

---

## **Screening van pasgeborenen op aangeboren stofwisselingsziekten\***

---

### **2.1 Inleiding**

Een nieuwe analysetechniek (tandem massaspectrometrie) maakt het mogelijk het van pasgeborenen afgenomen heelprikbloed te onderzoeken op tientallen zeldzame stofwisselingsziekten tegelijk. Meestal gaat het om ernstige, levensbedreigende aandoeningen, en vaak kan bij vroege opsporing gezondheidsschade worden voorkomen. Niet al die aandoeningen zijn echter al even goed in kaart gebracht, sommige kennen zowel ernstige als milde varianten en de mate van behandelbaarheid verschilt. Vooral in de Verenigde Staten bestaat een sterke lobby van patiëntenverenigingen en oudergroepen om maximaal van deze nieuwe screeningstest gebruik te maken, met als uitgangspunt dat een zo snel mogelijke diagnose altijd beter is, indien niet direct voor het kind, dan in ieder geval voor de ouders en hun gezin. In Nederland wordt de nieuwe methode op dit moment nog slechts op één aandoening uitgetest. Als dat onderzoek gunstig uitpakt, zal zich de vraag aandienen of het daarbij moet blijven. Is verdere uitbreiding wenselijk en zo ja, welke met die nieuwe test op te sporen aandoeningen zouden aan het screeningspakket toe te voegen zijn?

Dat in potentie met één en dezelfde testmethode op een groot aantal aandoeningen tegelijk kan worden gescreend maakt de beoordeling van de voor- en nadelen juist complexer. Hoe kan worden voorkomen dat introductie van deze

---

\* Opgesteld door dr WJ Dondorp, secretaris Beraadsgroep Gezondheidsethiek & -recht.

methode wordt beheerst door een technologische imperatief? Hoe moet worden gewaardeerd dat niet alle ziekten die ermee zijn op te sporen ook al even goed behandelbaar zijn? Wat betekent screening op tien of twintig aandoeningen tegelijk voor de haalbaarheid van *informed consent*?

---

### 2.1.1 Neonatale screening op PKU, CHT en AGS

In 1974 werd in ons land neonatale screening op phenylketonurie (PKU) ingevoerd. PKU is een erfelijke (autosomaal recessief overervende) ziekte die wordt veroorzaakt door een verstoorde aminozuur-stofwisseling en voorkomt bij ongeveer 1:18.000 kinderen. De stoornis in de stofwisseling (phenylalanine wordt niet omgezet in tyrosine) leidt tot ernstige hersenbeschadiging. Vroege opsporing (in de eerste drie levensweken) en tijdige behandeling (dieetmaatregelen) kunnen dat voorkomen. Voor de screening wordt bij de pasgeborene een druppel bloed afgenomen en vastgelegd op filtreerpapier (Guthriekaart). De afname (hielprik) gebeurt op de vierde levendag of kort daarna, door de arts, verloskundige, kraamverpleegkundige of de verpleegkundige ouder- en kindzorg. In een laboratorium wordt vervolgens via enzymatisch-colorimetrisch onderzoek het phenylalaninegehalte in het bloed bepaald. Bij een dubieuze uitslag is een tweede bloedafname noodzakelijk. Een sterk verhoogde concentratie kan betekenen dat sprake is van PKU. De ouders worden dan verwezen naar een in stofwisselingsziekten gespecialiseerde kinderarts voor nadere diagnostiek.

In 1981 en 2000 is deze screening uitgebreid met tests op respectievelijk congenitale hypothyreoïdie (CHT) en adrenogenitaal syndroom (AGS). CHT is een bij ongeveer 1:3200 kinderen voorkomende afwijking van de werking van de schildklier, leidend tot verstoring van de lichamelijke groei en van de ontwikkeling van de hersenen. CHT is in de meeste gevallen niet erfelijk. AGS komt voor bij 1:12.000 kinderen; het betreft een erfelijk defect in de hormoonhuishouding dat onopgemerkt tot ernstige gezondheidsschade of zelfs de dood kan leiden. Bij beide aandoeningen is na vroege opsporing effectieve behandeling in de vorm van medicatie mogelijk. Voor deze uitbreidingen van de neonatale screening (CHT, AGS) wordt gebruik gemaakt van dezelfde 'bloedspot' die ook op PKU wordt onderzocht. Het laboratoriumonderzoek voor CHT en AGS bestaat uit een immunochemische test.

---

### 2.1.2 Tandem massaspectrometrie (MS/MS)

In de afgelopen jaren is in het buitenland ervaring opgedaan met een nieuwe methode om het hielprikbloed in het laboratorium te analyseren. Daarbij wordt gebruikt gemaakt van al eerder ontwikkelde technologie voor het scheiden van molecuuldeeltjes (massaspectrometrie). Men spreekt van ‘tandem massaspectrometrie’ omdat de analyse plaatsvindt in een opstelling met twee achter elkaar (in tandem) geplaatste massaspectrometers (vandaar de verkorte aanduiding MS/MS). Daartussen bevindt zich een met edelgasatomen gevulde botsingscel. In de eerste massaspectrometer worden moleculen uit het bloedmonster op massa voorgeselecteerd. In de botsingscel vallen de losse moleculen uiteen in fragmenten, die in de tweede massaspectrometer worden gescheiden en gedetecteerd. Door afstelling van het filter op de massa van specifieke fragmenten kan men uiterst betrouwbaar het gehalte bepalen van stoffen die in lage concentraties in het bloedmonster voorkomen en waarnaar men bij de screening op zoek is. De methode is met name geschikt voor screening op laag-moleculaire stoffen, zoals aminozuren en vetzuren, die een belangrijke rol spelen bij diverse stofwisselingsziekten, waaronder PKU.

De MS/MS-apparatuur is kostbaar, maar een voordeel is de grote snelheid waarmee de analyse kan worden gedaan. Dat is van evident belang bij aandoeningen met een na de geboorte slechts korte ziektevrije periode. Een groot verschil met de bestaande screening is verder dat het bloedmonster in één keer op een groot aantal stoffen tegelijk kan worden onderzocht, wat de kosten per bepaling vermindert en screening op zeer zeldzame aandoeningen mogelijk maakt. Ook is van belang dat tegelijkertijd naar meerdere parameters voor dezelfde aandoening kan worden gekeken, waardoor de betrouwbaarheid van de analyse (het percentage terecht-positieve uitslagen) wordt vergroot.

In Duitsland heeft een commissie samengesteld uit de betrokken beroepsgroepen aanbevolen om via deze methode op in totaal tien stofwisselingsziekten te screenen (waaronder PKU), naast conventionele screening op onder meer CHT en AGS<sup>1</sup>. Aanzienlijk verdergaande plannen bestaan onder meer in Beieren, in het verlengde van een proefproject waarin het volledige potentieel van MS/MS als screeningstest op aangeboren stofwisselingsziekten is onderzocht<sup>2,3</sup>. In de Amerikaanse staat Massachusetts kunnen ouders behalve aan een routineprogramma (screening op 10 aandoeningen), deelnemen aan een ‘pilot’ waarin via MS/MS op 19 stofwisselingsziekten wordt gescreend<sup>4,5</sup>. Ook in andere Ame-

rikaanse staten en Europese landen wordt MS/MS al gebruikt voor screening op uiteenlopende aantallen aangeboren stofwisselingsziekten.

---

### 2.1.3 *Het Groningse onderzoek naar MS/MS: neonatale screening op MCADD*

In ons land vindt neonatale screening via MS/MS nog uitsluitend plaats in Groningen, in de context van een wetenschappelijk onderzoek. Dat onderzoek betreft de doelmatigheid van uitbreiding van het bestaande neonatale screeningsprogramma met één via MS/MS op te sporen aandoening: de vetzuur-stofwisselingsziekte MCADD (Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency). In het onderzoek wordt tevens onderzocht wat de waarde is van MS/MS voor de opsporing van PKU in vergelijking met de bestaande analysemethode.

De onderzoekers wilden aanvankelijk een groter aantal stofwisselingsziekten in het project betrekken, net als in het buitenland gebeurt, maar kregen daarvoor geen toestemming. De keuze voor MCADD lag voor de hand: naast PKU is dit de meest voorkomende van de via MS/MS op te sporen stofwisselingsziekten. De geboorteprevalentie in Nederland wordt geschat op 1:12.000 levend geboren; dat zijn 16 kinderen per jaar. MCADD is dus een relatief frequente stofwisselingsstoornis. De ziekteverschijnselen en hun gevolgen zijn ernstig, maar als tijdig bekend is dat het kind de aandoening heeft, kunnen die door eenvoudige dieetmaatregelen geheel worden voorkomen. Bij MCADD kan het voorkomen dat in afwezigheid van glucose uit de voeding, de energievoorziening onvoldoende wordt overgenomen door de vetzuuroxidatie. Dit betekent dat na een periode van vasten een ontregeling van de energiehuishouding kan optreden waardoor, als niet tijdig wordt ingegrepen, de patiënt in coma raakt en overlijdt. Bij overleven moet rekening worden gehouden met blijvende schade (ontwikkelingsachterstand, gedragsstoornis, neurologische afwijking). Gevaar voor ontregeling met mogelijk fatale afloop bestaat ook bij infecties, vaccinatie en operatieve ingrepen (narcose). Effectieve profylaxe is mogelijk door frequente, koolhydraatrijke voeding. Net als PKU is MCADD autosomaal recessief overerend. Zijn beide ouders drager, dan hebben hun kinderen een kans van 1 op 4 op de aandoening.

---

### 2.1.4 *Verdere uitbreiding van de screening?*

In het Groningse onderzoek wordt slechts naar één nieuwe aandoening gekeken, maar als besloten wordt tot invoering van MS/MS als analysemethode voor PKU en MCADD, valt te verwachten dat zich al snel de vraag aandient of die methode

---

niet moet worden gebruikt om meteen op een veel groter aantal stofwisselingsziekten te screenen. Het potentieel van MS/MS wordt immers slechts beperkt benut als daarmee uitsluitend naar die twee aandoeningen wordt gekeken. Voor verdere uitbreiding zouden geen aanvullende laboratoriumtests nodig zijn, maar alleen een andere instelling van de apparatuur die toch al gebruikt wordt voor de screening op PKU en MCADD. De verleiding kan bestaan introductie van MS/MS te beschouwen als een ‘package deal’, waarin de mogelijkheid van screening op een groter aantal aandoeningen impliciet al besloten ligt en dus geen nadere rechtvaardiging behoeft. Dat bij toepassing van MS/MS gegevens beschikbaar (kunnen) komen over een hele reeks van vaak ernstige stofwisselingsziekten, betekent echter nog niet dat de vroege opsporing van al die aandoeningen ook zonder meer gewenst of verantwoord is.

---

### 2.1.5 Opzet signalement

Om de relevante overwegingen nader in kaart te brengen heeft de Gezondheidsraad samen met ZONmw op 12 december 2002 een inventariserende workshop gehouden waaraan door deskundigen uit diverse relevante disciplines werd deelgenomen. Het verslag van die bijeenkomst verschijnt als afzonderlijke publicatie, ongeveer gelijktijdig met dit rapport<sup>33</sup>. De uitkomsten zijn binnen de Gezondheidsraad besproken en in dit signalement verwerkt\*. Achtereenvolgens komen de volgende thema's aan de orde:

- Geschiktheid van MS/MS als screeningstest voor diverse stofwisselingsziekten
- Aanvaardbaarheid van eventuele screening op niet-behandelbare aandoeningen
- Gevolgen voor *informed consent* en deelname aan de hieprikscreening
- Besluitvorming over (verdere) uitbreiding van de screening.

Zoals ook tijdens de workshop werd benadrukt dient de discussie over de wenselijkheid van nieuwe vormen van bevolkingsonderzoek te worden gevoerd tegen de achtergrond van het daarvoor geldende normatieve kader, zoals geformuleerd door de Commissie Genetische Screening van de Gezondheidsraad<sup>28</sup>. Uitgangs-

---

\* In dit signalement wordt niet ingegaan op de eveneens actuele discussie over neonatale screening op cystische fibrose en op hemoglobinopathiën. De Voorzitter van de Gezondheidsraad heeft aangekondigd een commissie te willen instellen met als opdracht te komen tot een omvattend advies over neonatale screening, waarbij zowel de stand van de wetenschap als de normatieve discussie in kaart te brengen zou zijn. Dit signalement kan voor die commissie een van de bouwstenen zijn.

---

punt daarbij is dat de voordelen van deelname aan screening voor de betrokkenen duidelijk tegen de altijd ook aanwezige nadelen moeten opwegen.

In de hierna volgende analyse staat voorop dat pasgeborenen met ernstige en behandelbare stofwisselingsziekten groot voordeel hebben bij vroege opsporing. Uitbreiding van de mogelijkheden daartoe is in potentie uiterst waardevol, gelet op de ernstige gezondheidsschade die daarmee kan worden voorkomen.

---

## 2.2 Testkwaliteit

Hoe de afweging van de vóór- en nadelen van screening voor de deelnemers uitvalt, hangt er onder meer van af of voor de vroege opsporing van de aandoening in kwestie een geschikte test bestaat. In verband met de vraag naar mogelijke uitbreiding van de bestaande neonatale screening via MS/MS gaat het om de geschiktheid van die testmethode voor de vroege opsporing van elk van de aandoeningen waarmee men de screening zou willen uitbreiden.

---

### 2.2.1 *Sensitiviteit, specificiteit, positieve voorspellende waarde*

De geschiktheid voor vroege opsporing hangt in de eerste plaats af van de validiteit van de test. Die wordt bepaald door het vermogen van de test om betrouwbaar te onderscheiden tussen pasgeborenen die wel en niet de voor een bepaalde stofwisselingsziekte verantwoordelijke afwijking hebben (sensitiviteit en specificiteit) en door de mate van waarschijnlijkheid dat een pasgeborene met een positieve testuitslag de gezochte afwijking daadwerkelijk blijkt te hebben (positieve voorspellende waarde). Tijdens de workshop werd gerapporteerd dat de sensitiviteit van MS/MS als screeningstest op diverse aangeboren stofwisselingsziekten nagenoeg 100% bedraagt<sup>33</sup>. Er worden dus vrijwel geen gevallen gemist. De specificiteit – het vermogen van de test om personen die de aandoening niet hebben terecht als niet aangedaan aan te wijzen – is afhankelijk van het aantal gehanteerde parameters voor elk van de op te sporen aandoeningen. Door in de analyse meerdere parameters te betrekken kan de specificiteit eveneens dicht in de buurt van de 100% worden gebracht<sup>33</sup>.

Vanwege de zeldzaamheid van de aandoeningen in kwestie is die score noodzakelijk om een aanvaardbare positieve voorspellende waarde (PPV) te bereiken. Of een relatief lage PPV, van bijvoorbeeld 10%, nog aanvaardbaar is, is afhankelijk van de vraag hoe ingrijpend de gevolgen zijn van een fout-positieve testuitslag en hoe belangrijk een terecht-positieve uitslag is voor degenen die de ziekte daadwerkelijk blijken te hebben. Bij het laatste gaat het uiteraard om de ernst van

de ziekte en de zin van vroege opsporing; bij het eerste (de impact van fout-positieve uitslagen) moet worden gedacht aan ‘ten onrechte’ veroorzaakte ongerustheid bij de ouders.

Tijdens de workshop werd benadrukt dat die aspecten voor elk van de aandoeningen waarmee men de screening zou willen uitbreiden, terdege in kaart gebracht moeten worden, zoals nu in Groningen gebeurt voor MCADD.

---

### 2.2.2 *Klinische waarde*

De geschiktheid van de test is in de tweede plaats afhankelijk van zijn klinische waarde. Ook als de test met een hoge mate van betrouwbaarheid de pasgeborenen weet aan te wijzen met de enzymdeficiëntie die hoort bij een bepaalde stofwisselingsziekte, hoeft dat niet te betekenen dat al die kinderen die voor die aandoening kenmerkende ziekteverschijnselen ook daadwerkelijk krijgen. Ook andere genetische en omgevingsfactoren kunnen het optreden en de ernst van de ziekte beïnvloeden. Dat maakt het lastig een optimaal afkappunt voor de screening te bepalen. Tijdens de workshop is in dit verband gewezen op de mogelijkheid van overdiagnose. Daarvan is sprake als een deel van de kinderen met een terecht-positieve testuitslag ook zonder screening en behandeling ziektevrij was gebleven.

Het is niet bekend hoeveel van de 16 jaarlijks in ons land te verwachten kinderen met een MCAD-genotype ziektevrij blijven, maar het retrospectieve deel van het Groningse onderzoek kan daar uitsluitsel over geven. Britse onderzoekers die eveneens naar het natuurlijk beloop van MCADD hebben gekeken, vonden dat bij één van in totaal acht kinderen die op grond van een positieve diagnose een dieetadvies krijgen, ook zonder zo'n dieet geen ziekteverschijnselen zouden zijn opgetreden<sup>6</sup>. Daarbij moet worden bedacht dat de consequenties van overdiagnose in het geval van MCADD buitengewoon gering zullen zijn, gegeven het weinig ingrijpende karakter van de bij die aandoening geldende dieetvoorschriften. Daartegenover staat het grote voordeel dat screening op MCADD voor de overige terecht-positief geteste pasgeborenen betekent. Maar dat die afweging ook voor andere mogelijk in de screening te betrekken aandoeningen gunstig uitvalt, is daarmee niet gezegd.

---

### 2.3 **Neonatale screening op (nog) niet-behandelbare stofwisselingsziekten?**

In ieder geval tot voor kort bestond een breed gedeelde consensus dat screening van pasgeborenen gericht moet zijn op (effectief) behandelbare of te voorkomen

---

aandoeningen. Die positie is onder meer verwoord in een gezaghebbend rapport van het Amerikaanse Institute of Medicine (IOM) uit 1994<sup>7</sup> en meer recent in aanbevelingen van de American Academy of Pediatrics<sup>8,9</sup>. Een rapport van de European Society of Human Genetics spreekt van de ‘original intent’ van neonatale screening: vroege opsporing met het oog op tijdige behandeling of preventie. Volgens het rapport staat die klassieke doelstelling echter in toenemende mate onder druk, als gevolg van de steeds groter wordende kloof tussen de mogelijkheden van vroege opsporing en de beschikbaarheid van effectieve therapieën<sup>10</sup>. De introductie van MS/MS als neonatale screeningstest geeft daaraan een belangrijke impuls.

---

### 2.3.1 *Behandelbaarheid*

Onder deskundigen op het gebied van stofwisselingsziekten bestaat een “sterke overtuiging dat veel van de via MS/MS te vinden ziekte behandelbaar is”, al ontbreekt daarvoor in veel gevallen nog het bewijs<sup>11</sup>. Wel lijkt gezegd te kunnen worden dat de mate van behandelbaarheid (in de zin van: “responsiveness to treatment”) sterk uiteenloopt en dat voor sommige aandoeningen in ieder geval op dit moment nog geen goed antwoord gevonden is. Nu is behandelbaarheid een moeilijk te operationaliseren begrip. Tijdens de workshop werd door sommige deelnemers het belang van het onderscheid tussen behandelbare en niet-behandelbare aandoeningen gerelativeerd. Bij vroege opsporing zou eigenlijk altijd sprake zijn van behandelbaarheid, al was het maar omdat vervolgens optimale zorg kan worden geboden. Zo wordt het ook geformuleerd in een verantwoording van het eerder genoemde Beierse proefproject: “auch bei nur palliativ behandelbaren Krankheiten ist der Nutzen von frühem Wissen per se nicht bestreitbar”<sup>12</sup>.

Eerder is door de commissie WBO van de Gezondheidsraad voorgesteld om (in de context van bevolkingsonderzoek) aandoeningen als niet-behandelbaar te beschouwen zolang de wetenschappelijke literatuur geen betrouwbare conclusies toelaat over een gunstig effect van relevante omvang op klinische uitkomstmaten, dat wil zeggen op sterfte, ziekte of kwaliteit van leven<sup>29</sup>. Op basis van deze definitie komt de commissie in een recente beoordeling van een vergunningaanvraag voor neonatale screening op taaislijmziekte (CF) tot de conclusie dat die aandoening, hoewel niet te genezen, inmiddels wel als behandelbaar kan worden beschouwd. Dit als gevolg van een gedocumenteerde reële verbetering van de levensverwachting, toe te schrijven aan diverse vormen van medisch ingrijpen<sup>30</sup>. Volgens de door de Gezondheidsraad gehanteerde begripsomschrijving is dus



niet pas van behandelbaarheid sprake als de ziekte in kwestie kan worden genezen, maar is anderzijds een definitie die iedere vorm van medisch handelen zou omvatten, te ruim. Het is niet genoeg dat de dokter iets kan doen; de vraag is of wát hij kan doen een aantoonbaar en significant gunstig effect heeft op de gezondheidstoestand van het kind.

---

### 2.3.2 *Andere voordelen?*

Nu de eis van ‘behandelbaarheid’ zou betekenen dat het diagnostisch potentieel van MS/MS vooralsnog verre van volledig kan worden benut, wordt door sommigen benadrukt dat de voordelen van neonatale screening, althans wanneer het gaat om aandoeningen van de kinderleeftijd (childhood onset diseases), niet uitsluitend bestaan uit mogelijkheden van behandeling of preventie<sup>11,12</sup>. Zij benadrukken daarnaast in de eerste plaats het belang, voor de ouders van het kind, van de genetische informatie die zulke screening kan opleveren. Tijdige diagnose van een ernstige erfelijke aandoening geeft de ouders (en hun bloedverwanten) de mogelijkheid bij een eventuele volgende zwangerschapswens rekening te houden met de kans op herhaling. Als verder voordeel kan gelden dat vroege opsporing ouders en kind een lange en vaak inefficiënte weg door het gezondheidszorgsysteem bespaart. Gelet op die voordelen zou het ontbreken van effectieve behandelbaarheid “geen absolute contra-indicatie” hoeven zijn<sup>13</sup>. Ook in de kring van ouder- en patiëntenverenigingen wordt die opvatting verdedigd, in ons land onder meer door de VSOP<sup>14</sup>.

De discussie over de aanvaardbaarheid van screening op niet-behandelbare aandoeningen heeft een nieuwe impuls gekregen met het beschikbaar komen van MS/MS als screeningstest, maar is als zodanig niet nieuw. Zij is eerder gevoerd in verband met mogelijke screening op de spierziekte van Duchenne (DMD)<sup>15</sup>. Tot nu toe is dat ook het enige concrete voorbeeld van een niet-behandelbare aandoening van de kinderleeftijd waarvan geldt dat al enige ervaring met neonatale screening is opgedaan. DMD is een letale progressieve ziekte die samenhangt met een mutatie op het X-chromosoom en voorkomt bij 1: 3500–4000 pasgeboren jongens. De ziekte kent een hoge mutatiefrequentie en wordt vaak pas laat vastgesteld (tot op de leeftijd van 5 à 6 jaar), na een soms langdurig pre-diagnostisch traject<sup>28</sup>. Sinds neonatale screening op deze aandoening in 1975 werd voorgesteld, is zij het voorwerp geweest van heftig debat, precies over de vraag hoe, vanwege het ontbreken van mogelijkheden tot behandeling of preventie, de verhouding tussen voor- en nadelen voor de deelnemers zou uitvallen<sup>16,28,31</sup>.

Inmiddels is niet alleen de diagnostiek verbeterd, maar ook onderzoek gedaan naar de psychosociale impact van neonatale screening op DMD. In een langlopend prospectief onderzoek in Wales werden géén aanwijzingen gevonden van belangrijke negatieve psychosociale gevolgen voor de ouders of het kind<sup>17</sup>. Anders dan in een eerdere Canadese studie<sup>18</sup>, bleek een duidelijk effect van de screening op volgende zwangerschappen (in termen van afstel, uitstel en prenatale diagnostiek). Verder noemden de ondervraagde ouders als voordelen: de mogelijkheid zich praktisch en emotioneel voor te bereiden op de ziekteverschijnselen van hun kind en (in de groep met een latere klinische diagnose): het voorkomen van uitgestelde diagnostiek en misinterpretatie van vroege symptomen. De onderzoekers komen tot de (voorzichtige) conclusie dat “a case can be made for newborn screening”. Zij stellen daarbij wel als voorwaarden dat die screening wordt aangeboden op basis van expliciete *informed consent*, bij een goede begeleiding en een zorgvuldige coördinatie en evaluatie.

Daarmee is niet gezegd dat de gevonden conclusies ook zullen gelden voor vroege opsporing van niet-behandelbare stofwisselingsziekten. Een relevant verschil kan zijn dat veel van die ziekten zich meestal veel vroeger in het leven openbaren dan in de regel het geval is bij DMD. De vraag is wat dat in de praktijk betekent voor het gewicht van de genoemde voordelen van vroege opsporing: geïnformeerde reproductieve keuzes, emotionele en praktische voorbereiding en het voorkomen van diagnostisch uitstel. Hoe in de doelgroep en door ouders van kinderen met onbehandelbare stofwisselingsziekten wordt gedacht over de voor- en nadelen van neonatale screening op dergelijke aandoeningen, is onvoldoende bekend.

---

### 2.3.3 Ouders en kinderen: voordeel voor wie?

De zojuist genoemde mogelijke voordelen van screening op niet-behandelbare aandoeningen van de kinderleeftijd komen niet primair ten goede aan het kind dat de screening ondergaat, maar aan diens ouders, hun gezin en bloedverwanten. Mogen dergelijke voordelen eigenlijk wel meewegen in de beoordeling van de aanvaardbaarheid van screening van pasgeborenen?

De al eerder aangehaalde IOM-commissie vond van niet. Bij neonatale screening moet sprake zijn van een “clear benefit to the newborn”<sup>7</sup>. Neonatale screening met als primaire doel de ouders (en bloedverwanten) op de hoogte te stellen van het herhalingsrisico (zoals bij screening op DMD) komt er op neer, aldus het IOM-rapport, dat het kind wordt gebruikt als middel ten behoeve van de belangen van anderen. Pleitbezorgers van dergelijke screening noemen dat een achter-

---

haalde visie. Volgens hen sluit de klassieke focus op de belangen van het gescreende individu niet goed meer aan bij de ontwikkelingen op het gebied van neonatale screening, vooral waar het gaat om erfelijke aandoeningen met een hoog herhalingsrisico<sup>11</sup>. In plaats van uitsluitend te kijken naar het belang van het individu, in dit geval het kind, zou men moeten onderkennen dat “in neonatal screening, the beneficiary is the family”<sup>13</sup>. Ook is betoogd dat voordeel voor toekomstige pasgeborenen (via wetenschappelijk onderzoek of reproductieve counseling) een verdedigbare uitbreiding is van de traditionele doelstelling van neonatale screening, aangezien “these activities will eventually benefit a newborn”<sup>12,19</sup>.

Volgens de Nederlandse ethicus De Wert wordt de helderheid van de discussie met die laatste voorstelling van zaken in ieder geval geen dienst bewezen. De stelling dat in de afweging van voor- en nadelen niet alleen moet worden gekeken naar voordelen voor de pasgeborenen in kwestie, betekent hoe dan ook een breuk met de traditionele doelstelling van neonatale screening<sup>16</sup>. Dat wil niet zeggen dat rekening houden met mogelijke belangen van de ouders in alle gevallen neer komt op een onaanvaardbare instrumentalisering van het kind. Men kan verdedigen, dat daarvan pas sprake is als het kind er ook nadeel van heeft. Bovendien liggen de belangen van ouders en kind vaak in elkaars verlengde. Dat is bijvoorbeeld het geval waar tijdige opsporing niet alleen de ouders maar ook het kind een belastende gang door het medisch circuit bespaart.

---

#### 2.3.4 *Screening op niet-behandelbare aandoeningen en de Wet op het bevolkingsonderzoek*

Ten aanzien van screening op niet behandelbare of niet te voorkomen aandoeningen is ‘grote terughoudendheid’ de juridische norm. Dat blijkt onder meer uit het feit dat voor zulke screening een vergunning nodig is onder de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) en dat bij het ontbreken van mogelijkheden tot preventie of behandeling die vergunning slechts ‘in bijzondere omstandigheden’ mag worden verleend. Er is enige afwegingsruimte, waarbinnen het bestaan van ‘zinvolle handelingsopties’ voor de deelnemers een rechtvaardiging kan vormen voor het aanbieden van dergelijk bevolkingsonderzoek. Bij neonatale screening zijn ‘de deelnemers’ echter de pasgeborenen. De rol van de ouders is die van vertegenwoordigers van het belang van hun kind. Dit lijkt te betekenen dat voordelen die uitsluitend de ouders gelden en niet ook het kind, in de juridische beoordeling van de aanvaardbaarheid van de screening niet mogen worden meegenomen<sup>33</sup>. Dat wil dan niet zeggen dat binnen dat kader voor screening van pasgeborenen

op niet-behandelbare aandoeningen geen enkele rechtvaardiging kan bestaan, maar wel dat dan in ieder geval sprake moet zijn van duidelijk voordeel voor het kind zelf.

---

## 2.4 Vrijwillige deelname op basis van *informed consent*?

Voor de bestaande Nederlandse screening op PKU/CHT/AGS is het *informed consent* van de ouders uitgangspunt, maar in de praktijk lijkt de hielprik toch vooral een routineaangelegenheid. De in verband met het vragen van toestemming te geven voorlichting aan de ouders wordt veelomvattender en ingewikkelder als de screening zich over meer ziekten gaat uitstrekken<sup>28</sup>. De vraag is wat dat betekent voor de haalbaarheid van *informed consent*. Tijdens de workshop werd dit nadrukkelijk als een belangrijk knelpunt benoemd.

---

### 2.4.1 Toestemming

Volgens de commissie Genetische Screening staat of valt de toelaatbaarheid van bevolkingsonderzoek met vrijwillige deelname op basis van expliciete *informed consent*<sup>28</sup>. Die voorwaarde is in ons land juridisch verankerd en geldt zonder uitzondering voor alle vormen van bevolkingsonderzoek. In de context van neonatale screening betekent het dat de ouders voor hun kind beslissen. In het buitenland wordt dat niet altijd vanzelfsprekend gevonden. Volgens het in 2000 verschenen rapport van de Amerikaanse Task Force on Newborn Screening is er in de Verenigde Staten bijna overal wetgeving op grond waarvan pasgeborenen moeten worden gescreend, maar is slechts in drie staten *informed consent* vereist<sup>8</sup>. In veel andere staten geldt wel een recht op ‘parental refusal’, vaak echter beperkt tot weigering op religieuze gronden en lang niet altijd met een corresponderende informatieplicht aan de kant van de screeningsorganisatie.

Een fundamentele vraag is hoe de notie van ouderlijke toestemming voor medische interventies bij hun kind moet worden begrepen. Is die gebaseerd op het principe van respect voor autonomie, of berust zij op het principe van wel-doen? Anders gezegd: gaat het erom dat ouders het morele recht toekomt voor hun kind te beslissen of dat het belang van het kind er uiteindelijk het meeste mee is gediend dat de beslissing bij de ouders wordt gelegd? Over het algemeen wordt in de ethiek die laatste opvatting verdedigd. Die ligt trouwens ook ten grondslag aan de relevante bepaling in de Wet op de Geneeskundige Behandelingsoverkomst (WGBO): de ouders wordt gevraagd als vertegenwoordigers van hun kind in diens beste belang te beslissen. Er is dus een belangrijk verschil met

de situatie waarin het gaat om bevolkingsonderzoek ten behoeve van personen die zelf over deelname kunnen beslissen. Daar ligt het primaat bij het principe van respect voor autonomie en is toestemming een absolute voorwaarde, waar ook verder geen discussie over bestaat. Hier is het een voorwaarde die geldt omdat en voor zover het belang van het kind daarmee het beste is gediend.

Wat dit voor de praktijk van de neonatale screening moet betekenen hangt af van de beoordeling van dat ‘voor zover’. Volgens de Amerikaanse ethicus Faden is het belang van het kind bij screening op ernstige maar bij vroege opsporing goed behandelbare aandoeningen zo groot, dat de voorwaarde van ouderlijke toestemming in dat geval niet geldt: “if the principle consideration is the welfare of children, their welfare is best served in this case by a program of compulsory and exceptionless screening”<sup>20</sup>. Op basis van dezelfde argumentatie kwam in 1996 de Ontario Law Reform Commission (Canada) tot de aanbeveling dat “explicit parental consent should not be required for newborn screening for diseases that are immediately treatable but irreversible if left to be discovered clinically”<sup>21</sup>.

Daarentegen zijn er volgens het al eerder aangehaalde IOM-rapport géén aanwijzingen dat vragen om toestemming zou leiden tot lagere deelname en zo het belang van de kinderen in kwestie zou schaden<sup>7</sup>. Vrijwillige deelname op grond van *informed consent* is juist van groot belang, omdat het de ouders committeert aan het welslagen van de screening en de kans op negatieve psychosociale effecten verkleint. Toch is het pleidooi van deze commissie voor neonatale screening op basis van vrijwilligheid conditioneel: “in the rare instance where parents would be considered negligent for refusing an indicated test, established legal procedures should be used to obtain parental authorization”.

De Wert, ten slotte, noemt dat middel (tijdelijke ontheffing uit het ouderlijk gezag) disproportioneel, als wordt gelet op het zeer geringe risico voor het individuele kind dat door een weigering van diens ouders niet zou worden gescreend op behandelbare aandoeningen als PKU. Maar dat geldt niet voor het uitoefenen van ‘drang’: in de context van neonatale screening op behandelbare ziekten hebben hulpverleners de morele plicht pogingen te doen “ouders waar nodig te overreden tot het verlenen van toestemming voor de screeningstest”<sup>16</sup>.

Zou de screening ook niet-behandelbare aandoeningen omvatten en dan primair worden aangeboden om de ouders in verband met een eventuele volgende zwangerschap te informeren over het herhalingsrisico, dan kan voor dat deel van het aanbod van een rechtvaardiging van ‘drang’ geen sprake zijn (laat staan van een materiële inperking van het uitgangspunt van vrijwillige deelname)<sup>12</sup>. Tijdens de

workshop werd opgemerkt dat dit verschil in doelstelling bij combinatie van beide typen screening in één pakket zowel bij hulpverleners als ouders tot verwarring kan leiden: “enerzijds screening (...) waarvan je niet zou willen dat mensen er niet aan mee doen en anderzijds screening waarbij het gaat om handelingsopties waar ouders wel of niet voor kunnen kiezen”<sup>33</sup>.

---

#### 2.4.2 Informatie

Vrijwillige deelname aan bevolkingsonderzoek op basis van *informed consent* vereist goede voorlichting. Het is de verantwoordelijkheid van de aanbieders van de screening om die te geven. Aan de WGBO valt te ontleen dat die informatie in ieder geval betrekking moet hebben op aard en doel van de screening, de voor de betrokkenen te verwachten belasting en risico's, eventuele alternatieven en het voor hen van deelname te verwachten voordeel. Het is niet vereist over deze aspecten alle denkbare informatie te geven, maar wel zoveel als nodig is om een weloverwogen beslissing op het screeningsaanbod mogelijk te maken. Omdat, bij bevolkingsonderzoek, de doelgroep in de regel nog niet of nauwelijks iets weet van de aandoeningen in kwestie en de mogelijkheid daarop te testen, is dat in de praktijk niet eenvoudig. Voor neonatale screening komt daarbij dat het informatiemoment (kort na de geboorte van het kind) niet bepaald het meest gunstige is voor de ‘weloverwogen’ beslissing die van de ouders wordt gevraagd.

Screening op meerdere aandoeningen tegelijk (‘multiplex testing’) maakt *informed consent* een nog grotere uitdaging<sup>22</sup>. Dat geldt tot op zekere hoogte al voor de bestaande screening op PKU, CHT en AGS, maar kan een probleem worden bij uitbreiding met een heel pakket van via MS/MS op te sporen aandoeningen. Is het wel mogelijk de ouders zodanig te informeren over het niet voor al die aandoeningen gelijke profiel van mogelijke voor- en nadelen, dat zij in staat zijn tot werkelijke *informed consent*? Eén kant van dit probleem betreft de tijd en inspanning die dat van hulpverleners zou vergen. In de pilotprojecten in Beieren en Massachusetts tracht men dit te ondervangen door de ouders schriftelijk, via brochures en een website, uitvoerig te informeren en daarna hun toestemming te vragen<sup>23,24</sup>. Voorzover dit betekent dat informatie die ouders nodig hebben om een weloverwogen beslissing te kunnen nemen niet ook mondeling wordt verstrekt, is deze aanpak moreel problematisch. De aanbieder van de screening kan zich er immers niet van vergewissen of de betrokkenen de informatie ook daadwerkelijk begrepen hebben (GR94, GR01). In een Beierse publicatie hierover heet het dat een persoonlijk gesprek “anzustreben”, maar “aus organisatorischen Gründen oft schwierig” is<sup>12</sup>.

Uitvoerige schriftelijke informatie biedt bovendien geen oplossing voor de andere kant van het probleem: het gevaar van informationele overbelasting van de ouders ('information overload'), waardoor besluitvorming niet wordt mogelijk gemaakt, maar juist verlamd. Als antwoord op beide aspecten van het informatieprobleem is voor screening op meerdere aandoeningen tegelijk de strategie van 'generic consent' voorgesteld<sup>25</sup>. In die benadering zou de te geven informatie een meer algemeen karakter moeten hebben. Niet gericht op specifieke kenmerken van afzonderlijke ziekten, maar op de overeenkomstige aard en ernst van groepen aandoeningen. Verder zou, eveneens in meer algemene zin, uitleg te geven zijn over de onvermijdelijke beperkingen van screeningstests, de mogelijkheid dat vervolgonderzoek nodig is en de betekenis en implicaties van diverse mogelijke uitkomsten. Uiteraard kan dit alleen een aanvaardbare aanpak zijn als het betekent dat al die informatie wordt gegeven die de betrokkene nodig heeft om een weloverwogen beslissing te nemen over deelname aan de screening<sup>16</sup>. Niet meer, maar ook niet minder.

Naar de haalbaarheid van daadwerkelijke *informed consent* in de context van multiplex screeningstests is nog niet of nauwelijks empirisch onderzoek gedaan. Wel is het door diverse commentatoren onwenselijk genoemd in één screeningspakket aandoeningen op te nemen die bij een positieve uitkomst heel verschillende consequenties voor de deelnemers hebben<sup>7,26</sup>. In de context van screening op via MS/MS op te sporen stofwisselingsziekten is daarvan sprake wanneer (zoals in de pilots in Beieren en Massachusetts) in één pakket op aandoeningen wordt gescreend waarvan geldt dat sommige goed behandelbaar zijn terwijl dat van andere nog niet vaststaat.

---

#### 2.4.3 *Niet-gezochte gegevens en het recht op niet-weten*

Bij toepassing van MS/MS kan het apparaat zo worden afgesteld dat ruwe data beschikbaar komen over alle mogelijke stofwisselingsziekten die met die methode kunnen worden opgespoord. Daaruit verwerkt men dan alleen die gegevens die nodig zijn voor de ziektes waarop wordt gescreend; de rest wordt vernietigd. Het is ook mogelijk al bij voorbaat een selectie toe te passen van de parameters waarop men het apparaat wil laten zoeken. De eerste strategie (selectie achteraf) wordt in de Verenigde Staten gevolgd, maar is ethisch en juridisch bezwaarlijk. Men verkrijgt immers, al is het in nog onbewerkte vorm, gegevens die iets kunnen zeggen over de (toekomstige) gezondheid van de gescreende pasgeborenen. Mag men die gegevens zomaar weer vernietigen? Om dit probleem niet te laten ontstaan is in het Groningse project gekozen voor selectieve meting.

---

Die strategie sluit echter niet uit dat ook gegevens beschikbaar komen over andere ziekten dan waarop de screening is gericht. Om te beginnen kan dat gebeuren bij het vervolgonderzoek na een positieve screeningstest. Hoe breder dat vervolgonderzoek wordt ingezet, hoe groter de kans op dergelijke uitkomsten. Dat geldt trouwens ook voor de bestaande screeningsprocedure. Zo werd tijdens de workshop opgemerkt dat het gebruikelijke vervolgonderzoek na een positieve PKU-test soms gevallen van galactosemie aan het licht zal brengen, een aandoening met een ook bij vroege opsporing en medicatie minder goede prognose, waarop de screening (in ons land) niet is gericht.

Van belang is verder de keuze van de parameters voor de initiële screening. Door naar meerdere parameters tegelijk te kijken kan de betrouwbaarheid van MS/MS als test voor een specifieke ‘doelziekte’ worden vergroot. Maar hoe moet worden omgegaan met afwijkende bevindingen op die afzonderlijke parameters? Dergelijke ‘geïsoleerde’ bevindingen kunnen verband houden met andere afwijkingen en in zoverre op zichzelf aanleiding zijn voor vervolgonderzoek. Dat zou dan ziekten aan het licht kunnen brengen waarop de screening niet is gericht. Zo betekent de keuze van de (drie) parameters waarmee in Groningen naar MCADD wordt gezocht dat men kan stuiten op bevindingen die bij nadere analyse wijzen op een tweede aandoening, namelijk MADD (glutaaracidurie type II). Dat is een soms milde, maar in andere gevallen fataal verlopende aandoening, waarvan de behandelbaarheid uiterst twijfelachtig is<sup>4</sup>. Vanwege de grote zeldzaamheid van MADD zal de frequentie van dergelijke bevindingen overigens laag zijn.

Voor de opzet van de screening kan dit een dilemma betekenen. Enerzijds is de betrouwbaarheid van de testmethode (een relatief beperkt aantal fout-positieve testuitslagen) een belangrijk aspect van de morele aanvaardbaarheid van het aanbod. Anderzijds is ongewenst dat bij uitbreiding van de screening met een geselecteerd aantal via MS/MS op te sporen stofwisselingsziekten ook gegevens beschikbaar komen over ziekten welke men (nog) niet in het programma heeft willen opnemen, bijvoorbeeld vanwege gebrek aan evidentie over de behandelbaarheid ervan. Als oplossing lijkt het negeren van geïsoleerde afwijkende bevindingen ethisch en juridisch problematisch: mag men de ouders dergelijke uitkomsten onthouden?

De mogelijkheid dat deelname er toe leidt dat andere aandoeningen aan het licht worden gebracht dan waarop de screening is gericht, betekent een verdere uitdaging voor de *informed consent*. Uitgangspunt dient te zijn dat ouders niet onverwacht worden geconfronteerd met andersoortige uitkomsten dan waarop zij zich op basis van de van te voren verstrekte informatie konden voorbereiden<sup>32</sup>.



Een belangrijke vraag is in hoeverre daarbij gestalte kan worden gegeven aan het ‘recht op niet weten’.

Bij screening via MS/MS op aangeboren stofwisselingsziekten zal in principe geen informatie vrijkomen waaruit blijkt dat het kind een zelf niet-aangedane drager is, zoals wel kan gebeuren bij andere vormen van neonatale screening op recessief erfelijke ziekten, zoals taaislijmziekte en hemoglobino-pathieën. De vraag hoe, gelet op het uiteenlopende belang dat de ouders en het kind daarbij kunnen hebben, in de praktijk moet worden omgegaan met (de kans op) niet-gezochte dragerschapinformatie, is bij screening op aangeboren stofwisselingsziekten via MS/MS dus niet actueel.

---

#### 2.4.4 *Effect op deelname?*

De huidige zeer hoge deelname aan de hielprikscreening is een groot goed. Tijdens de workshop werd de zorg uitgesproken dat de deelnamegraad zou kunnen teruglopen als uitbreiding gevolgen heeft voor de betrouwbaarheid van het programma als geheel, of ook als die uitbreiding aandoeningen zou omvatten waarvan de behandelbaarheid nog onvoldoende is aangetoond. De daarover bij de *informed consent* te verstrekken informatie zou, zo is de vrees, kunnen leiden tot reserve bij de ouders, en dan ook gevolgen hebben voor de ‘uptake’ van screening waarvan het belang voor het kind boven iedere twijfel verheven is. Opge-merkt werd dat dit een extra argument kan betekenen om in ieder geval geen behandelbare en niet-behandelbare aandoeningen in één pakket aan te bieden.

Als onderdeel van het Beierse project, waarin maximaal van het vermogen van MS/MS gebruik wordt gemaakt, is gericht onderzoek gedaan naar de deelnamegraad. Slechts 0,1% van de ouders weigerde. De onderzoekers concluderen dat “high compliance can be achieved despite a written consent requirement”<sup>24</sup>. Of die uitkomst als een geruststellend antwoord op de genoemde bezorgdheid kan worden opgevat, is uiteraard sterk afhankelijk van de kwaliteit van de informatie die aan die schriftelijke toestemming is voorafgegaan.

---

## 2.5 **Uitbreiding van de screening?**

In de discussie over mogelijke uitbreiding van de bestaande neonatale screening via MS/MS op te sporen aandoeningen kunnen verschillende mogelijke stappen worden onderscheiden. De eerste en minst gecompliceerde stap is mogelijke invoering van MS/MS–screening op MCADD (en PKU), op grond van de uitkomsten van het Groningse onderzoek. Vervolgens rijst de vraag of MS/MS niet

voor een groter aantal aandoeningen zou moeten worden ingezet. Een te overwegen tweede stap zou dan kunnen bestaan uit uitbreiding met een geselecteerd pakket aan 'PKU-achtige' (ernstige, goed omschreven en behandelbare) stofwisselingsziekten. Dat is het door een Duitse commissie voorgestelde model<sup>1</sup>. De derde stap, ten slotte, zou ook aandoeningen omvatten waarvan de behandelbaarheid twijfelachtig is, zoals in de proefprojecten in Beieren<sup>2</sup> en New England<sup>4</sup>. De deelnemers aan de workshop waren het erover eens dat in ieder geval die derde stap voorlopig niet aan de orde is. Voordat neonatale screening op niet-behandelbare stofwisselingsziekten wordt overwogen is over de uitgangspunten en aanvaardbaarheid daarvan nadere maatschappelijke discussie noodzakelijk.

Benadrukt werd dat de besluitvorming over de zojuist genoemde tweede stap gebaseerd dient te zijn op wetenschappelijke evidentie: voor elk van de in de screening te betrekken ziekten zou zijn vast te stellen hoe de verhouding tussen voor- en nadelen voor de betrokkenen uitvalt. Vanwege de grote zeldzaamheid van de aandoeningen in kwestie zal het echter niet mogelijk zijn die vraag voor iedere ziekte in afzonderlijk Nederlands onderzoek te beantwoorden. Het ligt dus voor de hand zo goed mogelijk gebruik te maken van in het buitenland verkregen evidentie. Over de vraag of het realistisch is te verlangen dat die evidentie moet zijn verkregen in gerandomiseerde klinische *trials* woedt in het Verenigd Koninkrijk een felle discussie sinds die eis enkele jaren geleden werd gesteld door de Britse Nationale Commissie voor bevolkingsonderzoek (National Screening Committee)<sup>11,27</sup>. Waar *trials* om praktische en morele redenen niet goed (meer) mogelijk zijn, zou men moeten terugvallen op de uitkomsten van goed opgezette proefprojecten. Tijdens de workshop werd voorgesteld na te gaan of zulk onderzoek in Europees verband op te zetten zou zijn.

Terwijl sommige deelnemers aan de workshop de urgentie benadrukten van die tweede stap (uitbreiding van de screening met een aantal 'PKU-achtige' aandoeningen), toonden anderen zich bezorgd dat de introductie van MS/MS in de context van neonatale screening een moeilijk te begrenzen 'technology driven' ontwikkeling zal blijken te zijn. De weinig scherpe definitie van het begrip 'behandelbaarheid' kan in de praktijk betekenen dat de tweede en derde stap dicht bij elkaar liggen dan hierboven is gesuggereerd. Verder werd onderstreept dat behoefte bestaat aan meer psychosociaal onderzoek naar diverse aspecten van neonatale screening. Zo werd het een gemiste kans genoemd dat in het Groningse project niet ook gericht onderzoek wordt gedaan naar de dynamiek van de besluitvorming en de haalbaarheid van *informed consent*. Opgemerkt werd ook dat onvoldoende bekend is over wat Nederlandse ouders en hulpverleners eigenlijk vinden van belangrijke aspecten van eventuele uitbreiding van de neonatale

---

screening, zoals behandelbaarheid, genetische informatie, *informed consent*, recht op niet weten, enzovoort. Een probleem is dat voor dergelijk onderzoek vaak geen financiering te vinden is. Toch is zulk onderzoek hier van groot belang, omdat anders de beoordeling van de voor- en nadelen voor de betrokkenen deels een slag in de lucht zal blijven.

Voor de besluitvorming over mogelijke uitbreiding van de hieprikscreening met een (groter of kleiner) aantal zeldzame stofwisselingsziekten is uiteraard ook de vraag naar de kosten-effectiviteit van belang. In het Groningse project wordt daarnaar gekeken voor uitbreiding met alleen MCADD. Tijdens de workshop is op dit aspect niet afzonderlijk ingegaan.

---

## 2.6 Conclusies en aanbevelingen

Het beschikbaar komen van MS/MS als screeningstest op aangeboren stofwisselingsziekten kan leiden tot een aanzienlijke schaalvergroting van de in ons land al bijna dertig bestaande neonatale hieprikscreening. Uitbreiding van de mogelijkheid tot vroege opsporing van ernstige stofwisselingsziekten is in beginsel uiterst waardevol, in ieder geval als het daarbij gaat om goed behandelbare ziekten. Aan de andere kant moet ervoor worden gewaakt dat de besluitvorming eenzijdig zou worden bepaald door het enorme vermogen van die nieuwe technologie. De commissie onderschrijft de uitkomst van de workshop, dat uitbreiding met (nog) niet goed behandelbare aandoeningen op dit moment in ieder geval niet aan de orde is. Zou men die stap in de toekomst willen zetten, dan is eerst een breed te voeren maatschappelijke discussie nodig over de doeleinden en uitgangspunten van de neonatale screening. Verder onderstreept de commissie de bestaande onzekerheid over de haalbaarheid van *informed consent* bij 'multiplex testing'. Bij de besluitvorming over introductie van MS/MS behoort dat een belangrijk aandachtspunt te zijn.

---

### Literatuur

- 1 Interdisziplinäre Screeningkommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Richtlinien zur Organisation und Durchführung des Neugeborenen Screenings auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien in Deutschland. 12-6-2002. <http://www.dgkj.de/position/g-test.htm>
- 2 Liebl B, von Kries R, Roscher A. Abschlussbericht zum Modellprojekt zur Neuordnung des Neugeborenen-Screenings in Bayern. 2001. Erlangen, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit.

- 3 Roscher A.A, Fingerhut R, Liebl B, e.a. Erweiterung des Neugeborenen Screenings durch  
Tandemmassenspektrometrie. *Monatschr Kinderheilk* 149, 1297-1303. 2001.
- 4 Atkinson K, Zuckerman B, Sharfstein JM, Levin D, Blatt RJ, Koh HK. A public health response to  
emerging technology: expansion of the Massachusetts newborn screening program. *Public Health  
Rep* 2001; 116: 122-131.
- 5 New England Newborn Screening Program. Optional disorders. 2003. [http://www.umassmed.edu/  
nbs/screenings/disorders/optional.cfm](http://www.umassmed.edu/nbs/screenings/disorders/optional.cfm).
- 6 Pourfarzam M, Morris A, Appleton M, Craft A, Bartlett K. Neonatal screening for medium-chain  
acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2001; 358: 1063-1064.
- 7 Andrews LB, Fullarton JE, Holtzman NA, e.a. (eds). *Assessing Genetic Risks. Implications for  
health and social policy.* 1994. Washington DC, National Academy Press.
- 8 Newborn Screening Task Force. *Newborn screening: A blueprint for the future executive summary:  
newborn screening task force report.* *Pediatrics* 2000; 106: 386-388.
- 9 Nelson RM, Botkin JR, Kodish ED, Levetown M, Truman JT, Wilfond BS et al. Ethical issues with  
genetic testing in pediatrics. *Pediatrics* 2001; 107: 1451-1455.
- 10 European Society of Human Genetics. *Public and professional policy commission. Population  
Genetic screening Programmes: principles, techniques, practices and policies.* 21-7-2000.
- 11 Green A, Pollitt RJ. Population newborn screening for inherited metabolic disease: current UK  
perspectives. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 572-579.
- 12 Liebl B, von Kries R, Nennstiel-Ratzel U, e.a. *Ethisch-rechtliche Aspekte des  
Neugeborenen Screenings.* *Monatschr Kinderheilk* 149, 1326-1335. 2001.
- 13 Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV et al. Neonatal screening for  
inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol Assess* 1997; 1: i-202.
- 14 VSOP. *Neonatale Screening op aandoeningen waarvoor geen medische behandeling is (standpunt  
VSOP).* Poortman YS (red.), editor. *Genetisch onderzoek. Mensen, meningen en  
medeverantwoordelijkheid.* 106-109. 1999. Baarn, VSOP/Fontein.
- 15 Clarke A, Parsons EP. Screening, ethics, and the law. *BMJ* 1993; 306: 209.
- 16 De Wert GMWR. *Met het oog op de toekomst. Voortplantingstechnologie, erfelijkheidsonderzoek en  
ethiek.* Amsterdam: Thela Thesis, 1999.
- 17 Parsons EP, Clarke AJ, Hood K, Lycett E, Bradley DM. Newborn screening for Duchenne muscular  
dystrophy: a psychosocial study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F91-F95.
- 18 Hildes E, Jacobs HK, Cameron A, Seshia SS, Booth F, Evans JA et al. Impact of genetic counselling  
after neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet* 1993; 30: 670-674.
- 19 Laberge CM, Knoppers BM. Newborn genetic screening: ethical and social considerations for the  
nineties. *J Int Bioethique* 1991; 2: 5-12.
- 20 Faden RR, Holtzman NA, Chwalow AJ. Parental rights, child welfare, and public health: the case of  
PKU screening. *Am J Public Health* 1982; 72: 1396-1400.
- 21 Wildeman S, Downie J. Genetic and metabolic screening of newborns: must health care providers  
seek explicit parental consent? *Health Law J* 2001; 9: 61-111.
-

- 22 The Council on Ethical and Judicial Affairs AMA. Multiplex Genetic Testing. *Hastings Cent.Rep* 28, 15-21. 1998.
- 23 Comeau AM, Eaton RB. Successes of newborn screening programs. *Science* 2002; 295: 44-45.
- 24 Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R, Fingerhut R, Olgemoller B, Zapf A et al. Very high compliance in an expanded MS-MS-based newborn screening program despite written parental consent. *Prev Med* 2002; 34: 127-131.
- 25 Elias S, Annas GJ. Generic consent for genetic screening. *N Engl J Med* 1994; 330: 1611-1613.
- 26 Ross LF. Predictive genetic testing for conditions that present in childhood. *Kennedy Inst Ethics J* 2002; 12: 225-244.
- 27 National screening Committee. *The National Screening Handbook of Population Screening Programmes*. 1998. Health Departments of the United Kingdom.
- 28 Gezondheidsraad. Commissie screening erfelijke en aangeboren aandoeningen. *Genetische screening*. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publ nr 1994/22.
- 29 Gezondheidsraad. Commissie WBO. Wet bevolkingsonderzoek: de reikwijdte (4). Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997; publ nr 1997/21.
- 30 Gezondheidsraad. Commissie WBO. Wet bevolkingsonderzoek: screening van pasgeborenen op taaislijmziekte. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publ nr 2002/01WBO.
- 31 Gezondheidsraad. Commissie Erfelijkheid. *Erfelijkheid: maatschappij en wetenschap*. Den Haag: Gezondheidsraad, 1989; publ nr 1989/31.
- 32 Gezondheidsraad. *Prenatale screening: Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publ nr 2001/11.
- 33 Gezondheidsraad. *Neonatale screening met behulp van massaspectrometrie. Verslag van een door de Gezondheidsraad belegde workshop*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003.
-

