

## De nieuwe hieprikscreening vanuit de screeningslaboratoria: ervaringen en lessen na één jaar

E. A. KEMPER-PROPER<sup>1</sup>, L.H. ELVERS<sup>2</sup> en J.G. LOEBER<sup>2</sup>

Per 1 januari 2007 is het pakket aan aandoeningen in de hieprikscreening drastisch uitgebreid van 3 naar 17. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de eerste resultaten en ervaringen na één jaar.

In 2007 zijn in totaal 182.850 kinderen gescreend waarvan 824 kinderen zijn doorverwezen naar aanleiding van een afwijkende uitslag. Dit relatief hoge aantal wordt voor een deel veroorzaakt door de methode van screenen op galactosemie. Halverwege 2007 is het analyseschema gewijzigd, wat tot een sterke daling van het aantal doorverwijzingen heeft geleid zonder verlies aan sensitiviteit. Verder heeft het hoge aantal doorverwijzingen voor biotinidasedeficiëntie tot nader onderzoek geleid. Ook werd na enkele maanden bekend dat tyrosine als screeningsmerker voor tyrosinemie type I niet voldeed. Deze is daarom tijdelijk uit het programma gehaald en per oktober 2008 met succinylaceton als primaire merker weer aan de screening toegevoegd. Voor de overige ziektebeelden lijkt de screening tot nu toe goed te werken, hoewel de exacte resultaten van het screeningsprogramma pas na enkele jaren te meten zijn. Bij met name de vetzuuroxidatiedefecten en de meeste aminoziden heeft het neonatale screeningsprogramma een relatief hoge positief-voorspellende waarde.

In 1974 is in Nederland de neonatale screening gestart met het screenen op fenylketonurie (PKU). Nadien zijn congenitale hypothyreoïdie (CH, 1981) en adrengenitaal syndroom (AGS, 2000) toegevoegd.

Inmiddels waren er de laatste jaren verschillende ontwikkelingen gaande die het relevant maakten om uitbreiding van deze screening te overwegen. Hier spelen demografische ontwikkelingen (toename van sikkelcelanemie door migratie) een belangrijke rol, maar ook de toename van behandelingsmogelijkheden van een aantal metabole aandoeningen. Diagnostisch is vooral de tandem-massaspectrometer van belang, omdat deze techniek het mogelijk maakt om met zeer kleine hoeveelheden bloed een groot aantal metabole aandoeningen op te sporen. Met name in Duitsland,

Australië en de Verenigde Staten was hiermee al eerder ervaring opgedaan (5, 15, 17).

In 2003 heeft de toenmalige staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Gezondheidsraad gevraagd na te gaan of uitbreiding van het screeningspakket wenselijk zou zijn. In augustus 2005 heeft de hiervoor ingestelde commissie het rapport 'Neonatale Screening' uitgebracht met het advies om de screening van pasgeborenen uit te breiden van 3 naar 17 aandoeningen (2, 20).

In het rapport onderscheidt de commissie drie categorieën aandoeningen, namelijk aandoeningen waarbij aanzienlijke, onherstelbare schade is te voorkomen (categorie 1), aandoeningen waarbij dat in mindere mate mogelijk is of waarbij dat onvoldoende is bewezen (categorie 2), en aandoeningen waarbij geen schade aan de gezondheid wordt voorkomen door neonatale screening (categorie 3). In categorie 1 is nagegaan of er redenen zijn om de screening af te raden (bijvoorbeeld het ontbreken van een goede testmethode), daarentegen is in categorie 2 en 3 nagegaan of er voldoende redenen zijn om screening toch te overwegen. Voor cystische fibrose (CF) heeft de commissie geadviseerd deze in het screeningspakket op te nemen mits er een methode met hogere specificiteit beschikbaar is.

Drie maanden later, in november 2005, heeft de staatssecretaris van VWS dit advies in zijn geheel overgenomen en bepaald dat het nieuwe uitgebreide programma per 1 januari 2007 van start zou gaan. Men is dan ook zo snel mogelijk gestart met alle voorbereidingen. Hierbij kreeg het Centrum van Bevolkingsonderzoek (CVB) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) de regie voor de uitvoering van de uitgebreide hieprikscreening en werden de laboratoriumonderzoeken uitbesteed aan de vijf bestaande screeningslaboratoria, te weten de betreffende laboratoria van: het AMC in Amsterdam, het RIVM in Bilthoven, het IJsselland ziekenhuis in Capelle aan den IJssel, het Elisabeth ziekenhuis in Tilburg en de Isala klinieken in Zwolle. De uitvoering van de hieprikscreening bleef onder verantwoordelijkheid vallen van de RIVM-RCP-kantoren (voorheen entadministraties). In dit artikel willen we een overzicht geven van de ervaringen en resultaten na één jaar.

### De hieprikscreening anno 2007

Het uitgebreide hieprikscreeningsprogramma heeft tevens geleid tot een nieuwe hieprikscreeningskaart (zie figuur 1). Aangezien er meer analyses worden uitgevoerd, is er meer bloed nodig (6 bloedvlekjes i.p.v. de oude 4 vlekken). Voor het screenen op hemoglobinoopathiën (en mogelijk

*IJsselland ziekenhuis, Algemeen Klinisch Laboratorium, Capelle aan den IJssel<sup>1</sup> en Laboratorium voor Infectieziekten en Screening, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven<sup>2</sup>*

Correspondentie: mw. dr. E.A. Kemper-Propert, IJsselland ziekenhuis, Algemeen Klinisch Laboratorium, Prins Constantijnweg 2, 2906 ZC Capelle aan den IJssel  
E-mail: ekemper@ysl.nl

ook voor de screening op cystische fibrose in de toekomst) moet worden ingevuld of de ouders willen worden geïnformeerd over eventueel dragerschap. Ook is het belangrijk om te weten of er sprake is geweest van een (erythrocyten) transfusie voorafgaand aan de hielprik. Aangezien de screening op hemoglobopathieën in (gelyseerde) erythrocyten uitgevoerd wordt, zal deze pas betrouwbaar kunnen worden uitgevoerd indien alle donorerythrocyten uit de circulatie van het kind zijn verwijderd. Geadviseerd wordt om de hielprik drie maanden na de laatste transfusie te laten herhalen. Als de hielprik later dan 48 uur na de laatste transfusie heeft plaatsgevonden zullen de overige analyses (gemeten in plasma) wel betrouwbare resultaten geven. In het totale screeningspakket (tabel 1) is te zien dat het een uitbreiding betreft met voornamelijk erfelijke metabole ziekten en sikkelcelanemie (19). Voor een overzicht van veel aandoeningen verwijzen wij naar Kaye et al. (8). In januari 2008 is een pilotstudie gestart met als doel een specifieke testmethode voor CF te ontwikkelen. Naar verwachting zal deze aandoening in 2010 kunnen worden toegevoegd aan het screeningspakket.

De aandoeningen waarop gescreend wordt laten een zeer grote variatie in prevalentie zien variërend van 1: 3.200 tot 1: 250.000. Voor het bepalen van de prevalentie van verschillende aandoeningen is vaak informatie uit Duitse studies verkregen, aangezien daar al enkele jaren ervaring is opgedaan met de huidige uitgebreide screening (4, 14, 15, 16). De uitbreiding van het screeningsprogramma zou naar schatting leiden tot het vinden van in totaal 177 (159 - 195) patiënten per jaar, gemiddeld 89 meer dan in het oude programma (20).

### Overzicht resultaten 2007

De resultaten van de neonatale screening van 2007 zijn te zien in tabel 2. In totaal zijn er in 2007 182.850 kinderen gescreend, waarvan 824 zijn doorverwezen (0,45%). Deze getallen zijn exclusief het aantal kinderen waarbij dragerschap voor sikkelcelanemie is

aangetoond. Op dit moment zijn nog geen gegevens beschikbaar over de precieze aantallen bevestigde patiënten, maar via mondelinge terugrapportage vanuit de academische centra is wel bekend dat veel kinderen zijn bevestigd met de betreffende aandoening. Voortvloeiend uit tabel 2 zullen hieronder een aantal opvallende punten apart worden samengevat.

### Sikkelcelanemie

De oorzaak van sikkelcelanemie ligt in een kwalitatieve afwijking van het hemoglobine (Hb) waardoor erythrocyten een abnormale vorm kunnen krijgen ('sikkelcellen'). Deze sikkelcellen kunnen gemakkelijk samenklonteren en leiden tot ernstige afsluitingen van bloedvaten. Door de versnelde afbraak van erythrocyten is er tevens sprake van een chronische anemie.

In het rapport van de Gezondheidsraad is sikkelcelanemie benoemd als categorie-1-aandoening. Omdat bij het screenen gebruik wordt gemaakt van hogedrukvlloeistofchromatografie (high-performance liquid chromatography: HPLC) brengt deze screeningsmethode ook bepaalde vormen van thalassemie aan het licht. Bij thalassemie is er sprake van een verminderde of afwezige aanmaak van bepaalde typen Hb. Een voorbeeld van een normaal Hb-patroon en van enkele afwijkende patronen bij neonaten is te zien in figuur 2.

Naast het aantonen van sikkelcelanemie zelf wordt met deze techniek ook dragerschap voor sikkelcelanemie aangetoond. Vanuit de Programmacommissie Neonatale Hielprikscreening is besloten om alleen dragerschap voor HbS te rapporteren indien de ouders hebben aangegeven geïnformeerd te willen worden over eventueel dragerschap.

In 2007 zijn 76 kinderen doorverwezen op basis van een verdenking sikkelcelanemie of thalassemie. In de meeste gevallen gaat het hierbij om homozygote HbS-vormen. Ervan uitgaande dat vrijwel alle doorverwezen kinderen ook gediagnosticeerd zijn met sikkelcelanemie, ligt dit aantal iets hoger dan de oorspronkelijke schatting van 60 patiënten per jaar (6).

Achternaam baby: .....  
 Voorna(a)m(en): .....  m  v  
 Geboorteplaats: .....  
 Woonadres: .....  
 Postcode: ..... Woonplaats: .....  
 Gemeente: .....  
 Tel.nr. ouder/verzorgers: .....

Huisarts: .....  
 Woonplaats: .....

Geboren:  
 thuis  ziekenhuis: .....  
 elders: .....

Bloedafname door:  screener  ziekenhuis  
 verloskundige  anders

Naam uitvoerder: .....

Bloedtransfusie kind, indien ja datum: .....  
 Ouder wil geen informatie over dragerschap

Paraaf ouder(s): .....

Ouder maakt bezwaar tegen bewaren bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek

Paraaf ouder(s): .....

Arts-inzender, TEL. (010) 4330297  
 MEDISCH ADVISEUR  
 ENTADMINISTRATIE ROTTERDAM

14132596  
 14132596

NIET GEBRUIKEN NA 31-12-2010

Met ballpoint alle gegevens invullen;  
 goed doordrukken s.v.p.

**Figuur 1.** Voorbeeld van een hielprikkaart.

**Tabel 1.** Overzicht van alle aandoeningen waarop wordt gescreend in de nieuwe hielprikscreening. Hierbij staat ook aangegeven in welke categorie de gezondheidsraad de betreffende aandoening heeft ingedeeld (zie inleiding). Afkortingen: C5DC (glutaryl carnitine), C5OH (3-OH-isovalerylcarnitine), C5 (2-methylbutyryl- / isovalerylcarnitine), C2 (acetylcarnitine), C16OH (3-OH-hexadecanoyl carnitine / 3-OH-palmitoylcarnitine), C8 (octanoylcarnitine), C14:1 (tetradecenoylcarnitine), C16 (hexadecanoylcarnitine), IRT (immunoreactief trypsinogeen), PAP (pancreatitis-associated protein).

Aandoening	Categorie	Prevalentie	Screening op	Methode
Congenitale hypothyreoïdie (CH)	1	1 : 3.200	T4 (TSH, TBG)	immunochemisch
Adrenogenaal syndroom (AGS)	1	1 : 12.000	17(OH)-progesteron	immunochemisch
<i>Stoornissen in aminozuurmetabolisme</i>				
Fenylketonurie (PKU)	1	1 : 18.000	Fenylalanine (tyrosine)	tandemMS
Glutaaracidurie type I (GA-I)	1	1 : 100.000	C5DC	tandemMS
HMG-CoA-lyasedeficiëntie (HMG)	1	?	C5OH	tandemMS
3-methylcrotonyl-CoA-carboxylase def. (3-MCC)	1	?	C5OH	tandemMS
Multipiele CoA-carboxylasedeficiëntie (MCD)	1	?	C5OH	tandemMS
Homocysteïnurie (HCY)	1	1 : 150.000	Methionine	tandemMS
Isovaleriaanacidemie (IVA)	1	1 : 62.000	C5 (C5/C2)	tandemMS
Maple syrup urine disease (MSUD)	1	1 : 185.000	Leucine, valine	tandemMS
Tyrosinemie I (TYR-I)	1	1 : 250.000	Tyrosine <sup>1</sup>	tandemMS
<i>Stoornissen in de vetzuuroxidatie</i>				
Long-chain-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenasedeficiëntie (LCHAD)	1	?	C16OH	tandemMS
Medium-chain-acyl-CoA-dehydrogenasedeficiëntie (MCAD)	1	1 : 12.000	C8 (C8/C10)	tandemMS
Very-long-chain-acyl-CoA-dehydrogenasedeficiëntie (VLCAD)	1	?	C14:1 (C14:1/C16)	tandemMS
<i>Stoornissen van het biotinemetabolisme</i>				
Biotinidasedeficiëntie (BIO)	1	1 : 90.000	Biotinidase	colorimetrisch
<i>Stoornissen van het galactosemetabolisme</i>				
Galactosemie (GAL)	1	1 : 33.000	Galactose <sup>2</sup>	colorimetrisch
Sikkelcelziekte (SZ)	1	1 : 5.000	HbS	HPLC
Cystische fibrose (CF) <sup>3</sup>	2	1 : 3.600	IRT (DNA / PAP)	immunochemisch

<sup>1</sup> Sinds maart 2007 tijdelijk verwijderd uit screeningsprogramma, per 1 oktober 2008 hervat met succinylaceton als primaire merker.

<sup>2</sup> Vanaf april 2007 veranderd in galactose-1-fosfaat-uridylyltransferase (GALT, colorimetrisch) als primaire merker en totaal galactose als secundaire merker.

<sup>3</sup> Er loopt momenteel een pilotstudie in het midden- en zuidoosten van Nederland; screening start naar verwachting in 2010.

### MCAD-deficiëntie

MCAD (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase) is een belangrijk enzym in de afbraak (oxidatie) van de middenketenvetzuren. MCAD-deficiëntie is de meest voorkomende en waarschijnlijk best beschreven aandoening van de vetzuuroxidatie. Oxidatie van vetzuren in de mitochondria vormen een belangrijke bron van energie in het lichaam. Indien het aanbod aan koolhydraten / glucose onvoldoende is (tijdens perioden van vasten) wordt de vetzuuroxidatie op gang gebracht, waardoor de gevormde ketonlichamen (geproduceerd in de mitochondriën in de lever) op dat moment de voornaamste bron van energie worden voor het gehele lichaam. Daarnaast geldt dat vetzuren onder alle omstandigheden (dus ook bij voldoende glucoseaanbod) de belangrijkste energiebron zijn voor het hart. Patiënten zijn symptoomloos totdat er een periode van verminderde voedselintake en braken of een lange periode van vasten ontstaat. De eerste ziekte-episode ontstaat veelal na enkele maanden zodra de nachtelijke voedingen worden gestaakt. Patiënten worden veelal lethargisch (vanwege de diepe hypoglykemieën), maar kunnen ook in coma raken of plotseling overlijden. Ongeveer 20%

van de patiënten overlijdt plotseling en zeer onverwacht (o.a. wiegedood) (10). Behandeling van deze patiënten is gebaseerd op het vermijden van lange perioden van vasten. Bij eventuele metabole crises is intraveneuze toediening van glucose vereist, vaak gecombineerd met carnitinesuppletie. De behandeling is effectief en kan onherstelbare schade voorkomen.

De meest efficiënte en sensitieve methode om te screenen op MCAD-deficiëntie is het meten van middenketenvetzuren (met name octanoyl (C8) carnitine) door middel van tandem-massaspectrometrie, waarbij MCAD-patiënten (sterk) verhoogde concentraties laten zien (zie figuur 3). Opvallend is dat de screening voor de vetzuuroxidatiestoornissen, waaronder met name MCAD, goede resultaten laat zien. Onze ervaring tot nu toe is dat een afwijkend testresultaat sterk indicatief is voor MCAD en dus een hoge positief-voorspellende waarde heeft. Tevens zijn, voor zover bekend, nog geen MCAD-patiënten gemist. Een definitieve uitspraak over de sensitiviteit en specificiteit van de screening op deze aandoeningen is echter pas te geven over enkele jaren, omdat deze aandoening zich ook in een latere fase klinisch kan presenteren.



### Galactosemie

Klassieke galactosemie is een autosomaal recessief overervend defect in de galactosestofwisseling, veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym galactose-1-fosfaaturidytransferase (GALT) (zie ook figuur 4) met in Nederland een geboorteprevalentie van 1: 33.000 (3, 4). De meeste patiënten presenteren zich na inname van lactose (disaccharide bestaande uit glucose en galactose) in de neonatale periode met ernstige problemen, waaronder voedingsproblemen, hepatomegalie, leverfalen en hypoglycemie. Een galactosevrij dieet (sojamelk) leidt tot snel herstel, waarbij de meeste klinische verschijnselen binnen twee weken zijn verdwenen.

In figuur 4 is zichtbaar gemaakt dat een deficiëntie van het enzym GALT een verhoging van de concentraties galactose-1-fosfaat en galactose tot gevolg heeft. Er is gekozen om te screenen op deze aandoening met totaal galactose (TGAL = galactose-1-fosfaat + galactose) als primaire merker. Op deze manier kunnen ook andere enzymdefecten in het galactosemetabolisme worden opgespoord, waaronder galactokinase- en epimerasedeficiëntie. Bij deze typen galactosemieën betreft het klinisch minder ernstige, behandelbare aandoeningen.

Al snel na de start van deze screening werd zichtbaar dat deze manier van screenen een zeer groot aantal fout-positieve uitslagen veroorzaakte. De verklaring

hiervoor is waarschijnlijk te vinden in het tijdstip van de hiepriek (net na de voeding) waardoor de overmaat aan lactose nog niet geheel is verwerkt door de enzymen met een (tijdelijke) verhoging van TGAL tot gevolg. Naar aanleiding van deze gegevens werd op 16 april 2007 een pilotstudie geïnitieerd, waarbij zowel het GALT als het TGAL werd geanalyseerd. Met deze aangepaste methode kan alleen de klassieke galactosemie worden opgespoord. GALT is voornamelijk aanwezig in erythrocyten en wordt gemeten middels een colorimetrische analyse. Na elutie van de bloedspot vindt er een 3 uur durende incubatie plaats waarbij tijdens de omzetting van galactose-1-fosfaat naar glucose 1-fosfaat de reductie van NADP tot NADPH wordt gemeten, die correleert met de GALT activiteit. Verder is bekend dat GALT een thermolabiel enzym is, wat klinisch geen enkele betekenis heeft. Aangezien het meten van alleen GALT een verhoogd aantal fout-positieven zou kunnen veroorzaken, is besloten bij verlaagde GALT-activiteit tevens een TGAL-meting uit te voeren. Er wordt nu alleen tot doorverwijzing overgegaan bij een verlaagde GALT in combinatie met een verhoogde TGAL. Dit heeft geresulteerd in een enorme afname van het aantal fout-positieven zonder verlies van de echte klassieke galactosemiepatiënten, voor zover bekend uit 2007. In juli 2007 is daarom besloten deze methode als standaardmethode te gebruiken voor het screenen op klassieke galactosemie.

**Tabel 2.** Aantal doorverwijzingen (afwijkende resultaten) in de periode 01-01-2007 t/m 31-12-2007.

Afkortingen: C0: carnitinedeficiëntie; 3-MHM is een verzamelnaam voor HMG, 3-MCC en MCD. Deze drie aandoeningen hebben dezelfde merker. Overige afkortingen staan vermeld in tabel 1.

Aandoening	Geschat aantal per jaar*	Aantal doorverwezen kinderen	% van totaal
CH	57	227	0,124
AGS	15	40	0,022
PKU	10	15	0,008
GA-I	1	2	0,001
3-MHM	?	8	0,004
HCY	1 à 2	66	0,036
IVA	3	3	0,002
MSUD	1	11	0,006
TYR-I 1-1 t/m 28-2	2	13	0,043
C0		9	0,005
LCHAD	?	2	0,001
MCAD	15 à 17	32	0,018
VLCAD	?	1	0,001
BIO	2	70	0,038
GAL 1-1 t/m 15-4	?	217	0,42
15-4 t/m 31-12	?	32	0,02
1-1 t/m 31-12	6	249	0,136
SZ	37	76	0,042
SZ-drager		813	0,445
Totaal		824	0,451

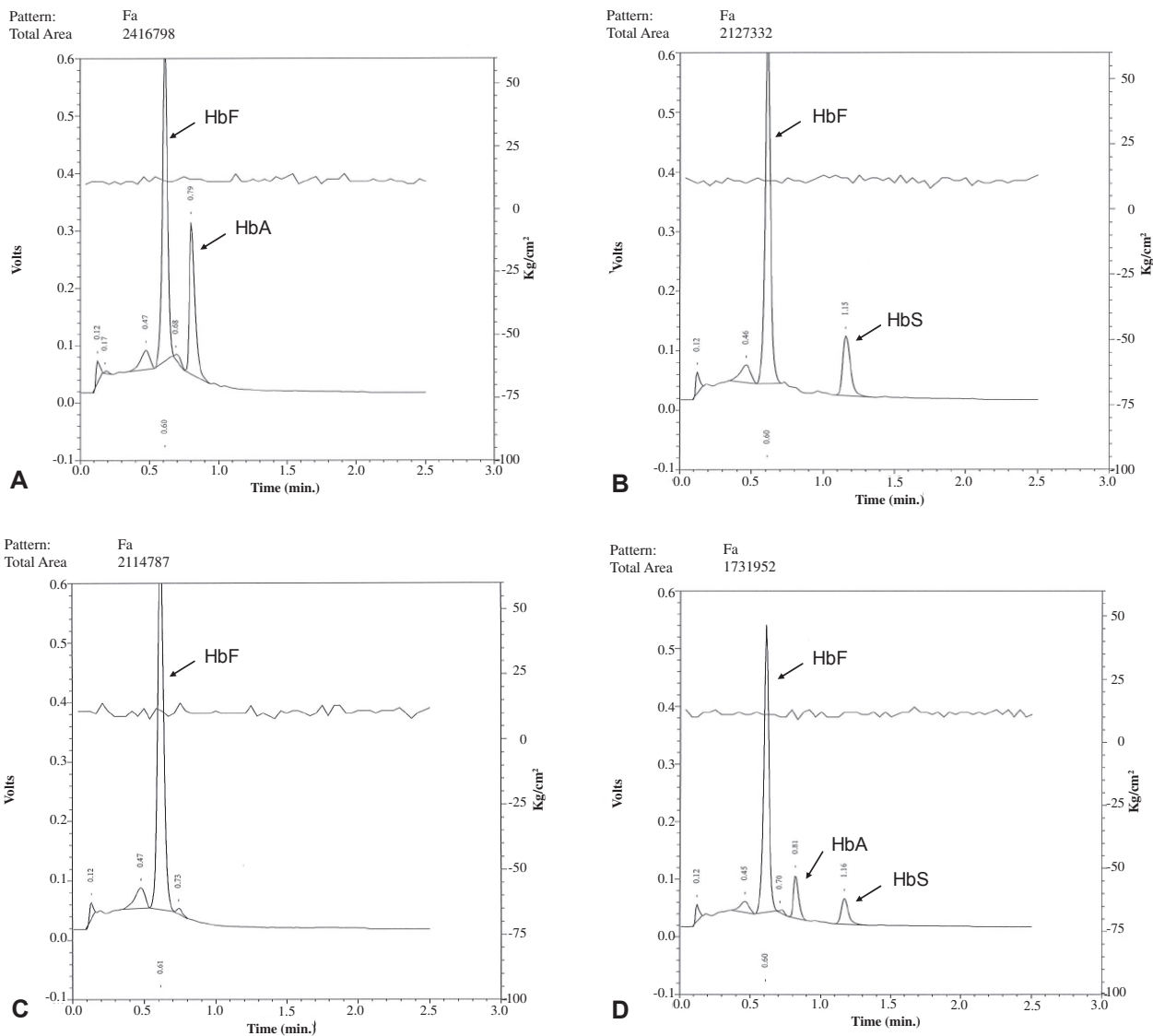
\* Geschat op basis van verwachte prevalentie in de bevolking.

### Tyrosinemie type I

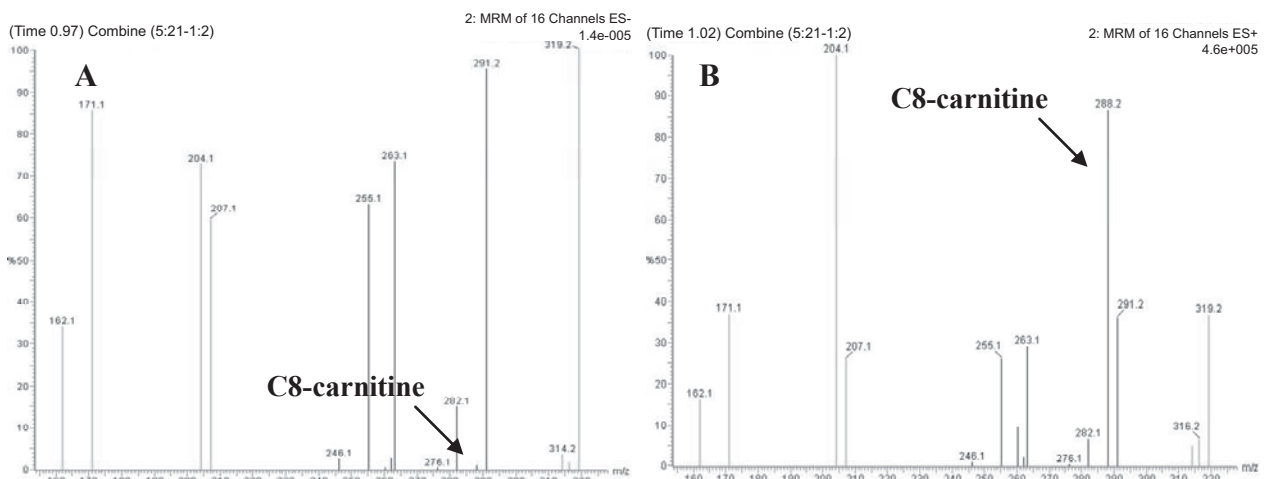
Het metabolisme van tyrosine omvat vijf enzymatische processen, waarvan bij vier enzymen defecten zijn beschreven (zie voor review bijv. Russo et al. (12)). Tyrosinemie type I is een zeer zeldzame, ernstige aandoening, veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym fumarylacetoacetase, het vijfde enzym betrokken bij de afbraak van het aminozuur tyrosine (zie figuur 5). Deficiëntie van dit enzym, voornamelijk aanwezig in lever en nieren, heeft tot gevolg dat er stapeling optreedt van de substraten fumarylacetoacetaat en maleylacetoacetaat, die vervolgens worden gemetaboliseerd tot het zeer toxische succinylaceton (SA). Deze pathogenese verklaart dan ook de ernstige lever- en nierfunctiestoornissen waarmee de patiënten zich kunnen presenteren en die op den duur kunnen leiden tot levercarcinomen. Behandeling bestaat uit een tyrosinebeperkt dieet in combinatie met NTBC, een remmer van het enzym 4-hydroxyfenylpyruvaat-dioxygenase.

Voor het screenen op tyrosinemie type I is aanvankelijk gekozen voor meten van tyrosine als primaire merker. Met behulp van deze screeningsmethode is het ook mogelijk om andere aandoeningen in het tyrosinemetabolisme op te sporen.

Al na enkele maanden werd duidelijk dat het gebruik van deze merker voor tyrosinemie I niet voldoet aan de criteria om goed te kunnen screenen. Hiervoor zijn enkele redenen te noemen. De test heeft een lage sensitiviteit (er zijn diverse patiënten beschreven met een (vrijwel) normale tyrosineconcentratie in bloed). Bovendien kunnen verhoogde tyrosineconcentraties worden gevonden bij andere aandoeningen waarbij de lever is betrokken. Ook kunnen bij prematuren frequent



**Figuur 2.** Voorbeelden van enkele HPLC-chromatogrammen van neonatale hielprikmonsters. A: Normaal beeld. Naast foetaal hemoglobine (HbF) wordt tevens adult hemoglobine (HbA) gevormd. B: Sikkelcelanemie (homozygoot). Naast het HbF is geen HbA, maar HbS aanwezig. C:  $\beta$ -thalassemie. Hierbij is er een (sterk) verminderde synthese aanwezig van de  $\beta$ -keten van het HbA. In het chromatogram ontbreekt de HbA-piek (vrijwel) volledig. D: Dragerschap voor sikkelcelanemie. Naast HbF worden zowel HbA als HbS gevormd. Klinisch blijft dit (vrijwel) symptomeloos, maar geeft een kans van 25% op (homozygote) sikkelcelanemie bij kinderen indien de partner ook drager is van HbS.



**Figuur 3.** Voorbeeld van een analyse met behulp van de tandem-massaspectrometer waarbij concentraties van verschillende vetzuren (gebonden aan carnitine) kunnen worden gemeten. A: Normaal patroon. B: Afwijkend patroon passend bij MCAD-deficiëntie, waarbij een verhoging van de middenketenvetzuren (o.a. C8-carnitine) wordt gemeten.

verhogingen van tyrosineconcentraties aanwezig zijn, waarschijnlijk omdat de activiteit van het enzym 4-hydroxyphenylpyruvaatdioxygenase (in onrijpe lever) tijdelijk verlaagd is. (zie o.a. Frazier et al. (5)). Dit alles heeft ertoe geleid dat in maart 2007 is besloten om het screenen op tyrosinemie tijdelijk op te schorten, totdat een betere screeningstest beschikbaar is. Hiervoor lijkt SA als primaire merker de beste kandidaat. Verhoogde concentraties worden specifiek bij tyrosinemie I gevonden (zie ook figuur 5) en niet bij andere aandoeningen stroomopwaarts in het tyrosinemetabolisme. De sensitiviteit van SA als primaire merker is ook zeer hoog: uit diverse studies blijkt dat bij alle patiënten met tyrosinemie I verhoogde SA-concentraties worden gemeten (1, 13). Na een periode van voorbereiding is per 1 oktober de screening op tyrosinemie type I weer hervat met SA als primaire merker. In november 2008 is met deze nieuwe methode de eerste patiënt met tyrosinemie I opgespoord.

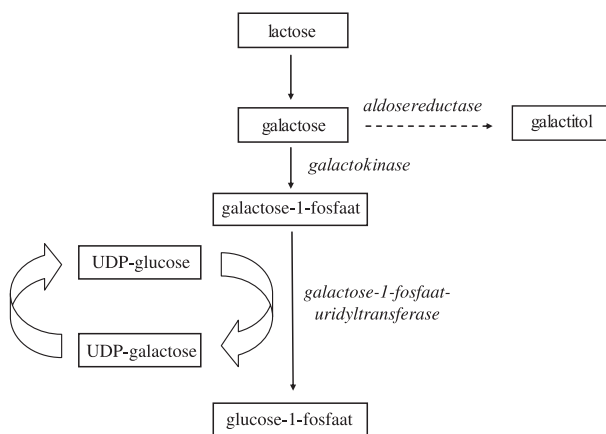
#### Klassieke homocystinurie

Er zijn verschillende defecten bekend in het metabolisme van de zwavelhoudende aminozuren methionine en cysteïne (zie figuur 6). Cystathionine- $\beta$ -synthase (CBS) deficiëntie, ook wel klassieke homocystinurie genoemd is hierin de meest ernstige aandoening. Hierbij is de omzetting van homocysteïne via cystathionine naar cysteïne verstoord.

Deze zeldzame aandoening (prevalentie wordt geschat op 1 op de 150.000 pasgeborenen) is geassocieerd met verschillende soorten afwijkingen: dislocatie van de ooglenzen, skeletafwijkingen, arteriële en veneuze trombose en ernstige psychomotorische retardatie (9, 11).

Behandeling van deze aandoening bestaat uit een methioninearm, cysteine-, pyridoxine-, betaine- en folaat-bevattend dieet. Door deze behandeling is het aantal trombose-incidenten te reduceren en is mentale retardatie te voorkomen.

Neonatale screening op klassieke homocystinurie is gebaseerd op het meten van verhoogde methionineconcentraties in het bloed. Hierbij is bekend dat bij het kiezen van methionine als primaire merker verhoogde concentraties kunnen worden gevonden bij ernstig leverlijden (onrijpe leverfunctie bij prematuren). Tevens kunnen op deze manier andere enzymdeficiënties



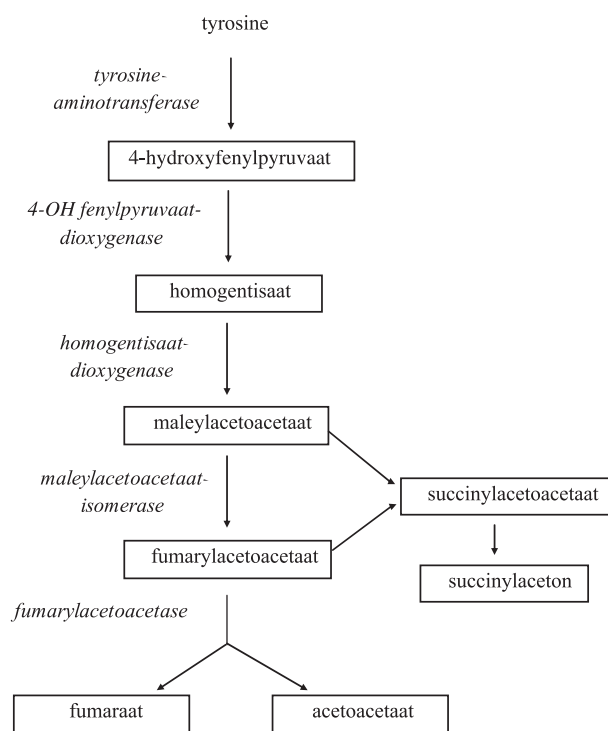
**Figuur 4.** Vereenvoudigd schema van het galactosemetabolisme.

in het methionine-homocysteïnemetabolisme worden opgespoord (methionineadenosyltransferase, methioninetransferases of S-adenosylhomocysteïnehydrolase, zie figuur 6).

Na enkele maanden werd duidelijk dat er meer kinderen werden doorverwezen in verband met verhoogde methionineconcentraties dan op grond van berekeningen vooraf was bepaald. Na verder onderzoek bleek bij geen van deze kinderen sprake te zijn van klassieke homocystinurie. Van de in totaal 66 doorverwezen kinderen waren er 61 kinderen opgenomen op de neonatale intensive care unit van het Academisch Medisch Centrum Amsterdam. Na evaluatie van deze patiëntengroep bleek dat al deze kinderen parenterale voeding toegediend hebben gekregen ten tijde van de hielprikafname. Verder is bekend dat op deze NICU een aminozurenmengsel wordt gebruikt dat een tweemaal hogere concentratie methionine bevat dan in andere NICU's het geval is. Hiermee lijkt de oorzaak van de hypermethioninemieën verklaard. Inmiddels is de samenstelling van de parenterale voeding aangepast (7). Van de overige patiënten die zijn doorverwezen in verband met een verdenking op klassieke homocystinurie is de verklaring waarschijnlijk te vinden in tijdelijke onrijpheid van de lever.

#### Biotinidasedeficiëntie

Biotine (vitamine H) functioneert als een cofactor voor verschillende enzymen (carboxylases) die een rol spelen in het aminozuurmetabolisme (voor review zie o.a. Wolf (18)). Biotine wordt endogeen vrijgemaakt met behulp van het enzym biotinidase en wordt verkregen uit de voeding. Patiënten met biotinidasedeficiëntie kunnen endogeen biotine niet hergebruiken en biotine niet vrijmaken uit de voeding.



**Figuur 5.** Tyrosinemetabolisme. Bij tyrosinemie I is het enzym fumarylacetoacetase defect.

De klinische expressie van biotinidasedeficiëntie is zeer variabel en kenmerkt zich o.a. door mentale retardatie, convulsies, hypotonie, optische atrofie, gehoorproblemen, kaalheid en huiduitslag. Patiënten kunnen al enkele weken na de geboorte verschijnselen krijgen, maar ook pas na enkele maanden. Naast een complete deficiëntie van biotinidase zijn er ook patiënten bekend met partiële biotinidasedeficiëntie. Hierbij zijn de klinische symptomen beduidend milder (huiduitslag, lichte vorm van kaalheid).

Biotinidasedeficiëntie is een goed te behandelen aandoening. Behandeling bestaat uit suppletie van 5-20 mg biotine per dag, waarbij belangrijk is dat de biotine in vrije, ongebonden (biologisch actieve) vorm wordt toegediend.

Door het meten van de biotinidaseactiviteit wordt gescreend op deze aandoening. Kinderen met een biotinidaseactiviteit  $\leq 30\%$  ten opzichte van normaal worden doorverwezen, waarbij zowel complete als partiële deficiënties kunnen worden opgespoord.

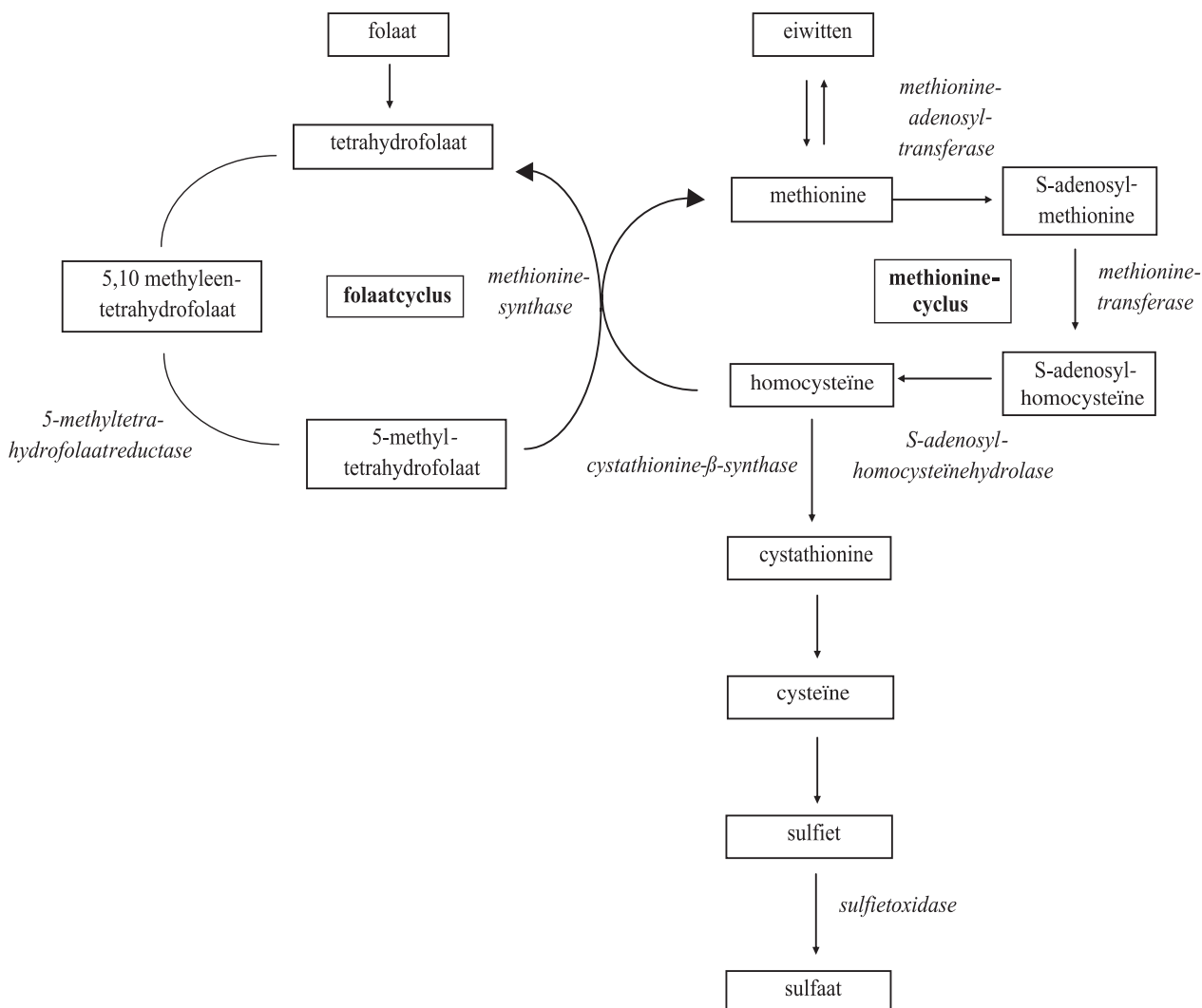
Opvallend is dat uit deze resultaten een hoog aantal doorverwijzingen heeft plaatsgevonden op basis van een verdenking op biotinidasedeficiëntie. De prevalentie van biotinidasedeficiëntie is echter lager dan het aantal doorverwezen kinderen. Hier wordt momenteel nader onderzoek naar verricht.

## Toekomst en prognose

Met behulp van de resultaten van 2007 is het mogelijk om een voorzichtige voorspelling te maken van het te verwachten aantal doorverwijzingen voor de komende jaren bij handhaving van het huidige screeningspakket. Omdat de screening voor galactosemie de eerste maanden veel fout-positieven heeft gegeven, is het realistisch de doorverwijzingen van april t/m december 2007 te extrapoleren naar 12 maanden. Verder is screening op tyrosinemie I nog niet meegenomen in de berekening. Op basis van deze aannames wordt het aantal doorverwijzingen voor 2008 geschat op ruim 600. Gezien het feit dat 2007 als pilotjaar voor het nieuwe screeningsprogramma gezien moet worden, waarbij ook rekening moet worden gehouden met een aantal praktische en analytische onvolkomenheden die er de eerste maanden hebben plaatsgevonden zal het aantal doorverwijzingen mogelijk zelfs iets lager uitvallen dan op grond van deze prognose wordt berekend.

## Tot slot

Na een eerste evaluatie van het eerste jaar uitgebreide neonatale screening kan een ieder concluderen dat dankzij grote inspanningen van alle bij de screening betrokken beroepsgroepen de invoering



**Figuur 6.** Vereenvoudigd schema van metabolisme van de zwavelhoudende aminozuren.

van de uitgebreide hielprikscreening succesvol is gebleken. Er is een aantal zaken (vooral in het analytische traject) snel veranderd. Naast het verwijderen van tyrosine als screeningsmerker voor tyrosinemie I en de introductie van succinylaceton als primaire merker is de screeningsstrategie voor galactosemie aangepast met als gevolg dat het aanvankelijke hoge aantal fout-positieven tot een aanvaardbaar niveau is teruggebracht. Het hoge aantal fout-positieven bij de screening op homocystinurie was nog een aandachtspunt, maar is inmiddels drastisch verlaagd door invoering van een andere parenterale voeding op de NICU van het AMC.

Al met al hebben alle betrokkenen bij de neonatale screening laten zien dat de samenwerking zodanig is dat (pre) analytische problemen snel worden opgespoord en er coöperatie is voor optimalisatie van de hielprikscreening.

Wij zijn echter ook van mening dat na de grote verandering in neonatale screening per 1 januari 2007 een trend is gezet voor de ontwikkeling van de screening voor de komende jaren. Gezien de grote snelheid in de ontdekking van nieuwe (voornamelijk metabole) ziektebeelden en ontwikkelingen in behandelmethoden zal het huidige aantal aandoeningen waarop wordt gescreend hiermee zeker niet definitief zijn. Hierbij kan men denken aan defecten in de creatinesynthese of aan lysosomale stapelingsziekten.

Het jaar 2008 heeft voor een groot deel in het teken gestaan van de evaluatie van 2007. De resultaten van 2007 en de daarbij behorende besprekingen met de daarvoor ingestelde adviescommissies (voor metabole, endocriene en hematologische aandoeningen) zullen optimalisatie van het screeningsprogramma bewerkstelligen. Verder is het pilotprogramma voor CF volop van start gegaan en deze zal naar verwachting in 2010 worden ingevoerd.

## Dankwoord

Dank aan het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Centrum voor Bevolkingsonderzoek, regiokantoren), screeningslaboratoria en doorverwijzende centra; voorts aan dr. G.J.G. Ruijter (Erasmus MC, Rotterdam) en mw. M. van Baarle (IJsselland ziekenhuis, Capelle aan den IJssel) voor kritische beoordeling van dit manuscript.

De volgende personen hebben een bijdrage geleverd aan de totstandkoming van dit manuscript: M. van Baarle (IJsselland ziekenhuis, Capelle aan den IJssel), M. Bouva (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven), dr. A. Boelen, en M.J. Sijne (AMC Amsterdam), dr. J. Rondeel en G. Beltman (Isala klinieken, Zwolle), dr. R.H. Triepels en J. Roefs, (Sint Elisabeth ziekenhuis, Tilburg).

## Literatuur

- Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, Muenzer J. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inher Metab Dis* 2006; 29: 76-85.
- Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann G. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatr* 2003; 111: 1399-1406.
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003; (348) : 23: 2304-2312.
- Bolhuis PA, Page-Christiaens GCML. Advies 'Neonatale screening' van de Gezondheidsraad. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149 (51) : 2857-2860.
- Neonatale screening. Publicatienr 2005/11. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005. ([www.gr.nl](http://www.gr.nl))
- Draaiboek neonatale hielprikscreening. December 2007 ([www.rivm.nl/pns/](http://www.rivm.nl/pns/)).
- Kaye CI and the Committee on Genetics. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006; 118: 934-963.
- Bosch AM, Waterham HR, Bakker HD. Van gen naar ziekte; galactosemie en galactose-1-fosfaaturidyltransferasedeficiëntie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 80-81.
- Scheffer H, Ouweland AM van den, Veeze HJ. Van gen naar ziekte; van verminderd functionerend chloride-iontransport naar cystische fibrose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 686-687.
- Vries HG de, Niezen-Koning K, Kliphuis JW, Smit GP, Scheffer H, ten Kate LP. Prevalence of carriers of the most common medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency mutation (G (\*%A) in the Netherlands. *Hum Genet* 1996; 98: 1-2.
- Giordano PC, Bouva MJ, Hartevelde CL. A confidential inquiry estimating the number of patients affected with sickle cell disease and thalassemia major confirms the need for a prevention strategy in the Netherlands. *Hemoglobin* 2004; 28: 287-296.
- Lafolla AK. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical course in 120 affected children. *J Pediatr* 1994; 124 (3) : 409-415.
- Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inher Metab Dis* 2006; 29: 516-525.
- Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia A review. *Pediatr Developm Pathol* 2001; 212 (4) : 212-221.
- Allard P, Grenier A, Korson MS, Zytovicz TH. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia bij tandem mass spectrometry: analysis of succinylacetone extracted from dried blood spots. *Clin Biochem* 2004; 37: 1010-1015.
- Sander J, Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Holtkamp U, Schwahn B, Mayatepek E, Trefz FK, Das AM. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia: Tandem mass spectrometric quantification of succinylacetone. *Clin Chem* 2006; 42 (3) : 482-487.
- Kluijtmans LA, Boers GH, Kraus JP, van den Heuvel LP, Cruysberg JR, Trijbels FJ, Blom HJ. The molecular basis of cystathionine beta-synthase deficiency in Dutch patients with homocysteinuria: effect of CBS genotype on biochemical and clinical phenotype and on response to treatment. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 59-67.
- Liebl B, Muntau AC, Fingerhut R, et al. Screening-Handbuch. Fachschrift zum Neugeborenen-screening auf angeborene stoffwechselstörungen en endokrinopathien. APS Edition, SPS Verlagsgesellschaft mbH. Heilbronn 2002.
- Ten Hoedt AE, Kempen AA van, Boelen A, Duran M, Kemper-Propert EA, Oey-Spauwen MJW, Wijburg FA, Bosch AM. High incidence of hypermethioninaemia in a single neonatal intensive care unit detected by a newly introduced neonatal screening programme. *J Inher Metab Dis* 2007; 30: 978.
- Wolf B. Biotinidase: its role in biotinidase deficiency and biotin metabolism. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 441-445.