

**Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek
ADVIES nr. 21-04**

Betreft: advies aan de Vlaamse minister, bevoegd voor het gezondheidsbeleid, over de procedure voor het stellen van prioriteiten voor de uitbreiding van het Vlaams Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen bij pasgeborenen via een bloedstaal

Inleiding

Voor bevolkingsonderzoek op initiatief of voorstel van derden, zoals bepaald in het besluit van de Vlaamse Regering van 12 december 2008 betreffende bevolkingsonderzoek in het kader van ziektepreventie¹ (verder het besluit over bevolkingsonderzoek te noemen), is een toestemming van de Vlaamse minister bevoegd voor Volksgezondheid vereist. De minister baseert zich bij zijn beslissing over die toestemming op een advies van de Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek. Als de Vlaamse minister voor Volksgezondheid zelf een bevolkingsonderzoek organiseert of wijzigt namens de Vlaamse Regering, is voorafgaand een advies van de werkgroep Bevolkingsonderzoek vereist.

Procedure adviesverlening

De procedure om tot een geldig advies te komen is beschreven in het besluit over bevolkingsonderzoek en het huishoudelijk reglement van de werkgroep.

Situering

Het Bevolkingsonderzoek naar aangeboren aandoeningen bij pasgeborenen via een bloedstaal (ook gekend als neonatale screening of hielprik en in wat volgt Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen genoemd) is een Bevolkingsonderzoek namens de Vlaamse Regering. Het werd opgestart in 1968 en wordt sinds begin jaren 1980 georganiseerd door de Vlaamse Overheid. Bij de overgang van de neonatale screening naar Vlaanderen werden in eerste tijd alleen PKU (hyperfenylalaninemie) en CH (congenitale hypothyroidie) opgespoord. Dit werd stapsgewijs uitgebreid met congenitale bijnierhyperplasie, acylcarnitines/aminozuren (PKU+MSUD/MMA/PA/GA1/IVA/MCADD/MADD) en biotinidase deficiëntie. Op 1 januari 2019 werd mucoviscidose als 12e ziekte opgenomen in het bevolkingsonderzoek. Meer informatie is te vinden in het draaiboek over het bevolkingsonderzoek en op www.aangeborenaandoeningen.be.

Theoretisch kunnen er meer dan 6.100 zeldzame aandoeningen opgespoord worden bij pasgeborenen. Deze aandoeningen allemaal opsporen bij elke pasgeborenen is budgettair en logistiek niet mogelijk. Dit noopt het beleid ertoe keuzes te maken en prioriteiten te stellen. De criteria in het besluit over bevolkingsonderzoek, gebaseerd op de criteria van Wilson en Jungner², worden gehanteerd om de wenselijkheid en haalbaarheid van systematisch opsporen van één welbepaalde ziekte te evalueren.

¹ [Besluit van de Vlaamse Regering van 12 december 2008 betreffende bevolkingsonderzoek in het kader van ziektepreventie - Zorg en Gezondheid \(zorg-en-gezondheid.be\)](#)

² [Wilson J et al, 1968](#)

Deze criteria zijn niet kwantitatief, en bedoeld voor grondige evaluatie van één welbepaalde ziekte. Ze laten echter niet toe om meerdere ziekten tegenover elkaar af te wegen om tot prioriteiten te komen. De Vlaamse werkgroep Aangeboren aandoeningen, die het bevolkingsonderzoek in kwestie begeleidt en opvolgt, werkte daarom een afzonderlijke procedure uit om prioriteiten te stellen bij uitbreiding van het Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen. In deze procedure 1) worden uitgangspunten, (ethische) principes en een concrete doelstelling voor het Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen geëxpliciteerd en 2) wordt een instrument omschreven om zeldzame ziekten tegenover elkaar af te wegen. Die afweging gebeurt door evaluatie van een aantal vaste criteria (verder 'items' te noemen om verwarring met criteria uit het besluit over bevolkingsonderzoek te vermijden) volgens een vastgelegde volgorde aan de hand van beschikbare wetenschappelijke evidentie. De items verwijzen enerzijds naar wenselijkheid (omvat o.a. scores op voordeel en nadeel), en anderzijds naar screenings-technische haalbaarheid. De kwalitatieve evaluatie van elk item resulteert in een gewicht (getal of score), dat per item kan variëren tussen een vooraf vastgelegd minimum- en maximumgewicht.

Deze procedure is complementair met de criteria in het besluit over bevolkingsonderzoek. Het is m.a.w. noodzakelijk om de ziekten, die als prioriteit naar voor worden geschoven na toepassing van de procedure, grondig te beoordelen conform de regelgeving over bevolkingsonderzoek.

De procedure, en met name het instrument, werd besproken tijdens de vergadering van de werkgroep Bevolkingsonderzoek op 18/05/2021 en toegelicht door Luc Régal en Philippe Goyens, in naam van de werkgroep Aangeboren aandoeningen.

Noot: Jutte van der Werff heeft een belangenconflict m.b.t. het thema SCID, wegens betrokkenheid bij de BPIDG (Belgian Primary Immune Deficiency Group). De toegekende score voor SCID werd tijdens deze bespreking niet veranderd, maar zal bijkomend getoetst worden aan de expertise van de BPIDG bij wijze van objectieve beoordeling.

Overwegingen m.b.t. de doelstelling van de procedure en het instrument

Het instrument is ingebed in een transparante procedure en vertrekt vanuit een heldere visie en doelstelling die verduidelijken waarom in het Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen sommige ziekten al dan niet (zullen) worden opgespoord. Er wordt gemotiveerd hoe en waarom keuzes gemaakt worden.

De toepassing van deze procedure maakt het mogelijk om een beleidsmatige strategie voor meerdere jaren uit te tekenen, die duidelijk voorop stelt wat het beleid wil realiseren op middellange termijn en op die manier minder onderhevig is aan subjectiviteit. Tegelijk laat het instrument een dynamisch beleid toe door de mogelijkheid tot periodiek toetsen aan de evoluties op wetenschappelijk en maatschappelijk vlak.

De denkpiste die werd gevolgd bij de ontwikkeling van dit instrument is waardevol en bruikbaar. Mogelijk zijn er andere werkwijzen, maar de werkgroep oordeelt dat het voorstel functioneel is voor de bedoelde finaliteit.

Overweging m.b.t. de wijze waarop gewichten en scores worden toegekend

Het instrument is zo opgesteld dat, per ziekte, op basis van wetenschappelijke evidentie een aantal vaste items geëvalueerd worden. Voor elk item is vooraf een gewicht bepaald dat kan variëren tussen een vastgelegde minimum- en maximumwaarde, in functie van de beoordeling van wetenschappelijke evidentie. De kwalitatieve beoordeling van een ziekte voor een item, resulteert dus in een getal of score. Samenbrengen van scores per item geeft een eindgetal voor wenselijkheid en haalbaarheid van opsporen van die ziekten. Door de totaalscores van alle overwogen ziekten te rangschikken, wordt een prioriteitenlijst bekomen. De werkgroep heeft hierbij volgende bedenkingen:

- de scores per item zijn een kwantitatieve vertaling van een kwalitatieve beoordeling, maar de verhouding van de gewichten tussen de items is voor discussie vatbaar;
- de kwalitatieve beoordeling voor elk van de ziekte is consistent (volgens dezelfde items en op basis van beschikbare evidentie), en biedt een houvast voor het stellen van prioriteiten. De beoordeling voor severe combined immunodeficiency syndrome (SCID) is hierop een uitzondering, omdat bijkomende informatie (evidentie) van experts op vlak van immuundeficiënties nodig is.
- de vertaling van een kwalitatieve beoordeling naar een concrete score voor sommige items is gevoelig voor de invalshoek van waaruit beoordeling gebeurt (patiënt, clinicus met of zonder kennis van die zeldzame ziekte, professional in public health, labo-technicus). Het item 'ernst van de ziekte' is daar een voorbeeld van. De werkgroep vindt de intentie om in een volgende versie van het instrument aan elk (sub)item een vast gewicht te geven, op basis van een bevraging bij een breed panel van experts (ziekte

specifiek, maar ook vanuit oogpunt van public health en zowel medisch-technisch als sociaal-maatschappelijk), positief. Een bijkomende bevraging van een representatief deel van de bevolking kan ook overwogen worden;

- zowel kennis en wetenschappelijke als maatschappelijke standpunten evolueren. Daarom is het ook belangrijk om voor alle ziekten waarvoor de procedure werd doorlopen, de achterliggende motivering voor wenselijkheid en haalbaarheid laagdrempelig beschikbaar te maken. Het is ook noodzakelijk om op regelmatige basis de prioriteiten te herevalueren en waar nodig het instrument en de procedure te actualiseren;

Niettegenstaande deze bedenkingen acht de werkgroep Bevolkingsonderzoek het niet noodzakelijk om het instrument op korte termijn ten gronde aan te passen. Wel stelt de werkgroep voor om omzichtig om te gaan met het samentellen van de scores van de verschillende items om aandoeningen met elkaar te vergelijken. Door de scores op te tellen gaat men er van uit dat het gewicht dat aan elk item toegekend werd, correct is afgewogen tegenover het gewicht van de andere items, maar dit is op dit moment nog niet voldoende onderbouwd. Voor het prioriteren kan, na verdere onderbouwing, overwogen worden om in de plaats van een 'totale score' (of score 'voordeel', 'nadeel' en 'haalbaarheid', eventueel een 'score gezondheidswinst' en een 'score gezondheidswinst met incidentie' te gebruiken.

Overwegingen m.b.t. communicatie

De werkgroep Bevolkingsonderzoek is zich bewust van de kwetsbaarheid van een transparante communicatie over het concrete voorstel voor uitbreiding dat voortvloeit uit de toepassing van de procedure, maar beveelt toch aan om alle informatie, inclusief de lijst met prioriteiten openbaar te maken. Randvoorwaarde van zinvolle transparantie is o.a. het beschikken over voldoende achtergrondinformatie.

Communicatie gebeurt best met aandacht voor nuance zowel m.b.t. het instrument als m.b.t. het uiteindelijke voorstel voor uitbreiding (score per ziekte en rangschikking). Het moet o.a. duidelijk zijn dat de

- scores per ziekte in de huidige vorm van het instrument een relatieve precisie hebben en vooral een oriëntatie/indicatie bieden maar geen absolute hiërarchie;
- evidentie, en dus de scores per item, geen vaststaand gegeven maar evolutief is.

Overwegingen m.b.t. motivering en evidentie die aan de grond ligt van de beoordeling per ziekte

De motivering en evidentie (inhoudelijke beoordeling) waarop de prioriteitenlijst gebaseerd is, zijn duidelijk en de werkgroep kan zich hierin vinden. De inhoudelijke beoordeling van de ziekten is in een eerste stap door drie experts gedaan, met elk verschillende achtergronden. Deze experts hebben een gecombineerde expertise op vlak van public health, het klinische luik en het labo technische luik. Elk van de beoordelaars heeft daarnaast ook ad hoc advies gevraagd aan andere experts om zich beter te informeren. Deze beoordeling is getoetst in de werkgroep Aangeboren aandoeningen.

De werkgroep wijst er op dat motivering per item in een volgende fase best per ziekte door een breder panel aan experts gebeurt om kritiek omtrent subjectiviteit tegen te gaan. De werkgroep erkent tegelijk dat dit een tijdrovend aspect is omdat, per ziekte, een beroep moet gedaan worden op een andere groep van deskundigen, en doorgaans heel specifieke expertise beschikbaar moet zijn.

Bij de beoordeling van SMA zijn de terugbetaling van Zolgensma en de kennis over langetermijneffecten van de behandelingen belangrijke aspecten. De werkgroep Bevolkingsonderzoek zal over alle ziekten in het definitief voorstel voor uitbreiding, een afzonderlijk advies formuleren op basis van de criteria in de regelgeving voor bevolkingsonderzoek.

SCID staat momenteel laag op de prioriteitenlijst. De werkgroep Aangeboren aandoeningen had gebrek aan expertise van deskundigen die het ziektebeeld van SCID goed kennen aangestipt. De toegekende score bij elk item voor SCID wordt daarom best bijkomend getoetst aan de expertise van de [officiële vereniging van klinische immunologen](#).

Overwegingen m.b.t. haalbaarheid

De criteria voor beoordeling van haalbaarheid verwijzen vrijwel uitsluitend naar technische haalbaarheid. Gezondheidseconomische en bredere organisatorische haalbaarheid worden niet mee in overweging genomen.

Toegankelijkheid van behandeling voor iedereen in de doelgroep wordt hier bijvoorbeeld niet expliciet mee in rekening genomen.

De achterliggende gedachte van het instrument is om voor een groot aantal ziekten te motiveren of het op basis van evidentie wenselijk is om te screenen en of dit in de Vlaamse context technisch mogelijk is. Dat de overheid de juiste randvoorwaarden moet creëren voordat een bevolkingsonderzoek wordt georganiseerd is een sine qua non, maar dit hangt in belangrijke mate af van een politieke beslissing, en is onderhevig aan maatschappelijke standpunten. Politiek overleg en daaruit volgende besluitvorming capteren in het instrument is niet realistisch. De werkgroep raadt aan dit te verduidelijken in de procedure.

Voor beleidsmakers moet dus duidelijk zijn dat als een ziekte hoog scoort na doorlopen van het instrument, dit niet automatisch betekent dat ook alle organisatorische randvoorwaarden voor een bevolkingsonderzoek vervuld zijn. Dit betekent dat, als een ziekte hoog scoort op vlak van wenselijkheid en haalbaarheid in het instrument voor prioriteitstelling, de werkgroep Bevolkingsonderzoek mogelijk minder gunstig adviseert, bij beoordelen van o.a.:

- Gezondheidseconomische afwegingen waaronder de financiële haalbaarheid voor overheden en burgers (financiële toegankelijkheid/betaalbaarheid van diagnostiek en behandelingen, opportunitetskost). Vanuit standpunt public health is het niet verdedigbaar om een screeningsprogramma op te starten voor ziekten als dit financieel niet haalbaar is.
- Organisatorische afwegingen zoals praktische toegankelijkheid van screening, diagnose en behandeling, kwaliteitsborging van alle stappen, juridisch-wetgevend kader, afspraken tussen diverse overheden en actoren (vb. als nieuwe actoren, omwille van nieuwe screeningsmethoden in het bevolkingsonderzoek moeten betrokken worden).

Besluit

De werkgroep Bevolkingsonderzoek concludeert dat het instrument, voorgesteld door de werkgroep Aangeboren aandoeningen, waardevol is en gebruikt kan worden om te komen tot het prioriteren voor uitbreiding van het bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen.

De werkgroep wenst de beschrijving van de procedure en het instrument tekstueel als volgt te amenderen:

- De titel 'Procedure voor prioriteitstelling bij uitbreiding van het Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen' wekt de indruk dat dit bevolkingsonderzoek breder is dan opsporen van ziekten via het gedroogd bloedstaal op een kaartje en wordt gewijzigd naar 'Bevolkingsonderzoek aangeboren aandoeningen bij pasgeborenen via een bloedstaal'.
- In het stroomschema op p. 13 staat in stap 1 'Symptomen voor 16-18j?'. Het schema wekt de indruk dat aandoeningen die na deze leeftijd symptomen geven, maar waarbij een vroege interventie wel kan baten, per definitie worden uitgesloten. De werkgroep stelt voor om de tekst te vervangen door "Symptomen voor 16-18j of interventie voor 16-18j nodig voor optimale gezondheidswinst?"
- Stap 3 en 4 in het stroomschema op p. 13 lijken dezelfde boodschap te bevatten. Door de vraag 'is de interventie mogelijk en zinvol' in 2 vragen op te splitsen, wordt eenzelfde criterium (nl. nut van vroegtijdig opsporen) mogelijk twee maal beoordeeld en gewogen. Dit heeft als gevolg dat dit aspect van de beoordeling zwaarder zal doorwegen (door 2 scores die op een gelijkaardige vraag antwoord geven). De werkgroep stelt voor om vraag 2 uit stap 3 weg te laten.

Om deze procedure als beleidsinstrument te gebruiken, moet er rekening gehouden worden met enkele zwakke punten:

- De uitkomst van dit instrument is een rangschikking op basis van een 'totale score', die wordt bekomen door het optellen van scores voor 'voordeel', 'nadeel' en haalbaarheid'. De werkgroep adviseert om minstens de scores voor wenselijkheid (voordeel en nadeel) en haalbaarheid afzonderlijk te vermelden, en te onderzoeken of in een volgende fase aparte scores voor gezondheidswinst en gezondheidswinst met incidentie, kunnen gebruikt worden. Dit moet bij verdere onderbouwing van het instrument meegenomen worden.
- gezondheidseconomische aspecten en bredere organisatorische haalbaarheid worden onder 'haalbaarheid' onvoldoende in overweging genomen worden. Bij advisering over een screeningsprogramma voor één specifieke ziekte in de prioriteitenlijst zal de werkgroep deze aspecten wél mee beoordelen, in de veronderstelling dat het beleid op dat moment de nodige engagementen heeft genomen.

- De werkgroep volgt de aanbeveling van de werkgroep Aangeboren aandoeningen om in een volgende toepassing van het instrument een voldoende ruim panel van experts te betrekken bij 1) vastleggen van de gewichten per (sub)item en 2) bij de onderbouwing van de items voor alle aandoeningen.
M.b.t. de huidige toepassing van het instrument stelt de werkgroep voor:
 - 1) voor SMA: aandacht te hebben voor de randvoorwaarden in advies 2021-05 van werkgroep Bevolkingsonderzoek op basis van de consensusnota opgesteld door de technische werkgroep SMA, en met name de randvoorwaarde om geen screeningsprogramma op te starten zonder (duurzaam) toegankelijke behandeling;
 - 2) voor SCID: bijkomende wetenschappelijke onderbouwing te vragen voor de items aan een vertegenwoordiging van pediatrische immunologen
- De werkgroep beveelt aan om transparant te communiceren over de procedure (inclusief zwakke punten) en de prioriteitenlijst. Transparantie vereist ook dat er voldoende duiding en achtergrondinformatie beschikbaar is. Om die reden is het aangewezen de achterliggende motiveringen en evidentie beschikbaar te maken. Het is belangrijk te wijzen op de indicatieve waarde van de prioriteiten en het dynamische karakter van de scores voldoende in de verf te zetten. In functie van deze evoluties moet het mogelijk zijn om de scores op regelmatige tijdstippen te herevalueren, het instrument aan te passen en om de gepaste beleidsmatige stappen te nemen (bijvoorbeeld stopzetten van het opsporen van een ziekte).
- Om een bevolkingsonderzoek te kunnen opstarten zijn voor alle beschreven aandoeningen, in meer of mindere mate, nog vraagtekens en knelpunten op te lossen. Om die en bovenstaande redenen spreekt de werkgroep Bevolkingsonderzoek zich nog niet uit over de prioriteiten voor uitbreiding van het bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen. De werkgroep beveelt aan een uitbreiding te voorzien met meerdere ziekten tegelijk. Implementatie kan gefaseerd gebeuren in de tijd en in functie van organisatorische haalbaarheid. Niet alleen komt het beleid op die manier tegemoet aan de grote gevoeligheid om een ziekte als absolute prioriteit naar voor te schuiven. Bovendien ondersteunt dit de maatschappelijke vraag naar een sterker beleid rond personen met een beperking (nl. preventie van zware handicap).
- Hieromtrent stelt de werkgroep het volgende voor:
 - op basis van het voorstel een voorlopige selectie maken van aandoeningen die in aanmerking komen voor screening op korte of middellange termijn
 - opmaken van een lijst van op te lossen knelpunten per aandoening
 - die blijken uit de reeds opgemaakte inhoudelijke beoordeling per aandoening;
 - op basis van eventueel beschikbare gezondheidseconomische afwegingen;
 - op basis van praktische organisatorische afwegingen, ruimer dan alleen technische haalbaarheid;
 - uitdiepen en oplossen van deze knelpunten via technische werkgroepen en waar nodig via overleg met de federale overheid en RIZIV ;
 - dan, na advies van de werkgroep bevolkingsonderzoek over elk van de ziekten uit het voorstel, gefaseerd opstarten van neonataal opsporen van een aantal aandoeningen.



Prof. Dr. Bettina Blaumeiser,
Voorzitter Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek