden; in folders staat de belangrijkste informatie; verdiepende informatie is te vinden op de website.
- Het CvB is verantwoordelijk voor de inhoud van de landelijke communicatiematerialen voor publiek en professionals.
- DVP is verantwoordelijk voor de verspreiding van landelijke communicatiemiddelen en de communicatie en voorlichting daarover.
- Landelijke communicatiematerialen worden minimaal jaarlijks gecontroleerd op actualiteit.
- Bij de ontwikkeling, actualisatie en evaluatie van de landelijke communicatiematerialen worden (aanstaande) ouders, uitvoeringsorganisaties, beroepsgroepen en andere relevante veldpartijen betrokken.

Bovengenoemde algemene uitgangspunten gelden ook voor de communicatie en voorlichting over de uitbreiding van de hielprikscreening.

De uitbreiding van de hielprikscreening vereist wel dat er extra aandacht moet zijn voor:

- Begrijpelijke en toegankelijke informatie.
- Evenwichtige informatie.
- Actuele en relevante informatie.
- Het gelaagd aanbieden van de informatie.

Deze extra aandacht is nodig omdat het gaat om zeer zeldzame (complexe) aandoeningen, die gefaseerd aan het huidige screeningspakket worden toegevoegd.

8.2 Voorlichtings- en communicatiemiddelen primaire doelgroep

8.2.1 *Voorlichting en geïnformeerde toestemming*

De uitbreiding van de hielprikscreening heeft geen gevolgen voor de huidige procedure rond de voorlichtingsmomenten. De drie voorlichtingsmomenten blijven:

1. Bij het eerste consult in de zwangerschapsbegeleiding (schriftelijk).
2. Bij het bevallingsgesprek (mondeling en schriftelijk).
3. Bij de geboorteaangifte (alleen schriftelijk).

Het proces voor geïnformeerde toestemming blijft in ieder geval bestaan uit de vraag aan ouders, namens en in het belang van hun pasgeborene, al dan niet in te stemmen met:

- het laten uitvoeren van de hielprik bij hun kind en het ontvangen van de uitslag van het bloedonderzoek;
- het ontvangen van informatie over dragerschap van sikkelcelziekte;
- het bewaren van het bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek.

Nader onderzoek ter voorbereiding van de implementatie zal moeten uitwijzen of er voor deelname aan de pilotonderzoeken en voor screening op bepaalde aandoeningen (zoals X-ALD) extra geïnformeerde toestemming van ouders nodig is. Geïnformeerde toestemming is in ieder geval nodig indien er niet-anoniem onderzoek plaatsvindt binnen de pilotperiode.

De geïnformeerde toestemming wordt in de huidige werkwijze aangetekend op de hielprikkaart. Uitgezocht moet worden of dit bij een uitbreiding van de geïnformeerde toestemming ook de werkwijze zal zijn en zo ja, voor welk onderdeel.

Het algemene voorlichtingsmateriaal voor (aanstaande) ouders wordt aangepast met informatie over de 'nieuwe' aandoeningen (zie ook Tabel 10). Dit geldt niet voor de folder Zwanger!, omdat in deze folder de hielprikscreening op hoofdlijnen staat beschreven.

In de huidige materialen moet in ieder geval aandacht zijn voor:

- het vóórkomen van foutnegatieve testuitslagen, met name bij BKT en OCTN2;
- een nieuwe categorie van aandoeningen, namelijk een ziekte van het afweersysteem: SCID (zie ook hoofdstuk 4);
- gezondheidswinst alleen voor jongetjes bij screening op X-ALD;
- eventuele nevenbevindingen;
- het verrichten van een extra hielprik bij CPT1, MPS I, MMA, PA en OCTN2 (indien van toepassing);
- uitbreiding van de geïnformeerde toestemming (indien van toepassing).

8.2.2 *Communiceren van de uitslag van de screening*

Indien bij de screening geen afwijkende uitslag wordt gevonden, krijgen ouders daarover geen bericht. Deze situatie gaat veranderen. Het is de bedoeling om in de toekomst ouders altijd te informeren over de uitslag van de hielprik. De verwachting is dat dit project in 2018 van start gaat. Bij een afwijkende uitslag worden ouders hierover gebeld door de huisarts, en krijgen zij een brief van de medisch adviseur. De huisarts van de pasgeborene krijgt een soortgelijke uitslagbrief.

Dit betekent dat voor de toe te voegen aandoeningen nieuwe uitslagbrieven ontwikkeld moeten worden, zowel voor ouders als voor huisartsen.

Ouders en professionals krijgen ook achtergrondinformatie over de ziekte waarvoor een afwijkende uitslag is geconstateerd. Deze informatie staat in de ziekte-specifieke informatiebladen. De huidige set wordt uitgebreid met informatiebladen over de toe te voegen aandoeningen.

De folder 'Extra onderzoek na een afwijkende uitslag' met informatie voor ouders over de verwijzing naar het ziekenhuis zal ook aangepast worden.

8.3 **Voorlichtings- en communicatiemiddelen voor professionals**

Bij de communicatie naar de professionals en organisaties worden verschillende middelen ingezet (zie Tabel 10). De uitbreiding van de

screening vereist dat alle middelen aangepast worden. De verwachting is dat geen nieuwe producten nodig zijn.

Belangrijke aandachtspunten in de communicatie voor verloskundig zorgverleners en screeners zijn:

- Pilotonderzoeken naar verschillende aandoeningen.
- De screening op X-ALD en de gevolgen daarvan voor de uitvoering.
- De eventuele extra hielprik bij CPT1, MPS I, MMA, PA en OCTN2.

En uiteraard de andere genoemde aandachtspunten bij de voorlichting aan de primaire doelgroep (zie 8.2).

Tabel 10: Overzicht benodigde aanpassingen in het voorlichtings- en communicatiemateriaal

| | Doelgroep | Actie |
|--|----------------------------|-------------------------------------|
| <i>Voorlichtings- en communicatiematerialen voor ouders/publiek</i> | | |
| Folder 'Zwanger!' | Ouders | Ongewijzigd |
| Folder 'Screeningen bij pasgeborenen' | Ouders | Aanpassen |
| Hielprik in stripverhaal | Ouders | Aanpassen |
| Website | Publiek | Aanpassen |
| Voorlichtingsfilm | Ouders | Aanpassen en omzetten naar animatie |
| <i>Communicatie over de uitslag van de screening</i> | | |
| Brieven afwijkende uitslag | Ouders / professionals | Nieuw |
| Brief uitslag tweede hielprik | Ouders / professionals | Aanpassen |
| Brieven uitslag extra hielprik | Ouders / professionals | Zo nodig nieuw |
| Folder 'Extra onderzoek na de hielprik' | Ouders | Aanpassen |
| Informatiebladen, ziekte-specifiek | Ouders / professionals | Nieuw |
| <i>Voorlichtings- en communicatiemiddelen professionals</i> | | |
| Checklist voorlichtingsgesprek | Verloskundig zorgverleners | Aanpassen |
| Checklist uitvoering | Screeners | Aanpassen |
| Checklist afwijkende uitslag | Huisartsen | Aanpassen |
| Website | Professionals | Aanpassen |

8.4 Conclusie

Bijna alle voorlichtings- en communicatiemiddelen moeten aangepast worden. Daarnaast moet nieuw materiaal ontwikkeld worden met ziekte-specifieke informatie over de toe te voegen aandoeningen.

9 Informatiehuishouding

9.1 Inleiding

De uitbreiding van de hieprikscreening heeft (grote) consequenties voor bijna alle betrokken partijen. De informatiehuishouding vormt de infrastructurele basis voor het op een adequate wijze uitvoeren van het primaire proces van het programma, de kwaliteitsborging en monitoring en evaluatie van de screening en aansluitende zorg (follow-up). Hiertoe dienen gestructureerd data met betrekking tot de gescreende pasgeborenen (geslacht, leeftijd bij screening, etc.), uitkomst van de screening en andere relevante data (waar, wanneer en onder welke condities getest) te worden geregistreerd, uitgewisseld en geanalyseerd. De uitbreiding van de hieprikscreening heeft consequenties voor de informatiehuishouding. In dit hoofdstuk is uitgewerkt wat de impact van deze uitbreiding is voor de informatiehuishouding en welke aanpassingen hiertoe noodzakelijk zijn.

9.2 Doelstelling informatiehuishouding

Voor de realisatie van een kwalitatief goede en toetsbare uitvoering van de hieprikscreening is een goed functionerende informatiehuishouding onontbeerlijk. Juiste, tijdige en volledige gegevensregistratie, uitwisseling van de gegevens over de screening en daaropvolgende diagnostiek en behandeling (korte termijn follow-up in de zorg na verwijzing) zijn cruciaal voor de werking en het succes van het screeningsprogramma.

Gebruik van de uniform en gestructureerd geregistreerde gegevens vindt plaats op verschillende lagen met ieder een eigen toepassingsgebied, te weten:

- Primair procesniveau: (Uniforme en gestructureerde) gegevensvastlegging is van belang voor de juiste en volledige uitvoering van de screening, kwaliteitsborging, diagnostiek en eventuele follow-up (in geval van positieve uitslag en daaropvolgende verwijzing).
- Monitoring en evaluatie (regionaal/landelijk): De (uniforme en gestructureerde) vastgelegde gegevens binnen het primaire proces worden gebruikt ten behoeve van optimalisatie van het primaire screeningsproces en de verantwoording van de uitvoering door middel van (extern belegde) kwaliteitsmonitoring en landelijke evaluatie.
- Flankerend onderzoek: Ter ondersteuning van de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek en/of validatieonderzoeken met als doel te komen tot verdere verbetering van het screeningsprogramma (bijvoorbeeld betere testmethoden, aangescherpte afkapgrenzen, toevoeging nieuwe aandoeningen).

9.3 Uitgangspunten informatiehuishouding

Het CvB hanteert als uitgangspunt voor de bevolkingsonderzoeken de publieke waarden: kwaliteit, bereikbaarheid en betaalbaarheid. Dit laat zich voor de informatievoorziening vertalen naar:

- Elektronische gegevensoverdracht, bij voorkeur op basis van vigerende standaarden.
- Eenmalige gegevensvastlegging in het bronsysteem.
- Eenmalige vastlegging en meervoudig gebruik.
- Uniforme definities en gegevensvastlegging (eenheid van taal) door alle uitvoerders en zorgverleners, bij voorkeur gestructureerd (protocol) en (internationaal) gecodeerd.
- Aansluiting bij bestaande informatiestromen waar mogelijk.
- Juridische aspecten (zoals privacy en toegang tot gegevens) moeten goed geregeld zijn, voldoen aan vigerende wet- en regelgeving.
- Beveiligingsaspecten moeten geborgd zijn conform vigerende wet- en regelgeving.

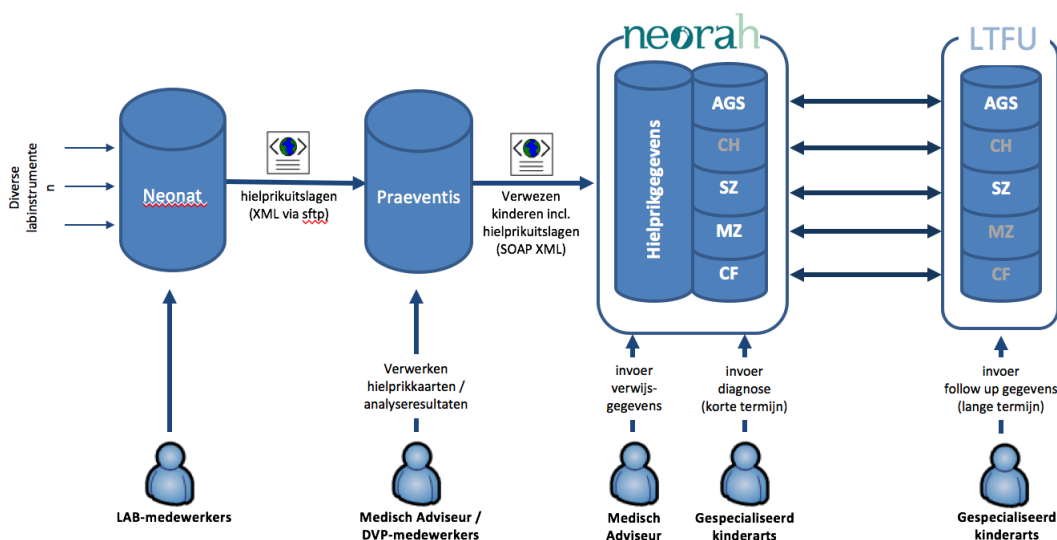
In het kader van de uitvoeringstoets is daarnaast het volgende aanvullende uitgangspunt gedefinieerd:

- De afstemming van het traject van de uitbreiding met de ontwikkelingen in het reguliere programma is essentieel. Binnen het domein van de informatievoorziening zijn de vervanging van het laboratoriuminformatiesysteem en de vernieuwing van het informatiesysteem Praeventis belangrijke ontwikkelingen waar rekening mee gehouden dient te worden. Hierbij dient binnen de gegeven Rijkskaders voor informatiehuishouding bij de overheid een uitwerking gegeven te worden aan de benodigde ICT-functionaliteit voor de uitbreiding van de hielprikscreening.

9.4 Huidige uitvoering hielprikscreening

In de huidige situatie wordt de hielprikscreening ondersteund door diverse informatiesystemen. Te weten:

- Laboratoria worden ondersteund door NEONAT, het laboratoriuminformatiesysteem.
- DVP wordt ondersteund door Praeventis, het landelijke registratiesysteem ten behoeve van de uitvoering van het primair proces.
- CvB en NVK worden onder andere ondersteund door NEORAH incl. LTFU voor de registratie van de korte en lange-termijn-follow-up (nodig voor kwaliteitsborging en evaluatie).



Figuur 5: Ondersteunende systemen in de hielprikscreening

Naast de systemen voor de landelijke registratie c.q. operationele ondersteuning van de hielprikscreening is voor kwaliteitsmonitoring en evaluatiedoeleinden een datawarehouse (Praemis) ingericht. Alle genoemde systemen samen ondersteunen de uitvoering van het screeningsprogramma zoals hieronder op hoofdlijnen beschreven.

Selectie en uitnodiging

Ouders doen aangifte van de geboorte van hun kind bij de afdeling Burgerzaken bij het gemeentehuis. Via de gemeente wordt de geboortemelding opgenomen in de Basisregistratie Personen (BRP) en vervolgens wordt deze doorgestuurd aan DVP. Deze registreert het geboortebericht in het registratiesysteem Praeventis. Naast de melding via de BRP kunnen geboortemeldingen ook binnenkomen middels het administratief geboortebericht (AGB), PROBAS (Protocollaire basisadministratie), COA (Centraal Orgaan opvang Asielzoekers) en op termijn via PIVA-V (Persoonsinformatievoorziening Nederlandse Antillen en Aruba).

Ontvangst van een geboortemelding is de 'trigger' tot het verstrekken van de opdracht tot uitvoering van de hielprik aan de JGZ, door de medisch adviseur. Indien de screener op andere wijze kennis heeft van de geboorte (bijvoorbeeld de screener is de verloskundige), dan wordt de hielprik afgenomen zonder voorafgaande opdracht van DVP.

Screening

De JGZ ontvangt van DVP de opdracht tot uitvoering van de hielprik. De screener die de hielprik uitvoert vult de hielprikkaart met bloed, aangevuld met alle relevante persoons- en screeningsgegevens. De hielprikkaart wordt opgestuurd naar een van de vijf screeningslaboratoria voor de bloedanalyse. Het screeningslaboratorium registreert in NEONAT het setnummer en datum van binnenkomst van de hielprikkaart en start de analyse. Bij afwijkende resultaten worden ook de relevante persoons- en screeningsgegevens in NEONAT geregistreerd. De in NEONAT geregistreerde gegevens worden met de laboratoriumtestresultaten klaargezet voor verwerking in Praeventis. Parallel hieraan worden in het

laboratorium alle hielprikkaarten gescand en digitaal beschikbaar gesteld aan DVP, tevens worden de kaarten fysiek naar DVP verstuurd en de gegevens worden verwerkt in Praeventis. DVP monitort met Praeventis het proces van de screening. Indien nodig rappelleert DVP aan de JGZ wanneer een kind niet (geen uitslagen ontvangen) of te laat is geprikt of aan het laboratorium wanneer incomplete uitslagen zijn ontvangen.

Communiceren uitslag en verwijzing

Op basis van de hielprikuitslagen vindt bij een afwijkende uitslag, via de medisch adviseur, verwijzing plaats. De medisch adviseur neemt bij alle afwijkende uitslagen (met uitzondering van CH en HbP) contact op met de gespecialiseerde kinderarts die bij die ziekte hoort. De medisch adviseur informeert de huisarts telefonisch en per brief, de huisarts neemt contact op met de ouders. Ook de ouders ontvangen van DVP een brief met het bericht dat een afwijkende uitslag is gevonden bij de hielprikscreening.

Diagnostiek en behandeling

Als een kind is verwezen naar een kinderarts, registreert de kinderarts de datum van het eerste contact, de resultaten van de diagnostiek en de eventueel ingezette behandeling in NEORAH.

De registratie van mogelijke foutnegatieven uit de hielprikscreening vindt plaats door het Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde (NSCK) van de NVK. De rapportage van het NSCK is voor de hielprikaandoeningen toegevoegd aan NEORAH om een totaalbeeld te krijgen van de effectiviteit van de screening.

Informatiesystemen voor registratie follow-up en gemiste kinderen

Momenteel is er voor de follow-up registratie van de hielprik een tweetal systemen in gebruik, te weten NEORAH en een CH-database bij TNO. Daarnaast is er nog een drietal registraties van waaruit data aangeleverd wordt (DDRMD en NSCK-signalering) bij NEORAH of waarmee gecheckt wordt (NCFR) op volledigheid. Met als doel de registratie in NEORAH zo volledig en juist mogelijk te krijgen. Zie onderstaand een korte omschrijving:

Tabel 11: Registratie ten behoeve van follow-up hielprikscreening

| Systeem/ Applicatie | Omschrijving |
|--------------------------------|---|
| NEORAH (CvB en NVK) | Neonatale Registratie Afwijkende Hielprikscreening. Landelijke database waarin diagnostische gegevens worden vastgelegd over kinderen die met een afwijkende hielprikuitslag worden verwezen naar de zorg voor diagnostiek en behandeling, momenteel m.u.v. congenitale hypothyreoïdie (CH). Streven is om CH toe te voegen aan NEORAH per 1 september 2017. |
| CH-database (TNO) | Landelijke database waarin diagnostische gegevens worden vastgelegd over kinderen die met een afwijkende hielprikuitslag voor congenitale hypothyreoïdie (CH) worden verwezen naar de zorg voor diagnostiek en behandeling. |
| NSCK | Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde. Met het signaleringssysteem van het NSCK wordt beoogd meer inzicht te krijgen in de prevalentie van zeldzame of nieuwe aandoeningen bij kinderen van 0 tot 18 jaar en wetenschappelijk onderzoek te bevorderen dat gericht is op achtergronden, diagnostiek, behandeling, prognose en preventie van deze aandoeningen. Indien een kind is gemist in de screening en/of op latere leeftijd kenmerken van de zeldzame aandoening vertoont, worden de kinderen middels een melding van de kinderarts in deze database geregistreerd. Terugkoppeling daarvan vindt plaats naar het RIVM, waarna de kindgegevens alsnog toegevoegd worden aan NEORAH. |
| DDRMD (ANS-MZ) | De Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (DDRMD) is een web-based database voor de registratie van patiënten met erfelijke stofwisselingsziekten. Terugkoppeling van de voor de hielprik relevante kinderen vindt plaats naar het RIVM, waarna de kindgegevens alsnog toegevoegd worden aan NEORAH. |
| NCFR | Een door de Stichting Nederlandse Cystic Fibrosis opgezette registratie van zorg en behandeluitkomsten van patiënten met CF. Middels jaarlijkse crosschecks tussen NEORAH en de NCFR worden zowel de NCFR als NEORAH verrijkt. |

Om de effectiviteit van het hielprikprogramma te meten, is de informatie die verzameld en geregistreerd wordt in deze systemen cruciaal. Het invoeren van nieuwe aandoeningen betekent ook dat de registratie van de follow-up in deze systemen geacommodeerd moet worden. In nauw overleg met de kinderartsen (verantwoordelijk voor de opvolging na verwijzing) en de NVK dient vastgesteld te worden welke toevoegingen noodzakelijk zijn. Per validatieonderzoek, pilot of nieuw in te voeren aandoening moet dit afgewogen worden.

Kwaliteitsborging, monitoring en evaluatie

Een voorwaarde voor kwaliteitsborging, monitoring en evaluatie is een adequate informatiehuishouding en een goede indicatoren- en minimale

gegevensset. De indicatorenset is vastgesteld voor het huidige bevolkingsonderzoek, evenals de minimale gegevensset.

Een onafhankelijke partij (momenteel TNO) ontvangt in opdracht van het CvB ten behoeve van de door hen op te stellen jaarlijkse monitor neonatale hielprikscreening een geanonimiseerd bestand met de gegevens uit Praeventis en NEORAH.

9.5 Impact uitbreiding op de huidige informatiehuishouding

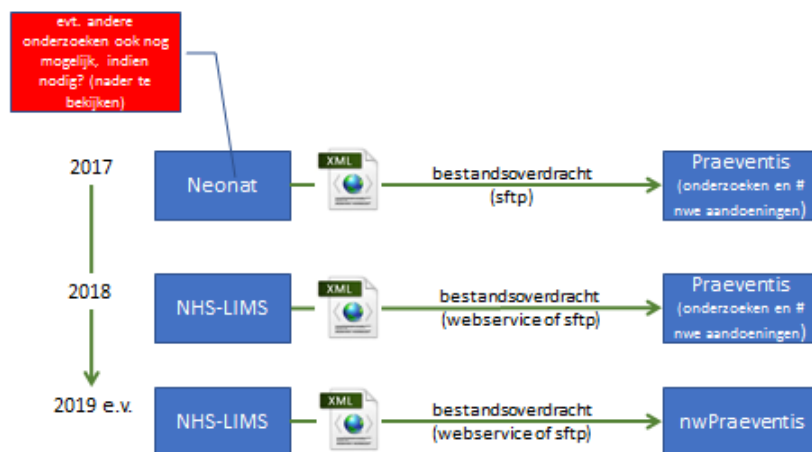
Ten behoeve van de uitbreiding zijn verschillende stappen te onderscheiden in het proces van screening en verwijzing, die adequaat ondersteund moeten worden met ICT-functionaliteit.

Indien de hielprikkaart moet worden aangepast, leidt dit tot aanpassingen in de ICT om alle gegevens te kunnen registreren. Per aandoening zal per te kiezen testmethode de ICT ingericht moeten worden op basis van de verschillende analyse-stappen (1^e tier, 2^e tier en mogelijk zelfs 3^e tier). Per aandoening zal een uitslagbrief voor de ouders, huisartsen en kinderartsen, welke gebruikt wordt in het geval van een afwijkende uitslag, uitgestuurd moeten kunnen worden. Indien sprake is van een extra hielprik, zal ook hiervoor een extra brief moeten worden uitgestuurd. Ten behoeve van monitoring is het belangrijk een kortcyclische monitor in te kunnen richten, gericht op de doorlooptijden van de screening per aandoening, aantallen verwezen kinderen en de uiteindelijke diagnose-informatie in de zorg. Ook is het nodig eventuele nieuwe indicatoren te kunnen registreren.

Een bestaande wens vanuit het huidige programma is het digitaliseren van de hielprikkaart en het sturen van een goede uitslagbrief aan de ouders. Eveneens is de wens om de informatie over de diagnose van uit de hielprik verwezen kinderen uit NEORAH te integreren in het informatiesysteem Praeventis ten behoeve van de kwaliteitsborging van de screening.

Een ontwikkeling in het reguliere programma is dat duidelijk is geworden dat het huidige laboratorium-informatiesysteem (NEONAT) en het registratiesysteem (Praeventis) verouderd zijn en aan vernieuwing toe. Beide systemen zijn, om diverse redenen, niet in staat om de voorziene uitbreiding te faciliteren. Vooruitlopend op de oplevering van de uitvoeringstoets zijn hiervoor reeds vernieuwingstrajecten in gang gezet. Enerzijds om de continuïteit van het huidige hielprikprogramma te borgen, maar zeker ook met als inzet klaar te zijn voor de uitbreiding en een flexibele, state-of-the-art en toekomstvaste informatiehuishouding te faciliteren.

NHS: Gegevensuitwisseling Lab – DVP



Figuur 6: Ontwikkelpad NHS-LIMS en nieuw informatiesysteem NHS (nwPraeventis)

De verwachting is dat het NHS-LIMS (Laboratorium Informatie Management Systeem) en het nieuwe informatiesysteem NHS (nwPraeventis) volgens bovenstaand schema beschikbaar komen.

Nieuwe inzichten vanuit de implementatie en de invoering, die betrekking hebben op nieuwe, andere functionaliteit voor de informatiehuishouding zullen tijdig (h)erkend en afgestemd moeten worden op de programmavernieuwing Praeventis (PvP) en het project vervanging NHS-LIMS.

Een specifieke wens ten aanzien van de informatiehuishouding die voortkomt uit de (voorbereidingen op de) uitbreiding van de hielprik betreft de ondersteuning van validatieonderzoeken en (prospectieve) pilots. Hiervan moet per aandoening/validatieonderzoek/pilot bekeken worden op elke wijze dit gefaciliteerd kan worden. Het moment waarop het onderzoek gaat lopen en de wensen aangaande gegevensregistratie en procesondersteuning zijn hierbij onderscheidend bij de keuze voor bepaalde oplossingsrichtingen.

9.5.1

Ondersteunen validatieonderzoeken/(prospectieve) pilots

Onderdeel van de uitvoeringstoets is het uitvoeren van validatieonderzoeken en pilots voorafgaand aan de daadwerkelijke invoering, zoals voor X-ALD. Enkele van deze onderzoeken betreffen prospectieve pilots, te beginnen met SCID. De verwachte startdatum van de SCID-pilot is begin 2018. Deze pilot kan geacommodeerd worden met het huidige Praeventis. Of ook NEORAH aangepast moet worden, is nog in overweging.

Voor volgende in te voeren prospectieve pilots of validatieonderzoeken geldt dat deze tot medio 2019 kunnen worden ondersteund door het huidige Praeventis, mits voor de onderzoeken geen software-aanpassingen nodig zijn in het huidige Praeventis. Per onderzoek wordt dit steeds opnieuw bekeken. Indien het niet mogelijk is het onderzoek te ondersteunen met het huidige Praeventis, zal naar alternatieven moeten

worden gezocht. Validatieonderzoeken of prospectieve pilots na oplevering van het nieuwe informatiesysteem medio 2019 worden ingevoerd in het nieuwe informatiesysteem.

9.5.2 *Uitbreiding aantal aandoeningen*

Het belangrijkste doel van de uitvoeringstoets is het onderzoeken of de nieuwe aandoeningen geïmplementeerd kunnen worden en onder welke randvoorwaarden. Deze uitbreiding kan niet per direct geaccommodeerd worden met het nieuw te ontwikkelen informatiesysteem NHS (nwPraeventis) en nieuwe NHS-LIMS, omdat deze systemen per 1 januari 2018 nog niet 'live' zijn.

Evenals voor de validatieonderzoeken en (prospectieve) pilots zal, afhankelijk van moment van invoering, onderzocht moeten worden of Praeventis en NEONAT nog geschikt te maken zijn voor de ondersteuning van de nieuwe aandoening. En zo niet, of alternatieven op het gebied van informatiehuishouding voorhanden zijn.

Wanneer de planning van de invoering van de screening op nieuwe aandoeningen en bijbehorende testmethoden vastere vormen aanneemt, zal steeds per aandoening goed bekeken moeten worden of het nieuwe informatiesysteem NHS (nwPraeventis) en NHS-LIMS beschikbaar zijn, Praeventis en/of NEONAT geschikt te maken zijn of dat andere alternatieven geëxploreerd moeten worden.

9.5.3 *Wettelijke en juridische kaders*

Binnen het programma vernieuwd Praeventis (PvP) is een document opgesteld (Project Startarchitectuur, PSA) waarin de wetten, kaders en uitgangspunten voor de nieuwe informatiehuishouding uiteen zijn gezet. Voorstel is om dit document steeds als uitgangspunt te nemen bij te maken keuzes over de informatiehuishouding, zodanig dat de ontwikkelingen hierop blijven aansluiten. Daarnaast is ten behoeve van het programma vernieuwd Praeventis (PvP) een ICT-kader NHS vastgesteld door het CvB en VWS. Ook aan dit kader dienen de toekomstige ontwikkelingen getoetst te worden. Aan de gestelde kaders dient voldaan te worden, maar te allen tijde geldt 'comply or explain'.

9.6 **Conclusies**

De belangrijkste conclusies van dit hoofdstuk zijn:

- Ter vernieuwing van de informatievoorziening voor de neonatale hielprikscreening is vooruitlopend op de uitbreiding reeds een programma en project in gang gezet, te weten het programma vernieuwing Praeventis (PvP) en het project vervanging laboratoriuminformatiesysteem (NHS-LIMS).
- Wanneer de planning van de invoering van de screening op nieuwe aandoeningen en bijbehorende testmethoden en eventuele validatieonderzoeken en prospectieve pilotonderzoeken vastere vormen aanneemt, zal steeds per aandoening/validatieonderzoek/pilot goed bekeken moeten worden of het nieuwe informatiesysteem NHS (nwPraeventis) en NHS-LIMS beschikbaar zijn, Praeventis en/of NEONAT geschikt te maken zijn of dat andere alternatieven geëxploreerd moeten worden.

- Wanneer een nieuwe aandoening wordt toegevoegd, zal de ICT ingericht moeten kunnen worden op de benodigde processtappen ten aanzien van de hielprikkaart, toevoegen van nieuwe brieven aan het systeem, inrichten van kortcyclische monitor en het registreren van nieuwe indicatoren.
- Dit vergt een grote mate van flexibiliteit van de ICT-functionaliteit, welke tijdig beschikbaar moet zijn om de implementatie van een nieuwe aandoening voor te bereiden.

10 Monitoring en evaluatie

10.1 Inleiding

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

Monitoring is een periodieke activiteit gericht op de kwaliteit van de uitvoeringsprocessen binnen het programma en een goede aansluiting op de zorg. Het CvB is verantwoordelijk voor de landelijke monitoring en laat deze normaliter jaarlijks uitvoeren. Met de monitors wordt de voortgang van de programma's bewaakt en worden mogelijke knelpunten (in de keten) gesignaleerd. Op deze manier kan tijdig worden bijgestuurd, maar kan ook verantwoording over het programma worden afgelegd naar VWS, de inspectie, het publiek en andere partners.

Landelijke evaluatie is een meer incidentele activiteit, en vindt veelal in een cyclus van twee tot vijf jaar plaats. Het spectrum van onderwerpen van evaluaties omvat zowel standaard- (zoals evaluaties van testkarakteristieken) als meer variabele onderdelen (zoals evaluaties van geïnformeerde keuze).

De basis voor een goede monitoring en evaluatie zijn indicatoren en de gegevens die daarvoor verzameld en/of geregistreerd worden (basisgegevensset). Het is daarom van belang dat data die verzameld worden in het kader van de hieprikscreening ook beschikbaar zijn ten behoeve van onderzoek voor de kwaliteit van het programma. Indicatoren worden in nauwe samenwerking met de betrokken partijen en op een uniforme wijze voor de publieke waarden (kwaliteit, bereikbaarheid, betaalbaarheid) opgesteld.

10.2 Aandachtspunten monitoren van uitbreiding hieprikscreening

Kortcyclische monitor

Naast de jaarlijkse monitor van de neonatale hieprikscreening is het nodig een kortcyclische monitor in te richten.

Bij een optimalisatie of vernieuwing van een programma is het belangrijk om ontwikkelingen binnen het programma (of onderdelen daarvan) nauwlettend te volgen. Vaak wordt een kortcyclische monitor ingezet om bepaalde indicatoren tijdens de implementatiefase met een hogere frequentie te volgen. Dit wordt gedaan om tijdig te kunnen bijsturen bij het optreden van problemen of ongewenste effecten. Voor eventuele veranderingen in het primaire proces zullen nieuwe indicatoren, inclusief streefwaarden of signaalwaarden, ontwikkeld moeten worden.

De aandachtspunten voor monitoring van de uitbreiding van de hieprikscreening worden hieronder besproken.

Lage prevalenties

Door de lage prevalenties van de aandoeningen die worden toegevoegd zullen jaarlijks naar verwachting 20-40 kinderen met een van de veertien aandoeningen worden gevonden. Bij een aantal (CACT, CPT1, BKT) aandoeningen kan het meerdere jaren duren voor een kind met deze ziekte ontdekt wordt. Eventuele problemen of ongewenste effecten (zoals te veel foutpositieve verwijzingen of ontijdige diagnostiek) zijn door de lage prevalenties van de aandoeningen minder snel te detecteren.

Verwijzing en foutpositieven

Het aantal verwijzingen is een eerste indicatie voor het functioneren van het screeningsprogramma en de gebruikte tests. Wanneer meer verwijzingen plaatsvinden dan op basis van de ziekteprevalentie en de voorspellende waarde van een test verwacht kan worden, kan een alternatieve test, een 2^e tier-test of andere afkapwaarde overwogen worden. Dit is ook het geval wanneer uit de diagnostiek blijkt dat het aantal foutpositieven te hoog is. Het percentage foutpositieve verwijzingen van de huidige NHS is ongeveer twee derde (positief voorspellende waarde van de NHS was 32% in 2014).

Aansluiting zorg

Voor de aansluiting van de NHS met de zorg is het belangrijk om indicatoren die betrekking hebben op tijdigheid nauwlettend te monitoren. Vooral de tijdigheid van diagnostiek is bij metabole ziekten belangrijk.

Veranderingen primair proces

Voor vrijwel alle aandoeningen geldt dat het uitvoeren van de primaire test leidt tot een aanzienlijk aantal foutpositieve verwijzingen. Om dit aantal te beperken vindt mogelijk vervolgscreening plaats met 2^e en eventueel 3^e tier-testen of post-analytical tools. De kwaliteit van het toevoegen van vervolgscreeningen en post-analytical tools zal aan de hand van een aantal nieuwe indicatoren gemonitord moeten worden. Deze indicatoren moeten in afstemming met de WIKNHS ontwikkeld worden.

Voor de aandoeningen GALK, MPS I en SCID bestaat een mogelijkheid dat na een afwijkende 1^e screeningstest, een vervolgtest plaats moet vinden op basis van volbloed. Waarschijnlijk vereist dit een bezoek aan een ziekenhuis of huisartsenlaboratorium waar ervaring is met bloedafname bij kinderen.

Voor de aandoeningen MPS I, MMA en PA geldt dat een selectieve extra hielprik ten behoeve van de 2^e tier-testen nodig kan zijn (MPS I kan mogelijk ook op basis van volbloed).

Om de kwaliteit van dit proces te monitoren, zal een aantal nieuwe indicatoren ontwikkeld moeten worden.

Afhankelijk van het uiteindelijk gekozen scenario zal voor de aandoening X-ALD onderscheid gemaakt moeten worden tussen mannelijke en vrouwelijke pasgeborenen. Dit onderscheid is nog niet eerder gemaakt in dit programma en heeft consequenties voor het hele proces van het invullen van de hielprikkaart, het opsporen van de aandoening tot het opslaan van de kaarten in het archief.

Kwaliteit bloedvlekken op de hielprikkaarten

Door de uitbreiding zal waarschijnlijk het aantal herhaalde eerste hielprikken door onvoldoende kwaliteit van de bloedvlekken op de hielprikkaart gaan toenemen. Voldoende kwaliteit van de bloedvlekken op de hielprikkaart wordt belangrijker naarmate meer ponsjes nodig zijn (negentien in totaal, zes extra) voor de analyses van het bloed.

Het volledig invullen van de hielprikkaarten is een essentiële stap in dit proces en zal dan kortcyclisch gemonitord worden.

Met nieuwe indicatoren zal ook onderscheid gemaakt worden tussen een selectieve extra hielprik en tweede hielprikken vanwege niet-conclusieve uitslagen. Het aantal herhaalde eerste hielprikken en het aantal tweede hielprikken zal daarom kortcyclisch gemonitord worden.

Streefwaarden

Voor de meeste indicatoren zullen streef- of signaalwaarden moeten worden opgesteld om te kunnen signaleren bij afwijkingen. Deze streef- of signaalwaarden zullen ontwikkeld moeten worden met de betrokken ANS-en binnen de Werkgroep Informatiehuishouding en Kwaliteit (WIKNHS) en voorgelegd worden aan de PNHS.

10.3 Landelijk evalueren van uitbreiding hielprikscreening

Landelijke evaluatie kan in gang worden gezet, gebaseerd op afwijkende uitkomsten van de monitors. Veelal gaat het om evaluaties waarbij gegevens nodig zijn die met relatief grote inspanning (bijvoorbeeld vragenlijsten of dossieronderzoek) worden verkregen. Landelijke evaluaties worden doorgaans door een onafhankelijke partij uitgevoerd.

Het is ook van belang de voorlichtingsproducten op gezette tijden te evalueren bij de doelgroep. Bijvoorbeeld in de pilotonderzoeken kunnen voor- en nadelen van het programma beter genuanceerd worden. Dit geeft deelnemers aan het programma de gelegenheid om een beter geïnformeerde keuze te maken.

10.4 Indicatoren

Indicatoren zijn meetbare aspecten en worden gebruikt om het bevolkingsonderzoek op individueel, regionaal en landelijk niveau te kunnen monitoren en evalueren. De indicatoren zijn verdeeld over de hele keten, ook bij de overgang van het bevolkingsonderzoek naar zorg, om mogelijke knelpunten te kunnen signaleren. De beschrijving van de indicatoren volgt de zogenoemde European Community Health Indicators (ECHI)-systematiek, waarin onder andere definitie, rationale, berekeningswijze, relevante dimensie of subgroep, gegevensbron en beschikbaarheid van de indicator zijn opgenomen. Partijen die een rol hebben bij de monitoring (individueel, regionaal of landelijk) en de evaluatie, worden altijd betrokken bij het opstellen van deze ECHI-sheets.

Tijdens de voorbereidingsfase wordt de huidige set aan indicatoren waar nodig aangepast. Het CvB verwacht de huidige set aan te passen, zodat het onderscheid tussen 1^e, 2^e en 3^e tier-testen, selectieve tweede hielprikken op volbloed en post-analytical tools mogelijk is. Ook zal mogelijk onderscheid gemaakt kunnen worden tussen mannelijke en vrouwelijke pasgeborenen (X-ALD). Voor indicatoren met betrekking tot

testkarakteristieken (bijvoorbeeld verwijscijfers, foutpositievencijfer, voorspellende waarden) en tijdigheid (tijdigheid diagnostiek, tijdigheid uitslag, tijdigheid behandeling) zullen streef- en signaalwaarden ontwikkeld moeten worden.

10.5 Conclusies

De belangrijkste conclusies van dit hoofdstuk zijn:

- Door de lage prevalenties zal monitoren gedurende meerdere jaren nodig zijn.
- Het aantal verwijzingen en het aantal herhaalde eerste hielprikken zal kortcyclisch gemonitord moeten worden.
- De uitkomsten diagnostiek en tijdigheid van diagnostiek zullen nauwlettend gemonitord moeten worden.
- De kwaliteit van de bloedvlekken op de hielprikkaarten zal goed gemonitord worden om snel te kunnen reageren bij onvoldoende kwaliteit.
- Het ontwikkelen van nieuwe indicatoren om het primaire proces goed te monitoren is noodzakelijk.
- Nieuwe streef- en signaalwaarden moeten ontwikkeld worden voor de nieuwe ziekten.

11 Caribisch Nederland

Vanaf 2015 wordt de neonatale hieprikscreening ook aangeboden op de eilanden Bonaire, Sint Eustatius en Saba, oftewel Caribisch Nederland (verder: CN). Met Sint Maarten zijn samenwerkingsafspraken gemaakt voor de verwijzing van kinderen van Sint Eustatius en Saba met een afwijkende hiepriksuitslag. De situatie nu is dat veel kinderen van Sint Eustatius en Saba in het ziekenhuis van Sint Maarten worden geboren en pas als zij terug zijn op de beide eilanden de hiepriks krijgen. Ideaal zou zijn wanneer de hiepriks bij deze kinderen in het ziekenhuis van Sint Maarten zou worden uitgevoerd vanwege de tijdigheid. Dit kan worden doorgevoerd als de hiepriks ook voor alle pasgeborenen op Sint Maarten kan worden ingevoerd. Hierover moet de minister van VWS nog een besluit nemen, vanwege de wens de infrastructuur van het Nederlandse screeningsprogramma te gebruiken.

De neonatale hieprikscreening is in CN ingevoerd op basis van de uitvoeringstoets 'Neonatale hieprikscreening in Caribisch Nederland' uit 2013 welke het CvB heeft uitgevoerd in opdracht van het ministerie van VWS.

Als uitgangspunten zijn in de uitvoeringstoets benoemd dat in CN hetzelfde hieprikspakket wordt gehanteerd als in Europees Nederland en dat er gebruikgemaakt wordt van de Europees Nederlandse infrastructuur voor de neonatale hieprikscreening. Dat houdt in dat het afgenomen bloed naar Nederland wordt gestuurd en door het RIVM wordt onderzocht.

Dit hoofdstuk beschrijft de aandachtspunten voor CN bij een uitbreiding van de hieprikscreening. Per domein wordt in dit hoofdstuk beschreven waar wijzigingen optreden ten aanzien van de uitvoering van de hieprikscreening in CN bij een uitbreiding. Een beschrijving van de huidige situatie van de hieprikscreening in CN is terug te vinden in de uitvoeringstoets 'Neonatale hieprikscreening in Caribisch Nederland' ([Uitvoeringstoets neonatale hieprikscreening in Caribisch Nederland 2013 - RIVM](#)).

11.1 Draagvlak

Elk kwartaal vinden *conference calls* plaats met de RIVM-Werkgroep Hieprikscreening in CN en de contactpersonen van CN en Sint Maarten. De contactpersonen vormen de vertegenwoordigers van de regionale coördinator op het desbetreffende eiland voor de uitvoering van de hieprikscreening, te weten GGD Bonaire, GGD Sint Eustatius, GGD Saba en CPS sectie Youth Healthcare Sint Maarten. In de *conference calls* worden de contactpersonen in CN bijgepraat over alle actuele ontwikkelingen in het NHS-programma, waaronder ook het advies van de GR over de uitbreiding van de hiepriks, het standpunt van de minister over het advies en de opdracht aan het CvB voor het doen van een uitvoeringstoets.

De contactpersonen krijgen alle relevante informatie over de uitbreiding van de hiepriks uit de kwartaalbijeenkomsten van de PNHS, de ANS-en

van de NVK en andere relevante bijeenkomsten zoals de stakeholdersessie over de uitbreiding van de hielprikscreening van 13 februari 2017. Op basis van deze informatie informeren zij de professionele uitvoerders van de hielprikscreening op het eiland over alle relevante ontwikkelingen.

Het draagvlak bij professionals blijkt uit de betrokkenheid en discussies bij de reguliere *conference calls* en de tussentijdse contacten. Het draagvlak voor de uitbreiding van de hielprik bij het publiek in CN is niet getoetst. Uit de praktijk is bekend dat wat door professionals wordt aangedragen in het algemeen door de bevolking wordt geaccepteerd. De verwachting is dat de uitbreiding van de hielprik geen negatieve gevolgen zal hebben voor de deelname aan de screening in CN.

11.2 Primair proces

Een uitbreiding van de neonatale hielprikscreening heeft in principe geen gevolgen voor het primaire proces van de hielprikscreening in CN.

11.3 Organisatie, taken, verantwoordelijkheden

De landelijke aansturing en begeleiding van de neonatale hielprikscreening in CN liggen bij het CvB.

Als gevolg van de uitbreiding van de hielprik zal de reikwijdte van de taken van CvB ten aanzien van CN toenemen.

De regionale coördinatie van de neonatale hielprikscreening in CN wordt deels uitgevoerd door DVP.

Als gevolg van de uitbreiding van de hielprik zal de reikwijdte van de taken van DVP ten aanzien van CN toenemen. Dit heeft vooral consequenties voor de registratie van screeningsgegevens en uitslagen, de monitoring en rappelling van het proces, informatiebrieven rond de uitslagen. Verder heeft het consequenties voor het aantal verwijzingen door de medisch adviseurs vanuit DVP.

De regionaal coördinator CN voert deels de regionale coördinatie uit op het betreffende eiland. De regionaal coördinator in CN is verantwoordelijk voor het afleggen van verantwoording over de uitvoering van de hielprik, het signaleren van knelpunten, het bevorderen van de samenwerking op het betreffende eiland en het geven van voorlichting en advies aan de uitvoeringsorganisaties. Als gevolg van een toekomstige uitbreiding van de NHS zal de reikwijdte van de taken van de regionaal coördinator in CN toenemen.

11.4 Juridisch

Naar verwachting per 1 januari 2018 biedt de Wet publieke gezondheid (Wpg) een definitieve wettelijke basis voor de neonatale hielprikscreening. Tot die tijd is de NHS opgenomen in het tijdelijke artikel 4a van de Wpg.

Op grond van het tijdelijke artikel 4a van de Wpg geldt de NHS echter niet voor de openbare lichamen Bonaire, Sint Eustatius en Saba. Een aanspraak op de NHS is sinds 1 januari 2015 wel opgenomen in artikel 16, eerste lid, onderdeel g, van het Besluit zorgverzekering BES en de hielprikscreening wordt inmiddels op de eilanden uitgevoerd. Daar is per

1 januari 2017 ook de screening op alfa- en bèta-thalassemie aan toegevoegd.

Indien de Wpg van kracht wordt, kan de aanspraak op grond van het Besluit zorgverzekering komen te vervallen, omdat het in het nieuwe wetsvoorstel voor de Wpg voorgestelde artikel 12a ook voor de openbare lichamen zal gelden en de NHS deel zal uitmaken van het aanbod op grond van dat artikel.

Indien aandoeningen aan de NHS worden toegevoegd in de periode voordat de Wpg van kracht wordt, dient het Besluit zorgverzekering BES aangepast te worden. Een dergelijke wijziging dient een halfjaar van tevoren kenbaar te worden gemaakt aan de besturen van de eilanden, zoals ook is gebeurd bij de toevoeging van de alfa- en de bèta-thalassemie.

11.5 Kwaliteitsbeleid en deskundigheidsbevordering

11.5.1 Kwaliteitsbeleid

In de oorspronkelijke opdracht is afgesproken dat het CvB voor de uitvoering van de neonatale hielprikscreening in CN – daar waar afspraken afwijkend zijn van de afspraken geldend in Europees Nederland – een ‘Draaiboek NHS-CN’¹⁴ en daarbij behorende protocollen vaststelt. Het gaat dan om afwijkingen ten aanzien van het proces van de neonatale hielprikscreening, de kwaliteitseisen en de verantwoordelijkheden van de ketenpartners voor CN. Verder geldt voor CN het landelijke draaiboek neonatale hielprikscreening. Het draaiboek NHS-CN zal aangepast moeten worden daar waar de uitbreiding van de hielprik een verandering van taken en verantwoordelijkheden tot gevolg heeft voor CN.

11.5.2 Pilot verzendingen

Bij een uitbreiding van de hielprik is het van belang na te gaan of het nodig is in de implementatiefase een pilotverzending met vooraf gevulde hielprikkaarten op te zetten om te testen of de hoge temperaturen en luchtvochtigheid in CN geen negatieve invloed hebben op de betrouwbaarheid van de analyses voor de toe te voegen aandoeningen in het screeningslaboratorium.

11.5.3 Aansluiting op de zorg

Een goede kwaliteit van de hele keten, met extra aandacht voor de aansluiting op de zorg, is belangrijk. Bij het implementeren van een nieuwe aandoening in de hielprikscreening is het van belang dat een follow-up protocol wordt ontwikkeld voor de route van diagnostiek en behandeling van een kind met een afwijkende hielprikuitslag op CN. Dit protocol komt tot stand in samenwerking tussen de artsen in CN en de desbetreffende ANS-NVK in Europees Nederland. Uitgezocht moet worden of diagnostiek en behandeling (deels) op het eiland zelf kan plaatsvinden of waar deze plaats moet vinden als dit lokaal of regionaal niet kan. Het is van belang dat navolging van dit follow-up protocol als voorgeschreven zorgpad schriftelijk wordt goedgekeurd en bevestigd door het Zorgkantoor BES en door het ministerie van VWS voordat

¹⁴ Mogelijk wordt dit een checklist CN.

daadwerkelijk gestart wordt met de screening. Dit vergt een intensief afstemmingstraject tussen de verschillende betrokken partijen.

11.5.4 *Contracten en samenwerkingsovereenkomsten*

Het RIVM sluit een samenwerkingsovereenkomst met de regionaal coördinator CN en de uitvoerder. Deze overeenkomst gaat over alle afspraken tussen deze drie partijen ten aanzien van het neonatale hielprikscreeningsprogramma in CN ten aanzien van taken en verantwoordelijkheden, kwaliteitseisen, deskundigheid ten aanzien van de uitvoering van de hielprik, gegevensvastlegging en gegevensuitwisseling. Het is van belang na te gaan of de samenwerkingsovereenkomst op onderdelen nog moet worden aangepast als gevolg van de uitbreiding van de hielprik.

11.5.5 *Deskundigheidsbevordering*

De verloskundig zorgverleners en de screeners op de eilanden zullen tijdig op de hoogte moeten zijn van een uitbreiding van het programma.

Wanneer SCID wordt toegevoegd, betekent dit een nieuwe groep van aandoeningen binnen de hielprikscreening, namelijk immuundeficiënties. Deze groep zal apart benoemd worden in de voorlichtingsmaterialen. Ook voor X-ALD is waarschijnlijk apart aandacht nodig in de deskundigheidsbevordering. De uitvoerders in Caribisch Nederland zullen zo goed mogelijk aangesloten worden op de in te zetten deskundigheidsbevordering in Europees Nederland. Zie hiervoor verder: hoofdstuk 7 kwaliteitsbeleid, paragraaf 7.4 deskundigheidsbevordering.

11.6 **Communicatie en voorlichting**

Voorlichting voor primaire doelgroep

De uitbreiding van de hielprikscreening heeft gevolgen voor de voorlichting en communicatie van de (aanstaande) ouders in CN. Deze volgt de aanpassingen zoals deze ook gemaakt moeten worden in het Europees-Nederlandse programma.

Bij het toevoegen van nieuwe aandoeningen zijn aanpassingen nodig in de folder 'Screeningen bij pasgeborenen' voor CN en het product voor laaggeletterden CN.

De uitslagbrieven bij een afwijkende uitslag voor ouders voor de nieuwe aandoeningen moeten worden ontwikkeld met een extra oplegblad voor CN.

Voorlichtings- en communicatiemiddelen voor professionals

Voor alle materialen zijn minimale aanpassingen noodzakelijk voor CN, conform Europees Nederland, dan wel in de specifieke materialen voor CN.

Naast de specifieke materialen voor CN, maken de professionals veelal gebruik van dezelfde informatie als de professionals in Europees Nederland, zoals de websites en het landelijk draaiboek. Zie voor de

aanpassingen van deze materialen hoofdstuk 8, Communicatie en voorlichting.

11.7 Informatiehuishouding

Uitbreiding van de hielprikscreening heeft voor de activiteiten in CN nauwelijks consequenties voor de informatiehuishouding. Het elektronisch geboortebereik heeft geen aanpassingen. Wanneer een kind met een afwijkende uitslag voor het eerst is gezien door een kinderarts, zorgt de medisch adviseur van het RIVM voor registratie van deze informatie in NEORAH, het digitale informatiesysteem onder verantwoordelijkheid van de NVK en het CvB. Hierin worden alle diagnosegegevens van kinderen verwezen uit de hielprikscreening met een afwijkende uitslag geregistreerd door de kinderarts.

De registratie van foutnegatieven uit de hielprikscreening vindt plaats door het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde (NSCK) van de NVK. Voor CN gebeurt dit door de betrokken kinderartsen in Europees Nederland.

Bij uitbreiding van de hielprik betekent dit dus een uitbreiding van de taken van de medisch adviseur ten aanzien van het registreren van de afwijkende uitslag in NEORAH voor kinderen verwezen vanuit CN.

11.8 Monitoring en evaluatie

Bij de implementatie van de uitbreiding van de hielprikscreening kan het nodig zijn om de monitor op onderdelen met een hogere frequentie uit te voeren, dit om tijdig te kunnen bijsturen bij het optreden van problemen en ongewenste effecten en het bevolkingsonderzoek en de aansluiting op de zorg te kunnen verbeteren. Daarnaast moet rekening gehouden worden met de twee implementatiefasen van de uitbreiding. Dit geldt ook voor CN.

Er blijft extra aandacht nodig voor de volledigheid van de setjes uit CN en het aantal herhaalde eerste hielprikken voor hielprikken uitgevoerd in CN. De hoeveelheid bloed wordt belangrijker naarmate er meer ziektes worden toegevoegd. Met hetzelfde aantal druppels moeten meer ziektes worden opgespoord; dat betekent dat er in het laboratorium meer ponsjes uit de bloedvlekken moeten worden gehaald dan nu. Wanneer er onvoldoende kwalitatief goed bloed is verzameld op een hielprikkaart, zal de eerste hielprik herhaald worden, hetgeen zich uit in de toename van het aantal *herhaalde eerste hielprikken*.

Jaarlijkse monitoring en evaluatie hielprikscreening in CN

In 2017 zal de eerste publieks- en professionals-monitor over de hielprikscreening in CN over 2014 t/m 2016 verschijnen. Bij uitbreiding van de hielprikscreening zal informatie over de screening op de nieuwe aandoeningen opgenomen worden in de monitor CN over het desbetreffende jaar dat de hielprik is uitgebreid.

11.9 Conclusie

De belangrijkste aandachtspunten voor CN betreffen het nagaan of het nodig is om pilotverzendingen op te zetten om te testen of een aandoening ook betrouwbaar kan worden geanalyseerd bij pasgeborenen uit CN.

Verder verdient het ontwikkelen van specifieke follow-up protocollen voor diagnostiek en zorg voor kinderen met een afwijkende uitslag extra aandacht.

12 Implementatie

In dit hoofdstuk wordt beschreven hoe de uitbreiding van de neonatale hielprikscreening geïmplementeerd kan worden. Ook de zaken die voorbereid moeten worden, zijn benoemd. Voordat gestart wordt met de voorbereiding wordt een plan van aanpak opgesteld met de activiteiten, taken en verantwoordelijkheden. Daaruit wordt ook duidelijk wie welke in dit hoofdstuk genoemde activiteiten uitvoert.

De in voorgaande hoofdstukken geformuleerde randvoorwaarden zijn als uitgangspunt genomen. Na een korte paragraaf over het besluit tot invoering (paragraaf 12.1) vervolgt het hoofdstuk met een beschrijving van het tijdpad zoals het CvB dat nu voor zich ziet (12.2). Na een paragraaf met uitleg over de verschillende fasen om tot volledige uitvoering te komen (paragraaf 12.3), worden in de paragrafen 12.4, 12.5 en 12.6 relevante activiteiten voor de verschillende fasen besproken. Daarbij worden mogelijke risico's die een goede voorbereiding of invoering in de weg kunnen staan beschreven.

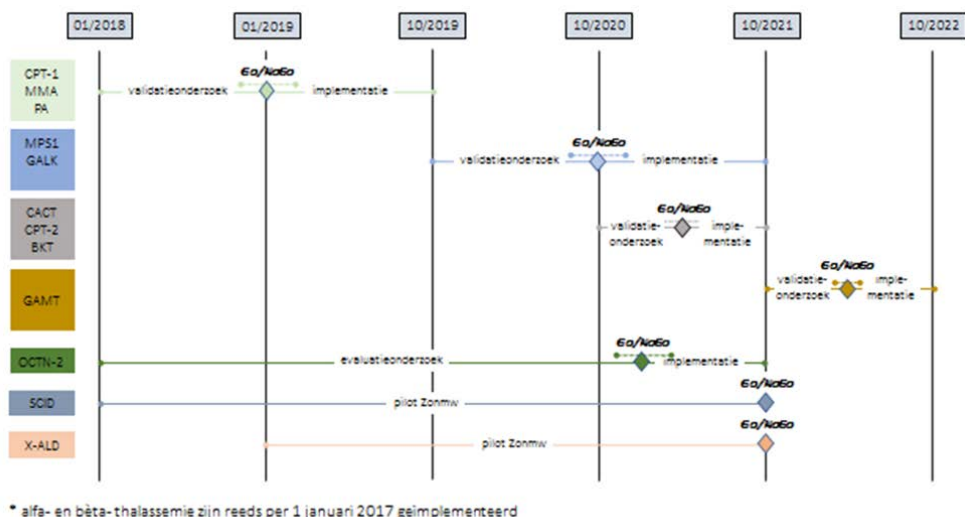
12.1 Besluit tot invoering

De minister van VWS neemt een definitief besluit over de uitbreiding van de neonatale hielprikscreening op basis van deze uitvoeringstoets. De in Figuur 7 weergegeven planning is gebaseerd op positieve besluitvorming door VWS in het najaar van 2017 en opdrachtverlening aan het RIVM voor het vervolg. Eventueel uitstel van besluitvorming heeft een opschortende werking op de weergegeven planning.

12.2 Tijdpad

In hoofdstuk 3 is beschreven welke onderzoeken voor elk van de aandoeningen die de komende jaren aan de hielprikscreening toegevoegd gaan worden, benodigd zijn. Bij het opstellen van de voorgestelde fasering is in de expertgroepen de benodigde personele capaciteit in de screeningslaboratoria om verschillende pilotstudies gelijktijdig uit te voeren niet expliciet aan de orde geweest. Evenmin is rekening gehouden met de beschikbare capaciteit voor specialistische diagnostiek en zorg en van de uitvoeringsorganisaties.

De onderzoeken, in combinatie met het kunnen voldoen aan de randvoorwaarden, leiden tot het volgende tijdpad voor de periode tot en met 2022. De randvoorwaarden bestaan onder andere uit beschikbaarheid van personeel in bijvoorbeeld de laboratoria, en voor de overige in deze uitvoeringstoets aangegeven werkzaamheden van diverse partijen.



Figuur 7: Tijdpad onderzoeken en implementatie aandoeningen

Voor de meeste aandoeningen is in ieder geval validatieonderzoek nodig, hetzij op de lopende methode, hetzij op een nieuw aan te schaffen methode, 1^e dan wel 2^e tier. Het gaat om validatie van de test(en) voor de betreffende aandoening. Het betreft onderzoek naar de normaalwaarden en afkappunten van de te gebruiken testparameters; soms moet ook onderzocht worden wat de beste testparameters zijn. Nauwe betrokkenheid van de screeningslaboratoria is vereist. Na elk van de validatieonderzoeken is sprake van een zogenoemd go/no go-moment. Dan moet worden besloten of de aandoening gereed is om de implementatiefase verder in te gaan of dat eerst verder onderzoek nodig is, of dat de aandoening toch niet rijp is om (op dat moment) toegevoegd te worden aan de hielprikscreening.

Voor OCTN2 is een evaluatieonderzoek aan de orde (zie ook hoofdstuk 3), en ook na dat onderzoek volgt een go/no go-moment.

Voor SCID (zie ook hoofdstuk 4) vindt een pilotonderzoek plaats de komende jaren. Na dat onderzoek is eveneens sprake van een go-/no go-moment.

En ook voor X-ALD zal uitgebreid pilotonderzoek plaatsvinden, gevolgd door een go/no go-moment.

Invoering eind 2019 lijkt momenteel haalbaar voor CPT1, MMA en PA. Eind 2020 volgen MPS I en GALK. En eind 2021 is de invoering van CACT, CPT2 en BKT voorzien, evenals OCTN2, SCID en X-ALD. Ten slotte volgt eind 2022 GAMT.

De doorlooptijden en bovenstaande planning worden in hoge mate beïnvloed door factoren die te maken hebben met de uitvoering van het huidige programma en externe factoren en zullen hoogstwaarschijnlijk nog wijzigen (versnellen of vertragen voor diverse aandoeningen) in de komende jaren.

De criteria voor de go/no go-momenten zullen in het plan van aanpak uitbreiding (zie 12.3) worden beschreven.

Bovengenoemd tijdpad is zowel voor Europees als Caribisch Nederland aan de orde.

Na de validatiefase volgt de implementatiefase. In deze fase worden alle processen voor de in te voeren aandoeningen ingericht, inclusief alle benodigde materialen, deskundigheidsbevordering etc. Tevens is het van belang de hele keten te testen.

Na invoering zullen de net ingevoerde aandoeningen en de daarbij ondersteunende processen intensief gemonitord worden, inclusief mogelijke verstoringen op het bestaande programma. Zo nodig vindt bijsturing plaats.

12.3 Te onderscheiden fasen

Uitgaande van een positief besluit tot uitbreiding van de neonatale hielprikscreening volgen vier fasen per aandoening of cluster van aandoeningen.

Plan van aanpak uitbreiding

De uitbreiding van de hielprikscreening met de voorgestelde aandoeningen is een veelomvattend en complex proces. De eerste stap zal daarom zijn het opstellen van een plan van aanpak met een beschrijving van de activiteiten, taken en verantwoordelijkheden op hoofdlijnen, en het inrichten van een projectorganisatie van de implementatie. De essentie van de implementatie zal zijn dat er gaandeweg inzichten ontstaan die van invloed kunnen zijn op het proces en de volgorde waarin activiteiten moeten plaatsvinden. Het op te stellen communicatieplan en het plan van aanpak deskundigheidsbevordering maken onderdeel uit van dit algemene plan.

Het plan van aanpak zal een 'levend' document zijn, dat door het CvB voortdurend wordt aangepast, in afstemming met ketenpartners.

De voorbereidingsfase per aandoening of cluster van aandoeningen

In de voorbereidingsfase worden alle processen ingericht en de kwaliteitseisen en de producten ontwikkeld die nodig zijn voor een kwalitatief goede uitvoering van de uitbreiding van het bevolkingsonderzoek (zie paragraaf 12.4).

In deze fase worden ook de validatieonderzoeken, pilotonderzoeken en evaluatieonderzoeken uitgevoerd.

Gefaseerde invoering per aandoening of cluster van aandoeningen

De verschillende aandoeningen die deel uitmaken van de uitbreiding van het bevolkingsonderzoek worden in fasen toegevoegd aan de neonatale hielprikscreening (zie 12.2 voor het nu verwachte tijdpad).

Volledige invoering uitbreiding neonatale hielprikscreening

In deze fase is de uitbreiding van de neonatale hielprikscreening voor alle aandoeningen of een cluster van aandoeningen volledig geïmplementeerd.

12.4 Voorbereiding van de uitbreiding

Op hoofdlijnen moeten in de voorbereidingsfase de volgende zaken worden uitgevoerd:

- voorbereiden/inrichten van primair proces;
- herinrichten organisatie en uitvoering;
- herinrichten kwaliteitsbeleid;
- herinrichten communicatie en voorlichting;
- herinrichten informatiehuishouding;
- herinrichten monitoring en evaluatie;
- herijken uitvoeringskosten en financiering programma;
- het doen van aanbestedingen.

12.4.1 *Vorbereiden/inrichten van primair proces*

In hoofdstuk 5 is toegelicht wat de noodzakelijke aanpassingen zijn in het primair proces en daarvoor te nemen stappen. In de voorbereidingsfase vindt verdere uitwerking plaats door diverse partijen en werkgroepen ten aanzien van:

- Inrichten van validatieonderzoek per aandoening. Het gaat om het doen van onderzoek naar normaalwaarden en afkapgrenzen van de te gebruiken testparameters. Soms moet nog onderzocht worden wat de beste testparameters zijn en daarnaast moeten voor diverse aandoeningen specifieke vragen worden beantwoord.
- Inrichten screeningslaboratoria en logistiek: het opstellen van een plan van aanpak per toe te voegen aandoening voor de noodzakelijke aanpassingen in apparatuur, aanschaf nieuwe apparatuur en het gebruik daarvan en het gebruik van eventuele nieuwe testmethodes. Dit kan ook gevolgen hebben voor het reguliere programma, zoals het invoeren van een geautomatiseerde TGAL-bepaling bij de huidige screening op galactosemie.
- Gebruik in-house testmethode: op basis van de uitkomsten van het onderzoek naar gebruik in-house testmethode opstellen van een plan van aanpak ten aanzien van het inrichten van de logistiek voor de screening op GAMT.
- Sekse-specifiek screenen: onderzoek uitvoeren naar de scenario's waarbij alleen de jongens getest worden op basis van het geslacht op de hielprikkaart versus het anoniem testen en pas bij positieve uitslag op X-ALD vaststellen van geslacht en identiteit van het kind.
- Onderzoek mogelijkheden gebruik R4S en CLIR: uitvoeren onderzoek naar het inzetten van de CLIR post-analytical tools-database om de prestaties van het bestaande programma te verbeteren en om de voorspellende waarde van met MS/MS-analyse verkregen individuele screeningsuitslagen voor een aantal nieuwe aandoeningen te verbeteren, met het oog op minder foutpositieve verwijzingen.
- Onderzoeken mogelijkheden selectieve extra hielprik: nader onderzoek naar de voor- en nadelen van een (selectieve) extra hielprik voor MPS I, MMA en PA.
- Optimaliseren kwaliteit van de bloedvlekken op de hielprikkaarten: opstellen plan van aanpak evaluatie van dit traject in 2018. Op basis van de uitkomsten van deze evaluatie

zo nodig aanvullende maatregelen nemen. Tevens zal het nut van de huidige in duplo-bepalingen in het reguliere programma bekeken worden door het referentielaboratorium.

- Inrichten van aansluiting op de zorg: het maken van afspraken met betrokken partijen over een goede aansluiting op zorg ten aanzien van benodigde capaciteit en expertise.

12.4.2 *Herinrichten organisatie en uitvoering*

In hoofdstuk 6 is de voorgestelde organisatiestructuur beschreven. In de voorbereidingsfase wordt een aantal zaken door diverse partijen en werkgroepen concreet uitgewerkt c.q. bewerkstelligd.

Het betreft onder andere het verder uitwerken van de gevolgen van de uitbreiding van de hielprik voor de taken en capaciteit van:

- de landelijke regie op het programma (CvB);
- de regionale uitvoering en coördinatie (DVP);
- het RIVM Referentielaboratorium;
- de landelijke Programmacommissie en onderliggende werkgroepen;
- de uitvoeringsorganisaties (inclusief screeningslaboratoria en screeners);
- de patiëntenorganisaties;
- partijen in de zorg.

12.4.3 *Herinrichten kwaliteitsbeleid*

In hoofdstuk 7 is uitgewerkt welk kwaliteitsbeleid voor de invoering van het voorgestelde bevolkingsonderzoek moet worden opgesteld. In de voorbereidingsfase vindt verdere uitwerking plaats door diverse partijen (zoals beroepsgroepen) en werkgroepen. Het betreft onder andere:

1. Benodigde aanpassing in het tijdelijke artikel onder de Wet pg wanneer deze nog niet van kracht is bij toevoeging van nieuwe aandoeningen in de hielprik.
2. Waar nodig aanpassingen van de landelijke (beleids)kaders.
3. Het indien nodig aanpassen van contracten met screeningslaboratoria en samenwerkingsovereenkomsten met JGZ-organisaties.
4. Opstellen van plannen voor actualisaties van richtlijnen en zorgpaden van de betrokken beroepsgroepen en vervolgens het aanpassen van de richtlijnen en zorgpaden in onderlinge afstemming.
5. Opstellen landelijke kwaliteitseisen en werkwijzen.
6. Herinrichten van de landelijke kwaliteitsborging door het landelijk referentielaboratorium.
7. Het van toepassing verklaren van de richtlijnen en werkwijzen voor het bevolkingsonderzoek.
8. Aanpassingen in het landelijke draaiboek en *e-learning* voor screeners.
9. Opstellen en uitvoeren plan van aanpak deskundigheidsbevordering professionals.

12.4.4 *Herinrichten communicatie en voorlichting*

Ten aanzien van communicatie en voorlichting aan de (aanstaande) ouders, professionals en relevante organisaties wordt een communicatieplan opgesteld. Hierin wordt expliciet aandacht besteed aan de planning van revisie van bestaande producten en de ontwikkeling

van nieuwe producten, passend bij de fasering van de toe te voegen aandoeningen. Ook wordt aandacht gegeven aan de communicatie daarover aan ouders, professionals en stakeholders. Tevens moet uitgezocht worden of de huidige werkwijze van geïnformeerde toestemming volstaat.

12.4.5 *Herinrichten informatiehuishouding*

In de voorbereidingsfase van de implementatie moet in samenwerking met onder andere de WIKNHS aandacht zijn voor:

- Vervanging van Praeventis en laboratorium-informatiesysteem LIMS teneinde de uitbreiding te kunnen realiseren en gewenste aanpassingen voor nieuwe aandoeningen te kunnen doen.
- Plan van aanpak specificaties informatiehuishouding en monitoring voorbereidingen pilotstudies, in het bijzonder ten aanzien van SCID in verband met de start van de pilot in 2018.
- Aanpassingen informatiesystemen voor registratie follow-up en gemiste kinderen: NEORAH, DDRMD en NSCK.

12.4.6 *Herinrichten monitoring en evaluatie*

In de voorbereidingsfase van de implementatie moet in samenwerking met onder andere de WIKNHS aandacht zijn voor:

- Aanpassen en uitwerken van de huidige landelijke indicatorenset. Het gaat om indicatoren voor de kwaliteitsborging, landelijke (kortcyclische) monitor en evaluatie.
- Uitwerking van de gegevensset als basis voor de indicatorenset.
- Inrichten van de kortcyclische monitor.

12.4.7 *Herijken uitvoeringskosten en financiering programma*

In hoofdstuk 13 worden de verwachte structurele uitvoeringskosten en de voorgestelde financiering beschreven. Voor het aanpassen van de financiering van het programma worden in de voorbereidingsfase de volgende activiteiten uitgevoerd:

1. Het voorbereiden en vaststellen van de vergoeding voor de uitvoeringsorganisaties en uitvoerende partijen, op basis van de tarieven.
2. Het aanpassen van het macrokader voor de financiering van het bevolkingsonderzoek neonatale hielprikscreening.
3. Toezien en zo nodig agenderen dat randvoorwaarden voor een goede aansluiting op de zorg worden gemaakt (onder andere ten aanzien van benodigde capaciteit en expertise).

12.4.8 *Het doen van aanbestedingen*

Tijdens de voorbereidingsfase moeten nieuwe testmethodes, hielpriklancet en mogelijk apparatuur worden aanbesteed. Verder wordt het Praeventis-deel voor de NHS naar verwachting in 2017 aanbesteed. In 2018 starten tevens de voorbereidingen voor de uitvraag in concurrentie van de screeningslaboratoria.

De procedure voor de aanbestedingen bestaat uit de volgende stappen:

- Inrichten projectorganisatie en opstellen plan van aanpak.
- Bepalen aanbestedingsstrategie en opstellen concepteisen.
- Voorbereiden aanbesteding, inclusief eventuele marktverkenning.
- Uitvoeren aanbesteding.

De keuze voor de aanbestedende partij komt, per individuele aanbesteding, voort uit de gekozen aanbestedingsstrategie en de verschillende verantwoordelijkheden van betrokken partijen. De aanbestedende organisatie in een fase van innovatie en voorbereiding van implementatie is meestal het CvB, daar waar het gaat om aanbesteding nieuwe testmethodes en contractering screeningslaboratoria, vanuit zijn regierol op het programma. Deze aanbestedingen worden voorbereid en uitgevoerd in nauwe afstemming met de overige betrokken partijen (veelal DVP, IDS en InkoopUitvoeringsCentrum (IUC) van het RIVM). De aanbesteding voor vernieuwd Praeventis wordt uitgevoerd door DVP, in nauwe afstemming met CvB.

12.4.9 *Risico's in de voorbereidingsfase*

Het invoeren van de gefaseerde uitbreiding van de hielprik is een omvangrijk project. Het gaat om een uitbreiding van het reeds bestaande pakket met een groot aantal complexe zeldzame aandoeningen.

In de voorbereidingsfase kunnen de volgende risico's voor de realisatie en de start van de uitvoering mogelijk optreden:

- Onvoldoende beschikbaarheid en capaciteit van betrokken partijen
Het aantal betrokken partijen in de voorbereidingsfase is groot. Het betreft bij deze partijen veelal dezelfde personen die ook intensief bij het reguliere programma betrokken zijn op basis van hun expertise en ervaring. Soms betreft het een kleine groep van zeer betrokken professionals die een belangrijke rol spelen in de diagnostiek en behandeling van de kinderen en intensief betrokken zijn bij het landelijk programmaniveau. Medewerking van alle partijen is van groot belang voor een tijdige totstandkoming van de zaken die gereed dienen te zijn voor de invoering. Daarnaast zijn het veel aandoeningen en zijn er nog complexe trajecten die parallel moeten worden uitgewerkt en vaak door dezelfde betrokken partijen en professionals.
- Discontinuïteit reguliere programma
Het huidige programma moet op het huidige kwaliteitsniveau door kunnen gaan, terwijl de uitbreiding van de hielprikscreening ook veel aandacht kost van veel bij de screening betrokken partijen, zoals screeningslaboratoria, referentielaboratorium, ANS-MZ, landelijke en regionale coördinatie.
- Inadequate aansluiting op de zorg
Door de ANS-MZ is aandacht gevraagd (zie bijlage 13) voor de noodzaak afspraken te kunnen maken over het beschikbaar hebben van voldoende capaciteit en expertise in de zorg voor metabole hielprikziekten ten behoeve van de ontwikkeling van richtlijnen, protocollen en inrichten van follow-up evaluatie onderzoek naar metabole aandoeningen. In 12.4.10 wordt hier apart aandacht aan geschonken.
- Onvoldoende (tijdige) financiering voor pilotonderzoeken, validatieonderzoeken, evaluatieonderzoeken.
- (Europese) aanbestedingen
Een aantal zaken dient aanbesteed te worden, zoals testmethodes, ICT-systemen, apparatuur en de laboratoriumfunctie. Er kunnen onvoorziene (vaak juridische)

processen rond een aanbesteding ontstaan die vertragend werken.

- Informatiehuishouding en gegevensuitwisseling
Op dit moment loopt een RIVM-breed traject voor de vervanging van Praeventis, het informatiesysteem dat behalve het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) en het PSIE-programma ook het NHS-proces ondersteunt. Dit nieuwe informatiesysteem moet ontworpen, aanbesteed, gespecificeerd en geïmplementeerd worden. Dit vergt een lange doorlooptijd. Er kunnen onvoorziene problemen ontstaan die vertragend werken. Ook het realiseren van koppelingen tussen Praeventis en andere bronssystemen (LIMS en NEORAH) om de juiste gegevens voor monitoring en evaluatie beschikbaar te krijgen, vergt mogelijk een lange doorlooptijd. Op dit moment is de planning dat een nieuw ICT-systeem voor de NHS medio 2019 gereed is om in productie genomen te worden. Voor aandoeningen die voor medio 2019 kunnen worden toegevoegd en pilotonderzoeken die moeten worden ondersteund door Praeventis moet een analyse gemaakt worden of deze ingevoerd kunnen worden in het huidige Praeventis.

12.4.10 *Expertise en capaciteit behandeling metabole hielprikziekten*

Sinds 1 januari 2017 wordt gescreend op negentien aandoeningen in de neonatale hielprikscreening. Dertien daarvan betreffen metabole ziekten. Elf van de twaalf aandoeningen in de toekomstige uitbreiding betreffen eveneens metabole ziekten.

Al deze ziekten zijn zeldzame, ernstige ziekten die niet te genezen, maar wel te behandelen zijn. De meeste ziekten kennen daarbij ook nog meerdere varianten. In Nederland is 15,2 fte aan kinderartsen beschikbaar voor de diagnostiek en behandeling van kinderen met metabole ziekten. Dit in nauwe samenwerking met laboratoriumspecialisten en analisten en gespecialiseerde diëtisten. Omdat het om specifieke specialistische deskundigheid gaat, wordt veelvuldig beroep op met name de kinderartsen gedaan: voor ten onrechte verwezen kinderen (foutpositieve uitslagen) en het geruststellen van hun ouders, overleg met ouders van terecht verwezen kinderen, ontwikkeling van richtlijnen en follow-up-programma's van nieuwe varianten van (nieuwe) ziekten, (inter)nationaal overleg met andere specialisten, werkgroepen, onderzoek van lange-termijn-uitkomsten, het aanleveren van data voor de DDRMD (Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases), noodzakelijk voor een goede evaluatie van het proces van de screening tot en met de diagnosestelling, en het geven van voorlichting over het programma. Het is werk waarvoor een hoge graad van specifieke expertise nodig is en dat niet ten koste mag gaan van de reguliere zorg aan kinderen met een metabole ziekte.

Op dit moment ervaren de metabole kinderartsen, de laboratoriumspecialisten van de laboratoria metabole ziekten en de diëtisten metabole ziekten al een ernstig capaciteitsprobleem bij de benodigde werkzaamheden voor de dertien huidige metabole ziekten in de hielprikscreening. De uitbreiding van de hielprikscreening met elf metabole ziekten zal vragen om nog meer capaciteit.

Uitbreiding in 2007

In 2007 is de neonatale hielprikscreening uitgebreid met onder meer dertien metabole ziekten. Per verwezen kind is voor de financiering van de kosten van diagnostiek en behandeling sprake van een DBC. De extra taken, zoals hierboven genoemd, waarvoor vaak een beroep wordt gedaan op de metabole kinderartsen, worden daarmee echter niet bekostigd. Daarnaast vragen de metabole kinderartsen aandacht voor de structurele opleiding voor vijf fellows metabole ziekten.

Dit capaciteitsprobleem bij de metabole kinderartsen is ook in 2007 gesignaleerd en geadresseerd. Het ministerie van VWS heeft als reactie op deze signalen voor 2007 en latere jaren een jaarlijks bedrag van € 2,7 mln. aan extra financiële groei­ruimte intramurale zorg ge­accommodeerd, zodat de uitkomst van lokaal overleg zou leiden tot ophoging van de budgetten van de betreffende UMC's (voor elk van de acht ongeveer € 335.000). Dit is weliswaar de gebruikelijke gang van zaken bij uitbreiding van functies of het verzekerde pakket, maar in de praktijk is gebleken dat de 'productieafspraken' tussen zorgverzekeraars en ziekenhuizen niet hebben geleid tot een geormerkte uitbreiding van de benodigde formatie metabole kinderartsen, laboratoriumpersoneel en dergelijke. De omvang van de beschikbaar gestelde middelen in relatie tot het (beperkt) aantal UMC's die deze zorg leveren en de omvang van de totale financiële afspraken tussen verzekeraars en ziekenhuizen en intern binnen de UMC's, heeft ervoor gezorgd dat deze middelen binnen het gehele krachtenveld zijn 'verdamp­­t'. Er is daardoor geen extra capaciteit gerealiseerd voor de extra taken naast diagnostiek en behandeling.

Dit ondanks de brief die het CvB in 2006 schreef aan de Raden van Bestuur van de UMC's om ze te wijzen op de voor het hielprikprogramma gemaakte afspraken. Middels 'productieafspraken' kunnen alleen de directe patiëntenzorg-gerelateerde activiteiten gefinancierd worden en niet de voorbereidende activiteiten (protocol- en richtlijnontwikkeling) en de opzet van de achterliggende organisatie van zorg in het kader van de uitbreiding van de hielprikscreening. Deze activiteiten vragen om een andersoortige wijze van financiering.

Toekomstige uitbreiding

In de komende vijf jaren worden nog eens elf metabole ziekten toegevoegd aan de neonatale hielprikscreening. Naar verwachting van de kinderartsen zal hierbij zeker de eerste twee jaar een veelvoud aan kinderen met een foutpositieve uitslag worden verwezen, voor wie uitgebreide diagnostiek aan de orde is. Nog meer dan bij de uitbreiding in 2007 gaat het om aandoeningen die in andere landen nog niet in de hielprikscreening zijn opgenomen. Dit betekent dat de leercurve over deze aandoeningen in de hielprikscreening grotendeels in Nederland zal worden doorgemaakt, wat uiteraard extra tijd in beslag zal nemen. De metabole kinderartsen denken dat naast het jaarlijkse bedrag van € 2,7 mln. uit 2007 (dat tot nu toe 'verdamp­­t') een jaarlijks geormerk­­t bedrag van € 1 mln. voor deze verdere uitbreiding van het programma nodig is.

Mogelijke oplossingsrichtingen

In een bijeenkomst begin maart 2017 hebben vertegenwoordigers van onder andere de metabole kinderartsen, het Capaciteitsorgaan, de patiëntenorganisatie VKS, Nationaal Plan Zeldzame Ziekten, NFU, NVK, ZonMw, VWS en de UMC's niet alleen de ervaren en te verwachten knelpunten besproken, maar ook ideeën over hoe deze op te lossen. Verschillende oplossingsrichtingen zijn in deze bijeenkomst benoemd. In de brief van de ANS-MZ (bijlage 13) worden deze ook kort aangestipt. Deze oplossingsrichtingen behoeven nadere uitwerking.

12.4.11 Kosten van de voorbereidingsfase

Voordat kan worden begonnen met de (gefaseerde) invoering, moeten activiteiten zoals hierboven beschreven, worden voorbereid, opgezet en uitgevoerd. Naast de projectstructuur, het organiseren van een goede organisatie, uitvoering en financiering van het programma binnen de door VWS te stellen randvoorwaarden, moeten bijvoorbeeld ook de nieuwe partijen die mogelijk een rol krijgen goed worden aangehaakt. Daarnaast is sprake van kosten voor pilotonderzoeken, validatieonderzoeken en evaluatieonderzoeken, van implementatiekosten door de laboratoria bij elke nieuwe aandoening die wordt toegevoegd en van implementatiekosten voor het vernieuwde Praeventis en het nieuwe LIMS. Tevens is nog een investering nodig voor aanpassingen in bestaande informatiesystemen, zodat de uitvoering, monitoring en evaluatie kan plaatsvinden. Een kostenraming is opgenomen in Tabel 12. De beschreven kosten worden gemaakt door het CvB en andere partijen die het CvB contracteert voor het uitvoeren van additionele werkzaamheden ten behoeve van de uitbreiding.

De eenmalige kosten in de voorbereidingsfase en bij gefaseerde invoering zijn in Tabel 12 samengevat.

De voorbereiding loopt voor een aantal aandoeningen parallel met de gefaseerde invoering van andere aandoeningen (zie ook Figuur 7 in paragraaf 12.2). In Tabel 12 is daarom sprake van voorbereiding voor het geheel in het eerste jaar, en gecombineerde voorbereiding en gefaseerde invoering in de jaren daarna.

Tabel 12: Eenmalige kosten in de voorbereidingsfase en bij gefaseerde invoering
(in €, x 1.000)

| Werkzaamheden | Nadere toelichting | Voor- bereiding | Voor- bereiding/ gefaseerde invoering | Voor- bereiding/ gefaseerde invoering |
|--|--|----------------------------|--|--|
| Inrichten van | | 1^e jaar | 2^e-3^e jaar | 4^e-5^e jaar |
| Projectstructuur | Programmacoördinatie, overleggen, werkgroepen etc. | 200 | 400 | 400 |
| Organisatie en uitvoering | Bijsturing gefaseerde invoering, kosten uitvoeringsorganisatie | 586 | 1.543 | 973 |
| Financiering | Herijken tarieven, advies en begeleiden aanbestedingen | 38 | 76 | 76 |
| Communicatie en voorlichting | Aanpassen, ontwikkelen en testen producten, aanpassen websites | 133 | 266 | 266 |
| Kwaliteitsbeleid | Kwaliteitseisen per aandoening, aanpassingen draaiboek | 156 | 312 | 312 |
| Primair proces | Implementatiekosten laboratoria, pilots en validatieonderzoeken | 290 | 3.243 | 1.603 |
| Opleiding en deskundigheidsbevordering | Plan van aanpak en uitvoering deskundigheidsbevordering, e-learning | 116 | 262 | 232 |
| Informatiehuishouding | Vorbereiding vernieuwing Praeventis ¹⁵ en LIMS, aanpassingen ICT-systemen | 1.883 | 184 | 74 |
| Monitoring en evaluatie | Aanpassen indicatoren en gegevensset | 21 | 42 | 42 |
| Kennis en innovatie | Werkbezoeken, procedure toevoegen nieuwe aandoeningen | 25 | 50 | 50 |
| Totaal implementatie-budget | | 3.448 | 6.378 | 4.228 |

12.4.12 Caribisch Nederland

In hoofdstuk 11 zijn de aandachtspunten voor CN beschreven bij een uitbreiding van de hieprikscreening. In de voorbereidingsfase zal een plan van aanpak worden opgesteld (zie 12.3) waarbij waar nodig ook per durnomein de benodigde specifieke activiteiten worden opgenomen ten aanzien van CN. Daarbij is met name ook aandacht nodig voor de aansluiting op de zorg.

¹⁵ Het gaat hierbij niet om de investering in het vernieuwde Praeventis, maar om de kosten die gemaakt worden om deze investering voor te bereiden.

12.5 Gefaseerde invoering

12.5.1 Aandachtspunten bij het gefaseerd invoeren

Aandachtspunten in deze fase zijn:

- communicatie en deskundigheidsbevordering;
- kwaliteitsborging, waaronder intensiever monitoren op een aantal indicatoren om indien nodig snel te kunnen bijsturen.

12.5.2 Risico's tijdens de gefaseerde invoering

Na de start van de uitbreiding van het bevolkingsonderzoek kunnen dezelfde risico's optreden als in de voorbereidingsfase (zie 12.4.9).

12.6 Kennis en innovatiefunctie

Het is van belang dat de infrastructuur van het hielprikprogramma flexibel kan inspelen op toekomstige innovaties. Een aantal randvoorwaarden voor toekomstige innovaties moet geregeld zijn. Het CvB adviseert om een voorstel te ontwikkelen over het toevoegen van nieuwe kandidaat-aandoeningen aan de hielprikscreening, zodat hierover tijdige besluitvorming kan plaatsvinden.

13 Kosten

13.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt aandacht besteed aan de kosten van de uitvoering van het uitgebreide bevolkingsonderzoek neonatale hielprikscreening. Daarbij gaat het om de toename van de structurele uitvoeringskosten. De kosten die samenhangen met de implementatie van de uitbreiding en die een eenmalig karakter hebben, zijn beschreven in hoofdstuk 12 (Implementatie).

De gepresenteerde uitvoeringskosten vormen een schatting, en zijn gebaseerd op aannames. De raming van de kosten zal vaak gebaseerd zijn op een inschatting van de benodigde capaciteit en de ontwikkeling daarvan ten opzichte van de huidige capaciteit.

In dit hoofdstuk worden geen tarieven vastgesteld. Door een onafhankelijk adviesbureau is, onder begeleiding van de tijdelijke werkgroep financiën, onderzoek uitgevoerd naar de tariefstructuur voor het uitvoeren van de hielprik en de tariefstructuur voor de analyse door de screeningslaboratoria. De hoogte van de tarieven is echter mede afhankelijk van de uitkomsten van een aantal aanbestedingen, bijvoorbeeld van apparatuur. De werkelijke kosten worden deels pas na de afronding van deze aanbestedingen bekend, en zijn verder afhankelijk van het tempo waarin het bevolkingsonderzoek met de diverse ziekten wordt uitgebreid.

De financiering van de uitvoering van de hielprikscreening vindt plaats vanuit de Rijksbegroting. Dit wordt verder toegelicht in paragraaf 13.2. Ook wordt daarin aandacht gegeven aan de huidige tarieven.

13.2 Financiering en huidige tarieven hielprikscreening

De uitvoering van de hielprikscreening wordt sinds 1 januari 2015 bekostigd vanuit de Rijksbegroting. Voor die tijd werd het programma vanuit de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten (AWBZ) gefinancierd. Het programma kent momenteel drie tarieven: voor de hielprikset, het uitvoeren van de hielprik, en voor de analyse in het laboratorium. Het tarief voor een hielprikset in 2017 bedraagt € 3,62. Voor de uitvoering van de hielprik ontvangt de uitvoerende partij in 2017 een bedrag van € 20,30. En het tarief voor de analyse van het hielprikbloed in het laboratorium is € 50,62 in 2017.

De bekostiging vindt plaats via de zogenoemde $p \times q$ -methodiek. Een vooraf door VWS vastgesteld tarief voor de verrichtingen per deelnemende pasgeborene (p van *price*) wordt vermenigvuldigd met het aantal deelnemende pasgeborenen (q van *quantity*).

De kosten voor registratie van gegevens, distributie van voorlichtingsmaterialen en regionale coördinatietaken maken onderdeel uit van de organisatiekosten DVP.

Momenteel gaat voor de uitvoering jaarlijks circa € 19,1 mln. in het programma neonatale hielprikscreening om.

Verwijzingen voor diagnostiek en behandeling vallen onder de reguliere zorg en worden gefinancierd vanuit de Zorgverzekeringswet.

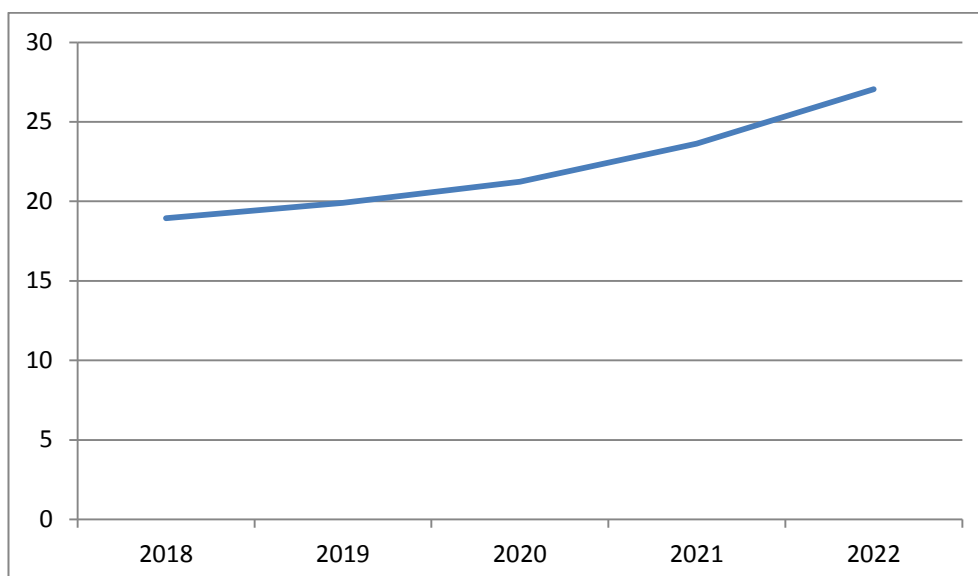
13.3 Uitgangspunten met betrekking tot de kosten van de uitbreiding van de neonatale hielprikscreening

Bij de uitbreiding van het programma en het vaststellen van nieuwe tarieven spelen de volgende elementen een rol, en zijn de volgende uitgangspunten van toepassing:

- Het primaire proces en de organisatie zoals beschreven in hoofdstuk 5 en 6 zijn leidend.
- Voor het aantal pasgeborenen wordt uitgegaan van de CBS-cijfers van december 2016.
- Het deelnamepercentage is gebaseerd op de deelnamegraad in de monitor 2015 (99,3%).
- De uitbreiding zal gefaseerd plaatsvinden. De fasering zoals in hoofdstuk 12 aangegeven is gehanteerd voor de berekening van de kosten in de verschillende jaren.
- Voor de activiteiten en de capaciteit van de laboratoria na elk van de fasen van de uitbreiding is uitgegaan van een berekening die de laboratoria ten behoeve van de werkgroep financiën gemaakt hebben, en daarnaast van de aannames over de hoeveelheid apparatuur uit hoofdstuk 3.
- Er zal sprake zijn van aanbestedingen voor de apparatuur (LC-MS/MS en andere apparatuur). De werkelijke kosten van de testen zijn pas na deze aanbestedingen te ramen.
- De kosten van het referentielaboratorium worden ook meegenomen.

13.4 Prognose jaarlijkse kosten

In de volgende figuur is de ontwikkeling van de totale kosten van de uitvoering van de hielprikscreening opgenomen, inclusief de huidige kosten van het programma.



Figuur 8: Prognose jaarlijkse kosten voor de uitvoering van de neonatale hielprikscreening (in €, x 1 mln.)

De structurele jaarlijkse kosten stijgen van circa € 19,1 mln. in 2017, via € 19,9 mln. in het jaar 2019 naar € 27,0 mln. in het jaar 2022. De kosten per hielprik stijgen van ongeveer € 105,20 in 2017 naar € 144,10 in het jaar 2022.

Bovenstaande ramingen zijn gebaseerd op de gefaseerde implementatie van de diverse aandoeningen zoals beschreven in hoofdstuk 12. De toevoeging van MPS I betekent de noodzaak van aanschaf van een extra LC-MS/MS-apparaat (zie ook 3.3).

Ook de toename van de structurele kosten als gevolg van het nieuwe LIMS en nwPraeventis is in bovenstaande raming verwerkt.

13.5 Conclusie

De belangrijkste conclusie van dit hoofdstuk is:

- De structurele jaarlijkse kosten stijgen van circa € 19,1 mln. in 2017, via € 19,9 mln. in het jaar 2019 naar € 27,0 mln. in het jaar 2022.

14 Kernpunten en advies

14.1 Inleiding

In Nederland worden nagenoeg alle pasgeborenen (circa 175.000 per jaar) met de hielprik gescreend op cystic fibrosis, sikkelcelziekte, adrenogenitaal syndroom, congenitale hypothyreoïdie en dertien metabole ziekten. De ziekten die worden gevonden met de hielprik zijn niet te genezen, wel te behandelen. Binnen deze groep worden jaarlijks circa 200 zieke kinderen opgespoord; daarvoor worden ongeveer 800 pasgeborenen verwezen met een afwijkende hielprikuitslag. Daarnaast worden jaarlijks zo'n 800 pasgeborenen opgespoord met dragerschap sikkelcelziekte.

De GR beveelt in het advies 'Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen' van 8 april 2015 aan om veertien ziekten aan het screeningsprogramma toe te voegen.

Op verzoek van het ministerie van VWS heeft het CvB deze uitvoeringstoets opgesteld. In de uitvoeringstoets vindt onderzoek plaats naar de haalbaarheid van de implementatie van veertien nieuwe ziekten in de neonatale hielprikscreening en de randvoorwaarden waarbinnen deze uitbreiding kan plaatsvinden.

Op basis van de uitvoeringstoets neemt de minister van VWS een besluit over deze uitbreiding van de neonatale hielprikscreening.

De minister heeft bij de opdrachtverlening voor de uitvoeringstoets gevraagd om prioriteit te geven aan de toevoeging van onder andere de aandoeningen alfa- en bèta-thalassemie, die in 2015 als nevenbevinding werden gerapporteerd. Deze implementatie is al gerealiseerd per 1 januari 2017.

14.2 Vooronderzoek naar haalbaarheid en termijn van invoering

Het CvB heeft een aantal vooronderzoeken laten verrichten. Het doel van deze vooronderzoeken was om aanvullende informatie te verzamelen over de haalbaarheid van en de randvoorwaarden voor het opnemen van de nieuwe aandoeningen in de neonatale hielprikscreening.

Het vooronderzoek naar de haalbaarheid en de termijn van invoering was nodig om aanvullende informatie te verzamelen over de beschikbaarheid, kwaliteit (klinische validiteit), betrouwbaarheid, praktische toepasbaarheid van de testmethode en follow-up in de zorg.

Er is een toetskader ontwikkeld en vervolgens zijn per aandoening of groep van aandoeningen expertgroepen ingericht. Op basis van het toetskader en literatuur hebben de expertgroepen het CvB geadviseerd of en op welke termijn een aandoening toegevoegd kan worden aan de hielprikscreening. Ook hebben de expertgroepen aangegeven welke acties hiervoor nog nodig zijn, zoals bijvoorbeeld welk onderzoek (validatie, pilot, evaluatie) nog nodig is.

14.3 Resultaten vooronderzoeken

De vooronderzoeken leiden tot de volgende conclusies:

- De aandoeningen die worden toegevoegd zijn (zeer) zeldzaam. In totaal zullen jaarlijks naar verwachting 20-40 kinderen met een van deze aandoeningen worden gevonden.
- Voor alle aandoeningen is een 1^e tier screeningstest beschikbaar. Voor vrijwel alle aandoeningen geldt dat enkel het uitvoeren van de 1^e tier-test leidt tot een aanzienlijk aantal foutpositieve verwijzingen.
- Bij de meeste aandoeningen is een 2^e tier-test en mogelijk zelfs een 3^e tier-test noodzakelijk en beschikbaar om het aantal foutpositieve verwijzingen terug te dringen. Voor CACT en CPT2 is echter nog geen 2^e tier-test beschikbaar en voor MMA en PA moeten nog problemen rond de 2^e en 3^e tier-testen worden opgelost. Ook kunnen niet al deze testen zomaar toegepast worden in een screeningsetting (GALK en MPS I alleen op volbloed).
- Naast aandoeningen met foutpositieve problematiek is bij een aantal toe te voegen aandoeningen sprake van foutnegatieve testuitslagen. Dit betreft BKT en OCTN2.
- Een aantal expertgroepen (CACT/CPT2, BKT, MPS I, MMA/PA en OCTN2) en ook de programmacommissie neonatale hielprikscreening hebben geadviseerd om gebruik te maken van Region 4 Stork (R4S) en Collaborative Laboratory Integrated Reports (CLIR) post-analytical tools om het aantal foutpositieve screeningsuitslagen terug te dringen. Voordat deze post-analytical tools in de neonatale hielprikscreening gebruikt kunnen worden, moet echter eerst een aantal belangrijke vragen beantwoord worden, onder andere wat betreft effectiviteit, doelmatigheid, continuïteit en privacy.
- Een aantal 1^e tier-testen vraagt mogelijk om aanpassingen in logistiek en laboratoriumorganisatie die nog onderzoek vereisen (in-house test GAMT, sekse-specifiek screenen X-ALD). Ook zijn er bij een aantal aandoeningen consequenties voor aanschaf van apparatuur en inrichting van de laboratoria (extra LC-MS/MS-apparatuur bij GAMT en MPS I). De meeste 2^e en 3^e tier-testen kunnen naar verwachting binnen de bestaande infrastructuur van de screeningslaboratoria worden uitgevoerd. Voor GAMT, BKT en X-ALD moet dit nog definitief vastgesteld worden.
- Voor alle aandoeningen is onderzoek nodig voordat invoering van de screening mogelijk is. Door de expertgroepen geformuleerde onderzoeksvragen hebben betrekking op validatieonderzoeken en/of consequenties voor de laboratoriumlogistiek of aanvullende onderzoeken. Bij de validatieonderzoeken betreft het onderzoek naar de normaalwaarden en afkappunten van de te gebruiken testparameters; soms moet ook onderzocht worden wat de beste testparameters zijn. Nauwe betrokkenheid van de screeningslaboratoria is vereist. Aanvullend onderzoek betreft de meer wetenschappelijke vragen, zoals effectiviteit. Bij een viertal onderzoekstrajecten is de inzet van ZonMw gewenst.
- Ook is aandacht gevraagd voor het belang van het doen van structureel evaluatieonderzoek naar de nieuwe (en reeds

ingevoerde) screeningen, om te beoordelen of de effectiviteit van de screening voldoende is.

- De GR heeft in alle gevallen dat sprake was van niet-behandelbare nevenbevindingen de gezondheidswinst voor de kinderen met de aandoening waarop gescreend werd zwaarder laten wegen dan de nadelen voor de kinderen (en hun ouders) waarbij sprake was van een niet-behandelbare nevenbevinding. Tijdens de expertgroepen is deze weging behoudens voor OCTN2 niet ter discussie gesteld.
- Het realiseren van de met screening te bereiken gezondheidswinst vraagt om een goede aansluiting op de zorg en om voldoende capaciteit voor het realiseren van diagnostiek en behandeling van goede kwaliteit. Voordat een screening voor een bepaalde aandoening kan worden ingevoerd, moet helderheid bestaan over de termijn waarbinnen verwijzing en opname in het ziekenhuis moet plaatsvinden. Ook moet beleid zijn ontwikkeld voor diagnostiek en behandeling, bij voorkeur in de vorm van door de beroepsgroep vastgestelde richtlijnen en protocollen. Een belangrijke ontwikkeling wat betreft de kwaliteit van de zorg is de ontwikkeling van expertisecentra voor zeldzame aandoeningen.
- Op basis van nog te beantwoorden vragen en het daarvoor benodigde onderzoek is in de verschillende expertmeetings een inschatting gemaakt van het tijdspad dat minimaal doorlopen moet worden om de screening op de verschillende aandoeningen zorgvuldig in te voeren. Invoering in de periode 2018-2019 wordt momenteel door de experts haalbaar geacht voor de screening op CPT1, GALK, MPS I, MMA, PA en X-ALD. Voor de overige aandoeningen is meer tijd nodig om te komen tot een zorgvuldige invoering. Invoering van de screening op deze aandoeningen (CACT, CPT2, GAMT, BKT, OCTN2, SCID) wordt door de experts op dit moment haalbaar geacht voor de periode 2019-2021.

De belangrijkste conclusies voor SCID zijn:

- Een goede 1^e tier-test voor SCID is beschikbaar, een 2^e tier-test is nodig.
- Voor SCID zal een pilotonderzoek gestart worden. De doorlooptijd van de pilot is naar verwachting twee jaar.
- De uitkomst van de kosteneffectiviteitsanalyse is dat de kosten per gewonnen QALY vrijwel overeenkomen met het in Nederland voor preventie gehanteerde grensbedrag.

14.4 Fasering invoering

De door de expertgroepen voorgestelde fasering wijkt op onderdelen af van de fasering in het advies van de GR en de brief van de minister aan de Tweede Kamer. De reden hiervan is gelegen in veranderde inzichten op basis van nieuwe onderzoeksresultaten en ontwikkelingen na het uitbrengen van het GR-advies in 2015.

Bij de voorgestelde fasering wil het RIVM vanuit het uitvoeringsperspectief een aantal kanttekeningen plaatsen.

Bij het opstellen van de voorgestelde fasering is door de experts geen rekening gehouden met de benodigde personele capaciteit in de screeningslaboratoria om verschillende pilotstudies gelijktijdig uit te voeren, evenmin als met de beschikbare capaciteit aan metabole kinderartsen. Ook is door de experts verondersteld dat er geen financiële beperkingen zijn wat betreft de uitvoering van de pilots en het benodigde aanvullende onderzoek.

Het is dan ook noodzakelijk om een goede inschatting te maken van de doorlooptijden van de verschillende elkaar overlappende onderzoekstrajecten. Daarnaast moet zo snel mogelijk zicht komen op de kosten van de onderzoekstrajecten en de hiervoor beschikbare financiële middelen. Dit geldt ook voor de benodigde en beschikbare personele capaciteit in de screeningslaboratoria.

Daarnaast is de voorgestelde fasering vanzelfsprekend afhankelijk van de uitkomsten van de verschillende onderzoekstrajecten. Indien de uitkomsten van een studie onvoldoende zijn, kan dit leiden tot uitstel of zelfs afstel van de screening op de betreffende aandoening.

14.5 Complexiteit invoering

Op basis van het vooronderzoek en de eigen kennis en ervaring is het CvB van mening dat de voorgenomen uitbreiding van de hielprikscreening complex is, vanwege de hoeveelheid aandoeningen, de logistiek en organisatie in de laboratoria, de testmethodes, de validatieonderzoeken en aanvullende onderzoeken die nog uitgevoerd moeten worden, en de benodigde aansluiting op de zorg.

De uitbreiding van de hielprikscreening vindt bovendien plaats in een context van optimalisering van de huidige screening. Zo is sprake van verbetering van de kwaliteit van de bloedvlekken, aanscherpen van de verwijstermijnen en voorbereiding van diverse aanbestedingen zoals die van de screeningsapparatuur, het laboratoriuminformatiemanagementsysteem en de laboratoria zelf. Tevens moet het huidige informatiesysteem Praeventis van de Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's, verantwoordelijk voor (onder andere) de uitvoering van de hielprikscreening, worden vervangen. Deze aanpassingen van de hielprikscreening zijn in belangrijke mate randvoorwaardelijk voor een goede implementatie van de uitbreiding en kunnen de planning in positieve of negatieve zin beïnvloeden.

Tot slot heeft de uitbreiding ook gevolgen voor voorlichting en communicatie, deskundigheidsbevordering, de informatiehuishouding, monitoring en evaluatie van de huidige screening. Ook de noodzakelijke kleinere aanpassingen op deze en andere onderdelen kunnen complex en tijdrovend zijn.

14.6 Inrichting screening

Voor de diverse domeinen van de inrichting van de screening trekt het CvB de volgende conclusies:

Primair proces

- De huidige inrichting van het primair proces voldoet op hoofdlijnen. De voorbereiding en implementatie van verschillende aanpassingen legt echter een fors beslag op de veelal beperkte personele capaciteit van de betrokken organisaties.
- De kwaliteit van de bloedvlekken op de hielprikkaarten is met de ingezette verbetermaatregelen naar verwachting voldoende om de uitbreiding van de hielprikscreening mogelijk te maken.
- Voor het opsporen van GAMT wordt voorgesteld om gebruik te maken van een in-house test. Dit is voor de screeningslaboratoria qua opschaling en kwaliteitsborging een uitdaging.
- Het testen op MPS I en GAMT vereist de aanschaf van twee extra LC-MS/MS-apparaten per screeningslaboratorium. Het inrichten van een centraal laboratorium voor het testen op GAMT maakt dat maar één LC-MS/MS extra per laboratorium nodig is, plus een extra apparaat bij één laboratorium (in totaal dus zes extra ten opzichte van de huidige situatie), en vergemakkelijkt de kwaliteitsborging, maar stelt de hielprikscreening voor een logistieke uitdaging.
- Het is niet uitgesloten dat voor het uitvoeren van een aantal 2^e tier-testen ook nog extra LC-MS/MS-apparatuur moet worden aangeschaft. Dit moet uitgezocht worden.
- Sekse-specifieke screening zoals voorgesteld voor X-ALD is niet zonder meer mogelijk binnen het huidige programma en vereist nog uitgebreid onderzoek en voorbereiding. Invoering in de periode 2018-2019 zoals voorgesteld in de vooronderzoeken is hierdoor waarschijnlijk niet haalbaar.
- Het gebruik van *post-analytical tools* kan het aantal foutpositieve testuitslagen terugdringen. Onderzoek moet aantonen of het gebruik van deze tools effectief, doelmatig en juridisch haalbaar is.
- De doorlooptijden van de verschillende processtappen moeten worden vastgesteld. Dit geldt ook voor de prioritering van laboratoriumtesten bij onvoldoende kwaliteit van de bloedvlekken op de hielprikkaart.

Organisatie, taken en verantwoordelijkheden

Voor bijna alle betrokken organisaties bij de hielprikscreening en hun taken heeft het toevoegen van een nieuwe aandoening, dan wel het starten van een pilotonderzoek naar een nieuwe aandoening, behoorlijke consequenties voor de taken. De grootste consequenties lijken te liggen bij het referentielaboratorium, de screeningslaboratoria, de uitvoeringsorganisatie DVP, de regievoerder CvB en de diagnostiek en zorg.

Kwaliteitsbeleid

- De uitbreiding van de hielprikscreening heeft met name consequenties voor de kwaliteitsborging door de

screeningslaboratoria en het referentielaboratorium, de uitvoeringsorganisaties en de benodigde gespecialiseerde diagnostiek en zorg.

- Het organiseren van bijeenkomsten deskundigheidsbevordering is nodig, gericht op de bij het screeningsprogramma betrokken professionals, voorafgaand aan de start van een pilotonderzoek en voorafgaand aan de gefaseerde toevoeging van de verschillende aandoeningen.

Communicatie en voorlichting

Bijna alle voorlichtings- en communicatiemiddelen moeten aangepast worden. Daarnaast moet nieuw materiaal ontwikkeld worden met ziektespecifieke informatie over de toe te voegen aandoeningen.

Informatiehuishouding

- Ter vernieuwing van de informatievoorziening voor de neonatale hielprikscreening is vooruitlopend op de uitbreiding reeds een programma en project in gang gezet, te weten het programma vernieuwing Praeventis (PvP) en het project vervanging laboratoriuminformatiesysteem (NHS-LIMS).
- Wanneer de planning van de invoering van de screening op nieuwe aandoeningen en bijbehorende testmethoden en eventuele validatieonderzoeken en prospectieve pilotonderzoeken vastere vormen aanneemt, zal steeds per aandoening/validatieonderzoek/pilot goed bekeken moeten worden of het nieuwe informatiesysteem NHS (nwPraeventis) en NHS-LIMS beschikbaar zijn, Praeventis en/of NEONAT geschikt te maken zijn of dat andere alternatieven geëxploreerd moeten worden.
- Wanneer een nieuwe aandoening wordt toegevoegd, zal de ICT ingericht moeten kunnen worden op de benodigde processtappen ten aanzien van de hielprikkaart, toevoegen van nieuwe brieven aan het systeem, inrichten van kortcyclische monitor en het registreren van nieuwe indicatoren.
- Dit vergt een grote mate van flexibiliteit van de ICT-functionaliteit, welke tijdig beschikbaar moet zijn om de implementatie van een nieuwe aandoening voor te bereiden.

Monitoring en evaluatie

- Door de lage prevalenties zal kortcyclisch monitoren gedurende meerdere jaren nodig zijn.
- Het aantal verwijzingen en het aantal herhaalde eerste hielprikken zal kortcyclisch gemonitord moeten worden.
- De uitkomsten diagnostiek en tijdigheid van diagnostiek zullen nauwlettend gemonitord moeten worden.
- De kwaliteit van de bloedvlekken op de hielprikkaarten zal goed gemonitord worden om snel te kunnen reageren bij onvoldoende kwaliteit.
- Het ontwikkelen van nieuwe indicatoren om het primaire proces goed te monitoren is noodzakelijk.
- Nieuwe streef- en signaalwaarden moeten ontwikkeld worden voor de nieuwe ziekten.

Caribisch Nederland

- De belangrijkste aandachtspunten voor CN betreffen het nagaan of het nodig is om pilotverzendingen op te zetten om te testen of een aandoening ook betrouwbaar kan worden geanalyseerd bij pasgeborenen uit CN.
- Verder verdient het ontwikkelen van specifieke follow-up protocollen voor diagnostiek en zorg voor kinderen met een afwijkende uitslag extra aandacht.

Kosten

De structurele jaarlijkse kosten stijgen van circa € 19,1 mln. in 2017, via € 19,9 mln. in het jaar 2019 naar € 27,0 mln. in het jaar 2022.

14.7 Implementatie

Uitgaande van een positief besluit tot uitbreiding van de neonatale hielprikscreening en opdrachtverlening voor het vervolg aan het RIVM volgen vier fasen per aandoening of cluster van aandoeningen, namelijk het maken van een plan van aanpak, de voorbereidingsfase, de gefaseerde invoering en de volledige invoering van de uitbreiding van de neonatale hielprikscreening.

De essentie van de implementatie zal zijn dat er gaandeweg inzichten ontstaan die van invloed kunnen zijn op het proces en de volgorde waarin activiteiten moeten plaatsvinden.

Een belangrijk aandachtspunt tijdens de implementatie zijn de validatieonderzoeken, de pilotonderzoeken en de evaluatieonderzoeken (zie 12.2). Na elk onderzoek vindt voor elke aandoening een go/no go-beslissing plaats; dan moet worden besloten of de aandoening gereed is om de implementatiefase verder in te gaan of dat eerst verder onderzoek nodig is, of dat de aandoening toch niet rijp is om (op dat moment) toegevoegd te worden aan de hielprikscreening.

Risico's in de voorbereidingsfase en tijdens de gefaseerde invoering zijn:

- Onvoldoende beschikbaarheid en capaciteit van betrokken partijen.
- Onvoldoende (tijdige) financiering voor onderzoeken.
- Inadequate aansluiting op de zorg.
- Discontinuïteit van het reguliere programma.
- Aanbestedingen.
- Informatiehuishouding en gegevensuitwisseling.

De kosten van de implementatie zijn € 14,05 mln. over een periode van vijf jaar. Deze kosten zijn als volgt verdeeld: € 3,45 mln. in het eerste jaar, € 6,38 mln. in het tweede en derde jaar samen, en € 4,22 mln. in het vierde en vijfde jaar samen.

14.8 Advies

Deze uitvoeringstoets laat zien dat gefaseerde uitbreiding van de neonatale hielprikscreening met veertien aandoeningen, zoals geadviseerd door de GR, mogelijk is. In 2017 zijn de alfa- en bèta-thalassemie al aan het programma toegevoegd.

Onder de betrokken partijen is voldoende draagvlak voor de verdere uitbreiding. Een brede acceptatie van de neonatale hielprikscreening mag niet onder druk komen te staan door de (voorbereidingen voor de) uitbreiding. Dit vergt een zorgvuldige implementatie.

Voor alle aandoeningen is een primaire screeningstest of 1^e tier-test beschikbaar. Bij de meeste aandoeningen is een 2^e tier-test en eventueel zelfs een 3^e tier-test noodzakelijk en beschikbaar om het aantal foutpositieve verwijzingen terug te dringen.

In de expertgroepen is geconstateerd dat voor alle aandoeningen onderzoek nodig is voordat invoering van de screening mogelijk is.

De verschillende aandoeningen die deel uitmaken van de uitbreiding van het bevolkingsonderzoek worden in fasen toegevoegd aan de neonatale hielprikscreening.

Invoering eind 2019 lijkt momenteel haalbaar voor CPT1, MMA en PA. Eind 2020 volgen MPS I en GALK. En eind 2021 is de invoering van CACT, CPT2 en BKT voorzien, evenals OCTN2, SCID en X-ALD. Ten slotte volgt eind 2022 GAMT.

De doorlooptijden en bovenstaande planning worden in hoge mate beïnvloed door factoren die te maken hebben met de uitvoering van het huidige programma en externe factoren (zie ook de randvoorwaarden hierna) en zullen hoogstwaarschijnlijk nog wijzigen (versnellen of vertragen voor diverse aandoeningen) in de komende jaren.

Het CvB benadrukt nogmaals dat de voorgenomen uitbreiding van de hielprikscreening complex is, vanwege de hoeveelheid aandoeningen, de logistiek en organisatie in de laboratoria, de testmethodes, de validatieonderzoeken en aanvullende onderzoeken die nog uitgevoerd moeten worden, en de benodigde aansluiting op de zorg.

Het betreft zeldzame aandoeningen, welke nog niet door veel landen zijn opgenomen in het screeningspakket. Dit maakt dat ook op internationaal niveau maar beperkte kennis beschikbaar is.

Implementatie van deze aandoeningen in het Nederlandse programma is ook daarom complex.

Een goede voorbereiding van de gefaseerde uitbreiding van het programma is noodzakelijk om de noodzakelijke aanpassingen goed vorm te geven.

Vanaf de start van de gefaseerde uitbreiding is monitoring van de kwaliteit en continuïteit van het bevolkingsonderzoek en de aansluitende zorg van belang.

Als randvoorwaarden voor invoering zijn de volgende punten essentieel:

- De in dit rapport genoemde activiteiten ter voorbereiding op de uitbreiding van de neonatale hielprikscreening moeten worden afgerond voordat kan worden gestart met de gefaseerde uitbreiding.
- Voor elke aandoening die wordt toegevoegd moet eerst het nog benodigde onderzoek (validatie, pilot of evaluatie) zijn afgerond, en geldt per aandoening een minimale voorbereidingstijd van een jaar.

- De realisatie van de voorgestelde fasering is afhankelijk van voldoende personele capaciteit en financiën voor de validatie-, pilot- en evaluatieonderzoeken.
- De realisatie van de daadwerkelijke structurele invoer van de aandoeningen is afhankelijk van voldoende personele capaciteit en financiën voor alle betrokken organisaties.
- De beschikbaarheid van flexibele ICT-functionaliteit die ingericht kan worden volgend op de specificaties per aandoening is essentieel.
- Voorbereiding van de invoer van de aandoeningen zal moeten gebeuren volgens geldende wet- en regelgeving ten aanzien van bijvoorbeeld het aanbestedingsrecht.
- De kwaliteit van het reguliere programma mag niet onder druk komen te staan door de uitbreiding.

Dankwoord

Het voorliggende rapport is het resultaat van een intensief traject en had niet gerealiseerd kunnen worden zonder de hulp van vele anderen.

Dit rapport is tot stand gekomen door een brede groep van enthousiaste en betrokken experts en partijen die een actieve bijdrage willen leveren aan de toekomstige uitbreiding van de neonatale hieprikscreening.

Ten eerste willen wij de leden van de Programmacommissie neonatale hieprikscreening, de betreffende werkgroepen en de leden van de verschillende expertgroepen Hiepriik XXL hartelijk bedanken voor hun bijdrage bij het opstellen van dit rapport. Hun betrokkenheid, kritisch meedenken en inhoudelijke bijdragen in de verschillende discussies zijn in belangrijke mate bepalend geweest voor de inhoud van het rapport.

Wij bedanken het ministerie van VWS voor het gegeven vertrouwen bij deze opdracht en de betrokkenheid.

Onze collega's van het RIVM willen wij bedanken voor het meedenken, meelesen en becommentariëren van eerdere concepten van dit rapport.

Namens de auteurs,
Herma Vermeulen, Projectleider uitbreiding neonatale hieprikscreening
Eugenie Dekkers, Programmamanager neonatale hieprikscreening

Begrippenlijst

| | |
|-------------------------------------|--|
| Extra hielprik | Een op een later moment afgenomen extra hielprik, te onderscheiden van een herhaalde eerste hielprik en een tweede hielprik |
| Foutnegatief | Een kind dat wel een ziekte heeft, maar dat op grond van de screeningsuitslagen niet voor verwijzing in aanmerking komt |
| Foutpositief | Een kind dat een ziekte niet heeft, maar dat op grond van de screeningsuitslagen wel voor verwijzing in aanmerking komt |
| Herhaalde eerste hielprik | Indien sprake is van 'onvoldoende kwaliteit van de bloedvlekken' moet de hielprik worden herhaald. Om verwarring met de term 'tweede hielprik' te voorkomen, wordt gesproken van een herhaalde eerste hielprik |
| Kwaliteit bloedvlekken | De kwaliteit van de bloedvlekken is goed als op het filtreerpapier zowel voldoende als betrouwbaar bloed is verzameld |
| Screeener | Degene die de hielprik uitvoert |
| Screeningslaboratorium | Laboratorium dat het screeningsonderzoek uitvoert |
| Tweede hielprik | Indien bij de eerste hielprik sprake is van een niet-conclusieve uitslag, wordt een tweede hielprik verricht |
| Verloskundig zorgverlener | Verloskundigen, verloskundig actieve huisartsen, gynaecologen |
| 1e (first) tier-test | Primaire test |
| 2e (second) en 3e (third) tier-test | Aanvullende testen om het aantal foutpositieve testuitslagen terug te brengen |

Afkortingen

Lijst met algemene afkortingen

| | |
|----------|---|
| CN | Caribisch Nederland |
| DVO | Dienstverleningsovereenkomst |
| GR | Gezondheidsraad |
| JGZ | Jeugdgezondheidszorg |
| KNOV | Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen |
| LC-MS/MS | Liquid Chromatography tandem Mass Spectrometry |
| LIMS | Laboratorium Informatie Management Systeem |
| NHG | Nederlands Huisartsen Genootschap |
| NHS | Neonatale hielprikscreening |
| NPB | Nationaal Programma Bevolkingsonderzoek |
| NVK | Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde |
| NVKC | Nederlandse Vereniging voor Klinisch Chemie en Laboratoriumgeneeskunde |
| NVOG | Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie |
| PNHS | Programmacommissie neonatale hielprikscreening |
| 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-IDS | Laboratorium voor Infectieziekten, Diagnostiek en Screening van het RIVM |
| RIVM-IUC | InkoopUitvoeringsCentrum van het RIVM |
| VKGL | Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek |
| VKGN | Vereniging Klinische Genetica Nederland |
| VKS | Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten |
| VKZ | Verloskundig Zorgverlener |
| VSOP | Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties |
| VWS | Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport |
| WIKNHS | Werkgroep Informatiehuishouding en Kwaliteit Neonatale Hielprikscreening |
| WONHS | Werkgroep Onderzoek Neonatale Hielprikscreening |
| WVDNHS | Werkgroep Voorlichting en Deskundigheidsbevordering Neonatale Hielprikscreening |
| ZonMw | Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie |

Lijst met afkortingen van ziektes

| | |
|-------|---|
| BKT | Bèta-ketothiolase deficiëntie |
| CACT | Carnitine acylcarnitine translocase deficiëntie |
| CPT1 | Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 1 |
| CPT2 | Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 2 |
| GALK | Galactokinase deficiëntie |
| GAMT | Guanidinoacetaat methyltransferase deficiëntie |
| MMA | Methylmalon acidemie |
| MPS I | Mucopolysaccharidosis type 1 |
| OCTN2 | Organische cation transporter 2 deficiëntie |
| PA | Propion acidemie |

| | |
|-------|-----------------------------------|
| SCID | Severe combined immune deficiency |
| TM | Bèta-thalassemie major |
| X-ALD | X-gebonden adrenoleukodystrofie |

Bijlagen

| | |
|------------|---|
| Bijlage 1 | Opdrachtbrief |
| Bijlage 2 | Reactie minister VWS op advies GR |
| Bijlage 3 | Partijen betrokken bij de uitvoeringstoets |
| Bijlage 4 | Samenstelling werkgroepen en programmacommissie neonatale hielprikscreening |
| Bijlage 5 | Samenstelling expertgroepen |
| Bijlage 6 | Toetskader ontwikkeld ten behoeve van expertgroepen |
| Bijlage 7 | Overzicht van de aandoeningen |
| Bijlage 8 | Adviezen expertgroepen |
| Bijlage 9 | Notitie 'Uitbreiding neonatale hielprikscreening met alfa- en bèta-thalassemie' |
| Bijlage 10 | Bronnendocument geboorteprevalentie |
| Bijlage 11 | Opzet pilotonderzoek SCID |
| Bijlage 12 | Kosteneffectiviteits- en kostenbatenanalyse (KEA/KBA) voor het screenen op SCID binnen de Nederlandse hielprikscreening |
| Bijlage 13 | Brief ANS-MZ inzake borging beschikbaarheid, capaciteit en financiering binnen metabole centra |
| Bijlage 14 | Reacties betrokken partijen |

Alle bijlagen zijn te vinden op

www.rivm.nl/uitvoeringstoets_uitbreiding_neonatale_hielprikscreening



.....
E.H.B.M. Dekkers | A.W. Klein | A.J.J. Lock | H.M. Vermeulen
.....

RIVM Rapport 2017-0041

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

juli 2017