

PROTOCOL PASGEBORENEN MET EEN VERHOOGDE KANS OP EEN ERFELIJKE STOFWISSELINGSZIEKTE VOORDAT DE UITSLAG BEKEND KAN ZIJN VAN DE REGULIERE HIELPRIKSCREENING

Indicaties/achtergrond:

Vanaf 2007 wordt met het bevolkingsonderzoek van pasgeborenen middels de hielprik op meerdere erfelijke aandoeningen gescreend, waarvan momenteel 13 erfelijke stofwisselingsziekten (formeel wordt OCTN2 deficiëntie als nevenbevinding gemeld in de hielprikscreening). Van deze 13 stofwisselingsziekten worden er momenteel 2 onderzocht door middel van aminozuren analyse (Bijlage 1, Tabel 1) en 8 door middel van acylcarnitines analyse (Bijlage 1, Tabel 2). Het bevolkingsonderzoek heeft sinds 2007 diverse wijzigingen ondergaan. De meest actuele status van het bevolkingsonderzoek, waaronder de afkapgrenzen en verwijsttermijnen, is te vinden in het [draaiboek hielprikscreening](#).

Op 14 april 2015 besloot de minister van VWS – op advies van de Gezondheidsraad – om de hielprikscreening uit te breiden met 14 aandoeningen, waaronder 11 stofwisselingsziekten. Van deze 11 kunnen er 7 opgespoord worden door analyse van de acylcarnitines (Bijlage 1, Tabel 3).

In gezinnen waarin eerder (al dan niet d.m.v. de hielprikscreening) een kind is gediagnosticeerd met één van deze erfelijke stofwisselingsziekten, is het risico op herhaling verhoogd bij iedere volgende zwangerschap van ouder(s). In Nederland wordt in het [draaiboek hielprikscreening](#) geadviseerd de hielprik zo spoedig mogelijk na 72 uur na de geboorte en uiterlijk binnen 168 uur na de geboorte uit te voeren. Sommige van deze stofwisselingsziekten kunnen al ernstige klachten en/of symptomen geven voor of tijdens deze periode dat de uitslag van de hielprik bekend wordt (van Rijt, 2016a). Metabolieten profielen zijn eerder dan na 72 uur na de geboorte afwijkend bij veel erfelijke stofwisselingsziekten (McHugh, 2011). Observaties bij van pasgeborenen met MCADD laten zien dat er al afwijkende (ratio's van) acylcarnitines detecteerbaar zijn in navelstrengbloed en in hielprikbloed afgenomen op de geboortedag en de eerste dagen erna (van Rijt, 2016b).

Dit protocol dient ter verbetering van de patiëntenzorg door vroege diagnostiek en voortijdige behandeling, van pasgeborenen van moeders van bekende patiënten in het UMCG. Dit protocol kan in overleg met ouders gedurende de zwangerschap gestart worden, in afwachting op de reguliere hielprikscreening. Deze benadering van deze pasgeborenen zal (naar verwachting) in de meeste gevallen leiden tot snellere diagnostiek en behandeling en tot kennis over het verloop van biochemische merkers postnataal.

Doelstellingen:

1. Veilige vroege(re) diagnose en behandeling ter preventie van nadelige klinische gevolgen. Dit vergt tijdige afstemming, ruim voor de uitgerekende datum van de zwangerschap, tussen hoofdbehandelaar (kinderarts metabole ziekten van het UMCG), ouders, laboratorium metabole ziekten en zorgverleners in de eerste, tweede en/of derde lijn.
2. Doelstelling 1 leidt automatisch tot het verzamelen van referentiewaarden vanaf de geboorte:
 - a. Door van al deze aandoeningen navelstrengbloed, bloed op de geboortedag en op dag 1 te verzamelen, ontstaan er automatisch referentiewaarden voor de gemeten

biomerkers (aangezien ook bloed wordt verzameld van patiënten welke uiteindelijk geen stofwisselingsziekte blijken te hebben).

- b. Pasgeborenen voor wie op basis van de familieanamnese besloten wordt om vroeg de acylcarnitines te meten, genereren eveneens referentiewaarden voor de aminozuren, en vice versa.

Uitvoering:

Voor de uitvoering, zie Epic smartphrase. In aanvulling hierop wordt voor de geboorte:

- door het secretariaat van de polikliniek voor de geboorte een UMCG-nummer aangemaakt;
- door de kinderartsen metabole ziekten een lijst bijgehouden in Epic van de pasgeborenen die het betreft;
- door de diëtiste aan ouders eventuele speciale zuigelingenvoeding* verstrekt.

Na de geboorte wordt:

- door het secretariaat aan de huisarts een tertiaire verwijzing gevraagd van het nog ongebooren kind;
- door het secretariaat aan ouders schriftelijke toestemming gevraagd om de uitslagen van de reguliere hielprik en een hielprikkaart op te vragen bij het RIVM;
- door de laboratoriumspecialisten van het laboratorium metabole ziekten in de bloedspots een volledig profiel van acylcarnitines en aminozuren geanalyseerd en gearhiveerd;
- in overleg tussen laboratoriumspecialisten en kinderartsen metabole ziekten geprobeerd, om ook voor kinderen met (verhoogde kans op) galactosemie (GAL), biotinidase deficiëntie (BIO) of tyrosinemie type 1 de vroege diagnostiek af te spreken;
- door de (dienstdoende) kinderarts metabole ziekten de behandeling mede op basis van de uitslagen voorgeschreven;
- door de (dienstdoende) kinderartsen metabole ziekten en laboratoriumspecialisten de vervolgdagnostiek zo nodig uitgebreid met DNA en/of enzymdiagnostiek, in aanvulling op de reguliere hielprik.

* In ieder geval voor PKU, TYR, MSUD, IVA, PA, MMA en GAL. Op indicatie voor de overige aandoeningen, waar onder stofwisselingsziekten van de mitochondriële vetzuuroxidatiestoornissen.

Referenties:

1. <https://www.draaiboekhielprikscreening.rivm.nl/>
2. van Rijt WJ, Koolhaas GD, Bekhof J, Heiner Fokkema MR, de Koning TJ, Visser G, Schielen PC, van Spronsen FJ, Derks TG. Inborn Errors of Metabolism That Cause Sudden Infant Death: A Systematic Review with Implications for Population Neonatal Screening Programmes. *Neonatology*. 2016;109(4):297-302.
3. McHugh D, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med*. 2011 Mar;13(3):230-54.
4. van Rijt WJ, Jager EA, van Spronsen FJ, de Koning T, Heiner-Fokkema MR, Derks TG. Neonates at risk of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a perinatal protocol for use before population neonatal screening test results become available. *Genet Med*. 2016 Dec;18(12):1322-1323.

Bijlage 1: Erfelijke stofwisselingsziekten die opgespoord (zullen gaan) worden met behulp van de hielprik.

Tabel 1. Erfelijke stofwisselingsziekten in het hielprikprogramma, die opgespoord kunnen worden dmv analyse van aminozuren.

Afkorting	Aandoening	Merker	Afkapgrens (μmol/l bloed of ratio)
PKU	Fenylketonurie	Phe en phe/tyr	≥ 200 ≥ 1.0
MSUD	Maple syrup urine disease	Leu en val	≥ 400 ≥ 400

De meest actuele status van het bevolkingsonderzoek, waaronder de afkapgrenzen en verwijstermijnen, is te vinden via de [draaiboek hielprikscreening](#).

Tabel 2. Erfelijke stofwisselingsziekten in het hielprikprogramma, die opgespoord kunnen worden dmv analyse van acylcarnitines.

Afkorting	Aandoening	Merker	Afkapgrens μmol/l bloed of ratio
OCTN2	Carnitine Transporter Deficiëntie	C0	≤ 5.0
MCADD	Medium-chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie	C8 C8/C10 (sec)	≥ 0.5 ≥ 5.0
VLCADD	Very long chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie	C14:1 of C14:1/C2	≥ 0.60 ≥ 0.023
LCHADD	Long-chain hydroxyacylCoA dehydrogenase deficiëntie	C16OH	≥ 0.08
IVA	Isovaleriaan acidurie	C5 C5/C2 (sec)	≥ 1.0 ≥ 0.06
GA-I	Glutaar acidurie type I	C5DC	≥ 0.70
3MHM	3-methylcrotonyl-CoA-carboxylase deficiëntie, HMG-CoA lyase deficiëntie of Multiële CoA carboxylase deficiëntie	C5OH	≥ 1.0

De meest actuele status van het bevolkingsonderzoek, waaronder de afkapgrenzen en verwijstermijnen, is te vinden via de [draaiboek hielprikscreening](#). Sec; deze uitslagen worden berekend, maar zijn geen criterium voor doorverwijzing.

Tabel 3. Erfelijke stofwisselingsziekten waarmee het hielprikprogramma van pasgeborenen in Nederland geleidelijk uitgebreid zal gaan worden.

Afkorting	Aandoening	Merker	Afkapgrens (µmol/l bloed of ratio)
CPT1	Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type1		
MMA	Methylmalonacidemie		
PA	Propionacidemie		
CACT	Carnitine acylcarnitine translocase deficiëntie		
CPT2	Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 2		
BKT	Methyl-acetoacetyl-CoA thiolase deficiëntie ofwel bèta-ketothiolase deficiëntie		
OCTN2	Carnitine Transporter Deficiëntie		

De meest actuele status van het bevolkingsonderzoek, waaronder de afkapgrenzen en verwijstermijnen, is te vinden via de [draaiboek hielprikscreening](#). De volgende aandoeningen kunnen niet op deze manier worden opgespoord: Severe Combined Immune Deficiency (SCID), X-gebonden AdrenoLeukoDystrofie (X-ALD), GuanidinoAcetaat MethylTransferase deficiëntie (GAMT), MucoPolySaccharidosis type 1 (MPS I) en GALactoKinase deficiëntie (GALK).

Bijlage 2: Epic smart phrase om antenataal op te nemen in de correspondentie (.navelstrengACAZ).**Peri-partum beleid aanstaande pasgeborene:**

Moeder van bovengenoemde patiënt is zwanger, de uitgerekende datum is [00-00-0000]. Aangezien de overerving [opties, maar meestal autosomaal recessief] verloopt, is er bij ieder volgend kind in het gezin een herhalingskans van 25% op een kind met [de aandoening]. Er heeft [wel/geen] antenatale diagnostiek plaatsgevonden.

Pasgeborenen met [de aandoening] lopen extra gezondheidsrisico's in de eerste uren en/of dagen na de geboorte, nog voordat een hielprikuitslagen bekend kan zijn. Als voor de geboorte niet bekend is of het ongeboren kind is aangedaan, adviseren wij [maak een keuze uit de onderstaande selecties]:

- ☐ te kiezen voor een (poliklinische) ziekenhuisbevalling (in principe niet standaard voor MCADD, PKU en TYR;
- ☐ opname op de kinderafdeling van het [lokale ziekenhuis/UMCG]**;
- ☐ te starten met standaard glucose controles in de eerste 48 uur postpartum;
- ☐ te starten met [normale/speciaal samengestelde]* flesvoeding om in de eerste levensdagen de intake te garanderen; op dag 1 8x10 ml, op dag 2 8x20 ml, op dag 3 8x30 ml, ect;
- ☐ indien moeder wenst borstvoeding te gaan geven, te starten met kolven, naast het regelmatig aanleggen aan de borst, *nadat* de fles is gegeven;
- ☐ over te gaan op enkel aanleggen en borstvoeding vanaf de dag dat het kind weer groeit;

Het verzoek aan de verloskundige is of bloed van de pasgeborene opvangen kan worden op de aan ouders verstrekte hielprikkaart:

- veneus navelstrengbloed;
- hielprikbloed op dag 0, voor de tweede voeding;
- hielprikbloed op dag 1, voor een voeding.

Let op; bij PKU, TYR1 en MSUD moet het kind op dag 1 minimaal 24 uur oud zijn.

Wij spreken met ouders af om:

- na de geboorte overdag (ook in het weekend en op feestdagen) contact op te nemen met de dienstdoende kinderarts metabole ziekten, om af te spreken of eerder onderzoek naar [de aandoening] mogelijk is, in afwachting op de reguliere hielprik.
- contact op te nemen met de dienstdoend kinderarts metabole ziekten van het UMCG in geval van voeding weigeren, ondertemperatuur, sufheid/niet goed melden, spugen, en andere redenen van twijfel.

Indien de pasgeborene is opgenomen in het ziekenhuis heeft het de voorkeur dat de dienstdoende kinderarts overleg heeft met de dienstdoende kinderarts metabole ziekten.

Hierdoor krijgen we de mogelijkheid om in afwachting van de hielprikuitslag, eerder duidelijkheid te krijgen over de aanwezigheid van [de aandoening]. Indien het bloed op kantoordagen voor 11:00 uur in het UMCG afgegeven kan worden (locatie in overleg met de dienstdoende kinderarts metabole ziekten), dan worden dezelfde of eerstvolgende werkdag de acylcarnitines en aminozuren geanalyseerd en een uitslag gerapporteerd. In voorkomende gevallen, en met name indien sprake is van klinische symptomen, kan de kinderarts metabole ziekten met het laboratorium overleggen om de analyses in het weekend te verrichten.

Deze brief is aan ouders gegeven/gestuurd, om te delen met de verloskundige/gynaecoloog en KINDERARTSEN, DIETISTEN EN LABORATORIUMSPECIALISTEN METABOLE ZIEKTEN, BEATRIX KINDERZIEKENHUIS, UMCG

aan de kinderarts van de index patiënt in de tweede lijn. Mochten zij op basis van bovenstaande contact willen opnemen, dan kan in overleg met het secretariaat van de polikliniek metabole ziekten (tel 050-3614944) een afspraak ingepland worden op het telefonisch spreekuur van ondergetekende of indien nodig tijdens de dienst (via de centrale van het UMCG die direct zal doorverbinden met de kinderarts metabole ziekten).

- * In ieder geval voor PKU, TYR, MSUD, IVA, PA MMA en de kinderen met GAL. Op indicatie voor de overige aandoeningen, waar onder de mitochondriële vetzuuroxidatiestoornissen.
- ** In ieder geval voor MSUD, CPT1, CACT, CPT2, VLCAD, LCHAD, IVA, PA, MMA en 3MHM.