

# Neonatale screening op ernstige afweerstoornissen anders dan SCID

Aan: de staatssecretaris Jeugd, Preventie en Sport (VWS)

Nr. 2025/01, Den Haag, 20 februari 2025

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>3</b>	<b>04 Blik op de toekomst</b>	<b>18</b>
<b>01 Inleiding</b>	<b>5</b>	4.1 Screening op SCID met een genetische test	18
1.1 Aanleiding en adviesvraag	5	4.2 Mogelijke uitbreiding in de toekomst	18
1.2 Commissie en werkwijze	6	<b>05 Advies</b>	<b>20</b>
1.3 Leeswijzer	6	<b>Literatuur</b>	<b>22</b>
<b>02 Neonatale screening op SCID</b>	<b>8</b>	<b>Commissie en geraadpleegd deskundigen</b>	<b>24</b>
2.1 Ziektelast van SCID	8		
2.2 Screening op SCID	9		
2.3 Nevenbevindingen	10		
2.4 Screeningsprogramma's in andere landen	11		
2.5 Evaluatie neonatale screening op SCID	12		
<b>03 Beoordeling uitbreiding SCID-screening</b>	<b>13</b>		
3.1 Criteria voor verantwoorde screening	13		
3.2 Eenduidige doelziektedefinitie	15		
3.3 Conclusie	17		



# samenvatting

SCID (*severe combined immunodeficiency*) is een verzamelnaam voor een groep zeldzame erfelijke aandoeningen waarbij het afweersysteem niet of minder goed werkt. Kinderen met SCID lijken bij de geboorte gezond, maar ontwikkelen in de eerste levensmaanden vaak ernstige infecties. Ook groeien ze minder goed. Zonder behandeling overlijden kinderen met SCID in de eerste levensjaren. De behandeling bestaat uit stamceltransplantatie, gentherapie en/of enzymtherapie. Door deze behandelingen krijgt het kind een normaal functionerend afweersysteem. Hoe eerder de behandeling plaatsvindt, hoe groter de kans op succesvolle behandeling. Vanwege de gezondheidswinst van vroege opsporing en behandeling is SCID in Nederland sinds 2021 een doelziekte van de neonatale hielprikscreening.

## **Adviesvraag: screening uitbreiden?**

De test die op dit moment wordt gebruikt voor de neonatale screening op SCID spoort problemen op met de aanmaak van T-cellen, witte bloedcellen die een belangrijke rol spelen in het afweersysteem. Deze problemen worden T-celdeficiënties genoemd. T-celdeficiënties kunnen naast SCID ook andere oorzaken hebben. Daardoor is een afwijkende hielprikuitslag voor SCID relatief vaak fout-positief: er is wel sprake van een T-celdeficiëntie, maar het kind blijkt geen SCID te hebben.

Deze fout-positieve uitslagen worden ook wel nevenbevindingen genoemd. Een deel van de kinderen die geen SCID blijken te hebben, worden overigens vervolgens wel vanwege een ernstige T-celdeficiëntie in het ziekenhuis behandeld.

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft de Gezondheidsraad gevraagd of ernstige T-celdeficiënties anders dan SCID ook formeel onderdeel van de neonatale screening zouden moeten worden. De screening op SCID zou dan uitgebreid worden met die ernstige T-celdeficiënties waarvoor een stamcel- of thymustransplantatie dan wel gentherapie nodig is. De vraag is of de voordelen van een dergelijke uitbreiding van de screening opwegen tegen de nadelen. Het advies is opgesteld door de vaste commissie Screening rond zwangerschap en geboorte van de Gezondheidsraad.

## **Gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing**

De commissie heeft de voorgestelde uitbreiding van de screening getoetst aan de criteria voor verantwoorde screening. Het eerste criterium is dat neonatale screening aanmerkelijke gezondheidswinst moet opleveren voor de pasgeborene. Dit houdt in dat vroege opsporing tot betere gezondheidsuitkomsten leidt dan wanneer de aandoening pas aan het



licht komt wanneer ziekteverschijnselen optreden. De commissie kan dit voor T-celdeficiënties anders dan SCID niet beoordelen, omdat hiervoor te weinig wetenschappelijke gegevens beschikbaar zijn. Zo is er nog weinig bekend over de T-celdeficiënties zelf: hoe vaak ze voorkomen, de achterliggende oorzaken, hun natuurlijk beloop en het effect van behandeling. Ook gegevens uit het buitenland verschaffen onvoldoende duidelijkheid.

### **Onduidelijk welke kinderen aanmerkelijk voordeel hebben van screening**

Naast het gebrek aan wetenschappelijke gegevens is er een ander probleem dat het beoordelen van neonatale screening op ernstige T-celdeficiënties anders dan SCID in de weg staat. Voor verantwoorde screening moet in de diagnostiek onderscheid kunnen worden gemaakt tussen kinderen die wel en kinderen die geen aanmerkelijk voordeel hebben van screening en vroege behandeling. Juist bij kinderen met ernstige T-celdeficiënties anders dan SCID lukt het niet goed om dat onderscheid te maken. Of en wanneer bijvoorbeeld een stamceltransplantatie nodig is, kan namelijk niet voor alle kinderen direct met vervolgdagnostiek worden vastgesteld. In plaats daarvan moeten ziekteverschijnselen worden afgewacht, en een eventuele behandeling daarop worden afgestemd. Dat maakt het lastig om grip te krijgen op de groep kinderen voor wie de screening is bedoeld.



### **Advies: Breid screening voorlopig niet uit**

Kinderen met ernstige T-celdeficiënties anders dan SCID komen door de huidige screening aan het licht en worden zo nodig behandeld. De commissie adviseert de hielprikscreening op SCID voorlopig niet formeel uit te breiden met deze andere ernstige T-celdeficiënties, omdat het niet aan te tonen is dat screening voor al deze aandoeningen gezondheidswinst oplevert. Mogelijk kunnen in de toekomst binnen de groep T-celdeficiënties behalve SCID toch andere aandoeningen worden aangewezen die door vroege opsporing beter behandeld kunnen worden. Dat vereist dat de groep kinderen met de betreffende aandoening na screening aan de hand van een diagnose duidelijk te onderscheiden is van aandoeningen waarvoor screening geen aanmerkelijke gezondheidswinst oplevert. Ook zijn wetenschappelijke gegevens over deze aandoeningen nodig waarop de weging van de voor- en nadelen van screening gebaseerd kan worden. De commissie adviseert te verkennen welke T-celdeficiënties hiervoor in aanmerking zouden kunnen komen en daar wetenschappelijke gegevens voor te verzamelen. Een goede context voor deze verkenning is volgens de commissie de periodieke evaluatie van de voor- en nadelen van de screening op SCID, in lijn met het advies van de Gezondheidsraad uit 2021.



# 01 inleiding

## 1.1 Aanleiding en adviesvraag

Met de neonatale hielprikscreening worden pasgeborenen in Nederland gescreend op 27 ernstige aangeboren aandoeningen.<sup>1</sup> Het gaat om aandoeningen waarvoor met vroege behandeling aanmerkelijke gezondheidswinst voor het kind kan worden bereikt. Sinds 2021 wordt gescreend op SCID (*severe combined immunodeficiency*), een verzamelnaam voor een groep ernstige erfelijke aandoeningen waarbij het afweersysteem niet of minder goed werkt. Kinderen met SCID worden ogenschijnlijk gezond geboren, maar krijgen na de eerste levensmaanden last van ernstige infecties in bijvoorbeeld de longen, het maag-darmkanaal en de huid. Daarnaast kan SCID er ook toe leiden dat kinderen niet goed groeien. De behandeling bestaat uit een stamceltransplantatie, genterapie en/of enzymtherapie. Hiermee kunnen de afweerproblemen grotendeels worden genezen. Zonder een dergelijke behandeling zal een kind met SCID in de eerste levensjaren komen te overlijden. Hoe eerder de aandoening wordt opgespoord, hoe effectiever de behandeling.<sup>2</sup>

De test die wordt gebruikt voor de neonatale screening op SCID spoort problemen op met de aanmaak van T-cellen in het bloed, een bepaald celtype van het afweersysteem. Problemen in de aanmaak of ontwikkeling van T-cellen worden T-celdeficiënties genoemd. Slechts een deel van de T-celdeficiënties wordt veroorzaakt door SCID. Daardoor kent de

screening relatief veel fout-positieve uitslagen. Dit zijn uitslagen die verdenking geven op SCID, maar waarbij het kind de ziekte achteraf gezien niet blijkt te hebben. Uit onderzoek blijkt dat bij een deel van de fout-positieve uitslagen het kind weliswaar geen SCID blijkt te hebben, maar wel een andere ernstige T-celdeficiëntie waarvoor extra maatregelen nodig zijn om gezondheidsschade te voorkomen.<sup>3</sup> De Programma-commissie Neonatale Hielprikscreening (PNHS) heeft van de adviescommissie SCID een voorstel ontvangen om de doelziektedefinitie SCID uit te breiden. De PNHS adviseert het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM (RIVM-CvB) over de landelijke uitvoering van het hielprik-screeningsprogramma en bestaat uit deskundigen uit het veld.

Per aandoening of groep aandoeningen waar de hielprik op screent bestaan aparte adviescommissies die aan de PNHS adviseren (Adviescommissie Neonatale Screening, ANS). Experts uit de ANS-SCID geven aan dat neonatale screening ook voor kinderen met andere ernstige afweerproblemen dan SCID gezondheidswinst kan opleveren. De ANS-SCID stelt voor om de screening uit te breiden naar ernstige T-celdeficiënties waarvoor een stamcel- of thymustransplantatie dan wel genterapie geïndiceerd is. Door deze uitbreiding zou het aantal fout-positieve testuitslagen omlaaggaan. Het RIVM-CvB is op basis van de besprekingen in de PNHS in overleg gegaan met het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). Daaruit volgde dat een adviesvraag aan de Gezondheidsraad aangewezen was.



Op 30 januari 2024 vroeg de staatssecretaris van VWS de Gezondheidsraad om advies over een mogelijke uitbreiding van de neonatale screening op SCID. De raad is gevraagd of het wenselijk is om met de bestaande screeningstest niet alleen gericht te zoeken naar SCID, maar ook naar andere aandoeningen die nu als fout-positieve uitslagen worden geregistreerd. Daarnaast is de vraag aan welke voorwaarden voldaan zou moeten worden om de screening uit te breiden.

De Gezondheidsraad wordt ook gevraagd om rekening te houden met de recentste ontwikkelingen rond nieuwe behandelingen en het potentieel toepassen van genetische testen in de screening op SCID.

De volledige adviesaanvraag staat op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

## 1.2 Commissie en werkwijze

Het advies is opgesteld door de vaste commissie Screening rond zwangerschap en geboorte van de Gezondheidsraad, en getoetst door de beraadsgroep. De commissie bestaat uit vaste leden met expertise op het gebied van de medische ethiek, kindergeneeskunde, klinische genetica, methodologie en het patiëntperspectief op genetische testen. Voor dit advies is de commissie aangevuld met twee geraadpleegd deskundigen die expert zijn op het gebied van de kinderimmunologie en laboratorium-geneeskunde, en met een tijdelijk commissielid met expertise op het gebied van de metabole kindergeneeskunde. Daarnaast heeft de commissie voor dit advies twee deskundigen geraadpleegd vanuit het referentielaboratorium van de Neonatale Hielprikscreening (NHS) van het

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM (RIVM-CvB) is de instantie die verantwoordelijk is voor de uitvoering van het screeningsprogramma. De samenstelling van de commissie en een overzicht van de geraadpleegd deskundigen is te vinden achter in dit advies.

De commissie heeft uitbreiding van de neonatale hielprikscreening op SCID getoetst aan de criteria voor verantwoorde screening.<sup>4</sup>

Daarbij heeft zij zich gebaseerd op de voor dit onderwerp relevante medisch-wetenschappelijke literatuur. Tijdens de eerste commissievergadering hebben dr. M. van der Burg (universitair hoofddocent laboratoriumgeneeskunde), dr. R. Bredius (kinderimmunoloog) en dr. M. Blom (kinderarts-in-opleiding) wetenschappelijke onderzoeksgegevens gepresenteerd met betrekking tot de andere aandoeningen die met de huidige screeningstest worden opgespoord. Dr. Van der Burg en dr. Bredius zijn lid van de ANS-SCID. Daarnaast is dr. Bredius als voorzitter van de ANS-SCID ook lid van de PNHS.

## 1.3 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 beschrijft de commissie de ziekte SCID en de huidige screeningspraktijk. Hierbij gaat de commissie in op het gegeven dat de huidige screeningstest ook kinderen met een aandoening anders dan SCID kan identificeren. In hoofdstuk 3 benoemt de commissie de criteria uit het beoordelingskader, beschrijft zij de voorwaarden waaraan



uitbreiding van de doelziektedefinitie zou moeten voldoen en beoordeelt zij of in dit geval aan de voorwaarden wordt voldaan. In hoofdstuk 4 werpt de commissie een blik op de toekomst van screening op SCID en andere T-celdeficiënties. Hoofdstuk 5 bevat het advies aan de staatssecretaris.



## 02 neonatale screening op SCID

Pasgeborenen worden met de hielprik gescreend op SCID, een groep erfelijke afweerstoornissen. Bij SCID is sprake van een T-celdeficiëntie, een probleem met de aanmaak van T-cellen (afweercellen) in het bloed. Een verstoorde aanmaak van T-cellen kan naast SCID echter ook een andere oorzaak hebben. Hierdoor is de uitslag van de hielprik relatief vaak fout-positief en blijkt het kind achteraf geen SCID te hebben. Andere T-celdeficiënties dan SCID komen nu aan het licht als nevenbevindingen van de hielprik. Over deze aandoeningen zijn weinig wetenschappelijke gegevens beschikbaar.

### 2.1 Ziektebelasting van SCID

SCID is een verzamelnaam voor een groep aangeboren afwijkingen van het immuunsysteem. Bij kinderen met SCID werkt het immuunsysteem minder goed, wat ze vatbaar maakt voor ernstige infecties. Die ernstige afweerproblemen zijn het gevolg van een verkeerde aanmaak van T-cellen, witte bloedcellen die een rol spelen in het afweersysteem. SCID gaat gepaard met afwezigheid van of defecten in T-lymfocyten (een bepaald celtype van het afweersysteem), soms in combinatie met problemen met andere afweercellen. De oorzaak is veelal gelegen in afwijkingen in genen die verantwoordelijk zijn voor de vorming van deze afweercellen.

Kinderen met SCID worden in principe gezond geboren, maar krijgen na de eerste levensmaanden last van terugkerende ernstige infecties. Kenmerkend voor SCID is ook dat deze kinderen slecht groeien en een ontwikkelingsachterstand hebben.<sup>5</sup> Doordat het immuunsysteem niet goed functioneert, kunnen virusinfecties die bij gezonde kinderen alleen voor een verkoudheid zorgen, voor deze kinderen ernstig verlopen. Zonder behandeling overlijden kinderen met SCID in de eerste levensjaren.

Omdat SCID een spectrum van aandoeningen betreft, wordt het SCID-type veelal geclassificeerd naar het gendefect. De afwijking kan in verschillende genen zitten. Bij een deel van de patiënten gaat het om een afwijking in het *IL2RG*-gen. Bij een kleiner deel gaat het om een afwijking in het *ADA1*-gen. Bij nog minder mensen is de oorzaak een afwijking in het *IL7R*-gen.<sup>5,6</sup> Deze genen liggen op verschillende chromosomen; daarom kan SCID zowel X-gebonden recessief als autosomaal recessief overerven. In het eerste geval krijgt het kind via de moeder de foutieve kopie van het gen, in het tweede geval krijgt het kind de foutieve kopie van beide ouders.<sup>5</sup> Er zijn op dit moment ongeveer 20 genen bekend die geassocieerd zijn met de ziekte SCID.<sup>7</sup> Internationaal wordt een SCID-genenpanel gehanteerd om het SCID-type te classificeren op grond van genetische oorzaak. De *International Union of Immunological Societies* (IUIS) heeft het SCID-genenpanel in 2022 voor het laatst geactualiseerd. In Nederland wordt dit SCID-genenpanel gehanteerd.





Kinderen met SCID worden behandeld met hematopoietische stamceltransplantatie (beenmerg- of navelstrengbloedtransplantatie), enzymtherapie en/of gentherapie. In zeldzame gevallen worden kinderen met SCID zonder thymus geboren (congenitale athymie). De thymus is een orgaan dat een belangrijke rol speelt in het afweersysteem. In dat geval kan transplantatie van thymusweefsel leiden tot genezing.

Als transplantatie van stamcellen plaatsvindt voor een leeftijd van 3,5 maand en voor de eerste ernstige infectie zich heeft voorgedaan, is de kans op succesvolle behandeling het grootst.<sup>2</sup> De behandeling creëert een functionerend afweersysteem voor het kind. Dat betekent dat het kind niet meer in isolatie hoeft te blijven.

Sommige kinderen hebben echter ook na een stamceltransplantatie behandeling nodig. Als een kind nog steeds afweerproblemen heeft, wordt aanvullende medicatie voorgeschreven. Ongeveer 25% van de kinderen heeft levenslang behandeling met immunoglobuline (*immunoglobulin replacement therapy, IRT*) nodig om het afweersysteem te ondersteunen.<sup>8</sup> Deze behandeling wordt meestal goed verdragen en geeft weinig (ernstige) bijwerkingen.<sup>9</sup> Een complicatie van een stamceltransplantatie is graft-versus-host-ziekte, een ernstige afweerreactie van het transplantaat op het lichaam van de ontvanger, waarbij T-lymfocyten van de donor de gezonde lichaamscellen van de patiënt aanvallen.<sup>6,10</sup>

## 2.2 Screening op SCID

SCID is in 2021 toegevoegd aan het landelijk programma voor neonatale hielprikscreening. In 2015 adviseerde de Gezondheidsraad SCID op te nemen in het screeningspakket omdat vroege opsporing en behandeling leidt tot aanmerkelijke gezondheidswinst voor kinderen met de ziekte. De raad wees op TRECs-analyse als veelbelovende screeningsmethode.<sup>4</sup> Hierbij wordt het aantal *T-cell receptor excision circles* (TRECs) in het hielprikbloed bepaald. TRECs ontstaan bij de aanmaak van T-cellen, en verlaagde TRECs wijzen op een probleem bij de aanmaak en dus op een mogelijke afweerstoornis.

Ter voorbereiding op de implementatie is een pilotstudie verricht, de SONNET-studie. Het doel van de studie was om inzicht te krijgen in relevante aspecten (zoals testeigenschappen en kosten van screening) voor opname van SCID in de hielprikscreening. De eerste onderzoeksresultaten lieten zien dat screening met TRECs tot (veel) fout-positieve uitslagen leidt. In de studie werden ruim 140.000 pasgeborenen gescreend, waarvan 47 kinderen een afwijkende hielprikuitslag voor SCID hadden. Slechts een van de 47 kinderen had daadwerkelijk de ziekte SCID. De overige 46 kinderen hadden weliswaar een afwijkende hielprikuitslag voor SCID, maar bleken bij vervolgonderzoek toch geen SCID te hebben.<sup>3</sup> De positief voorspellende waarde van de screening was daarmee slechts 2%. Dat is het percentage kinderen met een afwijkende testuitslag dat daadwerkelijk de doelziekte heeft (zie kader).



**Terminologie hielprikscreening****Doelziekte**

Een aandoening waar met de hielprik op wordt gescreend.

**Nevenbevinding**

Een aandoening die door screening aan het licht kan komen, maar die niet tot de doelziekte gerekend wordt.

**Fout-positieve uitslag**

Een afwijkende testuitslag van een kind dat de doelziekte niet heeft.

**Positief voorspellende waarde**

Percentage kinderen met een afwijkende testuitslag dat daadwerkelijk de doelziekte heeft.

**Sensitiviteit**

Percentage kinderen met de doelziekte dat een afwijkende testuitslag heeft.

**Specificiteit**

Percentage kinderen zonder de doelziekte dat een niet-afwijkende testuitslag heeft.

Sinds SCID aan het screeningsprogramma is toegevoegd zijn er 2 kinderen met deze aandoening opgespoord. In 2021 en 2022 ging het steeds om 1 kind.<sup>11,12</sup> In 2023 werden er geen kinderen met SCID opgespoord met de hielprikscreening.<sup>13</sup> De TRECs-analyse kent een hoge sensitiviteit voor SCID (100% in 2022). Dat wil zeggen dat alle kinderen met SCID ook een afwijkende testuitslag hadden. Er worden dus geen

kinderen met SCID door de screening gemist. De TRECs-analyse is alleen niet heel specifiek voor SCID en mede daardoor is de positief voorspellende waarde van de test laag. Dat wil zeggen dat een afwijkende testuitslag niet per se hoeft te betekenen dat het kind daadwerkelijk SCID heeft. Van de 55 kinderen met een afwijkende screeningsuitslag in de jaren 2021, 2022 en 2023 bleken slechts 2 kinderen achteraf de diagnose SCID te hebben.<sup>11-13</sup> De overige 53 kinderen hadden een fout-positieve testuitslag: zij hadden uiteindelijk geen SCID. De positief voorspellende waarde van de screeningstest was 3,6% over de periode 2021-2023.<sup>12</sup> De positief voorspellende waarde van de SCID-screening is de laagste van alle aandoeningen in het hielprikpakket. Ter vergelijking, de positief voorspellende waarde van het gehele hielprikprogramma (dat wil zeggen, alle 27 aandoeningen gecombineerd) was 48% in 2023.<sup>13</sup>

## 2.3 Nevenbevindingen

De TRECs-analyse is weinig specifiek voor SCID. Meer dan 90% van de kinderen met verlaagde TRECs blijkt na diagnostisch onderzoek in het ziekenhuis toch geen SCID te hebben. Formeel waren hun screeningsuitslagen fout-positief. Alleen afwijkende screeningsuitslagen waarbij het kind daadwerkelijk SCID had, worden geclassificeerd als terecht-positieven. De percentages fout-positieven en terecht-positieven zijn belangrijke aanwijzingen voor de nut-risicoverhouding van de screening. In bevolkingsonderzoek wordt in principe gestreefd naar zo veel mogelijk terecht-positieve en zo min mogelijk fout-positieve screeningsuitslagen.



Fout-positieve uitslagen zijn onwenselijk omdat kinderen (achteraf gezien) ten onrechte zijn verwezen naar het ziekenhuis voor diagnostisch onderzoek.

Een fout-positieve hielprikuitslag voor SCID betekent echter niet dat het kind geen (ernstige) afweerproblemen heeft. De term fout-positief is afhankelijk van de gekozen doelziektedefinitie. Fout-positief wil dus alleen zeggen dat het kind niet de diagnose SCID heeft gekregen. Naast SCID kunnen er nog meer oorzaken bestaan voor verlaagde TRECs bij een pasgeborene, zoals vroeggeboorte, afwijkingen aan het hart of het maag-darm-leverstelsel en blootstelling aan afweeronderdrukkende medicijnen in de baarmoeder.<sup>14,15</sup> Een deel van de kinderen met een fout-positieve uitslag heeft een (blijvend) verstoorde T-celfunctie op basis van een andere oorzaak dan SCID. In sommige gevallen ligt aan de T-celdysfunctie een concrete aandoening ten grondslag. Dit soort fout-positieve uitslagen worden ook wel nevenbevindingen genoemd. Het gaat om aandoeningen die door screening aan het licht kunnen komen maar waarop de screening formeel niet gericht is. Met andere woorden, deze bevindingen vallen niet onder de definitie van de doelziekte. Deze kinderen worden wel behandeld.

In de SONNET-studie leverde SCID-screening relatief veel nevenbevindingen op. Van de 46 kinderen met een fout-positieve screeningsuitslag had bijna 90% een afweerprobleem: er waren 28

kinderen met een secundaire T-celdeficiëntie, 8 kinderen met een syndromale T-celdeficiëntie en 5 kinderen met een idiopathische T-celdeficiëntie. Van de 8 kinderen met een syndromale T-celdeficiëntie (afweerproblemen die samengaan met een aangeboren syndroom) waren er 4 met het syndroom van DiGeorge, 2 kinderen met downsyndroom, 1 kind met het syndroom van Noonan en 1 kind met heterozygote *FOXN1*-variant. Vijf van de 47 kinderen (ongeveer 10%) hadden geen (blijvend) afweerprobleem.<sup>3</sup> Nevenbevindingen van het landelijke screeningsprogramma worden niet gemeld in de jaarlijkse monitoring-rapporten die het RIVM-CvB laat opstellen, en daarom is het niet bekend of en welke diagnoses achter de fout-positieve screeningsuitslagen van het screeningsprogramma voor SCID schuilgaan.

## 2.4 Screeningsprogramma's in andere landen

Een recent overzicht van neonatale screeningsprogramma's wereldwijd toont dat in ruim 28 landen gescreend wordt op SCID, ofwel op nationaal niveau ofwel op regionaal niveau.<sup>16</sup> De dekkinggraad (percentage pasgeborenen dat wordt gescreend) varieert tussen landen; in Nederland is die bijna 100%.<sup>13,16</sup> De screening gebeurt vaak aan de hand van TRECs-analyse, die allerlei afweerproblemen aan het licht kan brengen. In hoeverre die andere bevindingen wel of niet bij de doelziektedefinitie worden getrokken in de betreffende screeningsprogramma's is onduidelijk. Dat komt omdat veel neonatale screeningsprogramma's net een andere doelziektedefinitie van SCID hanteren. Een overzichtsartikel constateert



dat SCID in ieder geval in de programma's benoemd wordt als het primaire doel (*primary target*), en de overige bevindingen als fout-positieven (*false positives*), nevenbevindingen (*secondary findings of incidental findings*) maar ook wel als nevendoel (*secondary targets*).<sup>17</sup> De onderzoekers constateren dat het in het internationale screenings-landschap ontbreekt aan uniforme definities van de doelziekte SCID en niet-doelziekten (nevenbevindingen) waardoor internationale screenings-uitkomsten niet goed vergelijkbaar zijn.

## 2.5 Evaluatie neonatale screening op SCID

Dit advies bevat geen formele evaluatie van de screening op SCID. De commissie is niet gevraagd naar een beoordeling van de nut-risicoverhouding van die screening. Het is namelijk te vroeg om een dergelijke evaluatie uit te voeren. Ondanks dat de commissie geen formele evaluatie van de SCID-screening heeft verricht, ziet de commissie geen reden om te twijfelen aan de rechtvaardiging van de huidige screening op SCID. De commissie kan zich echter voorstellen dat de adviesaanvraag deels voortkomt uit zorgen bij zorgprofessionals over het voortbestaan van de screening op SCID. Een lage positief voorspellende waarde en relatief veel nevenbevindingen spreken op het eerste gezicht niet in het voordeel van screening. Fout-positieve uitslagen en nevenbevindingen worden over het algemeen juist beschouwd als nadelen van screening.<sup>18,19</sup> De commissie vindt op het eerste gezicht de huidige positief voorspellende waarde en de nevenbevindingen niet onaanvaardbaar.

Bij zijn positieve oordeel in 2015 schreef de Gezondheidsraad al dat hij het nadeel van onvermijdelijke nevenbevindingen niet vond opwegen tegen de gezondheidswinst die met de screening op SCID wordt bereikt.<sup>4</sup> De commissie voegt daaraan toe dat het bij de nevenbevindingen in dit geval vaak gaat om afweerproblemen die behandeld kunnen worden. De commissie ziet de voordelen van vroege opsporing en verwijzing van deze kinderen, en beschouwt de nadelen als relatief beperkt. Dat ligt anders bij fout-positieve uitslagen waarbij de gescreeende geen gezondheidsprobleem heeft en achteraf ten onrechte belastende of kostbare diagnostiek heeft ondergaan. De vraag die in dit advies voorligt is of de Gezondheidsraad vindt dat de gezondheidswinst van vroege opsporing en behandeling van deze aandoeningen dusdanig groot is dat ze een eigen screening rechtvaardigen.



## 03 beoordeling uitbreiding SCID-screening

Over de groep ernstige T-celdeficiënties anders dan SCID zijn te weinig wetenschappelijke gegevens. Daarom kan de commissie de uitbreiding niet toetsen aan de criteria voor verantwoorde screening. Daarnaast is de voorgestelde definitie van de doelziekte niet eenduidig genoeg om werkbaar te zijn voor screening. Als aan deze twee voorwaarden wordt voldaan – eenduidige doelziektedefinitie en wetenschappelijke gegevens – zou het mogelijk worden om binnen de groep T-celdeficiënties toch aandoeningen aan te wijzen waarop formeel gescreend zou kunnen worden.

### 3.1 Criteria voor verantwoorde screening

De commissie is gevraagd om te beoordelen of het wenselijk is om te screenen op ernstige T-celdeficiënties die een indicatie vormen voor stamcel- of thymustransplantatie dan wel gentherapie. Uitbreiding van het hielprikpakket moet voldoen aan de criteria voor verantwoorde screening (zie kader).<sup>4</sup> Die beoordeling is van belang voor de rechtvaardiging van een landelijk screeningsprogramma. Ouders van alle pasgeborenen in Nederland krijgen een aanbod van een screeningstest op ernstige aandoeningen terwijl ze in de veronderstelling zijn dat hun kind gezond is. Het kind heeft immers geen ziekteverschijnselen. De overheid heeft een verantwoordelijkheid om daar zorgvuldig mee om te gaan. Daarom

moeten de voordelen voor kinderen met een doelziekte duidelijk opwegen tegen de nadelen voor alle gescreende kinderen als geheel.

#### Beoordelingscriteria voor opname in hielprikscreening

Bij advisering over hielprikscreening hanteert de Gezondheidsraad de beoordelingscriteria die zijn beschreven in het advies *Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen*.<sup>4</sup>

- Screening moet aanmerkelijke gezondheidswinst voor de gescreende met de (doel)ziekte opleveren.
- De ziekte waarop gescreend wordt moet een ernstig gezondheidsprobleem betreffen.
- Het natuurlijk beloop van de ziekte moet bekend zijn.
- Er moet een screeningstest van goede kwaliteit beschikbaar zijn.
- De behandeling en begeleiding na een afwijkende uitslag moeten toegankelijk en van goede kwaliteit zijn.
- Neonatale screening moet de beste of de enige methode zijn om de ervaren gezondheidsproblemen te beperken.
- Het programma moet garanties bieden voor geïnformeerde keuze en de privacy en autonomie van het individu respecteren.
- De kosten van opsporing, diagnostiek en behandeling moeten in een acceptabele verhouding staan tot de kosten van de gezondheidszorg als geheel (doelmatigheid).

#### 3.1.1 Aanmerkelijke gezondheidswinst

Een aandoening komt in aanmerking voor screening als die voldoet aan de criteria voor verantwoorde screening. De commissie richt zich daarbij eerst op de vraag of vroege opsporing en behandeling van kinderen met



een ernstige T-celdeficiëntie leidt tot aanmerkelijke gezondheidswinst in vergelijking met de situatie zonder screening. Ernstig wordt hier op grond van de adviesaanvraag gedefinieerd als een indicatie voor stamcel- of thymustransplantatie dan wel gentherapie. Voor het criterium aanmerkelijke gezondheidswinst moet er een directe relatie bestaan tussen de screening en vroege behandeling van de doelziekte, en de gemeten gezondheidswinst. Het moet op grond van wetenschappelijke gegevens aannemelijk zijn dat de kinderen zonder de screening aanmerkelijk slechter af waren.

### Beoordeling gezondheidswinst

Er is op dit moment beperkte informatie beschikbaar over de diagnosen onder de nevenbevindingen van SCID-screening. In Nederland zijn geen gegevens beschikbaar vanuit het screeningsprogramma over hoeveel en welke nevenbevindingen de SCID-screening tot zover heeft opgeleverd. De resultaten van de SONNET-studie zijn niet voldoende informatief voor het beoordelen van de gezondheidswinst omdat de kinderen daarvoor niet lang genoeg gevolgd zijn. Wel loopt er momenteel een onderzoek naar de gezondheidswinst van vroege behandeling van aandoeningen met een andere immunologische verklaring dan SCID die met de TRECs-screening aan het licht komen. Volgens de commissie zouden resultaten van dat onderzoek inzicht kunnen geven in de omvang van de groep kinderen met een nevenbevinding en in de diagnosen waar het om gaat.

De onderzoeksresultaten zijn pas daadwerkelijk bruikbaar om de voor- en

nadelen van screening te beoordelen als ze ook ingaan op de klinische uitkomsten van de behandeling, en als die worden afgezet tegen de verwachte uitkomsten zonder screening. Het gebrek aan een goede controlegroep waarin geen screening plaatsvindt, compliceert die vergelijking; sinds er op SCID gescreend wordt zijn er geen kinderen met een ernstige T-celdeficiëntie die op basis van ziekteverschijnselen worden gediagnosticeerd en behandeld. Zij worden immers door de screening op SCID als nevenbevinding opgespoord, vaak voordat ze ziekteverschijnselen ontwikkelen. Mogelijk bieden historische cohorten uit de periode voorafgaand aan de SCID-screening uitkomst.

In andere landen zijn nevenbevindingen van de SCID-screening wel bijgehouden, maar niet op een manier die bijdraagt aan de beantwoording van de adviesvraag. In de Verenigde Staten bijvoorbeeld, waar al langere tijd op SCID gescreend wordt, werden sinds de implementatie in California ruim 3,25 miljoen kinderen gescreend. Daarvan hadden 213 kinderen een T-celdeficiëntie, waarvan 50 kinderen SCID. Relatief veel kinderen met een andere T-celdeficiëntie hadden een aangeboren syndroom, zoals DiGeorgesyndroom (47 kinderen) of downsyndroom (8 kinderen). Slechts 4 van deze kinderen (allemaal met compleet DiGeorgesyndroom, de meest ernstige vorm van het syndroom) ondergingen een thymustransplantatie, waarvan 1 kind na de behandeling overleed.<sup>20</sup> In Duitsland, waar sinds 2019 wordt gescreend op SCID, is in kaart gebracht wat 2,5 jaar screening aan bevindingen heeft opgeleverd. In totaal werden



ongeveer 1,9 miljoen kinderen gescreend. Daaruit bleek dat voor de meerderheid van de opgespoorde kinderen met een aandoening anders dan SCID een afwachtend beleid werd afgesproken (39/53, 74%). Slechts 2 kinderen met een diagnose anders dan SCID ondergingen een stamceltransplantatie. Bij 8 kinderen werd een indicatie voor thymustransplantatie gesteld. Bij al deze kinderen hing de transplantatie-indicatie samen met een aangeboren syndroom. Op het moment van publicatie van de studieresultaten hadden 5 van de 8 kinderen daadwerkelijk een thymustransplantatie ondergaan. Van de 3 kinderen die nog wachtten op een thymustransplantatie, was 1 kind overleden voordat de operatie plaats kon vinden.<sup>21</sup>

Hoewel bovenstaande gegevens uit het buitenland inzicht geven in de diagnosen en het beleid bij nevenbevindingen, beantwoorden ze niet de vraag wat precies de meerwaarde van vroege opsporing voor deze kinderen is geweest. Blijkbaar leidt vroege opsporing van deze kinderen niet altijd (direct) tot een transplantatie. Dit roept de vraag op wat het verschil is met opsporing op basis van ziekteverschijnselen. Vanuit het perspectief van de zorg hebben deze kinderen er voordeel van dat de aandoening eerder aan het licht komt, waardoor ze eerder kunnen worden behandeld met bijvoorbeeld antibiotica en immunoglobulinen. Vanuit het screeningsperspectief moet het verschil met de klinische opsporing echter zo aantoonbaar groot zijn dat dit screening van alle pasgeborenen rechtvaardigt. Om aanmerkelijke gezondheidswinst aannemelijk te maken,

zijn er daarom gegevens nodig over sterfte en ziektelast in de periode na vroege opsporing en behandeling, bij voorkeur afgezet tegen dezelfde uitkomsten in de niet-screeningspraktijk. Ter vergelijking, voor SCID waren wel wetenschappelijke gegevens beschikbaar die de aanmerkelijke gezondheidswinst door neonatale screening onderbouwen. Zo waren er op het moment van beoordeling gezondheidsuitkomsten beschikbaar van zowel vroeg als laat behandelde kinderen.<sup>2</sup> Voor de groep T-celdeficiënties anders dan SCID zijn deze gegevens niet beschikbaar.

### 3.1.2 Overige criteria

Doordat wetenschappelijke gegevens ontbreken over T-celdeficiënties anders dan SCID concludeert de commissie dat momenteel niet voldaan wordt aan het criterium aanmerkelijke gezondheidswinst.

De vervolgstappen in het beoordelingskader kunnen door het gebrek aan gegevens ook niet worden doorlopen en onderbouwd.

## 3.2 Eenduidige doelziektedefinitie

Naast het gebrek aan wetenschappelijke gegevens signaleert de commissie een probleem met de voorgestelde definitie van de doelziekte. Hierbij gaat het om alleen die T-celdeficiënties waarvoor een stamcel- of thymustransplantatie dan wel gentherapie nodig is. De commissie constateert dat deze doelziektedefinitie niet eenduidig genoeg is om werkbaar te zijn voor de screeningspraktijk, ook als er wel wetenschappelijke gegevens zouden zijn. Eenduidig betekent hier dat een



ziekte (diagnose) na een afwijkende hielprikuitslag snel bij een kind vastgesteld of uitgesloten moet kunnen worden. Ook moeten kinderartsen op dezelfde manier tot hun oordeel komen. Een definitie op grond van een behandelindicatie is niet werkbaar voor de screeningspraktijk zolang onvoldoende duidelijk is op grond waarvan die indicatie bestaat.

Het definiëren van een doelziekte is een manier om in de diagnostiek onderscheid te maken tussen kinderen die wel en geen aanmerkelijk voordeel hebben van screening en vroege behandeling.

De commissie ziet dat er in de praktijk drie soorten behandelbeleid bestaan, afhankelijk van hoe het klinisch beeld zich verder ontwikkelt: kinderen met een ernstige T-celdeficiëntie krijgen of

1. direct een stamcel-, thymustransplantatie of genterapie (zoals bij de behandeling van SCID);
2. ondersteunende behandelingen zoals antibiotica, isolatie en andere maatregelen om ernstige infecties te voorkomen; of
3. een afwachtend beleid.

Het probleem met de voorgestelde definitie is dat het bij de groep T-celdeficiënties anders dan SCID op voorhand onduidelijk is of behandeling nodig zal zijn, en om welke behandeling het gaat.

Kinderen die eerst ondersteunende behandelingen of een afwachtend beleid krijgen, hebben soms daarna alsnog een stamcel- of thymustransplantatie dan wel genterapie nodig. Dat zou betekenen dat ze eerst

niet de doelziekte hadden, maar vervolgens wel. Andersom is ook mogelijk, als er bijvoorbeeld initieel een indicatie is voor transplantatie, maar later wordt besloten dat transplantatie toch niet nodig is.

Deze definiërvraagstukken zijn in de klinische patiëntenzorg niet relevant, maar van groot belang voor het beoordelen van de nut-risicoverhouding van bevolkingsonderzoeken. Daarom worden doelziekten van hielprikscreening vaak gedefinieerd op grond van hun (genetische) oorzaak of een concrete diagnose, zoals bij SCID het geval is.

Doordat het ziektebeeld van de groep ernstige T-celdeficiënties anders dan SCID onduidelijk is en varieert per kind, kan op voorhand niet bepaald worden welke kinderen baat hebben bij screening en vroege behandeling. Voor hielprikscreening moet er echter een heldere beslisregel zijn op grond waarvan kinderen een behandeling krijgen die zonder screening te laat zou zijn gekomen om ernstige gezondheidsschade te voorkomen.

### **Screening op oorzaken van ernstige T-celdeficiënties in de toekomst**

De commissie sluit niet uit dat het mogelijk is om in de toekomst toch concrete aandoeningen of oorzaken aan te wijzen binnen de groep T-celdeficiënties waarbij screening leidt tot aanmerkelijke gezondheidswinst voor het kind. Een voorbeeld hiervan zou congenitale athymie kunnen zijn. Dit is een aandoening waarbij kinderen zonder thymusweefsel geboren worden. Dit leidt tot een ernstige T-celdeficiëntie die een directe indicatie vormt voor thymustransplantatie. Congenitale athymie kan in zeldzame gevallen bij SCID voorkomen, maar wordt vooral gezien





bij kinderen die geen SCID maar een andere onderliggende aandoening hebben. Kinderen met congenitale athymie zonder SCID zijn op dit moment nevenbevindingen. De commissie heeft stilgestaan bij de vraag of congenitale athymie zonder SCID op dit moment een doelziekte van de neonatale screening zou kunnen worden. De commissie zag daarin een parallel met SCID; kinderen zonder thymusweefsel moeten na de geboorte meteen in isolatie om te voorkomen dat ze ernstig ziek worden van infecties. De commissie veronderstelt dat hun slagingskansen voor transplantatie daarmee beter worden, net zoals dat bij kinderen met SCID het geval is. Bij nadere beschouwing concludeerde de commissie echter dat de vergelijking tussen SCID en congenitale athymie mogelijk niet volledig opgaat; een relevant verschil tussen SCID en athymie is dat kinderen met SCID in principe alleen een afweerstoornis hebben en hun overlevingskansen dankzij vroege behandeling aanzienlijk beter zijn. Kinderen met athymie hebben vrijwel allemaal een ernstig congenitaal syndroom, dat gepaard gaat met niet alleen afweerstoornissen maar ook ernstige hartafwijkingen en neurologische problemen.<sup>22</sup> Een vroege thymustransplantatie is dan wel succesvol, maar heeft bij deze kinderen mogelijk minder effect op de algehele ziektelast en sterfte. Bovendien staat volgens de commissie nog onvoldoende vast dat neonatale screening van alle pasgeborenen de enige manier is om syndromale T-celdeficiënties aan het licht te brengen. Daarom vindt de commissie dat screening op athymie toch een eigen onderbouwing met gegevens nodig heeft. De urgentie van een eigen onderbouwing is op dit moment echter

laag, omdat de aandoening in de screening op SCID als nevenbevinding wordt opgespoord en behandeld. Deze urgentie neemt toe wanneer een nieuwe screeningstest geïmplementeerd wordt die gericht op SCID screent, waardoor athymie niet langer als nevenbevinding wordt opgespoord (zie 4.1).

### 3.3 Conclusie

De commissie concludeert dat de voorgestelde uitbreiding van de SCID-screening niet getoetst kan worden aan de criteria voor verantwoorde screening omdat vooralsnog niet onderbouwd kan worden dat screening leidt tot aanmerkelijke gezondheidswinst voor alle kinderen met een ernstige T-celdeficiëntie. Naast wetenschappelijk bewijs voor het nut van screening is een eenduidige doelziektedefinitie van belang om te kunnen beoordelen of het hielprikprogramma haar doel bereikt. De voorgestelde definitie is niet concreet genoeg, en daardoor niet te toetsen. Mogelijk kunnen in de toekomst binnen de groep T-celdeficiënties, naast SCID, toch concrete aandoeningen of oorzaken worden aangewezen die zijn vast te stellen op grond van diagnostisch onderzoek na een afwijkende hielprikuitslag. Een dergelijke aandoening komt vervolgens in aanmerking voor screening als aannemelijk gemaakt kan worden dat screening leidt tot aanmerkelijke gezondheidswinst voor het kind, in vergelijking met de situatie zonder screening. Dat zou volgens de commissie onder andere kunnen gelden voor congenitale athymie op basis van een andere oorzaak dan SCID.



## 04 blik op de toekomst

Kinderen met een ernstige T-celdeficiëntie anders dan SCID komen met de huidige screening op SCID aan het licht en worden zo nodig behandeld. Dit verandert als de huidige screeningstest vervangen wordt door een genetische test. Daarmee wordt gericht op SCID gescreend en zijn er minder nevenbevindingen. In dat geval zal er volgens de commissie een op zichzelf staande onderbouwing nodig zijn voor de screening op andere ernstige T-celdeficiënties. De commissie ziet voldoende aanleiding om alvast te beginnen met het verzamelen van het – nu nog ontbrekende – wetenschappelijke bewijs.

### 4.1 Screening op SCID met een genetische test

De gekozen doelziektedefinitie – of die nu uitsluitend SCID omvat of niet – is voor kinderen met afweerproblemen op dit moment niet van betekenis. Kinderen met een ernstige T-celdeficiëntie komen met de TRECs-analyse onherroepelijk aan het licht. Er is geen manier om verlaagde TRECs op basis van andere oorzaken dan SCID te vermijden. Kinderen zonder SCID maar met een andere afweerstoornis zullen voorlopig geïdentificeerd en verwezen blijven worden voor diagnostiek in het ziekenhuis. Met de TRECs-analyse wordt voorlopig ieder kind opgespoord dat een aanmerkelijk gezondheidsvoordeel zou kunnen hebben van screening. Op de langere termijn zou daar mogelijk verandering in kunnen komen, bijvoorbeeld wanneer de screeningstest

wordt uitgebreid met een tweede-tier (genetische) test die alleen gericht is op de afwijkingen in het SCID-genenpanel (en lage TRECs niet meer zouden worden teruggekoppeld). Ook zou een eerste tier-test kunnen worden overwogen die alleen SCID en geen andere afweerproblemen aan het licht brengt. In principe vraagt screening om te kiezen voor de test met zo min mogelijk nevenbevindingen.<sup>19</sup> Als een dergelijke gerichte screeningstest beschikbaar komt, zijn de ernstige T-celdeficiënties geen nevenbevindingen meer. In dat geval zal er volgens de commissie een op zichzelf staande onderbouwing nodig zijn voor de screening op andere ernstige T-celdeficiënties.

### 4.2 Mogelijke uitbreiding in de toekomst

De commissie ziet voldoende aanleiding om alvast te beginnen met het verzamelen van het – nu nog ontbrekende – wetenschappelijke bewijs voor een eventuele uitbreiding van de screening op SCID in de toekomst. De aanname is dat er kinderen zijn met een ernstige T-celdeficiëntie die geen SCID hebben maar wel net zoveel baat hebben bij vroege opsporing en behandeling als kinderen met SCID. De commissie adviseert te verkennen welke T-celdeficiënties hiervoor in aanmerking zouden kunnen komen en daar wetenschappelijke gegevens voor te verzamelen. Een eenduidige doelziektedefinitie is daarbij van belang. Een goede context voor dergelijk wetenschappelijk onderzoek is volgens de commissie de periodieke evaluatie van de voor- en nadelen van de screening op SCID. In 2019 heeft de Gezondheidsraad periodieke



evaluatie van de gezondheidswinst, nadelen en kosten van aandoeningen in de hielprikscreening geadviseerd. In 2021 heeft de Gezondheidsraad een kader voor evaluatie aangereikt.

### **Mogelijke uitdagingen**

De commissie verwacht dat wetenschappelijk onderzoek niet alle ernstige T-celdeficiënties even goed in kaart zal kunnen brengen. Dat heeft te maken met de heterogeniteit (ongelijksoortigheid) en zeldzaamheid van ernstige T-celdeficiënties. Anders dan de neonatale screening op bijvoorbeeld stofwisselingsziekten, wordt met een screening op ernstige T-celdeficiënties niet gescreend op een concrete aandoening maar op een ziektebeeld wat bij uiteenlopende aandoeningen kan voorkomen.

Het ziektebeeld kan passen bij een aandoening die uitsluitend tot ernstige maar behandelbare afweerstoornissen leidt, zoals SCID. Maar een ernstige T-celdeficiëntie kan ook slechts een van de vele gezondheidsproblemen zijn die passen bij een ernstige complexe aandoening, zoals DiGeorgesyndroom of ataxia teleangiectasia. Bij deze aandoeningen is het afweerprobleem te behandelen, maar de aandoening zelf niet.

In andere gevallen kan geen verklaring gevonden worden voor een ernstige T-celdeficiëntie.<sup>20</sup> De commissie verwacht dat voor veel kinderen met een ernstige T-celdeficiëntie geldt dat het natuurlijk beloop van de afweerstoornis en het behandelbeleid sterk varieert van kind tot kind. Voor sommige kinderen zal gelden dat vroege opsporing – achteraf gezien – levensreddend is geweest; voor anderen zal het effect van

screening op hun gezondheidswinsten minder onomstotelijk aan te tonen zijn. De heterogeniteit in oorzaken, natuurlijk beloop en behandelbeleid bij ernstige T-celdeficiënties vormt volgens de commissie een uitdaging om al in de diagnostiek de groep kinderen met aanmerkelijke gezondheidswinst te onderscheiden van de kinderen voor wie dat niet of minder geldt. Wetenschappelijk onderzoek zou het mogelijk kunnen maken om stapje voor stapje bepaalde concrete aandoeningen of oorzaken aan de doelziektedefinitie van de TRECs-screening toe te voegen, maar voor een aantal ernstige T-celdeficiënties zal gelden dat ze niet te vatten zijn in een werkbare doelziektedefinitie. Dat heeft ook te maken met de zeldzaamheid van de afzonderlijke oorzaken. Sommige T-celdeficiënties komen dusdanig weinig voor dat de zeggingskracht van het wetenschappelijk onderzoek over de meerwaarde van screening beperkt zal zijn.



## 05 advies

De commissie adviseert de neonatale screening op SCID voorlopig niet uit te breiden naar een screening op ernstige T-celdeficiënties waarvoor een stamcel- of thymustransplantatie dan wel gentherapie geïndiceerd is.

Er zijn volgens de commissie nog te weinig wetenschappelijke gegevens om te kunnen onderbouwen dat kinderen met een ernstige T-celdeficiëntie anders dan SCID aanmerkelijke gezondheidswinst hebben door neonatale screening. Verder wijst de commissie erop dat de voorgestelde doelziektedefinitie niet eenduidig genoeg is voor screening. Een doelziekte wordt gedefinieerd als een diagnose die betrouwbaar vastgesteld of uitgesloten moet kunnen worden vlak na een afwijkende hielprikuitslag. Een dergelijke doelziektedefinitie is noodzakelijk om te kunnen beoordelen of screening kinderen met die diagnose aanmerkelijke gezondheidswinst oplevert, en wat de nadelen zijn. Een definitie op grond van een behandelindicatie is niet werkbaar voor de screeningspraktijk zolang onvoldoende duidelijk is op grond waarvan die indicatie bestaat.

De commissie beschouwt de relatief lage positief voorspellende waarde en het relatief hoge percentage nevenbevindingen niet als reden om op dit moment te twijfelen aan de rechtvaardiging van de screening op SCID.

Er zijn geen aanwijzingen dat kinderen die met een nevenbevinding aan het licht komen evidente schade van de screening ondervinden.

Integendeel, de aanname is dat kinderen met een ernstige T-celdeficiëntie

zelfs baat zouden kunnen hebben bij vroege opsporing en behandeling. Een formele evaluatie van de voor- en nadelen van de screening is op termijn wel aangewezen, in lijn met het advies van de Gezondheidsraad uit 2021.<sup>18</sup>

### **Verken concrete aandoeningen die in aanmerking komen**

Kinderen met een ernstige T-celdeficiëntie anders dan SCID zullen met de huidige manier van screenen aan het licht blijven komen en behandeld worden. Als een nieuwe screeningstest beschikbaar komt die alleen SCID opspoort, zouden de ernstige T-celdeficiënties anders dan SCID geen nevenbevindingen meer zijn. In dat geval zal er volgens de commissie een op zichzelf staande onderbouwing nodig zijn voor de screening op andere ernstige T-celdeficiënties. De commissie adviseert om alvast te verkennen of het mogelijk is om concrete aandoeningen binnen de groep ernstige T-celdeficiënties te identificeren die in aanmerking zouden komen voor screening als doelziekte. De commissie verwijst daarvoor naar de criteria uit haar beoordelingskader. Een eenduidige doelziektedefinitie is daarnaast essentieel voor toetsing aan de criteria. Een concrete diagnose zoals congenitale athymie is volgens de commissie een goede kandidaat-doelziekte.

Wetenschappelijke gegevens voor een onderbouwing van verantwoorde screening zullen volgens de commissie niet voor alle ernstige T-celdeficiënties te verkrijgen zijn. De commissie verwacht dat van een aantal



ernstige T-celdeficiënties op voorhand niet te zeggen is hoe ze zich verder ontwikkelen, en of screening daar in alle gevallen de beste of de enige manier is om de beoogde gezondheidswinst mee te bereiken. Bovendien zijn veel van de aandoeningen zo zeldzaam dat de zeggingskracht van wetenschappelijke gegevens tot op zekere hoogte beperkt zal zijn.

De commissie adviseert onderzoek naar T-celdeficiënties waarvoor een directe transplantatie-indicatie bestaat en T-celdeficiënties die voorafgaand aan het screeningsprogramma een zeer ongunstige prognose kenden. Wetenschappelijk onderzoek in het kader van het Nederlandse hielprikscreeningsprogramma zou nuttige inzichten kunnen opleveren, waarbij diagnoses, behandelbeleid en follow-up van nevenbevindingen in kaart worden gebracht. Verder kunnen wetenschappelijke gegevens uit het buitenland en internationale samenwerking bijdragend zijn, met de kanttekening dat er relevante verschillen bestaan in definities van SCID, screeningsalgoritmen en zorgpraktijken. Mogelijk kunnen hiermee in de toekomst toch doelziekten aan de neonatale screening worden toegevoegd.



# literatuur

- <sup>1</sup> *De ziekten die de hiepriek opspoor*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu <https://www.pns.nl/hiepriek/ziekten-die-hiepriek-opspoor>. Geraadpleegd op 5 februari 2025.
- <sup>2</sup> Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. *Transplantation Outcomes for Severe Combined Immunodeficiency, 2000–2009*. *New England Journal of Medicine* 2014; 371(5): 434-446.
- <sup>3</sup> Blom M, Bredius RGM, Jansen ME, Weijman G, Kemper EA, Vermont CL, et al. *Parents' Perspectives and Societal Acceptance of Implementation of Newborn Screening for SCID in the Netherlands*. *Journal of Clinical Immunology* 2021; 41(1): 99-108.
- <sup>4</sup> Gezondheidsraad. *Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015 publicatienr. 2015/08.
- <sup>5</sup> *Ernstig gecombineerde immuunstoornis (SCID)*. <https://www.erfelijkheid.nl/ziektes/ernstig-gecombineerde-immuunstoornis-scid>. Geraadpleegd op 5 februari 2025.
- <sup>6</sup> Blom M. *Newborn screening for severe combined immunodeficiency: breaking the bubble*. Leiden: 2022 (proefschrift).
- <sup>7</sup> Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. *Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee*. *J Clin Immunol* 2022; 42(7): 1473-1507.
- <sup>8</sup> Haddad E, Leroy S, Buckley RH. *B-cell reconstitution for SCID: should a conditioning regimen be used in SCID treatment?* *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(4): 994-1000.
- <sup>9</sup> Garcia-Lloret M, McGhee S, Chatila TA. *Immunoglobulin replacement therapy in children*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28(4): 833-849, ix.
- <sup>10</sup> Justiz Vaillant A, Modi P, Mohammadi O. *Graft-Versus-Host Disease*. StatPearls [Internet]: Florida, USA: StatPearls Publishing; 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538235/>. Geraadpleegd op 5 februari 2025.
- <sup>11</sup> van der Ploeg K, van der Mast O, Eekhout I, Verkerk PH. *De neonatale hieprikscreening. Monitor 2021*. Leiden, 2022; TNO 2022 R11247.
- <sup>12</sup> van der Ploeg K, van der Mast O, Huizing A, Verkerk PH. *De neonatale hieprikscreening. Monitor 2022*. Leiden, 2023; TNO 2023 R11347.
- <sup>13</sup> van der Ploeg K, van der Mast O, Verkerk PH. *De neonatale hieprikscreening. Monitor 2023*. Leiden, 2024; TNO 2024 R11389.
- <sup>14</sup> Blom M, Pico-Knijnenburg I, Imholz S, Vissers L, Schulze J, Werner J, et al. *Second Tier Testing to Reduce the Number of Non-actionable Secondary Findings and False-Positive Referrals in Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency*. *J Clin Immunol* 2021; 41(8): 1762-1773.
- <sup>15</sup> Blom M, Pico-Knijnenburg I, van Montfrans JM, Bredius RGM, van der Burg M, Swen JJ, et al. *Abnormal Results of Newborn Screening for SCID After Azathioprine Exposure In Utero: Benefit of TPMT*



- Genotyping in Both Mother and Child*. J Clin Immunol 2022; 42(1): 199-202.
- <sup>16</sup> Therrell BL, Padilla CD, Borrajo GJC, Khneisser I, Schielen PCJl, Knight-Madden J, et al. *Current Status of Newborn Bloodspot Screening Worldwide 2024: A Comprehensive Review of Recent Activities (2020–2023)*. International Journal of Neonatal Screening 2024; 10(2): 38.
- <sup>17</sup> Blom M, Zetterström RH, Stray-Pedersen A, Gilmour K, Gennery AR, Puck JM, et al. *Recommendations for uniform definitions used in newborn screening for severe combined immunodeficiency*. J Allergy Clin Immunol 2022; 149(4): 1428-1436.
- <sup>18</sup> Gezondheidsraad. *Evaluatie hielprikscreening: beoordelingskaner en eerste inventarisatie*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2021; publicatienr. 2021/49.
- <sup>19</sup> Gezondheidsraad. *Screening: tussen hoop en hype*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/05.
- <sup>20</sup> Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, Bishop T, Grimbacher E, Nguyen AA, et al. *Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California, 2010-2017*. Pediatrics 2019; 143(2): e20182300.
- <sup>21</sup> Speckmann C, Nennstiel U, Honig M, Albert MH, Ghosh S, Schuetz C, et al. *Prospective Newborn Screening for SCID in Germany: A First Analysis by the Pediatric Immunology Working Group (API)*. J Clin Immunol 2023; 43(5): 965-978.
- <sup>22</sup> Howley E, Golwala Z, Buckland M, Barzaghi F, Ghosh S, Hackett S, et al. *Impact of newborn screening for SCID on the management of congenital athymia*. J Allergy Clin Immunol 2024; 153(1): 330-334.



## Commissie en geraadpleegd deskundigen<sup>a</sup>

### Samenstelling commissie Screening rond zwangerschap en geboorte voor het advies *Neonatale screening op ernstige afweerstoornissen anders dan SCID*

- prof. dr. I.D. de Beaufort, emeritus hoogleraar medische ethiek, Erasmus MC, Rotterdam, *voorzitter*
- prof. dr. W.J. Dondorp, emeritus hoogleraar humanisme en ethiek van reproductieve genetica, Maastricht University
- dr. P. van Hasselt, kinderarts, UMC Utrecht
- prof. dr. L. Henneman, hoogleraar patiëntenperspectief genetische testen, Amsterdam UMC
- prof. dr. M.M.G. Leeflang, hoogleraar klinische epidemiologie, Amsterdam UMC
- dr. K.D. Lichtenbelt, klinisch geneticus, UMC Utrecht
- dr. C.R. Lincke, kinderarts erfelijke en aangeboren aandoeningen, Erasmus MC, Rotterdam
- dr. M. van Gijn, laboratoriumspecialist immunologie, Amsterdam UMC, *structureel geraadpleegd deskundige<sup>a</sup>*
- dr. R. Maase, referentielaboratorium neonatale hieprikscreening, RIVM, Bilthoven, *structureel geraadpleegd deskundige<sup>a</sup>*
- dr. J.M. van Montfrans, kinderarts-immunoloog, UMC Utrecht, *structureel geraadpleegd deskundige<sup>a</sup>*
- dr. W. Rodenburg, referentielaboratorium neonatale hieprikscreening, RIVM, Bilthoven, *structureel geraadpleegd deskundige<sup>a</sup>*

### Incidenteel geraadpleegd deskundigen<sup>a</sup>

- dr. R. Bredius, kinderarts, LUMC, Leiden
- dr. M. van der Burg, universitair hoofddocent primaire immunodeficiënties, LUMC, Leiden
- dr. M. Blom, kinderarts in opleiding, LUMC, Leiden

### Waarnemers<sup>a</sup>

- drs. J. van Geffen, VWS, Den Haag
- drs. L.D.S. Kromojahjo, VWS, Den Haag
- drs. R.H. Thöne, RIVM, Bilthoven
- drs. E. Dekkers, RIVM, Bilthoven

### Secretarissen

- dr. C.A. Aitken, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. F.L. Büchner, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. S. Kalkman, Gezondheidsraad, Den Haag

<sup>a</sup> Geraadpleegd deskundigen worden door de commissie geraadpleegd vanwege hun deskundigheid. Geraadpleegd deskundigen en waarnemers hebben spreekrecht tijdens de vergadering. Ze hebben geen stemrecht en dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies van de commissie.





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

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

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

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

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Neonatale screening op ernstige afweerstoornissen anders dan SCID.

Den Haag: Gezondheidsraad 2025; publicatienr. 2025/01.

Auteursrecht voorbehouden

