

TNO report

TNO/CH 2012.015

**Newborn screening: outcomes of mixed
blessing**

**Behavioural and Societal
Sciences**

Wassenaarseweg 56
2333 AL Leiden
P.O. Box 2215
2301 CE Leiden
The Netherlands

www.tno.nl

T +31 88 866 90 00
F +31 88 866 06 10
infodesk@tno.nl

Date	February 2012
Author(s)	Dr. S.B. Detmar (TNO, Child Health) Dr. M.F. Verweij (Ethics Institute Utrecht) Drs. C.C.A. Boelen (LUMC) Dr. S. van der Burg (Ethics Institute Utrecht) Dr. S.M. van der Pal (TNO, Child Health)

Number of pages	55 (incl. appendices)
Number of appendices	10
Project number	Project code 70.1./53

This report includes a summary of the project; the methods, main outcomes and main conclusions/implications. The main outcomes are supported by the articles that have been attached to this report.



Universiteit Utrecht

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced and/or published by print, photoprint, microfilm or any other means without the previous written consent of TNO.

In case this report was drafted on instructions, the rights and obligations of contracting parties are subject to either the General Terms and Conditions for commissions to TNO, or the relevant agreement concluded between the contracting parties. Submitting the report for inspection to parties who have a direct interest is permitted.

© 2012 TNO

Contents

1	Introduction.....	3
1.1	Research questions.....	3
2	Methods.....	4
3	Results.....	5
3.1	Empirical study.....	5
3.2	Ethics study.....	5
3.3	Added value of combining empirical and ethics outcomes.....	6
4	Conclusions.....	8
4.1	Overall conclusions.....	9
5	Implications and recommendations.....	10
6	Valorization of the project.....	11
6.1	Publications (numbered as attached).....	11
6.2	Presentations.....	11
7	Literature list of summary.....	13

Appendices

- A Expanded Newborn Screening in the Netherlands: A retrospective, controlled study on parental distress and child outcomes after false-positive results for inherited metabolic diseases
- B Een fout positieve uitslag van de hielprik: heil of onheil?
- C Views and Experiences of Professionals Involved in Follow-up Testing after Positive Newborn Screening Results: Disclosure of Carrier Status and Unsought Outcomes. Journal of Inherited Metabolic Disease (concept)
- D Ons kind blaakt van gezondheid!
- E Dragerschap als nevenbevinding van de hielprikscreening: informeren of negeren?
- F Nudges in public health: paternalism is paramount
- G Maintaining trust in newborn screening; Reflections on compliance and informed consent in the Dutch screening context
- H Imagining what matters in ethical decisions about health care; on the ethical relevance of changing understandings of illness in newborn screening (In prep)
- I The Expansion of Newborn Screening Programmes and the Role of Informed Consent (Symposium IAB World Congress of Bioethics, Singapore, 28/7/2010)
- J Korte samenvatting gesprek met Guide de Wert, Maud Radstake. Martina Cornel. 31/8/2011

1 Introduction

Advances in genomics will yield new possibilities for genetic testing, early diagnosis and treatment of diseases. In the Netherlands this resulted, for example, in an expansion of the Dutch neonatal program in 2007. The implementation, however, raised a number of points and unexpected outcomes that need further reconsideration. The ultimate aim and ideal of newborn screening is to detect cases of disease early enough to enable effective treatment or intervention that benefits the child. The Dutch neonatal screening program¹ was designed to fit the criteria of Wilson and Jungner². However, screening may produce outcomes that go beyond the program, which may raise various ethical and practical questions for the parents, the child, and for policy-makers who design the newborn screening program. This study focused on the evaluation of the different sorts of newborn screening outcomes that go beyond the design of the newborn screening program, and which were (at least initially) unexpected, unwanted or unsought. In this study we mainly focused on 3 sorts of outcomes that may be experienced by parents as “mixed blessings”: 1) false-positive neonatal screening outcomes 2) detection of neonatal carrier status and 3) positive outcomes on diseases not included in the program.

1.1 Research questions

- (1) What are the experiences of parents with a false positive outcome of the screening; levels of anxiety and health perception to their child?
- (2) What are the views of parents and physicians with regard to disclosing carrier status results for metabolic diseases, including the child and parents?
- (3) What are the views and experiences of parents and child physicians when confronted with another disease than screened for?
- (4) How should the benefits of certainty and acquisition of knowledge created by screening be weighed against the uncertainties and worries that are caused? What are the roles of values of welfare, autonomy, and knowledge in this balance?
- (5) What are the implications of the answers to previous questions for: newborn screening criteria, informed consent procedures, and follow-up procedures?

2 Methods

This project combined an 1) empirical and 2) ethical study.

The empirical study investigated the views and experiences of parents and professionals with non-intended screening outcomes for metabolic disorders included in the program. Parents of children with a false-positive test result born between 2007 and 2010, as well as parents of children with a true-negative test result, were asked to complete a standardized questionnaire about their views and experiences with newborn screening. For the evaluation of the views and practices of professionals with regard to disclosing carrier status or unexpected outcomes, an online questionnaire was designed. To provide greater focus and specificity to the arguments put forward by participants in the survey, an online forum discussion was held, framed on the outcomes of the online questionnaire.

The results of the empirical study were used for ethical analysis and evaluation: can values of knowledge and certainty generally outweigh possible burdens of screening – or vice versa? Or, if such weightings are always purely personal, how should that affect screening criteria and informed consent procedures?

3 Results

3.1 Empirical study

The empirical analyses focused on answering research questions 1, 2 and 3. The first part of the survey is described in one article submitted to *Orphanet Journal of Rare Diseases*, and focused on the views and experiences of parents after false-positive test results of newborn screening in their child. The main results of this study showed, that false-positive newborn screening results did not affect perceived child 's health or parental anxiety levels, but resulted in a significant loss of parental confidence in the newborn screening program. Parental anxiety levels were highest when their general knowledge was insufficient or when the general practitioner was unfamiliar with the newborn screening program. Furthermore, only half of the false-positive group were satisfied with the follow-up care provided by the metabolic specialist *after* false positive screening results were confirmed. Also 20-30% of all parents thought newborn screening to be mandatory, and 9% of all parents were unsure of the screening results in their child.

The second topic focused on the views and experiences of professionals, involved in the follow-up program after positive screening results were confirmed, with regard to disclosure of carrier status and unsought outcomes. The results of this survey are described in an article (concept) for the *Journal of Inherited Metabolic Disease*. The outcomes of the questionnaire showed no consensus in opinions and/or policies regarding disclosure of carrier status of the child and parents, genetic counseling and follow-up testing after positive screening results due to abnormalities in the child or in the mother, neither between the different professional groups, nor between professionals of the same background. Not all professionals were aware of the guidelines for follow-up testing and treatment after positive newborn screening results. Furthermore, guidelines for less known 'milder' and maternal forms of the disorders are missed. Due to a lack of information about the natural course and implications for treatment of these forms, it is unclear whom to treat and how to proceed after positive screening results are confirmed.

3.2 Ethics study

The ethical analysis focused on answering research questions 4 and 5. Given that the empirical studies started somewhat later than planned, the ethical analysis was not completely based upon the results of empirical studies. The ethical study focused on the role of trust and informed consent in newborn screening. Trust appeared to be a major topic in the survey on parental experiences with false positives. We have employed Manson and O'Neill's new understanding of informed consent as a basis for thinking about how informed consent may play a role in securing trust in newborn screening. In order to really maintain trust in screening, however, we have suggested that the program should in some respect become less anonymous, and that ideally information, consent and follow-up after a positive result is taken care of by one identifiable person. This is even more important for the provision of information to lower educated or non-Western parents, which the empirical study has shown to be problematic. Since the current high participation rate in newborn screening largely depends on the trust of the public, we think it worthwhile to take measures to maintain trust. It is not self-evident that trust will remain because newborn screening may produce outcomes that go beyond the

program, and which may take parents by surprise. We think that a clearer professional-client relationship helps to maintain that trust.

Apart from this we have also focused on the legal and ethical aspects of disclosure (after screening) of information about carriership for disease. This has led to one article in *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht* on the question whether opt-in or opt-out procedures should be followed regarding information disclosure of carrier status, or whether such information could better be abandoned from the program completely. The main conclusion is that for ethical and legal reasons opt-in procedures are to be preferred over opt-out in this context. However, it might also make sense to consider leaving out such information altogether, given that this goes beyond the aims of the program, and that, as a public health program, newborn screening ideally is set up in a way that is most simple and does not leave parents with a large burden of choice.

The last topic was also briefly analysed in a paper on libertarian paternalism in the *American Journal of Bioethics*. Liberal paternalism involves the idea that, with help of insights of behavioral economics, it is possible to have paternalist policies (nudging people to make better decisions) while maintaining freedom of choice. One of the researchers wrote a short critique of this novel approach, arguing that public health programs, cannot but be paternalistic and that this often needs to set limits to choice. Neonatal screening was used as a clear illustration for this thesis. Lastly, we have analyzed the moral relevance of technologies used for newborn screening, such as Tandem MS and HPLC. Building on the postphenomenological analysis provided by Don Ihde and Peter-Paul Verbeek, we analyzed the mediating role of these technologies in experiences of health and illness. This has been published in Dutch in *Wijsgereg Perspectief*. Currently the content of this article is being revised and expanded for submission at *Human Studies*. In this article it is argued that these screening technologies embody morality because they shape decisions about what should be done to protect health. It is argued, furthermore, that these decisions become less grounded in experience, because newborn screening requires that action should be taken before symptoms occur. The article explores what it means to parental moral decision making regarding newborn screening that it is 'unrooted' in this way. For this exploration a good life perspective to ethics is used, in which experience is assigned a central role in moral decision-making.

3.3 Added value of combining empirical and ethics outcomes

The combination of ethical and empirical research has been quite fruitful. Although initially the idea was that ethical reflection would be primarily based upon the results of the surveys, this appeared to be problematic given the timing of the subprojects. Nevertheless, the first survey did suggest possible loss of trust as one of the main problems of false-positive test outcomes. This has led to a specific focus in our analysis of informed consent.

Moreover, the many discussions between one of the ethicists and the metabolic disease specialist in our team led to specific arguments and ideas about maintaining trust by making the screening program less anonymous. Ideally, parents would have to deal with one professional who is responsible for screening and for follow-up. This would not only be relevant in case of 'test results of mixed blessing' but for all parents who receive positive results.

Furthermore conversations between the ethicists and the metabolic disease specialist in our team helped to make contact with professionals who have a role in

newborn screening, such as chemical biologists, clinical geneticists and physicians. The ethical researchers went to screening laboratories and diagnostic laboratories and got better informed about the diverse ways in which the outcomes of screening generally exceed the program. This has played an important role in their ethical reflection in this project as well as in the design of a follow-up project.

4 Conclusions

This project investigated several screening outcomes that exceed the limits of the screening program, and which may be experienced by parents as “mixed blessings”. The empirical study among parents who were confronted with a false positive result showed that parents did not stay worried about the health of their child for a long time. However, they did experience a loss of trust in the newborn screening program. Furthermore, it was remarked that many parents receive little information about newborn screening, and sometimes conflicting information by different professionals (for example, midwives, GP’s and specialists). This is in tension with one of the criteria for newborn screening which require that parents be informed. Especially parents with a low level of education and parents with a non-Western background had difficulties understanding the information about newborn screening.

Building on these empirical findings, the ethicists have investigated whether informed consent could serve to maintain trust in newborn screening. Since the preservation of a high participation-rate in newborn screening depends on the trust of the public, this is a topic that deserves attention. On the basis of the approach to informed consent developed by Onora O’Neill and Neil Manson we argued that informed consent can in fact contribute to maintaining trust in newborn screening, and that extra effort to keep the trust of the public is needed because the outcomes of newborn screening may exceed the limitations of the program in many ways: not only does it occasionally produce false-positive results, it can also produce information about carrier status and unintended findings about diseases which are not included in the program. The ethicists therefore argued that newborn screening could need a slightly more elaborate informed consent procedure. However, if it is to function appropriately, it would be best if newborn screening were represented by a professional who informs the parents and who continues to guide them when they are confronted with a positive outcome. This personification of newborn screening can bring correct and coherent information to parents -which is an improvement compared to the present situation- he or she is able to tailor the information to the information needs of parents at a specific moment, and can offer the much needed aftercare after a (false) positive screening result is received. Furthermore, the empirical study among professionals pointed out that professionals tend to deal with information about carrier status in slightly different ways. The results of this study came too late to be able to integrate them in the ethical study. However, it has provided valuable input to the design of a follow-up study, which investigates more broadly the ethical questions that professionals encounter when they have to deal with screening results that go beyond the limitations of the program.

The ethicists in this project have however considered the question whether it is appropriate to give parents the opportunity to opt out of information about carrier status, or whether the general norm should be that this information is not part of newborn screening. Since information about carrier status does not fit into the general goals of the program, the ethicists argued in cooperation with jurist Els Olsthoorn that a system of opting in would be more in agreement with the program, or not to provide this information at all.

In addition, the ethicists have explored the question what preventive endeavors such as newborn screening do to the experience of illness. Because the disease is detected before symptoms occur, and treatment largely prevents symptoms from

occurring at all, this takes away the experience of illness from health care decisions of parents. This may in the future affect how ethical decision making about health is understood. If screening programs expand and more and more diseases are treated before illness is experienced, this may alter our understanding of what illness is and what deserves interventions.

4.1 Overall conclusions

This study showed that the expansion of the Dutch neonatal screening program has resulted in diverse “mixed blessings” outcomes and ethical considerations for both professionals and parents. The implementation and correct execution of existing guidelines, aiming at adequate informing parents about the newborn screening program, informed consent procedures, and outcomes of follow-up testing after positive newborn screening results are warranted. Guidelines for follow-up testing, treatment and disclosure of carrier status in non-classical forms are needed.

5 Implications and recommendations

- (1) Improvement of implementation and execution of the existing newborn screening protocols for primary care professionals.
- (2) Improvement of information for parents of lower education and of non-Western origin.
- (3) Improvement of the overall knowledge of general practitioners about the newborn screening program.
- (4) Standard follow-up visit and psychological evaluation in parents after false-positive results are confirmed.
- (5) Improvement of knowledge and implementation of the existing clinical guidelines for newborn screening by metabolic professionals.
- (6) Guidelines for follow-up procedures and disclosure of carrier status of non-classical forms.

6 Valorization of the project

6.1 Publications (numbered as attached)

- A. Boelen C, Pal van der S, Verweij M, Viser G, Detmar S (2012) *Expanded Newborn Screening in the Netherlands: A Retrospective, controlled study on parental distress and child outcomes after false-positive results for metabolic diseases*. Orphanet Journal of Rare Diseases (submitted)
- B. Boelen C, Pal van der S, Detmar S, TNO-rapport (2012) *Newborn screening: outcomes of mixed blessings*.
- C. Boelen C, Pal van der S, Detmar S (2012) *Views and Experiences of Professionals Involved in Follow-up Testing after Positive Newborn Screening Results: Disclosure of Carrier Status and Unsought Outcomes*. Journal of Inherited Metabolic Disease (concept).
- D. van der Burg S. Ons kind blaakt van gezondheid! Wijsgerig Perspectief 2011;51(1).
- E. Olsthoorn E.T.M., Verweij M.F., van der Burg, S. "Dragerschap als nevenbevinding van de hieprikscreening: informeren of negeren?" Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 2012;36(2).
- F. Verweij M.F. and Van Den Hoven M.A. "Nudges in public health: paternalism is paramount" in American Journal of Bioethics 2012;12(2):16-17.
- G. van der Burg S. & Verweij M.F. Maintaining trust in newborn screening. Reflections on compliance and informed consent in the Dutch screening context. Submitted.
- H. Van der Burg, S. Imagining what matters in ethical decisions about health care; on the ethical relevance of changing understandings of illness in newborn screening (In prep)

6.2 Presentations

1. 10th World Congress of Bioethics (Singapore 2010) *Symposium of Newborn Screening Programmes and the Role of Informed Consent*. Verweij M, Introduction: *The Expansion of Newborn Screening from an Ethical Perspective*; Boelen C, *Newborn Screening: Outcomes of Mixed Blessings*; Nijsingh N, *Newborn Screening as Mandatory Public Health Intervention*.
2. ESN Voorjaarssymposium, Amsterdam 2011. Boelen C, *Newborn screening: outcomes of mixed blessings*.
3. Expert Workgroup 'Health Education for Parents and Professionals' (Commissie Deskundigheidsbevordering en Voorlichting Neonatale Hieprikscreening RIVM-CvB) (forthcoming on March 1st, 2012). Boelen C, *Newborn Screening: Outcomes of Mixed Blessings. Discussion and Implications of the Results*.
4. The reflections on the technologies used for newborn screening, and how they affect experiences of illness and parental ethical decision-making about health were presented at the EASST conference, Trento, Italy
5. The results of the ethical study about informed consent were presented at the conference on Responsible Innovation, April 2011, the Hague
6. A programmatic paper on a follow-up study on the ethical questions that professionals in newborn screening encounter was presented at the S.Net conference in Arizona, November 2011

7. The results of the ethical study were presented during a colloquium at the Centre for Society and the Life Sciences, Nijmegen 2012

7 Literature list of summary

1. Health Council of the Netherlands. Neonatal screening. [publicatie nr 2005/11]. 2005. The Hague, Health Council of the Netherlands.
2. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers nr 34. Geneva: WHO, 1968.

A Expanded Newborn Screening in the Netherlands: A retrospective, controlled study on parental distress and child outcomes after false-positive results for inherited metabolic diseases

Authors:

C.C. Boelen - S. van der Pal - M. Verweij – G. Visser – P. van Dommelen – S. Detmar

Author's names and institutional affiliation:

C.C.A. Boelen and S. van der Pal
TNO, Department of Child Health
Postbox 2215
2301 CE Leiden, the Netherlands

M. Verweij
Ethics Institute, University of Utrecht
Janskerkhof 13a
3512 BL Utrecht, the Netherlands

G. Visser
UMC Utrecht, Department of Pediatrics
Lundlaan 6
3584 EA Utrecht

P. van Dommelen
TNO, Department of Life Style
Postbox 2215
2301 CE Leiden, the Netherlands

Communicating author:

S. Detmar
TNO, Department of Child Health
Postbox 2215
2301 CE Leiden, the Netherlands
Tel
Email s.detmar@tno.nl

Word Count:

Text: 3903
Summary: 348

Number of tables: 5

Summary

Background. Since the Dutch Newborn Screening (NBS) program was expanded in 2007, the number of false positive results has significantly increased. Several reports have been published on parental anxiety and child vulnerability syndromes after false-positive NBS results, although others could not confirm these outcomes. To evaluate the effect of the expanded program on parental anxiety, perceived child's health and reliability of NBS, we studied the effect of NBS information, knowledge and follow-up care on these outcomes.

Methods. *Participants:* parents of children with false-positive NBS results for metabolic diseases included in the NBS program, born between 2007 and 2010, and parents of normal-screened children, matched for birthdate and postal code, were invited. *Study design:* this study was executed with a standardized, online questionnaire. The questionnaire included 12 TAPQOL (child's health) and 4 HADS (parental anxiety) items. *Statistical analysis:* Chi-square tests and linear and logistic analyses were applied. P-values < 0.05 (two-sided) were considered statistically significant.

Results. 134 parents of false-positives (27.6%) and 158 parents of controls (12.8%) completed the questionnaire. Demographic variables were comparable for both groups, except for parental age ($p=0.03$). Knowledge scores were significantly lower for parents with low educational levels ($p<0.001$) and parents of non-Western origin ($p=0.02$). False-positives were discontented with the information received ($p<0.001$), and distrusted the NBS program more ($p<0.001$) than the controls. Results of TAPQOL and HADS items showed no differences between both groups. Parental anxiety scores were higher, when the general practitioners ($p=0.001$) or parental knowledge ($p=0.05$) about the NBS were insufficient. Half of the false-positives were dissatisfied with the care after false-positive results were confirmed.

Discussion. False-positive NBS results did not affect perceived child's health nor parental anxiety levels, but resulted in a loss of parental confidence in the NBS program. Parental anxiety levels were highest when their general knowledge was insufficient or when the general practitioner was unfamiliar with the NBS program. To improve the outcomes, special attention should be paid to informing lower educated and non-Western parents more adequate, and to training primary care workers involved in NBS. Follow-up care and evaluation after false-positive NBS results is recommended.

Abbreviations

3-MCC	3-Methylcrotonyl-CoA-carboxylase deficiency
AGS	Adrenogenital Syndrome
C0-deficiency	Carnitine deficiency
CHT	Congenital Hypothyroidism
FPR	false-positive ratio
GALT	Galactosemia
GP	General Practitioner
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HCY	Homocystinuria
MCADD	Medium-chain-acyl-CoA dehydrogenase deficiency
MS/MS	Tandem mass spectrometry
NBS	Newborn screening
PKU	Phenylketonuria
PPV	positive predictive value
TAPQOL	TNO-AZL Preschool children Quality of Life
TPR	true-positive ratio

Keywords

Newborn screening
False-positive
Parents
Anxiety

Introduction

Newborn Screening (NBS) is performed in almost all newborns in The Netherlands during the first week of life. Before 2007, the Dutch NBS program included Phenylketonuria (PKU), Congenital Hypothyroidism (CHT) and Adrenogenital Syndrome (AGS). Since then, due to new multiplex technologies such as tandem mass spectrometry (MS/MS) (Wilcken 2003, Schulze 2003), the NBS program has been expanded with fourteen disorders, including thirteen inherited metabolic diseases (Table 1). This expanded program was advised by the Dutch Health Council (Health Council of the Netherlands, 2005), and has been set up according to the screening criteria of Wilson and Jungner (Wilson, Jungner 1968) and to criteria for genetic screening as proposed by the Dutch Health Council in 1994 (Health Council of the Netherlands, 1994). In the light of these criteria, the expansion confronted us with a number of unwanted and unsought test outcomes (i.e. an increase in false-positive results and diseases not screened for), which led to implications for the NBS program and follow-up procedures.

Since the publication of Rothenberg (Rothenberg and Sills 1968) on maternal distress after false-positive screening results for Phenylketonuria (PKU) (maternal "PKU Anxiety Syndrome"), several reports on increased parental anxiety and/or depression, dysfunctional parent-child relationships and increased hospitalizations for unrelated illnesses in children after false-positive NBS result (the so called "child vulnerability syndrome") were published in the last decades, although not always significant (Bodegard G, Fyro K et al. 1983; Clemens CJ, Davis SA et al. 2000; Waisbren, Albers et al, 2003; Hewlett, Waisbren 2006). Delay in follow-up testing, miscommunication between parents and providers and poor education of parents all affect the outcome on parental distress and dysfunctional parent-child relationships (Gurian, Kinnamon et al 2006). However, research on psychological effects of false-positive results of NBS has also led to conflicting results. For example, parents

were relieved when normal test results were communicated and initial high levels of stress could completely reverse within 3-6 months after confirmation (Helton, Harmon et al. 1991; Stuart A, Moretz M et al. 2000; Moran, Quirk et al. 2007; van der Ploeg, Lanting et al. 2008; Beucher, Leray et al. 2010), or no impact on early health care use was found (Lipstein, Perrin et al. 2009).

All reports agree on the major impact of a positive NBS result on parents at a time when they are overwhelmed physically and emotionally by the recent birth (Fyro, 1987; Helton, Harmon et al. 1991; Tluczek, 2005). Therefore, it is not surprising that information is not readily assimilated by the parents, especially when the information is communicated by telephone or letter to them, leading to misconceptions and adverse emotional responses (Tluczek, Mischler et al. 1991; Waisbren, Albers 2003). A study investigating the preferences and views of parents and future parents with respect to information about and consent to an expanded NBS in The Netherlands showed, that parents would like to be informed during pregnancy and preferred an opt-out consent approach (Detmar, Hosli et al. 2007). Therefore, since the introduction of the extended NBS program in the Netherlands, parents are informed in the last trimester of pregnancy by the midwife or obstetrician. They also receive a brochure about the NSB program twice: once during pregnancy and once after delivery during the registration of birth at the city hall. Bloodspots are taken by a primary care professional or nurse 3-7 days after birth. They inform parents about the procedure and possible test results and ask for written informed consent for storage and eventual use of the bloodspot for research purposes. Participation in the NBS program is voluntary in the Netherlands and health insurance is free for children under the age of 18 years. Although parents have the opportunity to opt-out, participation rates are high (2007- 2009: 99.8%). Out-of-range screening results for metabolic diseases are directly reported by the medical advisor of the screening laboratories to the general practitioner (GP) of the child. The GP hereafter communicates the results to the parents of the child. Thereafter the child is referred to a metabolic center for follow-up testing within 24 hours. Parents are not informed about normal NBS test results.

With the introduction of the extended NBS program the number of false-positive results increased considerably (see Table 1), mainly caused by false-positive screening results for Galactosemia (GALT), Biotinidase deficiency (BIOT) and Homocystinuria (HCY). After adaption of the screening method for GALT and the methionine content of the total parenteral feeding in one neonatal intensive care unit (NICU) (ten Hoedt, 2007), both false-positive ratios (FPR) and positive predictive values (PPV) of the NBS program improved significantly.

The aim of this study was to investigate the psychological effects of false-positive results of the extended NBS program on parents in The Netherlands and the role of information on the outcome, and what practical implications can be developed for NBS programs, communication between parents and physicians, and informed consent procedures.

Methods

Study population

For this study all children with a false-positive NBS result for a metabolic disorder included in the screening program, born in the Netherlands between January 2007 and January 2010, were selected by their metabolic pediatric specialist. Children with a false-positive result for HCY, 3-Methyl -Crotonyl -CoA deficiency (3-MCC) or Carnitine deficiency (C0-deficiency) were excluded, because their false-positive

outcomes were the result of secondary causes, i.e. total parenteral nutrition with high methionine concentration for HCY or by (a-)symptomatic maternal abnormalities for 3-MCC and C0-deficiency, also found by others (Wilcken, Wiley et al. 2001; Koeberl, Millington et al. 2003; Arnold, Koeberl et al. 2008; Vijay, Patterson et al. 2006; Schimmenti, Crombez et al. 2007; El-Hattab, Li et al. 2010; Lee, Tang, et al. 2010). The aim was to invite three true negative controls, matched by postal code and birth date, for each included false-positive child. These controls were invited by the Center for Population Screening, a division of the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). In some cases, only two controls could be identified.

Power analysis

Prior power analysis showed that 100 false positives and 300 controls were needed in order to find a 10% difference between false positives and controls for “not being concerned about their child’s health” with a power of 80% ($\alpha=0.05$, two-sided), assuming 95% of the controls were not concerned about their child’s health. Because we weren’t able to send parents a reminder, and the time between NBS and the survey was over more than three years for a group of parents, we expected low response rates in both groups. Therefore we have decided to send an invitational letter to all parents of children with false-positive results who met the inclusion criteria, increasing the number of invited false-positives and controls compared to prior power analysis.

Questionnaire

For this study a standardized, online questionnaire was designed. Parents of all children who fulfilled the inclusion criteria received a letter from their metabolic pediatric specialist inviting them to participate. This included a login code for the questionnaire on the internet. Parents of controls received a recruitment letter from the Center for Population Screening. An answering card and prepaid return-envelope were included for parents who did not wish to participate or preferred to receive a printed form. For practical and privacy reasons reminders could not be sent to non-responders.

The questionnaire included questions on age, sex, marital state, educational level, number of children, ethnic origin, level of Dutch language skill, and date of birth and sex of the child. General knowledge of parents about the NBS program was tested using 8 questions with 3 possible outcomes each: true, false or unknown. The correct answers were scored 1, the wrong or unknown answers were scored 0. The questions were combined and rescaled in a general knowledge score (scale 0-10). A maximum score of 10 was obtained when all answers were correct; a score <6 was considered inadequate. Reliability of the NBS program and regretting participation was indicated by parents on a Likert scale (1=not at all; 5=very much). We asked parents to score the information they had received from primary care providers (scale 1-10). The questionnaire also included whether parents missed information about 1) the metabolic disorders included in the NBS, 2) information about the heredity of these disorders, 3) information about false positive results, 4) whether they were aware of the test result of their child.

General health related issues of the child were based on the TNO- AZL Preschool children Quality of Life questionnaire (TAPQOL) (Fekkes, 2000) and the Dutch pilot study on false-positive results after MCADD screening (Pennings, Tymstra et al 2007). We used the items on general physical complaints (stomach ache, airways problems, skin problems, infections, feeding difficulties and poor appetite),

behavioral problems (sleeping disturbances, crying) and emotional behavior (happiness, stubbornness). Parents were asked to indicate on a Likert scale (1=never; 2=sometimes; 3=often) how frequent each complaint was noticed. In addition to the TAPQOL items, we asked parents how often their child had been ill compared to other children, how often they had visited the GP for their child, and their current concerns about their child's health. Parental anxiety and stress related issues were measured using 4 items of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond and Snaith 1983). Parents were asked to indicate to what extent they were able to make important choices for themselves as well as for the child on a Likert scale (1=often; 4=never).

Parents in the false positive group were asked to complete additional questions about their experiences after the positive NBS result was reported to them (information, knowledge and attitude of the GP, time period between positive result and consultation at metabolic clinic), and their experiences in the metabolic center. We asked them to express their feelings (frightened, anxious, afraid, unhappy, reassured, relieved, uncertain) on a Likert scale (1=not at all; 5=very much) after they had received notice from the GP as well as after visiting the metabolic specialist. The items "reassured" and "relieved" were rescaled (1=very much; 5= not at all). The scores were combined and divided by 6 to get a mean value, both after the GP's visit as well as after parents' visit to the metabolic specialist to form two separate anxiety scores with a maximum score of 5 each. Finally parents were asked how they felt about the follow-up care after the false-positive results were disclosed.

Institutional Medical Ethics Review Board approval was obtained before sending invitational letters to the study population. Informed consent was given by participants by completing the questionnaire.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS version 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences 18.0). Differences in means between false positives and controls were tested by general linear models. Chi-square tests and logistic regression were used to compare differences in prevalence rates between groups. P-values < 0.05 (two-sided) were considered statistically significant.

Results

Study population

In total 484 cases and 1242 controls were invited. The response rate in the false-positive group was 27.6% (n=134) and in the control group 12.8% (n=158). In the false-positive group 81 had a false-positive result for Galactosemia (GALT), 23 for Biotinidase deficiency (BIOT), 6 for Glutaric Aciduria (GA), 5 for Medium-Chain-Acyl-CoA Dehydrogenase deficiency (MCADD), 4 for Maple Syrup Urine Disease (MSUD), 1 for Tyrosinemia type 1 (TYR1) and in 14 cases parents did not know the outcome of their child.

Mean age of the parents in the false-positive group differed significantly from the controls (mean age false-positives 33 years, mean age controls 34 years; $p=0.03$); all other demographic variables did not differ between both groups (Table 2). The response was made by mothers in more than 80%. When both parents answered together, sex of parent was scored 'Female'. The percentage of parents married or in a steady relationship was similar to the general population (Statistics Netherlands, 2008). The percentage of parents with a high education was much

higher in the study population (high education level: 50%; general population: 37%), but only 5% of the parents was of non-Dutch origin, while in the general population this percentage is 10% (CBS Statistics Netherlands (2008) Statline Databank, <http://statline.cbs.nl>).

Parental knowledge concerning the NBS program

In total, 23% of the false-positive group and 30% of the controls knew that the overall chance of having a metabolic disorder is less than 1%. Only 60% of the false-positive group and 70% of the control group were aware that participation in the NBS program is voluntary in the Netherlands. Parents in the false positive group were better informed about false positive outcomes after a positive NBS result ($p < 0.001$), while controls were better informed about the procedure after a normal NBS result ($p = 0.05$). The general knowledge score in both groups was sufficient (mean score false-positives = 7.6; mean score controls = 7.7), although parents with lower education and non-Western origin had significantly lower scores compared to higher educated parents and natives (Table 3). Parental knowledge did not depend on their experience with the NBS program in older children or duration since false-positive test results were disclosed (data not shown).

Parental opinion about information received and reliability of the NBS program

Of parents in the false-positive group 29% were content with the information they had received, compared to 58% of the controls ($p < 0.001$). Mean rates for information provided by the midwife and primary care professional who took the bloodspot were significantly lower in the false-positive group compared to the controls ($p = 0.019$ and $p < 0.001$), although overall mean rates were still sufficient (≥ 6) (Table 4). The information brochure was considered adequate in both groups ($p = 0.46$). Parents in the false-positive group would have liked to know more about false-positive test results (50%), while 25% of both groups asked for additional information about the metabolic disorders included, and the reasons why they were included in the program.

The opinion of parents in the false-positive group about the reliability of the NBS program and regretting participation was also influenced by their experience. They considered the NBS program less reliable ($p < 0.001$) and regretted their participation more often ($p = 0.05$) in comparison to the controls (Table 4). On the other hand, 90% of the false-positives would participate in the NBS program following another pregnancy. The only variable that influenced the outcome of regret, besides a false-positive result, was parental age. Especially in the control group, the mean parental age of those refusing to participate in NBS next time was significantly higher than for parents willing to participate ($p = 0.03$).

Although parents in the false-positive group had a more negative attitude towards false-positive results of NBS ($p = 0.02$) they were more willing to accept a higher number of false-positive findings in order to detect one child with a true positive result than in the control group ($p < 0.001$).

Parental perception of child health and parental stress

Parents were not concerned about their child's health in 93.4% of the false-positive group and 96.2% of the control group. Results of the TAPQOL questions were similar between the false-positive group and the controls. No increase in hospitalization, doctor-visits or concerns about their child's health was mentioned in the false positive group. Similar results were found for parental anxiety (HADS)

items and their ability to make important choices for themselves as well as for the child (data not shown).

Parental opinion about role GP

Of the respondents who had received a false-positive NBS test result 64% felt that the GP was unfamiliar with the positive NBS result and the consequences of that result for their child. The way the message was communicated by the GP was considered inadequate by 33% of the parents. Strikingly, 13% of the parents were unaware of the fact that their child had been screened for rare metabolic disorders. Most children (87%) were referred within 24 hours after a positive test result to the metabolic specialist; 10% of the parents considered the waiting time too long, while 12% considered the time too short.

Parents felt frightened and insecure after the GP's visit. The feelings of parents were combined in an anxiety score (Cronbach's $\alpha=0.78$). The anxiety score was high (mean = 4.7 ± 0.6 ; maximum score of 5 in 71%), and was the highest in parents who considered the knowledge of the GP inadequate ($p < 0.001$). These parents often sought support of family members or friends (Table 5). The anxiety score after the GP's visit was not influenced by demographic variables or the general knowledge score of the parents.

Parental opinion concerning role metabolic pediatric specialist

Most parents were satisfied with the information from the metabolic specialist (78%) and guidance during the follow-up testing period (70%). The follow-up period varied from less than 1 day (31%) to more than 3 days (17%); one third of the parents thought this was too long. Only half of the parents were satisfied with the follow-up care after the tests came up negative.

Anxiety scores (Cronbach's $\alpha=0.91$) were significantly lower after consultation with the metabolic specialist (mean 2.4 ± 1.1 ; maximum score of 5 in 7%). There was a relation between parental knowledge of the NBS program and their anxiety scores after false positive results ($p=0.05$) (Table 5). No differences were found for other variables (data not shown).

Discussion

Outcomes on parental anxiety and child vulnerability syndrome after false-positive NBS test results are controversial. It is not clear what the effect is on the outcomes of the different test methods used, i.e. Parenting Stress Index (PSI), State Trait Anxiety Inventory (STAI), Perceived Stress Scale (PSS), or interviews (oral or by telephone). Except for the PSI, all other methods did not show significant increases in parental stress or child vulnerability syndrome after false-positive NBS results. Also our findings showed no differences in parental anxiety or stress and their perception of their child's health or behavior between the study group and the controls. Child's age and the number of children in the family did not have an effect on the outcomes. Possibly, adjustment of information for parents about the NBS program during pregnancy and more extensive NBS brochures have had a positive effect on the outcomes of parental anxiety and perception of child health after false-positive NBS results. Training of primary care providers (midwives and GPs), before the extended NBS program was started, may also have had a positive effect on the outcomes. Some parents commented on the importance of reading the information leaflets and the importance of oral information. We do not know the effect of access to information from the Internet on parental feelings and behavior.

Although most parents in the false-positive group were discontented with the information they had received from the primary care providers, their general knowledge of the NBS program was adequate (≥ 6). Some parents mentioned that they had not received any information about the extended program, because their child was born in the first days after the introduction of the expanded NBS program. Others commented that they did not pay attention to it before the out-of-range result in their child. Overall, parents wanted more information about false-positive results and follow-up procedures, although this information was already mentioned in the NBS brochure. Remarkably, 30% of the parents in the false-positive group and 20% in the control group thought that participation in the screening program was mandatory, whereas 10% in both groups did not know.

Public confidence in screening programs is often diminished after false-positive outcomes (Petticrew, Sowden et al 2000). Nevertheless, even after false-positive NBS results parents are still in favor of finding true positives by NBS, even at the expense of the number of false-positives, and most of the parents would participate following another pregnancy. In our study, we found comparable results, with the exception of older parents. They were more skeptical regarding participation following another pregnancy, maybe because they considered their families complete. Van der Burg and Verweij discussed the role of informed consent in securing trust in the NBS (). In that context, they have suggested that the NBS should become less anonymous in order to really maintain trust in screening. In their view information, consent and follow-up after a positive result is taken care of by one identifiable person in order to get a clearer professional-client relationship. The response rates in both groups were lower than expected. Reasons parents mentioned for not participating in the study were 'the NBS was too long ago', 'the questions were too difficult' or 'the study recalled a difficult time, so feelings of anger surfaced'. Fathers, parents with lower education and parents of foreign origin were underrepresented, and we acknowledge that the small sample sizes of these groups limit the representativeness of the groups and generalizability of the findings. Because no differences in characteristics between the false-positive and the control group were found, these shortcomings did not affect the results between the groups. Moreover, our findings probably underestimate the problems, because in our study the number of parents who are difficult to reach to supply information (ethnic minorities and lower educated people) was much lower than in the general population. On the other hand, our results were similar to the results of a Dutch pilot study on Cystic Fibrosis (CF) screening in the NBS program (Vernooij-van Langen, Dankert-Roelse 2009).

Regardless of existing controversies on parental anxiety and child vulnerability syndrome after false-positive NBS results, the diagnostic period forms a burden for parents, and is accompanied by strong feelings of anxiety and insecurity. A lack of information and miscommunication between parents and professionals are well described factors influencing the duration and/or seriousness of experienced feelings of anxiety and distress (Sorenson 1984, Tluczek 1991, Waisbren 2003). Our data confirm these findings. Almost half of the intervention group was dissatisfied with the information provided by the GP, and anxiety scores were high, indicating a high level of stress and unhappiness. Parents experienced significantly more stress, when they had the feeling that the GP was unable to inform them concerning the out-of-range result and the screening process. A decrease in anxiety levels was found after consulting the metabolic pediatric specialist, underlining the importance of good information and expertise for parents, and the necessity of providing good and up-to-date information about the NBS program and the

metabolic disorders screened for to primary care providers and the public. The success of a NBS program is determined not only by quality assessment and improvement of NBS testing, but also by quality assessment and improvement of the performance of primary care providers involved in the NBS program. Therefore, improved communication skills and education of primary care providers regarding follow-up testing and assessment of performance should be a mandatory and ongoing process.

A neglected aspect of the program is the aftercare provided by the metabolic specialist to parents, after they were informed of a false-positive result of the NBS. Only half of the parents were content with this care and uncertainties remained. Already in 1986 Tymstra (Tymstra 1986) suggested a 'rounding-off' interview with parents and this recommendation is still applicable. This standard aftercare should also include a short, standardized evaluation of any psychological impact of the false-positive outcome of screening on parents.

Acknowledgement This study was supported by the Centre for Society and Genetics, Nijmegen, The Netherlands. The authors thank all the parents for their participation, A. Bosch, M. Mulder, E. Rubio-Gozalbo, F.J. van Spronsen, M. de Vries and M. Williams for providing birthdates and postal codes of their patients and inviting them to participate in this study by letter and Petra Oomen of the RIVM (CVB) for finding controls and sending invitational letters to them. A.M. Oudesluys-Murphy was very helpful in editing this manuscript.

References

- Arnold GL, Koeberl DD et al (2008) A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 93(4): 363-370
- Beucher J, Leray E et al (2010) Psychological effects of false-positive results in cystic fibrosis newborn screening: a two-year follow-up. *J Pediatr* 156(5): 771-776, 776 e771
- Bodegard G, Fyro K et al (1983) Psychological reactions in 102 families with a newborn who has a falsely positive screening test for congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr Scand Suppl* 304: 1-21
- Clemens CJ, Davis SA et al (2000) The False-Positive in Universal Newborn Hearing Screening. *Pediatrics* 106(1): e7
- Detmar S, Hosli E et al (2007) Information and informed consent for neonatal screening: opinions and preferences of parents. *Birth* 34(3): 238-244
- El-Hattab AW, Li FY et al (2010) Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening: Clinical, biochemical and molecular aspects. *Genetics in Medicine*, Vol12(1):19-24
- Fekkes M, (2000) Development and psychometric evaluation of the TAPQOL: A health-related quality of life instrument for 1–5-year-old children. *Quality of Life Research* 9(8): 961-972
- Fyro K, Bodegard G (1987) Four-year follow-up of psychological reactions to false positive screening tests for congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr Scand* 76(1): 107-114
- Gurian EA, Kinnamon DD et al (2006) Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result. *Pediatrics* 117(6): 1915-1921
- Health Council of the Netherlands. Neonatal Screening. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2005; publication no. 2005/11.
- Helton JL, Harmon RJ et al (1991) Parental attitudes toward newborn screening for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol Suppl* 7: 23-28.
- Hewlet J, Waisbren SE (2006) A review of the psychosocial effects of false-positive results on parents and current communication practices in newborn screening. *J Inher Metab Dis* 29(5): 677-682
- Koeberl DD, Millington DS et al (2003) Evaluation of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 26(1): 25-35
- Lee NC, Tang NLS et al (2010) Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism* 100(1): 46-50
- Lipstein EA, Perrin JM et al (2009) Impact of false-positive newborn metabolic screening results on early health care utilization. *Genet Med* 11(10): 716-721
- Rothenberg MB, Sills EM (1968) Iatrogenesis: the PKU anxiety syndrome. *J Am Acad Child Psychiatry* 7(4): 689-692
- Petticrew MP, Sowden AJ et al (2000) False-negative results in screening programmes: systematic review of impact and implications. *Health Technology Assessment* 4 (5): 1-57
- Schimmenti LA, Crombez ES et al (2007) Expanded newborn screening identifies maternal primary carnitine deficiency. *Mol Genet Metab*; 90:441-445

- Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D et al (2003) Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcomes, and implications. *Pediatrics* 111(6): 1399-1406
- Sorenson JR, Levy HL et al (1984) Parental response to repeat testing of infants with 'false-positive' results in a newborn screening program. *Pediatrics* 73(2): 183-187
- Stuart A, Moretz M et al (2000) An Investigation of Maternal Stress After Neonatal Hearing Screening. *Am J Audiol* 9(2): 135-141
- Tluczek A., Kosciak RL et al (2005) Psychosocial risk associated with newborn screening for cystic fibrosis: parents' experience while awaiting the sweat-test appointment. *Pediatrics* 115(6): 1692-1703
- Tluczek A, Mischler EH, et al (1991) Psychological impact of false-positive results when screening for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol Suppl* 7: 29-37
- TNO-rapport, TNO/CH 2011.005, February 2011
- Tymstra T (1986) False positive results in screening tests: experiences of parents of children screened for congenital hypothyroidism. *Fam Pract* 3(2): 92-96
- van der Ploeg CP, Lanting CI, et al (2008) Examination of long-lasting parental concern after false-positive results of neonatal hearing screening. *Arch Dis Child* 93(6): 508-511
- Vernooij-van Langen AM, Dankert-Roelse JE et al (2009) Eindrapport CHOPIN studie, Bilthoven.
- Vijay S, Patterson A et al (2006) Carnitine transporter defect: diagnosis in symptomatic adult woman following analyses of acylcarnitines in their newborn infant. *J Inherit Metab Dis*:29:627-630
- Visser G, van Spronsen FJ, de Sain-van der Velden MG et al (2009) Expansion of newborn screening for metabolic disorders in the Netherlands; evaluation after the first 2 years. *Ned Tijdschr Geneeskd* 153:B360
- Waisbren SE, Albers S et al (2003) Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA* 290(19): 2564-2572
- Wilcken B, Wiley V et al (2003) Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Eng J Med* 348 (23): 2304-2312
- Wilcken B, Wiley V et al (2001) Carnitine transporter defect diagnosed by newborn screening with electrospray tandem mass spectrometry. *The Journal of pediatrics* 138(4): 581-584
- Wilson JMG, Jungner G (1968) Principles of Screening for Disease. Geneva: World Health Organization.
- Zigmond AS, Snaith RP (1983) The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67(6): 361-370

Table 1: Positive screening results (PSR), false-positives (FP), true-positive ratio (TPR), false-positive ratio (FPR) and positive predictive value (PPV) based on 180.000 newborns/year in 2007-2009

Metabolic disorder	2007		2008		2009		Total
	PSR	FP	PSR	FP	PSR	FP	FP
	n	n	n	n	n	n	n
Galactosemia	237	235	49	43	53	53	331
Biotinidase deficiency	72	52	85	49	59	26	127
Homocystinuria	60	60	30	30	9	7	97
Glutaric aciduria type 1	3	2	22	21	12	11	34
MCADD	35	11	25	3	27	8	22
Tyrosinemia type 1	13	13	1	0	6	4	17
Maple syrup urine disease	10	9	4	4	4	4	17
3-MCC	7	3	3	1	10	5	9
Isovaleric aciduria	3	2	2	0	3	2	4
Phenylketonuria	15	0	25	1	21	1	3
VLCADD	1	0	3	0	2	2	2
HMG-CoA lyase deficiency	0	0	1	1	0	0	1
Holocarboxylase synthetase deficiency	0	0	1	1	0	0	1
LCHADD	2	1	0	0	1	0	0
Carnitine-deficiency ^a	11	6	8	4	7	6	16
Total	469	394	259	158	214	129	681
TPR	1:385		1:714		1:862		-
FPR	1:460		1:1191		1:1443		-
PPV (TP/(TP+FP) %)	16%		40%		40%		-

Visser (2009): data 2007 and 2008; TNO-report on NBS-results (2011): data 2009.

^a Not officially included in Dutch NBS.

Table 2: General characteristics of the false-positive and the control groups

Variables		False-positives % or mean $\pm$ SD (n)	Controls % or mean $\pm$ SD (n)	P- value
<i>Age of parent</i>		33.0 $\pm$ 4.5 (134)	34.2 $\pm$ 5.2 (158)	0.03
<i>Age child in years</i>	<1	19 (26)	26 (41)	0.18
	1	30 (41)	22 (34)	
	2	31 (42)	36 (57)	
	≥ 3	20 (28)	17 (26)	
<i>Sex parent</i>	Male	12 (16)	17 (26)	0.27
	Female	88 (118)	83 (132)	
<i>Sex child</i>	Male	52 (71)	50 (79)	0.76
	Female	48 (66)	50 (79)	
<i>Marital state</i>	Married	69 (92)	67 (106)	0.81
	Relationship	28 (38)	29 (45)	
	Single	3 (4)	4 (7)	
<i>Number of children in family</i>	0	35 (47)	28 (44)	0.16
	1	42 (56)	55 (87)	
	≥ 2	23 (30)	17 (27)	
<i>Education^a</i>	Low	7 (9)	2 (3)	0.12
	Medium	45 (60)	47 (74)	
	High	48 (65)	51 (81)	
<i>Origin</i>	Dutch	95 (127)	94 (149)	0.86
	Foreign	5 (7)	6 (9)	
<i>Dutch language</i>	origin	93 (124)	96 (152)	0.25
	Good	7 (9)	4 (6)	
	Poor			

^a CBS Statistics Netherlands (2008). The Dutch Standard Classification of Education, SOI 2006: Low=level 0-3; Medium=level 4-5; High=level 6-7 (<http://www.cbs.nl/NR/rdonlyres/2D265545-433C-484B-849C-5BBCCAAF6229/0/2008thedutchstandardclassificationofeducationsoiart.pdf>).

Table 3: Parental knowledge scores (scale 1-10): parental sex, origin and educational level

Variables		Parental knowledge score mean $\pm$ SD (n)	P-value
Sex	Male	6.6 $\pm$ 1.6 (42)	<0.001
	Female	7.8 $\pm$ 1.7 (250)	
Origin	Dutch	7.7 $\pm$ 1.6 (276)	0.05
	Foreign origin	6.3 $\pm$ 2.7 (16)	
	- Western country ^a	8.0 $\pm$ 1.9 (7)	0.02
	- Non-Western country ^a	4.9 $\pm$ 2.5 (9)	
Education	Low	6.1 $\pm$ 2.1 (12)	<0.001
	Medium	7.4 $\pm$ 1.7 (134)	
	High	8.0 $\pm$ 1.5 (146)	

^a Non-western background: originating from a country in Africa, South America or Asia (excluding Indonesia and Japan) or Turkey. Western background (excluding Dutch background): originating from a country in Europe (excluding Turkey), North America or Oceania or Indonesia or Japan. Due to their socioeconomic and cultural position people from Indonesia and Japan living in the Netherlands are seen as people with a 'western' background. They are mainly people born in the former Dutch East Indies and people working for Japanese companies and their families. CBS Statistics Netherlands (2008) StatLine Databank.

(<http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?DM=SLLEN&PA=37325eng&D1=0-1&D2=0-4,136,151,214,231&D3=0&D4=0&D5=3-4&D6=a,!0-8&LA=EN&VW=T>)

Table 4: Parental opinion of information, reliability and regret of participation

	False-positives mean $\pm$ SD (n)	Controls mean $\pm$ SD (n)	P-value
<i>Information scores</i>			
Midwife	6.0 $\pm$ 2.2 (83)	6.7 $\pm$ 1.7 (98)	0.02
Primary care professional	6.4 $\pm$ 2.0 (109)	7.2 $\pm$ 1.4 (118)	<0.001
<i>NBS program reliable</i> ^a	3.53 $\pm$ 1.0 (137)	3.93 $\pm$ 0.7 (158)	<0.001
<i>Regretting participation</i> ^a	1.66 $\pm$ 1.3 (137)	1.39 $\pm$ 1.1 (158)	0.05

^a 1=not at all; 5=very much

Table 5: Parental anxiety scores after GP visit in relation to knowledge of GP and consulting others, and after visit metabolic specialist (MS) in relation to parental knowledge score

		Anxiety score GP mean $\pm$ SD (n)	P-value
<i>Did the GP have enough expertise with the out-of-range metabolic NBS result?</i>	Yes	4.5 $\pm$ 0.7 (78)	0.001
	No	4.8 $\pm$ 0.4 (57)	
<i>Did you seek support of relatives or friends?</i>	No	4.3 $\pm$ 0.7 (67)	0.02
	Sometimes	4.5 $\pm$ 0.6 (04)	
	Regularly	4.4 $\pm$ 0.6 (32)	
	Often	4.7 $\pm$ 0.7 (51)	
	Very often	4.9 $\pm$ 0.4 (41)	
		Anxiety score MS mean $\pm$ SD (n)	
<i>Parental knowledge score</i>	< 6	2.5 $\pm$ 1.4 (22)	0.05
	$\geq$ 6	1.9 $\pm$ 1.0 (112)	

B Een fout positieve uitslag van de hielprik: heil of onheil?

Samenvatting

Achtergrond: Sinds de uitbreiding van de hielprik in 2007 wordt het bloed van pasgeborenen in Nederland op 17 ziekten getest, waaronder 14 stofwisselingsziekten. Het aantal fout positieve uitslagen is daarmee fors toegenomen. Uit de literatuur is bekend dat een fout positieve uitslag van de hielprik een grote impact heeft op ouders en kan leiden tot angst en depressieve gevoelens, een verstoorde ouder-kind relatie of een toename van medische consumptie en klinische opnames van het kind. Kennis over de hielprik en adequate informatie over de uitslag kunnen hierin een rol spelen.

Doel: Deze studie heeft tot doel te evalueren welke gevolgen een fout positieve hielprik heeft gehad op gevoelens van angst, stress en de gezondheidsbeleving van hun kind op ouders van kinderen met een fout positieve hielprik ten opzichte van ouders van kinderen met een normale hielprik en te evalueren hoe ouders de informatie over de hielprik en het vervolgtraject na een positieve hielprik hebben ervaren.

Methode: *Deelnemers:* Ouders van kinderen met een fout positieve hielprik geboren tussen januari 2007 en januari 2010 werden schriftelijk uitgenodigd voor deelname aan het onderzoek door hun behandelend metabole kinderarts. Als controles werden per kind met een fout positieve hielprik twee tot drie kinderen met een normale hielprik en overeenkomende geboortedatum en postcode uitgezocht door het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB). *Studieontwerp:* Voor deze studie werd in samenwerking met TNO-Leven een gestandaardiseerde, online vragenlijst ontwikkeld, gebaseerd op de vragenlijst gebruikt bij de pilotstudie naar fout positieve uitslagen uit de hielprik voor Cystische Fibrose (CF). De uiteindelijke vragenlijst bestond uit een aangepaste versie van kennis- en attitudevragen, aangevuld met onderwerpen uit de 'Hospital Anxiety and Depression scale' (HADS) en 'TNO-AZL Preschool children Quality of Life' (TAP-QoL) vragenlijst. De vragenlijst kon door ouders zowel online worden ingevuld als schriftelijk worden opgevraagd. *Statistische analyse:* Voor de statistische analyse werd gebruik gemaakt van Chi-kwadraat testen en lineaire en logistische analyses. P-waarden < 0,05 (tweezijdig) werden als statistisch significant beschouwd.

Resultaten: Ouders van 134 van de 484 uitgenodigde ouders van kinderen met een fout positieve hielprik (27,6%) en 158 van de 1242 uitgenodigde ouders uit de controle groep (12,8%) hebben de vragenlijst volledig ingevuld en geretourneerd. De demografische achtergrond van beide groepen is vergelijkbaar, met uitzondering van de leeftijd van de ouder ($p=0,03$). Respondenten uit beide steekproeven waren gemiddeld hoger opgeleid en vaker van Nederlandse afkomst dan de algehele populatie. De gemiddelde kennisscore bedroeg 7,6 voor de fout positieve en 7,7 voor de controle groep (schaal 1-10). Moeders, hoger opgeleiden en ouders van Westerse afkomst scoorden significant beter op de kennisvragen ($p=0,04$; $p=0,03$ en $p<0,001$ respectievelijk). Voorlichting over de hielprik door zorgprofessionals werd door 71% van de ouders uit de fout positieve groep als onvolledig ervaren. Zij beoordeelden de voorlichting door de verloskundige zorgverlener en de zorgverlener die de hielprik afnam significant lager (respectievelijk $p=0,02$ en $p<0,001$). Respondenten uit de fout positieve groep vonden de hielprik minder betrouwbaar ($p<0,001$) en gaven aan meer spijt van deelname aan de hielprik te hebben dan de controle groep ($p<0,01$). Desondanks gaf ruim 90% van hen aan bij een eventuele volgende zwangerschap toch weer mee te willen doen met de hielprik. Beide groepen scoorden vergelijkbaar op de HADS en TAP-QoL vragen, zowel op de korte als op de langere termijn. 87% van de respondenten uit de fout positieve groep wist dat hun kind getest zou worden op een aantal stofwisselingsziekten. De meerderheid was tevreden over de tijdsduur van verwijzing naar het ziekenhuis (78%), maar vaak ontevreden over de informatie en het kennisniveau van de huisarts (64%). De angstscore in de fout positieve groep was hoog na het bezoek van de huisarts (gemiddeld 4,7; schaal 1-5) en significant hoger indien de kennis van de huisarts als onvoldoende werd beoordeeld ($p=0,001$). De angstscore was aanzienlijk lager na het bezoek aan de kinderarts (gemiddeld 2,4; schaal 1-5), maar lag hoger bij de respondenten met een kennisscore <6 ($p=0,05$). De ouders waren over het algemeen tevreden over de informatie van de kinderarts en de opvang in het ziekenhuis; 47% echter was ontevreden over de begeleiding na de uitslag van het vervolgonderzoek. Er werd geen verschil gezien tussen de angstscore en tevredenheid over de informatie en het vervolgtraject van ouders van kinderen met een fout positieve uitslag voor galactosemie ten opzichte van ouders van kinderen met een andere fout positieve uitslag.

Conclusies: Fout positieve uitslagen hadden geen effect op de door ouders waargenomen gezondheid van hun kind of aanhoudende angstgevoelens bij ouders, maar leidde wel tot een verlies van vertrouwen in het hielprikprogramma. De angstbeleving van ouders na een fout positieve uitslag was het sterkst, indien hun algemene kennis over de hielprik onvoldoende was of wanneer zij het gevoel hadden dat de huisarts onvoldoende op de hoogte was van de consequenties van de positieve uitslag en het vervolgtraject. Om de uitkomsten na een fout positieve uitslag te verbeteren zou meer aandacht besteed moeten worden aan het informeren van laag opgeleide ouders en ouders met een niet-Westerse achtergrond over de hielprik en aan de training van wijkverpleegkundigen en huisartsen, betrokken bij de uitvoering van het Hielprikprogramma. Een vervolgspraak bij de kinderarts metabole ziekten of de huisarts en evaluatie van angst- en stressgevoelens bij ouders na een fout positieve uitslag van de hielprik wordt aanbevolen.

Afkortingen

3-MCC	3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase deficiëntie
BIOT	Biotinidase deficiëntie
CO-deficiëntie	Carnitine deficiëntie (meerdere oorzaken)
CF	Cystische Fibrose
FPR	Fout Positieve Ratio
GA-I	Glutaaracidurie type 1
GALT	Galactosemie
HADS	Hospital Anxiety and Depression scale
HCY	Homocystinurie
IVA	Isovaleriaanacidurie
LCHADD	Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiëntie
MCADD	Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiëntie
MSUD	Maple Syrup Urine Disease
PKU	Phenylketonurie
PVW	Positief Voorspellende Waarde (PVW)
TAPQoL	TNO-AZL Preschool children Quality of Life
TPR	Terecht Positieve Ratio
TYR-I	Tyrosinemie type 1
VLCADD	Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiëntie

Inhoudsopgave

1	Inleiding.....	4
2	Doelstelling.....	7
3	Methode.....	8
3.1	Ontwikkelen vragenlijst.....	8
3.2	Samenstellen onderzoeksgroepen.....	10
3.3	Versturen vragenlijsten.....	10
3.4	Stimuleren respons.....	10
3.5	Data-analyse.....	10
4	Resultaten.....	12
4.1	Samenstelling onderzoeksgroepen.....	12
4.2	Demografische gegevens.....	12
4.3	Algemene kennis.....	13
4.4	Kennisscore.....	14
4.5	Hiepriksvoorlichting.....	15
4.6	Betrouwbaarheid hiepriks.....	15
4.7	Spijt deelname hiepriks.....	16
4.8	Gezondheidsproblemen.....	18
4.9	Beoordeling rol huisarts.....	19
4.10	Beoordeling rol kinderarts.....	21
4.11	Galactosemie.....	22
5	Conclusies	23
6	Aanbevelingen.....	25
7	Referenties.....	26
8	Bijlagen	
A.	Vragenlijst.....	29
B.	Vragen en opmerkingen ouders.....	42

Een fout positieve uitslag van de hiehprik: heil of onheil?

1. Inleiding

Screening bij pasgeborenen ("hiehprik") wordt in Nederland bij bijna alle pasgeborenen in de eerste levensweek verricht. Voor 2007 waren in Nederland drie aandoeningen in de hiehprik opgenomen: Phenylketonurie (PKU), Congenitale Hyperthyreoïdie (CHT) en Adrenogenitaal Syndroom (AGS). Als gevolg van nieuwe multiplex technieken, zoals Tandem Massaspectrometrie (MS-MS) (Schulze, Lindner et al. 2003; Wilcken, Wiley et al. 2003) werd op advies van de Gezondheidsraad (2005) vanaf januari 2007 de hiehprik uitgebreid met veertien erfelijke aandoeningen, waaronder dertien erfelijke stofwisselingsziekten. Voor de uitbreiding van de hiehprik werd van de criteria voor screening bij pasgeborenen van Wilson en Junger (Wilson, Jungner 1968) gebruik gemaakt. Deze criteria in ogenschouw nemende, heeft de uitbreiding van de hiehprik ons geconfronteerd met een aantal onbedoelde uitkomsten, zoals een forse toename van het aantal fout positieve uitslagen en ziekten waar niet op gescreend wordt. Hierdoor was het noodzakelijk de hiehprikscreening meerdere malen tussentijds aan te passen.

Tussen januari 2007 en januari 2010 werden in totaal 942 positieve hiehprik uitslagen gemeld, waarvan 681 fout positief bleken te zijn (tabel 1). Dit hoge aantal fout positieve uitslagen werd mede veroorzaakt door een zeer hoog aantal fout positieve uitslagen voor Galactosemie (GALT) in de eerste drie maanden na de uitbreiding van de hiehprik, waarvoor een tussentijdse aanpassing van de testmethode nodig was (bepaling GALT-activiteit in bloedspot).

Na invoering van de uitgebreide hiehprik bleek de incidentie van Biotinidase deficiëntie (BIOT) veel hoger dan aanvankelijk werd aangenomen, grotendeels veroorzaakt door 'mildere' vormen met een hogere restactiviteit van het enzym (10-30%), waarvan de klinische relevantie nog onbekend is (Norgard, Pomponio et al. 1998; Wolf 2002). Fout positieve uitslagen voor BIOT werden mede veroorzaakt door transportomstandigheden of een slechte algemene conditie van het kind.

Vergelijkbare uitkomsten werden gevonden in een eerder verrichte pilotstudie naar de invoering van Medium Chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MCADD) (Derks, Boer et al. 2008) in de hiehprik. Ook daar werd een hogere incidentie gevonden dan eerder werd berekend aan de hand van klinisch gegevens van patiënten, met als mogelijke verklaring het opsporen van klinische varianten met een mildere expressie in de hiehprik. Fout positieve uitslagen werden mede veroorzaakt door een slechte voedingsinname van de pasgeborene.

Een hoog aantal fout positieve uitslagen werd gevonden voor Homocystinurie (HCYS), wat veroorzaakt bleek te worden door de samenstelling van de totaal intraveneuze voeding (TPV), welke gegeven werd op één van de neonatale intensive care afdelingen (NICU) in Nederland (ten Hoedt, van Kempen et al. 2007). Na aanpassing van de samenstelling van de TPV daalde het aantal fout positieve uitslagen dramatisch.

Naast deze fout positieve uitslagen werden door de huidige testmethoden ook kinderen opgespoord met positieve uitslagen voor stofwisselingsziekten waar niet op wordt gescreend, zoals Carnitine deficiëntie (C0-deficiëntie), Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase deficiëntie (MADD) en Mitochondrial Trifunctional Protein deficiëntie (Sperk, Mueller et al.). Ook werden fout positieve uitslagen gevonden bij kinderen van (gezonde) moeders met een (mogelijke) stofwisselingsziekte, die pas na een positieve screening van hun kind aan het licht werd gebracht, zoals eerder beschreven voor C0-deficiëntie en voor 3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase deficiëntie (3-MCC) (Wilcken, Wiley et al. 2001; Koeberl, Millington et al. 2003; Arnold, Koeberl et al. 2008).

Hebben fout positieve uitslagen negatieve effecten op ouders en hun kinderen en zijn er factoren die deze effecten kunnen voorkomen of verbeteren? Sinds Rothenberg (Rothenberg and Sills 1968) in 1968 voor het eerst melding maakte van het maternale 'PKU anxiety syndrome', zijn in de literatuur meerdere artikelen verschenen over de impact en negatieve effecten van fout positieve resultaten uit de hiehprik, zoals aan angst en stress gerelateerde klachten bij ouders, een verstoorde ouder-kind relatie door hechtingsproblemen en een toename van ziekenhuisopnames van het kind voor niet aan de hiehprik

gerelateerde aandoeningen, hoewel niet altijd significant (Bodegard, Fyro et al. 1983; Clemens, Davis et al. 2000; Waisbren, Albers et al. 2003; Hewlett and Waisbren 2006). Factoren die hierop van invloed (kunnen) zijn, zijn het moment waarop ouders informatie over de hielprik ontvangen, de manier waarop ouders informatie verkrijgen en hoe ouders de informatie verwerken (Gurian, Kinnamon et al. 2006). Andere onderzoeken vonden geen lange termijn effecten van fout positieve screening uitslagen (Helton, Harmon et al. 1991; Stuart, Moretz et al. 2000; Moran, Quirk et al. 2007; van der Ploeg, Lanting et al. 2008; Lipstein, Perrin et al. 2009; Beucher, Leray et al. 2010).

Waar de onderzoekers het wel over eens zijn, is de enorme impact op ouders van een positieve uitslag van de hielprik bij hun kind (Fyro and Bodegard 1987; Helton, Harmon et al. 1991; Tluczek, Kosciak et al. 2005). In de periode net na de bevalling zijn ouders zowel fysiek als emotioneel overweldigd door de gebeurtenis, waardoor de informatieverwerking wordt verminderd en informatie vaak niet goed of onvolledig wordt begrepen. Hierdoor kunnen misverstanden en negatieve emotionele reacties ontstaan, wat versterkt wordt indien de informatie schriftelijk of per telefoon wordt doorgegeven (Tluczek, Mischler et al. 1991; Waisbren, Albers et al. 2003). Dit kan leiden tot het verlies van vertrouwen in zowel uitkomsten van de hielprik als in de medische zorg. Het geven van algemene informatie over de hielprik direct na de geboorte is daarom niet het meest geschikte moment. Ouders hebben om deze redenen in eerder onderzoek aangegeven informatie over de hielprik liever aan het eind van de zwangerschap te ontvangen (Detmar, Hosli et al. 2007). Vooraf aan de uitbreiding van de hielprik zijn verloskundigen daarom gestart ouders tijdens het derde trimester van de zwangerschap te informeren. Ouders krijgen een informatiefolder mee, waarin verwezen wordt naar websites voor aanvullende informatie over de hielprik (<http://www.rivm.nl/hielprik/>). In deze folder wordt vermeld dat een positieve hielprik uitslag niet altijd betekent dat het kind de aandoening heeft, maar wel aanleiding is voor vervolgonderzoek in het ziekenhuis. Deze folder wordt opnieuw uitgereikt bij de geboorteaangifte op het gemeentehuis. In de praktijk wordt in Nederland de hielprik 72 tot 168 uur na de geboorte afgenomen en binnen enkele dagen geanalyseerd. Bij een afwijkende uitslag worden ouders direct door de huisarts geïnformeerd en doorverwezen naar het ziekenhuis (95% < 14 dagen na de geboorte). Gezien de complexiteit van de materie is het echter de vraag of ouders wel volledig geïnformeerd kunnen en/of willen worden. Goed informeren kost veel tijd en vergt specifieke expertise van betrokken zorgprofessionals.

De belangrijkste factor in de reductie van angst en stress gerelateerde klachten naar aanleiding van een fout positieve uitslag is, naast goede en tijdige informatie, gelegen in het reduceren van het aantal fout positieve uitslagen, zonder daarbij de kans op fout negatieve uitslagen te verhogen. Het aantal fout positieve uitslagen ten opzichte van het aantal terecht positieve uitslagen is door aanpassingen in de testmethoden en het screeningsprogramma over de eerste drie jaar van de uitgebreide hielprik gereduceerd van 1:6,4 tot 1:2,2 (tabel 2), een belangrijke winst in het verbeteren van de uitkomsten van de uitgebreide hielprik.

Tabel 1: Totaal aantal positieve uitslagen (N) en aantal fout positieve uitslagen (FP): 2007-2009

Metabole aandoening*	2007		2008		2009		Totaal FP 2007-2009
	N	FP	N	FP	N	FP	
GALT	237	235	49	43	53	53	331
BIOT	72	52	85	49	59	26	127
HCV	60	60	30	30	9	7	97
GA-I	3	2	22	21	12	11	34
MCADD	35	11	25	3	27	8	22
TYR-I	13	13	1	0	6	4	17
MSUD	10	9	4	4	4	4	17
3-MCC	7	3	3	1	10	5	9
IVA	3	2	2	0	3	2	4
PKU	15	1	25	1	21	1	3
VLCADD	1	0	3	0	2	2	2
HMG-CoA lyase deficiëntie	0	0	1	1	0	0	1
Holocarboxylase synthetase deficiëntie	0	0	1	1	0	0	1
LCHADD	2	0	0	0	1	0	0
CO-deficiëntie*	11	6	8	4	7	6	16
Totaal	469	394	259	158	214	129	681

Data 2007 en 2008 volgens Visser(Visser, van Spronsen 2009), data 2009 volgens TNO-rapport TNO/CH 2011.005, Februari 2011.

*Officieel niet in de hielprik opgenomen.

Tabel 2: Ratio's aantal terecht positieve (TPR) en fout positieve (FPR) uitslagen ten opzichte van het totaal aantal levend pasgeborenen per jaar (gemiddeld over onderzoeksperiode 180.000/jaar); positieve voorspellende waarde (PVW) en ratio TP/FP

	2007	2008	2009
TPR (%)	1:385 (0,26%)	1:714 (0,14%)	1:862 (0,12%)
FPR (%)	1:460 (0,22%)	1:1191 (0,08%)	1:1443 (0,07%)
PPV (TP/(TP+FP))	16%	40%	40%
Ratio TP/FP	1:6,4	1:2,6	1:2,2

2. Doelstelling

Dit onderzoek werd uitgevoerd om het effect van fout positieve hieiprik uitslagen op de angstbeleving van ouders en hun gevoelens ten aanzien van de hieiprik en de gezondheid van hun kind te evalueren en om te bepalen welke factoren daarop (mogelijk) van invloed zijn.

In de evaluatie werden de volgende aspecten betrokken:

1. De kennis en houding van ouders ten aanzien van de hieiprik in algemene zin.
2. De mening van ouders over de voorlichting door zorgprofessionals.
3. De mate van angst en stress bij ouders na een fout positieve uitslag van de hieiprik en de beoordeling van het gedrag en gezondheid van het kind door de ouder.
4. De mening en reactie van ouders over de uitvoering van het vervolgonderzoek bij een positieve hieiprik uitslag door zorgprofessionals.
5. Punt 2 t/m 4 met betrekking tot een fout positieve uitslag voor galactosemie.

Deze evaluatie werd uitgevoerd bij zowel ouders van kinderen met fout positieve uitslagen, als bij ouders van kinderen met een normale hieiprik, overeenkomstig met de leeftijd en socio-economische achtergronden van de kinderen uit de fout positieve groep.

3. Methode

3.1 Ontwikkelen vragenlijst

De vragenlijst werd ontwikkeld in samenwerking met TNO en is gebaseerd op de vragenlijst gebruikt bij de pilotstudie naar fout positieve uitslagen uit de hielprik voor CF (Vernooij-van Langen, Dankert-Roelse 2009). Deze vragenlijst werd samengesteld uit vragen gebruikt bij de door TNO uitgevoerde studie "Evaluatie hielprik voorlichting 2008" (van der Pal, Detmar 2008) en uit vragen gebruikt bij de studie "Reacties van ouders op een fout positieve hielprik uitslag na neonatale screening", ontwikkeld door het Universitair Medisch Centrum Groningen (Pennings, Tymstra et al. 2007). Uit de gestandaardiseerde vragenlijsten "Hospital Anxiety and Depression scale" (HADS) (Zigmond, Snaith, 1983) werden drie onderwerpen over angst en één onderwerp over depressie overgenomen en uit de "TNO-AZL Preschool children Quality of Life" (TAPQoL) (Fekkes 2000) vragenlijst werden twaalf onderwerpen over gezondheidsklachten en gedrag van het kind gebruikt. De vragenlijst ter evaluatie van de fout positieve uitslagen uit de hielprik voor CF werd zodanig aangepast, dat de vragen betrekking hadden op de stofwisselingsziekten opgenomen in de uitgebreide hielprik. Twee extra onderwerpen werden toegevoegd met betrekking tot door ouders ervaren mate van autonomie. De vragen werden alleen in het Nederlands opgesteld.

Demografische gegevens ouders

Allereerst werden de sociaaleconomische gegevens (opleiding, werk, woonplaats en inkomen) omgezet in een sociaaleconomische status (SES) score, berekend volgens opgave van het Sociaal en Cultureel Planbureau (<http://www.scp.nl/content.jsp?objectid=default:20133>). Aan de ouders werd gevraagd naar de maximaal genoten opleiding. De antwoorden werden volgens de SOI 2006 indeling van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) onderverdeeld in 3 categorieën: laag-middelbaar-hoog. (<http://www.cbs.nl/NR/rdonlyres/2D265545-433C-484B-849C-5BBCCAAAF6229/0/2008thedutchstandardclassificationofeducationsoiart.pdf>). Daarnaast werd naar de leeftijd, het geslacht, de burgerlijke staat, het aantal kinderen en het land van herkomst en het begrip van de Nederlandse taal van ouders gevraagd. Ook de leeftijd en het geslacht van het kind werden meegenomen in de vragenlijst. De demografische gegevens werden vervolgens in beide groepen vergeleken met de gegevens binnen de Nederlandse populatie van het CBS om de representativiteit van de steekproeven te beoordelen.

Algemene kennisvragen en houding ten aanzien van hielprik

De algemene kennis van de ouders over de hielprik werd getoetst aan de hand van acht vragen met ieder drie mogelijke uitkomsten: 'goed', 'fout' en 'weet niet'. Voor ieder goed antwoord werd 1 punt gescoord; voor een 'fout' of 'weet niet' antwoord werd 0 punten gegeven. Om te kunnen beoordelen in hoeverre kennis over de hielprik van invloed is op de mening van ouders over de hielprik en de voorlichting door zorgprofessionals, evenals op angst en stress gerelateerde problemen, werden de scores van de afzonderlijke kennisvragen samengevoegd tot één kennisscore (schaal 1-10) met een maximale score van 10 punten. Een kennisscore ≥ 6 werd als voldoende beoordeeld.

De houding van ouders ten aanzien van de hielprik werd bepaald door de mate van betrouwbaarheid, de mate van spijt van deelname aan de hielprik en deelname aan de hielprik bij een eventuele volgende zwangerschap te meten met behulp van een Likert schaal (1=helemaal niet; 5=zeker wel). De mening van ouders ten aanzien van fout positieve uitslagen werd beoordeeld aan de hand van een viertal vragen.

Uitvoer voorlichting

De waardering van ouders voor de voorlichting (zorgprofessionals, informatiefolders etc.) werd uitgedrukt in een rapportcijfer (schaal 1-10); een score ≥ 6 werd gezien als voldoende. Daarnaast konden ouders in een aantal vragen aangeven welke aspecten van de informatie door hen als onvoldoende werd ervaren: informatie over de stofwisselingsziekten in de hielprik, de erfelijkheid van de aandoeningen, over fout positieve uitslagen of informatie over de hielprikuitslag bij hun kind.

Angst en stress gerelateerde klachten ouders en kind (HADS en TAP-QoL vragen)

Voor het beoordelen van aan angst- en stress-gerelateerde klachten bij ouders werd gebruik gemaakt van een aantal vragen uit de HADS. Voor de beoordeling van de gezondheidstoestand van het kind werd gebruik gemaakt van een aantal onderdelen van de TAP-QoL. Onderwerpen werden samengevoegd, als de interne consistentie tussen de verschillende onderwerpen voldoende groot was (Cronbach's $\alpha > 0,7$). Dit was mogelijk voor enkele onderdelen, zoals huidproblemen, slaapproblemen en de gemoedstoestand van het kind.

Uitvoer vervolgonderzoek door huisarts en kinderarts, angstscore

Descriptieve statistiek (aantallen, valide percentages) werd gebruikt voor de vragen en antwoorden over de uitvoer van het vervolgtraject na een positieve hielprik. De vragen ten aanzien van de door ouders ervaren angst, bezorgdheid en onzekerheid werden samengevoegd tot een gemiddelde angstscore (schaal 1-5; een score van 5 betekent een maximale angstscore). Er werden twee angstscores gemaakt: één naar aanleiding van het bezoek van de huisarts en één naar aanleiding van het bezoek aan de kinderarts metabole ziekten.

3.2 Samenstellen onderzoeksgroepen

De fout positieve groep bestond uit ouders van kinderen met een fout positieve hielprik uitslag voor een metabole ziekte, geboren tussen januari 2007 en januari 2010 (FP). Kinderen met een positieve hielprik voor Homocystinurie (HCY), 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie (3-MCC) en carnitine deficiëntie (CO-deficiëntie) werden uitgesloten van deelname vanwege secundaire oorzaken voor fout positieve uitslagen, zoals afwijkende intraveneuze voeding ten tijde van de afname van de hielprik (HCY) en afwijkende waarden bij de moeder tijdens de zwangerschap (3-MCC en CO-deficiëntie) (Vijay, Patterson et al. 2006, Schimmenti, Crombez, et al. 2007, Norrgard, Pomponio et al. 1999; Lee, Tang et al. 2010). CO-deficiëntie was daarbij niet standaard opgenomen in de uitgebreide hielprik. De controlegroep (CP) bestond uit ouders van kinderen met een normale hielprik uitslag, waarvan de geboortedatum en postcode overeenkwamen met die van de kinderen uit de FP.

3.3 Versturen vragenlijsten

Ouders uit beide onderzoeksgroepen werden per brief benaderd en uitgenodigd voor deelname aan het onderzoek. In de brief kregen ouders informatie over hoe zij de vragenlijst online konden benaderen en invullen. Ouders die hier geen gebruik van wensten te maken, konden de vragenlijst schriftelijk invullen. Eveneens werd in de brief vermeld, dat bij deelname ouders automatisch toestemming verleenden voor het anonieme gebruik van hun gegevens voor publicatie.

Ouders uit de fout positieve groep werden door hun behandelend kinderartsen stofwisselingsziekten schriftelijk benaderd voor deelname aan het onderzoek. Overeenkomstig de geboortedata en postcodes van deze kinderen werden door het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB), onderdeel van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), per kind met een fout positieve hielprik twee tot drie kinderen uitgezocht met een normale hielprik. De ouders van de kinderen met een normale hielprik kregen via het CvB een schriftelijke uitnodiging voor deelname toegestuurd.

3.4 Stimuleren van respons

Voor het stimuleren van een maximale respons wordt vaak gebruik gemaakt van een herinneringsbrief. Omdat het versturen van deze brieven tijdrovend is en de invitatiebrief om privacy redenen door derden werd verstuurd (kinderartsen stofwisselingsziekten en het CvB), werd hier geen gebruik van gemaakt. Deelnemers konden aangeven of zij de resultaten van het onderzoek wilden ontvangen.

3.5 Data-analyse

Voor de statistische bewerking van de data werd gebruik gemaakt van het programma SPSS versie 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences 18.0). Verschillen in gemiddelden tussen de onderzoeksgroepen werden getest door middel van de T-toets of ANOVA-testen. De Chi-kwadraat toets en logistische regressie methoden werden toegepast om verschillen in prevalentie tussen beide groepen te vergelijken. P-waarden < 0.05 (tweezijdig getoetst) werden statistisch significant bevonden.

4. Resultaten

4.1 Samenstelling onderzoeksgroepen

In totaal hadden in de onderzoeksperiode 681 kinderen een fout positieve uitslag, waarvan 484 kinderen konden worden aangeschreven. Voor de controlegroep werden 1242 ouders benaderd. Het aantal volledig ingevulde en geretourneerde vragenlijsten bedroeg 134 in de FP (27,6%) en 158 in de CP (12,8%). Het merendeel van de kinderen met een fout positieve hielprik had een fout positieve uitslag voor GALT (60%). Ruim 10% van de respondenten wist niet voor welke aandoening de hielprik van hun kind fout-positief was (tabel 3).

Tabel 3: Aantal fout positieven per metabole aandoening

Metabole aandoening	N	%
Tyrosinemie type 1	1	0,7
Maple Syrup Urine Disease	4	3,0
MCADD	5	3,7
Glutaaracidurie type 1	6	4,5
Biotinidase deficiëntie	23	17,2
Galactosemie	81	60,4
Onbekend	14	10,4
Totaal	134	100

4.2 Demografische gegevens

In tabel 4 staan de belangrijkste demografische gegevens weergegeven. Het aantal respondenten met een lagere opleiding en/of allochtone achtergrond was laag ten opzichte van de Nederlandse bevolking. Er werden verder geen significante verschillen in demografische achtergrond tussen de fout positieve en de controle groep gevonden, met uitzondering van de leeftijd van de ouder (gemiddelde leeftijd FP=33,0 jaar, gemiddelde leeftijd CP=34,2 jaar; $p=0,03$). Bij het CBS overzicht met geboortes van levendgeborenen (2006) wordt een gemiddelde leeftijd van moeders van 31,5 jaar gemeld. De gemiddelde leeftijd in de onderzoeksgroepen ligt 1,5-2,7 jaar hoger. Het aantal kinderen in het gezin was in beide onderzoeksgroepen vergelijkbaar, maar verschilde wel ten aanzien van de verdeling binnen de Nederlandse bevolking. Binnen de Nederlandse bevolking heeft 45% één kind (fout positieve groep 35%, controle groep 29%), 37% twee kinderen (fout positieve groep 42%, controle groep 55%), 13% drie kinderen (fout positieve groep 20%, controle groep 15%) en 5% vier of meer kinderen (fout positieve groep 2%, controle groep 3%). Het aantal gehuwden komt wel overeen met het aantal gehuwden binnen de Nederlandse bevolking: gehuwd 63% (fout positieve groep 69%, controle groep 67%), ongehuwd 37% (fout positieve groep 31%, controle groep 33%), hoewel in beide onderzoeksgroepen iets minder ongehuwden/alleenstaanden deelnamen. Beide onderzoeksgroepen zijn hoger opgeleid dan de algehele populatie: het aantal mensen binnen de Nederlandse bevolking met een HBO of WO opleiding bedraagt 37%, in de fout positieve groep was het percentage ouders met een HBO of WO opleiding 49% en in de controle groep 51%. Het aantal eerste generatie allochtone deelnemers lag in beide onderzoeksgroepen onder het landelijk gemiddelde van 9,9% (6,2% Niet-Westers): in beide onderzoeksgroepen bedroeg het aantal allochtone deelnemers 3% voor zowel Westerse als Niet-Westerse herkomst (Westerse landen: Europa m.u.v. Turkije, USA, Oceanië, Indonesië en Japan; Niet- Westerse landen: Turkije, Afrika, Latijns-Amerika, Azië m.u.v. Indonesië en Japan; bron CBS, 2008).

Tabel 4: Algemene karakteristieken voor de fout-positieve (FP) en controle (CP) groep

Variabelen		FP % of gemiddelde $\pm$ SD (n)	CP % of gemiddelde $\pm$ SD (n)	P-waarde
Leeftijd ouder in jaren		33,0 $\pm$ 4,5 (134)	34,2 $\pm$ 5,2 (158)	0,03
Leeftijd kind in jaren:	0 jaar	19 (26)	26 (41)	0,18
	1 jaar	30 (41)	22 (34)	
	2 jaar	31 (42)	36 (57)	
	≥ 3 jaar	20 (28)	17 (26)	
Geslacht ouder:	Man	12 (16)	17 (26)	0,27
	Vrouw	88 (118)	83 (132)	
Geslacht kind:	Man	52 (71)	50 (79)	0,76
	Vrouw	48 (66)	50 (79)	
Burgerlijke staat:	Getrouwd	69 (92)	67 (106)	0,81
	Samenwonend	28 (38)	29 (45)	
	Alleenstaand	3 (4)	4 (7)	
Aantal oudere kinderen:	0	35 (47)	28 (44)	0,16
	1	42 (56)	55 (87)	
	≥ 2	23 (30)	17 (27)	
Hoogst afgeronde opleiding*:	Laag	7 (9)	2 (3)	0,12
	Medium	45 (60)	47 (74)	
	Hoog	48 (65)	51 (81)	
Land van herkomst:	Nederland	95 (127)	94 (149)	0,86
	Allochtone afkomst	5 (7)	6 (9)	
Begrip Nederlandse taal:	Goed	93 (124)	96 (152)	0,25
	Slecht	7 (9)	4 (6)	
SES score**		0,199 $\pm$ 0,96	0,102 $\pm$ 0,93	0,38

*.Bron: CBS. SOI 2006: laag= geen scholing, lagere school, LBO, MAVO, MBO-kort; middelbaar= MBO, HAVO, VWO; hoog= HBO, WO.

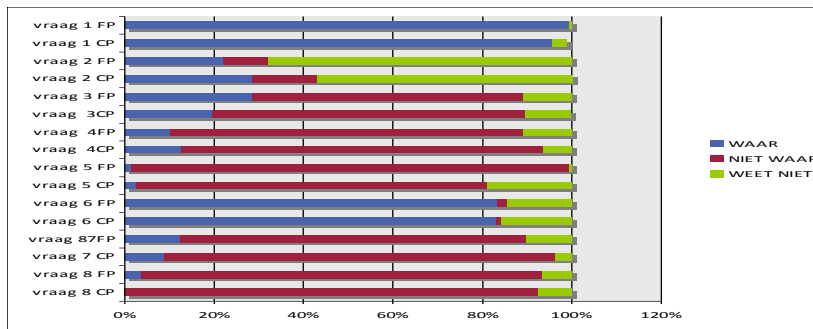
** .Bron: SCP: hoe lager de SES score, hoe hoger de socio-economische status.

4.3 Algemene kennisvragen

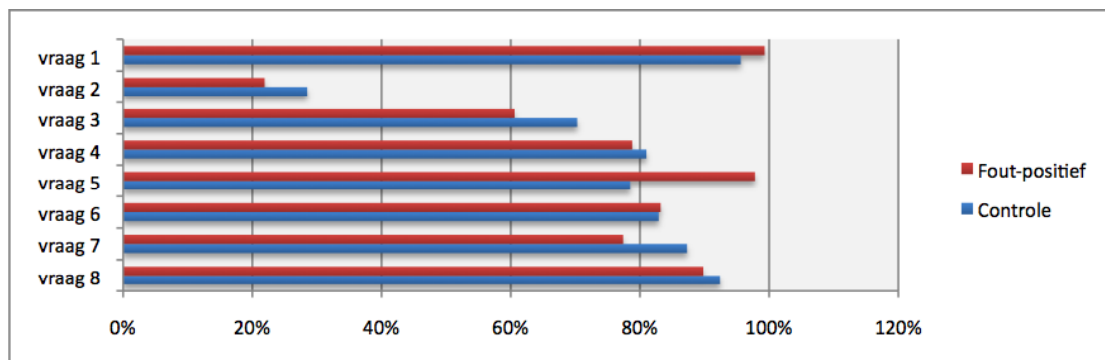
Om de kennis over de hiepriek bij de respondenten te kunnen beoordelen, werden een aantal algemene vragen gesteld over de hiepriek en stofwisselingsziekten. Aan ouders werd gevraagd de vragen 'Waar', 'Niet waar' of 'Weet niet' te beantwoorden. De volgende vragen werden gesteld:

1. Tijdige opsporing en vroege behandeling van stofwisselingsziekten in de hiepriek kunnen helpen om ernstige ziekteverschijnselen te voorkomen of te verminderen.
2. De kans dat een kind een stofwisselingsziekte heeft is kleiner dan 1 procent.
3. Deelname aan de hiepriek is verplicht voor elke pasgeborene.
4. Bij de hiepriek worden alle erfelijke ziekten onderzocht.
5. Alle baby's met een afwijkende uitslag van de hiepriek hebben daadwerkelijk die ziekte.
6. Iemand die gezond is kan drager zijn van een stofwisselingsziekte.
7. U ontvangt OOK bericht als de uitslag van de hiepriek GOED is.
8. Mijn kind heeft een stofwisselingsziekte.

Het kennisniveau was in beide groepen voldoende en onderling vergelijkbaar (fig.2). Beide groepen beantwoordden vraag 2 en vraag 3 (zie boven) slecht: slechts 23% in de fout positieve groep en 30% in de controle groep had vraag 2 juist; 60% respectievelijk 70% beantwoordde vraag 3 juist. Vraag 5 werd door de fout positieve groep en vraag 7 werd door de controle groep significant beter beantwoord ($p < 0,001$ respectievelijk $p = 0,045$).



Figuur 1: Antwoorden kennisvragen: fout positieve groep (n=137) en controle groep (n=158) (% 'waar', 'niet waar' en 'weet niet').



Figuur 2: Percentage goede antwoorden: fout positieve (n=137) en controle groep (n=158).

4.4 Kennisscore

Er wordt *geen* significant verschil in kennisscore gevonden tussen de fout positieve en controle groep ($p=0,63$). De gemiddelde kennisscore was significant lager bij mannelijke deelnemers ten opzichte van vrouwelijke deelnemers ($p<0,001$) en bij allochtone respondenten ten opzichte van autochtone deelnemers ($p<0,05$). Bij een slecht begrip van de Nederlandse taal en bij Niet-Westerse afkomst werd eveneens lager gescoord op de algemene kennisvragen ($p=0,053$ en $p=0,015$) (tabel 6a). Tussen alle opleidingsgroepen (laag-medium-hoog) werden significante verschillen in de gemiddelde kennisscore waargenomen; hoe lager de opleiding, hoe lager de gemiddelde kennisscore. Het aantal kinderen in het gezin en de leeftijd van het kind ten tijde van het onderzoek hadden geen effect op de kennisscore (tabel 6b).

Tabel 6a: Gemiddelde kennisscores (schaal: 1-10)

Variabelen		Kennisscore gem.	Verskil (95% CI)	P-waarde
<i>Hiepprik</i>	Fout-positief	7,6	-0,96 (-0,49;0,30)	0,63
	Controle	7,7		
<i>Leeftijd ouder</i>	< 38 jaar	7,7	0,04 (-0,45;0,54)	0,86
	≥ 38 jaar	7,6		
<i>Geslacht</i>	Man	6,6	1,2 (0,66;1,75)	<0,001
	Vrouw	7,8		
<i>Burgerlijke staat</i>	Gehuwd/samenwonend	7,7	0,65 (-0,39;1,68)	0,22
	Alleenstaand	7,0		
<i>Land van herkomst</i>	Nederland	7,7	1,50 (0,03;2,97)	0,046
	Elders:	6,3		
	- Westers	8,0		
<i>Taalbegrip</i>	- Niet-Westers	4,9	0,99 (-0,1;1,76)	0,053
	Goed	7,7		
	Slecht	6,8		

Tabel 6b: Gemiddelde kennisscore (schaal 1-10) voor aantal oudere kinderen, leeftijd kind en opleiding

Variabelen		Gemiddelde Kennisscore (95% CI)	P-waarde
Aantal oudere kinderen	0	7,6 (7,2;8,0)	0,48
	1	7,8 (7,5;8,1)	
	≥2	7,5 (7,0;8,0)	
Leeftijd kind	0 jaar	7,8 (7,4;8,2)	0,15
	1 jaar	7,9 (7,5;8,2)	
	2 jaar	7,3 (6,9;7,7)	
	3 jaar	7,6 (7,2;8,1)	
Opleiding	Laag	6,1 (4,8;7,5)	<0,001
	Middelbaar	7,4 (7,1;7,7)	
	Hoog	8,0 (7,8;8,3)	

4.5 Hiepriksvoorlichting

Aan respondenten werd gevraagd een rapportcijfer te geven voor de voorlichting, die zij mondeling of schriftelijk over de hiepriks hadden ontvangen. Het gemiddelde rapportcijfer voor de verloskundige en de zorgverlener die de hiepriks afnam was significant lager in de fout positieve groep (tabel 7) en werd significant vaker als onvoldoende beoordeeld (tabel 8). Slechts 29% van de fout positieve groep tegenover 58% van de controle groep beoordeelde de voorlichting voldoende. In de fout positieve groep wilden ouders betere voorlichting ontvangen over fout positieve uitslagen en het vervolgonderzoek (50%) en in mindere mate over erfelijkheid en dragerschap (17%). Beide groepen wilden beter geïnformeerd worden over stofwisselingsziekten (20%) en de reden van opname in de hiepriks van die aandoeningen (15%). Bij onvoldoende informatie werden significant lagere rapportcijfers gegeven (tabel 9).

Tabel 7: Rapportcijfers voorlichting hiepriks: fout positieve (FP) en controle (CP) groep

Voorlichting	FP gem. ± SD (n)	CP gem. ± SD (n)	Verschil (95% CI)	P-waarde
Verloskundige	6,0 ± 2,2 (83)	6,7 ± 1,7 (98)	-0,70 (-1,29;-0,12)	0,019
RIVM brochure 'Hiepriks'	7,0 ± 1,6 (98)	7,4 ± 1,3 (113)	-0,41 (-0,80;-0,01)	0,46
RIVM website	7,2 ± 1,9 (41)	6,4 ± 2,0 (21)	0,86 (-0,21;1,93)	0,112
Bij afname hiepriks	6,4 ± 2,0 (109)	7,2 ± 1,4 (118)	-0,73 (-1,18;-0,29)	<0,001

Tabel 8: Bent u voldoende geïnformeerd over stofwisselingsziekten in de hiepriks? Fout positieve (FP) en controle (CP) groep

Voldoende geïnformeerd (meerdere antwoorden mogelijk)?	FP (n=137)	CP (n=157)	P-waarde
Ja, de informatie is goed, duidelijk en volledig	39 (28,5%)	91 (57,6%)	<0,001
Nee, ik had meer informatie willen hebben over waarom deze stofwisselingsziekten zijn toegevoegd aan de hiepriks	21 (15,3%)	23 (14,6%)	0,50
Nee, ik had meer informatie willen krijgen over deze ziekten	30 (21,9%)	31 (19,6%)	0,63
Nee, ik had meer informatie willen krijgen over erfelijkheid en dragerschap	23 (16,8%)	18 (11,4%)	0,18
Nee, ik had meer informatie willen krijgen over de mogelijkheid van een fout positieve uitslag en het vervolgonderzoek	69 (50,4%)	12 (7,6%)	<0,001
Nee, ik had eerder informatie willen krijgen	19 (13,9%)	20 (12,7 %)	0,76
Nee, ik vind dat ik teveel informatie heb gekregen	1 (0,7%)	1 (0,9%)	0,92

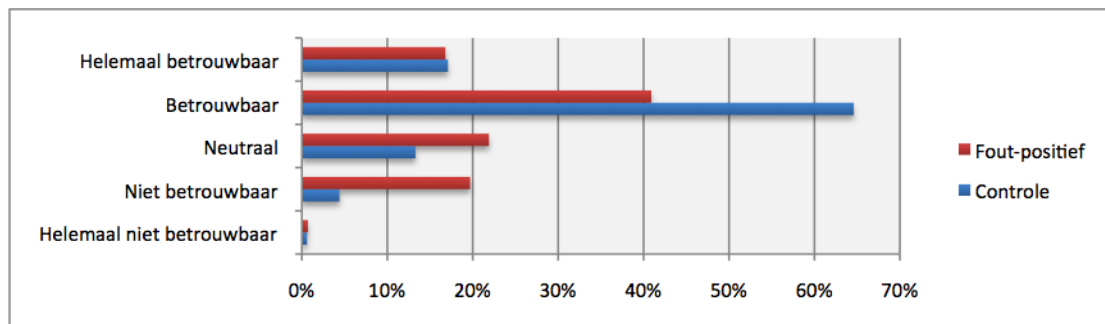
Tabel 9: Relatie voldoende informatie en rapportcijfers

Voorlichting	Onvoldoende informatie(n)	Voldoende informatie (n)	Verschil (95% CI)	P-waarde
Verloskundige	6,1 ± 2,1 (95)	6,8 ± 1,7 (86)	-0,75 (-1,31;-0,18)	0,01
RIVM brochure 'Hiepriks'	6,8 ± 1,6 (120)	7,7 ± 1,1 (92)	-0,94 (-1,3;-0,56)	<0,001
RIVM website	6,4 ± 2,2 (33)	7,6 ± 1,7 (29)	-1,19 (-2,18;-0,20)	0,19
Bij afname hiepriks	6,2 ± 1,8 (127)	7,5 ± 1,3 (101)	-1,25 (-1,67;-0,82)	<0,001

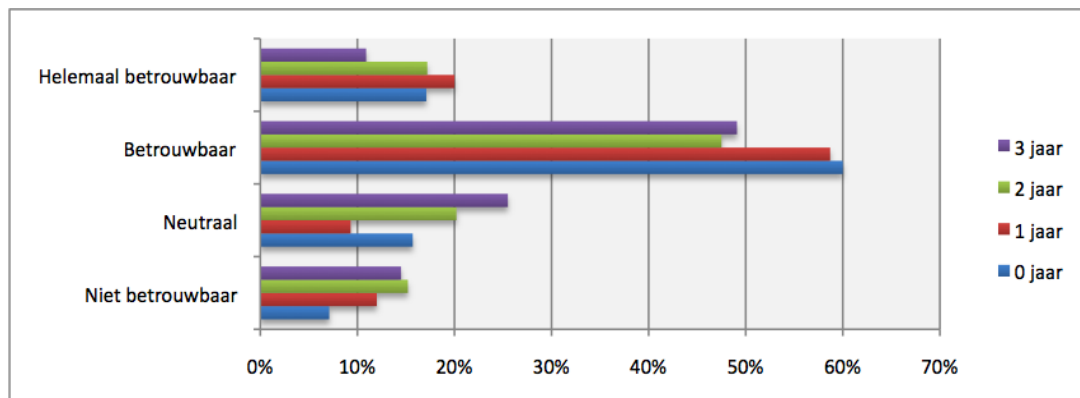
4.6 Betrouwbaarheid van de hiepriks

De mening over de betrouwbaarheid van de hiepriks was significant verschillend tussen fout positieve en controle groep ($p < 0,001$), waarbij ouders uit de fout positieve groep de hiepriks beduidend minder betrouwbaar vonden (fig.3). De leeftijd van het kind en de tevredenheid over de ontvangen informatie waren niet significant van invloed ($p = 0,261$ respectievelijk $p = 0,188$; fig.4 en fig.5). Leeftijd en geslacht

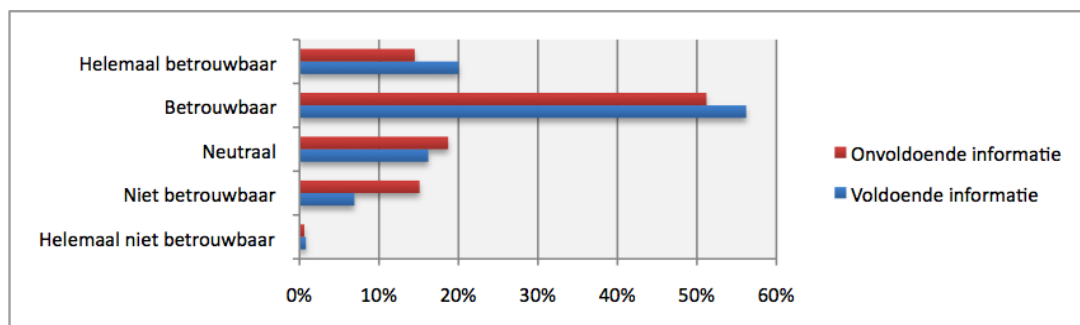
van de ouder, het aantal oudere kinderen in het gezin, het opleidingsniveau, het land van herkomst, het taalbegrip, de SES- en kennisscores hadden geen significant effect op de mening over de betrouwbaarheid van de hielprik tussen beide groepen (data niet weergegeven).



Figuur 3: Betrouwbaarheid hielprik in relatie tot uitslag: fout positieve (n=137) en controle groep (n=158) (% 'helemaal niet betrouwbaar-helemaal betrouwbaar').



Figuur 4: Betrouwbaarheid hielprik in relatie tot leeftijd kind: 0 jaar (n=67), 1 jaar (n=75), 2 jaar (n=99) en ≥3 jaar (n=54) (% 'niet betrouwbaar-helemaal betrouwbaar').



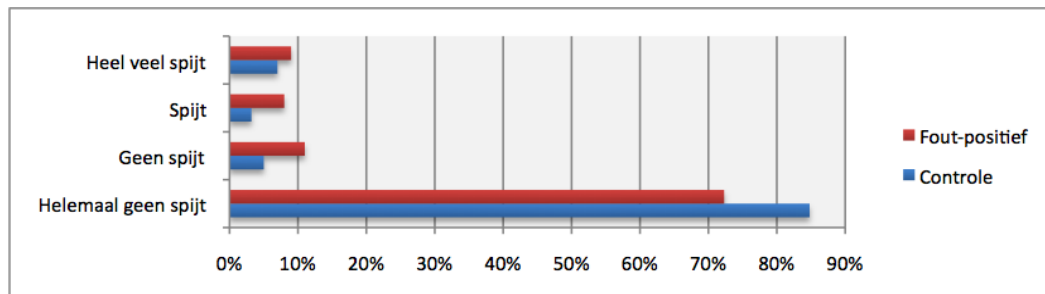
Figuur 5: Betrouwbaarheid hielprik in relatie tot informatie: onvoldoende of voldoende (% 'helemaal niet betrouwbaar-helemaal wel betrouwbaar').

4.7 Spijt over deelname hielprik

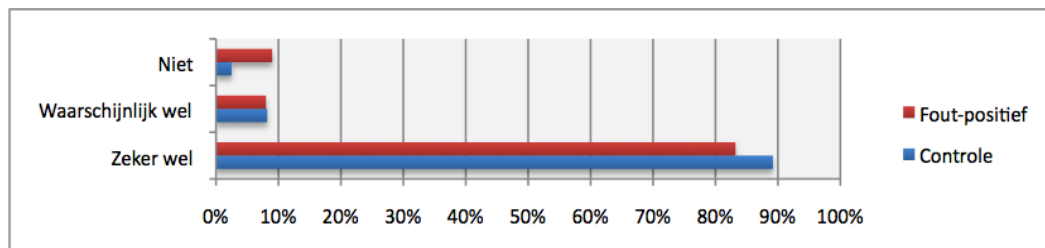
Ouders uit de FP hadden beduidend vaker spijt van deelname aan de hielprik ($p < 0,001$), maar dit leidde niet tot een significant minder aantal deelnemers aan de hielprik bij een eventuele volgende zwangerschap ($p = 0,07$) (fig.6 en fig.7; tabel 11).

De leeftijd van de ouder speelde echter wel een significante rol bij 'deelname aan de hielprik bij een eventuele volgende zwangerschap' (tabel 10). De leeftijd van ouders die spijt hadden van deelname was in de controle groep significant hoger dan in de fout positieve groep (tabel 11). De variabelen 'geslacht ouder', 'leeftijd kind', 'aantal kinderen', 'opleiding', 'land van herkomst', 'taalbegrip', 'SES-score',

‘kennisscore’ en ‘voorlichting’ hadden geen effect op het hebben van spijt van deelname aan de hielprik of op deelname aan de hielprik bij eventuele volgende zwangerschap (data niet weergegeven).



Figuur 6: Spijt deelname hielprik: fout positieve (n=137) en controle (n=158) groep. (% ‘helemaal geen spijt-heel veel spijt’).



Figuur 7: Deelname hielprik volgende zwangerschap: fout positieve (n=137) en controle (n=158) groep. (% ‘zeker wel - zeker niet’).

Tabel 10: Spijt van deelname aan de hielprik en deelname bij een eventuele volgende zwangerschap in relatie tot leeftijd ouder.

		Leeftijd ouder gem. ± SD (n)	P-waarde
Spijt deelname	Ja	34,6 ± 7,7 (28)	0,474
	Nee	33,5 ± 4,6 (264)	
Deelname volgende zwangerschap	Ja	33,5 ± 4,9 (271)	0,028
	Nee	35,9 ± 5,2 (21)	

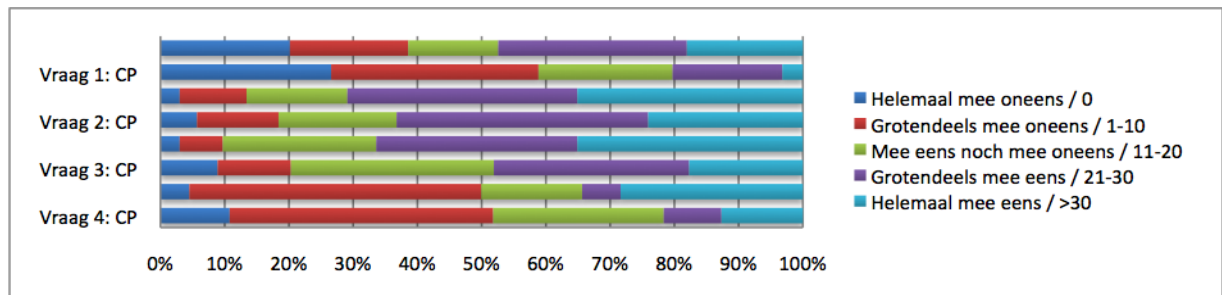
Tabel 11: Interactie spijt deelname en deelname volgende zwangerschap in relatie tot leeftijd ouder en uitslag hielprik (FP/CP)

		FP Leeftijd gem. ± SD (n)	CP Leeftijd gem. ± SD (n)	P-waarde FP/CP	P-waarde Ja/Nee	P-waarde FP/CP*Ja/Nee
Spijt deelname:	Ja	31,8 ± 5,7 (17)	38,9 ± 8,5 (11)	<0,001	0,056	0,001
	Nee	33,1 ± 4,3 (117)	33,9 ± 4,7 (147)			
Deelname volgende zwangerschap:	Ja	32,8 ± 4,3 (121)	34,0 ± 5,2 (150)	0,074	0,013	0,506
	Nee	34,9 ± 5,9 (13)	37,6 ± 3,7 (8)			

Aan ouders werd hun mening gevraagd over fout positieve uitslagen in de hielprik door middel van de volgende beweringen (fig.8):

1. Ik vind het een slechte zaak, dat bij de hielprik een afwijkende uitslag gevonden kan worden, terwijl later blijkt dat het kind de ziekte niet heeft (fout positieve uitslag).
2. Ik vind het een goede zaak, dat bij de hielprik gekozen is voor een testmethode waarmee zoveel mogelijk kinderen met een aandoening kunnen worden opgespoord, ook al worden daardoor meer fout positieve uitslagen gevonden.
3. Er moet in Nederland meer geld besteed worden aan onderzoek om fout positieve uitslagen van de hielprik te voorkomen.
4. Ik vind dat het volgende aantal fout positieve uitslagen opweegt tegen het vinden van één kind, dat daadwerkelijk de stofwisselingsziekte heeft en opgespoord kan worden met de hielprik: 1= 0; 2=1-10; 3=11-20; 4=21-30; 5=> 30.

Beweringen 1, 3 en 4 werden door beide groepen significant anders beantwoord. De fout positieve groep vond het vaker een slechte zaak, dat de hielprik fout positieve uitslagen geeft ($p=0,023$) en vond dat in Nederland meer geld uitgegeven moet worden naar onderzoek om fout positieve uitslagen te voorkomen ($p=0,003$). Tegelijkertijd woog voor hen het opsporen van één kind met een terecht positieve uitslag zwaarder dan het aantal fout positieve uitslagen ($p=0,001$). Hoe meer respondenten het eens waren met vraag 2 (zoveel mogelijk terecht positieve kinderen opsporen), hoe hoger het aantal fout positieve uitslagen, dat zij daar tegen vonden opwegen ($p=0,002$).



Figuur 8. Mening ouders over fout positieve uitslag hielprik: fout positieve ($n=134$) en controle groep ($n=157$)(% "helemaal mee oneens-helemaal mee eens" / '0 - >30').

Ouders die het een slechte zaak vonden, dat fout positieve uitslagen in de hielprik worden gevonden, hadden gemiddeld een lagere kennisscore dan ouders die aangaven het daarmee oneens te zijn (tabel 12). Er werd geen verband aangetoond tussen deze uitspraken en overige parameters.

Tabel 12: Gemiddelde kennisscores (schaal 1-10) in relatie tot uitspraken fout positieve uitslagen.

	Beoordeling uitspraken (n)	Kennisscore gem. (95% CI)	P-waarde
<i>Ik vind het een slechte zaak dat bij de hielprik fout positieve uitslagen voorkomen:</i>	Oneens (162)	7,8 (7,6;8,1)	0,05
	Neutraal (58)	7,7 (7,3;8,2)	
	Eens (72)	7,3 (6,9;7,7)	
<i>Ik vind het een goede zaak dat bij de hielprik zoveel mogelijk terecht positieve uitslagen worden opgespoord:</i>	Oneens (47)	7,2 (6,6;7,8)	0,06
	Neutraal (50)	7,6 (7,1;8,0)	
	Eens (195)	7,8 (7,6;8,1)	
<i>Er moet in Nederland meer geld besteed worden om fout positieve uitslagen te voorkomen:</i>	Oneens (45)	7,5 (6,9;8,1)	0,70
	Neutraal (82)	7,7 (7,4;8,1)	
	Eens (165)	7,7 (7,4;7,9)	
<i>Ik vind dat het volgende aantal fout positieve uitslagen opweegt tegen één terecht positieve uitslag:</i>	0-10 (149)	7,5 (7,2;7,8)	0,06
	10-20 (63)	8,1 (7,7;8,5)	
	>20 (80)	7,6 (7,2;7,9)	

4.8 Gezondheidsproblemen

Aan ouders werd gevraagd hoe zij de gezondheid van hun kind beoordeelden. Er werd geen verband gevonden tussen de aangegeven gezondheidsbeleving van het kind en een fout positieve of normale hielprik uitslag. Evenmin meldden respondenten uit de fout positieve groep vaker met hun kind naar de huisarts te gaan of meer bezorgd te zijn over de gezondheid van hun kind (tabel 13). Dezelfde uitkomsten werden gezien als ouders gevraagd werd naar hun gevoelens van angst en stress en naar het zichzelf in staat achten belangrijke keuzen voor henzelf of hun kind te maken (tabel 14).

Tabel 13: TAPQoL vragen (schaal: 1=nooit; 3=vaak) en algemene gezondheid kind in relatie tot uitslag hielprik.

TapQoL vragen	Fout positief (n=137) Gemiddeld ± SD	Normaal (n=158) Gemiddeld ± SD	P-waarde
Braken	1,42 ± 0,56	1,49 ± 0,61	0,57
Maag- of buikpijn	1,45 ± 0,57	1,47 ± 0,62	0,54
Luchtwegproblemen	1,31 ± 0,54	1,24 ± 0,47	0,33
Huidproblemen	1,48 ± 0,57	1,46 ± 0,56	0,95
Koorts	1,80 ± 0,48	1,79 ± 0,45	0,91
Infecties	1,36 ± 0,53	1,41 ± 0,55	0,59
Spugen	1,36 ± 0,58	1,38 ± 0,61	0,79
Slechte eetlust	1,54 ± 0,61	1,49 ± 0,60	0,80
Onrustig slapen/'s nachts huilen	1,77 ± 0,63	1,73 ± 0,56	0,21
Blij/gelukkig	2,99 ± 0,17	2,98 ± 0,14	0,38
Opstandig	1,74 ± 0,53	1,70 ± 0,48	0,95
Algemene gezondheidsvragen			
Kind vaker ziek dan anderen [§]	1,66 ± 0,64	1,60 ± 0,59	0,38
Huisartsbezoeken kind [†]	2,91 ± 0,92	2,85 ± 1,0	0,66
Bezorgd over gezondheid kind [‡]	1,65 ± 0,98	1,63 ± 0,82	0,87

[§]. schaal: 1=minder vaak; 3=vaker

[†]. schaal: 1= helemaal niet; 4=>4 keer

[‡]. schaal: 1=helemaal niet bezorgd; 4=heel erg bezorgd

Tabel 14: HADS vragen en autonomie ouder (schaal: 1=meestal; 4=helemaal niet) in relatie tot uitslag hielprik.

HADS en autonomie	Fout positief (n=137) Gemiddeld ± SD	Normaal (n=158) Gemiddeld ± SD	P-waarde
Ik voel mij ontspannen	1,85 ± 0,63	1,83 ± 0,58	0,98
Ik kan rustig zitten en ontspannen	1,93 ± 0,84	1,89 ± 0,76	0,10
Ik maak mij vaak ongerust	1,74 ± 0,64	1,77 ± 0,68	0,78
Ik voel mij opgewekt	1,47 ± 0,63	1,42 ± 0,60	0,76
Ik ben in staat keuzen te maken	1,15 ± 0,36	1,13 ± 0,35	0,51

Alleenstaande ouders maakten zich vaker ongerust en waren minder opgewekt dan samenwonende of gehuwde ouders ($p=0,015$). Lager opgeleiden meldden dat hun kind vaker ziek was ten opzichte van andere kinderen ($p=0,027$). Moeders gaven significant vaker aan dat hun kind koorts of een infectie heeft ten opzichte van vaders ($p=0,001$ en $p=0,006$).

4.9 Beoordeling rol huisarts

We vroegen ouders naar hun mening over de manier waarop de huisarts hen informeerde, over de kennis van de huisarts en de tijd die de huisarts nam om eventuele vragen te beantwoorden. Eveneens vroegen wij aan de ouders hoeveel tijd er tussen de komst van de huisarts zat en het uiteindelijke onderzoek in het ziekenhuis en of zij verdere informatie of ondersteuning hadden gezocht bij mensen in hun omgeving. Daarna werd hen gevraagd, op een schaal van 1-5, aan te geven hoe groot hun gevoelens van angst, ongerustheid en onzekerheid waren na het bericht van de huisarts. Deze data werden samengevoegd tot één angstscore met een schaal van 1-5 (1=helemaal niet; 5=heel erg) (Cronbach's $\alpha=0,78$). Ouders hadden vaak het idee, dat de huisarts weinig of onvoldoende kennis had van de stofwisselingsziekte (64%) en waren niet altijd tevreden over de manier waarop de huisarts de informatie had gegeven (33%). Over het algemeen nam de huisarts wel voldoende tijd om vragen te beantwoorden (87%) (fig.9). Wanneer ouders het idee hadden dat de huisarts onvoldoende kennis had van de stofwisselingsziekte, zochten zij vaker informatie via websites op het internet of deden navraag bij anderen, vooral indien zij ontevreden waren over de manier waarop de huisarts hen had geïnformeerd. Bij 'Anders' werd schriftelijke informatie via de huisarts (3x) en informatie via de kinderarts in het ziekenhuis (8x) ingevuld (fig.10).

Van de respondenten gaf 13% aan vooraf niet te weten, dat hun kind op een aantal zeldzame stofwisselingsziekten gescreend zou worden. De meeste respondenten waren tevreden met de tijdsduur tussen het moment van de uitslag van de hielprik en het vervolgonderzoek in het ziekenhuis; 10% vond de tijdsduur te lang en 12% te kort. De meeste kinderen (87%) werden binnen 24 uur verder onderzocht,

de andere kinderen werden na één dag gezien. Van deze laatste groep geven ouders vaker aan de tijdsduur te lang te vinden.

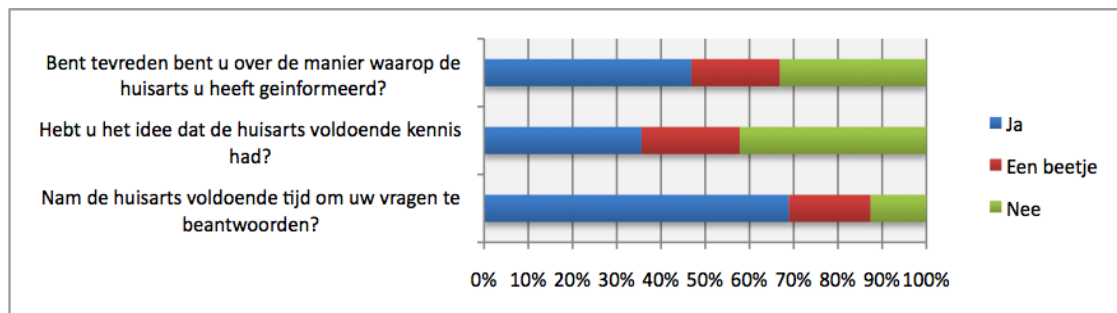
De angstscore was hoog na het eerste bericht van de huisarts ($4,7 \pm 0,6$); 71% van de ouders had een maximale score (tabel 15). Ouders met een hoge angstscore zochten significant vaker contact met hun omgeving en hadden vaker het idee dat de huisarts onvoldoende kennis had (tabel 16). In figuur 11 staan de afzonderlijke gevoelens van ouders weergegeven. Een verband tussen leeftijd en geslacht ouder, burgerlijke staat, aantal kinderen, opleiding, land van herkomst, taalbegrip, kennis- en SES-score en de beoordeling van de voorlichting en de hiepriek door ouders werd niet aangetoond (data niet weergegeven).

Tabel 15: Angstscore na melding positieve hiepriek door huisarts (schaal 1-5)

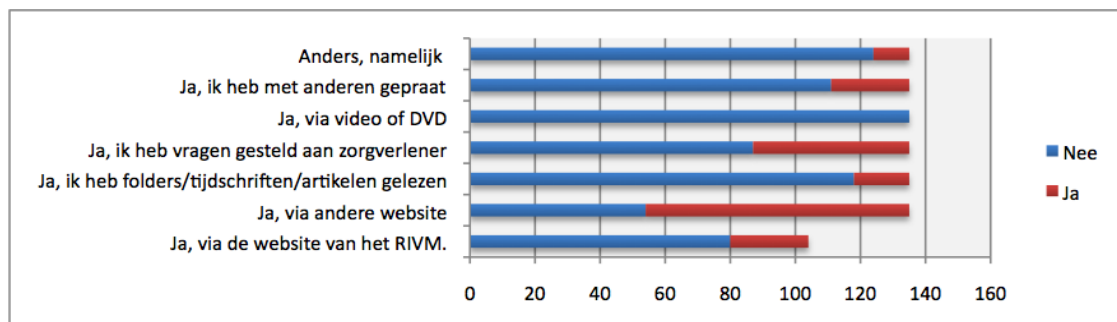
Angstscore	n (%)
2	1 (1)
3	6 (4)
4	32 (24)
5	96 (71)

Tabel 16: Gemiddelde angstscores (schaal 1-5) in relatie tot kennis huisarts en zoeken van steun in omgeving na positieve hiepriek uitslag

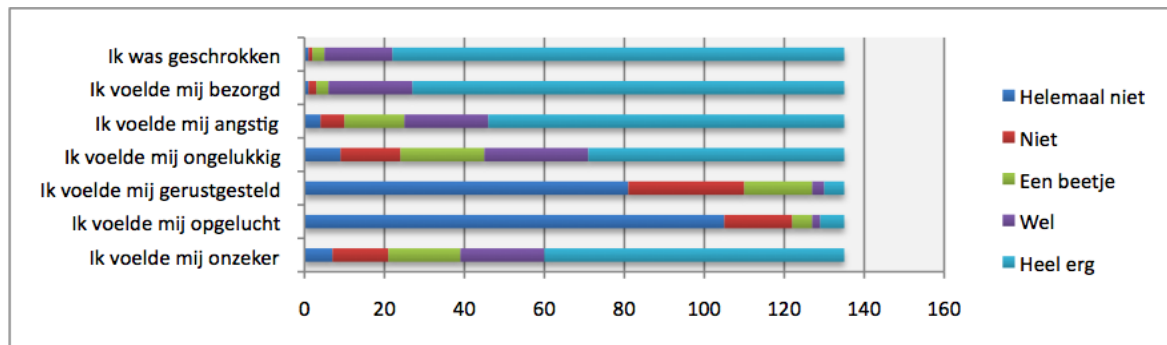
Uitspraken (n)	n (%)	Angstscore Gemiddeld ± SD	P-waarde
<i>Hebt u het idee dat de huisarts voldoende kennis had over de aandoening?</i>			
Ja	48	4,6 ± 0,68	0,03
Een beetje	30	4,4 ± 0,72	
Nee	57	4,8 ± 0,37	
<i>Hebt u, na de uitslag van de huisarts, hierover gepraat met uw omgeving?</i>			
Helemaal niet	7	4,3 ± 0,76	0,02
Heel soms	4	4,5 ± 0,60	
Af en toe	32	4,4 ± 0,62	
Vaak	51	4,7 ± 0,65	
Heel vaak	41	4,9 ± 0,40	



Figuur 9. Mening ouders over houding en kennis van huisarts (n=135).



Figuur 10. Hebt u na de eerste uitslag van de hiepriek nog naar verdere informatie over de stofwisselingsziekte gezocht? (n=135)



Figuur 11 . Gevoelens van ouders na positieve hielprikuitslag door huisarts (n=135).

4.10 Beoordeling rol kinderarts

We vroegen ouders naar hun mening over de informatie en begeleiding gegeven door de kinderarts metabole ziekten tijdens en na het vervolgonderzoek en de tijdsduur van de uitslag van het vervolgonderzoek. Daarna werd hen gevraagd op een schaal van 1-5 (1= helemaal niet; 5=heel erg) aan te geven hoe groot hun gevoelens van angst, ongerustheid en onzekerheid waren na de opvang in het ziekenhuis. Deze data werden samengevoegd tot één angstscores (Cronbach's alfa=0,91).

De meeste ouders waren tevreden met de informatie van de kinderarts en de begeleiding in het ziekenhuis (78% respectievelijk 70%), wat ook tot uiting kwam in de gevoelens van ouders na het gesprek met de kinderarts (tabel 17). Ouders waren veel minder tevreden over de begeleiding na het vervolgonderzoek. De tijdsduur tussen vervolgonderzoek en de volledige uitslag van het vervolgonderzoek varieerde van < 1 dag (31%) tot > 3 dagen (17%). 30% van de ouders vond de tijd tussen het vervolgonderzoek en de uitslag te lang.

De angstscores (schaal 1-5) was beduidend lager dan na het eerste bericht van de huisarts (gemiddeld=2,4 ± 1,1); slechts 7% van de ouders had een maximale score. Ouders met een lagere kennisscore hadden hogere angstscores (gemiddeld 2,8 bij kennisscore <6 versus gemiddeld 2,3 bij kennisscore ≥6; p=0,06)(tabel 18).

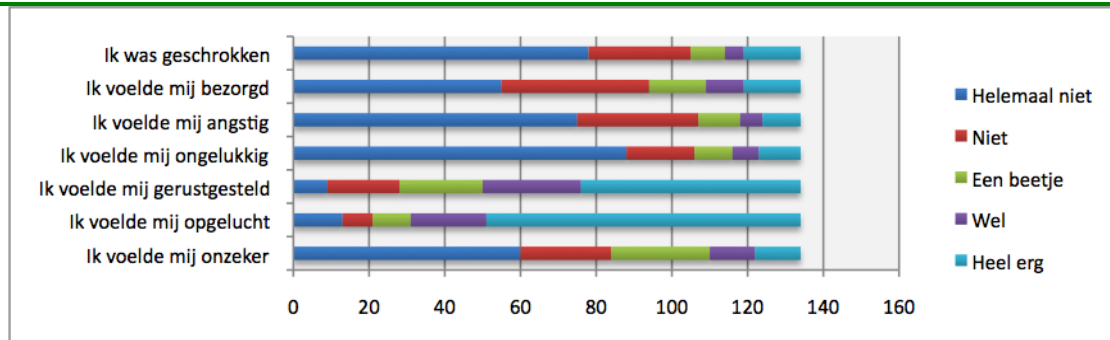
Leeftijd en geslacht ouder, burgerlijke staat, aantal kinderen, opleiding, land van herkomst, taalbegrip, en SES-score hebben geen relatie met de beoordeling door ouders (data niet weergegeven).

Tabel 17: Tevredenheid ouders na melding over behandeling door kinderarts

	n (%)	Angstscore gemiddeld ± SD	P-waarde
<i>Hoe tevreden bent u met de informatie die de kinderarts u gegeven heeft?</i>			
Heel erg ontevreden	14 (10)	2,1 ± 1,2	0,74
Ontevreden	5 (4)	2,2 ± 1,1	
Niet tevreden, niet ontevreden	10 (8)	2,0 ± 1,0	
Tevreden	43 (32)	2,1 ± 1,1	0,97
Heel erg tevreden	62 ((46)	1,9 ± 1,0	
<i>Hoe tevreden bent u met de begeleiding tijdens het vervolgonderzoek?</i>			
Heel erg ontevreden	24 (18)	2,1 ± 1,0	0,97
Ontevreden	9 (7)	2,1 ± 1,2	
Niet tevreden, niet ontevreden	7 (5)	2,1 ± 1,2	
Tevreden	39 (29)	2,0 ± 1,0	0,71
Heel erg tevreden	55 (41)	1,9 ± 1,1	
<i>Hoe tevreden bent u met de begeleiding na het vervolgonderzoek?</i>			
Heel erg ontevreden	7 (5)	2,3 ± 1,3	0,71
Ontevreden	17 (13)	2,0 ± 0,7	
Niet tevreden, niet ontevreden	39 (29)	1,8 ± 0,8	
Tevreden	45 (34)	2,1 ± 1,2	0,71
Heel erg tevreden	26 (19)	2,0 ± 1,4	

Tabel 18: Gemiddelde angstscores (schaal 1-5) in relatie tot kennisscore (onvoldoende<6)

Kennisscore	Angstscore gemiddeld $\pm$ SD	P-waarde
Onvoldoende (n=22)	2,5 $\pm$ 1,4	0,012
Voldoende (n=112)	1,9 $\pm$ 1,0	

**Figuur 12 .** Gevoelens van ouders na bezoek kinderarts (n=135).

4.11 Galactosemie

Het aantal kinderen met een fout positieve uitslag voor galactosemie was het grootst (tabel 2), mede doordat de gehanteerde testmethode in de eerste drie maanden na introductie onvoldoende sensitief bleek te zijn. Na aanpassing van de methode, daalde het aantal fout positieve uitslagen aanzienlijk. Omdat ouders van deze kinderen in de landelijke pers hadden kunnen lezen, dat de testmethode onvoldoende sensitief was en daarmee mogelijk een negatievere houding ten aanzien van de hielprik zouden kunnen hebben ontwikkeld, werden hun uitkomsten van de vragenlijst vergeleken met de uitkomsten van andere ouders uit de fout positieve groep. Noch de houding ten aanzien van de hielprik, noch de stress- en angstbeleving verschilden tussen beide groepen.

5. Conclusies

Het is controversieel in welke mate een fout positieve uitslag van de hielprik gevoelens van angst en/of stress bij ouders en een verstoorde ouder-kind relatie veroorzaakt. In de literatuur wordt hierover wisselend gerapporteerd, waarbij het onduidelijk is wat het effect is van de verschillende gehanteerde testmethoden op de uitkomsten. In onze studie konden wij geen verschil aantonen in aan angst- en stress- gerelateerde klachten en symptomen bij ouders uit de fout positieve groep ten opzichte van de controle groep, of in de gezondheidsbeleving en het gedrag van het kind. De leeftijd van het kind ten tijde van het invullen van de vragenlijst en het aantal oudere kinderen in het gezin waren hierop eveneens niet van invloed.

Hoewel het merendeel van de ouders uit de fout positieve groep ontevreden was over de informatie verstrekking door de zorgverleners, was hun algemene kennis over de hielprik voldoende. Wat hierin de rol van het internet is geweest is niet onderzocht. Enkele ouders gaven aan geen informatie ontvangen te hebben, aangezien hun kind in de eerste weken na introductie van het uitgebreide programma werd geboren. Andere merkten op, dat zij pas de informatie zijn gaan lezen nadat bij hun kind een positieve hielprikuitslag werd gevonden. Over het geheel genomen wensten ouders meer informatie over fout positieve uitslagen en het vervolgonderzoek onderzoek bij een positieve test uitslag, ondanks het feit dat hierover informatie is opgenomen in de hielprikfolder.

Het publieke vertrouwen in een screeningsprogramma neemt vaak af na fout positieve uitkomsten (Petticrew, Sowden et al. 2000). Ook in onze studie hadden de ouders uit de fout positieve groep significant minder vertrouwen in het hielprik programma dan de ouders uit de controle groep. Desondanks gaven de ouders uit de fout positieve groep aan voorstander te zijn van het opsporen van zoveel mogelijk terecht positieve kinderen in de hielprik screening, zelfs als dat ten koste gaat van het aantal fout positieve uitkomsten. Meer dan 90% van de ouders uit de fout positieve groep zou, bij een eventuele volgende zwangerschap, weer deelnemen aan het hielprikprogramma. Alleen ouders in de hoogste leeftijdsgroep waren meer sceptisch ten aanzien van deelname bij een eventuele volgende zwangerschap.

Het aantal respondenten in beide groepen was lager dan verwacht, vooral in de controle groep. Ouders gaven als reden dat de hielprik te lang geleden was, de vragen te moeilijk waren of de vragenlijst te lang was of dat het onderzoek nare herinneringen bij hen opriep. In beide onderzoeksgroepen waren mensen van allochtone afkomst en met laag opleidingsniveau ondervertegenwoordigd. Wij realiseren ons dat hiermee de representatie van deze groepen in het onderzoek en het generaliseren van de uitkomsten beperkt wordt. Omdat de karakteristieken van beide onderzoeksgroepen vergelijkbaar waren, hebben deze tekortkomingen van de samenstelling van de onderzoeksgroepen waarschijnlijk geen effect gehad op de resultaten. Sterker, gezien de ondervertegenwoordiging in deze studie van moeilijk voor informatie bereikbare groepen (ouders van allochtone afkomst en ouders met een laag opleidingsniveau), is het waarschijnlijk dat de problemen binnen deze groepen door de uitkomsten onderschat worden. Daarnaast komen onze resultaten overeen met de uitkomsten van een pilotstudie naar taaislijmziekte (CF) in de hielprik.

Gezien het onderwerp van de studie (zwangerschap en neonatale screening) was ook het aantal vaders in de studie aanzienlijk lager dan het aantal moeders. De algemene kennis van vaders was daarnaast significant lager dan van moeders. Meer voorlichting over de hielprik, specifiek gericht op vaders, kan hierin wellicht verbetering brengen. Kennis, de verantwoordelijkheid voor het maken van keuzen en de zorgen kunnen daarmee door beide ouders gedeeld en beter gedragen worden.

Ongeacht de verschillen in resultaten met betrekking tot aanhoudende angst en stress gevoelens bij ouders na een fout positieve hielprik, wordt de melding van een positieve uitslag als zeer bedreigend en stressvol door ouders wordt ervaren. Een gebrek aan informatie en miscommunicatie tussen ouders en zorgverleners zijn factoren, die een negatieve invloed hebben op de duur en de ernst van door ouders ervaren gevoelens van angst en stress (Sorenson 1984, Tluczek 1991, Waisbren 2003). Onze resultaten onderschrijven dit.

De angstscores waren hoog na het bezoek van de huisarts. De angstscore was significant hoger bij ouders, die het gevoel hadden dat de huisarts onvoldoende op de hoogte was van de hieprijs uitslag en het vervolgonderzoek. De angstscores waren aanzienlijk lager nadat ouders bij de kinderarts metabole ziekten waren geweest, waarmee het belang van goede informatie en expertise wordt benadrukt.

Een verwaarloosd onderwerp is de zorg die aan ouders gegeven wordt, nadat een fout positieve uitslag is bevestigd. Ouders waren hierover vaak ontevreden en de helft van de ouders gaf aan onzeker te zijn over de uitkomsten en nog vragen te hebben. In 1986 stelde Tymstra (Tymstra 1986) dit reeds aan de orde en adviseerde een afrondingsgesprek met de behandelende specialist aan het programma toe te voegen. Dit voorstel blijkt nog steeds actueel.

6. Aanbevelingen

1. Het dient aanbeveling dat de verloskundige informatie over de hielprik mondeling met ouders bespreekt. Bij een vervolgspraak is het van belang te verifiëren of ouders de informatie hebben begrepen en of er nog vragen zijn. Goede voorlichting kost tijd en hiervoor zal geld beschikbaar gesteld moeten worden.
2. Bij afname van de hielprik zal opnieuw met ouders besproken moeten worden wat in de informatiefolder wordt vermeld, wat de procedure is en de gevolgen van een positieve uitslag.
3. Extra aandacht moet gegeven worden aan de informatieverstrekking aan ouders met een lage opleiding of van niet- Westerse afkomst. Vaders dienen eveneens vooraf meer betrokken te worden bij de hielprik.
4. Een positieve hielprik uitslag heeft een grote impact op ouders en leidt tot veel angst en stress gevoelens. De zorgverlener moet bij voorkeur ouders mondeling informeren en voldoende kennis hebben over de ziekte en het vervolgonderzoek om extra angst en stress bij ouders te kunnen voorkomen. In de praktijk blijkt dat veel ouders het gevoel hebben dat de huisarts te weinig kennis heeft. Het dient aanbeveling dat de huisarts vooraf telefonisch overlegt met de specialist stofwisselingsziekten in het centrum waar het kind naar verwezen wordt.
5. Training en deskundigheidsbevordering van deze zorgverleners is een continu proces en van groot belang gezien de huidige beoordeling van de voorlichting door ouders van kinderen met een fout positieve uitslag. Het is de vraag of dergelijk complexe informatie door niet-deskundigen gegeven moet worden.
6. Gezien de ontevredenheid over de begeleiding door de kinderarts na een fout positieve uitslag, wordt geadviseerd bij het gesprek over de uitkomst van het vervolgonderzoek een afspraak voor een nagesprek met ouders te maken.
7. Bij verdere uitbreiding van de hielprik is het van belang eerst een pilotstudie te verrichten en de uitkomsten van een dergelijke pilotstudie voor te leggen aan een panel, bestaande uit alle betrokken deskundigen, zorgverleners en ouders, alvorens nieuwe stofwisselingsziekten toe te voegen.

7. Referenties

- Arnold, G. L., D. D. Koeberl, et al. (2008). *A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency*. Molecular Genetics and Metabolism 93(4): 363-370.
- Beucher, J., E. Leray, et al. (2010). *Psychological effects of false-positive results in cystic fibrosis newborn screening: a two-year follow-up*. J Pediatr 156(5): 771-776, 776 e771.
- Bodegard, G., K. Fyro, et al. (1983) *Psychological reactions in 102 families with a newborn who has a falsely positive screening test for congenital hypothyroidism*. Acta Paediatr Scand Suppl 304: 1-21
- Clemens, C.J., S.A. Davis et al. (2000) *The False-Positive in Universal Newborn Hearing Screening*. Pediatrics 106(1): e7
- Derks, T., T. Boer, et al. (2008). *Neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in The Netherlands: The importance of enzyme analysis to ascertain true MCAD deficiency*. Journal of Inherited Metabolic Disease 31(1): 88-96.
- Detmar, S., E. Hosli, et al. (2007). *Information and informed consent for neonatal screening: opinions and preferences of parents*. Birth 34(3): 238-244.
- El-Hattab, A.W., Li F.Y., et al. (2010) *Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening: Clinical, biochemical and molecular aspects*. Genetics in Medicine, Vol 12(1):19-24.
- Fekkes, M., N.C. Theunissen, et al.(2000) *Development and psychometric evaluation of the TAPQOL: a health-related quality of life instrument for 1-5-year-old children*. Qual Life Res 9(8): 961-72.
- Fyro, K. and G. Bodegard (1987). *Four-year follow-up of psychological reactions to false positive screening tests for congenital hypothyroidism*. Acta Paediatr Scand 76(1): 107-114.
- Gezondheidsraad. *Neonatale Screening*. Publicatie no. 2005/11. Den Haag, Nederland, 2005.
- Gurian, E. A., D. D. Kinnamon, et al. (2006). *Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result*. Pediatrics 117(6): 1915-1921.
- Helton, J. L., R. J. Harmon, et al. (1991). *Parental attitudes toward newborn screening for cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol Suppl 7: 23-28.
- Hewlett, J. and S. E. Waisbren (2006). *A review of the psychosocial effects of false-positive results on parents and current communication practices in newborn screening*. J Inherit Metab Dis 29(5): 677-682.
- Koeberl, D. D., D. S. Millington, et al. (2003). *Evaluation of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening*. Journal of Inherited Metabolic Disease 26(1): 25-35.
- Lee, N.C., N.L.S. Tang, et al. (2010) *Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening*. Molecular Genetics and Metabolism 100(1): 46-50
- Lipstein, E. A., J. M. Perrin, et al. (2009). *Impact of false-positive newborn metabolic screening results on early health care utilization*. Genet Med 11(10): 716-721.
- Moran, J., K. Quirk, et al. (2007). *Newborn screening for CF in a regional paediatric centre: the psychosocial effects of false-positive IRT results on parents*. J Cyst Fibros 6(3): 250-254.
- Norrgard KJ, Pomponio RJ, et al. (1999) *Mutations causing profound biotinidase deficiency in children ascertained by newborn screening in the United States occur at different frequencies than in symptomatic children*. Pediatr Res. Jul;46(1):20-27.
- Pennings, J.M., Tijmstra T.J., et al. (2007). *Schrik, maar ook begrip: Reacties van ouders op fout-positieve uitslag na neonatale screening*. Medisch Contact 12 januari;62 nr. 2:58-60.

Petticrew, M.P., A.J. Sowden, et al. (2000) *False-negative results in screening programmes: systematic review of impact and implications*. Health Technology Assessment 4(5): 1-57.

Rothenberg, M. B. and E. M. Sills (1968). *Iatrogenesis: the PKU anxiety syndrome*. J Am Acad Child Psychiatry 7(4): 689-692.

Schimmenti, L.A., E.A. Crombez, et al. (2007) *Expanded newborn screening identifies maternal primary carnitine deficiency*. Mol Genet Metab;90:441-445.

Schulze, A., M. Lindner, et al. (2003). *Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry: Results, Outcome, and Implications*. Pediatrics 111(6): 1399-1406.

Sorenson, J.R., H.L. Levi, et al. (1984) *Parental response to repeat testing of infants with 'false-positive' results in a newborn screening program*. Pediatrics 73(2): 183-187.

Sperk A, Mueller M, Spiekerkoetter U. (2010). *Outcome in six patients with mitochondrial trifunctional protein disorders identified by newborn screening*. Mol Genet Metab 101:205-207.

Stuart, A., M. Moretz, et al. (2000) *An Investigation of Maternal Stress After Neonatal Hearing Screening*. Am J Audiol 9(2): 135-141

ten Hoedt, A., A. van Kempen, et al. (2007). *High incidence of hypermethioninaemia in a single neonatal intensive care unit detected by a newly introduced neonatal screening programme*. Journal of Inherited Metabolic Disease 30(6): 978-978.

Tluczek, A., E. H. Mischler, et al. (1991). *Psychological impact of false-positive results when screening for cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol Suppl 7: 29-37.

Tluczek, A., R. L. Kosciak, et al. (2005). *Psychosocial risk associated with newborn screening for cystic fibrosis: parents' experience while awaiting the sweat-test appointment*. Pediatrics 115(6): 1692-1703.

TNO-rapport, TNO/CH 2011.005, Februari 2011.

Tymstra, T. (1986). *False positive results in screening tests: experiences of parents of children screened for congenital hypothyroidism*. Fam Pract 3(2): 92-96.

van der Ploeg, C. P., C. I. Lanting, et al. (2008). *Examination of long-lasting parental concern after false-positive results of neonatal hearing screening*. Arch Dis Child 93(6): 508-511.

Van der Pal, S., Detmar S. (2008) *Evaluatie hielprik voorlichting 2008*. TNO-rapport KvL/P&Z 2008.15.

Vernooij-van Langen, A.M., J.E. Dankert-Roelse, et al. (2009) *Eindrapport CHOPIN studie*, Bilthoven

Vijay, S., A. Patterson, et al. (2006) *Carnitine transporter defect: diagnosis in symptomatic adult woman following analyses of acylcarnitines in their newborn infant*. J Inher Metab Dis;29:627-630.

Visser G, van Spronsen FJ, et al. (2009) *Uitgebreide neonatale hielprikscreening op stofwisselingsziekten in Nederland*. Ned Tijdschr Geneesk.; 153:B360.

Waisbren, S. E., S. Albers, et al. (2003). *Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress*. JAMA 290(19): 2564-2572.

Wilcken, B., V. Wiley, et al. (2003). *Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry*. N Engl J Med 348(23): 2304-2312.

Wilcken, B., V. Wiley, et al. (2001). *Carnitine transporter defect diagnosed by newborn screening with electrospray tandem mass spectrometry*. The Journal of pediatrics 138(4): 581-584.

Wilson, J.M.G., G. Jungner (1968) *Principles of Screening for Disease*. Geneva: World Health Organization.

Wolf B. (2002) *Children with profound biotinidase deficiency should be treated with biotin regardless of their residual enzyme activity or genotype*. Eur J Pediatr 161:167-168.

Zigmond, A.S., Snaith R.P. (1983) *The Hospital Anxiety and Depression Scale*. Acta Psychiatr Scand 67(6):361-70.

BIJLAGE 1: Vragenlijst onderzoek fout positieve uitslag hielprik

Vragenlijst onderzoek fout positieve uitslag hielprik en controles

Hieronder ziet u een aantal uitspraken over de hielprik bij pasgeborenen.
Kunt u van de volgende uitspraken aankruisen of ze 'waar' of 'niet waar' zijn?
Als u het antwoord niet weet, dan kunt u 'weet niet' aankruisen.

	Waar 1	Niet waar 2	Weet niet 3
1. Tijdige opsporing en vroege behandeling van stofwisselingsziekten kunnen helpen om ernstige ziekteverschijnselen te voorkomen of te verminderen.	☐	☐	☐
2. De kans dat een kind een stofwisselingsziekte heeft is kleiner dan 1%	☐	☐	☐
3. Deelname aan de hielprik is verplicht voor elke pasgeboren baby.	☐	☐	☐
4. Bij de hielprik worden alle erfelijke ziekten onderzocht.	☐	☐	☐
5. Alle baby's met een afwijkende uitslag van de hielprik hebben daadwerkelijk die ziekte.	☐	☐	☐
6. Iemand die gezond is kan drager zijn van een stofwisselingsziekte.	☐	☐	☐
7. U ontvangt OOK bericht als de uitslag van de hielprik GOED is.	☐	☐	☐
8. Mijn kind heeft een stofwisselingsziekte.	☐	☐	☐

Wij willen nu graag uw mening weten over de uitgebreide hielprik.
Kunt u bij de volgende vragen het hokje aankruisen dat het meest overeenkomt met uw antwoord?

9. Hoe groot schat u de kans in dat uw kind een stofwisselingsziekte heeft?

	1	2	3	4	5	
Kans is niet aanwezig	☐	☐	☐	☐	☐	Kans is zeer groot

10. Hoe betrouwbaar denkt u dat de hielprik is?

	1	2	3	4	5	
Niet betrouwbaar	☐	☐	☐	☐	☐	Wel betrouwbaar

11. Hebt u spijt van uw deelname aan de hielprik?

	1	2	3	4	5	
Veel spijt	☐	☐	☐	☐	☐	Geen spijt

12. Zou u bij een eventuele volgende zwangerschap weer meedoen aan de hielprik?

	1	2	3	4	5	
Zeker niet	☐	☐	☐	☐	☐	Zeker wel

13. Bent u vooraf voldoende geïnformeerd over de stofwisselingsziekten in de hielprik?
(meerdere antwoorden mogelijk)

1. ☐ Ja, de informatie was goed, duidelijk en volledig.
2. ☐ Nee, ik had meer informatie willen hebben over waarom er naar deze stofwisselingsziekten wordt gezocht in.
3. ☐ Nee, ik had meer informatie willen hebben over wat de stofwisselingsziekten precies inhouden.
4. ☐ Nee, ik had meer informatie willen hebben over dragerschap / erfelijkheid van stofwisselingsziekten
5. ☐ Ik had meer informatie willen hebben over de mogelijkheid dat na een "afwijkende" uitslag er altijd vervolgonderzoek plaatsvindt.
6. ☐ Nee, ik had eerder informatie willen hebben.
7. ☐ Nee, ik vind dat ik teveél informatie heb ontvangen.
8. ☐ Anders, namelijk:

14. Welk rapportcijfer zou u geven voor de voorlichting die u hebt gekregen over de uitgebreide hielprik?

Hieronder staan vier manieren waarop u voorlichting over de hielprik kunt hebben gehad. Geeft u elke manier een rapportcijfer. Als u niet op de genoemde manier bent voorgelicht, dan kunt u dat ook aangeven.

De rapportcijfers lopen van 1 ("zeer slecht") tot 10 ("uitmuntend"). Het cijfer 6 betekent "voldoende". Alle cijfers lager dan 6 zijn onvoldoende, te beginnen met het cijfer 5,5. U kunt dus ook "halven" geven, zoals 7,5.

Voorlichting door:

- | | | | |
|----|--|--------------------------|-------------------------------|
| a. | verloskundige | | cijfer |
| | | ☐ | geen voorlichting gekregen |
| b. | Informatie in de hielprik folder | | cijfer |
| | | ☐ | geen hielprik folder gekregen |
| c. | website hielprik van het RIVM | | cijfer |
| | | ☐ | niet op de website gekeken |
| d. | zorgverlener die de hielprik heeft afgenomen | | cijfer |
| | | ☐ | geen voorlichting gekregen |

15. Hebt u op dit moment nog vragen over de uitgebreide hielprik?

- | | | | | | | |
|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Veel vragen | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | Geen vragen |

Welke **vragen** heeft u nog over de uitgebreide hielprik?

De onderstaande vragen gaan over de algemene gezondheid van uw kind. U kunt de vragen beantwoorden door het antwoord aan te kruisen dat het beste bij uw kind past.

Heeft uw kind vaak last van

	1	2	3
	nooit	soms	vaak
16. braken?	☐	☐	☐
	nooit	soms	vaak
17. maag- of buikpijn?	☐	☐	☐
	nooit	soms	vaak
18. benauwdheid?	☐	☐	☐
	nooit	soms	vaak
19. moeite met ademhaling of longproblemen?	☐	☐	☐
	nooit	soms	vaak
20. eczeem?	☐	☐	☐
	nooit	soms	vaak
21. jeuk- of huiduitslag?	☐	☐	☐
	nooit	soms	vaak
22. koorts?	☐	☐	☐
	nooit	soms	vaak
23. infecties?	☐	☐	☐

Hoe slaapt uw kind?

	1	2	3
	nooit	soms	vaak
24. Slaapt uw kind onrustig?	☐	☐	☐
	nooit	soms	vaak
25. Huilt uw kind 's nachts?	☐	☐	☐

Hoe eet en drinkt uw kind?

	1	2	3
	nooit	soms	vaak
26. Heeft uw kind een slechte eetlust?	☐	☐	☐

Hoe is uw kind?

	1	2	3
	nooit	soms	vaak
27. Blij	☐	☐	☐
	nooit	soms	vaak
28. Gelukkig	☐	☐	☐
	nooit	soms	vaak
29. Mijn kind is opstandig/dwars tegen mij	☐	☐	☐

Hoe is de algemene gezondheid van uw kind?

30. Hoe vaak is uw kind ziek, in vergelijking met andere kinderen?

- 1. ☐ Vaker
- 2. ☐ Even vaak
- 3. ☐ Minder vaak

31. Hoe vaak bent u met uw kind naar de huisarts geweest?

- 1. ☐ Niet
- 2. ☐ 1 keer
- 3. ☐ 2-3 keer
- 4. ☐ > 4 keer

32. Hoe bezorgd bent u momenteel over de gezondheid van uw kind?

- | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|
| Niet bezorgd | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | Wel bezorgd |

33. Heeft uw kind op dit moment gezondheidsproblemen?

- ☐ Nee
- ☐ Ja. Zo ja, welke gezondheidsproblemen?

34. Gebruikt uw kind op dit moment medicijnen voor een gezondheidsprobleem?

- ☐ Nee
- ☐ Ja. Zo ja, welke medicijnen?

Hieronder vindt u een aantal vragen die betrekking hebben op hoe u zich voelt. Kruis bij elke vraag het antwoord aan dat het beste weergeeft hoe u zich gedurende **de afgelopen week** heeft gevoeld. Probeer niet te lang na te denken over uw antwoord.

35. Ik voel me gespannen:

- 1. ☐ Meestal
- 2. ☐ Vaak
- 3. ☐ Af en toe, soms
- 4. ☐ Helemaal niet

36. Ik kan rustig zitten en me ontspannen:

- 1. ☐ Zeker
- 2. ☐ Meestal
- 3. ☐ Niet vaak
- 3. ☐ Helemaal niet

37. Ik maak me vaak ongerust:

- 1. ☐ Heel erg vaak
- 2. ☐ Vaak
- 3. ☐ Af en toe maar niet te vaak
- 4. ☐ Alleen soms

38. Ik voel me opgewekt

- 1. ☐ Helemaal niet
- 2. ☐ Niet vaak
- 3. ☐ Soms
- 4. ☐ Meestal

39. Ik voel me in staat om keuzen te maken, die voor mijn kind belangrijk zijn (zorg, opvang, opvoeding)

- 1. ☐ Zeker
- 2. ☐ Meestal
- 3. ☐ Niet vaak
- 4. ☐ Helemaal niet

40. Ik voel me in staat om keuzen te maken, die voor mij belangrijk zijn

- 1. ☐ Zeker
- 2. ☐ Meestal
- 3. ☐ Niet vaak
- 4. ☐ Helemaal niet

DE VOLGENDE VRAGEN ZIJN ALLEEN VAN TOEPASSING VOOR OUDERS DIE EEN FOUT POSITIEVE UITSLAG ONTVANGEN HEBBEN; CONTROLES GAAN DIRECT DOOR NAAR VRAAG 69.

U bent door uw huisarts (of de kinderarts in ziekenhuis) geïnformeerd over de eerste uitslag van de hielprik. Dit is gebeurd kort nadat de hielprik is afgenomen.

Kunt u bij de volgende vragen het hokje aankruisen dat het beste uw antwoord omschrijft:

41. Wist u dat het bloed van uw kind op een aantal zeldzame stofwisselingsziekten getest zou worden op het moment dat de hielprik bij uw kind gedaan werd?
1. ☐ Ja
2. ☐ Nee
42. Hoe tevreden bent u over de manier waarop de huisarts/kinderarts u heeft geïnformeerd over de uitslag van de hielprik?
1. ☐ Tevreden
2. ☐ Beetje tevreden
3. ☐ Niet tevreden, niet ontevreden
4. ☐ Beetje ontevreden
5. ☐ Ontevreden
43. Hebt u het idee dat de huisarts/kinderarts voldoende kennis had over stofwisselingsziekten?
1. ☐ Ja
2. ☐ Een beetje
3. ☐ Nee
44. Nam de huisarts/kinderarts voldoende tijd om uw vragen te beantwoorden?
1. ☐ Ja
2. ☐ Een beetje
3. ☐ Nee
45. Hoeveel tijd zat er tussen het eerste bericht dat u van de huisarts/ kinderarts kreeg over de afwijkende hielprik en de uitslag van het vervolgonderzoek?
1. ☐ 0 dagen (het vervolgonderzoek vond plaats op de dag dat u werd geïnformeerd over de afwijkende uitslag)
2. ☐ 1 dag
3. ☐ 2 dagen
4. ☐ 3 dagen
5. ☐ Anders, namelijk:

46. Wat vindt u van de tijdsduur tussen de afwijkende hielprik uitslag en de uitslag van het vervolgonderzoek?

- 1. ☐ Goed
- 2. ☐ Te lang
- 3. ☐ Te kort

47. Hebt u na de uitslag van de hielprik over de uitslag gepraat met uw familie, vrienden en/of burens?

- | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------|
| Helemaal niet | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | Vaak |

48. Kon u bij mensen uit uw omgeving terecht voor hulp?

- | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------|
| Helemaal niet | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | Vaak |

49. Hebt u na de uitslag van de hielprik nog verdere informatie gezocht?
(meerdere antwoorden mogelijk)

- 1. ☐ Ja, via de website over de hielprik van het RIVM
- 2. ☐ Ja, via het internet naar andere websites en informatie over stofwisselingsziekten gezocht
- 3. ☐ Ja, ik heb andere folders/boeken/tijdschriften/artikelen gelezen
- 4. ☐ Ja, ik heb met anderen gepraat
- 5. ☐ Ja, ik heb op video/DVD informatie gezien
- 6. ☐ Ja, ik heb vragen gesteld aan de verloskundige, wijkverpleegkundige of huisarts
- 7. ☐ Ja, maar op een andere manier, namelijk
- 8. ☐ Nee, ik heb geen verdere informatie gezocht

Kunt u hieronder aangeven hoe u zich voelde na het horen van de eerste "afwijkende" uitslag van de hielprik bij uw kind?

		1	2	3	4	5	
50.	Geschrokken	☐	☐	☐	☐	☐	Niet geschrokken
51.	Bezorgd	☐	☐	☐	☐	☐	Niet bezorgd
52.	Angstig	☐	☐	☐	☐	☐	Niet angstig
53.	Ongelukkig	☐	☐	☐	☐	☐	Niet ongelukkig
54.	Gerustgesteld	☐	☐	☐	☐	☐	Niet gerustgesteld
55.	Opgelucht	☐	☐	☐	☐	☐	Niet opgelucht
56.	Onzeker	☐	☐	☐	☐	☐	Niet onzeker

Vervolgens is er na de uitslag op de hielprik vervolgonderzoek gedaan bij uw kind in het ziekenhuis.

57. Hoe tevreden bent u over de informatie, het onderzoek en de begeleiding tijdens het vervolgonderzoek in het ziekenhuis?
1. ☐ Tevreden
 2. ☐ Beetje tevreden
 3. ☐ Niet tevreden, niet ontevreden
 4. ☐ Beetje ontevreden
 5. ☐ Ontevreden
58. Werd er tijdens het vervolgonderzoek in het ziekenhuis voldoende tijd genomen om uw vragen te beantwoorden?
1. ☐ Ja
 2. ☐ Een beetje
 3. ☐ Nee
59. Hoeveel tijd zat er tussen de afspraak in het ziekenhuis en de uitslag van het vervolgonderzoek?
1. ☐ 0 dagen (u kreeg op de dag van het vervolgonderzoek ook de uitslag)
 2. ☐ 1 dag
 3. ☐ 2 dagen
 4. ☐ 3 dagen
 5. ☐ Anders, namelijk:
60. Wat vindt u van de tijdsduur tussen de afspraak in het ziekenhuis en de uitslag van de hielprik?
1. ☐ Te kort
 2. ☐ Precies goed
 3. ☐ Te lang

Kunt u hieronder aangeven hoe u zich voelde na het horen van de uiteindelijke uitslag van het vervolgonderzoek?

		1	2	3	4	5	
61.	Geschrokken	☐	☐	☐	☐	☐	Niet geschrokken
62.	Bezorgd	☐	☐	☐	☐	☐	Niet bezorgd
63.	Angstig	☐	☐	☐	☐	☐	Niet angstig
64.	Ongelukkig	☐	☐	☐	☐	☐	Niet ongelukkig
65.	Gerustgesteld	☐	☐	☐	☐	☐	Niet gerustgesteld
66.	Opgelucht	☐	☐	☐	☐	☐	Niet opgelucht
67.	Onzeker	☐	☐	☐	☐	☐	Niet onzeker

68. Voor welke ziekte was de hielprik bij uw kind afwijkend?

1. ☐ Galactosemie
2. ☐ Biotinidase deficiëntie
3. ☐ Glutaaracidurie type I
4. ☐ Tyrosinemie type I
5. ☐ Maple Syrup Urine Disease
6. ☐ 3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase deficiëntie
7. ☐ Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase deficiëntie
8. ☐ Phenylketonurie
9. ☐ weet niet

Kunt u hieronder aangeven wat u van de volgende stellingen vindt?

69. Ik vind het een slechte zaak dat bij de hielprik soms eerst een afwijkende uitslag gevonden wordt, terwijl later blijkt dat een kind de ziekte niet heeft (fout positieve uitslag)?

	1	2	3	4	5	
Helemaal mee oneens	☐	☐	☐	☐	☐	Helemaal mee eens

70. Ik vind het een goede zaak dat in Nederland gekozen is voor een testmethode waarmee zoveel mogelijk kinderen met een ziekte kunnen worden opgespoord, ook al komen daardoor veel fout positieve uitslagen voor.

	1	2	3	4	5	
Helemaal mee oneens	☐	☐	☐	☐	☐	Helemaal mee eens

71. Er moet in Nederland meer geld besteed worden aan onderzoek om fout positieve uitslagen van de hielprik te voorkomen.

	1	2	3	4	5	
Helemaal mee oneens	☐	☐	☐	☐	☐	Helemaal mee eens

72. Hoeveel fout positieve uitslagen wegen in uw ogen op tegen het vinden van één kind die daadwerkelijk de ziekte heeft en opgespoord kan worden met de hielprik?

0	1-10	11-20	21-30	>30
☐	☐	☐	☐	☐

TOT SLOT NOG EEN PAAR VRAGEN OVER UZELF

Dit is om te weten welke **achtergrond** de mensen die deze vragen beantwoorden hebben (bijvoorbeeld leeftijd, geslacht, opleiding, taal).

73. Hoe oud bent u?..... jaar
74. Door wie is deze vragenlijst ingevuld?
- ☐ Moeder
 - ☐ Vader
 - ☐ Anders, namelijk:
75. Wat is de hoogste opleiding die u met een diploma heeft afgesloten?
(*één antwoord aankruisen*)
- ☐ Geen opleiding (lager onderwijs: niet afgemaakt)
 - ☐ Lager onderwijs (basisschool, speciaal basisonderwijs)
 - ☐ Lager of voorbereidend beroepsonderwijs (zoals LTS, LEAO, LHNO, VMBO)
 - ☐ Middelbaar algemeen voortgezet onderwijs (zoals MAVO, [M]ULO, MBO-kort, VMBO-t)
 - ☐ Middelbaar beroepsonderwijs en beroepsbegeleidend onderwijs (zoals MBO-lang, MTS, MEAO, BOL, BBL, INAS)
 - ☐ Hoger algemeen en voorbereidend wetenschappelijk onderwijs (zoals HAVO, VWO Atheneum, Gymnasium, HBS, MMS)
 - ☐ Hoger beroepsonderwijs (zoals HBO, HTS, HEAO, HBO-V, kandidaats wetenschappelijk onderwijs)
 - ☐ Wetenschappelijk onderwijs (universiteit)
 - ☐ Anders, namelijk:.....
76. Wat is uw burgerlijke staat?
- ☐ Getrouwd
 - ☐ Samenwonend
 - ☐ Alleenstaand
 - ☐ Anders, namelijk:.....
77. Hebt u nog andere kinderen?
- ☐ Nee
 - ☐ Ja: Zo ja, hoeveel?
78. In welk land bent u geboren?
- ☐ Nederland
 - ☐ Anders, namelijk:
79. Heeft u moeite met het begrijpen van Nederlands?
- ☐ Ja, altijd
 - ☐ Ja, vaak
 - ☐ Ja, soms
 - ☐ Nee, nooit

Het is belangrijk dat u informatie krijgt in de taal, die u goed spreekt en begrijpt. In de praktijk gebeurt dit vaak niet. Kunt u aangeven wat op u het meest van toepassing is?

80. In welke taal wilt u informatie krijgen?
- ☐ Nederlands
 - ☐ Turks
 - ☐ Arabisch
 - ☐ Engels
 - ☐ Spaans
 - ☐ Frans
 - ☐ Duits
 - ☐ Andere taal, namelijk:
81. Hebt u informatie in deze taal gehad?
- ☐ Ja
 - ☐ Nee
82. Het geslacht van mijn kind is ☐ jongen ☐ meisje
83. De leeftijd van mijn kind is _____ maanden (0-36 maanden)
op dit moment
84. Wat is uw postcodenummer (alleen 4 cijfers, zonder letters) _____

Hebt u nog **opmerkingen** over deze vragenlijst of over de hielprik, dan kunt u deze hieronder invullen.

HARTELIJK DANK VOOR HET INVULLEN VAN DEZE VRAGENLIJST!

Kunt u nog even controleren of u alle pagina's en vragen heeft ingevuld?

BIJLAGE 2: Opmerkingen en vragen ouders naar aanleiding van hiehprik

Tabel: Opmerkingen ouders naar aanleiding van informatie.

Fout positieve groep

Dacht dat de hiehprik erbij hoort. heb me niet erg veel verdiept in de informatie.

D.m.v. vrienden en familie met kinderen wist ik voldoende informatie ook vanuit mijn werk (begeleider verstandelijk gehandicapten kinderen) ben ik bekend met een aantal stofwisselingsziekten.

De wet was net veranderd dus er was ons niets bekend. de huisarts heeft het ons verteld FP

Er was in ons geval veel te weinig bekend over de stofwisselingsziekte de huisarts kon ons er ook geen info over geven. Uiteindelijk heel veel onrust !!! We kregen zelfs al info mee over erfelijkheid en evt. volgende zwangerschap, terwijl ik nog in mijn kraambed h.

Geen info ontvangen.

Ik denk dat de info wel duidelijk was ,maar voor, tijdens en na de hiehprik ben je met héél andere dingen bezig. Daardoor drong het allemaal niet zo tot ons door. Wij schrokken daardoor érg v.h. bericht v.d. positieve uitslag.

Ik had meer informatie willen hebben over de hiehprik (verschillende facetten).

Ik had wel willen weten hoe vaak de screening vals positief is.

Informatie was voldoende, indien uitslag niet goed is wil je toch altijd meer info.

Mondelinge overdracht is meest duidelijk.

Niet echt geïnformeerd, maar wij gingen ons er pas in verdiepen vanaf het moment dat de uitslag afwijkend was. Daarvoor waren wij er totaal niet mee bezig.

Niet uitgebreid geïnformeerd, maar vond het prima zo (hoef niet vooraf alles te weten, gaat toch pas leven als je daadwerkelijk met en afwijkende uitslag te maken krijgt).

Over de hiehprik zelf was voldoende informatie maar doordat ze per 1 januari 2007 werd ingevoerd (en mijn zoon 8 januari 2007 is geboren) was de informatie met de hiehprik over de ziekte wat minder. Maar ik moet zeggen in het ziekenhuis in Nijmegen zijn z.

We hadden beter geïnformeerd willen worden dat een afwijkende uitslag niet altijd betekent dat het kindje dan ook echt de ziekte heeft.

We hebben vooraf zelf informatie op internet gezocht.

Controle groep

Ik was al op de hoogte gezien mijn beroep (kinderarts).

Niet aanwezig.

Ik weet het niet meer. Het is 3 jaar geleden!

Info wel gehad maar in die dagen speelt zoveel dat geheugen selectief is.

Nu ik dit lees merk ik dat toentertijd info beperkt was, maar toen vond ik dat geen probleem.

Informatie was voldoende en onze vragen werden naar tevredenheid beantwoord. of het volledig was, kan ik niet beoordelen; ik weet immers niet wat ontbreekt.

Het is inmiddels 3 jaar geleden en weet dus niet meer zo goed hoe het is gegaan.

Ja, maar was niet uitgebreid.

Je gaat er van uit dat alles ok is en je verder niks terug hoort.

Tijd tussen ontvangst informatie en afname is relatief kort, daarom is het van belang bij informatieverstrekking of uitgifte folder duidelijk te maken wanneer dit plaats vindt en het belang van tijdig lezen duidelijk te maken.

We hadden, o.a. van diegene die de hiehprik af kwam nemen, willen horen dat het goed mogelijk was, dat een positieve uitslag ook een foutpositieve uitslag zou kunnen zijn.

Ik denk dat je jezelf er pas meer in verdiept op het moment dat er wat aan de hand is.

Weet ik niet meer.

Tabel: Vragen van ouders naar aanleiding van de hiehprik.

Fout positieve groep	Controle groep
Hoe groot is de kans dat wij als ouders dragers zijn van de ziekte (beide ouders)	Ik heb helemaal nooit info gehad over de uitgebreide hiehprik. Ik kan het nu wel opzoeken op internet, maar wel vreemd dat niemand ons hierover heeft voorgelicht.
Of de hiehprik beter is gecontroleerd? En stel dat er in het ziekenhuis niets uit de testen komt hoe kan dan dat de hiehprik dat toch aangeeft?	Ik heb niets meer gehoord, zou toch nog graag willen weten hoe en wat, zie ook vraag 18!
De uitslag van onze dochter was zo fout, door het vervoer van het kaartje. Kan dit vervoer verbeterd worden!	Op welke ziektes getest wordt via de hiehprik
Zijn wij(ouders) ook drager? Is mijn andere dochter ook drager? Wanneer zouden ze getest moeten worden?	Alles. Was toen bezig met de baby...
Wat kan de schade zijn?	
Wat het precies inhoudt, ook bij een volgende zwangerschap	
Ik wil graag een overzicht ontvangen met hierin de uitslag van de hiehprik die thuis en later in het ziekenhuis is afgenomen.	
Hoe kan het dat na een foute uitslag later alles toch in orde blijkt te zijn?	
Informatie over dragerschap Galactosemie	

- Arnold, G. L., D. D. Koeberl, et al. (2008). "A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency." Molecular Genetics and Metabolism **93**(4): 363-370.
- Beucher, J., E. Leray, et al. (2010). "Psychological effects of false-positive results in cystic fibrosis newborn screening: a two-year follow-up." J Pediatr **156**(5): 771-776, 776 e771.
- Bodegard, G., K. Fyro, et al. (1983). "Psychological reactions in 102 families with a newborn who has a falsely positive screening test for congenital hypothyroidism." Acta Paediatr Scand Suppl **304**: 1-21.
- Clemens, C. J., S. A. Davis, et al. (2000). "The False-Positive in Universal Newborn Hearing Screening." Pediatrics **106**(1): e7.
- Derks, T., T. Boer, et al. (2008). "Neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in The Netherlands: The importance of enzyme analysis to ascertain true MCAD deficiency." Journal of Inherited Metabolic Disease **31**(1): 88-96.
- Detmar, S., E. Hosli, et al. (2007). "Information and informed consent for neonatal screening: opinions and preferences of parents." Birth **34**(3): 238-244.
- Fekkes, M. T. N. C. M. B. E. V. S. V. E. G. H. K. H. M. V. T. W. J. M. V.-V. (2000). "Development and psychometric evaluation of the TAPQOL: A health-related quality of life instrument for 1-5-year-old children." Quality of Life Research **9**(8): 961-972.
- Fyro, K. and G. Bodegard (1987). "Four-year follow-up of psychological reactions to false positive screening tests for congenital hypothyroidism." Acta Paediatr Scand **76**(1): 107-114.
- Gurian, E. A., D. D. Kinnamon, et al. (2006). "Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result." Pediatrics **117**(6): 1915-1921.
- Helton, J. L., R. J. Harmon, et al. (1991). "Parental attitudes toward newborn screening for cystic fibrosis." Pediatr Pulmonol Suppl **7**: 23-28.
- Hewlett, J. and S. E. Waisbren (2006). "A review of the psychosocial effects of false-positive results on parents and current communication practices in newborn screening." J Inherit Metab Dis **29**(5): 677-682.
- Koeberl, D. D., D. S. Millington, et al. (2003). "Evaluation of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening." Journal of Inherited Metabolic Disease **26**(1): 25-35.
- Lipstein, E. A., J. M. Perrin, et al. (2009). "Impact of false-positive newborn metabolic screening results on early health care utilization." Genet Med **11**(10): 716-721.

- Moran, J., K. Quirk, et al. (2007). "Newborn screening for CF in a regional paediatric centre: the psychosocial effects of false-positive IRT results on parents." J Cyst Fibros **6**(3): 250-254.
- Norrgard, K. J., R. J. Pomponio, et al. (1998). "Double mutation (A171T) and (D444H) is a common cause of profound biotinidase deficiency in children ascertained by newborn screening in the United States." Human Mutation **11**(5): 410-410.
- Rothenberg, M. B. and E. M. Sills (1968). "Iatrogenesis: the PKU anxiety syndrome." J Am Acad Child Psychiatry **7**(4): 689-692.
- Schulze, A., M. Lindner, et al. (2003). "Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry: Results, Outcome, and Implications." Pediatrics **111**(6): 1399-1406.
- Sperk, A., M. Mueller, et al. "Outcome in six patients with mitochondrial trifunctional protein disorders identified by newborn screening." Molecular Genetics and Metabolism **101**(2-3): 205-207.
- Stuart, A., M. Moretz, et al. (2000). "An Investigation of Maternal Stress After Neonatal Hearing Screening." Am J Audiol **9**(2): 135-141.
- ten Hoedt, A., A. van Kempen, et al. (2007). "High incidence of hypermethioninaemia in a single neonatal intensive care unit detected by a newly introduced neonatal screening programme." Journal of Inherited Metabolic Disease **30**(6): 978-978.
- Tluczek, A., R. L. Kosciak, et al. (2005). "Psychosocial risk associated with newborn screening for cystic fibrosis: parents' experience while awaiting the sweat-test appointment." Pediatrics **115**(6): 1692-1703.
- Tluczek, A., E. H. Mischler, et al. (1991). "Psychological impact of false-positive results when screening for cystic fibrosis." Pediatr Pulmonol Suppl **7**: 29-37.
- Tymstra, T. (1986). "False positive results in screening tests: experiences of parents of children screened for congenital hypothyroidism." Fam Pract **3**(2): 92-96.
- van der Ploeg, C. P., C. I. Lanting, et al. (2008). "Examination of long-lasting parental concern after false-positive results of neonatal hearing screening." Arch Dis Child **93**(6): 508-511.
- Waisbren, S. E., S. Albers, et al. (2003). "Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress." JAMA **290**(19): 2564-2572.
- Wilcken, B., V. Wiley, et al. (2003). "Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry." N Engl J Med **348**(23): 2304-2312.
- Wilcken, B., V. Wiley, et al. (2001). "Carnitine transporter defect diagnosed by newborn screening with electrospray tandem mass spectrometry." The Journal of pediatrics **138**(4): 581-584.
- Wolf, B. (2002). "Children with profound biotinidase deficiency should be treated with biotin regardless of their residual enzyme activity or genotype." European Journal of Pediatrics **161**(3): 167.

C Views and Experiences of Professionals Involved in Follow-up Testing after Positive Newborn Screening Results: Disclosure of Carrier Status and Unsought Outcomes. Journal of Inherited Metabolic Disease (concept)

Not attached.

D Ons kind blaakt van gezondheid!



Ons kind blaakt van gezondheid!

Simone van der Burg

Toen onze grootouders als huilende baby's ter wereld kwamen telde de vroedvrouw hun vingers en tenen om hun gezondheid te bepalen. Tegenwoordig wordt daarvoor een breed scala aan technieken ingezet, bijvoorbeeld om het bloed te screenen dat een paar dagen na de geboorte wordt afgenomen uit de hiel van een kind. Dit is de zogenaamde hielprik, ofwel de neonatale screening. De technieken die worden gebruikt om babybloed te analyseren hebben de afgelopen veertig jaar gezorgd voor verschuivingen in de visie op wat 'ziekte' is en wat 'gezondheid'. En naar alle waarschijnlijkheid gaan die betekenissen de komende tien jaar opnieuw veranderen, wanneer het goedkoper en effectiever wordt om het hele genoom van een kind bij de geboorte te analyseren dan om de huidige screeningsmethoden te blijven gebruiken. Hoe beïnvloeden deze ontwikkelingen onze visie op wat het betekent om een gezond kind te krijgen? En kunnen ouders in de toekomst ooit nog vol vertrouwen zeggen: 'Ons kind blaakt van gezondheid'?

Geen neutraal 'instrument'

Om te kunnen begrijpen hoe screeningstechnieken de interpretatie en ervaring van ziekte en gezondheid kunnen veranderen, is het nodig eerst iets te zeggen over de manier waarop mensen relateren aan techniek. Technieken zoals technische artefacten worden meestal gezien als neutrale 'instrumenten' die mensen gebruiken om hun doelstellingen te realiseren. De mens is dus degene die zijn doelstelling kiest, en de technologie wordt ingezet om die doelstelling te bereiken. Maar het is de vraag of de mens ook werkelijk op deze manier de techniek overmeestert. Techniekfilosofen hebben er al vaker op gewezen dat technische artefacten zelden neutrale instrumenten zijn. De analyse van publieke debatten over nieuwe en ontwikkelende technieken van Tsjalling Swierstra en Arie Rip laat zien dat mensen

Mensen die een nieuwe technologie aanprijzen proberen aan te tonen dat een nieuwe techniek efficiënter, beter of goedkoper doelen helpt realiseren die mensen toch al nastreven.

die een nieuwe technologie aanprijzen het wel zo doen voorkomen: ze proberen aan te tonen dat een nieuwe techniek efficiënter, beter of goedkoper doelen helpt realiseren die mensen toch al nastreven – zoals gezondheid (Swierstra & Rip, 2007). Maar zodra die nieuwe techniek is geïmplementeerd, veranderen deze doelstellingen vaak. De geschiedenis van de hielprik laat zo'n verschuiving van doelstellingen zien. Tegenwoordig kennen de meeste Europese landen, de Verenigde Staten, Japan, Brazilië, Australië en Zuid Afrika een reguliere hielprikscreening. De meeste van deze landen begonnen te screenen op fenylketonurie (PKU), een zeldzame stofwisselingsziekte die een ernstige verstandelijke handicap kan veroorzaken, maar die mits de ziekte tijdig wordt gediagnosticeerd behandeld kan worden met een dieet waardoor de symptomen grotendeels kunnen worden voorkomen. Dit dieet probeert de consumptie van fenylalanine bijna totaal te voorkomen, want dit is de stof die PKU-patiënten niet kunnen afbreken. Een te hoog fenylalanineniveau in hun lichaam zorgt voor de gebrekkige verstandelijke ontwikkeling. De geschiedenis van de PKU-screening wordt meestal teruggevoerd op de bloedtest die

begin jaren zestig werd ontwikkeld door de Amerikaanse onderzoeker Robert Guthrie en zijn assistente Ada Susi. Maar voor deze bloedtest was er ook al een urinetest beschikbaar, die werd ontwikkeld door de Noorse arts en biochemicus Ivar Asbjørn Følling in 1934, en die reeds in 1956 in een regulier screeningsprogramma in Groot-Brittannië werd gebruikt (Lindee, 2005). De urinetest had alleen één groot nadeel: deze kon pas tussen week zes en acht een betrouwbaar resultaat bieden, wat onpraktisch was in de Amerikaanse situatie waar na de geboorte geen medische begeleiding aan huis werd gegeven. In de Verenigde

Staten verlieten kinderen op dag twee of drie het ziekenhuis en dat was te vroeg voor een effectieve urinetest. De bloedtest van Guthrie en Susi werd dus ontwikkeld als substituut voor de urinetest en moest het mogelijk maken om vlak na de geboorte te testen. Maar hoewel de bloedtest was ontwikkeld om hetzelfde doel te realiseren als de urinetest – name-

De wetenschappelijke kennis heeft het mogelijk gemaakt om op grond van de genetische oorzaken meer zeldzame ziekten te onderscheiden.

////////////////////

lijk screenen op PKU – heeft de verschuiving van urine naar bloed als screeningsmateriaal uiteindelijk de doelstelling van de screening sterk veranderd. Uit bloed kan namelijk ook genetische informatie worden afgelezen. Door Guthries bloedtest als standaardmethode te gebruiken voor de screening van pasgeboren baby's kregen genetisch onderzoekers plotseling het genetisch materiaal in handen van een gehele bevolking pasgeborenen, en dat was van onschatbare waarde voor de uitbreiding van wetenschappelijke kennis over de bijdrage van genetische oorzaken aan de ontwikkeling van ziekte. De doelstelling van de screening was ineens niet alleen meer de detectie van PKU bij het pasgeboren kind, maar ook de verdere ontwikkeling van medisch wetenschappelijk onderzoek naar de genetische oorzaken van ziekte.

Deze wetenschappelijke kennis maakte het vervolgens ook mogelijk om op grond van de genetische oorzaken meer zeldzame ziekten te onderscheiden. En die kennis zorgde op haar beurt weer dat het mogelijk werd om de hielprikprogramma's te verbreden. Dat werd vooral makkelijker met de komst van de Tandem Massa Spectrometer (Tandem MS) begin jaren negentig, die op een minder arbeidsintensieve manier dezelfde druppel bloed op meer ziekten tegelijk kon onderzoeken. Met de tandem MS zijn veel screeningsprogramma's uitgebreid. Maar hoe dat is gebeurd verschilt van land tot land. In de Verenigde Staten wordt de neonatale screening per staat geregeld. Sommige staten screenen op vijftig of meer ziekten, andere op negenentwintig. In de meeste staten wordt ook gescreend op ziekten die niet behandelbaar zijn. In Europa wordt in sommige landen op dertig of meer ziekten gescreend en in andere maar op drie. In Nederland en België worden de criteria die in 1968 zijn opgesteld door Wilson en Jungner van de World Health Organization als uitgangspunt genomen. Dat betekent dat in deze landen alleen wordt gescreend op ziekten waarvoor een duidelijke detectiemethode bestaat en een adequate en toegankelijke behandelmethode beschikbaar is. Maar over de interpretatie van 'behandelbaar' is veel debat, wat ook blijkt uit de screeningsprogramma's van deze twee landen: Nederland screent op zeventien ziekten en België op negen.

De bloedtest die Guthrie en Susi ontwikkelden was dus geen neutraal middel om reeds geaccepteerde doelstellingen te realiseren. Net zo min is de tandem MS dat, of de toekomstige

stige genetische onderzoekstechnieken. De analysemethoden voor het DNA speelden tot nog toe geen rol bij het proces van de screening zelf. Hoewel alle ziekten in de hielprik-programma's in Nederland en België – op één na – erfelijke aandoeningen zijn, was het proces om de genetische oorzaken van die ziekten te onderzoeken te arbeidsintensief om de standaardmethode voor screening te kunnen worden. Maar in de nabije toekomst gaat genoomanalyse waarschijnlijk wel voor screening worden gebruikt. Het is reeds sinds 2003 mogelijk om het hele genoom in kaart te brengen. Dit proces heet *genoom sequencing*. Sequenzen is het bepalen van de volgorde van de basenparen waaruit het hele genoom van een persoon bestaat, wat wel drie miljard lettercombinaties kan opleveren. Hoewel dit proces nu nog duur is, zal het de komende jaren steeds goedkoper en effectiever worden. Om die reden wordt deze techniek nu al beschouwd als een belangrijk substituuat van de huidige screeningsmethoden. Zij zal naar verwachting binnen tien jaar kunnen worden ingezet in de screeningspraktijk (Aspinall & Hamermesh, 2007; Dondorp & De Wert, 2010; Trendanalyse Biotechnologie, 2009).

Maar zoals de geschiedenis van de hielprik al laat zien, zal deze nieuwe technologie de doelstellingen van screening waarschijnlijk niet onveranderd laten. De analyse van het hele genoom is geen neutraal substituuat van de huidige screeningsmethoden, maar zal ook de doelstellingen van de neonatale screeningspraktijk verschuiven omdat ze in staat is veel meer informatie te bieden over iemands gezondheidstoestand dan met de huidige technieken mogelijk is.

Technologie en ervaring

Techniekfilosofen zoals Don Ihde en Bruno Latour hebben een alternatief geboden voor de instrumentele visie op techniek. Zij gaan ervan uit dat mensen technieken niet alleen gebruiken om hun doelstellingen te realiseren, maar dat technieken ook invloed uitoefenen op de manier waarop mensen de wereld ervaren en interpreteren en erin handelen. Voor het onderwerp van dit artikel is de filosofie van Ihde het meest inzichtrijk, want hij richt zich op de manier waarop technologie de ervaring beïnvloedt, en gezondheid is in de eerste plaats een geïnterpreteerde ervaring. Om te analyseren hoe technieken die ervaring veranderen, onderscheidt hij verschillende typen mens-techniekrelaties, zoals de bemiddelingsrelatie, de alteriteitsrelatie en de achtergrondrelatie. In een bemiddelingsrelatie verhoudt een mens zich niet rechtstreeks tot de wereld, maar via een artefact. Dat kan op verschillende manieren gebeuren. Het

artefact kan zich bijvoorbeeld terugtrekken uit de ervaring, terwijl het die wel verandert. Dat noemt Ihde een 'inlijvingsrelatie'. Deze komt bijvoorbeeld voor bij bril dragers; mensen ervaren de wereld door de bril heen, maar ervaren de bril zelf meestal niet (zolang er niets mee mis is). Deze inlijvingsrelatie verschilt van de

hermeneutische bemiddelingsrelatie, waarbij een artefact een representatie geeft van de wereld die moet worden geïnterpreteerd, zoals een thermometer of een echoscopie.

De bemiddelingsrelatie verschilt van de alteriteitsrelatie en de achtergrondrelatie, die de verhouding tussen mens en techniek kunnen typeren. Bij een alteriteitsrelatie verhoudt de mens zich niet via de technologie tot de wereld, maar alleen tot de technologie zelf.

Bij een alteriteitsrelatie verhoudt de mens zich niet via de technologie tot de wereld, maar alleen tot de technologie zelf.

/ /

Voorbeelden zijn een auto of een computer. In een alteriteitsrelatie verhouden mensen zich tot een technologie als een ‘quasi-ander’, want ze kunnen de ervaring hebben met een ander van doen te hebben, die zelf dingen ‘doet’ en waartoe zij zich ook emotioneel kunnen verhouden. Maar het is nooit een werkelijke ander. Een achtergrondrelatie typeert de relatie met technologieën die geen centrale rol spelen in de waarneming. Mensen verhouden zich niet expliciet tot die technologie, of via die technologie tot de wereld. Bij een achtergrondrelatie schept de technologie wel een context voor hun waarneming van de wereld, die zelf niet bewust wordt waargenomen. Een illustratief voorbeeld is de centrale verwarming, die vorm geeft aan de manier waarop mensen de wereld ervaren, zonder dat zij aandacht besteden aan de verwarming.

De hermeneutische bemiddelingsrelatie helpt om de relatie te begrijpen die laboratoriumanalisten en artsen hebben tot de technieken die worden gebruikt bij de neonatale screening. De tandem MS detecteert het aantal moleculen van een bepaald soort die in een druppel bloed voorkomen. Dat doet deze machine aan de hand van een dubbele (tandem)meting van de massa van deze moleculen; eerst als geheel, daarna door ze kapot te schieten. Doordat hetzelfde type molecuul altijd op hetzelfde punt breekt, kan aan de hand van de massa van de stukken nog preciezer worden vastgesteld welk molecuul het is en hoeveel daarvan aanwezig zijn in een druppel bloed van een pasgeboren kind. Aan de hand van de hoeveelheden van de verschillende aanwezige moleculen kan worden bepaald of een kind een van de stofwisselingsziekten in het hielprikprogramma heeft, want kinderen met een stofwisselingsziekte hebben een ophoping van een bepaalde stof in hun bloed. De tandem MS bemiddelt dus de relatie van de laboratoriumanalist en de arts tot de wereld op een hermeneutische manier: de informatie die deze technologie produceert moet worden geïnterpreteerd om iets te kunnen vertellen over de wereld, namelijk de gezondheidstoestand van de pasgeboren baby.

Als de huidige screeningsmethoden worden vervangen voor de analyse van het hele genoom, verandert het type relatie van analisten en artsen met de techniek niet. Dit is nog steeds een hermeneutische relatie. In het geval van genoom sequencing produceert een

computer een overzicht van de basenparen waaruit het genoom bestaat. Vervolgens moet de betekenis daarvan worden geïnterpreteerd. Die is erg complex, allereerst door de hoeveelheid informatie die de analyse van het hele genoom produceert. Maar ook omdat een mutatie in een gen verschillende betekenissen kan hebben. Soms is er een directe relatie tussen een genmutatie

en een ziekte, waardoor duidelijk is dat degene met de mutatie de ziekte ook echt heeft of zal krijgen, zoals respectievelijk bij PKU of de ziekte van Huntington. Maar een mutatie op een ander gen betekent een verhoogd risico dat een ziekte optreedt, zoals een BRCA1-mutatie die een verhoogd risico op borstkanker geeft. Dit soort uitslagen van genoomanalyse moeten worden geïnterpreteerd door een laboratoriumanalist en een arts om te begrijpen wat ze vertellen over de wereld.

Als de analyse van het hele genoom de huidige screeningsmethoden vervangt, verandert het type relatie van analisten en artsen met de techniek niet.

////////////////////

Hun relatie met de tandem MS is eerder een achtergrondrelatie. De tandem MS en de andere technologieën die tegenwoordig worden gebruikt om het bloed te screenen onttrekken zich aan hun aandacht, maar ze bepalen wel op de achtergrond de context waarin zij hun kind ervaren als

Als de analyse van het hele genoom de plaats inneemt van de huidige technieken zal de context waarin ouders hun kind verzorgen veranderen.

Voor artsen kan het ook lastig zijn om de ervaren klachten en de medische omschrijving van een ziekte van elkaar te scheiden. Op dit moment is er bijvoorbeeld veel kennis over de detectie en behandeling van PKU, die al lang in het screeningsprogramma is opgenomen. Maar over andere stofwisselingsziekten waarop wordt gescreend is veel minder bekend. Medisch specialisten kennen sommige ziekten waarop wordt gescreend bijvoorbeeld uit de handboeken (als disease), maar hebben door de zeldzaamheid ervan het natuurlijk biologisch verloop ervan zelf niet altijd kunnen aanschouwen. Dit is in Nederland bijvoorbeeld het geval bij VLCADD. Daarnaast is het, doordat ziekte wordt losgekoppeld van symptomen, voor medisch specialisten moeilijk om milde varianten van ziekten waarop wordt gescreend te onderscheiden van zware varianten. Alle patiënten die positief uit de screening komen worden op dezelfde manier behandeld. Maar misschien zouden de milde varianten niet behandeld hoeven worden, of slechts gedurende een korte periode. Er is dus ook sprake van een verlies van inzicht in het natuurlijke verloop van verschillende varianten van de ziekte. Voor kinderen betekent dit dat zij ‘overbehandeld’ worden; ze krijgen meer behandeling dan nodig is, of dan goed voor ze is.

Een vergroting van de wetenschappelijke kennis over de invloed van genen op de ont-

wikkeling van ziekte helpt niet altijd om dit probleem op te lossen. Het ideaal van genoomanalyse is de ontwikkeling van *personalized medicine*, geneeskunde op maat, een op het individu toegesneden vorm van preventie, diagnostiek en behandeling.

Daarmee zou de individuele patiënt beter kunnen worden geholpen dan met de hui-

Het ideaal van genoomanalyse is de ontwikkeling van geneeskunde op maat.



dige op epidemiologische gegevens gebaseerde vormen van zorg. Maar in het geval van de detectie van zeldzame tot nog toe ongediagnostiseerde aandoeningen die op basis van genoomanalyse van een diagnose worden voorzien, is het vaak moeilijk om de stap te zetten naar een studie naar de biologische ontwikkeling van de ziekte. Idealiter zou kennis van de genetische oorzaak slechts een eerste stap zijn, die het mogelijk maakt om vervolgens bij mensen met die mutatie de biologische ontwikkeling van die ziekte te bestuderen. Maar bij zeldzame ziekten is het moeilijk om voldoende onderzoekssubjecten in een bepaalde regio – bijvoorbeeld Nederland – te vinden om een betrouwbare beschrijving van de variaties ervan te kunnen geven. Dit kan ertoe leiden dat het medische begrip van sommige ‘ziekten’ beperkt blijft tot genetische oorzaken. De medische visie op ziekte (disease) biedt dan vooral een inzicht in genetische oorzaken in plaats van een complexer beeld waarin ook de verschillende biologische uitdrukkingsvormen zijn meegenomen. Het medische disease en de subjectieve illness komen dan verder uit elkaar te liggen dan voorheen het geval was.

Als de huidige screeningsmethoden worden vervangen door de analyse van het hele genoom is de verwachting dat meer ouders en kinderen geconfronteerd zullen worden met een ziekte waarvan zij (vooralsnog) geen symptomen ervaren. Afhankelijk van het screeningsprogramma zou men informatie kunnen krijgen over behandelbare en onbehandelbare ziekten, over ziekten die zich op korte termijn zullen voordoen of pas in een latere levensfase (bijvoorbeeld vanaf dertig, veertig of vijftig jaar oud), over risico's op ziekte, maar ook over niet-medische variaties in karakter, intelligentie en talenten. Voor

De verwachting is dat genoomanalyse als screeningstechniek ook zorgt voor een veranderde verhouding tussen ouders en kinderen. Ouders zullen anders kijken naar de gezondheid van hun kind, maar ook naar andere aspecten van diens ontwikkeling. Die visie zal deel worden van hun reflecties op ‘verantwoordelijk ouderschap’, hoe dat uiteindelijk ook vorm krijgt. Genoomanalyse roept dus ethische vragen op, ook voor de mensen die aan de ontvangende kant staan en die slechts een achtergrondverhouding hebben tot de gebruikte screeningstechnieken. Dat zijn vragen voor de nabije toekomst.

Swierstra, T. & A. Rip, (2007). Nano-ethics as NEST-ethics. Patterns of Moral Argumentation About New and Emerging Science and Technology, *Nanoethics*, 1, 3-20.

///

Over de auteurs

Simone van der Burg werkt als senior onderzoeker ethiek en filosofie van techniek bij IQ Healthcare, een academisch onderzoekscentrum voor kwaliteit van zorg in het Radboud Ziekenhuis in Nijmegen. Op dit moment voert zij in samenwerking met het Ethiek Instituut in Utrecht en TNO een onderzoek uit naar de ethische aspecten van de uitbreiding van het Nederlands hielprikprogramma in 2007. Dit onderzoek wordt gefinancierd door het Centre for Society and Genomics. Van der Burg publiceerde in zowel internationale als nationale tijdschriften. Haar voornaamste interessegebieden op dit ogenblik zijn ‘verantwoordelijk renoveren’, ‘morele verbeelding’ en ‘genetica en screening’. E-mail: S.vanderBurg@iq.umcn.nl

Dirk De Schutter is literatuurwetenschapper en filosoof. Hij publiceert over negentiende en twintigste-eeuwse literatuur en filosofie. Zijn jongste publicatie is *Sporen van geloof* (Klement, 2010). E-mail: dirk.schutte@gmail.com

Jacques De Visscher was tot 2005 hoogleraar filosofie aan het Hoger Architectuurinstituut Sint-Lucas (Gent) en is sinds 2008 emeritus hoogleraar filosofie en literatuur van de Radboud Universiteit Nijmegen. Hij is de auteur van *Naakt geboren* (1999); dit jaar verschijnt bij Klement *Het groteske. Verschijningsvormen en betekenissen van menselijke excentriciteit*. E-mail: jeedeevee@skynet.be

Patrick van Ijzendoorn studeerde journalistiek, politicologie en filosofie. Hij correspondeert vanuit Londen voor onder meer *De Groene Amsterdammer*, *VPRO Gids*, *Cricket* en de boekenbijlage van *NRC Handelsblad*. In 2008 verscheen *Londen Denkt: Het publieke debat in Engeland* (Boom). E-mail: patrickvanijzendoorn@yahoo.co.uk

Merle van de Reep studeerde antropologie en sociologie der niet-westerse samenlevingen aan de Universiteit van Amsterdam. In 2010 rondde zij haar studie af met haar masterscriptie ‘Kracht en kwetsbaarheid rondom geboorte. Een studie naar de relatie tussen cultuur en beleving van zwangerschap en geboorte in Nederland’. E-mail: merlevandereep@gmail.com

E Dragerschap als nevenbevinding van de hielprikscreening: informeren of negeren?

Mr. E.T.M. Olsthoorn-Heim, dr. M.F. Verweij en dr. S. van der Burg¹

1 Inleiding

De neonatale screening in ons land is gericht op de tijdige opsporing van behandelbare aandoeningen bij de pasgeborene. De te behalen gezondheidswinst voor de pasgeborene is het centrale criterium.² Op basis van dat criterium is gekozen voor het (voorlopig) afzien van het opsporen van onbehandelbare aandoeningen en aandoeningen waarbij de gezondheidswinst minder duidelijk is. Het belang van het kind staat voorop en ouders dienen primair in het belang van het kind te handelen.³ Sikkcelziekte, een vorm van erfelijke bloedarmoede, is een van de ziekten waarnaar via de hielprik wordt gezocht. Bij de test op sikkcelziekte die momenteel in de screening wordt gebruikt vindt men niet alleen de ziekte zelf, maar ook dragerschap bij het kind voor die ziekte en voor andere vormen van erfelijke bloedarmoede. Dit komt omdat de aard van de gehanteerde diagnostische test -de *high-performance liquid chromatography* (HPLC)- het vinden van dragers onontkoombaar maakt. Dat kan in de toekomst anders worden wanneer er een betere testmethode beschikbaar komt. Sinds 1 mei 2011 is de hielprik uitgebreid met screening op cystische fibrose (CF). Ook bij deze screening worden pasgeborenen gevonden die zelf geen CF hebben, maar wel drager zijn.

In dit artikel stellen we ter discussie of het passend is om in het kader van de hielprikscreening ouders te informeren over dragerschap van hun kind en zo ja, om dat dan standaard te doen of alleen op verzoek. We doen dit aan de hand van de casus sikkcelziekte, maar mutatis mutandis geldt hetzelfde voor (dragerschap voor) CF. Daarbij beperken we ons tot de situatie waarin de informatie over dragerschap direct volgt uit de screening, en niet pas uit nader onderzoek na een positieve uitslag. Soms wijst nader diagnostisch onderzoek na een afwijkende screeningsuitslag namelijk uit dat het kind niet ziek is, maar dat de (fout)positieve screeningsuitslag verklaard kan worden doordat het kind drager is van de erfelijke aandoening. In dat geval is het vanzelfsprekend dat ouders geïnformeerd worden over dat dragerschap. In deze bijdrage gaat het alleen om dragerschapsinformatie die uit de *screening* naar voren komt. Dragerschap valt buiten het screeningsprogramma, omdat dragers niet ziek zijn

¹ Els Olsthoorn-Heim is gezondheidsjurist bij Met Recht te Amsterdam, Marcel Verweij is als universitair hoofddocent verbonden aan het Ethiek Instituut, Universiteit Utrecht en Simone van der Burg is senior onderzoeker Filosofie en Ethiek van Medische Technologie, IQ healthcare, Radboud Universiteit Nijmegen Medisch Centrum. De auteurs danken Eugenie Dekkers, coördinator van het Programma Neonatale Screening, voor haar commentaar op de conceptversie van dit artikel.

² De Gezondheidsraad heeft dit criterium vertaald in de voorwaarde dat met de screening aanzienlijke, onherstelbare schade aan de gezondheid van de pasgeborene wordt voorkomen. Gezondheidsraad, Neonatale screening, 2005/11, Den Haag 2005, p. 46.

³ *Kamerstukken* 2005-06, 30 300 XVI, nr. 89.

en niet hoeven te worden behandeld. De HPLC die nu voor het opsporen van sikkelcelziekte wordt gebruikt laat die dragers al tijdens de screening zien.⁴

In de huidige praktijk worden de ouders standaard geïnformeerd over dragerschap van sikkelcelziekte bij hun kind, tenzij zij vooraf hebben aangegeven daarover niet te willen worden ingelicht (*opting out*).⁵ In 2009 werden 814 pasgeboren dragers voor sikkelcelziekte gevonden⁶ en werden de ouders daarover geïnformeerd, behalve wanneer daartegen vooraf bezwaar was gemaakt.⁷ De Gezondheidsraad adviseerde in 2005 over neonatale screening.⁸ De regering bracht een standpunt uit over dat advies.⁹ In deze beide documenten is aandacht besteed aan informatie over dragerschap en het recht op niet-weten van de ouders met sikkelcelziekte als voorbeeld, waarover hieronder meer.

2 Juridisch kader

De neonatale screening op sikkelcelziekte, is te kwalificeren als bevolkingsonderzoek. Bij bevolkingsonderzoek gaat het initiatief niet uit van de betrokkene, maar van de aanbieder. Een en ander heeft juridisch gevolgen. De belangrijkste is, dat niet van dezelfde veronderstellingen mag worden uitgegaan als in de curatieve zorg.¹⁰ Van de uitvoerders van bevolkingsonderzoek mag daarnaast een verhoogde mate van zorgvuldigheid worden verwacht.¹¹ Bij een screeningsprogramma behoren waarborgen te worden ingebouwd dat de rechten van personen bij de uitvoering van het programma niet in het gedrang komen.¹² Vrijwilligheid en bescherming van de privacy staan daarbij voorop. Het oproepsysteem moet zo zijn vormgegeven dat mensen zich realiseren dat zij keuzevrijheid hebben.¹³

⁴ Het is zaak om bij gelegenheid ook eens kritisch te kijken naar de relatie tussen screening en diagnostiek. Het komt namelijk regelmatig voor, dat een kind met een positieve screeningsuitslag in de daarop volgende diagnostische fase een ziekte blijkt te hebben die niet in het screeningsprogramma is opgenomen. De methode van de hielprikscreening laat namelijk alle afwijkingen zien die met een chemische stof te maken hebben. Dat zijn niet alleen de ernstige en behandelbare ziekten die in het screeningsprogramma zijn opgenomen, maar ook andere ziekten. Die andere ziekten zijn niet altijd ernstig en soms zijn ze ernstig en niet behandelbaar. Dit vraagstuk valt evenwel buiten het bestek van deze bijdrage.

⁵ Fleur Vansenne e.a., Sikkelcelziekte in de hielprikscreening, II; gerapporteerd dragerschap, Ned Tijdschr Geneesk 2009;153:B366

⁶ TNO-rapport Evaluatie van de neonatale hielprikscreening bij kinderen geboren in 2009, TNO/CH 2011.005 Februari 2011. Deze cijfers komen overeen met de aantallen in 2007 en 2008.

⁷ Als de test uitwijst dat een kind drager is van een andere hemoglobineopathie (naar schatting 700 pasgeborenen in 2007), dan worden de ouders daarover niet geïnformeerd.

⁸ Gezondheidsraad, Neonatale screening, Nr 2005/11, Den Haag 2005.

⁹; Kamerstukken II 2005-06, 30 300 XVI, nr. 89, p.5.

¹⁰ H.J.J. Leenen e.a., Handboek gezondheidsrecht, Deel II Gezondheidszorg en recht, Houten 2008, p.337 e.v.; Gezondheidsraad, Genetische screening, Den Haag 1994, publicatie nr 1994/22, p.88; Gezondheidsraad: Commissie WBO. Wet bevolkingsonderzoek: de toetsing van vergunningaanvragen. Rijswijk, 1996, publicatie nr 1996/09, p. 19.

¹¹ Leenen II p. 353.

¹² J.K.M. Gevers, Voorspellend medisch onderzoek: rechtsbescherming. Preadvies Vereniging voor Gezondheidsrecht, Utrecht 1996, p.35.

¹³ Nationale Raad voor de Volksgezondheid, Juridisch-ethisch beoordelingskader preventie; Zoetermeer 1994, p.23-25. Keuzevrijheid wordt vaak gerealiseerd in de vorm van informed consent procedures, of in een minder veeleisende procedure van '*opting in*' of '*opting out*'. Dit soort consent procedures kunnen ook om andere redenen worden gewaardeerd. Onora O'Neill verdedigt bijvoorbeeld een visie waarbij informed consent niet primair is gericht op de bescherming van autonomie, maar op het creëren en behouden van vertrouwensrelaties. Dit helpt om na te denken over het type informatie dat deelnemers aan de hielprik screening voorafgaand aan de screening behoren te ontvangen. O'Neill, Onora, *Autonomy and trust in bioethics*, Cambridge University Press 2002 En:

Een ander verschil met de curatieve zorg is, dat bij ongevraagd medisch onderzoek de risico's voor de betrokkenen anders moeten worden gewogen. Screening mag in beginsel uitsluitend worden aangeboden als is voldaan aan internationaal aanvaarde criteria, die in ons land voor genetische screening zijn vertaald in specifieke criteria.¹⁴ Het belangrijkste criterium is dat de voordelen voor de deelnemers duidelijk groter zijn dan de nadelen. Voor bepaalde bevolkingsonderzoeken stelt de Wet bevolkingsonderzoek (WBO), ter bescherming van de deelnemers, de eis van een vergunning.¹⁵ Nu de hielprikscreening in ons land uitsluitend gericht is op de opsporing van behandelbare ziekten, is deze screening niet vergunningplichtig. Een eventuele screening op dragerschap zou wel onder de WBO vallen, maar niet onder de vergunningplicht.¹⁶ Een eventuele screening op dragerschap is preconceptioneel, bij wensouders, goed denkbaar, maar in het kader van de hielprik niet aan de orde.

Het algemene gezondheidsrechtelijke kader voor medisch handelen geldt ook bij bevolkingsonderzoek.¹⁷ Tussen aanbieder en deelnemer komt een geneeskundige behandelingsovereenkomst tot stand. Dat betekent dat voldaan moet worden aan de geldende eisen inzake informatie, toestemming, geheimhouding en dossiervorming (WGBO, Boek 7 BW). Daarnaast is bij neonatale screening de rechtspositie van minderjarigen van belang. Omwille van het kind is er ouderlijk gezag (artikel 1:245 BW). Dat gezag omvat de plicht en het recht van de ouder of voogd zijn minderjarige kind te verzorgen en op te voeden. Artikel 7:465 BW regelt de vertegenwoordiging van wilsonbekwame patiënten. Als de patiënt jonger is dan 12 jaar komt de hulpverlener de verplichtingen die hij jegens de patiënt heeft na jegens de ouders met het ouderlijk gezag dan wel jegens de voogd. In geval van een conflict tussen belangen van ouders en kind behoort het belang van het kind het uitgangspunt te zijn.¹⁸

3 Informatie over de uitslag

Dragerschap wordt in de neonatale screening onbedoeld gevonden als gevolg van de (onvolmaakte) karakteristiek van de test op sikkelcelziekte. Deze uitslag

Manson, Neil en Onora O'Neill, *Rethinking informed consent in bioethics*, Cambridge University Press 2007.
En Burg, Simone van der en Marcel Verweij, *Securing trust in newborn screening; reflections on the role of informed consent in newborn screening* (forthcoming).

¹⁴ Gezondheidsraad, *Genetische screening*, nr. 1994/22, Den Haag 1994.

¹⁵ Op Europees niveau is er geen specifieke wetgeving, maar wel de Aanbeveling van de Raad van Europa over genetisch testen en genetische screening (1992), het Europese Verdrag voor de Rechten van de Mens en de biogeneeskunde VRMB (1997, nog niet door Nederland geratificeerd), artikel 6: *... an intervention may only be carried out on a person who does not have the capacity to consent, for his or her direct benefit*, en in gelijke zin artikel 10 van het Additionele Protocol bij dat Verdrag *Genetic testing for health purposes* (2008).

¹⁶ Om bevolkingsonderzoek naar dragerschap onder de vergunningplicht van de WBO te brengen zou een wetswijziging nodig zijn. Proeve toepassing Wet bevolkingsonderzoek: cystische fibrose, Gezondheidsraad: Commissie WBO 1996/20, Den Haag 1996. De Minister gaf in 1996 aan voornemens te zijn om bevolkingsonderzoek naar dragerschap van ernstig recessief erfelijke aandoeningen aan te merken als vergunningplichtig, zie bijlage D bij voornoemd advies. Tot zo'n wetswijziging is het tot op heden niet gekomen, zodat screening op dragerschap (van welke aandoening dan ook) niet vergunningplichtig is.

¹⁷ Leenen II p. 356 e.v.

¹⁸ H.J.J. Leenen e.a., *Handboek Gezondheidsrecht, Deel I Rechten van mensen in de gezondheidszorg*, p.167 e.v.

is dan ook te beschouwen als een nevenbevinding.¹⁹ De deelnemer die op grond van informatie over de procedure en de mogelijke uitkomsten met screening heeft ingestemd heeft recht op de uitslag van het onderzoek, een recht dat bij de hieprikscreening door de ouders voor hun kind wordt uitgeoefend. Dat recht geldt in beginsel ook eventuele nevenbevindingen, maar een nuance is op zijn plaats. Volgens het tweede lid van de informatieplicht van artikel 7:448 BW moet de hulpverlener zich laten leiden door hetgeen de patiënt redelijkerwijs dient te weten over onder meer ‘de staat van en de vooruitzichten met betrekking tot diens gezondheid voor wat betreft het terrein van het onderzoek of de behandeling’. Dit redelijkheidscriterium betekent dat de omvang van de te geven informatie over de resultaten van screening variabel en contextafhankelijk is.²⁰ Deze informatie behoort in te houden wat een redelijk mens in de gegeven omstandigheden moet weten al dan niet in verband met een te nemen beslissing. De informatieplicht kent daarnaast een uitzondering.

Is er een plicht tot het informeren van de ouders over de nevenbevinding van dragerschap voor sikkelcelziekte bij het kind? De pasgeborene, de deelnemer aan de screening, hoeft redelijkerwijs niet te weten dat hij of zij drager is van een erfelijke bloedarmoede. Die informatie heeft voor het kind op dat moment (nog) geen belang. Zo’n belang zal er wellicht pas vele jaren later zijn, wanneer het volwassen kind zelf een kindervens krijgt. Welbeschouwd is er op het punt van dragerschap geen informatieplicht voor de hulpverlener tegenover de deelnemer aan de screening, de pasgeborene (uit te oefenen jegens de ouders), ook niet met het redelijkheidscriterium in de hand. Omgekeerd kan de pasgeborene op het moment van de hieprikscreening ook geen recht doen gelden op informatie over dragerschap.

Iets anders is dat ouders, wanneer hun gezin nog niet voltooid is, wel een belang kunnen hebben bij informatie over dragerschap bij hun kind. Dat dragerschap kan immers, mits beide ouders drager blijken te zijn, betekenen dat elk volgend kind een kans van 1 op 4 heeft met sikkelcelziekte geboren te worden. De vraag is evenwel of de ouders in dat geval juridisch ook recht hebben op informatie over dragerschap bij hun pasgeborene. De screening betreft immers niet henzelf, maar het kind. De ouders zijn zelf (doorgaans) geen partij in de behandelingsovereenkomst. Daar komt bij, dat zij desgewenst zichzelf kunnen laten nakijken op dragerschap en dat het kind recht heeft op bescherming van zijn persoonlijke levenssfeer, ook tegenover de ouders.²¹

Als de ouders juridisch geen recht hebben op informatie over dragerschap bij hun kind maar wel een belang daarbij, is dan niet veeleer de vraag of de hulpverlener ouders desgevraagd *mag* informeren over gevonden

¹⁹ Deze nevenbevinding kan de informatie ‘dragschap’ bevatten van veel verschillende hemoglobinopathieën, namelijk HbS, HbC, HbD of HbE. Van die ziekten is alleen de eerste (HbS ofwel sikkelcelziekte) in de hieprikscreening opgenomen. Desondanks zijn in 2007 op een totaal van 200.000-218.000 deelnemers naast pasgeborenen met sikkelcelziekte (41) ook pasgeborenen gevonden met andere hemoglobinopathieën. Het ging om 18 kinderen met α -thalassemie, 4 met β -thalassemie en 1 met een andere vorm van hemoglobinopathie (HbEE).¹⁹ Ook deze uitkomsten zijn nevenbevindingen van de screening.

²⁰ B. Sluyters en M.C.I.H. Biesart, De geneeskundige behandelingsovereenkomst na invoering van de WGBO, Zwolle 1995, p. 16-29.

²¹ Het spanningsveld tussen het recht op weten van de ouders namens hun kind of in hun eigen belang, en het recht op niet weten van het kind dat zelf later misschien andere keuzes wil maken, is een vraagstuk dat ook in breder verband kan spelen. Het voert te ver om dit vraagstuk hier diepgaand uit te werken.

dragerschap bij hun kind? Valt informatie over dragerschap onder de uitzondering op de informatieplicht? Op grond van artikel 7:448 lid 3 BW mag de hulpverlener de patiënt informatie slechts onthouden voor zover het verstrekken ervan kennelijk ernstig nadeel voor de patiënt (in dit geval de pasgeborene) zou opleveren. De pasgeborene heeft weliswaar zelf (nog) geen belang bij die informatie, maar ondervindt ook geen ernstig nadeel als de ouders hierover worden geïnformeerd, bijvoorbeeld in verband met reproductieve keuzes. Zou dit moreel kunnen rechtvaardigen dat de hulpverlener de ouders op hun verzoek op de hoogte stelt van de nevenbevinding ‘dragerschap van sikkelcelziekte’ bij het kind? Wellicht zou als aanvullend criterium kunnen gelden, dat het om dragerschap moet gaan van een aandoening waarvoor preconceptioneel erfelijkheidsadvies en het bieden van handelingsopties aan ouders in de rede zou liggen. De hulpverlener zou de ouders kunnen wijzen op hun verantwoordelijkheid om hun kind te zijner tijd te informeren.

Over de juridische positie van de hulpverlener op het punt van dragerschap als nevenbevinding (informatieplicht of een recht om te informeren of geen van beide) is geen specifieke juridische literatuur of jurisprudentie gevonden. De Gezondheidsraad stelt enerzijds dat voor het geven van informatie over dragerschap bij de pasgeborene geïnformeerde toestemming van de ouders vereist is (een voorwaarde die is overgenomen in het regeringsstandpunt), anderzijds dat ouders vooraf de mogelijkheid moeten krijgen af te zien van informatie over een eventueel dragerschap.²² Het eerste impliceert een niet-informeren, tenzij (toestemming, in lijn met de interpretatie hierboven), het tweede een wel informeren, tenzij (bezwaar, de huidige praktijk met betrekking tot dragerschap van sikkelcelziekte bij het kind). In een internationale publicatie wordt kennis over dragerschap bij de pasgeborene die voortkomt uit neonatale screening aanvaardbaar geacht, mits er een uitdrukkelijke keuze voor de ouders is om die informatie te ontvangen.²³ In het advies over het toevoegen van CF aan de hielprikscreening staat te lezen “Wel dienen ouders een geïnformeerde en bewuste keuze te kunnen maken en is voor het geven van informatie over dragerschap instemming van de ouders vereist.”²⁴

Overigens: voor zover verplichtingen omtrent het informeren van nevenbevindingen gebonden zijn aan het hulpverlenerschap (artikel 7:448) doet zich de complicatie voor dat, gedurende het proces van screening, er eigenlijk geen hulpverlener is, anders dan de anonieme screeningsorganisatie. Als een arts, in het kader van een diagnostisch traject, dus binnen een bestaande zorgrelatie, informatie over dragerschap vindt, is het redelijk om te stellen dat de patiënt op die informatie in beginsel recht heeft. Het achterhouden van medische informatie past niet binnen een goede hulpverlener-patiënt relatie. In een screeningsprogramma is het echter niet vanzelfsprekend dat kind of ouders recht hebben op informatie over nevenbevindingen die het doel van de screening te buiten gaan.

²² Gezondheidsraad, Neonatale screening, Nr 2005/11, Den Haag 2005, resp. p. 43 en p.86.

²³ Y. Bombard e.a., The expansion of newborn screening: is reproductive benefit an appropriate pursuit? Ethics watch, Nature Reviews/Genetics, October 2009 Volume 10.

²⁴ Gezondheidsraad, Neonatale screening op cystic fibrosis, Nr 2010/01, Den Haag 2010, p. 36.

4 *Recht op niet-weten*

De deelnemer heeft het recht de uitslag (deels) niet te vernemen. De hulpverlener zal de wens van de deelnemer moeten respecteren, maar omdat een pasgeborene nog geen gebruik kan maken van zijn recht op niet-weten is het aan de ouders om dit recht voor hun kind als een goede ouder uit te oefenen. Het recht op niet-weten is als volgt neergelegd in artikel 7:449 BW: “Indien de patiënt te kennen heeft gegeven geen inlichtingen te willen ontvangen, blijft het verstrekken daarvan achterwege, behoudens voor zover het belang dat de patiënt daarbij heeft niet opweegt tegen het nadeel dat daaruit voor hemzelf of anderen kan voortvloeien”. Bij iemand die vrijwillig instemt met deelname aan screening zal de wens om na afloop bepaalde informatie niet te ontvangen zich waarschijnlijk toespitsen op bijkomende bevindingen. In dat licht kan de bezwaarmogelijkheid in de huidige praktijk tegen informatie over dragerschap worden gezien. Toch kan een deelnemer aan (neonatale) screening in beginsel ook (vooraf of achteraf) besluiten een deel van de uitslag, bijvoorbeeld over een bepaald aandoening, niet te willen weten. Gaat het dan om een ernstige aandoening waarbij de hulpverlener meent dat het belang om niet te weten niet opweegt tegen het nadeel daarvan voor het kind (vermijdbare gezondheidsschade), dan mag hij besluiten de ouders op grond van de uitzondering in artikel 7:449 BW toch te informeren. Zo’n bijzondere situatie lijkt zich bij de nevenbevinding ‘dragerschap’ bij de pasgeborene niet voor te doen, omdat het kind zelf (nog) geen belang heeft bij deze uitslag en er geen gezondheidsschade ontstaat door niet informeren. Over dit laatste punt moet in de stand van de medische wetenschap dan wel overeenstemming zijn.²⁵

Het recht op niet-weten geldt voor alle uitslagen die op grond van de informatieplicht in aanmerking komen om te worden meegedeeld. Het is nodig de deelnemers vooraf te wijzen op de mogelijkheid van voorzienbare nevenbevindingen en op hun recht om (bepaalde) uitslagen die normaalgesproken worden meegedeeld, niet te vernemen. In de huidige praktijk van de hieprikscreening biedt men ouders uitsluitend de mogelijkheid om gebruik te maken van hun recht op niet-weten als het gaat om de uitslag ‘drager’ van sikkelcelziekte (of CF) bij de pasgeborene. Zou het echter bij die uitslag niet, bij ontbreken van een informatieplicht, juist in de rede liggen ouders in beginsel niet te informeren, maar hen te wijzen op de mogelijkheid om daarover, desgevraagd, wel te worden geïnformeerd?²⁶ Dan zou op de hieprikaart kunnen worden aangetekend: ouder wil geïnformeerd worden over dragerschap van erfelijke bloedarmoede (of CF) bij het kind, of woorden van gelijke strekking. Het huidige systeem van *opting out* zou dan vervangen worden door *opting in*.

²⁵ Op de website www.erfelijkheid.nl staat te lezen “Eventuele klachten (moeheid) bij dragers van erfelijke bloedarmoede kunnen soms ontstaan door een tekort aan een bepaalde bouwstof (foliumzuur). Deze kan eenvoudig worden toegediend.” Overigens speelt dit nog niet vlak na de geboorte, want een baby heeft in de eerste zes maanden nog foetaal bloed dat het gebrek aan functionele zuurstofdragers in het eigen bloed compenseert.

²⁶ In gelijke zin: “The possibility of incidental discovery of carrier status should be discussed during the pre-test counseling. Parents should decide before the test whether they would like to receive such a result or not, and if they want to be informed of such a result. These should always be given during a post-test counseling session.”, Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics, European Journal of Human Genetics (2009) 17, 720-721.

5 *De hielprik als public health programma: dragerschapsinformatie negeren?*

Voor die laatste stelling, die vooral voortvloeit uit de behandelingsovereenkomst, is ook een ander argument, ingegeven vanuit de volksgezondheid. *Opting out* impliceert een zekere aandrang om deel te nemen of, in dit geval, geïnformeerd te worden. Gegeven de waarde van keuzevrijheid heeft in de gezondheidszorg in het algemeen *opting in* de voorkeur, tenzij er goede redenen zijn om hiervan af te wijken. Bijvoorbeeld wanneer het uit oogpunt van een publiek belang onwenselijk is dat (veel) mensen van de optie afzien, zoals bijvoorbeeld bij vaccinatie of andere public health programma's. Een dergelijk belang is niet aan de orde bij het verstrekken van informatie over dragerschap van pasgeborenen. Het geldt wel voor de eigenlijke doelstelling van het hielprik programma: dankzij screening kan op relatief eenvoudig wijze zeer ernstige gezondheidsschade bij kinderen worden voorkomen. Vandaar dat de hielprik routinematig en zeer laagdrempelig wordt aangeboden, waarbij deelname als de vanzelfsprekende keuze wordt beschouwd. In die zin heeft het hielprikprogramma zelf een soort *opting out* karakter. Er is geen vergelijkbaar argument om ouders daarnaast ook te bewegen in de richting van de keuze om dragerschapsinformatie te ontvangen.

Het collectieve (*public health*) karakter van de neonatale screening kan ook een argument bieden om nog een stap verder te gaan, en ouders geen optie te bieden om dragerschapsinformatie te verkrijgen: noch *opting in*, noch *opting out*. Juist omdat de hielprik zelf met een zekere mate van overreding wordt aangeboden teneinde een hoge deelnamegraad te realiseren, kan het zinvol zijn om het programma tot de kern te beperken. Het zou consequent zijn om in dat geval extra keuzeopties – waarover ook vooraf weer informatie verstrekt moet worden – achterwege te laten. Dat zou het programma overzichtelijker maken en beter te rechtvaardigen. Deze stap zou ten koste gaan van keuzemogelijkheden die sommige ouders wellicht graag zouden hebben, zoals de optie om over dragerschap geïnformeerd te worden. Maar extra keuzeopties hebben ook een prijs. Wat voor de één een gewenste keuzemogelijkheid is, is voor de ander een belastend keuzeprobleem.²⁷ Het is eigen aan de meeste collectieve preventieprogramma's dat deze niet volgens individuele wensen op maat worden gesneden: wat een screeningsprogramma zal bieden moet in de eerste plaats bepaald worden door het streven om op doelmatige wijze gezondheidsschade bij kinderen te voorkomen. Dragerschapsinformatie wordt met de hielprik niet gezocht, maar door de gebruikte testen wel gevonden. Aangezien het pasgeboren kind (nog) geen belang heeft bij informatie over dragerschap kan in plaats van de eerder voorgestelde "*opting in*" procedure ook overwogen worden om dragerschapsinformatie helemaal niet beschikbaar te maken. Zo'n beleid lijkt evenwel beter te rechtvaardigen als (wens)ouders gebruik kunnen maken van *preconceptiescreening* op CF en sikkelcelziekte.

6 *Discussie*

In deze bijdrage is de vraag opgeworpen, hoe om te gaan met dragerschapsinformatie die als nevenbevinding naar voren komt bij de hielprik. Drie mogelijkheden zijn besproken: ouders standaard informeren met een *opting out* (het huidige beleid), ouders standaard niet informeren met een *opting in*, of

²⁷ N. Nijssingh, Informed consent and the expansion of newborn screening. A.J. Dawson & M.F. Verweij (eds.), *Ethics, prevention and public health*. Oxford: Oxford University Press, 2007: 198-212.

ouders helemaal niet informeren over dragerschap en het opsporen van dragers in het domein brengen waarin het thuishoort, namelijk screening bij wensouders vóór de conceptie.

F Nudges in public health: paternalism is paramount

Nudges in Public Health: Paternalism Is Paramount

Marcel Verweij, Utrecht University

Mariëtte van den Hoven, Utrecht University

Libertarian paternalism involves the idea that it is justified to shape the context in which people make important choices in a way that they are nudged to options that would be better for them, while still “preserving their liberty of choice” (Thaler and Sunstein 2008, 5). This is possible by means of applying insights from behavioral economics. For example, many people, if asked to make a particular choice, will go for the easy-to-choose default option. Behavior can also be steered by offering incentives. And some options can be made more salient than others. It might be considered paternalist if such tactics are used to lead people toward decisions that are thought to make them better off. Libertarian paternalists hold that such paternalism is justified if people still have the possibility to make their own choices.

In their overview of ethical dimensions of nudging strategies, Blumenthal-Barby and Burroughs (2012) focus on moral problems that may arise if such strategies are implemented in practice. They remain silent, however, about a core assumption of libertarian paternalism, namely, that paternalism is only justified if freedom of choice is maintained and not restricted. Moreover, the authors seem to accept this premise, given that several of the moral problems they envision are related to potential infringement of freedom and autonomy. Strategies that focus on offering people a default option are problematic if people tend to overlook the possibility to make alternative choices. Policies that involve strong incentives may go too far and create undue inducements (“a shove instead of a nudge”). And strategies that employ subconscious priming may make it too difficult for people to avoid the preferred option. Such problems are indeed serious if paternalism is supposed to respect freedom of choice.

This emphasis on liberty is, however, hard to maintain in the context of public health. Many state interventions to protect and promote health necessarily set limits to individual liberty. Libertarians will of course approve some of those measures. For example, isolating or quarantining persons who have been exposed to a dangerous infection can be justified if this is necessary to protect welfare and freedom of others. Successful vaccination programs—sometimes also compulsory—may be justified as they create public goods (Verweij and van den Hoven 2004). Yet how are we to think of the variety of health-promoting interventions that primarily seem to aim at promoting the health of each citizen by stimulating citizens to make healthy food and lifestyle

choices? Or what about screening programs that may detect diseases at early stages, enabling individuals to receive early treatment? Should such policies stay within the limits of libertarian paternalism?

Clearly, numerous existing health policies do go further than that. Motorcyclists are legally required to wear helmets, and mandatory use of seatbelts for motorists is common in most countries. In the Netherlands, approximately 75% of the price of cigarettes consists of taxes. Arguably this goes beyond the libertarian paternalist’s rule that it should be easy and not costly for individuals to diverge from the choice to which they are nudged. Newborn screening programs involve screening for a variety of inborn diseases, and parents are normally given no say in deciding which diseases are included in the test panel; moreover, in many countries such screening programs are even mandatory. Following the logic of libertarian paternalism, such policies would be considered as shoving rather than nudging people: They restrict freedom and are therefore unjustified forms of paternalism.

However, there are several arguments against rejecting liberty-restricting paternalist policies in public health. First, it can be questioned whether unjustified paternalism is a core problem in public health in the first place. The argument may take several forms (Nys 2008; Verweij 2007; Wilson 2011). One is that few (if any) health choices are purely self-regarding; hence, public health policies are not so much paternalistically influencing each *individual* to make choices that are better for themselves; they aim to create benefits for *groups of people*, and this will often be at the cost of some. Decisions concerning such trade-offs are not a matter of personal consent or choice; they require justification by means of a democratic process. Another argument is that many public health policies that restrict choice involve only minor restrictions to personal autonomy. Mandating the use of seatbelts is a good example. Such a policy is paternalist and diminishes freedom of choice, yet it is questionable whether this involves a substantial violation of autonomy.

Second, in the realm of health care, preventive medicine and public health, it is far from obvious that having more options to choose from is better than having less. Libertarian paternalists accept this to some extent: A nudge *enables* people to avoid deliberating about options if they prefer not to make their own choice. However, libertarian

Address correspondence to Marcel Verweij, Ethics Institute, Department of Philosophy, Utrecht University, Janskerkhof 13a, Utrecht, 3512 BL, The Netherlands. E-mail: m.f.verweij@uu.nl

paternalists will simultaneously assume that agents must be able to make their own choices and diverge from the direction to which they are nudged. Is this indeed desirable?

An interesting example is newborn screening. The possibilities of testing newborn children for inborn (mostly metabolic, and mostly rare) diseases have expanded in the last decades, thanks to the application of tandem mass spectrometry. With this technology, blood samples can be screened as easily for five as well as for 50 metabolic diseases. Countries differ in their policies in terms of how broad the screening program is. In the Netherlands, babies are tested only for diseases that are considered “treatable”: conditions that, if treated in an early stage, can be contained or relieved considerably (Health Council 2005). Parents have only two options: to accept this screening program, or to opt out altogether.

A libertarian paternalist approach, on the other hand is to offer a default screening package, yet make clear that there are alternative options as well—hence preserving freedom of choice. This would lead to a long list of more than 50 screening options that parents can choose from.

Obviously, such a possibility is desirable for parents who can and do want to make their own choices. Some parents will want to receive all possible medical information about their child. Others might want to be informed about a specific condition, such as Duchenne muscular dystrophy, even if this is not treatable, simply because they have seen children with that condition in the past. However, for almost all parents, deciding about a test panel of many severe but rare diseases will be burdensome if not impossible. Deviating from the default option easily becomes very complicated, and few parents will be capable of making a well-informed choice.

Liberal paternalists could respond that no one is *required* to explore the various alternatives to the default screening program. Parents for whom it will be too difficult to make their own choices about screening can stick with the standard offer. This response, however, is not convincing.

If public health authorities actively invite parents to the screening program, parents may assume that all options that are offered to them (and not only the default program) are meaningful for their child. Why else would a public health *authority* offer such options? Parents will generally want to do what is best for their children, and therefore it is reasonable for them to explore to what extent the alternative screening options are beneficial. Hence, emphasizing the default strategy may not be sufficient to protect many parents against the burdens of choice.

Of course, offering only one option, a fixed screening program determined by expert opinion, restricts parental choice and sets limits to liberty. Yet such restrictions may be well justified if these benefit almost everyone. This policy may be seen as paternalist, but the “nudge” strategy that offers alternative options can be considered paternalist as well. The latter assumes that it is better for parents to have at least the possibility of making their own choices about newborn screening, even if such choices are burdensome to almost everyone. Indeed, Thaler and Sunstein (2008, 242–243) acknowledge that neutral policies are often impossible. Yet if in this debate competing strategies all are to be considered paternalist, then the critique of paternalism becomes rather pointless.

Nudging strategies that successfully promote healthier lives and preserve freedom are to be welcomed. It is a wrong assumption, however, that public health policies should always leave people a choice among options, and thus give precedence to freedom of choice. Having more options is not always better for human beings, and nudging strategies may be insufficient to set limits to burdens of choice. A thorough ethical review of the “nudge” should take these aspects into account, along with the problems discussed by Blumenthal-Barby and Burroughs. ■

REFERENCES

- Blumenthal-Barby, J. S., and H. Burroughs. 2012. Seeking better health care outcomes: The ethics of using the “nudge.” *American Journal of Bioethics* 12(2): 1–10.
- Health Council of the Netherlands. 2005. *Neonatal screening*. The Hague: Health Council of the Netherlands, publication no. 2005/11.
- Nys, T. 2008. Paternalism in public health care. *Public Health Ethics* 1(1): 53–61.
- Thaler, R. H., and C. R. Sunstein. 2008. *Nudge. Improving decisions about health, wealth, and happiness*. New Haven, CT: Yale University Press.
- Wilson, J. 2011. Why it’s time to stop worrying about paternalism in public health policy. *Public Health Ethics* 4(3): 269–279.
- Verweij, M. 2007. Tobacco discouragement: A non-paternalist argument. In) *Ethics, prevention, and public health*, ed. A. J. Dawson and M. F. Verweij, 179–197. Oxford: Oxford University Press.
- Verweij, M., and M. van den Hoven. 2004. Influenza vaccination in Dutch nursing homes: Is tacit consent morally justified? *Medicine, Health Care and Philosophy* 8(1): 89–95.

G Maintaining trust in newborn screening; Reflections on compliance and informed consent in the Dutch screening context

Simone van der Burg and Marcel Verweij

Abstract

Informed consent is commonly taken to threaten the high participation rate in newborn screening, because it allows parents to refuse to subject their child to it. When informed consent is understood to protect the autonomous choice of people, this is an understandable concern. In this article, however, we adopt a different perspective to informed consent: we build on the work of Onora O'Neill and Neil Manson, who ascribe to informed consent a role in building, maintaining and restoring trust in clinical (research) contexts. Innovative is that we explore the merits of this perspective in a public health context, such as newborn screening. Interestingly, this perspective allows to argue –contrary to the more common opinion- that informed consent actually serves to keep the participation rate high, because it helps to maintain trust. Trust in newborn screening is fragile, due to its production of test-outcomes that go beyond the aims of the program (such as false-positives, information about carrier-status or unintended findings). We therefore think that there continues to be an important role to play for informed consent, and measures should be taken to make it effective in realizing this role.

Keywords: Newborn screening, informed consent, compliance, trust, Neil Manson, Onora O'Neill

1. Newborn screening

The procedure of newborn screening consists of taking a few drops of blood from the baby's heel in the first week of life, and test it for a list of disorders. Most of countries began to screen for phenylketonuria (PKU) in the nineteen sixties or seventies. This is a rare metabolic disease which causes severe mental retardation but which can be treated before problems arise. As knowledge about rare diseases expanded, and new screening technologies were introduced –such as the tandem mass spectrometer and high-performance liquid chromatography (HPLC)- it became possible to use the same blood to test for a whole list of disorders, including thyroid disorders, disorders of the adrenal gland, blood diseases (sickle cell disease and thalassemia) and metabolic diseases.

In general, screening programs in most countries have tended to expand, but in different countries they have expanded in different ways: in Europe, for example, some screening programs aim at twenty or more diseases, whereas others contain only two; in the US the American College of Medical Genetics recommended in 2006 to screen for 29 disorders, and after that most states began to expand their program. (Bodamer et al. 2007; Therrell et al 2006; Alexander et al 2006). The way in which the process of taking the blood is regulated differs also from country to country. In some states in the US screening is mandatory, whereas in others – Wyoming and Maryland- parents are asked for their informed consent. (Therrell and Adams 2007; Moyer et al. 2008) European countries such as Germany and France adopted an explicit informed consent procedure, whereas others adopted a

more informal procedure of 'opting out' which does not demand to sign an informed consent form. (Liebl et al. 2002; Farriaux et al, 2003)

The Netherlands adopted an 'opting out' system in 1974 when newborn screening was first installed, and this stayed in place after the drastic expansions of the program from 3 to 17 diseases in 2007, and to 18 in 2011. However, since 2007 parents are informed at an earlier stage –during pregnancy- about newborn screening, and they are given two more options to say 'no' to. In addition to the option to (1) refuse to take part in screening, parents may now also (2) refuse to receive information about the carrier status of their child for sickle cell disease and thalassemia, because the technology used for the screening of these disorders (HPLC) also reveals the carriers, and, (3) parents may refuse to have their child's blood stored in a biobank for four years, where it can be used for further research.

Whether or not newborn screening requires informed consent continues to be an issue of discussion in ethics. This article will also participate in this discussion, and it will specifically focus on the tension between informed consent and the problem of compliance in newborn screening. Building on the work of Onora O'Neill on informed consent and trust, as well as the work she co-authored with Neil Manson, we will argue that contrary to posing a threat to compliance, as it is often perceived, informed consent procedures may actually contribute to maintaining trust in newborn screening and that it therefore *supports compliance*. To argue for this position we will explore the value of Manson and O'Neills approach to informed consent outside of the clinical (research) context that they intended it for, that is, in a public health service such as newborn screening. But first we will introduce the discussion.

1. Compliance and informed consent

Since the beginning of newborn screening programs, the question whether or not to ask parents for their informed consent prior to newborn screening, or to allow them to 'opt out', has been thought to sit uneasily with the public health interest in protecting the health of as many children as possible. If the level of compliance is low, the program will not be successful in detecting all diseased children and improve their prognosis with early treatment. It is for this reason that consultants to the World Health Organization argued that screening should be mandatory in order to not permit parents to refuse screening and to end up harming their children. (p. 39, Wertz et al. 2003)

In response to this WHO-advice, critics have pointed out that the participation-rate in countries where screening is voluntary turns out to be almost 100 percent, just like in countries that have a mandatory screening program. Given this fact, proponents of informed consent have argued that since allowing parents a choice does not threaten compliance, it is better to offer them a choice, for this respects their autonomy and assures their more active participation in newborn screening (Moyer 2008). Furthermore, it has been argued that having a choice suits the general role of parents as the primary responsible to take the health care decisions for their children (Ross 2004).

Are these arguments convincing? Empirical studies have shown that often parents are not well informed about newborn screening prior to their choice to take part. Parents positively value having a choice, and they would like to have more information, but they turn out to remember little of that information afterwards. (Detmar et al. 2007; Campbell and Ross, 2003/2005) There are also empirical

studies that are more optimistic about the information that parents are able to grasp prior to their choice (Nicholls 2010; Van der Pal and Detmar 2008), but these studies tend to be content with quite general parental knowledge about the screening procedure, the severity of the diseases, the benefit of early treatment and the fact that a carrier of a disease is not ill. It is not obvious that this general knowledge is sufficient for parents to make a decision that is truly *informed*, and hence questions arise whether informed consent is actually supportive of parental autonomy, whether it assures their active participation in screening, and if it helps them to make responsible health care choices for their children. If full informed consent for newborn screening is unfeasible, could that be a reason to abandon it altogether? (Nijsingh 2007)

This question is important now, but will become even more urgent in the future, when new (genetic) screening technologies will lead to further expansion of newborn screening programs.²⁸ If it becomes increasingly difficult to inform parents well, we need to know whether we should continue to take the trouble to do it.

2. Trust and informed consent

We believe arguments in favour of informed consent can be provided by following Onora O'Neill and Neil Manson's account of informed consent. In *Autonomy and trust in bioethics* O'Neill ascribed to informed consent a role in making '(..) coercion, manipulation and deception much harder to effect and much easier to detect', and in this way in 'establishing, keeping and restoring trust relations' (p. 153, O'Neill 2002a). This is an important yet relatively modest role of informed consent. It contrasts with understandings of informed consent which protect patient autonomy in a relation of institutional/professional accountability and trustworthiness. In relations of accountability, patients are provided all relevant information about an action that is to be performed, so that if they give their consent on the basis of it, they are co-responsible for what happens to them. Informed consent procedures will then primarily function 'as protection against accusation, litigation and compensation claims' that patients could file against an institution or professional (p.4, O'Neill 2003). According to O'Neill this understanding of informed consent may be detrimental to trust, because people are often unable to form their opinion on the basis of extensive and complex information (p.144, O'Neill 2002a). The more modest account of informed consent is not meant to protect patient autonomy or institutional trustworthiness; it functions to temporarily set aside rights, obligations and ideals that people trust to be action guiding within a social context. Manson and O'Neill see informed consent as a 'waiver' of those rights, obligations and expectations. A situation that would require such 'waiving' for example, is if one would want to take someone's car, which would be theft and is forbidden in most social contexts. But if consent is asked prior to taking the car it becomes permissible. Similarly, it would be forbidden to invade a human body with a knife or an endoscope, but if a patient consents to it, it becomes acceptable. So, in this perspective, consent is needed only if an action breaks a prohibition or norm that would otherwise apply in a social context; it is this prohibition or norm that is 'waived' by the consent.

²⁸ In the near future –say, within ten years- it is expected that it becomes more effective and cheaper to replace current screening technologies with whole genome sequencing, which is only going to increase the amount of information that parents have to deal with (Aspinall et al 2007; Dondorp et al. 2010). Informing parents well about all diseases and their possible impacts, will then become even more difficult than it is now.

As a 'waiver', informed consent only has a *secondary justificatory* role. Hence, Manson and O'Neill reject the more common view in bioethics, which ascribes to informed consent a fundamental justificatory role, which supposes that any intervention can eventually be justified if the autonomy of the patient was respected. (Beauchamp and Childress, 2009; Faden and Beauchamp, 1986) As a 'waiver' of an aspect of a normative framework that forms the implicit background of people's expectations in a society, informed consent can only have a secondary justificatory role for it can only function if there is something to waive. Consent is only asked for actions that somehow 'stick out' and would breach people's trust given the (tacitly) assumed norms and prohibitions that inform them about how they can be expected to be treated in society. Respect for patient autonomy is therefore '(..) merely responsive. Patients are typically asked to choose –or refuse- from a very limited menu (..)' (p.72, Manson and O'Neill 2007).

In our view, Manson and O'Neill's approach to informed consent offers a fruitful theoretical perspective to think about the need for informed consent in the context of newborn screening. If we consider informed consent as a 'waiver' of certain rights or requirements, the need for informed consent depends on whether newborn screening trespasses a presupposed normative framework that parents can reasonably count upon, which potentially jeopardizes their trust in it. To what extent might newborn screening threaten parental trust? We will discuss this issue and explore the possible role for informed consent in the specific context of newborn screening in the Netherlands.

3. Newborn screening in the Netherlands

The steady high participation rate (almost 100 percent) in the Dutch newborn screening program suggests that parents in fact trust it. It is difficult to explain this trust, for the societal norms and values on which it rests remain largely tacit. But we take it that newborn screening enjoys such broad acceptance because the purposes of the program – about which parents are informed - cohere with the background of norms and values that also shape the context of interactions between health care workers, parents and children in the wider context of perinatal care. As part of this wider context, it seems reasonable to assume that interventions are all aimed at protecting and promoting the health of the newborn child. (Meijboom 2008).

The purposes of newborn screening are made explicit in the advisory report published by the Health Council of the Netherlands in 2005 which preceded the 2007 expansion from 3 to 17 diseases (and 18 in 2011). According to this report, the primary goal of newborn screening is the prevention of adverse consequences of a disease, by means of early detection and subsequent treatment. This goal is elaborated in the criteria that were adopted for screening, partly based upon the Wilson and Jungner principles for screening (1968). These criteria require that in order to be included in the screening program (1) a disorder should be clearly described, (2) there should be a suitable detection method for it, (3) treatments should be available and accessible, (4) screening must be voluntary, and (5) parents should be properly informed. (p. 20/21, Health Council of the Netherlands, 2005)

The harmony of these declared goals of newborn screening with the tacit norms and values that regulate interactions in the perinatal care context, would support the claim that explicit informed consent is not necessary in this context and that it suffices to give parents the opportunity to opt out. Following Manson and O'Neill's

approach, more demanding forms of informed consent would only be necessary if the screening program goes beyond common normative assumptions. The clearest case where informed consent becomes essential is where a newborn screening program would not only screen for diseases for which early effective treatment is available, but also for 'non-treatable' diseases.²⁹ But even in the Dutch screening program, that only targets treatable diseases, there is reason to ask for consent. This is because the actual practice of newborn screening frequently produces results that go beyond its declared goals. These outcomes can be relatively unexpected for parents and might undermine trust, and this could support a more elaborate practice of informed consent.

4. Test-outcomes that may possibly undermine trust

The high level of participation in newborn screening in the Netherlands suggests that parents trust the newborn screening program. But trust can deteriorate quickly, for example when screening produces results that differ from what parents had expected. We discuss four different screening outcomes that may threaten parental trust to some extent.

a. False-positive results

It is inevitable that some test outcomes in a screening will be false-positive. Parents who receive a positive test result will be informed that their child might have a severe disease and that further tests are necessary to see if this is the case. Often those further tests turn out to be negative and the child might be perfectly healthy. A recent study investigated parental experiences with such false-positive results. This research pointed out that a false-positive testing result has a detrimental effect on parental trust in newborn screening. (Boelen et al. forthcoming) Parents who are confronted with such a false-positive result indicate that the information offered by the various professionals that they meet in the follow-up trajectory after screening does not always cohere. Furthermore, given that there is no system of aftercare for parents, parents are left to themselves to deal with the emotion and uncertainty that these contradictory results produced. While these parents usually comply with newborn screening after they have another child, they declare to have little trust in the procedure. (Boelen et al. forthcoming)

False-positives are unintended yet inevitable by-products of screening. When more diseases are added to the program, screening will also produce more false-positives. Given how disturbing these test-results are for parents, and how it can be detrimental to their trust in the program, it is important to think about how trust in the program can be preserved even though it produces these by-products. While parents are currently informed that newborn screening sometimes produces false-positives, presumably many parents will not recall that information by the time they are informed about a test result. Moreover, even if they would be still aware of the possibility of false-positive results, they might not prepare for the impact such test results have on their personal lives. This may be a reason to strengthen informed consent and to engage in a conversation with parents beforehand about the possible impact of false positive effects.

²⁹ Obviously the line between well-treatable and untreatable diseases is not clear-cut – leading to problems that go beyond the scope of this paper.

b. Information about carrier status

Trust may also deteriorate if newborn screening turns out to serve other goals than the program declares to have. If the goal of screening is to benefit the health of the infant, parental expectations may be upset if screening turns out to reveal the child's carrier status for sickle cell disease and thalassemia. Carriers are not ill, therefore information about carrier status is not relevant to the health of the infant. Moreover, knowledge about carrier status may have negative effects on the child's wellbeing for children sometimes experience psychological disadvantages (low self esteem, stigmatization) because of it (Borry et al. 2007). Having information about carrier status, on the other hand, may also be worthwhile to parents (Borry et al. 2006; Borry et al 2005). If a child is a carrier, one of the parents will be as well – and possibly even both parents. If both parents are carriers of sickle-cell disease, they have a 25 percent chance that their (next) child will have the disease. Informing parents about this risk enables them to take it into account in their future procreation (Plass 2010).

Screening for carrier status does not fit obviously within the declared goals of newborn screening, or the values and norms that form the tacit background of perinatal care. After all, these are all aimed at protecting the health of the newborn child. Some parents may see knowledge about carrier status as valuable, but people may reasonably disagree about that – and hence about whether or not they would like to receive the information after newborn screening. Because of this controversy, parents in the Netherlands are offered the possibility to refuse information about the carrier status of their child. But it is of course questionable whether this information fits the newborn screening context at all, or whether the possibility to 'opt out' of this information would be more appropriately replaced with a system of 'opting in'.³⁰

c. Information about parents

Having the opportunity to 'opt out' of receiving carrier status information, parents might infer that if they refuse they will remain free from carrier status information. But this is not the case. All diseases –but one- in the Dutch newborn screening program are genetic disorders which are inherited in an autosomal recessive way. This implies that when a child receives a positive result from screening, and this result is confirmed by a diagnosis, this will imply for 17 out of 18 diseases in the program that *the parents* are carriers of the disease. This means that in 17 of the 18 diseases in the program, a positive screening result will not only concern the child, but also the parents. For the parents it will produce 'reproductive knowledge' which is not relevant to the health of the infant, but to the parents. This also exceeds the declared goals of newborn screening.

Of course it may be argued against this claim that genetic knowledge is not strictly speaking a product of screening. After a child received a positive result from screening, and the diagnosis is confirmed on the level of metabolites and sometimes enzymes, parents are offered the choice to receive a genetic diagnosis as well. Genetic diagnosis is therefore a separate procedure, for which parental consent is needed, and which is generally accompanied by counseling. But even though the genetic test is a separate phase in the diagnostic procedure which parents can refuse, it is easy for parents to suspect that they are carriers if their child turns out to have one of the diseases in the program. The hereditary nature of

³⁰ We published an article in a Dutch juridical journal (Tijdschrift voor gezondheidsrecht en ethiek) about this issue together with Els Oosthoorn.

all diseases in the program – except congenital hypothyroidism (CH) - is for example briefly mentioned in the leaflet for parents, and it is extensively explained in the information on the website of the National Institute for Public Health and the Environment (www.rivm.nl/hielprik). Parents who read this information will therefore be able to find out about the likeliness of their own carrier status, even if they do not want to have it confirmed by an actual genetic test. Therefore, in practice it is quite difficult to separate screening trajectory from the diagnostic one, and screening therefore easily exceeds its own declared purposes. It is not obvious that this is a real risk for people's trust in the program. If a child turns out to have a severe disease, this will have a major impact on the lives of the parents, and their concerns about the further unexpected information about their own carrier status would seem minor compared to that. It is however a product of screening that may take parents by surprise, if they are not prepared for it.

d. Unexpected findings

While the Dutch newborn screening program focuses on treatable diseases and serves to provide significant health gains to children, the follow-up diagnostic trajectory regularly reveals a disease that is not included in the program.³¹

Screening with tandem mass spectrometry is for example able to distinguish a surplus of amino acids in the blood of a child, which indicates that the child is diseased. But there is no way to make tandem MS reveal only serious or treatable amino-acid related diseases. Consequently, also children who have an amino acid related harmless disorder will receive a positive result, or who will have a late onset variant of one of the diseases. The Dutch newborn screening program, for example, includes homocystinuria, a metabolic disease which leads to the incapacity of the body to break off the amino acid methionine with detrimental effects on the function of the eyes, the development of the brain and for connective tissue, muscles and the cardiovascular system. But a child who screens positive for this disease, may in the diagnostic follow up turn out to have a mild form, hyperhomocysteinemia, which provides a higher risk for developing artery or vein diseases, especially in people with a diet low in folate and vitamins B6 and B12. Or, screening with tandem MS for MCADD can also reveal a second disorder, Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase, which is sometimes mild, but can also be fatal and untreatable.

Since the goals of newborn screening are to detect treatable diseases which would be a serious threat to the health of the infant if left untreated, it may take parents by surprise if their child turns out to have a harmless disorder, an untreatable one, or a higher risk to become diseased in the future. Furthermore, for some diseases in the program physicians may feel unsure about the effects of treatment, because physicians have little experience with the effects of treatments due to the rarity of the disease. (See for example p. 42, Health Council of the Netherlands 2005)

Given the range of unexpected outcomes some of which may threaten trust in the screening practice, we think informed consent can play an important role in newborn screening. The problem with screening is that, on the one hand, it is vital that an explicit normative framework is in place, with generally endorsed values and specific criteria for the inclusion of target diseases, while, on the other hand, it is

³¹ There are no exact numbers available that point out how often this happens. This is because separate records are kept of the results of screening, and the patients that present themselves in a diagnostic context (which have not all been detected by screening). This is however a problem that biochemists and physicians signal in personal communications, but which is not a lot described in the ethical literature. An exception is Fiona Stewart (2006).

inevitable that screening produces test results that 'do not fit' in that framework. Thinking along the lines of Manson and O'Neill's approach, informed consent gives parents the possibility to 'waive' specific expectations and accept that in some respects screening surpasses its own normative framework. Informed consent in this sense is not a panacea against distrust, but it may play a limited role in maintain trust where otherwise parents would feel deceived given their expectations about the program.

If we want to assure the continued compliance of parents in newborn screening, also when programs expand and the above mentioned outcomes that go beyond the program will appear more often, it is important to use methods to maintain that trust.

4. Concluding remarks

In this article we argued that informed consent is needed only when trust in newborn screening is threatened in some way. Whether and how it is threatened depends on the character of the newborn screening program in a particular country, and its diagnostic follow-up. In India, for example, treatments are unavailable for a large part of the public, which raises the question whether screening is beneficial at all. (Gupta 2007) In the US, some states include in their screening programs not only treatable diseases, but also untreatable ones, or late-onset ones. These programs will produce other conflicts between the program, and the general background of prohibitions, norms, values, duties and rights, that shape the public's thinking about health care for newborn babies. But even a relatively *uncontroversial* Dutch screening program – which targets treatable diseases and is able to offer the relevant treatment to the children who are screened positive- is more controversial than it may seem at first sight, because screening also produces false positives and unintended results, and because it targets hereditary diseases. Since newborn screening may produce these results, the initial feeling of relief that a diseased child will receive good care, may fade when parents are confronted with unexpected information. This may be detrimental to their trust. Therefore, it may be advisable to prepare them beforehand. Informed consent is a possible way to do that. Interestingly, understanding informed consent as a way to maintain trust, also alters the perception of how compliance can be assured. It would allow to see informed consent not as a threat to realizing a high level of compliance with newborn screening (such as the WHO did), but rather as being supportive of realizing the trust that leads to that compliance. Since the participation rate in newborn screening largely depends on the trust of the public, it would in our view be advisable to have an informed consent procedure which helps to prevent that trust is lost. But, of course, if informed consent is to maintain trust in newborn screening, we should think about how the procedure should be shaped to allow it to do that effectively. An obvious problem is that newborn screening programs include many disorders, and that the effects that exceed the goals of the program are also complex and diverse. This raises the question how it can be prevented that parents receive an information overload.

At the closure of this article we just have room to suggest that the success of an informed consent procedure to maintain trust will depend not only on *what* information is communicated, but also on *how* it is communicated, and *by whom*. In the present organization of newborn screening in the Netherlands, parents have only fragmented relationships with professionals who have a role in screening. Midwives or gynaecologists are charged with the task to inform parents about

newborn screening during pregnancy, but their role ends when the child is born. When a positive result is obtained, parents will be informed about it by their general practitioner who immediately refers them to the hospital where they will talk to specialists. These fragmented relationships do not seem to be the context in which informed consent is most likely to play its role in maintaining trust. Informed consent –in our view– would have more chance to flourish if it is part of a relationship that lasts until the result of newborn screening is obtained. Such an enduring relationship would offer more possibility to tailor the information to the information needs that parents express, and to the stage of the procedure of screening and its follow-up.

What we are suggesting is that informed consent should probably be part of a relationship with a professional who ‘personifies’ the public health service of newborn screening and who not only provides the information prior to it, but who stays a conversation partner for parents when they are confronted with a positive screening result. Such a professional could keep the process of informed consent fairly informal, while at the same time offering a serious exit option for parents. Throughout the process of screening and follow-up, parents can return to this professional with questions or complaints, and additional information can be provided. This communication-partner, furthermore, can assist parents in dealing with false-positives or unintended results, and offer the needed aftercare after these (false) results. In this way the complex network of professionals and technologies that screening involves would become more concrete, personal, and approachable, which helps to promote trust in newborn screening even when the program expands further. Parental trust would then be fostered by being open about the possibility that the program produces results that exceed the promises of the program, but also by offering the care that is needed to deal with the disappointment and uncertainty that this may raise.

Acknowledgements

Herewith we thank the Centre of Society and Genomics for the generous funding of the research that lead to this article. We also thank Carolien Boelen and Symone Detmar for providing empirical information prior to its publication, which helped us to build the ideas in this article.

References

- Aspinall, M.G. and R.G. Hamermesh (2007). Realizing the promise of personalized medicine. *Harvard Business Review*, 85(10) 165, pp.108-117
- Baily, M.A., T.H. Murray (2008). Ethics, evidence, and cost in newborn screening, *Hastings Center Report*, 38:3, pp.23-31
- Beauchamp, T.L., J.F. Childress (2009). *Principles of biomedical ethics*, Oxford University Press, Oxford/New York
- Bodamer, O.A., G.F. Hoffmann, M. Lindner (2007). Expanded newborn screening in Europe 2007, *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 30, pp. 439-444
- Borry, P., Fryns, J.P., Schotsmans, P., and Dierckx, K. (2005). Attitudes towards carrier testing in minors: a systematic review, *Genetic Counselling* 16, pp. 341-352
- Borry, P., Fryns, J.P. Schotsmans, P., Dierckx, K. (2006). Carrier testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers, *European Journal of Human Genetics* 14, pp. 133-138

- Borry, P., Nys, H., and Dierckx, K. (2007). Carrier testing in minors: conflicting views, *Nature Review Genetics* 8, p. 828
- Campbell, E., LF. Ross (2003). Parental attitudes regarding newborn screening of PKU and DMD. *American Journal of Medical Genetics* par A 120 A: pp. 209-214
- Campbell, E., LF. Ross (2005). Parental attitudes and beliefs regarding the genetic testing of children, *Community Genet* 8, pp. 94-102
- Detmar, Symone, Esther Hosli, Nynke Dijkstra, Niels Nijssingh, Marlies Rijnders and Marcel Verweij (2007). Information and informed consent for neonatal screening: opinions and preferences of parents, *Birth* 34: 3, pp. 238-244
- Dondorp, Wybo J. and Guido M.W.R. de Wert, (2010). Het 'duizend dollar genoom'; een ethische verkenning, *Signalering ethiek en gezondheid*, Centrum voor Ethiek en Gezondheid, Gezondheidsraad 2010/15, Den Haag
- Faden, R.R., T.L. Beauchamp (1986). *A history and theory of informed consent*, Oxford University Press, New York/Oxford
- Farriaux, J.P., M. Vidailhet, M.L. Briard and J.L. Dhont (2003). Neonatal screening for cystic fibrosis: France rises to the challenge, *Journal of inherited metabolic disease*, 26, pp. 729-744
- Gupta, J.P., *Private and Public Eugenics: genetic testing and screening in India*, *Bioethical Inquiry*, Vol 4:3, pp. 217-228
- Health Council of the Netherlands (2005). *Neonatale screening*, Den Haag: Health Council of the Netherlands, publication no 2005/11
- Liebl, B., U. Nennsteil-Ratzel, R. von Kries, R. Fingerhut, B. Olgemoller, A. Zapf and A. Roscher (2002). Very high compliance in expanded MS/MS-based Newborn Screening Program Despite Written Parental Consent, *Preventive Medicine*, 34, pp. 127-131
- Manson, Neil C. and Onora O'Neill, (2007). *Rethinking informed consent in bioethics*, Cambridge University Press
- Meijboom, Franck L.B. (2008). *Problems of Trust. A Question of Trustworthiness*. Dissertation, Utrecht University.
- Moyer, Virginia A., Ned Calonge, Steven M. Teutsch, Jeffrey Botkin (2008). *Expanding newborn screening: process, policy, and priorities*, *Hastings Center Report*, 38:3, pp. 32-39
- Nicholls, Stuart G. (2010). Knowledge or understanding? Informed choice in the context of newborn bloodspot screening, *Public Health Ethics*, 3:2, pp.128-136
- Nijssingh, N. (2007). *Informed consent and the expansion of newborn screening*. In Dawson, Angus and Marcel Verweij (eds.), *Ethics, prevention and public health*, Oxford University Press, Oxford
- O'Neill, Onora, (2002a). *Autonomy and trust in bioethics*, Cambridge University Press, Cambridge/New York
- O'Neill, Onora (2002b). *A question of trust*, Cambridge University Press, Cambridge/New York
- O'Neill, Onora (2003). Some limits of informed consent, *Journal of Medical Ethics* 29, pp. 4-7
- Pal, van der S. and S. Detmar. (2008). *Evaluatie Hiepprik voorlichting 2008*, TNO-report, KvL/P&Z 2008.105
- Plass, Anne Marie C. (2010) *Extension of the newborn screening programme in the Netherlands: opinions of prospective parents, and unintended side effects*. In: Wieser, Bernhard and Wilhelm Berger (eds.), *Assessing Life: on the organization of genetic testing*, Profil

- President's Council on Bioethics, (2008), The changing moral focus of newborn screening: an ethical analysis by the president's council on bioethics, Washington D.C., December 2008
- Ross, Lainie Friedman (2006). Screening for conditions that do not meet the Wilson and Jungner Criteria: The care of Duchenne Muscular Dystrophy, American Journal of Medical Genetics 140A, pp. 914-922
- Ross, Lainie Friedman (2004). Children, families, and health care decision making, Oxford University Press, Oxford
- Stewart, F. (2006). Ethics of newborn screening, Current Paediatrics 16, pp. 216-220c
- Therrell, Bradford L. and John Adams (2007). Newborn screening in North America, Journal of Inherited Metabolic Disease, 30, pp. 447-465
- TNO-rapport (2010). Evaluatie van de neonatale hieprikscreening bij kinderen geboren in 2008, TNO-Rapport, TNO Kwaliteit van leven, KVL/P&Z/2010.105
- Wertz, D.C., J.C. Fletcher, K. Berg (2003). Review of ethical issues in medical genetics, World Health Organization, Human Genetics Programme

H Imagining what matters in ethical decisions about health care; on the ethical relevance of changing understandings of illness in newborn screening (In prep)

Not attached

I The Expansion of Newborn Screening Programmes and the Role of Informed Consent (Symposium IAB World Congress of Bioethics, Singapore, 28/7/2010)

Vanuit het project 'Test Results of Mixed Blessings' hebben we op 28 juli 2010 een kort (90 minuten) symposium georganiseerd tijdens het IAB World Congress of Bioethics, in Singapore. Het symposium was opgezet in samenwerking met het Department of Bioethics, Case Western Reserve University (CWRU), Cleveland. Vanwege een samenloop van omstandigheden konden we het programma niet uitvoeren als gepland. Een tweetal sprekers had voortijdig al afgezegd wegens zwangerschap (Shlomit Zuckerman, CWRU; Ainsley Newson, Bristol). Vervolgens moest ook de voorzitter en discussieleider wegens ziekte afzeggen (Aaron Goldenberg, CWRU).

Het symposium was niettemin succesvol en goed bezocht, met drie bijdragen uit Nederland. Marcel Verweij (UU) verzorgde een algemene inleiding op het symposium, alsmede een overzicht van de verschillende ethische vragen die neonatale screening oproept. Carolien Boelen (LUMC, TNO) ging nader in op de opzet en technologie van screening, en presenteerde voorlopige bevindingen van sociaal-wetenschappelijk onderzoek naar de beleving van ouders die een fout-positieve test-uitslag krijgen. Niels Nijsingh (UM) gaf vervolgens een overzicht van argumenten met betrekking tot de vraag of verplichte screening moreel te rechtvaardigen is.

Het publiek bestond uit ruim 40 ethici en enkele kinderartsen. De opzet van het symposium was om het publiek aan het woord te laten en vooral ook om te horen hoe in verschillende landen met de uitbreiding van neonatale screening, en met informed consent, wordt omgegaan. Er bleek echter relatief weinig kennis in het publiek te bestaan - met enkele uitzonderingen - over het karakter van screening in eigen land. Men had veel behoefte aan verheldering van zowel de technische als de ethische aspecten van neonatale screening. Er ontstond een levendige discussie over de noodzaak van uitbreiding van screening en over informed consent.

J Korte samenvatting gesprek met Guide de Wert, Maud Radstake. Martina Cornel. 31/8/2011

We presenteren in het kort de stand van zaken en voortgang in ons project:

- enquête onder ouders over impact fout-positieve resultaten is afgerond, artikel in voorbereiding.
- enquête en forumdiscussie onder professionals over dragerschap is gaande. Dit wordt afgerond met een bijeenkomst waar de deelnemers worden uitgenodigd.
- een artikel over NBS vanuit gezichtspunt van techniekfilosofie/ethiek is gepubliceerd in *Wijsgereg Perspectief*
- een artikel over de rol van informed consent ten behoeve van vertrouwen in het programma zal binnen enkele dagen worden ingestuurd naar Bioethics.
- verder zijn er een aantal wetenschappelijke presentaties gegeven, waaronder een symposium tijdens het IAB World Congress for Bioethics (Singapore), een presentatie op het Dublin City University, en een presentatie bij de Engaging with Genomics workshop.

We verwachten dat we het project afsluiten met deze artikelen en nog drie artikelen: één dat we willen schrijven op basis van de forumdiscussie over dragerschap, één in samenwerking met Mr Els Olsthoorn over de juridische en ethische aspecten van informeren over dragerschap binnen neonatale screening, en een over de karakterisering van het type vertrouwen dat nodig is bij de hiepprik screening. Dat betekent dat we sommige oorspronkelijk geplande onderdelen niet zullen doen, zoals onderzoek naar ervaringen van ouders met dragerschapsuitslagen.

Op grond van de eerste deelstudie zien we een probleem in het relatief anonieme karakter van het screeningsprogramma, dat zowel in de voorlichting vooraf, als de follow-up na positieve test-uitslagen, niet optimaal lijkt te zijn. Voor de maatschappelijke output lijkt het ons relevant daar de aandacht op te richten. Wij stellen voor te onderzoeken of het haalbaar is om één aanspreekpunt te creëren voor ouders, die ouders voorafgaand aan de screening informeert, maar ook tijdens en na screening als aanspreekpunt blijft fungeren en ouders in het geval van een positieve uitslag informeert en begeleidt naar de follow-up, en die nazorg levert na vals-positieve uitslagen. Op deze manier wordt het screeningsprogramma minder anoniem en wordt de communicatie en zorg naar ouders toe versterkt. Het voorstel van Martina, Maud en Guido is om dit punt in te brengen in de programmacommissie en de werkgroep neonatale screening, waarschijnlijk in het voorjaar 2012. We wijzen ook nog een keer op een voorstel dat Simone van der Burg eerder heeft geschreven voor een boekje (werktitel: van babybloed tot biobank): het zou mooi zijn om in een publicatie de 'reis' te belichten die de druppels bloed maken vanaf de hiepprik, de rol (en soms uiteenlopende gezichtspunten) van verschillende professies, en de ethische keuzen die op verschillende momenten worden gemaakt. Dit zou verhelderend kunnen zijn voor zowel publiek als voor de betrokken professionals. Maar valt buiten het huidige project.

Marcel Verweij, Simone van der Burg, Carolien Boelen, Symone Detmar