

Evaluatie hielprikscreening: eerste inventarisatie van 11 aandoeningen

Nr. 2021/49A, Den Haag 14 december 2021

Achtergronddocument bij:

Evaluatie hielprikscreening: beoordelingskader en eerste inventarisatie
2021/49, Den Haag, 14 december 2021

Gezondheidsraad



inhoud

01 Inleiding	4	06 Medium-chain-acyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie	22
02 Propionacidemie	6	6.1 Gerealiseerde gezondheidswinst	23
2.1 Gerealiseerde gezondheidswinst	7	6.2 Negatieve gevolgen in de praktijk	25
2.2 Negatieve gevolgen in de praktijk	8	07 Long-chain-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie	27
03 Methylmalonacidemie	9	7.1 Gerealiseerde gezondheidswinst	29
3.1 Gerealiseerde gezondheidswinst	10	7.2 Negatieve gevolgen in de praktijk	30
3.2 Negatieve gevolgen in de praktijk	11	08 Very-long-chain-acylCoA-dehydrogenase-deficiëntie	32
04 Biotinidase-deficiëntie	13	8.1 Gerealiseerde gezondheidswinst	33
4.1 Gerealiseerde gezondheidswinst	14	8.2 Negatieve gevolgen in de praktijk	35
4.2 Negatieve gevolgen in de praktijk	16	09 3-Methylcrotonyl-CoA-carboxylase-deficiëntie	37
05 Klassieke galactosemie	18	9.1 Gerealiseerde gezondheidswinst	38
5.1 Gerealiseerde gezondheidswinst	19	9.2 Negatieve gevolgen in de praktijk	39
5.2 Negatieve gevolgen in de praktijk	20		



10 Adrenogenitaal syndroom	41
10.1 Gerealiseerde gezondheidswinst	43
10.2 Negatieve gevolgen in de praktijk	45
11 Congenitale hypothyreoïdie	46
11.1 Gerealiseerde gezondheidswinst	47
11.2 Negatieve gevolgen in de praktijk	48
12 Fenyktonurie	49
12.1 Gerealiseerde gezondheidswinst	50
12.2 Negatieve gevolgen in de praktijk	51
Literatuur	54



01 inleiding



Het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) heeft op verzoek van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) 11 aandoeningen aangereikt als prioritair voor evaluatie (zie tabel 1). Het RIVM-CvB heeft die selectie afgestemd met klinische experts uit de Adviescommissie Neonatale Screening Metabole Ziekten (ANS-MZ). De Commissie Screening rond zwangerschap en geboorte van de Gezondheidsraad heeft voor deze aandoeningen een eerste inventarisatie verricht van de gerealiseerde gezondheidswinst, in verhouding tot de nadelen. Hiervoor heeft de commissie zich gebaseerd op het evaluatiekader zoals beschreven in hoofdstuk 3 van het advies.

Tabel 1 Aandoeningen die RIVM-CvB/ANS-MZ prioritair acht voor evaluatie van de gerealiseerde gezondheidswinst.

Aandoening

- Propionacidemie (PA)
- Methylmalonacidemie (MMA)
- Biotinidase-deficiëntie (BIO)
- Klassieke galactosemie (GAL)
- Medium-chain-acyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie (MCADD)
- Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase-deficiëntie (LCHADD/MTPD)
- Very-long-chain-acylCoA-dehydrogenase-deficiëntie (VLCADD)
- 3-methylcrotonyl-CoA-carboxylase -deficiëntie (3-MCCD)
- Adrenogenitaal syndroom (AGS)
- Congenitale hypothyreoïdie (CH)
- Fenylketonurie (PKU)

De 11 aandoeningen zijn om verschillende redenen geprioriteerd, zoals twijfels over de gerealiseerde gezondheidswinst, een hoog aantal fout-positieven of de opsporing van milde(re) varianten. De inventarisatie is zoveel mogelijk gebaseerd op gegevens over de neonatale hieprikscreening in Nederland. De aantallen verwijzingen, terecht-positieve uitslagen en fout-positieve uitslagen zijn afgeleid uit de monitoringsrapporten van het RIVM-CvB. Voor enkele metabole aandoeningen is met dank aan dr. G. Visser (UMC Utrecht) de *Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases* (DDRMD) geraadpleegd, een database op eigen initiatief beheerd door metabole kinderartsen.¹ De aantallen in dit document zijn geen uitkomsten van origineel onderzoek door de commissie, en bieden geen volledig overzicht van de meest actuele gegevens. De aantallen zijn hier enkel weergegeven voor inzicht en onderbouwing van het advies.



02 propionacidemie



Propionacidemie (PA) behoort tot de groep van de organische zuursyndromen. Bij organische zuursyndromen werken enzymen, betrokken bij de afbraak van aminozuren, niet goed. Bij propionacidemie betreft dit het enzym propionyl-CoA-carboxylase (PCC). Hierdoor kunnen er schadelijke stoffen in het lichaam ophopen. Propionacidemie wordt gekarakteriseerd door levensbedreigende acute metabole decompensaties. De aandoening vertoont sterke fenotypische variabiliteit en kan zich presenteren zowel in de neonatale periode als op latere leeftijd. Een kind met propionacidemie krijgt meestal in de eerste dagen of weken na de geboorte klachten, er is dan sprake van een *early onset*. Er zijn ook kinderen met een *late onset* van klachten. Bij hen ontstaan de klachten pas na maanden of jaren. Propionacidemie kan leiden tot hartfunctiestoornissen, neurologische schade, klachten van het gastro-intestinale systeem en problemen bij de vorming en ontwikkeling van nieuwe bloedcellen.² Op lange termijn leidt de ziekte tot ernstige schade, en mogelijk tot coma en overlijden. Neonatale screening op propionacidemie is in Nederland gericht op de *late onset*-vorm.

De behandeling van propionacidemie bestaat uit een (levenslang) eiwitarm dieet en suppletie met L-carnitine.^{2,3,2} Bij sommige patiënten kan een levertransplantatie noodzakelijk zijn. Propionacidemie komt in Nederland voor bij ongeveer 1 op de 175.000 kinderen (*early* en *late onset*-vorm samen). Dat betekent dat er elk jaar gemiddeld één kind met de ziekte geboren wordt.

2.1 Gerealiseerde gezondheidswinst

2.1.1 Aantallen

In de jaren 2019-2020 zijn 7 kinderen verwezen op basis van een afwijkende hielprikuitslag voor propionacidemie. Daarvan bleken 2 kinderen daadwerkelijk de ziekte te hebben. Zij hadden echter de *early onset*- en niet de *late onset*-vorm, wat betekende dat de kinderen al voor de hielprikuitslag symptomen vertoonden.

2.1.2 Effect op sterfte, ziekte en kwaliteit van leven

De Gezondheidsraad heeft in 2015 geadviseerd propionacidemie op te nemen in de hielprikscreening.⁴ Per 1 oktober 2019 is de ziekte toegevoegd aan de hielprikscreening. Propionacidemie zit nog te kort in de hielprikscreening om uitspraken te doen over de gerealiseerde gezondheidswinst in Nederland. Er is redelijkerwijs nog geen publicatie verschenen over gerealiseerde gezondheidswinst of negatieve gevolgen van screening in de Nederlandse populatie.

In een Nederlandse retrospectieve cohortstudie uit 2020 naar kinderen met propionacidemie, gebaseerd op gegevens uit de periode voorafgaand aan invoering van de screening, werden uitkomsten van klinisch gediagnostiseerde patiënten vergeleken met die van broers en zussen die via gericht familieonderzoek werden opgespoord.⁵ De gerapporteerde verschillen op relevante uitkomsten lijken beperkt, waaronder complicaties tijdens de eerste symptomatische fase, acute metabole decompensaties



en cognitieve functies. De auteurs verwachtten een beperkte gezondheidswinst door neonatale screening. Een deel van de pasgeborenen zou waarschijnlijk al vóór de screening klachten krijgen, en screening zou niet in staat zijn klinische symptomen geheel te voorkomen bij pasgeborenen die presymptomatisch worden opgespoord.⁵ Kanttekeningen bij deze studie zijn dat zowel de *early onset*- als de *late onset*-vorm zijn meegenomen (hielprikscreening is alleen op de tweede gericht) en dat de studie-aantallen klein zijn.

De internationale wetenschappelijke literatuur verschenen na 2015 sluit aan bij eerdere inzichten. Een Europese registratie-studie toont dat met neonatale screening de diagnose aanzienlijk sneller wordt gesteld bij de *late onset*-vorm. Hielprikscreening leidde niet tot verbetering van neurologische uitkomsten, wel werd een lager risico op progressieve cardiale aandoeningen gevonden.⁶ Zover bekend zijn er geen (inter)nationale studies naar de effecten van neonatale hielprikscreening op kwaliteit van leven.

2.2 Negatieve gevolgen in de praktijk

2.2.1 Aantallen

In de jaren 2019-2020 zijn 7 kinderen verwezen op basis van een afwijkende hielprikuitslag voor propionacidemie. Daarvan waren 5 kinderen fout-positief.

Naar aanleiding van het aantal fout-positieve uitslagen is per 1 mei 2020 de afkapwaarde van de second tier-marker, 2-methylcitraat (MCA), verhoogd. Daarnaast worden sinds 1 maart 2021 geen kinderen meer verwezen als de hielprikuitslag voor zowel propionacidemie als methylmalonacidemie afwijkend is. Een afwijkende uitslag voor methylmalonacidemie leidt namelijk ten onrechte tot een afwijkende uitslag voor propionacidemie. Achteraf beschouwd zouden deze optimalisaties alle fout-positieve uitslagen in het eerste jaar van de screening hebben kunnen voorkomen.⁷

2.2.2 Impact van fout-positieve en fout-negatieve uitslagen, milde varianten en nevenbevindingen

Voor zover bekend zijn er geen (inter)nationale studies naar de impact van fout-positieve en fout-negatieve uitslagen, milde varianten en nevenbevindingen bij neonatale hielprikscreening op propionacidemie.



03 methylmalonacidemie



Methylmalonacidemie (MMA) behoort tot de groep van de organische zuursyndromen. Bij methylmalonacidemie is er een deficiëntie van een van de enzymen methylmalonyl-CoA-mutase (MMUT) of methylmalonyl-CoA-epimerase. De aandoening kan ook worden veroorzaakt door een defect in het metabolisme van vitamine B12, de cofactor van methylmalonyl-CoA-mutase. Deze defecten zorgen voor ophoping van schadelijke stoffen in het lichaam, wat resulteert in ernstige schade van het zenuwstelsel en de nieren, gastro-intestinale klachten en problemen bij de vorming en ontwikkeling van nieuwe bloedcellen.² Zonder behandeling raken patiënten comateus en overlijden. De aandoening vertoont een sterke fenotypische variabiliteit, dat wil zeggen dat de klachten van mild tot zeer ernstig kunnen zijn. Patiënten kunnen klachten ontwikkelen als pasgeborene, maar ook pas op latere leeftijd (na maanden of jaren). Bij de *late onset*-vorm zijn de klachten vaak minder herkenbaar, maar kunnen wel net zo ernstig worden als bij de vroege vorm. Neonatale screening op methylmalonacidemie is in Nederland gericht op de *late onset*-vorm.

De behandeling van methylmalonacidemie bestaat uit een hoge dosis vitamine B12, meestal in combinatie met een (levenslang) eiwitarm dieet en supplementen en vitamines.^{2,3} Een deel van de patiënten reageert echter niet op vitamine B12. Bij sommige patiënten kan in een later stadium een levertransplantatie noodzakelijk zijn.

Methylmalonacidemie is zeer zeldzaam. De ziekte komt in Nederland voor bij ongeveer 1 op de 130.000 kinderen. Dat betekent dat er elk jaar gemiddeld één tot twee kinderen met de ziekte geboren worden.

3.1 Gerealiseerde gezondheidswinst

3.1.1 Aantallen

In de jaren 2019-2020 zijn 26 kinderen verwezen op basis van een afwijkende hiepriksuitslag. Het ontbreken van een eenduidige definitie van de doelziekte maakt het op dit moment niet mogelijk om het aantal terecht-positieve uitslagen precies vast te stellen. Bij een deel van de kinderen was in ieder geval wel sprake van een genetische oorzaak, namelijk een MUT-mutatie, CD320-deficiëntie of MMA-CHC.

3.1.2 Effect op sterfte, ziekte en kwaliteit van leven

De Gezondheidsraad heeft in 2015 geadviseerd methylmalonacidemie op te nemen in de hieprikscreening.⁴ Per 1 oktober 2019 is de ziekte toegevoegd aan het screeningsprogramma. De hieprikscreening op methylmalonacidemie is nog volop in ontwikkeling, mede omdat de doelziekte nog niet eenduidig is gedefinieerd. Daarnaast zit de ziekte nog te kort in het hieprikkpakket om uitspraken te doen over de gerealiseerde gezondheidswinst in Nederland. Er is redelijkerwijs nog geen publicatie verschenen over gerealiseerde gezondheidswinst of negatieve gevolgen van screening in de Nederlandse populatie.



Een recente Nederlandse retrospectieve cohortstudie naar kinderen met methylmalonacidemie, gebaseerd op gegevens uit de periode voorafgaand aan invoering van de screening, vergeleek uitkomsten van klinisch gediagnostiseerde patiënten met een organisch zuursyndroom met die van broers en zussen die via gericht familieonderzoek werden opgespoord.⁵ De gerapporteerde verschillen op relevante uitkomsten lijken beperkt, waaronder complicaties tijdens de eerste symptomatische fase, acute metabole decompensaties en cognitieve functies. De auteurs verwachtten een beperkte gezondheidswinst door neonatale screening. Een deel van de pasgeborenen zou waarschijnlijk al vóór de screening klachten krijgen, en screening zou niet in staat zijn klinische symptomen geheel te voorkomen bij pasgeborenen die presymptomatisch worden opgespoord. Kanttekening bij deze studie is dat zowel de *early onset*- als de *late onset*-vorm zijn meegenomen (hieprikscreening is alleen op de tweede gericht) en dat de aantallen klein zijn.

De internationale wetenschappelijke literatuur verschenen na 2015 sluit aan bij eerdere inzichten. Een Europese registratie-studie toont dat met neonatale screening de diagnose aanzienlijk sneller wordt gesteld voor de *late onset*-vorm. Screening resulteerde ook in verbeterde neurologische uitkomsten en motorische ontwikkeling, vooral voor patiënten die niet reageren op behandeling met vitamine B12.⁶ Voor zover bekend zijn er geen (inter)nationale studies naar de effecten van de screening op kwaliteit van leven.

3.2 Negatieve gevolgen in de praktijk

3.2.1 Aantallen

In de jaren 2019-2020 zijn 26 kinderen verwezen op basis van een afwijkende hieprikscreening voor methylmalonacidemie. Bij een deel van de kinderen bleek geen sprake van methylmalonacidemie op basis van een genetische afwijking, maar van een andere aandoening. Bij een aantal van hen werd een vitamine B12-deficiëntie geconstateerd als gevolg van een vitamine B12-deficiëntie bij moeder. Bij de andere kinderen kon de diagnose niet met zekerheid gesteld worden. Vitamine B12-deficiëntie vanwege een deficiëntie bij de moeder leek hierbij het meest waarschijnlijk.

Geraadpleegd deskundigen geven aan dat de interpretatie van de verwijzingen met name afhangt van de definitie van de doelziekte. Momenteel is die nog niet eenduidig. Het aantal kinderen met een genetische oorzaak van verhoogd methylmalonzuur is relatief laag. Kinderen met een afwijkende uitslag hebben vaak wel een andere aandoening die door screening aan het licht komt, zoals een verworven tekort aan vitamine B12 door een deficiëntie bij de moeder. Het ontbreken van een eenduidige definitie van de doelziekte maakt het op dit moment niet mogelijk om het aantal fout-positieve uitslagen vast te stellen.



3.2.2 Impact van fout-positieve en fout-negatieve uitslagen, milde varianten en nevenbevindingen

Bij alle afwijkende hieprikuitslagen voor methylmalonacidemie is tot zover een klinische oorzaak aangetoond. Op basis hiervan kan worden geconcludeerd dat er analytisch correct wordt gescreend. Het is inmiddels bekend dat de screeningswaarden niet voorspellend zijn voor het onderliggende (genetisch) defect. Geraadpleegd deskundigen geven als aandachtspunt mee dat de informatievoorziening aan ouders nu gericht lijkt op de ernstige vormen van vitamine B12-deficiëntie, namelijk MUT0 MMA. Ook de ouders van kinderen bij wie een minder ernstige vorm van MMA wordt gevonden krijgen aanvankelijk het ernstige klinisch toekomstbeeld van MUT0 MMA voorgespiegeld, terwijl de prognose van andere oorzaken van verhoogd methylmalonzuur juist uitstekend kan zijn. Een aantal kinderen met een afwijkende hieprikuitslag heeft een afwijking in het vitamine B12-transport. Deze aandoeningen zijn goed behandelbaar waardoor mogelijke gezondheidsschade voorkomen kan worden. Een andere bevinding is vitamine B12-deficiëntie bij moeders. Wat de implicaties hiervan zijn voor deze doorgaans gezonde moeders is onduidelijk.



04 biotinidase-deficiëntie



Biotinidase-deficiëntie is een autosomaal recessieve aandoening waarbij het enzym biotinidase niet of in beperkte mate aanwezig is door mutaties in het biotinidase-gen. Biotinidase is betrokken bij het hergebruik en vrijmaken van biotine (ook wel vitamine H of B8 genoemd). Bij biotinidase-deficiëntie ontstaat daardoor een tekort aan biotine. Er wordt onderscheid gemaakt tussen de ernstige deficiëntie waarbij de biotinidase-activiteit lager is dan 10% van de gemiddelde normale waarde en de partiële deficiëntie waarbij dit percentage tussen de 10% en 30% ligt. De ziekte openbaart zich meestal tussen een week na de geboorte en 10 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 3,5 maand.⁸ Onbehandeld kan de ernstige variant leiden tot neurologische afwijkingen, zoals een ontwikkelingsachterstand, huidaandoeningen, aantasting van gehoor en visus en ademhalingsproblemen.⁸⁻¹⁰ Bij de partiële deficiëntie zijn de symptomen doorgaans milder en treden vaak pas op bij stress, bijvoorbeeld bij een infectie of bij vasten.⁸

Biotinidase-deficiëntie is goed behandelbaar met levenslange dagelijkse orale biotinesuppletie.¹¹ Hiermee wordt voorkomen dat de patiënt gedurende het leven symptomen van de ziekte ontwikkelt. Gehoor- en visusverlies en eenmaal opgelopen ontwikkelingsachterstand zijn vaak irreversibel. Biotinidase-deficiëntie is in 2007 opgenomen in het hiepriksprogramma na een positief advies van de Gezondheidsraad.¹² In Nederland komt de ziekte voor bij ongeveer 1 op de 8.200

pasgeborenen.¹³ Hiervan heeft ongeveer 10% de ernstige deficiëntie en 90% de partiële deficiëntie.

4.1 Gerealiseerde gezondheidswinst

4.1.1 Aantallen

In de periode 2007-2020 zijn er 466 pasgeborenen verwezen na een afwijkende hieprikslag voor biotinidase-deficiëntie (zie tabel 2).

De screeningsmarker is de biotinidaseactiviteit.⁷ Bij ruim een kwart (27,7%) werd de ziekte daadwerkelijk vastgesteld. Momenteel wordt jaarlijks bij ongeveer 4 tot 5 kinderen de ziekte vastgesteld.



Tabel 2 Screening op biotinidase-deficiëntie tussen 2007 en 2020: aantal terecht-positieve uitslagen (TP), fout-positieve uitslagen (FP) en andere diagnoses (anders) na verwijzing op basis van een afwijkende hielprikuitslag.

Bron: DDRMD.

Jaar	Verwijzingen	TP	FP	Anders
2007	67	2	46	0
2008	87	15	51	21*
2009	60	34	26	0
2010	39	13	26	0
2011	60	25	34	1
2012	19	6	13	0
2013	11	5	6	0
2014	12	7	5	0
2015	18	2	16	0
2016	17	1	16	0
2017	30	9	21	0
2018	21	2	19	0
2019	17	5	12	0
2020	8	3	5	0
Totaal	466	129	296	22

* Er was discussie of bij deze casus daadwerkelijk sprake was van biotinidase-deficiëntie of van een milde vorm.

4.1.2 Effect op sterfte, ziekte en kwaliteit van leven

In de periode vóór de screening zijn er *case reports* gepubliceerd waarbij patiënten zijn overleden aan biotinidase-deficiëntie.⁹ Echter, bij vroegtijdige behandeling met biotine is de prognose uitstekend en wordt sterfte voorkomen. Dit blijkt onder andere uit een Nederlands onderzoek.¹³ In dit onderzoek zijn de resultaten van de neonatale hielprikscreening voor biotinidase-deficiëntie beschreven voor de regio Zuid-West in de periode

2007-2012. Er zijn 304.982 pasgeborenen gescreend en 92 van hen zijn verwezen. Aanvullend onderzoek wees uit dat 50 pasgeborenen daadwerkelijk de ziekte hadden (6 ernstige deficiëntie en 44 partiële deficiëntie) en 42 waren fout-positieve uitslagen. Er was geen sterfte in deze groep. Ook in de internationale literatuur over de gezondheidswinst van neonatale screening op biotinidase-deficiëntie wordt sterfte niet als uitkomst meegenomen.¹⁴⁻¹⁹

In de eerdergenoemde Nederlandse publicatie is beschreven dat op het moment van diagnose en in de periode daarna geen symptomen passend bij biotinidase-deficiëntie zijn gerapporteerd.¹³ Dit onderzoek suggereert dat met de hielprikscreening (ernstige) schade voor de pasgeborene wordt voorkomen.

Internationaal zijn er verschillende studies verricht naar de gezondheidswinst door neonatale screening op biotinidase-deficiëntie. Zo laat een onderzoek onder Europese patiënten met een ernstige deficiëntie zien dat de ziektelast lager is in de gescreende groep dan in de niet-gescreende, klinisch gediagnosticeerde groep.¹⁴ In de niet-gescreende groep waren er kinderen met een ontwikkelingsachterstand en irreversibele schade aan gehoor en visus. In de gescreende groep hadden geen van de kinderen deze klachten. Beperkingen van dit onderzoek zijn de selectie van de studiepopulatie, waarbij patiënten uit meerdere Europese landen zijn ingesloten, en de betrouwbaarheid van de meetmethode



(vragenlijstonderzoek). Een recent vragenlijstonderzoek uit Turkije liet zien dat de ontwikkeling van jonge kinderen met biotinidase-deficiëntie die door hieprikscreening waren opgespoord niet significant verschilde ten opzichte van de ontwikkeling van gezonde controles.¹⁵

Ten slotte zijn er meerdere studies die door hieprikscreening opgespoorde patiënten met biotinidase-deficiëntie hebben gevolgd zonder een vergelijkingsgroep mee te nemen in het onderzoek.¹⁶⁻¹⁹ De studies includeerden 18 tot 142 patiënten en volgden de patiënten enkele jaren tot maximaal 25 jaar. Bij alle patiënten in alle studies die therapietrouw waren werden ernstige symptomen van de ziekte voorkomen. In de studie waarin 142 patiënten zijn geïnccludeerd waren er wel kinderen die klachten ontwikkelden, zoals huidproblemen (16%) en een taal- of spraakachterstand (3%).¹⁶ De onderzoekers merken hierbij op dat deze percentages vergelijkbaar zijn met het vóórkomen van dergelijke klachten in de algemene populatie.

Er zijn voor zover bekend geen (inter)nationale studies verricht naar de (langetermijn)effecten van de hieprikscreening op kwaliteit van leven.

4.2 Negatieve gevolgen in de praktijk

4.2.1 Aantallen

In de periode 2007-2011 waren er jaarlijks gemiddeld 63 verwijzingen en 18 terecht-positieve uitslagen. Dit was veel hoger dan het verwachte aantal van 1 tot 2 ziektegevallen per jaar. Als verklaring wordt gegeven dat het niet duidelijk is welke afkapwaarde moet worden gehanteerd voor het voorkomen van ernstige schade bij de pasgeborene. Bij de start van de screening lag de afkapwaarde voor verwijzing bij 30%. In 2012 concludeerden kinderartsen dat patiënten met een biotinidase-activiteit >20% niet behandeld hoeven te worden omdat het beeld zodanig mild is bij deze groep.²⁰ De afkapwaarde is toen verlaagd naar 20% wat leidde tot een sterke daling in het gemiddeld aantal verwijzingen (17) en ziektegevallen (4) per jaar. In de periode 2007-2020 zijn er 296 fout-positieve uitslagen geregistreerd (63,5%) met hogere percentages in meer recente jaren zoals in 2018 (90,5%). In dat jaar was er een cluster van 3 kinderen met een afwijkende uitslag die bij aanvullend onderzoek een normale biotinidase-activiteit bleken te hebben (fout-positief).²¹ Uitgebreid onderzoek naar de oorzaak leverde geen aanknopingspunten op. Er is toen besloten dat een licht afwijkende uitslag (biotinidase-activiteit 10% en 20%) als niet-classificeerbaar moet worden aangemerkt, waarna de hieprikscreening wordt herhaald.²¹ Als bij de herhaalde eerste hieprikscreening de biotinidase-activiteit nog steeds $\leq 20\%$ is, dan is de uitslag afwijkend. In januari 2020 is deze nieuwe werkwijze geformaliseerd.⁷ Het percentage fout-positieve uitslagen is hiermee gedaald van 70,6% in 2019 naar 62,5%



in 2020. Voor zover bekend zijn er geen pasgeborenen gemist met de screening (fout-negatieve uitslagen).

4.2.2 Impact van fout-positieve en fout-negatieve uitslagen, milde varianten en nevenbevindingen

Er is wereldwijd geen consensus of en welke patiënten met een partiële deficiëntie behandeld moeten worden, en wat de optimale dosering biotine is. Reden is dat niet alle patiënten met een partiële deficiëntie klachten ontwikkelen. In de literatuur zijn er patiënten beschreven met een partiële deficiëntie die daarvoor niet zijn behandeld en desondanks geen symptomen ontwikkelden.²² Andere studies rapporteerden wel klachten bij deze groep.^{16,23} De klachten waren doorgaans mild (bijvoorbeeld huidproblemen) en verdwenen vaak na behandeling met biotine. Omdat niet alle patiënten met een partiële deficiëntie klachten ontwikkelen en deze klachten over het algemeen mild zijn, zal er bij een deel van deze groep sprake zijn van overdiagnostiek en overbehandeling. Er zijn geen (inter)nationale studies verricht naar de (psychologische) impact van een partiële deficiëntie op gescreenden en hun familie. Voor zover bekend zijn er ook geen studies verricht naar de (psychologische) impact van een fout-positieve screeninguitslag specifiek voor biotinidase-deficiëntie. Neonatale hieprikscreening op biotinidase-deficiëntie lijkt niet te leiden tot nevenbevindingen.



05 klassieke galactosemie



Klassieke galactosemie (GAL) is een autosomaal recessieve stofwisselingsziekte die veroorzaakt wordt door een enzymdeficiëntie (galactose-1-fosfaat-uridyltransferase). Hierdoor kan galactose niet goed worden afgebroken wat tot een toename leidt van bepaalde schadelijke stoffen (waaronder galactitol en galactose-1-fosfaat) in bloed en weefsels. Onbehandeld kan dit in de eerste levensweken leiden tot ernstige lever- en nierschade, cataract, sepsis en overlijden. Ook kan er sprake zijn van een milde tot ernstige ontwikkelingsstoornis en primaire ovariële dysfunctie met onvruchtbaarheid als gevolg. Naast de klassieke vorm van galactosemie bestaan er ook minder ernstige vormen van galactosemie (deficiënties van galactokinase en uridine-difosfaat-galactose-4-epimerase).¹² Recent is nog een vierde vorm van galactosemie (GALM) gevonden, veroorzaakt door deficiëntie van het enzym galactose-mutarotase.²⁴

In 2007 is galactosemie toegevoegd aan het landelijke programma voor de neonatale hieprikscreening, na advies van de Gezondheidsraad.¹² Naar het oordeel van de raad zou neonatale screening sterfte door galactosemie vrijwel volledig voorkomen. De behandeling van galactosemie bestaat uit een levenslang lactosevrij dieet en beperking van voedingsstoffen rijk in galactose. De geschatte incidentie van galactosemie in Nederland is 1 op de 33.000 tot 52.800.²⁵

5.1 Gerealiseerde gezondheidswinst

5.1.1. Aantallen

In de periode 2007-2020 werden in Nederland 828 kinderen op grond van een afwijkende hieprikslag verwezen naar een kinderarts voor nadere diagnostiek op galactosemie (zie tabel 3). Van deze kinderen werd bij 37 kinderen de diagnose galactosemie bevestigd (4,5%).

Tabel 3 Screening op klassieke galactosemie tussen 2007 en 2020: aantal terecht-positieve uitslagen (TP) en fout-positieve uitslagen (FP) na verwijzing op basis van een afwijkende hieprikslag.

Bron: DDRMD.

Jaar	Verwijzingen	TP	FP
2007	224	3	221
2008	48	6	42
2009	53	0	53
2010	68	4	64
2011	78	2	76
2012	51	7	44
2013	54	2	52
2014	62	2	60
2015	69	1	68
2016	33	1	32
2017	35	0	35
2018	43	3	40
2019	7	4	3
2020	3	2	1
Totaal	828	37	791



5.2.1 Effect op sterfte, ziekte en kwaliteit van leven

Er zijn een aantal wetenschappelijke studies gepubliceerd over de Nederlandse hieprikscreening op galactosemie. Hieruit blijkt dat er sinds de introductie van galactosemie in de Nederlandse hieprikscreening geen pasgeborenen zijn overleden aan deze ziekte.²⁵ Dit wijst erop dat screening sterfte door de ziekte onder pasgeborenen in het geheel voorkomt. Screening op galactosemie voorkomt ook het ontstaan van cataract, ook op de lange termijn.²⁵

Wetenschappelijke studies tonen dat vroege opsporing en behandeling slechts beperkt effect heeft op langetermijnuitskomsten. Een cohortstudie in de Nederlandse populatie laat zien dat galactosemie-patiënten een beneden gemiddelde intelligentie en cognitief vermogen hebben.²⁶ In het bestudeerde cohort bevonden zich patiënten die zowel via de reguliere diagnostiek (voorafgaand aan introductie in screeningsprogramma, n=30) als via screening (n=18, 12 door neonatale hieprikscreening en 6 door familie-screening) waren opgespoord. Vroegtijdige opsporing en behandeling (gemiddeld 5,5 dagen ten opzichte van 10 dagen bij reguliere diagnostiek) leidde niet tot betere uitkomsten op cognitie en intelligentie. Dit sluit aan bij bevindingen uit internationaal wetenschappelijk onderzoek. Screening en vroege behandeling lijkt niet te kunnen voorkomen dat patiënten cognitief achterblijven of dat de meerderheid (80%) van de vrouwen met de ziekte onvruchtbaar wordt.²⁷

Voor zover bekend zijn er geen (inter)nationale studies specifiek naar de effecten van de screening op kwaliteit van leven. Een aantal studies noemt naast cognitieve problemen ook uitdagingen in sociaal functioneren.^{28,29}

5.2 Negatieve gevolgen in de praktijk

5.2.1 Aantallen

Sinds de introductie van de screening in Nederland waren er 791 fout-positieve uitslagen (95,5%). Er zijn geen fout-negatieve uitslagen gerapporteerd. In 2017 werd geconstateerd dat de Nederlandse screening op galactosemie tot een hoog aantal fout-positieve uitslagen leidde.²⁵ In de daarop volgende jaren is de screeningstest diverse keren geoptimaliseerd. Zo werd een extra enzymmeting toegevoegd en werden de afkapwaarden aangepast.⁷ Sinds de laatste aanpassing in 2019 zijn er nog maar enkele fout-positieve uitslagen per jaar (zie tabel 3).

5.2.2. Impact van fout-positieve en fout-negatieve uitslagen, milde varianten en nevenbevindingen

Voor zover bekend zijn er geen (inter)nationale studies naar de gevolgen van een fout-positieve of fout-negatieve screeningsuitslag specifiek voor galactosemie. Screening spoort ook milde varianten van galactosemie op. Uit Nederlands onderzoek blijkt dat dit zo'n 14% van de door screening gedetecteerde patiënten betreft. Hierbij is sprake van genetische veranderingen die niet eerder beschreven zijn bij galactosemie-patiënten,



in combinatie met een relatief hoge restactiviteit van het enzym en een normale waarde van de surrogaat-biomarker galactose-1-fosfaat.²⁵ Deze groep zou zich waarschijnlijk nooit met klachten hebben gepresenteerd, maar wordt als gevolg van screening toch opgespoord en langdurig behandeld. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de psychologische impact van dergelijke milde varianten op gescreenden en hun familie.



06

medium-chain-acyl-CoA- dehydrogenase-deficiëntie



Medium-chain-acyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie (MCADD) is een autosomaal recessieve aandoening waarbij het MCAD-enzym niet of slechts in beperkte mate aanwezig is door mutaties in het *ACADM*-gen. Het MCAD-enzym is betrokken bij de afbraak van de middellange vetzuren. Bij afwezigheid of een tekort van dit enzym worden deze vetzuren niet of onvoldoende verbrand. Dit leidt ertoe dat het lichaam voor zijn energie afhankelijk is van andere energiebronnen (glucose, glycogeen). Er wordt onderscheid gemaakt tussen de ernstige (klassieke) variant en de milde variant. Bij de klassieke variant is de enzymactiviteit <10% of is het *ACADM*-genotype eerder bij MCADD-patiënten met een klinische presentatie beschreven. Bij de overige patiënten is sprake van de milde variant (24% van alle patiënten).³⁰ Vóór de screening openbaarde de ziekte zich doorgaans op een leeftijd van enkele maanden tot 5 jaar.³¹ In meer zeldzame gevallen werd MCADD op neonatale of volwassen leeftijd vastgesteld. Een acute ontregeling was vaak de eerste presentatie. Hierbij is er door een lage energie-inname (vasten, braken) en/of een hoog verbruik (infectie, fysieke inspanning) een energietekort. De patiënt presenteert zich met symptomen als een verminderd bewustzijn, braken, convulsie (stuip) en hepatomegalie (vergroete lever).³² Dit kan snel verergeren tot coma en overlijden.

Voor de normale situatie bestaat de behandeling uit voedingsadviezen waarbij er vaak op jonge leeftijd een avond- en/of nachtvoeding wordt afgesproken, afhankelijk van de leeftijd van de patiënt (vermijden van

vasten).³³ Sommige patiënten kunnen mogelijk baat hebben bij L-carnitinesuppletie, maar hiervoor is weinig evidentie.³³ Een acute ontregeling wordt behandeld door de koolhydraatname te garanderen (zo nodig door middel van intraveneuze toediening van glucose) en de behandeling van de uitlokkende factor (infectie).^{33,34}

In 2007 is MCADD opgenomen in het hieprikscreeningprogramma na een positief advies van de Gezondheidsraad.¹² In Nederland komt MCADD bij ongeveer 1 op de 8.300 pasgeborenen voor.³⁰

6.1 Gerealiseerde gezondheidswinst

6.1.1 Aantallen

In de periode 2007-2020 zijn er in Nederland 324 pasgeborenen op grond van een afwijkende hiepriksuitslag voor MCADD verwezen (zie tabel 4). De screeningsmarker is de concentratie octanoylcarnitine (C8).⁷ Bij 285 van deze pasgeborenen is de ziekte bevestigd (88%).



Tabel 4 Screening op medium-chain-acyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie (MCADD) tussen 2007 en 2020: aantal fout-negatieve uitslagen (FN) en aantal terecht-positieve uitslagen (TP), fout-positieve uitslagen (FP) en andere diagnoses (anders) na verwijzing op basis van afwijkende hiepriksuitslag.

Bron: DDRMD.

Jaar	FN	Verwijzingen	TP	FP	Anders
2007	1	34	24	8	2*
2008	0	24	22	2	0
2009	2	27	20	7	0
2010	0	26	20	6	0
2011	1	25	24	1	0
2012	1	23	20	3	0
2013	0	22	21	1	0
2014	1	21	21	0	0
2015	0	18	17	1	0
2016	0	20	19	1	0
2017	0	19	18	1	0
2018	0	21	19	2	0
2019	0	22	21	1	0
2020	0	22	19	3	0
Totaal	6	324	285	37	2

* Eén patiënt had multiple-acyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie (MADD). Bij de andere patiënt werd de diagnose al direct na de geboorte gesteld in verband met een familiale belasting voor MCADD. De hiepriksuitslag was ook afwijkend (terecht-positief).

6.1.2 Effect op sterfte, ziekte en kwaliteit van leven

Een Nederlands onderzoek laat zien dat in de periode vóór de screening 22% van de MCADD-patiënten die zich presenteerde met een acute ontregeling overleed.³¹ In Nederland is er geen landelijke registratie waarin gegevens worden verzameld van MCADD-patiënten die zijn

opgespoord met behulp van de hieprikscreening. Wel is er een expertisecentrum waar veel MCADD-onderzoek plaatsvindt. Zo is er een retrospectief onderzoek verricht naar de effectiviteit van een noodprotocol in de periode 2014-2019.³⁴ Er zijn 63 MCADD-patiënten ingesloten en gedurende de follow-up zijn er geen patiënten overleden. De geraadpleegde deskundige bevestigt dat in de groep MCADD-patiënten die bij de Nederlandse hieprikscreening zijn ontdekt - voor zover hem bekend - sterfte niet meer voorkomt nadat de diagnose is gesteld.

Wel is er een aantal patiënten bij wie MCADD zich al vlak na de geboorte openbaart waardoor voor deze patiënten de hieprikscreening te laat komt met soms fatale afloop. In Nederland openbaarde in de periode 2007-2015 bij 11 pasgeborenen MCADD zich al vlak na de geboorte.³⁰ Drie van hen zijn vóórdat de hieprikscreening bij hen was afgenomen aan de ziekte overleden. Bij de overige 8 is de hieprikscreening wel afgenomen, maar 5 van hen waren vóór de uitslag van de hieprikscreening al verwezen naar het ziekenhuis van wie 3 vanwege een acute ontregeling.

Er is geen studie verricht naar het verschil in ziektelast tussen gescreende en niet-gescreende MCADD-patiënten in Nederland. Wel bleek uit het eerdergenoemde Nederlandse onderzoek uit de periode vóór de screening dat de ziektelast hoog was.³¹ Zo had van de MCADD-patiënten die een acute ontregeling als ziektepresentatie had overleefd, 21% een beperking. In de eerdergenoemde Nederlandse publicatie waarin 63



MCADD-patiënten zijn ingesloten is naast sterfte, ook het aantal ziekenhuisopnames en complicaties tijdens opname onderzocht.³⁴ Van de 63 MCADD-patiënten hadden er 26 (41%) gedurende de 5-jarige follow-up één of meer ziekenhuisopnames. Ernstige complicaties als convulsies en coma zijn niet gerapporteerd.

Voor zover bekend zijn er geen (inter)nationale studies verricht naar de (langetermijn)effecten van de screening op kwaliteit van leven.

6.2 Negatieve gevolgen in de praktijk

6.2.1 Aantallen

In de periode 2007-2020 waren er in Nederland 37 fout-positieve uitslagen (11%). In de periode 2007-2020 zijn er in Nederland 6 pasgeborenen gemist met de hieprikscreening (fout-negatieve uitslag). Bij tenminste twee daarvan waren de pasgeborenen al in beeld, omdat de aandoening in de familie voorkwam.³⁰ Bij beide pasgeborenen bleek het te gaan om de milde variant van MCADD. Vanwege de fout-negatieve uitslagen is in 2019 de afkapgrens van C8 verlaagd van $\geq 0,50 \mu\text{mol/l}$ naar $C8 \geq 0,43 \mu\text{mol/l}$.⁷ Er wordt momenteel onderzocht of andere parameters zoals de C8/decanoylcarnitine (C10) ratio de screening kunnen optimaliseren.

6.2.2 Impact van fout-positieve en fout-negatieve uitslagen

Nederlandse onderzoekers hebben de impact van een fout-positieve hieprikslag voor MCADD onderzocht.³⁵ Aan dit onderzoek namen 11

ouderparen deel. De afwijkende hieprikslag voor MCADD veroorzaakte veel onzekerheid bij de ouders, vooral doordat ze merkten dat de huisartsen en consultatiebureauartsen niet goed op de hoogte waren van het MCADD-onderzoek. Ook werd de lange wachttijd tot de definitieve uitslag als zeer belastend ervaren. Ten tijde van dit wetenschappelijk onderzoek werd de screening op MCADD alleen nog in pilotvorm in Noord-Nederland aangeboden. De ouders wachtten gemiddeld bijna 8 weken (range 8-24 weken) op de definitieve uitslag. De lange wachttijd bracht veel spanning teweeg bij de ouders en het voedingsschema waarbij de pasgeborene om de maximaal 4 uur gevoed moest worden werd vaak als (erg) belastend ervaren. De helft van de ouders was niet direct na de definitieve negatieve uitslag alle zorgen kwijt. Ongeveer 7 maanden na de hieprikslag gaven bijna alle ouders aan dat zij zich geen zorgen meer maakten over de gezondheid van hun kind. Inmiddels is de tijd tussen een afwijkende hieprikslag voor MCADD en een definitieve uitslag van vervolgonderzoek teruggebracht tot ongeveer één dag. Dit zal ongetwijfeld invloed hebben op de belasting die ouders ervaren.

6.2.3 Impact van milde varianten

In een Nederlands retrospectief cohortonderzoek zijn pasgeborenen ingesloten die in de periode 2007-2010 door de hieprikscreening zijn gediagnosticeerd met MCADD.³⁶ Er waren 53 patiënten met een enzymactiviteit $<10\%$ en 11 met een enzymactiviteit $\geq 10\%$. De patiënten met een enzymactiviteit $\geq 10\%$ hadden minder vaak een neonatale



presentatie (0% versus 13%) of een hypoglykemie (0% versus 8%). Ook was het percentage patiënten met een of meer ziekenhuisopnames lager (55% versus 82%). Omdat ook de patiënten met een milde variant zijn behandeld is het niet duidelijk of deze goede prognose komt door de resterende enzymactiviteit of door de vroege opsporing en daarmee samenhangende vroege behandeling. Er zal bij een deel van deze groep sprake zijn van overdiagnostiek en overbehandeling. Om beter onderscheid te kunnen maken tussen wie er wel en niet behandeld moet worden kan een zogenoemde fluxanalyse van mogelijke waarde zijn.³⁷ Hierbij wordt in de witte bloedcellen (leukocyten) van de patiënt gemeten of en hoe snel een vetzuur wordt afgebroken.



07

long-chain-hydroxyacyl-CoA- dehydrogenase-deficiëntie



Long-chain-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase-deficiëntie (LCHADD) is een zeldzame autosomaal recessieve erfelijke vetzuuroxidatiestoornis. Bij deze stofwisselingsziekte worden langeketenvetzuren niet goed afgebroken. De oxidatie en afbraak van langeketenvetzuren gebeurt door de activiteit van verschillende enzymen, waaronder very-long-chain-acyl-CoA-dehydrogenase (VLCAD), long-chain-enoyl-CoA-hydratase (LCEH), 3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase (LCHAD) en long-chain-3-ketoacyl-CoA-thiolase (LCKAT). LCHAD bevindt zich samen met de enzymen LCEH en LCKAT in het enzymcomplex genaamd mitochondrieel trifunctioneel eiwit (MTP). De activiteit van LCEH en LCHAD wordt gestuurd door het *HADHA*-gen, terwijl de LCKAT-activiteit wordt bepaald door het *HADHB*-gen. Wanneer alleen het enzym LCHAD verlaagde activiteit vertoont spreekt men over geïsoleerde LCHADD. Als meer dan één enzymactiviteit verlaagd is, spreekt men van MTP-deficiëntie (MTPD). Dit kan zowel veroorzaakt worden door mutaties in het *HADHA*- als het *HADHB*-gen.³⁸ De correcte diagnose kan alleen gesteld worden met behulp van de combinatie van enzymmeting en DNA-analyse. Hieprikscreening voor LCHADD gebeurt op basis van een afwijkend acylcarnitine-profiel. Dit profiel discrimineert echter niet tussen LCHADD, LCKAT-deficiëntie (LCKATD) en MTPD. Screening op LCHADD betekent onvermijdelijk dat ook patiënten met alle andere vormen worden gevonden. Op basis van het klinisch beeld lijken LCHADD, LCKATD en MTPD op elkaar. Alle drie leiden tot een suboptimaal energiemetabolisme met mogelijk dood tot gevolg.

Patiënten kunnen zich presenteren met:

- hypoglykemie (te laag bloedglucosegehalte);
- cardiomyopathie (hartspierziekte);
- cholestatische leverziekte;
- rhabdomyolyse, myopathie en hypotonie (spierklachten en lage spierspanning);
- retinopathie (aantasting van het netvlies); en
- neuropathie (zenuwbeschadiging)^{39,40,39}

Een ernstige vorm van LCHADD/MTPD manifesteert zich meestal al snel na de geboorte met hypoglykemie, (cardio)myopathie en neuropathie.⁴¹

Het mildere fenotype komt meestal op een latere leeftijd tot uiting en wordt gekarakteriseerd door rhabdomyolyse, retinopathie en neuropathie.⁴¹ De laatste twee genoemde complicaties zijn onderscheidend voor LCHADD/LCKATD en MTPD ten opzichte van andere vetzuuroxidatiestoornissen.⁴²

Op dit moment is de enige mogelijke behandeling voor LCHADD/MTPD een dieet. Patiënten krijgen een dieet dat beperkt is in langeketenvetzuren en verrijkt met middellangeketen-triglyceriden.^{43,44} Er geldt vaak een maximale vastenperiode en extra aandacht kan nodig zijn voor aanvullende dieetmaatregelen tijdens ziekte en sporten.

In Nederland komt LCHADD voor bij 1 op 350.000 pasgeborenen.⁴⁵



7.1 Gerealiseerde gezondheidswinst

7.1.1 Aantallen

Sinds 1 januari 2007 worden pasgeborenen in Nederland gescreend op LCHADD/MTPD. Van 2007 tot en met 2020 zijn 40 pasgeborenen verwezen naar een metabole arts in een academisch centrum vanwege een afwijkende hiepriksuitslag voor LCHADD/MTPD (zie tabel 5).

De diagnose LCHADD/MTPD is in totaal gesteld bij 9 personen (22,5%).

Tabel 5 Screening op LCHADD/MTPD tussen 2007 en 2020: aantal fout-negatieve uitslagen (FN) en aantal terecht-positieve uitslagen (TP), fout-positieve uitslagen (FP) en andere diagnoses (anders) na verwijzing op basis van een afwijkende hiepriksuitslag.

Bron: DDRMD.

Jaar	FN	Verwijzingen	TP	FP
2007	0	2	2	0
2008	1	0	0	0
2009	0	0	0	0
2010	0	4	0	4
2011	0	15	3	12
2012	0	5	1	4
2013	0	2	0	2
2014	0	1	1	0
2015	0	2	1	1
2016	0	0	0	0
2017	0	2	1	1
2018	0	2	0	2
2019	0	3	0	3
2020	0	2	0	2
Totaal	1	40	9	31

7.1.2 Effect op sterfte, ziekte en kwaliteit van leven

De analyse van de Nederlandse sterftedata is nog in bewerking en op dit moment kunnen geen uitspraken gedaan worden of screening leidt tot vermindering van sterfte. Auteurs van een systematische review gebaseerd op buitenlandse studies concludeerden dat het nog onvoldoende duidelijk is of screening leidt tot minder sterfte.⁴⁶

Voordat in Nederland gescreend werd op LCHADD/MTPD, was de gemiddelde leeftijd waarop kinderen met LCHADD klachten kregen 5,8 maanden³⁹ en 3,0 maanden voor kinderen met MTPD.⁴⁰ Daarbij vertoonde 15% van de LCHADD-patiënten³⁹ en 48% van de MTPD-patiënten al in de eerste levensmaand symptomen.⁴⁰ Door de hieprikscreening kan de diagnose dus voor een deel van de patiënten – patiënten die rond de geboorte nog geen symptomen vertonen - vervroegd gesteld worden waardoor eerder met therapie gestart kan worden.

Er zijn nog geen Nederlandse studies gepubliceerd naar de door hieprikscreening gerealiseerde gezondheidswinst voor patiënten met LCHAD/MTPD. Dat wil zeggen, er is geen vergelijking op klinische uitkomsten in de situatie voor versus na introductie van de screening. Vanuit praktijkervaring in Nederland komt het beeld naar voren dat door vroege dieettherapie hersenschade door hypoglykemie voorkomen kan worden bij een deel van de patiënten. Vroege dieettherapie helpt echter niet tegen retinopathie en patiënten worden onherroepelijk blind. Ook



neuropathie wordt nog vaak gezien bij deze patiënten. Gezondheidswinst is er wel, maar er is dus ook veel restziekte.

Internationale studies laten een wisselend beeld zien van het effect van vroegtijdige dieetinterventie op klinische uitkomsten bij patiënten met LCHADD/MTPD.⁴⁶ De auteurs beoordelen de studies van zwakke tot matige kwaliteit en daarmee valt het effect van screening gebaseerd op de huidige internationale data niet goed te beoordelen.

Er zijn geen wetenschappelijke publicaties over de kwaliteit van leven van de Nederlandse groep LCHADD/MTPD-patiënten en het effect van screening hierop.

Uit internationale literatuur komt naar voren dat voor sommige LCHADD-patiënten aanpassingen vereist zijn in het onderwijs en dieetbegeleiding nodig is tijdens schooltijd.⁴⁷

7.2 Negatieve gevolgen in de praktijk

7.2.1 Aantallen

Sinds de introductie van de screening op LCHADD/MTPD waren van de 40 verwijzingen 31 fout-positief (77,5%) (zie tabel 5). In Nederland vindt altijd enzymatisch en genetisch vervolgonderzoek bij een afwijkende hiepriksuitslag plaats om zowel een diagnose te stellen, mogelijk

onderscheid te maken tussen LCHADD of MTPD of een diagnose uit te sluiten.⁴³

Eén persoon had sinds opname van LCHADD/MTPD in het hieprikspakket een fout-negatieve screeningsuitslag (2,5%). Vanwege de fout-negatieve uitslag is de afkapwaarde van de screeningsmarker C16OH per 1 november 2010 verlaagd. Sommige pasgeborenen met LCHADD/MTPD zullen geen afwijkend acetylcarnitine-profiel vertonen indien zij goed gevoed zijn en geen gezondheidsklachten hebben.⁴² Dit impliceert dat er mogelijk meer onderzoek nodig is naar betere voorspellende biomarkers. Tussen landen is er grote variatie in het gebruik van screeningsmarkers en afkapwaarden.⁴⁸ De screeningslaboratoria in Nederland inventariseren of de screeningsmarker C18:1-OH mogelijk betrouwbaarder is dan C16OH, die tot op heden gebruikt wordt.

7.2.2 Impact van fout-positieve en fout-negatieve uitslagen

Nederlandse studies over de negatieve psychologische gevolgen van een fout-positieve of fout-negatieve hiepriksuitslag specifiek voor LCHADD/MTPD zijn bij de commissie niet bekend.

7.2.3 Impact van milde varianten

Uit Nederlandse praktijkervaring blijkt dat sommige LCHADD/MTPD-patiënten pas rond de pubertijd klachten ontwikkelen. De ernst van de aandoening kan op basis van de screeningsmarkers niet voorspeld



worden. Er is geen wetenschappelijke evidentie voor overdiagnostiek, overbehandeling en de eventuele psychologische impact daarvan op gescreenden en hun familie.



08

very-long-chain-acylCoA- dehydrogenase-deficiëntie



Very-long-chain-acylCoA-dehydrogenase-deficiëntie (VLCADD) is een autosomaal recessieve erfelijke aandoening in de vetzuuroxidatie. Bij deze stofwisselingsziekte worden langeketenvetzuren niet goed afgebroken door het enzym very-long-chain-AcylCoA-dehydrogenase (VLCAD). Hierdoor is het energiemetabolisme suboptimaal en stapelen de langeketenvetzuren zich op in weefsels en bloedplasma. De ernst van deze aandoening varieert; patiënten kunnen asymptomatisch zijn tijdens en na de diagnosestelling, of een mild tot ernstig fenotype ontwikkelen met mogelijk de dood tot gevolg. Klinische symptomen kunnen zijn:

- hypoglykemie (te laag bloedglucosegehalte);
- cardiomyopathie (hartspierziekte), hartritme stoornissen en hartfalen;
- inspanningsintolerantie; en
- rhabdomyolyse en myopathie (spierklachten).

Afhankelijk van de aanwezigheid van klinische symptomen en biochemische afwijkingen zal het dieet in meer of mindere mate aangepast worden.^{44,49,50} Eén van de dieetinterventies kan zijn de inname van langeketenvetzuren beperken en deels te vervangen door middellangeketenvetzuren. Van de Nederlandse patiënten die gezien worden in een metabool centrum is bekend welke dieetinterventie zij toepassen.⁵¹ Een strikt dieet in patiënten met een ernstige vorm van VLCADD kan klinische symptomen echter niet voorkomen⁵⁰

VLCADD komt in Nederland bij ongeveer 1 op de 55.000 pasgeborenen voor.

8.1 Gerealiseerde gezondheidswinst

8.1.1 Aantallen

Sinds 1 januari 2007 maakt VLCADD deel uit van de Nederlandse hieprikscreening. Door middel van subsidies werd de diagnose-registratie metabole ziekten ook al vóór 2007 bijgehouden door de afdeling metabole ziekten van het UMC Utrecht in samenwerking met alle metabole centra in Nederland. Vóór 2007 zijn 27 personen gediagnosticeerd met VLCADD.⁵¹ In de periode van 2007 tot en met 2020 zijn op grond van een afwijkende hieprikslag 119 pasgeborenen doorverwezen naar een metabole kinderarts in een academisch ziekenhuis voor diagnostiek (zie tabel 6). Bij 40 personen (33,6%) werd de diagnose VLCADD gesteld. Het aantal nieuwe patiënten dat gediagnosticeerd wordt per jaar is sinds de opname van VLCADD in het hiepriksprogramma toegenomen; gemiddeld 0,6 nieuwe patiënten per jaar vóór 2007 versus 3,4 nieuwe patiënten per jaar van 2007 tot 2018. De prevalentie is toegenomen van 1 op de 350.000 tot 1 op de 55.000. De diagnose wordt gemiddeld ook eerder gesteld (0,02 versus 6,0 jaar, respectievelijk).



Tabel 6 Screening op VLCADD tussen 2007 en 2020: aantal fout-negatieve uitslagen (FN) en aantal terecht-positieve uitslagen (TP), fout-positieve uitslagen (FP) en andere of nog onbekende diagnoses na verwijzing op basis van een afwijkende hiepriksuitslag.

Bron: DDRMD.

Jaar	FN	Verwijzingen	TP	FP	Anders ^a	In bewerking ^b
2007	1	1	1	0	0	0
2008	4	3	3	0	0	0
2009	0	2	0	2	0	0
2010	1	3	2	1	0	0
2011	0	3	1	2	0	0
2012	1	4	1	2	1	0
2013	1	15	3	12	0	0
2014	2	7	4	3	0	0
2015	0	18	6	12	0	0
2016	0	8	2	6	0	0
2017	0	17	4	12	0	1
2018	0	13	6	7	0	0
2019	1	13	2	10	0	1
2020	0	12	5	7	0	0
Totaal	11	119	40	76	1	2

^a Eén patiënt had geen VLCADD maar LCHADD/MTPD en telt mee als een FP-uitslag.

^b Diagnostiek is nog niet volledig afgerond.

8.1.2 Effect op sterfte

Uit Nederlands onderzoek lijkt de sterfte licht te zijn afgenomen na introductie van hieprikscreening op VLCADD (van 17% naar 11%), maar er is mogelijke onderrapportage van sterfte in de periode vóór invoering van screening.⁵¹ Daarnaast kunnen patiënten in het verleden zijn overleden aan de gevolgen van hun ziekte zonder dat bekend was dat zij de

aandoening hadden.⁵¹ Dit betekent dat betrouwbare uitspraken over de precieze vermindering van sterfte niet goed mogelijk zijn.

8.1.3 Effect op ziekte

Een observationele studie onderzocht het effect van de Nederlandse hieprikscreening (tot 2018) op klinische uitkomsten.⁵¹ De VLCADD-patiënten die door de screening zijn opgespoord en vroegtijdig zijn behandeld, hebben over het algemeen een milder fenotype en presenteren zich minder vaak met hypoglykemische episodes (5% vs. 52%), hartritmestoornissen (5% vs. 26%), rhabdomyolyse (11% vs. 48%), myopathie (8% vs. 61%) en myopathiegerelateerde complicaties (myoglobulinurie, inspanningsintolerantie, vermoeidheid, verhoogde serumactiviteit van creatinekinase, spierpijn en spierzwakte) ten opzichte van de groep die vóór 2007 gediagnosticeerd is. Er is geen geobserveerd verschil tussen de prevalentie van cardiomyopathie in de twee groepen. Er is wel een duidelijk effect op het voorkomen van hypoglykemie en daarmee van hersenschade. Alleen patiënten zonder restactiviteit van het VLCAD-enzym hadden in enkele gevallen nog hypoglykemie.

8.1.4 Effect op kwaliteit van leven

Nederlandse studies over kwaliteit van leven van VLCADD-patiënten die door de hieprikscreening zijn opgespoord, zijn bij de commissie onbekend. Wel is bekend dat de aandoening invloed kan hebben op het onderwijs en de loopbaan van VLCADD-patiënten. Van zeker 7 van de 16



patiënten die geïnccludeerd waren in een Nederlandse studie van patiënten die vóór 2007 zijn gediagnosticeerd, is bekend dat zij ernstige last ondervonden van de aandoening op school en werk.⁵⁰ Zij volg(d)en aangepast onderwijs, onderwijs met medische hulp of waren/zijn werkloos door hun gezondheidstoestand. Deze specifieke patiënten hadden geen cognitieve ontwikkelingsachterstand, maar dit is voor andere Nederlandse patiënten wel gerapporteerd. Een kanttekening bij deze studie moet gemaakt worden: ouders van kinderen met een ernstige beperking zijn ondergerapporteerd in deze studie.

8.2 Negatieve gevolgen in de praktijk

8.2.1 Aantallen

Sinds de introductie van de screening op VLCADD in Nederland werden 76 fout-positieve (86,8%) screeningsuitslagen geregistreerd (zie tabel 6). De scheiding tussen een terecht- en fout-positieve uitslag berust op een enzymanalyse van VLCAD in de leukocyten en een eventuele mutatie-analyse.

Ook zijn 11 fout-negatieve (9,2%) screeningsuitslagen geregistreerd (zie tabel 6). Er zijn een aantal mogelijke verklaringen voor een fout-negatieve uitslag. Hieprikbloed wordt om pragmatische redenen 72 uur na de geboorte afgenomen. Sommige pasgeborenen met VLCADD overlijden echter al voor de bloedafname plaats kan vinden. In dat geval is de diagnose via retrospectieve analyse gesteld.⁵¹ Ook zijn patiënten in het

verleden gemist door screening. De afkapwaarde van de screeningsmarker C14:1, die tot 2013 is gebruikt, is eenmaal aangepast in 2010 nadat de diagnose bij een persoon via retrospectieve analyse van de hieprikaart werd bevestigd.⁵² Na verdere optimalisatie van de screeningstest in 2013 - door het gebruik van een additionele biomarker (C14:1/C2 ratio) - kwamen 5 andere personen aan het licht die een fout-negatieve uitslag hadden gekregen. Allen waren asymptomatisch. Inmiddels is de sensitiviteit van de screeningstest, het percentage van de personen met VLCADD die ook als zodanig door de screening wordt geclassificeerd, toegenomen van 50% voor 2010 tot het huidige 93%. De positief voorspellende waarde is 37%. De screeningslaboratoria inventariseren of de screeningsmarkers C14, C14:2 en C16:1 betrouwbaarder zijn dan C14:1 en C14:1/C2, die tot op heden gebruikt worden.

8.2.2 Impact van fout-positieve en fout-negatieve screeningsuitslagen

Nederlandse studies over de psychologische gevolgen van een fout-positieve of fout-negatieve screeningsuitslag specifiek voor VLCADD zijn bij de commissie niet bekend.

8.2.3 Impact van milde varianten

Door de hieprikscreening worden patiënten opgespoord die nog veelal asymptomatisch zijn op het moment van diagnosestelling en/of een mild fenotype ontwikkelen.⁵¹ De hieprikuitslag kan echter de ernst van de



aandoening niet voorspellen.⁵³ Van het genotype kan dit evenmin eenvoudig worden afgeleid. Bepaalde homozygote vormen van mutaties in het *ACADVL*-gen die gepaard gaan met een lage resterende werking van het VLCAD-enzym, kunnen leiden tot een ernstig fenotype, maar de variabiliteit blijft groot en de klinische relevantie van nieuwe mutaties is onbekend.^{42,54} De mate waarin langeketenvetzuren kunnen worden geoxideerd, de zogenaamde vetzuuroxidatieflux, zou de ernst van de ziekte in een individuele patiënt vroegtijdig kunnen voorspellen.⁵⁵ In Nederland is de analyse van deze parameter dan ook geïmplementeerd in de follow-up van de neonatale screening. Andere biomarkers dan die tot op heden gebruikt worden voor verwijzing, zouden ook mogelijk in staat zijn het fenotype vroegtijdig te voorspellen, maar daar lijkt meer onderzoek voor nodig te zijn.⁵⁶

Vooraf voor de groep patiënten zonder of met milde klachten is geen wetenschappelijke evidentie beschikbaar of (internationale) expert consensus welke behandeling het meest effectief is in het voorkomen van symptomen.⁴⁹ In Nederland is er wel een strategie geïmplementeerd op basis van de vetzuuroxidatieflux die zou kunnen helpen in de beoordeling of dieetmaatregelen wel of niet geïndiceerd zijn, maar die wordt op het moment nog gevalideerd.⁵⁰ Continue monitoring van labwaarden en het optreden van klinische symptomen blijft daarbij nodig.

Het is niet bekend welk percentage door de screening opgespoorde patiënten asymptomatisch blijft en mogelijk nooit behandeling nodig heeft. Het is mogelijk dat er door de hoge sensitiviteit van de test overgediagnosticeerd wordt.⁵² Om dit uit te kunnen sluiten zijn studies met een lange follow-up nodig.



09

3-Methylcrotonyl-CoA- carboxylase-deficiëntie



3-Methylcrotonyl-CoA-carboxylase-deficiëntie (3-MCCD) is een enzym-deficiëntie waarbij patiënten het aminozuur leucine niet goed kunnen afbreken. Ophoping van intermediären uit de leucinestofwisseling is schadelijk en kan vroeg in het leven leiden tot metabole crises. Daarbij kan blijvende neurologische schade ontstaan.⁵⁷ De ernst van de aandoening loopt sterk uiteen; sommige patiënten overlijden vroeg in het leven, anderen blijven ondanks de deficiëntie vrij van symptomen.⁵⁸ Wereldwijd komt 3-MCCD bij ongeveer 1 op de 50.000 personen voor. De behandeling bestaat uit een beperking van de leucine-inname door middel van een dieet en de toediening van carnitine waardoor metabole ontsparingen kunnen worden voorkomen.

9.1 Gerealiseerde gezondheidswinst

9.1.1 Aantallen

In de periode 2007-2020 werden in Nederland 114 kinderen op grond van een afwijkende hieprikslag verwezen naar een kinderarts voor nadere diagnostiek op 3-MCCD, HMG-CoA-lyase-deficiëntie (HMGD) en holocarboxylase-synthase-deficiëntie (HCD), samen aangeduid als 3-MHM, zie tabel 7. Van deze kinderen werd bij 46 kinderen de diagnose 3-MCCD bevestigd (40,4%). Bij twee kinderen was sprake van HMGD. De screening heeft tot zover geen kinderen met HCD geïdentificeerd.

Tabel 7 Screening op 3-MHM (3-MCCD, HMGD en HCD) tussen 2007 en 2020*: aantal terecht-positieve uitslagen (TP), fout-positieve uitslagen (FP) en maternale nevenbevindingen na verwijzing op basis van een afwijkende hieprikslag. Bron: DDRMD.

Jaar	Verwijzingen	TP 3MCC kind	TP 3MCC moeder	FP	TP HMG	TP HCD
2007	7	6	0	1	0	0
2008	4	2	0	1	1	0
2009	10	5	4	1	0	0
2010	11	3	0	8	0	0
2011	9	1	2	6	0	0
2012	13	4	2	7	0	0
2013	5	2	1	2	0	0
2014	7	5	1	0	0	0
2015	6	2	1	3	0	0
2016	5	2	0	3	0	0
2017	7	2	0	4**	1	0
2018	17	5	1	11	0	0
2019	10	5	0	5	0	0
2020*	3	2	0	1	0	0
Totaal	114	46	12	53	2	0

* Cijfers 2020 zijn incompleet

** Inclusief 1 onduidelijke diagnose



9.1.2 Effect op sterfte, ziekte en kwaliteit van leven

Er zijn geen gepubliceerde gegevens over de klinische follow-up van 3-MCCD-patiënten in Nederland.

Wetenschappelijk onderzoek uit het buitenland toont dat minder dan 10% van de kinderen met 3-MCCD (zonder behandeling) klinische symptomen ontwikkelt⁵⁹⁻⁶² en minder dan 1 tot 2% daar ernstige gevolgen van ondervindt.⁶³ Voor die laatste groep lijkt vroege opsporing en behandeling ernstige ziekteverschijnselen niet altijd te kunnen voorkomen.⁶⁴ Een groep auteurs suggereert dat metabole decompensaties bij kinderen met 3-MCCD niet uitsluitend door deze aandoening veroorzaakt worden, maar mogelijk ook door andere, onderliggende afwijkingen.⁶⁴ Shepard et al. vonden dat niet-specifieke ernstige neurologische fenotypes die aan 3-MCCD worden toegeschreven geassocieerd zijn met bloedverwantschap en waarschijnlijk niet het gevolg zijn van mutaties in het 3-MCC-enzym, maar het resultaat van zeldzame homozygote mutaties in andere ziektegenen.⁶⁵ Op basis van de beschikbare metaboliet-, enzym- en DNA-testen is het helaas niet mogelijk te voorspellen welke kinderen wel en welke kinderen geen symptomen van 3-MCCD zullen ontwikkelen.

9.2 Negatieve gevolgen in de praktijk

9.2.1 Aantallen

Sinds de introductie van de screening in Nederland was bij 66 van de verwezen kinderen geen sprake van 3-MCCD bij het kind (57,9%). Van

deze 66 gevallen betroffen tenminste 12 maternale 3-MCCD. Het verhoogde C5OH (screeningsmarker) in de bloedspot van het kind wordt dan veroorzaakt door C5OH dat van de moeder afkomstig is. Dit wordt als nevenbevinding geclassificeerd en is strikt genomen geen fout-positieve uitslag. Het kind is in deze gevallen volledig gezond. Maternale 3-MCCD wordt zeker niet altijd gemeld zodat er onder de 66 fout-positieve uitslagen nog meer gevallen van maternale 3-MCCD zullen zijn geweest. Screening op 3-MCCD kan ook tot andere nevenbevindingen dan maternale 3-MCCD leiden. Bij één kind werd mitochondriale acetoacetyl-CoA-thiolase-deficiëntie vastgesteld.

Wetenschappelijk onderzoek uit het buitenland toont eveneens dat maternale 3-MCCD in veel gevallen een nevenbevinding is van neonatale screening. In een retrospectieve studie naar de neonatale screening in Israël betroffen 16 gevallen de primaire variant en 20 gevallen de maternale variant van alle 3-MCCD opgespoord door screening.⁶¹ Israël heeft 3-MCCD daarom uit het neonatale screeningsprogramma gehaald, Duitsland heeft dit voorbeeld gevolgd. Naast de doelzaken van de screening zijn er een relatief groot aantal metabole ziekten bekend die middels een verhoogd C5OH in de screening als positief naar voren kunnen komen. Voorbeelden hiervan zijn deficiënties van HMG-CoA-lyase, mitochondriale acetoacetyl-CoA-thiolase, 3-methylglutacetyl-CoA-hydratase, 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA-dehydrogenase en carbonzuur-anhydrase-V en gendefecten in *MT-ATP6* of *SLC5A6*.



9.2.2 Impact van fout-positieve en fout-negatieve uitslagen, milde varianten en nevenbevindingen

Er zijn voor 3-MCCD geen studies verricht naar medicalisering en psychosociale impact van maternale 3-MCCD als nevenbevinding bij de screening. Uit niet-gepubliceerde Nederlandse praktijkervaring is gebleken dat het vinden van maternale 3-MCCD een potentieel forse impact op de betreffende moeder en haar gezin heeft.



10 adrenogenitaal syndroom



Adrenogenitaal syndroom (AGS), ook wel congenitale bijnierschors-hyperplasie (*congenital adrenal hyperplasia*, CAH) genoemd, is een verzamelnaam voor een groep autosomaal recessieve aandoeningen die wordt gekenmerkt door een verstoorde aanmaak van bijnierschors-hormonen. De meeste vormen van adrenogenitaal syndroom (ongeveer 90-99%) ontstaan door een deficiëntie van het enzym 21 α -hydroxylase (21OHD) en worden veroorzaakt door een mutatie in het *CYP21A2*-gen.^{66,67} In dit advies wordt de term adrenogenitaal syndroom gebruikt om te verwijzen naar 21OHD. Traditioneel wordt onderscheid gemaakt tussen de klassieke en niet-klassieke vorm, alhoewel de aandoening tegenwoordig meer als een continuüm wordt beschouwd.⁶⁸ De klassieke vorm kenmerkt zich door sterk verlaagde of afwezige enzymactiviteit met verminderde cortisolproductie. Bij het meest ernstige, ‘*salt wasting*’ (SW) type van de klassieke vorm is er (bijna) geen enzymactiviteit en hebben patiënten een volledige cortisol- en aldosteron-deficiëntie. Door het gebrek aan negatieve feedback ontstaat een overproductie van androgenen (geslachtshormonen) door de bijniere. Onbehandeld leidt dit tot levensbedreigende ‘zoutverlies-crisis’ met hyponatriëmie, hyperkaliëmie, acidose en shock.⁶⁸ Dergelijke crises doen zich bij dit type vaak al in de eerste levensmaand voor. Daarnaast kan een levensbedreigende Addison-crisis ontstaan door een tekort aan cortisol. Er bestaat ook een type van de klassieke vorm waarbij de kans op acute zoutverlies-crisis minder groot is doordat er nog wel aldosteron wordt geproduceerd (1-5% enzymactiviteit). Dit type heet ‘*simple virilising*’ (SV

of ‘niet-zoutverliezend’) en wordt gekenmerkt door ernstige cortisol-deficiëntie en verhoogde androgeenproductie. Prenataal sterk verhoogde androgeenproductie leidt bij meisjes tot virilisatie (‘vermannelijking’) van de uitwendige genitaliën en vervroegde puberteitskenmerken bij beide geslachten. Mildere varianten van adrenogenitaal syndroom (20-50% enzymactiviteit) worden tot de niet-klassieke vorm gerekend en ook wel ‘*late onset*’ genoemd omdat de eerste symptomen zich vaak pas na de eerste levensjaren openbaren.

Alle kinderen met de klassieke vorm van adrenogenitaal syndroom zijn gebaat bij het starten van behandeling met glucocorticoïdmedicatie en extra zout binnen het eerste levensjaar.⁶⁸ De geboorteprevalentie van adrenogenitaal syndroom is ongeveer 1 op 10.000 tot 1 op 20.000.⁶⁹ In 2002 werd in Nederland de hielprikscreening op adrenogenitaal syndroom ingevoerd met als doel het voorkomen van sterfte en blijvende schade door adrenale crises. De screening was oorspronkelijk gericht op het klassieke zoutverliezende (SW-)type, maar sinds 2018 behoort in Nederland ook het klassieke niet-zoutverliezende (SV-)type tot de doelziekte omdat een goed klinisch onderscheid tussen beide ernstige typen in de praktijk niet goed mogelijk is.



10.1 Gerealiseerde gezondheidswinst

10.1.1 Aantallen

In de afgelopen vijf jaar (2015-2019) werden in Nederland 128 kinderen op grond van een afwijkende hieprikuitslag verwezen naar een kinder-endocrinoloog voor nadere diagnostiek op adrenogenitaal syndroom (zie tabel 8). Van deze kinderen werd bij 52 kinderen de diagnose bevestigd (41%), waarvan 49 kinderen (38%) de doelziekte (klassieke vorm) hadden. Daarvan betroffen 42 gevallen het SW-type (ongeveer 85%) en 7 gevallen het SV-type (ongeveer 15%).

Tabel 8 Screening op adrenogenitaal syndroom tussen 2015 en 2019: aantal terecht-positieve uitslagen (TP), fout-positieve uitslagen (FP) en onbekende diagnoses na verwijzing op basis van een afwijkende hieprikuitslag.

Jaar	Verwijzingen	TP SW*	TP SV*	FP	Onbekend
2015	26	3	1	16	6
2016	27	8	1	15	3
2017	27	12	4	8	3
2018	27	8	0	15	1
		(+ 1 niet-klassiek + 1 nog onbekende vorm)			
2019	21	11	1	6	2
		(+ 1 nog onbekende vorm)			
Totaal	128	42	7	60	15

* Tot en met 2018 richtte de screening zich op het klassieke zoutverliezende (SW-)type, maar sinds 2018 behoort ook het klassieke niet-zoutverliezende (SV-)type tot de doelziekte.

Een retrospectieve evaluatie van Van der Linde et al. (2018) naar de Nederlandse screening op adrenogenitaal syndroom in de periode 2002-2013 vermeldt 479 verwijzingen na een afwijkende hieprikuitslag.⁶⁹ Van

deze kinderen werd bij 128 kinderen (27%) de klassieke vorm vastgesteld. Daarvan betroffen 114 gevallen het SW-type en 14 gevallen het SV-type. Bij 5 kinderen was sprake van niet-klassieke adrenogenitaal syndroom en bij 4 kinderen was er geen classificatie van de aandoening bekend.

Verder toont de studie van Van der Linde et al. dat de neonatale hieprikscreening twee derde van de kinderen met het SW-type (71/114) opspoorde voordat er klinische klachten zijn.⁶⁹ De rest van de kinderen (33/114) met een terecht-positieve hieprikuitslag was al eerder bekend vanwege klinische kenmerken, met name virilisatie bij meisjes. In Nederland wordt ongeveer 40% van de meisjes met adrenogenitaal syndroom opgespoord via screening,^{69,70} de rest wordt eerder via klinische diagnostiek opgespoord. Dit staat tegenover ongeveer 80% van de jongens die via screening wordt opgespoord.⁶⁹

10.1.2 Effect op sterfte, ziekte en kwaliteit van leven

In de periode 2002-2013 zijn er in Nederland geen kinderen als gevolg van adrenogenitaal syndroom overleden. In dit cohort werd bij slechts twee pasgeboren jongens nog ernstige hyponatriëmie gerapporteerd.⁶⁹ Beiden werden opgenomen in het ziekenhuis voordat de uitslag van de hieprikscreening bekend was. In hoeverre screening precies heeft bijgedragen aan het voorkomen van sterfte is niet bekend. In de tweejarige pilotstudie voorafgaand aan de invoering van programmatische screening overleden er geen kinderen met adrenogenitaal syndroom in de niet-gescreende



groep.⁷⁰ Kanttekening bij deze bevinding is het relatief klein aantal patiënten waardoor de sterfte onder niet-gescreende kinderen mogelijk vertekend is.

Internationaal bestaat er discussie over de vraag of en hoeveel screening bijdraagt aan het voorkomen van sterfte als gevolg van adrenogenitaal syndroom. Het sterftepercentage zonder screening lijkt in de afgelopen decennia aanzienlijk te zijn afgenomen, van ongeveer 80% naar 0% tot 4%.⁷⁰⁻⁷⁴ Dat zou het resultaat zijn van betere herkenning en behandeling van kinderen met de aandoening, en een betere zorginfrastructuur.^{73,75,71} Voorwaarde voor neonatale screening is niet alleen een goede infrastructuur maar ook adequate bevestigingsdiagnostiek en beschikbaarheid van medicatie. Dat verklaart mogelijk waarom in sommige andere landen wel sterfte wordt gemeld bij gescreende kinderen met adrenogenitaal syndroom.^{76,77} Verder is in ontwikkelingslanden de prevalentie van de aandoening beduidend minder met een hoger aandeel meisjes.

Neonatale hieprikscreening op adrenogenitaal syndroom verkort significant de tijd tot aan de diagnose met een duidelijke vermindering van de ziektelast.^{69,70} Ook uit buitenlandse studies komt naar voren dat screening leidt tot minder ernstige hyponatriëmie en ziekenhuisopnames.^{74,78,79} Het is echter niet precies bekend hoe vaak zoutverlies- en aldosteroncrises zich voordeden in de situatie voorafgaand aan screening, en in hoeverre het uitblijven van vroege behandeling tot blijvende schade

heeft geleid. Een retrospectieve studie uit Canada vermeldt dat bij ongeveer 25% van de niet-gescreende kinderen met adrenogenitaal syndroom ernstige hyponatriëmie optreedt.⁷⁸ Clinici in Nederland zien sinds de screening ook minder vaak benigne testistumoren bij jongens, een afwijking die tot infertiliteit kan leiden. Op dit moment loopt in Nederland een studie om die praktijkwaarneming verder te onderzoeken. Er is geen consistente evidentie dat niet-gescreende populaties op de langere termijn een slechtere kwaliteit van leven hebben dan gescreende populaties.⁸⁰⁻⁸⁴ Volwassenen met adrenogenitaal syndroom hebben ondanks behandeling verschillende comorbiditeiten,⁸⁰ een lagere kwaliteit van leven⁸⁴ en een kortere levensverwachting.⁸⁵ Vroege, adequate educatie van ouders en mantelzorgers om Addison-gerelateerde klachten te voorkomen draagt aantoonbaar bij aan het verlagen van de ziektelast en sterfte.⁶⁸

Hoewel de screening gericht is op het opsporen van het klassieke SW-type, kan klinisch geen onderscheid worden gemaakt tussen het SW-type en het SV-type. Een aantal auteurs stelt dat vroege opsporing van het SV-type ook zinvol is omdat vroege behandeling met glucocorticoïden voorkomt dat lengtegroei blijvend achterblijft.⁶⁸⁻⁷⁰ Internationaal wordt in de evaluatie van neonatale hieprikscreening op adrenogenitaal syndroom ook geen onderscheid gemaakt tussen het klassieke SW-type en het klassieke SV-type vanwege de ernstige cortisoldeficiëntie in beide groepen.



10.2 Negatieve gevolgen in de praktijk

10.2.1 Aantallen

In de afgelopen vijf jaar was bij 60 van de 128 verwezen kinderen geen sprake van adrenogenitaal syndroom (47%, zie tabel 8). De screening spoorde één kind met de niet-klassieke vorm op. Een retrospectieve studie naar de Nederlandse screening op adrenogenitaal syndroom in de periode 2002-2013 vermeldt 327/479 (68%) fout-positieve uitslagen en 5 kinderen met de niet-klassieke vorm.⁶⁹ Het relatief hoge percentage fout-positieve uitslagen komt waarschijnlijk doordat de screeningsmarker (17-OHP) ook verhoogd is bij vroeggeboorte en perinatale complicaties, zoals zuurstoftekort, neonatale sepsis en convulsies.⁶⁹ In Nederland wordt daarom, net zoals in de meeste landen, voor prematuur geboren kinderen een andere afkapwaarde gehanteerd. Nog steeds is het absolute aantal en percentage fout-positieve screeningsuitslagen relatief hoog. Ook in het buitenland is bij screening op adrenogenitaal syndroom het percentage fout-positieve uitslagen hoog.⁸⁶⁻⁸⁸ In de periode 2002-2013 werden twee kinderen met een andere enzymdeficiëntie opgespoord en waren er geen fout-negatieve uitslagen.⁶⁹

10.2.2. Impact van fout-positieve en fout-negatieve uitslagen, milde varianten en nevenbevindingen

Het grootste nadeel van screening is het hoge aantal fout-positieve uitslagen, wat leidt tot achteraf onnodige diagnostiek en ongerustheid bij

ouders.⁶⁸ Het is praktisch niet haalbaar om de positief voorspellende waarde te verbeteren met de (first tier-)screeningstest. Daarom heeft het referentielaboratorium per oktober 2021 een wijziging doorgevoerd van het testalgoritme, waarbij een second tier-test gebruikt wordt. De primaire 17-OHP-meting is aangevuld met een meting van 21-deoxycortisol, beide middels massaspectrometrie (=MS). Deze zogeheten LC-MS/MS second tier-test zal de sensitiviteit en specificiteit van de screeningstest verbeteren en de noodzaak van een tweede hiepriek en mogelijk ook verwijzing naar een academisch centrum voor een groot deel van de patiënten die in de primaire test positief zijn voorkomen.^{89,90} Daarmee wordt tevens onnodige ongerustheid bij de ouders van de fout-positieve pasgeborenen voorkomen.

Auteurs stellen dat ook kinderen met mildere vormen van adrenogenitaal syndroom voordeel hebben van vroege opsporing en behandeling. Omdat behandeling met glucocorticoïdmedicatie zorgvuldig gedoseerd en gemonitord moet worden om bijwerkingen te minimaliseren, is het voor deze groep wellicht van nog groter belang om de verhouding tussen voor- en nadelen van vroege opsporing en behandeling te blijven optimaliseren.⁶⁸



11 congenitale hypothyreoïdie



Congenitale hypothyreoïdie (CH) is het gevolg van verminderde of afwezige aanmaak van schildklierhormoon. Schildklierhormoon is van essentieel belang voor de normale ontwikkeling en functie van de hersenen en het zenuwstelsel en is van invloed op metabole processen in het lichaam. Afwezigheid van schildklierhormoon (hypothyreoïdie) bij een pasgeborene leidt onbehandeld tot ernstige, irreversibele ontwikkelingsstoornissen met verstandelijke beperking, motorische ontwikkelingsachterstand, voedingsproblemen en metabole ontregelingen. De oorzaak van de hypothyreoïdie kan gelegen zijn in de schildklier zelf, zoals een aanlegstoornis van de schildklier of een stoornis in de aanmaak van schildklierhormoon. Deze groep wordt aangeduid als CH-T (thyreoïdale origine, ongeveer 85% van de bevestigde diagnoses). Stoornissen in de centrale aansturing en regulatie van de schildklier op het niveau van hypofyse of hypothalamus zijn veel zeldzamer en worden aangeduid als CH-C (centrale origine, ongeveer 15% van de bevestigde diagnoses). De ernst van de symptomen is gerelateerd aan de resterende schildklierfunctie, variërend van complete afwezigheid tot milde of tijdelijke dysfunctie.

De behandeling van congenitale hypothyreoïdie bestaat uit schildklierhormoonsuppletie. In 1981 werd in Nederland de hieprikscreening op congenitale hypothyreoïdie ingevoerd. Het doel van de screening is het voorkomen van verstandelijke en motorische beperkingen en groeiproblemen door vroegtijdige behandeling. De hieprikscreening

spoort in Nederland zowel thyreoïdale als centrale congenitale hypothyreoïdie op. In Nederland komt congenitale hypothyreoïdie voor bij ongeveer 1 op de 2.200 pasgeborenen. Bij 1 op de 2.500 pasgeborenen is er sprake van de thyreoïdale vorm, en bij 1 op 21.000 pasgeborenen is er sprake van de centrale vorm.

11.1 Gerealiseerde gezondheidswinst

11.1.1 Aantallen

In de periode 2010-2019 werden in Nederland ongeveer 3.380 kinderen op grond van een afwijkende hieprikuitslag verwezen naar een kinderarts voor nadere diagnostiek op congenitale hypothyreoïdie (zie tabel 9). Van deze kinderen werd bij 741 kinderen (22%) de diagnose bevestigd.

Tabel 9 Screening op congenitale hypothyreoïdie vanaf 2010: aantal fout-negatieve uitslagen (FN) en aantal terecht-positieve uitslagen (TP), fout-positieve uitslagen (FP) en onbekende diagnoses na verwijzing op basis van een afwijkende hieprikuitslag.

Jaar	FN	Verwijzingen	TP	FP	Onbekend
2010	2	356	95	261	0
2011	4	323	80	243	0
2012	0	346	69	277	0
2013	0	354	72	216	22
2014	1	387	77	289	21
2015	0	529	78	386	65
2016	1	357	71	247	39
2017	2	229	70	139	20
2018	0	248	57	162	29
2019	3	251	72	154	25
Totaal	13	3380	741	2374	221



11.1.2 Effect op sterfte, ziekte en kwaliteit van leven

Sinds de introductie van congenitale hypothyreoïdie in het Nederlandse screeningsprogramma vindt continue gegevensverzameling plaats. Nederlandse onderzoekers publiceren regelmatig hun bevindingen over meerjarige episodes: 1981-1990,⁹¹ 1995-2000,⁹² 1981-2011,⁹³ 2007-2017.⁹⁴ Uitkomstmaten in de studies hebben betrekking op de ontwikkeling en cognitie van de gescreende kinderen, zoals IQ en motorische vaardigheden.⁹⁵ Deze studies laten zien dat hieprikscreening ertoe leidt dat behandeling steeds vroeger gestart wordt. Ernstige verstandelijke beperkingen als gevolg van congenitale hypothyreoïdie worden in Nederland nauwelijks nog gezien. Hoewel de ontwikkelingsprofielen nagenoeg normaliseren, blijkt bij langdurig vervolgonderzoek dat er wel meer of minder subtiele verschillen blijven bestaan ten opzichte van controlecohorten.⁹⁶⁻⁹⁸

Op grond van de wetenschappelijke gegevens wordt geschat wordt dat ongeveer 20% van de door screening vroegtijdig ontdekte kinderen met congenitale hypothyreoïdie een verstandelijke beperking zou hebben ontwikkeld indien onbehandeld. Vroegere start van de schildklierhormoonsubstitutie resulteert gemiddeld in hogere scores op ontwikkelingsschalen. Daarnaast zouden kinderen die mildere, geleidelijk toenemende en weinig specifieke klachten ontwikkelen zonder screening pas laat gediagnosticeerd worden.

11.2 Negatieve gevolgen in de praktijk

11.2.1 Aantallen

Sinds 2010 werden in Nederland ongeveer 2374 fout-positieve screeningsuitslagen geregistreerd (70%), het aantal fout-negatieve uitslagen is 221 (zie tabel 9). Door de jaren heen zijn verschillende aanpassingen gedaan om de betrouwbaarheid van de screeningsmethode te verbeteren en het percentage fout-positieve uitslagen te verminderen. Desondanks is het percentage fout-positieve uitslagen in Nederland relatief hoog in vergelijking met buitenlandse TSH-gebaseerde screeningprogramma's.

11.2.2 Impact van fout-positieve en fout-negatieve uitslagen, milde varianten en nevenbevindingen

Er zijn geen wetenschappelijke studies beschikbaar die specifiek de gevolgen van een fout-positieve of fout-negatieve hieprikslag op congenitale hypothyreoïdie onderzoeken. Vanuit de praktijk blijkt dat ouders in spiegelgesprekken aangeven dat gebrekkige uitleg door kinderartsen in de tweede lijn voor onnodige ongerustheid en verwarring kan zorgen. Dat geldt ook voor relatief milde of voorbijgaande afwijkingen. Ongerstheid naar aanleiding van een afwijkende hieprikslag kan vermoedelijk worden beperkt door deskundige interpretatie en voorlichting over de betekenis van de uitslag en snelle verwijzing en overleg met een kinder-endocrinologisch centrum.



12 fenylketonurie



Fenyktonurie (PKU) is een autosomaal recessieve erfelijke aandoening in het aminozuurmetabolisme, waarbij het aminozuur fenylalanine onvoldoende omgezet kan worden in het aminozuur tyrosine. Dit wordt veroorzaakt door het ontbreken of suboptimaal werken van het enzym fenylalanine-hydroxylase (PAH). Door de verstoorde omzetting is een verhoogde concentratie van fenylalanine (hyperfenylalaninemie) in het bloed meetbaar. Afhankelijk van de fenylalanine-concentratie in het bloed en de leeftijd van de patiënt zal behandeling nodig zijn.⁹⁹ Dit bestaat veelal uit een levenslang eiwitbeperkt dieet, aangevuld met fenylalanine-vrije supplementen met aminozuren, vitaminen en mineralen.¹⁰⁰ Naast het dieet, kan toediening van de cofactor van het PAH-enzym, tetrahydrobiopterine (BH4), in sommige patiënten met milde fenyktonurie effectief zijn in het verlagen van de concentratie fenylalanine, waardoor een minder strikt dieet nodig is.¹⁰¹ Indien onbehandeld, kan de aandoening resulteren in onder andere een ernstige ontwikkelingsachterstand, epilepsie, eczeem en gedragsproblemen.¹⁰²

In Nederland komt fenyktonurie voor bij 1 op 18.000 pasgeborenen.¹⁰³

12.1 Gerealiseerde gezondheidswinst

12.1.1 Aantallen

Sinds 1 september 1974 maakt fenyktonurie deel uit van het Nederlandse hieprikspakket. Op basis van afwijkende waarden van de screeningsmarkers fenylalanine en de fenylalanine-tyrosine-ratio wordt

de pasgeborene doorverwezen naar een metabool centrum in een universitair medisch centrum voor diagnostiek. Dit leidde in de periode van 2007 tot en met 2020 tot 247 verwijzingen en 212 diagnoses (85,8%) (zie tabel 10). In totaal zijn er sinds 1974 695 diagnoses gesteld. Tot op heden is er geen registratie van het klinisch beloop van Nederlandse fenyktonurie-patiënten, maar de verwachting is dat dit binnen afzienbare tijd zal worden bewerkstelligd.

Tabel 10 Screening op fenyktonurie tussen 2007 en 2020: aantal terecht-positieve uitslagen (TP), fout-positieve uitslagen (FP) en andere en nog niet duidelijke diagnoses na verwijzing op basis van een afwijkende hiepriksuitslag.

Bron: DDRMD.

Jaar	Verwijzingen	TP	FP	Anders	In bewerking
2007	18	17	1	0	0
2008	30	28	1	1	0
2009	24	22	1	1	0
2010	18	12	5	1	0
2011	13	9	4	0	0
2012	15	12	3	0	0
2013	15	12	3	0	0
2014	19	16	3	0	0
2015	20	16	3	0	1
2016	20	17	3	0	0
2017	13	12	0	0	1
2018	17	17	0	0	0
2019	14	12	2	0	0
2020	11	10	0	1	0
Totaal	247	212	29	4	2



12.1.2 Effect op sterfte

Fenyktonurie is geen levensbedreigende ziekte en vermindering van sterfte is daarom geen doel van screening.

12.1.3 Effect op ziekte

Het primaire doel van screening op fenyktonurie is het voorkomen van een ernstige ontwikkelingsachterstand en psychosociale gevolgen door vroegtijdige behandeling.⁹⁹ Er zijn echter geen Nederlandse studies die onderzoeken of dit primaire doel daadwerkelijk behaald wordt. Er is geen vergelijkend onderzoek beschikbaar naar de ziektelast in niet-gescreende versus gescreende fenyktonurie-patiënten. Er is echter geen twijfel dat screening gezondheidswinst oplevert. Uit systematische reviews blijkt dat na hieprikscreening en vroegtijdige behandeling geen ernstige ontwikkelingsachterstand meer optreedt. Ondanks screening kan fenyktonurie nog wel tot restziekte leiden, zoals een groeiachterstand, sociale, emotionele of milde cognitieve problemen.^{102,104-107} De restziekte is gerelateerd aan onvoldoende metabole controle.¹⁰² Zonder screening en vroegtijdige behandeling hoeft een cognitieve achterstand echter niet altijd op te treden. In zeldzame gevallen ontwikkelen niet-gescreende of laat behandelde fenyktonurie-patiënten geen cognitieve achterstand, maar wel een breed spectrum aan sociale, neurologische of psychologische problemen.^{108,109} Patiënten met fenyktonurie die via de hieprikscreening zijn opgespoord blijken vaker gedrags- en schoolproblemen te ervaren dan leeftijdgenoten in de algemene populatie.¹¹⁰

12.1.4 Effect op kwaliteit van leven

Er zijn geen studies beschikbaar die de kwaliteit van leven vergelijken tussen gescreende en niet-gescreende, via de reguliere diagnostiek opgespoorde patiënten met fenyktonurie. Hoewel studies een goede kwaliteit van leven rapporteren in de gehele patiëntpopulatie,^{111,112} blijkt uit praktijkervaring dat patiënten vinden dat dergelijke optimistische resultaten tekortdoen aan inspanningen die zij leveren om een zo normaal mogelijk leven te leiden.¹⁰⁷ Zo kan het volhouden van een levenslang strikt dieet, regelmatige monitoring van concentraties fenylalanine en vaak naar het ziekenhuis moeten een uitdaging zijn.¹⁰⁶ Patiënten en ouders rapporteren ook dat de aandoening impact heeft op het emotionele welbevinden van ouders en kinderen. Zo kunnen zij angst ervaren voor (te hoge) bloedwaarden en schuldgevoelens door een slechte naleving van dieetbeperkingen. Ook geven patiënten aan dat onsmakelijke fenylalanine-vrije supplementen impact hebben op hun kwaliteit van leven.¹¹²

12.2 Negatieve gevolgen in de praktijk

12.2.1 Aantallen

Tussen 2007-2020 werden 29 fout-positieve (11,7%) hieprikuitslagen geregistreerd (zie tabel 10). De timing van de hieprikscreening is belangrijk, omdat te vroeg screenen op verhoogde concentraties fenylalanine (<24 uur na de geboorte) de kans verhoogt op een fout-positieve uitslag.¹¹³ De concentratie fenylalanine is direct na de geboorte hoog en neemt in de



eerste 48 uur af.¹¹³ Fout-negatieve uitslagen zijn zeldzaam; sinds 1974 kregen slechts vijf personen ten onrechte geen afwijkende hieprikuitslag. De sensitiviteit en specificiteit van de screeningmethode op hoge concentraties fenylalanine is goed; tussen 2015-2019 was de sensitiviteit en specificiteit 100% en de positief voorspellende waarde was 90%.¹¹⁴ De hieprikscreening op fenyketonurie heeft in de loop der jaren vijfmaal een technische wijziging ondergaan.

12.2.2 Impact van fout-positieve en fout-negatieve uitslagen

Een review uit de Verenigde Staten beschrijft dat er enkele pasgeborenen met een fout-positieve hieprikuitslag ontwikkelingsachterstanden hebben ontwikkeld na het volgen van een (onnodig) strikt dieet.¹¹⁵ Een fout-negatieve uitslag, hoewel in Nederland zeldzaam, heeft bij een Nederlandse patiënt geleid tot een psychomotorische ontwikkelingsachterstand, een vertraagde groei, lichte dysmorfe kenmerken en huidafwijkingen.¹¹⁶ Wat de psychologische impact is van een fout-positieve of fout-negatieve hieprikuitslag voor fenyketonurie is niet beschreven.

12.2.3 Impact van milde varianten

Van de Nederlandse fenyketonurie-patiënten zou 37,2% een milde vorm van de ziekte hebben en 20,8% milde hyperfenylalaninemie, door Hillert et al. gedefinieerd respectievelijk als een concentratie fenylalanine tussen 600-1200 micromol/liter en 120-600 micromol/liter voor de start van de behandeling.¹¹⁷ Op basis van de screeningsmarkers alleen kan echter

geen onderscheid gemaakt worden tussen de ernstige, klassieke variant en milde varianten omdat ten tijde van de hieprikscreening de maximale concentratie fenylalanine in het bloed nog niet bereikt is.^{99,102,118} Informatie over de fenylalaninetolerantie en het genotype kan helpen bij de beoordeling van het defect.^{117,119,120} Echter, door de grote heterogeniteit aan mutaties geeft het genotype niet altijd uitsluitel.¹¹⁹

Er is onvoldoende wetenschappelijk evidentie voor welke groep patiënten behandeling nodig heeft en welke niet, en op welke leeftijd het dan veilig zou zijn om met de behandeling te stoppen, met name bij patiënten met milde hyperfenylalaninemie met een fenylalanine-concentratie tussen 360-600 micromol/liter.¹²¹ Volgens Europese richtlijnen zouden mensen met een fenylalanine-concentratie onder de 360 micromol/liter geen behandeling hoeven, maar moeten ze wel gemonitord worden, tenminste in het eerste levensjaar.⁹⁹ Het is niet bekend welk percentage van kinderen met een terecht-positieve uitslag zonder behandeling had gekund, en dus wordt overbehandeld.

12.2.4 Impact van nevenbevindingen

Ongeveer 1-2% van de pasgeborenen met een afwijkende hieprikuitslag voor fenyketonurie blijkt de ziekte achteraf niet te hebben, maar heeft wel een vorm van BH4-deficiëntie. BH4-deficiëntie tast de werking van het PAH-enzym aan. Het ziektebeeld komt overeen met dat van fenyketonurie en opsporing hiervan wordt door klinici ook wel als een



gewenste nevenbevinding van de hieprikscreening beschouwd.

Deficiëntie van DNAJC12, een chaperonne-eiwit, is in 2017 ontdekt als een additionele oorzaak van erfelijke hyperfenylalaninemie en is gezien de goede behandelbaarheid ook een gewenste nevenbevinding van screening.^{102,122}



literatuur



- ¹ Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (DDRMD). <https://ddrmd.nl/>; Geraadpleegd: 22 november 2021.
- ² Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision*. J Inherit Metab Dis 2021; 44(3): 566-592.
- ³ Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. *Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia*. Orphanet journal of rare diseases 2014; 9: 130-130.
- ⁴ Gezondheidsraad. *Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/08.
- ⁵ Haijes HA, Molema F, Langeveld M, Janssen MC, Bosch AM, van Spronsen F, et al. *Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: What to aim, expect, and evaluate from newborn screening?* J Inherit Metab Dis 2020; 43(3): 424-437.
- ⁶ Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, Wijburg FA, Freisinger P, Barić I, et al. *Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias*. J Inherit Metab Dis 2016; 39(3): 341-353.
- ⁷ Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). *Afkapgrenzen en beslissingscriteria neonatale screening (versie 22)*. <https://webshare.iprova.nl/5sbq95x804wkbmks/Document.aspx>. Geraadpleegd: Juni 2021.
- ⁸ Wolf B. *Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have"*. Genet Med 2012; 14(6): 565-575.
- ⁹ Wolf B. *The neurology of biotinidase deficiency*. Mol Genet Metab 2011; 104(1-2): 27-34.
- ¹⁰ Wolf B. *Biotinidase deficiency should be considered in individuals exhibiting myelopathy with or without and vision loss*. Mol Genet Metab 2015; 116(3): 113-118.
- ¹¹ Williams M, Huidekoper HH, Wagenmakers MAEM. *Zorgpad Biotinidasedeficiëntie - Behandelarenversie* 2018.
- ¹² Gezondheidsraad. *Neonatale screening*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatienr. 2005/11.
- ¹³ Wiltink RC, Kruijshaar ME, van Minkelen R, Onkenhout W, Verheijen FW, Kemper EA, et al. *Neonatal screening for profound biotinidase deficiency in the Netherlands: consequences and considerations*. Eur J Hum Genet 2016; 24(10): 1424-1429.
- ¹⁴ Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. *Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening*. Dev Med Child Neurol 2004; 46(7): 481-484.
- ¹⁵ Zengin Akkus P, Ciki K, Mete Yesil A, Ilter Bahadur E, Karahan S, Ozmert EN, et al. *Developmental and behavioral outcomes of preschool-aged children with biotinidase deficiency identified by newborn screening*. Eur J Pediatr 2021; 180(1): 217-224.



- ¹⁶ Jay AM, Conway RL, Feldman GL, Nahhas F, Spencer L, Wolf B. *Outcomes of individuals with profound and partial biotinidase deficiency ascertained by newborn screening in Michigan over 25 years*. Genet Med 2015; 17(3): 205-209.
- ¹⁷ Porta F, Pagliardini V, Celestino I, Pavanello E, Pagliardini S, Guardamagna O, et al. *Neonatal screening for biotinidase deficiency: A 30-year single center experience*. Mol Genet Metab Rep 2017; 13: 80-82.
- ¹⁸ Wolf B. *Successful outcomes of older adolescents and adults with profound biotinidase deficiency identified by newborn screening*. Genet Med 2017; 19(4): 396-402.
- ¹⁹ Maguolo A, Rodella G, Dianin A, Monge I, Messina M, Rigotti E, et al. *Newborn Screening for Biotinidase Deficiency. The Experience of a Regional Center in Italy*. Front Pediatr 2021; 9: 661416.
- ²⁰ Rijpstra A, van der Ploeg CPB, Verkerk PH. *Monitor en evaluatie van de neonatale hieprikscreening bij kinderen geboren in 2012*. Maart 2014; TNO/CH 2014 R 10324.
- ²¹ van der Ploeg CPB, Wins S, Verkerk PH. *Evaluatie van de neonatale hieprikscreening bij kinderen geboren in 2018*. December 2019; TNO 2019 R11520.
- ²² Möslinger D, Stöckler-Ipsiroglu S, Scheibenreiter S, Tiefenthaler M, Mühl A, Seidl R, et al. *Clinical and neuropsychological outcome in 33 patients with biotinidase deficiency ascertained by nationwide newborn screening and family studies in Austria*. Eur J Pediatr 2001; 160(5): 277-282.
- ²³ László A, Schuler EA, Sallay E, Endreffy E, Somogyi C, Várkonyi A, et al. *Neonatal screening for biotinidase deficiency in Hungary: clinical, biochemical and molecular studies*. J Inherit Metab Dis 2003; 26(7): 693-698.
- ²⁴ Wada Y, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Takezawa Y, Iwasawa S, et al. *Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia*. Genet Med 2019; 21(6): 1286-1294.
- ²⁵ Welling L, Boelen A, Derks TG, Schielen PC, de Vries M, Williams M, et al. *Nine years of newborn screening for classical galactosemia in the Netherlands: Effectiveness of screening methods, and identification of patients with previously unreported phenotypes*. Mol Genet Metab 2017; 120(3): 223-228.
- ²⁶ Welsink-Karssies MM, Oostrom KJ, Hermans ME, Hollak CEM, Janssen MCH, Langendonk JG, et al. *Classical galactosemia: neuropsychological and psychosocial functioning beyond intellectual abilities*. Orphanet journal of rare diseases 2020; 15(1): 42.
- ²⁷ Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, Burnyte B, Coelho AI, Cassiman D, et al. *The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry*. Orphanet journal of rare diseases 2019; 14(1): 86.
- ²⁸ Bosch AM. *Galactosaemia - should it be screened in newborns?* Dev Period Med 2018; 22(3): 221-224.



- ²⁹ Hoffmann B, Dragano N, Schweitzer-Krantz S. *Living situation, occupation and health-related quality of life in adult patients with classic galactosemia*. J Inherit Metab Dis 2012; 35(6): 1051-1058.
- ³⁰ Jager EA, Kuijpers MM, Bosch AM, Mulder MF, Gozalbo ER, Visser G, et al. *A nationwide retrospective observational study of population newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in the Netherlands*. J Inherit Metab Dis 2019; 42(5): 890-897.
- ³¹ Derks TG, Reijngoud DJ, Waterham HR, Gerver WJ, van den Berg MP, Sauer PJ, et al. *The natural history of medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency in the Netherlands: clinical presentation and outcome*. J Pediatr 2006; 148(5): 665-670.
- ³² Merritt JL, 2nd, Chang IJ. *Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency*. Editor: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al. GeneReviews(®): Seattle (WA): University of Washington; 1993.
- ³³ Derks TGJ, van der Klauw MM, de Boer F, Fokkert-Wilts MJ, Jager EA. *Zorgpad Middellange keten acyl-CoA-dehydrogenase Deficiëntie (MCADD) - Behandelenversie*. 2020.
- ³⁴ Rossi A, Hoogeveen IJ, Lubout CMA, de Boer F, Fokkert-Wilts MJ, Rodenburg IL, et al. *A generic emergency protocol for patients with inborn errors of metabolism causing fasting intolerance: a retrospective, single-center study and the generation of www.emergencyprotocol.net*. J Inherit Metab Dis 2021; 5: 1124-1135.
- ³⁵ Pennings JM, c.s. *Schrik, maar ook begrip. Reacties van ouders op fout-positieve uitslag na neonatale screening*. Medisch Contact 2007; 62(2): 58-60.
- ³⁶ Touw CM, Smit GP, de Vries M, de Klerk JB, Bosch AM, Visser G, et al. *Risk stratification by residual enzyme activity after newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: data from a cohort study*. Orphanet journal of rare diseases 2012; 7: 30.
- ³⁷ Wanders RJ, Ijlst L, van Elk E, de Klerk JB, Przyrembel H. *Octanoate and palmitate beta-oxidation in human leukocytes: implications for the rapid diagnosis of fatty acid beta-oxidation disorders*. J Inherit Metab Dis 1991; 14(3): 317-320.
- ³⁸ Spiekerkoetter U, Khuchua Z, Yue Z, Bennett MJ, Strauss AW. *General mitochondrial trifunctional protein (TFP) deficiency as a result of either alpha- or beta-subunit mutations exhibits similar phenotypes because mutations in either subunit alter TFP complex expression and subunit turnover*. Pediatr Res 2004; 55(2): 190-196.
- ³⁹ den Boer ME, Wanders RJ, Morris AA, L IJ, Heymans HS, Wijburg FA. *Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical presentation and follow-up of 50 patients*. Pediatrics 2002; 109(1): 99-104.
- ⁴⁰ den Boer ME, Dionisi-Vici C, Chakrapani A, van Thuijl AO, Wanders RJ, Wijburg FA. *Mitochondrial trifunctional protein deficiency: a severe fatty acid oxidation disorder with cardiac and neurologic involvement*. J Pediatr 2003; 142(6): 684-689.



- ⁴¹ Spiekerkoetter U. *Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening*. J Inherit Metab Dis 2010; 33(5): 527-532.
- ⁴² Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wust RCI, Ferdinandusse S, L IJ, Wijburg FA, et al. *Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle*. Rev Endocr Metab Disord 2018; 19(1): 93-106.
- ⁴³ Blanken AC, Visser G, Langeveld M, Knottnerus SJG, van de Pol WL, Kok I, et al. *Zorgpad Langeketen-3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenasedeficiëntie en Mitochondrieel trifunctioneel eiwitdeficiëntie (LCHADD/MTPD) - Behandelarenversie 2019*. Patiëntenvereniging VKS 2019.
- ⁴⁴ Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. *Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop*. J Inherit Metab Dis 2009; 32(4): 498-505.
- ⁴⁵ Milieu RvVe. *Long-Chain Hydroxyacyl CoA Dehydrogenase Deficiëntie (LCHADD)*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2015.
- ⁴⁶ Fraser H, Geppert J, Johnson R, Johnson S, Connock M, Clarke A, et al. *Evaluation of earlier versus later dietary management in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase or mitochondrial trifunctional protein deficiency: a systematic review*. Orphanet journal of rare diseases 2019; 14(1): 258.
- ⁴⁷ Strandqvist A, Haglind CB, Zetterstrom RH, Nemeth A, von Döbeln U, Stenlid MH, et al. *Neuropsychological Development in Patients with Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase (LCHAD) Deficiency*. JIMD Rep 2016; 28: 75-84.
- ⁴⁸ Stinton C, Fraser H, Geppert J, Johnson R, Connock M, Johnson S, et al. *Newborn Screening for Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase and Mitochondrial Trifunctional Protein Deficiencies Using Acylcarnitines Measurement in Dried Blood Spots-A Systematic Review of Test Accuracy*. Front Pediatr 2021; 9: 606194.
- ⁴⁹ Arnold GL, Koeberl DD, Matern D, Barshop B, Braverman N, Burton B, et al. *A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency*. Mol Genet Metab 2008; 93(4): 363-370.
- ⁵⁰ Bleeker JC, Kok IL, Ferdinandusse S, de Vries M, Derks TGJ, Mulder MF, et al. *Proposal for an individualized dietary strategy in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency*. J Inherit Metab Dis 2019; 42(1): 159-168.
- ⁵¹ Bleeker JC, Kok IL, Ferdinandusse S, van der Pol WL, Cuppen I, Bosch AM, et al. *Impact of newborn screening for very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency on genetic, enzymatic, and clinical outcomes*. J Inherit Metab Dis 2019; 42(3): 414-423.
- ⁵² Diekman E, de Sain-van der Velden M, Waterham H, Kluijtmans L, Schielen P, van Veen EB, et al. *The Newborn Screening Paradox: Sensitivity vs. Overdiagnosis in VLCAD Deficiency*. JIMD Rep 2016; 27: 101-106.



- ⁵³ Spiekerkoetter U, Mueller M, Sturm M, Hofmann M, Schneider DT. *Lethal Undiagnosed Very Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency with Mild C14-Acylcarnitine Abnormalities on Newborn Screening*. JIMD Rep 2012; 6: 113-115.
- ⁵⁴ Hoffmann L, Hausmann U, Mueller M, Spiekerkoetter U. *VLCAD enzyme activity determinations in newborns identified by screening: a valuable tool for risk assessment*. J Inherit Metab Dis 2012; 35(2): 269-277.
- ⁵⁵ Diekman EF, Ferdinandusse S, van der Pol L, Waterham HR, Ruiters JP, Ijlst L, et al. *Fatty acid oxidation flux predicts the clinical severity of VLCAD deficiency*. Genet Med 2015; 17(12): 989-994.
- ⁵⁶ Knottnerus SJG, Pras-Raves ML, van der Ham M, Ferdinandusse S, Houtkooper RH, Schielen P, et al. *Prediction of VLCAD deficiency phenotype by a metabolic fingerprint in newborn screening bloodspots*. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2020; 1866(6): 165725.
- ⁵⁷ Baykal T, Gokcay GH, Ince Z, Dantas MF, Fowler B, Baumgartner MR, et al. *Consanguineous 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: early-onset necrotizing encephalopathy with lethal outcome*. J Inherit Metab Dis 2005; 28(2): 229-233.
- ⁵⁸ Baumgartner MR, Almashanu S, Suormala T, Obie C, Cole RN, Packman S, et al. *The molecular basis of human 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency*. J Clin Invest 2001; 107(4): 495-504.
- ⁵⁹ Wilcken B. *3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: to screen or not to screen?* J Inherit Metab Dis 2016; 39(2): 171-172.
- ⁶⁰ Forsyth R, Vockley CW, Edick MJ, Cameron CA, Hiner SJ, Berry SA, et al. *Outcomes of cases with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC) deficiency - Report from the Inborn Errors of Metabolism Information System*. Mol Genet Metab 2016; 118(1): 15-20.
- ⁶¹ Rips J, Almashanu S, Mandel H, Josephsberg S, Lerman-Sagie T, Zerem A, et al. *Primary and maternal 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: insights from the Israel newborn screening program*. J Inherit Metab Dis 2016; 39(2): 211-217.
- ⁶² Wang H, Liu S, Wang B, Yang Y, Yu B, Wang L, et al. *3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency newborn screening in a population of 536,008: is routine screening necessary?* J Pediatr Endocrinol Metab 2019; 32(12): 1321-1326.
- ⁶³ Stadler SC, Polanetz R, Maier EM, Heidenreich SC, Niederer B, Mayerhofer PU, et al. *Newborn screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: population heterogeneity of MCCA and MCCB mutations and impact on risk assessment*. Hum Mutat 2006; 27(8): 748-759.
- ⁶⁴ Grünert SC, Stucki M, Morscher RJ, Suormala T, Bürer C, Burda P, et al. *3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: clinical, biochemical, enzymatic and molecular studies in 88 individuals*. Orphanet journal of rare diseases 2012; 7: 31-31.
- ⁶⁵ Shepard PJ, Barshop BA, Baumgartner MR, Hansen JB, Jepsen K, Smith EN, et al. *Consanguinity and rare mutations outside of MCCC*



- genes underlie nonspecific phenotypes of MCCD. Genet Med 2015; 17(8): 660-667.*
- ⁶⁶ White PC, Speiser PW. *Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev 2000; 21(3): 245-291.*
- ⁶⁷ Gidlof S, Falhammar H, Thilen A, von Döbeln U, Ritzen M, Wedell A, et al. *One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2013; 1(1): 35-42.*
- ⁶⁸ Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arit W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. *Congenital adrenal hyperplasia - current insights in pathophysiology, diagnostics and management. Endocr Rev 2021: online ahead of print.*
- ⁶⁹ van der Linde AAA, Schonbeck Y, van der Kamp HJ, van den Akker ELT, van Albada ME, Boelen A, et al. *Evaluation of the Dutch neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 2019; 104(7): 653-657.*
- ⁷⁰ Van der Kamp HJ, Noordam K, Elvers B, Van Baarle M, Otten BJ, Verkerk PH. *Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands. Pediatrics 2001; 108(6): 1320-1324.*
- ⁷¹ Kaye CI, Committee on G, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, et al. *Newborn screening fact sheets. Pediatrics 2006; 118(3): e934-963.*
- ⁷² Grosse SD, Van Vliet G. *How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? Horm Res 2007; 67(6): 284-291.*
- ⁷³ Dorr HG, Wollmann HA, Hauffa BP, Woelfle J, German Society of Pediatric E, Diabetology. *Mortality in children with classic congenital adrenal hyperplasia and 21-hydroxylase deficiency (CAH) in Germany. BMC Endocr Disord 2018; 18(1): 37.*
- ⁷⁴ Hird BE, Tetlow L, Tobi S, Patel L, Clayton PE. *No evidence of an increase in early infant mortality from congenital adrenal hyperplasia in the absence of screening. Arch Dis Child 2014; 99(2): 158-164.*
- ⁷⁵ Grosse SD, Van Vliet G. *Challenges in Assessing the Cost-Effectiveness of Newborn Screening: The Example of Congenital Adrenal Hyperplasia. Int J Neonatal Screen 2020; 6(4):*
- ⁷⁶ Gidlof S, Wedell A, Guthenberg C, von Döbeln U, Nordenstrom A. *Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a 26-year longitudinal prospective population-based study. JAMA Pediatr 2014; 168(6): 567-574.*
- ⁷⁷ Coulm B, Coste J, Tardy V, Ecosse E, Roussey M, Morel Y, et al. *Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children born in mainland France between 1996 and 2003. Arch Pediatr Adolesc Med 2012; 166(2): 113-120.*



- ⁷⁸ Fox DA, Ronsley R, Khowaja AR, Haim A, Vallance H, Sinclair G, et al. *Clinical Impact and Cost Efficacy of Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia*. J Pediatr 2020; 220: 101-108 e102.
- ⁷⁹ Brosnan PG, Brosnan CA, Kemp SF, Domek DB, Jelley DH, Blackett PR, et al. *Effect of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia*. Arch Pediatr Adolesc Med 1999; 153(12): 1272-1278.
- ⁸⁰ Reisch N, Arlt W, Krone N. *Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Horm Res Paediatr 2011; 76(2): 73-85.
- ⁸¹ Reisch N, Hahner S, Bleicken B, Flade L, Pedrosa Gil F, Loeffler M, et al. *Quality of life is less impaired in adults with congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency than in patients with primary adrenal insufficiency*. Clin Endocrinol (Oxf) 2011; 74(2): 166-173.
- ⁸² Nermoen I, Husebye ES, Svartberg J, Lovas K. *Subjective health status in men and women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based survey in Norway*. Eur J Endocrinol 2010; 163(3): 453-459.
- ⁸³ Jaaskelainen, Voutilainen R. *Long-term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life*. Acta Paediatr 2000; 89(2): 183-187.
- ⁸⁴ Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, et al. *Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients*. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(11): 5110-5121.
- ⁸⁵ Falhammar H, Frisen L, Norrby C, Hirschberg AL, Almqvist C, Nordenskjold A, et al. *Increased mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(12): E2715-2721.
- ⁸⁶ Miller WL. *Congenital Adrenal Hyperplasia: Time to Replace 17OHP with 21-Deoxycortisol*. Horm Res Paediatr 2019; 91(6): 416-420.
- ⁸⁷ Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrilov D, Rinaldo P. *Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004-2007)*. J Inherit Metab Dis 2007; 30(4): 585-592.
- ⁸⁸ Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U, et al. *Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry*. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(7): 2581-2589.
- ⁸⁹ Stroek K, Ruiter A, van der Linde A, Ackermans M, Bouva MJ, Engel H, et al. *Second-tier testing for 21-hydroxylase deficiency in the Netherlands; a newborn screening pilot study*. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106(11): e4487-e4496.
- ⁹⁰ Boelen A, Ruiter AF, Claahsen-van der Grinten HL, Endert E, Ackermans MT. *Determination of a steroid profile in heel prick blood using LC-MS/MS*. Bioanalysis 2016; 8(5): 375-384.



- ⁹¹ Verkerk PH, Derksen-Lubsen G, Vulsma T, Loeber JG, de Vijlder JJ, Verbrugge HP. *[Evaluation of a decade of neonatal screening for congenital hypothyroidism in The Netherlands]*. Ned Tijdschr Geneeskd 1993; 137(43): 2199-2205.
- ⁹² Lanting CI, van Tijn DA, Loeber JG, Vulsma T, de Vijlder JJ, Verkerk PH. *Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program*. Pediatrics 2005; 116(1): 168-173.
- ⁹³ Verkerk PH, van Trotsenburg AS, Hoorweg-Nijman JJ, Oostdijk W, van Tijn DA, Kempers MJ, et al. *[Neonatal screening for congenital hypothyroidism: more than 30 years of experience in the Netherlands]*. Ned Tijdschr Geneeskd 2014; 158: A6564.
- ⁹⁴ Stroek K, Heijboer AC, Bouva MJ, van der Ploeg CPB, Heijnen MA, Weijman G, et al. *Critical evaluation of the newborn screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands*. Eur J Endocrinol 2020; 183(3): 265-273.
- ⁹⁵ Grosse SD, Van Vliet G. *Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level?* Arch Dis Child 2011; 96(4): 374-379.
- ⁹⁶ Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden MW, Kooistra L, Wiedijk BM, Faber I, et al. *Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening*. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(2): 418-424.
- ⁹⁷ Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden RW, Lanting CI, Kooistra L, Wiedijk BM, et al. *Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age*. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(3): 919-924.
- ⁹⁸ van der Sluijs Veer L, Kempers MJ, Wiedijk BM, Last BF, Grootenhuis MA, Vulsma T. *Evaluation of cognitive and motor development in toddlers with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening*. J Dev Behav Pediatr 2012; 33(8): 633-640.
- ⁹⁹ van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. *The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment*. Orphanet journal of rare diseases 2017; 12(1): 162.
- ¹⁰⁰ van Spronsen FJ, Van Rijn M, Korndewal MJ, Hollak CEM, Bosch AM, van Kessel IN. *Zorgpad Phenylketonurie (PKU). Versie voor professionals*. Vereniging Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten; 2012.
- ¹⁰¹ Keil S, Anjema K, van Spronsen FJ, Lambruschini N, Burlina A, Bélanger-Quintana A, et al. *Long-term Follow-up and Outcome of Phenylketonuria Patients on Sapropterin: A Retrospective Study*. Pediatrics 2013; 131(6): e1881-e1888.
- ¹⁰² van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. *Phenylketonuria*. Nat Rev Dis Primers 2021; 7(1): 36.



- ¹⁰³ Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *Factsheet phenylketonurie (PKU)*. RIVM, 2015.
- ¹⁰⁴ Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. *Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence*. *Mol Genet Metab* 2010; 101(2-3): 99-109.
- ¹⁰⁵ Hofman DL, Champ CL, Lawton CL, Henderson M, Dye L. *A systematic review of cognitive functioning in early treated adults with phenylketonuria*. *Orphanet journal of rare diseases* 2018; 13(1): 150.
- ¹⁰⁶ Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. *Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities--a review*. *Mol Genet Metab* 2010; 99 Suppl 1: S64-67.
- ¹⁰⁷ van Spronsen FJ, Huijbregts SC, Bosch AM, Leuzzi V. *Cognitive, neurophysiological, neurological and psychosocial outcomes in early-treated PKU-patients: a start toward standardized outcome measurement across development*. *Mol Genet Metab* 2011; 104 Suppl: S45-51.
- ¹⁰⁸ van Vliet D, van Wegberg AMJ, Ahring K, Bik-Multanowski M, Blau N, Bulut FD, et al. *Can untreated PKU patients escape from intellectual disability? A systematic review*. *Orphanet journal of rare diseases* 2018; 13(1): 149.
- ¹⁰⁹ van Vliet D, van Wegberg AMJ, Ahring K, Bik-Multanowski M, Casas K, Didycz B, et al. *Untreated PKU Patients without Intellectual Disability: What Do They Teach Us?* *Nutrients* 2019; 11(11): 2572.
- ¹¹⁰ Stemerding BA, Kalverboer AF, van der Meere JJ, van der Molen MW, Huisman J, de Jong LWA, et al. *Behaviour and school achievement in patients with early and continuously treated phenylketonuria*. *J Inherit Metab Dis* 2000; 6: 548-562.
- ¹¹¹ Bosch AM, Tybout W, van Spronsen FJ, de Valk HW, Wijburg FA, Grootenhuys MA. *The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria*. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(1): 29-34.
- ¹¹² Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Koledova E, et al. *Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries*. *Orphanet journal of rare diseases* 2015; 10: 80.
- ¹¹³ Peng G, Tang Y, Cowan TM, Zhao H, Scharfe C. *Timing of Newborn Blood Collection Alters Metabolic Disease Screening Performance*. *Front Pediatr* 2020; 8: 623184.
- ¹¹⁴ Wins S, van der Ploeg K, Verkerk PH. *De neonatale hieprikscreening - monitor 2019*. 2020; TNO 2020 R11378.
- ¹¹⁵ Brosco JP, Sanders LM, Seider MI, Dunn AC. *Adverse Medical Outcomes of Early Newborn Screening Programs for Phenylketonuria*. *Pediatrics* 2008; 122(1): 192-197.
- ¹¹⁶ Maaswinkel-Mooij PD, Kist-van Holte tot Echten JE, Maat-Kievit JA. *Fenylketonurie ondanks screening*. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1993; 137(34): 1727-1729.



- ¹¹⁷ Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, Burlina A, Burton BK, Carducci C, et al. *The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria*. Am J Hum Genet 2020; 107(2): 234-250.
- ¹¹⁸ van Spronsen FJ, Bélanger-Quintana A. *Outcomes of Phenylketonuria with Relevance to Follow-Up*. JIMD Rep 2011; 1: 49-55.
- ¹¹⁹ Guldberg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, Francois B, Michiels L, et al. *A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype*. Am J Hum Genet 1998; 63(1): 71-79.
- ¹²⁰ van Spronsen FJ, van Rijn M, Dorgelo B, Hoeksma M, Bosch AM, Mulder MF, et al. *Phenylalanine tolerance can already reliably be assessed at the age of 2 years in patients with PKU*. J Inherit Metab Dis 2009; 32(1): 27-31.
- ¹²¹ van Spronsen FJ. *Mild hyperphenylalaninemia: to treat or not to treat*. J Inherit Metab Dis 2011; 34(3): 651-656.
- ¹²² de Sain-van der Velden MGM, Kuper WFE, Kuijper MA, van Kats LAT, Prinsen H, Balemans ACJ, et al. *Beneficial Effect of BH4 Treatment in a 15-Year-Old Boy with Biallelic Mutations in DNAJC12*. JIMD Rep 2018; 42: 99-103.



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

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

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

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Hielprikscreening: eerste inventarisatie gezondheidswinst en nadelen bij 11 aandoeningen.

Achtergronddocument bij Evaluatie hielprikscreening: beoordelingskader en eerste inventarisatie.

Den Haag: Gezondheidsraad, 2021; publicatienr. 2021/49A.

Auteursrecht voorbehouden

