

Nieuwe screeningsmogelijkheden bij pasgeboren baby's

Uitbreiding voor de hielprik

Over enkele maanden komt de Gezondheidsraad met een advies om de hielprik-screening bij pasgeboren baby's verder uit te breiden. Tot nu toe wordt daarmee gekeken naar drie erfelijke aandoeningen, maar dat zullen er mogelijk meer worden. Welke precies blijft nog de vraag. Moet men bijvoorbeeld ook gaan screenen op aandoeningen waar geen remedie tegen bestaat? Technisch is dat misschien geen probleem, ethisch echter wel.

Als baby kom je in Nederland tegenwoordig in een gespreid bedje ter wereld. Medisch gezien in elk geval. De zorg rond de bevalling en de kraamtijd is hier immers tot in de puntjes geregeld. Zo krijgt elke boreling al binnen een paar dagen een hielprik, waarmee gekeken wordt of er sprake is van 'verborgen gebreken'. Want hoe blakend een baby misschien ook oogt, er staat een kleine kans op erfelijke aandoeningen die pas in een later stadium manifest worden. De hielprik-screening focust op drie erfelijke stofwisselingsziekten die één ding gemeen hebben: als ze te laat ontdekt worden ontstaat een achterstand in de mentale en/of lichamelijke ontwikkeling. Die achterstand is helaas onomkeerbaar, maar valt gelukkig te voorkomen als een tijdige diagnose wordt gesteld. "Wij hanteren daarbij een eenvoudige vuistregel: elke dag dat het kind éérder onder behandeling is, scheelt later één IQ-punt," zo vertelt RIVM-biochemicus dr. Gerard Loeber, coördinator van de vijf neonatale screeningscentra in Nederland. "Dus hoe eerder je een pasgeborene screent hoe beter. Al zit daar een ondergrens aan: de eerste 48

uur zijn de bloedwaarden bij een baby nog heel instabiel, waardoor een hielprik geen betrouwbare uitslag oplevert. Ons streven is om de prik vier tot zes dagen na de geboorte te laten plaatsvinden – in het uiterste geval op dag zeven. In de praktijk lukt dat bij meer dan 99 procent van de baby's.

Een kwestie van politiek, logistiek en geld

Daarmee zijn we tevreden, want logistiek gezien betreft het een gigantische klus: per jaar worden in Nederland bijna 200.000 kinderen geboren, dus we hebben het over circa 750 nieuwe hielprikken per werkdag. Met een heel klein percentage daarvan is iets aan de hand." Overigens is naast een snelle screening ook een snelle diagnostische bevestiging nodig om de behandeling zo spoedig mogelijk te kunnen starten.

Huidige aanpak

De bekendste aandoening waar met de hielprik naar wordt gekeken is *fenylketonurie* ofwel PKU.



Foto: Annelouk Lodewijks

Door een genetisch foutje missen mensen met deze erfelijke stofwisselingsziekte het enzym *fenylalanine hydroxylase*, dat binnen het lichaam zorgt voor de omzetting van fenylalanine (een aminozuur) in tyrosine (een ander aminozuur). Bij PKU-patiënten gebeurt dit niet en hoopt het fenylalanine zich op. Hierdoor raken hersencellen beschadigd en ontstaat geleidelijk retardatie. De remedie is simpel: wordt via de hielprik PKU vastgesteld, dan krijgt de patiënt levenslang een fenylalanine-arm dieet om het evenwicht tussen die twee aminozuren te herstellen. De groei en ontwikkeling verlopen dan verder normaal. De tweede aandoening waarop wordt gescreend is *congenitale hypothyreoidie* (CHT), een aangeboren ziekte waarbij de schildklier niet goed werkt. De eerste drie maanden na de geboorte levert dat nog geen problemen op, maar daarna wrekt het gebrek aan schildklierhormoon zich en ontstaan groei- en ontwikkelingsstoornissen. Door een tijdige diagnose en hormoonsuppletie kan dat worden voorkomen. Sinds enkele jaren screent men met de hielprik ook op het zogeheten *adrenogenitaal syndroom* (AGS), een afwijking van de bijniere die

De logistiek van neonatale diagnostiek

De neonatale screening in Nederland is georganiseerd door de Landelijke Vereniging van Entadministraties en door het RIVM, dat tevens één van de vijf landelijke neonatale screeningscentra herbergt. Na de geboorte-aangifte seint de gemeente de entadministratie in, die ervoor zorgt dat een baby een hielprik krijgt van de huisarts, verloskundige of een verpleegkundige. Het bloedmonster wordt vervolgens naar het screeningslab gestuurd, dat de resultaten binnen 24 uur rapporteert aan de entadministratie. Daar vindt de registratie en interpretatie van de uitslagen plaats, plus de terugkoppeling met betrokkenen. Ouders ontvangen alléén bericht over de uitslag als er iets mis (b)lijkt te zijn met hun baby. Geen nieuws is in dit geval dus goed nieuws.



leidt tot een verminderde aanmaak van cortisol (bijnierschors hormoon) en soms ook aldosteron (een geslachtshormoon). Zonder hormoon-suppletie kan een baby met een ernstige variant van dit syndroom binnen enkele weken sterven; bij minder ernstige varianten treden groeiproblemen, spierzwakte en onvruchtbaarheid op.

“Voor deze drie aandoeningen gebruiken de neonatale screeningscentra gestandaardiseerde testkits waarmee ze de hielprik-bloedmonsters analyseren,” vertelt Loeber. “Op die manier worden in Nederland jaarlijks gemiddeld 12 pasgeborenen met PKU opgespoord, circa 60 CHT-patiëntjes en zo’n 15 baby’s met AGS.”

Wiegendood

Een recente ontwikkeling in dit veld is de komst van nieuwe analysetechnieken zoals tandem-massaspectrometrie, waarmee een monster in één keer op verschillende aandoeningen kan worden gescreend. Mede vanwege deze trend bekijkt een speciale commissie van de Gezondheidsraad momenteel of die extra screeningsmogelijkheden toegepast kunnen worden bij pasgeborenen. Binnen enkele maanden zal het advies

van de Gezondheidsraad openbaar worden.

“Over sommige mogelijkheden bestaat al consensus,” aldus Loeber – die zelf deel uitmaakt van de commissie. “Zo lijken er geen belemmeringen voor de screening op sikkelcelanemie, een aangeboren vorm van bloedarmoede die ontstaat door afwijkingen in het hemoglobine. Bij negroïde mensen komt sikkelcelanemie veel vaker voor dan bij blanken en door de demografische veranderingen in Nederland stijgt dan ook het aantal pasgeborenen met deze ziekte. Een ander voorbeeld is *biotinidase-deficiëntie*, een erfelijke stofwisselingsziekte waarbij er te weinig van het enzym biotinidase wordt aangemaakt. Hierdoor raken in het lichaam andere belangrijke enzymsystemen en de vitaminehuishouding verstoord, wat kan leiden tot ontwikkelingsachterstand en gehoorschade. Die klachten kun je voorkomen door de patiënt biotine toe te dienen, de stof die normaal gesproken door het gewraakte enzym wordt vrijgemaakt.”

Een derde kanshebber is de screening op MCAD - (*medium-chain acyl CoA dehydrogenase*) deficiëntie. Loeber: “Dat is een aandoening die geassocieerd wordt met wiegendood. Door een enzymstoornis verloopt bij deze patiëntjes een cruciaal onderdeel van de vetstofwisseling niet zoals het hoort. Ze worden ogenschijnlijk

gezond geboren, maar als ze een tijdlang geen voedsel binnenkrijgen ontstaat *hypoglaecemie* – zeg maar een gebrek aan brandstof in de bloedbaan – waardoor ze in coma kunnen raken en zelfs kunnen overlijden. Ook in dit geval is de remedie eenvoudig: zorg ervoor dat de kinderen heel regelmatig voedsel aangeboden krijgen. Dankzij tandem-massaspectroscopie is MCAD-deficiëntie goed op te sporen. Komend jaar wordt in ons neonatale screeningscentrum voor Noord-Oost Nederland een *pilot* met deze test afgesloten; de voorlopige resultaten zien er zeer hoopgevend uit.” Mochten deze tests inderdaad aan de hielprik-screening worden toegevoegd, dan kan het tot medio 2007 duren voordat dit in heel Nederland het geval is. Dat is vooral een kwestie van politiek, logistiek en geld, zo laat Loeber doorschemeren: “Als de Gezondheidsraad positief is moet dat advies eerst nog door het Ministerie van VWS worden overgenomen en vervolgens door het parlement worden geloodst. De kosten van de screening zullen bovendien gedekt moeten worden. En dan hebben we het over een substantieel bedrag: nu gaat het om circa 14 euro per hielprik, bij de uitgebreidere screening misschien wel om het dubbele. En dat 200.000 keer. Bovendien moeten alle screeningscentra er natuurlijk voor toegerust zijn.”

Elke dag vroeger ontdekken kan later één IQ-punt schelen

Neonatale screening via de hielprik

aandoening	wat is het?	prevalentie	screening op	invoering
fenylketonurie	stofwisselingsziekte	1:18.000	fenylalanine	1974
congenitale hypothyreoïdie	schilddklierafwijking	1:3.000	schilddklierhormoon	1981
adrenogenitaal syndroom	bijnierafwijking	1:12.000	cortisol	2000
biotinidase deficiëntie	stofwisselingsziekte	1:50.000	biotinidase	2007?
sikkelcelanemie	bloedziekte	1:5.000	hemoglobine S	2007?
MCAD*-deficiëntie	stofwisselingsziekte	1:12.000	acylcarnitines	2007?
*medium-chain acyl-CoA dehydrogenase				
Duchenne dystrofie	spierziekte	1:10.000	creatine kinase	ter discussie
taaislijmziekte	luchtweg-aandoening	1:3.000	trypsine	ter discussie

Meer info:

www.rivm.nl/volksgezondheid/zwangerschapsgeboorte/; www.entadministraties.nl/;
www.isns-neoscreening.org/; <http://genes-r-us.uthscsa.edu/resources/newborn/overview.htm>

Hete hangijzers

Overigens buigt de Gezondheidsraad zich ook over andere screeningsopties, waarbij de zaken minder duidelijk liggen. Het zijn soms hete hangijzers. "Je moet daarbij denken aan screening op Duchenne spierdystrofie of op taaislijmziekte," aldus Loeber. "Het eerste is een erfelijke spieraandoening die zich rond het tiende jaar manifesteert bij jongens, die doorgaans binnen tien jaar overlijden. Het tweede voorbeeld is een erfelijke ziekte die problemen geeft bij de ademhaling doordat er taai, dik slijm in de luchtwegen wordt aangemaakt. Op zich kun je die aandoeningen achterhalen met tests voor *creatine kinase* respectievelijk *trypsine*. Maar de vraag is wat je daarmee opschiet. Anders dan bij alle eerder genoemde ziekten bestaat er namelijk geen remedie tegen – bij taaislijmziekte kun je overigens

wel de lichamelijke conditie verbeteren. En waarvoor screen je dan? Je zadelt de ouders op met de wetenschap dat hun kind ongeneeslijk ziek is. Met een screening voorkom je weliswaar onnodige diagnostiek in de toekomst, maar daar staat tegenover dat je het kind een onbezorgde jeugd ontnemt. Wat is dan wijsheid? Daar zijn we nog niet over uit. Qua techniek is het duidelijk, maar qua ethiek is het een heel ander verhaal."

Op het eerste gezicht lijkt het voor de hand te liggen om de situatie in andere landen als leidraad te nemen, maar dat blijkt toch makkelijker gezegd dan gedaan. De meest recente gegevens van de *International Society for Neonatal Screening*, een koepelorganisatie waarvan Gerard Loeber secretaris/penningmeester is, maken duidelijk dat er tussen landen behoorlijke verschillen bestaan in

screening. In 2003 testte vrijwel elk land in Europa de hielprik-monsters op PKU en CHT, terwijl minder dan de helft van de Europese landen op AGS screende. Oostenrijk, België, Duitsland, Italië en Spanje kennen een uitgebreidere neonatale screening dan Nederland, want in deze landen wordt al sinds kortere of langere tijd gescreend op taaislijmziekte, biotinidase-deficiëntie en MCAD-deficiëntie. Loeber: "De meeste landen hanteren de zogeheten criteria van Wilson en Jungner bij de

Na snelle screening en diagnose, ook snelle behandeling

afweging om wel of niet op een bepaalde aandoening te screenen. Eén van die criteria is de prevalentie: als een aandoening heel weinig voorkomt wordt er niet op gescreend – zelfs niet als er een eenvoudige methode voor bestaat. In Finland test men bijvoorbeeld niet op PKU, omdat die aandoening daar door de afwijkende bevolkingssamenstelling nauwelijks voorkomt. Overigens wordt in het veld momenteel met argusogen gekeken naar de situatie in de VS. Veel discussies die in Europa worden gevoerd heeft men daar al achter de rug, en afgelopen najaar heeft een speciale commissie het voorstel gedaan om in alle Amerikaanse staten de neonatale screening uit te breiden tot een dertigtal ziekten." ●

Arthur van Zuylen

Tandem-massaspectrometrie

Een bloedmonster afkomstig van een hielprik kan in principe met één analyse heel snel worden gescreend op een reeks aandoeningen. Dit is mogelijk dankzij *tandem-massaspectrometrie*, een geavanceerde variant van de massaspectrometers die sinds jaar en dag in laboratoria staan. De eerste Nederlandse tandem-massaspectrometer werd in de tweede helft van de jaren negentig aangeschaft door het Laboratorium voor Genetisch Metabole Ziekten van het AMC. Dit lab gebruikt het apparaat onder andere voor de monitoring van PKU-patiënten, bij wie regelmatig de fenylalanine-concentratie in het bloed moet worden bepaald. Voorheen verliep die monitoring nogal omslachtig en moesten patiënten telkens naar het ziekenhuis komen om bloed af te nemen. Dankzij de tandem-massaspectrometer volstaat een kleine bloedspot op een speciaal vloeipapiertje (vergelijkbaar met de kaart die bij de hielprik wordt gebruikt) dat patiënten zelf kunnen insturen. Deze aanpak spaart tijd plus geld en maakt een frequentere controle van de fenylalanine-spiegel mogelijk – en dat zonder ziekenhuisbezoek.