

*Erfelijke metabole ziekten aan  
het licht via een druppeltje bloed*

# De hielprik

BIOWETENSCHAPPEN EN MAATSCHAPPIJ  
KWARTAAL 1 2018

# De hielprik

Dit cahier is een uitgave van Stichting Biowetenschappen en Maatschappij (BWM) en verschijnt vier maal per jaar. Elk nummer is geheel gewijd aan een thema uit de levenswetenschappen, speciaal met het oog op de maatschappelijke gevolgen ervan.

Stichting BWM is ondergebracht bij ZonMw.

## BESTUUR

Dr. J.J.E. van Everdingen  
(voorzitter)  
Prof. dr. W.P.M. Hoekstra  
(penningmeester)  
Dr. L.H.K. Defize  
Prof. dr. J.T. van Dissel  
Prof. dr. E. van Donk  
Prof. dr. W.A. van Gool  
Prof. dr. ir. F.P.M. Govers  
Prof. dr. B.C.J. Hamel  
Dr. M.A. van der Hoven  
Prof. dr. C.L. Mummery

## RAAD VAN ADVIES

Prof. dr. P. van Aken  
Prof. dr. J. van den Broek  
Prof. dr. J.P.M. Geraedts  
Prof. dr. J.A. Knottnerus  
Prof. dr. J. Osse  
Prof. dr. E. Schrotten

## REDACTIE

Dr. Riekelt Houtkooper  
Drs. Eileen Daniels  
Dr. Gepke Visser  
Dr. Jannes van Everdingen  
Ir. Rob Buijter

## BUREAU

Drs. Rianne Blok  
Monique Verheij

## BEELDREDACTIE

B en U international picture  
service, Amsterdam

## VORMGEVING

Studio Bassa, Culemborg

## DRUK

Drukkerij Tesink, Zutphen

## INFORMATIE,

### ABONNEMENTEN EN

### BESTELLEN LOSSE NUMMERS

Informatie, abonnementen  
en bestellen losse nummers  
Stichting  
Biowetenschappen en  
Maatschappij  
Laan van Nieuw  
Oost-Indië 334  
2593 CE Den Haag  
telefoon: 070-34 95 402  
e-mail: info@  
biomaatschappij.nl  
www.biomaatschappij.nl

© Stichting BWM

ISBN/EAN 978-90-73196-89-6

Stichting BWM heeft zich  
ingespannen om alle  
rechthebbenden van de  
illustraties in deze uitgave  
te achterhalen. Mocht u  
desondanks menen rechten  
te kunnen laten gelden, dan  
verzoeken wij u vriendelijk  
om contact met ons op te  
nemen.



# Inhoudsopgave

Voorwoord: staatssecretaris Paul Blokhuis 2

## 1 De hielprik 5

Historisch overzicht 5

De hielprik nu 12

**BOX** Hoe komt een nieuwe ziekte in de hielprik? 17

## 2 Erfelijke metabole ziekten 19

De biologie van metabole ziekten 19

**BOX** 'Ouders willen vroege diagnose' 28

## 3 Metabool dieet 31

Dieet bij ziekten van de vethuishouding 32

Diëten bij een verstoorde eiwitstofwisseling 34

Diëten bij een verstoorde koolhydraat-  
huishouding: klassieke galactosemie 37

Diëten bij een verstoorde  
vitaminehuishouding 40

**BOX** Dankzij de hielprik is Lotte niet ziek, al heeft ze wel  
een ziekte 44

## 4 Van het lab naar het bed 47

Functionele genetica 47

Translationeel onderzoek en metabole  
ziekten 52

**BOX** Mini-orgaantjes voor onderzoek en behandeling 56

**BOX** Dragerschapsscreening als alternatieve route 59

## 5 Ethische reflectie op een simpel prikje 61

Ethiek rondom hielprikscreening

**BOX** Een andere hielprik voor jongens dan voor  
meisjes? 66

**BOX** 'Er is bijna altijd wel een behandeling denkbaar' 68

Samenvatting en epiloog:  
de hielprik van de toekomst 70

Nadere info 73

Auteurs en redacteuren 74

Illustratieverantwoording 76

## Voorwoord

**R**OZE MUISJES of blauwe muisjes; een meisje of een jongen. We zijn er heel nieuwsgierig naar, maar uiteindelijk maakt het ons vaak niet uit. Als het kindje maar gezond is. Of dat zo is, valt lang niet altijd meteen te zeggen, omdat symptomen van sommige zeldzame aandoeningen bij de geboorte nog niet zichtbaar zijn of herkend worden.

Ook al kunnen we die aandoeningen misschien (nog) niet genezen, we kunnen ze vaak wel behandelen met medicijnen of een speciaal dieet. Hoe eerder we deze aandoeningen ontdekken, hoe groter het verschil voor kinderen. Verschil in hoe ze zich geestelijk en lichamelijk kunnen ontwikkelen, verschil tussen meedoen op school, in hun verdere leven, of belemmerd worden. Verschil zelfs tussen leven of dood. Daarom is de hielprik – of neonatale hielprikscreening – zo belangrijk, meteen in die allereerste week.

Het prikje in de hiel; welke ouder herinnert zich niet het geschrokken huilen van de baby die nietsvermoedend een naald in zijn of haar hiel krijgt geduwd. Voor sommige ouders is het nog best ingrijpend, anderen geeft het juist een veilig gevoel: zekerheid. Mensen reageren er dan ook heel verschillend op. De resultaten zijn altijd spannend, want natuurlijk hoopt elke ouder dat zijn of haar baby gezond is. Zo'n 99 procent van de ouders in Nederland laat hun kind een hielprik afnemen. Dat is heel erg mooi, want elk jaar sporen we weer zón tweehonderd kinderen op met een ernstige, zeldzame aandoening die we kunnen behandelen.

Gelukkig is sinds 2015 de neonatale hielprikscreening ook voor baby's in Caribisch Nederland beschikbaar.

Nu testen we al op negentien aandoeningen, waaronder stofwisselingsziekten en ernstige erfelijke bloedaandoeningen. Daarmee doet Nederland het heel goed, zeker in Europa. In 2022 kunnen we met de hielprik zoeken op 31 aandoeningen! Gewoon met datzelfde ene kleine prikje. Voor baby's is het geen extra belasting, voor ouders wél meer zekerheid. Met de uitbreiding van de screening met twaalf aandoeningen, kunnen we waarschijnlijk per jaar al zo'n twintig tot veertig pasgeborenen met ernstige aandoeningen extra opsporen en behandelen. Dat zijn twintig tot veertig kinderen die door screening meer kans hebben om te kunnen meedoen. Dat is natuurlijk fantastisch, dus waarom niet meteen in 2018 alle twaalf aandoening opnemen, als we techniek in huis hebben?

Twaalf extra aandoeningen toevoegen aan de screening, dat is makkelijker gezegd dan gedaan. Het is een grote operatie. Het vertrouwen in de hielprik is groot, dus zorgvuldigheid is enorm belangrijk. We willen geen kinderen missen, ook geen onnodige onrust zaaien bij ouders, of zorgverleners onnodig inzetten. Daarom willen we gewoon zeker weten dat alles klopt, voor de kinderen en hun ouders. Stap voor stap dus. Bij elke aandoening die we toevoegen doen we vooronderzoek. Daarbij wordt heel scherp gekeken naar de testmethode, de logistiek en de aansluiting op de zorg. Dan besluiten we of we klaar zijn om de aan-



doening aan het hielprikprogramma toe te voegen. Het is echt een go/no-go moment dus. Zijn we nog niet helemaal zeker, dan laten we meer onderzoek doen. Alleen onder strikte voorwaarden voegen we aandoeningen toe aan het screeningsprogramma.

Maar we zijn ook voortvarend daar waar het kan. Zo zijn we begin dit jaar begonnen met een pilot rond SCID, een zeldzame aandoening waarbij er iets mis is met de afweer en het lichaam zich niet kan beschermen tegen virussen of bacteriën. Zo werken we de komende vijf jaar heel hard aan alle aandoeningen die we willen toevoegen. Zorgvuldigheid staat voorop, ook in de toekomst. Want de medische wetenschap ontwikkelt zich

razendsnel. We weten steeds meer, maar als iets medisch of technisch mogelijk is, is het niet altijd meteen vanzelfsprekend dat we het ook doen. Het is ontzettend belangrijk die balans tussen snelheid en zorgvuldigheid te bewaken. Het is steeds weer kijken vanuit de gezondheidswinst voor kinderen. Zo doen we recht aan het vertrouwen van al die ouders die bij hun kinderen de hielprik laten afnemen.

Dit cahier geeft een mooi beeld van historie en de kracht van de hielprik. Een blik op de vele professionals en zorgverleners die hier elke dag weer een bijdrage leveren met hart voor kinderen. Het laat de vraagstukken zien die het programma met zich meebrengt. Bovenal laat het cahier ons nog weer eens het grote belang van de hielprik zien voor de toekomst van onze kinderen.

*Paul Blokhuis*  
Staatssecretaris van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport



**Een Noorse moeder en haar twee kinderen die ‘naar muizenurine roken’ stonden in 1934 aan de basis van de moderne hielprikscreening. Hoe is deze screening vervolgens in het standaardrepertoire van de Nederlandse zuigelingenzorg terecht gekomen?**

# Geschiedenis van de hielprik

■ PROF. DR. FRANCIAN VAN SPRONSEN

■ DRS. EUGÈNIE DEKKERS

*In 1934 bracht een Noorse moeder haar twee kinderen naar de arts en scheikundige Ivar Asbjørn Følling. De kinderen konden niet leren, bijna niet lopen en waren erg moeilijk in hun gedrag. Bovendien roken ze ook nog eens heel erg naar muizenurine. Dat laatste bleek na het nodige onderzoek tegelijk de belangrijkste aanwijzing voor de oorzaak van alle problemen: de kinderen hadden te veel van het aminozuur fenylalanine in hun bloed. Daardoor kregen ze ook te veel van het afbraakproduct van dit aminozuur in hun urine: de stinkende stof 3-fenylpyruvaat. Vanaf dat moment werd de ‘ziekte van Følling’ internationaal bekend als fenylketonurie, naar de Engelse benaming afgekort als PKU.*

## Van PKU-prik naar hielprik

**P**KU is een zogenoemde erfelijke metabole ziekte. Patiënten missen het enzym fenylalanine waarmee normaal gesproken fenylalanine wordt afgebroken, of ze hebben een onwerkzame versie van dat enzym. Doordat fenylalanine zich vervolgens niet alleen in het bloed, maar ook in de hersenen ophoopt, raken zenuwcellen beschadigd.

PKU is een recessief-erfelijke stoornis. Wanneer beide ouders toevallig drager zijn van het ‘PKU-gen’ – zonder daar zelf last van te hebben – heeft een kind een kans van een kwart om de ziekte te krijgen. Na de ontdekking van de kwaal werd ook

al snel een behandeling bedacht. Een Duitse en een Canadese arts beredeneerden dat een dieet met weinig of geen fenylalanine een kind kon veranderen van sloom en op de lange duur geestelijk beperkt, tot een patiëntje dat weliswaar ernstig achter bleef lopen in de ontwikkeling, maar wel beter kon functioneren. In plaats van een duur medicijn was de behandeling van PKU dus een simpel dieet waarin gewoon weinig fenylalanine mocht zitten.

Met de ontdekking van PKU bleek het ook mogelijk om bij pasgeborenen vast te stellen of die toevallig ook al te veel fenylalanine in hun bloed

In 1963 ontwikkelde de Amerikaanse kinderarts Robert Guthrie de eerste 'hielprik'.



hadden. Als dat kind inderdaad PKU bleek te hebben, kon direct gestart worden met behandelen. Door snelle behandeling konden kinderen later, ondanks hun PKU, naar een normale school en gewoon opgroeien, zij het met een streng dieet.

Het zoeken naar een ziekte die zich nog niet uit in zichtbare of voelbare verschijnselen wordt screening genoemd. In eerste instantie werd het PKU-onderzoek alleen uitgevoerd bij pasgeboren broertjes of zusjes van bekende patiëntjes. Dat veranderde toen de Amerikaanse kinderarts Robert Guthrie in 1963 de eerste versie van zijn 'Guthrie-test' ontwikkelde, bij ons later bekend geworden als de hielprik. Aan de hand van een eenvoudig druppeltje bloed op een filtreerpapier-tje kon hij een chemische analyse laten doen om te zien of er te veel fenylalanine in het bloed zat. Die laagdrempelige test maakte het mogelijk om veel meer pasgeborenen te screenen dan alleen de

broertjes of zusjes van patiëntjes. En het mooie was: op deze manier kon niet alleen PKU gevonden ofwel gediagnostiseerd worden, maar konden later nog veel meer andere aandoeningen worden gescreend.

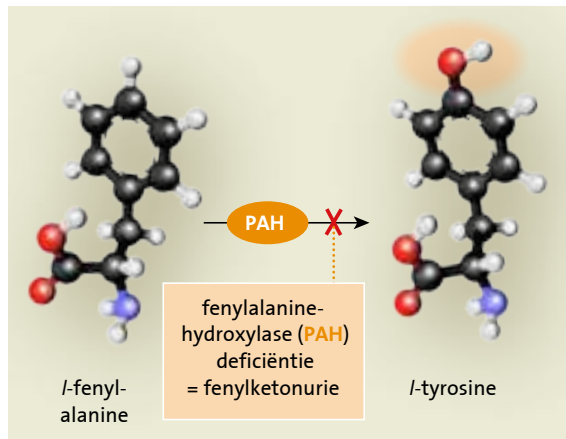
### **Eerste Nederlandse hielprik**

Enkele jaren na de ontwikkeling van de 'Guthrie-test', werd de hielprik ook in Nederland ingevoerd, als eerste in Noord-Nederland. Tussen 1969 en 1974 werden slechts twee kinderen met PKU gevonden. Dat was duidelijk minder dan verwacht. Het had dan ook niet veel gescheeld of een verdere implementatie van de hielprik was op dat moment gestopt. In 1974 werd evenwel de knoop doorgehakt, en werd in heel Nederland via de neonatale hielprik op PKU gescreend. Sommigen hebben het ook nog steeds over de 'PKU-prik'.

Het werd snel duidelijk dat de hielprik niet alleen goed was voor de patiëntjes die nu tijdig



Patiënten met fenylketonurie missen het enzym dat het aminozuur fenylalanine omzet.



werden gevonden, maar dat het bovendien een zeer kosteneffectieve maatregel was: de kosten van het screenen en het behandelen van een kind met PKU waren minder hoog dan die voor het diagnosticeren en behandelen van een daadwerkelijk ziek kind met PKU. Dit waren immers in de meeste gevallen ernstig gehandicapte kinderen die opgenomen moesten worden in een gespecialiseerde (dure) instelling voor 'zwakzinnigen'.

Samen met de Brit James Wilson, stond de Zweedse klinisch chemicus Gunner Jungner aan de basis van de criteria voor zinvolle screening.



Na het succes van de 'PKU-prik' werd de screening in 1981 en in 2000 uitgebreid met een tweetal ziekten: congenitale hypothyreoïdie (CHT) en het adrenogenaalsyndroom (AGS). Beide zijn geen metabole ziekten. CHT veroorzaakt een tekort aan schildklierhormoon, bij AGS maakt de bijnier testosteron aan, waardoor met name meisjes ernstig ziek kunnen worden.

Toenmalig staatssecretaris Clémence Ross-van Dorp vroeg in 2003 aan de Gezondheidsraad of de hielprik verder uitgebreid kon worden en zo ja, voor welke ziekten dat dan zinvol zou zijn. Het advies dat de Gezondheidsraad in augustus 2005 aan de staatssecretaris overbracht vertaalde zich al in december van dat jaar in het besluit dat er op meer ziekten getest zou gaan worden. De grote sprong voorwaarts werd gemaakt door de inzet van de massaspectrometer: een apparaat dat in één druppel bloed een grote hoeveelheid individuele stoffen kan herkennen, en daarmee ook een grote hoeveelheid potentiële aandoeningen.

Het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (RIVM-CvB) organiseerde, samen met alle betrokken partijen, dat er per 1 januari 2007 naast de PKU op 13 metabole ziekten kon worden gescreend en er naast de zogenoemde endocrinologische (hormoon)ziekten CHT en AGS ook op sikkcelziekte (SCZ) kon worden gescreend. In 2011 werd daar taaislijmziekte (Cystic Fibrosis, CF) aan toegevoegd.

### Zinvolle screening

In 1968 beschreven James M.G. Wilson, een hoge ambtenaar bij het Britse ministerie voor Volksgezondheid, en Gunner Jungner, klinisch chemicus in een Zweeds ziekenhuis, de inmiddels beroemde 'Wilson en Jungner-criteria voor zinvolle screening'. In hun rapport voor de Wereld Gezondheidsorganisatie, WHO, staan tien basisvoorwaarden beschreven waaraan screening moet voldoen om zinvol te zijn. Anders gezegd, als een

ziekte niet aan die criteria voldoet, moet die ziekte niet in aanmerking komen om ervoor te screenen.

Over de uitbreiding van de hielprik met sikkelcelziekte zou je kunnen discussiëren op grond van de originele 'Wilson-criteria'. De eerste twee criteria zeggen immers dat je alleen zou moeten screenen op een aandoening waar iemand echt ziek van wordt, en waar je de betreffende persoon ook goed tegen kunt behandelen. In het geval van de sikkelcelziekte zal je vanwege de te gebruiken testmethode niet alleen kinderen vinden die ziek worden, maar ook kinderen die slechts drager zijn en er nooit last van zullen krijgen. Die dragers zijn dus als het ware 'bijvangst' van de zoektocht naar kinderen die echt ziek zullen worden. Omdat

informatie over dat dragerschap de ouders kan voorbereiden op mogelijke risico's voor volgende kinderen, is besloten deze informatie wel terug te koppelen aan de ouders.

Voor de screening op taaislijmziekte (CF) geldt dat bij de behandeling van deze ziekte succes niet is gegarandeerd; in sommige gevallen kun je alleen de symptomen verlichten. Toch is op grond van die verlichting ook CF wél in de hielprik terechtgekomen.

### **Kinderziekten**

Ook de hielprik zelf heeft de nodige kinderziekten ondervonden. Vlak na de uitbreiding in 2007 bleek dat een heleboel pasgeborenen werden verwezen in verband met het vermoeden van de metabole

## **Criteria van Wilson en Jungner voor verantwoorde screening (WHO, 1968)**

1. De op te sporen ziekte moet een belangrijk gezondheidsprobleem zijn.
  2. Er moet een algemeen aanvaarde behandelingsmethode voor de ziekte zijn.
  3. Er moeten voldoende voorzieningen voorhanden zijn voor diagnose en behandeling.
  4. Er moet een herkenbaar latent of vroeg symptomatisch stadium van de ziekte zijn.
  5. Er moet een betrouwbare opsporingsmethode bestaan.
  6. De opsporingsmethode moet aanvaardbaar zijn voor de bevolking.
  7. Het natuurlijke verloop van de op te sporen ziekte moet bekend zijn.
  8. Er moet overeenstemming bestaan over de vraag wie behandeld moet worden.
  9. De kosten van opsporing, diagnostiek en behandeling moeten in een acceptabele verhouding staan tot de kosten van de gezondheidszorg als geheel.
  10. Het proces van opsporing moet een continu proces zijn en niet een eenmalig project.
- In 2008 is door de WHO een lijst met aanvullende criteria opgesteld.**
1. Het screeningsprogramma moet inspelen op een erkende behoefte.
  2. Het doel van de screening moet bij aanvang zijn vastgesteld.
  3. De doelgroep van de screening moet zijn vastgesteld.
  4. De effectiviteit van het screeningsprogramma moet wetenschappelijk bewezen zijn.
  5. Het programma moet een samenhangend geheel zijn van opleiding, scholing, testpraktijk, zorg en programmamanagement.
  6. De kwaliteit van het programma moet geborgd zijn om de potentiële risico's van screening te minimaliseren.
  7. Het programma moet garanties bieden voor geïnformeerde keuze en de privacy en de autonomie van het individu respecteren.
  8. De toegankelijkheid van de screening moet gewaarborgd zijn voor de hele doelgroep.
  9. Het programma moet vanaf het begin geëvalueerd worden.
  10. De voordelen van de screening moeten opwegen tegen de mogelijke nadelen van de screening.



**Taaitslijmziekte, of cystische fibrose, kan onder andere voor problemen zorgen in de longen van patiënten.**

ziekte galactosemie. Bij nader onderzoek bleken ze dat helemaal niet te hebben. Bij de ziekte tyrosinemie bleek dat er enerzijds kinderen werden gevonden die de ziekte toch niet bleken te hebben (de fout-positieven) terwijl andere kinderen onterecht gezond werden verklaard (de fout-negatieven).

Voor beide ziekten zijn de methoden inmiddels aangepast en verbeterd. Bij een derde 'probleemgeval', de ziekte homocystinurie, bleek dat er geen goede diagnostische methode voor de in Nederland voorkomende mutatie voorhanden was, en werd uiteindelijk besloten de ziekte weer uit het pakket te halen.

Sinds de eerste hielprik hebben veel kinderen in Nederland een betere toekomst gekregen. Door nieuwe ontwikkelingen, onder andere in de diagnostiek van metabole ziekten, heeft de minister in 2015 opnieuw aan de Gezondheidsraad gevraagd of de hielprik nog verder moest worden uitgebreid. Het advies van de raad was om het pakket van zeventien ziektebeelden met nog eens veertien uit te breiden. Tot nu toe heeft dat advies geresulteerd in de daadwerkelijke uitbreiding met twee aandoeningen per 1 januari 2017, te weten alfa-thalassemie en bèta-thalassemie, die voorheen alleen als 'bijvangst' van de screening op sikkelcelziekte werden gevonden. Eind 2017 heeft de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport die belast is met screeningsprogramma's, Paul Blokhuys, besloten dat het advies van de Gezondheidsraad ook verder zal worden gevolgd, en dat er nog eens twaalf ziekten in de hielprikscreening zullen worden opgenomen.

# Mijlpalen 40 jaar Hielprikscreening in Nederland

PKU

PKU CH



PKU CH AGS

1 1964 - 1974



Dr. Robert Guthrie ontwikkelt een bacteriële remmingstest, dit blijkt een betrouwbare meetmethode.



Eerste draaiboek, hielprikkaartje en voorlichtingsbrochure



Uitslag per post



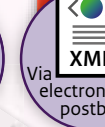
Uitslag per fax



Uitslag per e-mail



Uitslag via modem



Via elektronische postbus

2 1975 - 1981



Start van de hielprikscreening in Nederland



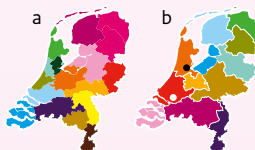
Draaiboek en folder

Hielprikkaartje met nummer

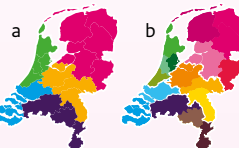
LBC-PKU



a. In 1974 zijn er 16 PKU labs.  
b. Elke provincie heeft een eigen entadministratie en ook Rotterdam en Amsterdam (tot 2008).



3 1981 - 1995



a. In 1981 zijn er 5 CH labs.  
b. De 16 PKU labs zijn verdeeld over 5 regio's.

Hielprikkaartje met barcode-sticker



Uitslag per e-mail



Uitslag via modem

Voorlichtingsfolder over het uitvoeren van de hielprik



LAC-CH  
LBC-CH

In 1986 zijn er 5 regio's met gescheiden PKU en CH labs.



4 1995 - 2002



Pipetteren microtiterplaat



Draaiboek en voorlichtingsbrochures

Hielprikkaartje met barcode



Ponsapparaat

In 1995 zijn er 5 regio's met gecombineerde PKU en CH labs.



Bron: Veertig jaar Hielprik-screening in Nederland, J. Gerard Loeber, met medewerking van Carla G. van El, 2014 Prelum uitgevers, Houten; RIVM, Bilthoven; VUmc, Amsterdam.

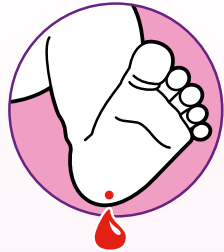
SCZ  
 PKU CH AGS MZ  
 1X



SCZ CF  
 PKU CH AGS MZ  
 13X

SCZ CF SCID LSD ?  
 PKU CH AGS MZ ?  
 13X

5 2002 - 2006



De laatste jaren van de 'Jenner'



De immunoanalyser



Voorbeelden van voorlichtingsmateriaal



Microtiterplaat wordt uitgelezen via colorimeter.

6 2003 - 2007



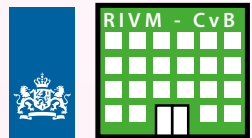
De tandemmassaspectrometer



De samenstelling van de bevolking verandert.



Overleg en oprichting van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek



LBNS



HPLC opstelling voor SCZ

7 2007 - 2011



De nieuwe hieprikker

Voorlichtingsfolder



Hieprikkartje met 6 rondjes en barcode op twee helften

Immunochemie apparaat



PNHS  
 ANHS-SIKK  
 ANHS-EZ  
 ANS-MZ  
 ANHS-CF

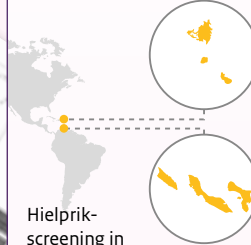


Voor het laatst een gedrukt draiboek

8 2011 - 2014



Draiboek en E-learning voor screeners via [www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)



Hieprikscreening in Caribisch Nederland

Voorlichtingsfolder voor de ouders



In 2014: van RCP naar DVP

Gezondheidsraadcommissie geïnstalleerd om advies uit te brengen over mogelijke uitbreiding.



Dr. J. Gerard Loeber

## In de planning

Eind 2019 CPT1, MMA en PA  
 Eind 2020 MPS I en GALK.  
 Eind 2021 CACT, CPT2, BKT, OCTN2, SCID en X-ALD  
 Eind 2022 GAMT

## Afkortingen

**BKT**  
 ketothiolase deficiëntie (Methyl-acetoacetyl-CoA thiolase deficiëntie)

**CPT1**  
 carnitine palmitoyl transferase type 1 deficiëntie

**CPT2**  
 carnitine palmitoyl transferase type 2 deficiëntie

**CACT**  
 carnitine acylcarnitine translocase deficiëntie

**GALK**  
 galactokinase deficiëntie

**GAMT**  
 guanidinoacetaat methyltransferase deficiëntie

**MMA**  
 methylmalon acidemie

**MPS I**  
 mucopolysaccharidosis type 1

**OCTN2**  
 organische cation transporter 2 deficiëntie

**PA**  
 propion acidemie

**SCID**  
 severe combined immune deficiency

**X-ALD**  
 X-gebonden adrenoleukodystrofie

## De hielprik nu

**H**ET BLOED van meer dan 99% van de pasgeborenen kinderen in Nederland wordt nu gescreend op negentien aangeboren aandoeningen. Ze zijn niet te genezen maar wel te behandelen met bijvoorbeeld medicijnen of een dieet. Bij de screening op sikkelcelziekte kan ook dragerschap op de ziekte worden gevonden. Ouders kunnen er evenwel voor kiezen die informatie over dragerschap niet te willen ontvangen. Behalve in Nederland is per 2015 ook gestart met de hielprik op de 'BES-eilanden' Bonaire, St. Eustatius en Saba.

### Hoe werkt de hielprik?

In de volgende figuur wordt de hele procedure rond de hielprik samengevat. Al bij het eerste consult (1) bij de verloskundige krijgt een zwangere de folder 'Zwanger!'. Daarin wordt ook de neonatale hielprikscreening kort beschreven. Tijdens

Ook op de Antillen wordt sinds 2015 via de hielprik gescreend op metabole en andere ziekten.



het consult (2) bij een zwangerschap van 36 tot 42 weken licht de verloskundig hulpverlener de zwangere verder voor over de hielprik. Dit is een vereiste volgens de procedure *informed consent*; er mag in Nederland geen medisch onderzoek worden uitgevoerd zonder dat de betrokkenen daar helder en begrijpelijk over zijn geïnformeerd. Vervolgens reikt de verloskundig zorgverlener de folder 'Screeningen bij pasgeborenen' uit. Voor de zekerheid wordt die folder ook bij de geboorteaangifte in het gemeentehuis meegegeven.

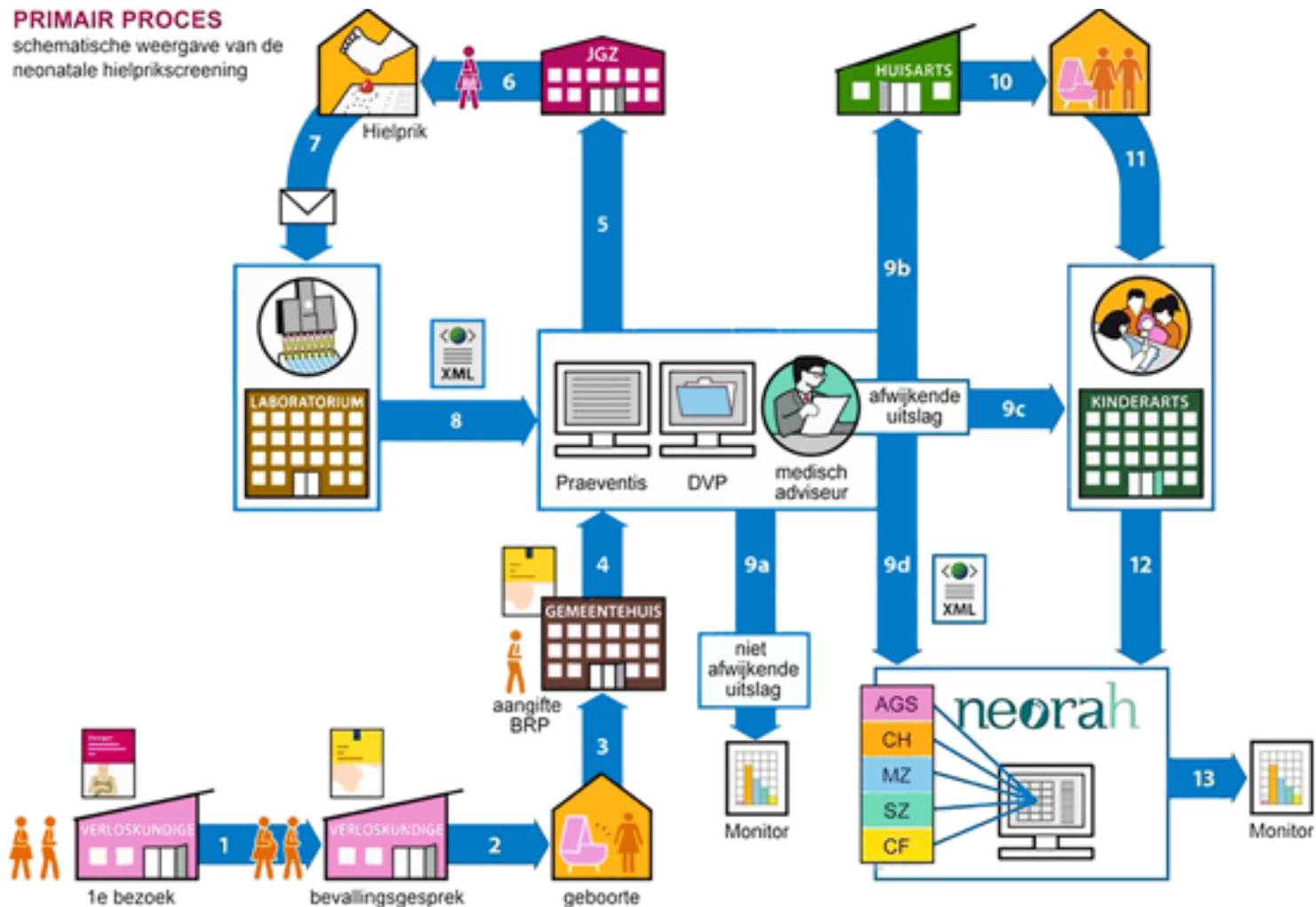
Kort na de geboorte (3) wordt de eigenlijke hielprik (6) uitgevoerd. Dit kan thuis of in het ziekenhuis, wanneer de pasgeborene daar nog is opgenomen. Een screener van de Jeugdgezondheidszorg (JGZ) of de verloskundige neemt zes druppels bloed af uit een kleine prikgaatje in de hiel van de baby. Deze worden opgevangen op filterpapier op een speciale 'hielprikkaart'. De timing is hierbij cruciaal. De hielprik moet 'zo spoedig mogelijk na 72 uur na de geboorte' worden afgenomen. Wanneer de hielprik wordt gecombineerd met de gehoorscreening, dan gebeurt dit 'zo spoedig mogelijk na 96 uur'. Deze timing is zo belangrijk omdat de ziekten waarop wordt gescreend al kort na de geboorte ernstige problemen kunnen geven. De hielprik moet in het uiterste geval binnen één week na de geboorte worden uitgevoerd.

De screener stuurt de ingevulde hielprikkaart (7) naar het screeningslaboratorium, dat het bloed onderzoekt en de uitslag rapporteert aan de Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, RIVM-DVP.

Voor de hielprik geldt: geen bericht is goed bericht (7a). Een enkele keer kan het bloed niet geanalyseerd worden, bijvoorbeeld wanneer er onvoldoende bloed op de hielprikkaart is gekomen. De hielprik wordt dan met spoed herhaald: uiterlijk binnen één werkdag en bij voorkeur direct nadat het RIVM-DVP het verzoek daartoe heeft

## PRIMAIR PROCES

schematische weergave van de neonatale hieprikscreening



gedaan aan degene die de hiepriek uitvoert.

Ook bij een zogeheten 'niet-conclusieve uitslag' (een niet te interpreteren uitslag) moet een tweede hiepriek worden gedaan. Ook die moet zo spoedig mogelijk worden afgenomen. Na een 'niet-conclusieve' eerste hiepriek, krijgen de ouders over de tweede hiepriek wél altijd binnen vier weken een bericht, dus ook bij goed bericht.

In het geval van een afwijkende uitslag (9) passend bij een metabole ziekte, heeft de medisch

adviseur van het RIVM-DVP eerst overleg met de gespecialiseerde metabole kinderarts om een verwijzing naar een universitair medisch centrum voor te bereiden. Vervolgens informeert de medisch adviseur zo snel mogelijk de huisarts en verstrekt persoonsgegevens van het kind. De huisarts bezoekt het kind zo snel mogelijk thuis voor een beoordeling. Ook geeft de huisarts de ouders voorlichting over de consequenties van de uitslag. De huisarts verwijst het kind tijdig naar de (gespe-

Bron: RIVM, Centrum voor  
Bevolkingsonderzoek

Neonatale Hielprikscreening	Cijfer (bron: monitor 2016)
Ziektelast (incidentie)	Circa 185 kinderen per jaar
Omvang doelgroep	174.085
Aantal screentests	172.754
Deelnamegraad	99,2%
Aantal en percentage doorverwijzingen	Totaal 647 (0,37%) 27 (0,02%) AGS, 357 (0,21%) CH, 158 (0,09%) MZ, 60 (0,04%) SCZ, 45 (0,03%) CF
Detectiecijfer per aandoening (per 1000 gescreend) Monitor 2016	Totaal 1,035 0,046 AGS, 0,411 CH, 0,278 MZ, 0,127 SCZ, 0,168 CF
Positief voorspellende waarde van een afwijkende uitslag Monitor 2016	Totaal 33% 33% AGS, 22% CH, 30% MZ, 96% SCZ, 67% CF
Fout-positieven (per 1000 gescreend) Monitor 2016	2,2 (n=375)
Fout-negatieve screeningen (per 1000 gescreend) Monitor 2016*	0,023 (n=4)
Gemiste patiënten (per 1000 gescreend) Monitor 2016**	0% (n=0)
Tijdigheid 1e hielprik (% levendgeborenen bij wie <168 uur na de geboorte de 1e hielprik is afgenomen)	98,7%

\* Aantal kinderen met een ziekte van de neonatale hielprikscreening die niet via de screening zijn opgespoord maar wel hebben deelgenomen aan de screening.

\*\* Aantal kinderen met een ziekte van de neonatale hielprikscreening dat niet via de screening is opgespoord, waarbij er iets is misgegaan in het proces en wat niet toe te schrijven is aan de test.

Ziektelast (incidentie): aantal nieuw gediagnosticeerde gevallen per jaar

Deelnamegraad: het percentage van de uitgenodigde mensen dat daadwerkelijk een screeningsonderzoek laat doen.

Percentage doorverwijzingen: het percentage gescreende mensen dat een doorverwijzing naar het ziekenhuis krijgt voor vervolgonderzoek.

Detectiecijfer: het aantal gevonden afwijkingen, uitgedrukt per aantal gescreenden. Dit is een maat voor de kans dat er een relevante afwijking opgespoord wordt.

Positief voorspellende waarde doorverwijzing: de kans dat er daadwerkelijk een (klinisch relevante) afwijking gevonden wordt na een doorverwijzing naar het ziekenhuis.

Fout-positieven: het aantal mensen dat een doorverwijzing naar het ziekenhuis krijgt (uitgedrukt per aantal gescreenden), maar bij wie geen (klinisch relevante) afwijking gevonden wordt. Met andere woorden: de kans dat iemand onnodig naar het ziekenhuis wordt doorgestuurd.

Fout-negatieven: het aantal mensen bij wie er na een negatieve screening toch een

relevante afwijking gevonden wordt (na klinische diagnose).

In tabel hiernaast staat een overzicht van alle met de hielprikscreening opgespoorde kinderen in de periode 2007-2016.



AGS: Adrenogenitaal-syndroom  
 CH: Congenitale hypothyreoïdie  
 MZ: Metabole ziekten  
 SCZ: Sikkkelcelziekte  
 CF: Taaislijmziekte

Bron: Informatie uit de TNO-monitor jaarrapporten evaluatie over de neonatale hielprikscreening bij kinderen geboren in de jaren 2007-2016.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
AGS	11	8	10	7	8	8	8	6	3	8
CH	57	90	65	95	80	69	72	78	78	71
MZ	70	97	87	61	71	51	47	60	50	48
SCZ	41	30	30	41	39	34	35	34	25	22
CF					22	27	21	15	21	29
Totaal	179	225	192	204	217	189	183	193	177	178

cialiseerde) kinderarts. De (gespecialiseerde) kinderarts start zo spoedig mogelijk de diagnostiek en eventuele behandeling. De kinderarts registreert de diagnose van het kind in een landelijke database (13) met diagnose-informatie, die wordt gebruikt voor de landelijke monitoring van het programma.

Na uitvoering van de hielprik wordt het overgebleven bloed nog een jaar bewaard voor kwaliteitsborging. Zolang de ouders geen bezwaar hebben aangetekend tegen het bewaren van het restant hielprikbloed voor (anoniem) wetenschappelijk onderzoek, worden de hielprikkaarten na dat jaar nog een periode van vier jaar bewaard bij het referentielaboratorium voor eventuele aanvullende diagnostiek en wetenschappelijk onderzoek. Op dit moment worden er jaarlijks circa 175

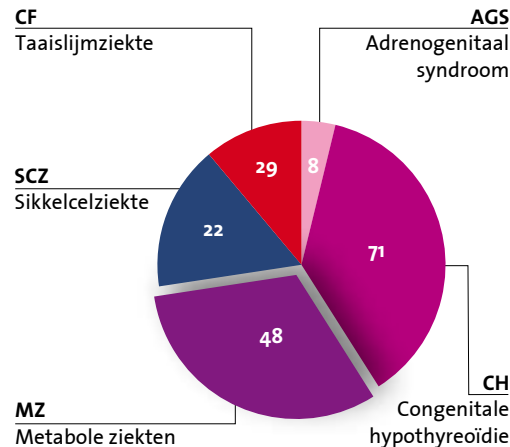
duizend hielprikken uitgevoerd, waarvan een zesde deel in het ziekenhuis. De deelname aan de hielprikscreening is al jaren stabiel en was in 2016 99,2%. In de tabel hiernaast staan de kengetallen van de neonatale hielprikscreening (NHS) uit 2016.

### Voordelen, nadelen en nevenbevindingen

De neonatale hielprikscreening spoort zeldzame, maar ernstige aandoeningen op. Deze aandoeningen zijn niet te genezen, maar mits op tijd opgespoord, zijn ze wel te behandelen. Hiermee wordt schade aan de gezondheid van het kind voorkomen of beperkt en veel gezondheidswinst geboekt. Een bijkomend voordeel is dat een langdurig, belastend diagnostisch traject voorkomen wordt.

Aan de andere kant worden ouders 'al direct op de roze wolk' geconfronteerd met informatie over een mogelijke ernstige zeldzame aandoening van hun kind. Bovendien moet in het geval van een verdenking op een aandoening het kind meestal snel worden gezien door een kinderarts. Dit veroorzaakt onrust in het gezin. Zeker wanneer er sprake is van een fout-positieve uitslag – op dit moment bij iets meer dan twee op de duizend gescreende kinderen – waarbij uiteindelijk blijkt dat er niets aan de hand is met het kind, is dat een vervelende, want achteraf onterechte belasting. Daarnaast zijn er ook enkele fout-negatieve uitslagen, al zijn dat er met bijna drie op de miljoen screeningen niet veel. In die zeldzame gevallen denken de ouders

In aantallen gedetecteerde patiënten vormen de metabole ziekten weliswaar een minderheid van de hielprikresultaten. Tegelijk zitten in die 48 patiënten uit 2016 in totaal negen verschillende aandoeningen!





Ook in Japan is de hielprik een vast onderdeel van de gezondheidszorg.

---

De totale screening kost slechts 18 miljoen per jaar

dat er niets aan de hand is, maar worden ze op een later moment toch geconfronteerd met een – mogelijk ernstig – ziek kind.

Bij de screening op sikkelcelziekte worden ook dragers geïdentificeerd. Dit kan als een belasting worden gezien: je hebt immers ‘iets in de genen’, waar je verder niets aan kunt doen. Het kan ook betekenen dat ouders bij volgende zwangerschappen voor keuzes worden gesteld die ze misschien liever niet hadden gehad, zoals genetische diagnostiek en de keus om een zwangerschap al dan niet af te breken. Tegelijk kan aangetoond dragerschap van een genetische aandoening ook een duidelijk voordeel bieden. Met deze kennis kunnen toekomstige ziekten worden voorkomen.

### Screening en het recht

Aanstaande ouders en hun partners hebben enerzijds recht op informatie en moeten anderzijds toestemming geven als zij mee willen doen aan een screening. Meedoen aan een screening betekent ook dat hierover gegevens worden geregistreerd. Waarom is dat nodig? Hoe komen de gegevens in een registratiesysteem? Wat gebeurt er met de

gegevens en hoe wordt de privacy beschermd? Al die juridische informatie over de screeningen is te vinden op een aparte webpagina van het RIVM: [www.rivm.nl/onderwerpen/B/Bevolkingsonderzoeken\\_\\_en\\_\\_screeningen](http://www.rivm.nl/onderwerpen/B/Bevolkingsonderzoeken__en__screeningen).

### Kosten

De uitvoering van de hielprik wordt per 1 januari 2015 gefinancierd uit de Rijksbegroting. Met een hielpriksetje van ruim drie euro, ruim 175 duizend hielprikken, ruim twintig euro voor de JGZ-organisatie die de prik uitvoert, de analysekosten van vijftig euro per kaart, en de organisatie en regie van het RIVM à ruim vijf miljoen euro, kost de totale hielprikscreening nu ruim 18 miljoen euro per jaar. Verwijzingen voor diagnostiek en behandeling van opgespoorde patiëntjes vallen onder de kosten van reguliere zorg.

Tussen landen en soms tussen delen van landen zijn er grote verschillen in de inhoud van de neonatale hielprikscreeningsprogramma's. Nederland behoort, met het huidige pakket aangevuld met gehoorscreening, in Europa tot de landen met het grootste aantal aandoeningen waarop wordt gescreend, samen met Duitsland, Oostenrijk en Spanje.

In Noord-Amerika, het grootste deel van Europa, delen van Latijns-Amerika, Japan, Australië en Nieuw Zeeland vormt neonatale screening een onderdeel van de reguliere gezondheidsvoorzieningen. Het aantal gescreende ziektebeelden loopt uiteen van twee tot meer dan veertig.

In de rest van Europa, Latijns-Amerika, het Midden-Oosten, Noord-Afrika en sommige landen van Azië wordt ook gewerkt aan voorzieningen voor hielprikscreening. Het gaat vermoedelijk nog wel enige tijd duren voordat dit zover is. In het grootste deel van Afrika gebeurt nog vrijwel niets wat betreft neonatale screening; daar is op korte termijn ook weinig actie te verwachten.

# Hoe komt een nieuwe ziekte in het pakket van de hielprik

**D**E WEGEN van nieuwe ziekten naar de hielprik kunnen verschillen. Op hoofdlijnen vraagt de Minister van Volksgezondheid om advies aan de Gezondheidsraad (GR). De GR brengt haar advies uit aan de Minister, waarna de Minister een standpunt bepaalt. Vervolgens geeft hij het Centrum voor Bevolkingsonderzoek, (RIVM-CvB) opdracht voor het implementeren van de betreffende aandoeningen in het hielprikpakket.

Voor het advies uit 2015 heeft de GR-commissie op een aantal manieren in kaart gebracht welke metabole ziekten kandidaat zijn voor opname in het neonatale screeningsprogramma. Dit is gedaan op basis van een analyse op welke ziekten in andere landen wordt gescreend. Verder heeft de commissie onderzocht voor welke ziekten de afgelopen jaren betere hielpriktests of behandelmogelijkheden beschikbaar zijn gekomen. Als derde zijn betrokken artsen en onderzoekers geconsulteerd over kansrijke kandidaatziekten.

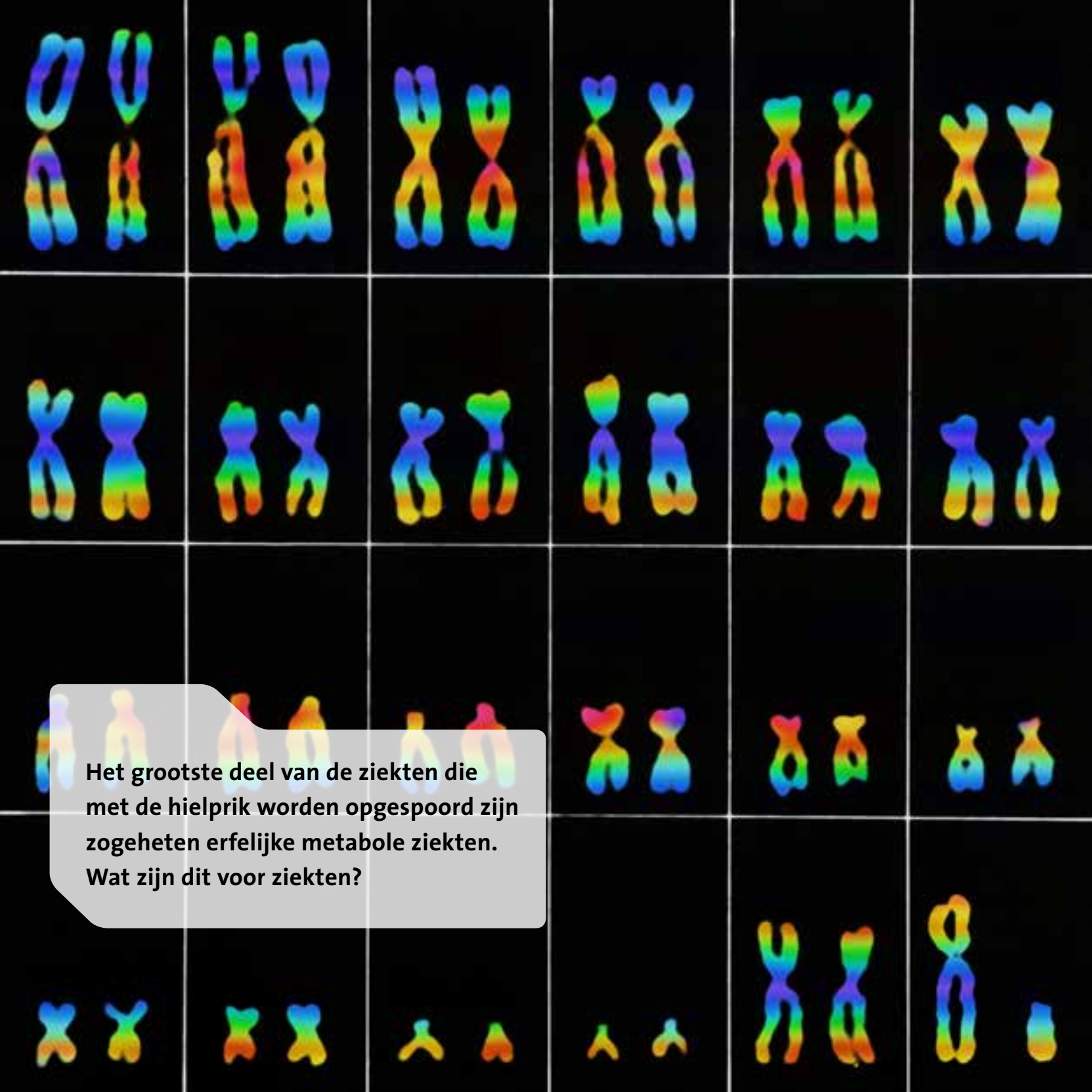
De GR-commissie hanteert verschillende criteria voor opname van ziekten in het neonatale screeningsprogramma. Er bestaan veel metabole ziekten, die stuk voor stuk (zeer) zeldzaam zijn. Hierdoor is het in de praktijk vaak niet mogelijk om voldoende patiënten te vinden voor degelijke, gerandomiseerde studies – toch de gouden standaard in effectiviteitsonderzoek – om de kwaliteit van een mogelijke behandeling vast te stellen. Bovendien is er dikwijls sprake van zogeheten fenotypische variabiliteit. Een ziekte heeft dan verschillende uitingsvormen, wat het onderzoek



verder compliceert. Grondslag voor de beoordeling door de commissie vormen daarom meestal zogeheten case studies en case series van individuele patiënten. Bij gebrek aan gegevens kan het ook zijn dat een aandoening zich niet in een van de categorieën laat indelen. Dergelijke aandoeningen zijn in dit advies buiten beschouwing gelaten.

Bij een complexe of relatief dure kandidaatziekte vraagt de Minister soms om eerst een pilot onderzoek te starten. Dit is bijvoorbeeld het geval voor de aandoening *severe combined immunodeficiency syndrome* (SCID), ook wel *Boy in the bubble*-syndroom genoemd. Dit is de verzamelnaam voor een groep erfelijke aangeboren afwijkingen van het immuunsysteem. In 2018 zal er gestart worden met een pilot screening op SCID in de regio's Zuid-Holland, Gelderland, en Utrecht.

Drs. Eugène Dekkers



Het grootste deel van de ziekten die met de hielpruk worden opgespoord zijn zogeheten erfelijke metabole ziekten. Wat zijn dit voor ziekten?

# Erfelijke metabole ziekten

■ PROF. DR. FRITS WIJBURG

■ DR. GEPKE VISSER

*Metabole ziekten kunnen in de loop van het leven ontstaan als gevolg van slechte voedingsgewoontes, zoals vitaminegebrek, diabetes type 2 of het metabool syndroom. Vaak echter zijn ze erfelijk en dus al bij de geboorte aanwezig. Erfelijke metabole ziekten, ook wel stofwisselingsziekten genoemd, werden lange tijd beschouwd als erg zeldzame, onbehandelbare en vaak dodelijke aandoeningen waarvan de oorzaak onbekend was. Tegenwoordig begrijpen we steeds beter hoe de erfelijkheid en de biochemische processen de basis vormen van de stofwisseling in de cellen van het lichaam en hoe kleine defecten hierin ernstige ziekten tot gevolg kunnen hebben. Deze kennis heeft geleid tot een grote toename van het aantal metabole ziekten dat nu wordt herkend. In 1907 werden de eerste vier metabole ziekten beschreven en op dit moment zijn al meer dan 800 verschillende ziekten bekend en het aantal stijgt nog steeds.*

## De biologie van metabole ziekten

**V**OR HET omzetten in de cellen van ons lichaam van een bepaalde stof in een andere stof (metabolisme of stofwisseling) gebruikt de cel enzymen. Enzymen zijn speciale eiwitten, door de cel zelf gemaakt, elk met een eigen functie. Als een van de enzymen niet goed werkt of er zelfs helemaal niet is, ontstaat een metabole ziekte. Stel, een enzym is betrokken bij het omzetten van stof A in stof B. Als dit enzym niet goed werkt, dan ontstaat er een tekort van stof B en een teveel van stof A. Dit kan verschil-

lende gezondheidsproblemen veroorzaken. Het tekort aan stof B kan voor de cellen, en daarmee het lichaam, een probleem zijn, maar ook de ophoping van stof A kan soms leiden tot een vergiftiging van de cellen. Het soort gezondheidsproblemen en de ernst van de problemen hangt af van de functie van het enzym in ons lichaam.

### Symptomen

Metabole ziekten vormen een heterogene groep van aandoeningen (ziekten) die met verschillende symp-

---

## Slechts een klein deel van de metabole ziekten zit in de hielprik

tomen gepaard kunnen gaan. Vrijwel elk symptoom, op elke leeftijd ontstaan, kan een uiting zijn van een metabole ziekte. Omdat de aandoeningen meestal erg zeldzaam zijn, worden de symptomen vaak niet snel herkend. Dat kan leiden tot een lange zoektocht voordat de diagnose eindelijk wordt gesteld.

Voor veel metabole ziekten bestaat helaas nog geen behandeling, maar als er wel een behandeling is, dan geldt eigenlijk altijd dat hoe eerder de behandeling wordt gestart hoe beter het effect is. Zoals in het voorgaande hoofdstuk is beschreven werd daarom in 1974 in Nederland gestart met de hielprikscreening op de metabole ziekte fenylketonurie (PKU). In 2007 is de hielprikscreening uitgebreid met nog 13 andere metabole ziekten en in 2015 heeft de minister van VWS nogmaals 11 metabole plus één niet-metabole aandoening goedgekeurd voor opname in het hielprikscreeningsprogramma. Voor al deze ziekten bestaat dus een behandeling, waarbij een vroege start van behandeling de prognose sterk verbetert.

Op dit moment wordt nog maar een heel klein deel van alle metabole ziekten via hielprikscreening opgespoord. Voor het grootste deel van de aandoeningen blijft herkenning van de verschijnselen en klachten dus de enige manier om de diagnose te kunnen stellen. Veel metabole ziekten gaan gepaard met beschadiging van de hersenen en het ruggenmerg (het centrale zenuwstelsel) wat vaak ingrijpende gevolgen heeft voor zowel de lichamelijke als de geestelijke ontwikkeling. Symptomen als epilepsie, verstandelijke beperking, autisme, dementie en spasticiteit kunnen dan ook allemaal een uiting zijn van een van de vele honderden metabole ziekten.

### Erfelijkheid

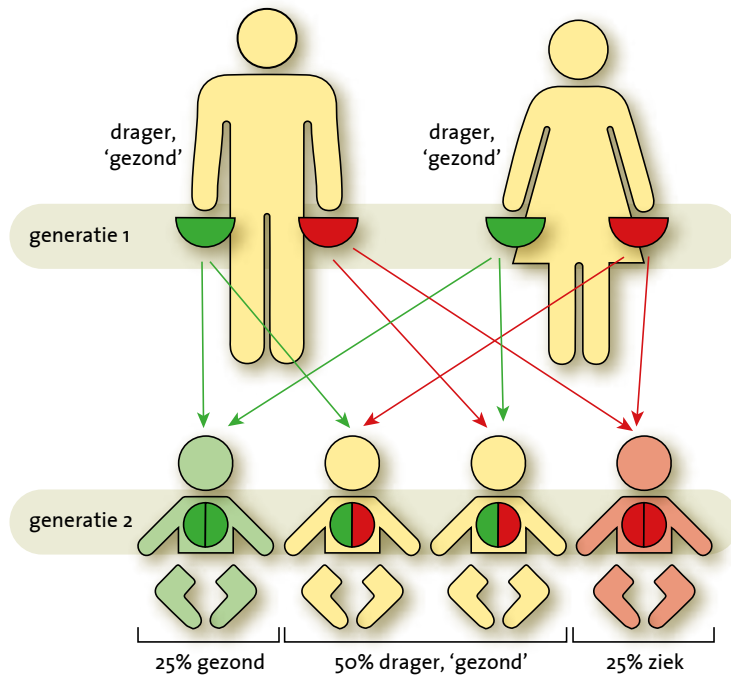
De meeste metabole ziekten zijn autosomaal recessief erfelijke aandoeningen. Autosomaal betekent dat de erfelijke code voor een eigenschap, het gen, op één van de 22 gewone chromosomen ligt en

dus niet op een geslachtsbepalend chromosoom (het X- of Y-chromosoom). Deze aandoeningen komen dan ook net zo vaak voor bij jongens als meisjes. Een klein deel van de metabole ziekten is echter wel geslachtsgebonden. Het gen waarin de erfelijke fout (de mutatie) zit die leidt tot de metabole ziekte ligt dan op een X-chromosoom. Deze aandoeningen, zoals bijvoorbeeld de ziekte van Hunter en de ziekte van Menkes, komen daarvoor eigenlijk alleen voor bij jongens, omdat zij maar één X-chromosoom hebben. Bij meisjes, die twee X-chromosomen hebben, kan het gen op het gezonde X-chromosoom voldoende enzym maken om ziekte te voorkomen. Bij sommige geslachtsgebonden (X-chromosoom gebonden) ziekten, bijvoorbeeld de ziekte van Fabry, zijn meisjes toch vaak ziek. Blijkbaar is het gen op het gezonde X-chromosoom dan niet in staat om te compenseren voor de mutatie op het andere X-chromosoom.

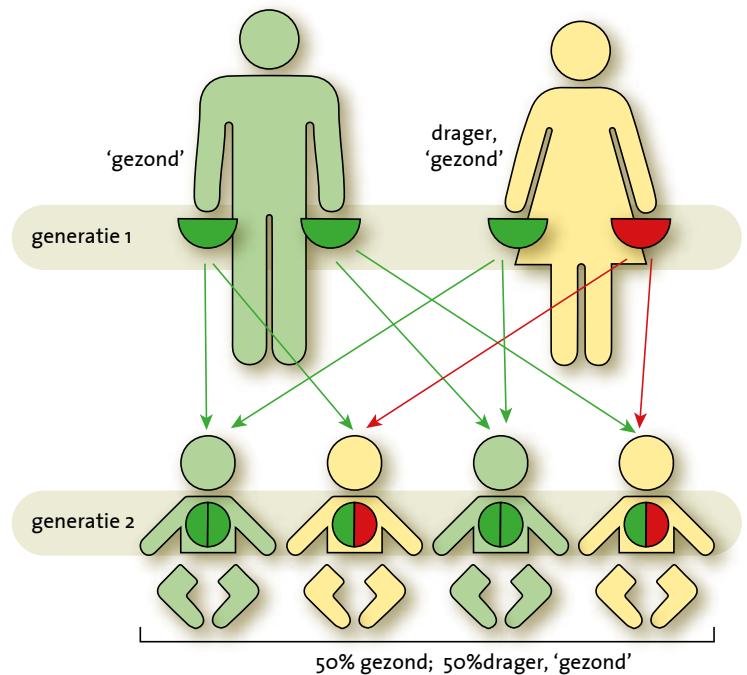
Daarnaast komen er ook nog metabole ziekten voor die niet erfelijk zijn via een mutatie in de chromosomen in de celkern. Deze metabole ziekten worden veroorzaakt door een mutatie in het mitochondriële DNA. Het mitochondriële DNA bevat genen die nodig zijn voor een deel van de enzymen die nodig zijn voor de stofwisseling in de mitochondria (zie hier onder), en dit DNA wordt op een geheel eigen wijze, namelijk alleen via de moederlijke lijn, overgeërfd.

Globaal kunnen metabole ziekten worden ingedeeld in groepen aandoeningen die worden bepaald door het zogeheten celorganel waarin het niet goed werkende enzym zijn functie had moeten uitoefenen. Celorganellen zijn onderdelen in de cel die elk bij een aantal speciale functies van de stofwisseling betrokken zijn, zoals het lysosoom (o.a. betrokken bij de recycling van stoffen in de cel), het peroxisoom (betrokken bij de afbraak van een speciaal soort vetten en de aanmaak van onder andere galzuren), het endoplasmatisch reticulum (afgekort ER,

## Autosomaal recessieve overerving (beide ouders drager)



## Autosomaal recessieve overerving (één ouder drager)



**De erfelijke ziekten in de hielprik zijn allemaal recessieve aandoeningen: wanneer beide ouders drager zijn, wordt een kwart van de nakomelingen ziek.**

o.a. betrokken bij de aanmaak van eiwitten waaronder enzymen), het Golgi apparaat (o.a. betrokken bij het aanpassen van eiwitten en het sorteren en versturen van enzymen naar de juiste plaats in de cel) en de mitochondriën (o.a. betrokken bij de energievoorziening van de cel). Een andere manier van groeperen van metabole ziekten is naar de belangrijkste gevolgen. Bijvoorbeeld metabole ziekten die leiden tot ziekte door stapeling van afbraakproducten en de daarbij horende vergiftiging in de cellen, of metabole ziekten die leiden tot een tekort van bouwstoffen, bijvoorbeeld een te laag suikergehalte in het bloed omdat het suiker niet goed aangemaakt kan worden.

### Organel gerelateerde aandoeningen

*Lysosomale stapelingsziekten*

Lysosomen worden wel de recycling centrales van de cel genoemd. Ze bevatten ongeveer zestig

verschillende enzymen die bepaalde vormen van koolhydraten, eiwitten, vetten, DNA en ook niet-functionerende celorganellen kunnen afbreken. Bij een lysosomale stapelingsziekten werkt een van deze enzymen niet, of minder goed. Dit leidt tot stapeling van de stof die moest worden afgebroken. Deze stapeling zorgt ervoor dat de cel steeds minder goed kan functioneren. Het zijn dus vrijwel altijd progressieve ziekten. Globaal kunnen die stapelingsproducten worden ingedeeld in verschillende groepen van stoffen, en verschillende lysosomale stapelingsziekten zijn dan ook vernoemd naar die groepen van stoffen, bijvoorbeeld de svingolipidosen, oligosaccharidosen en mucopolysaccharidosen. De ziekten kunnen zich presenteren met één klacht waarna in de loop der tijd meer klachten ontstaan. Immers, de toename van stapeling zorgt voor een verergering van de ziekte. Vaak is er sprake van orgaanvergrotingen zoals een

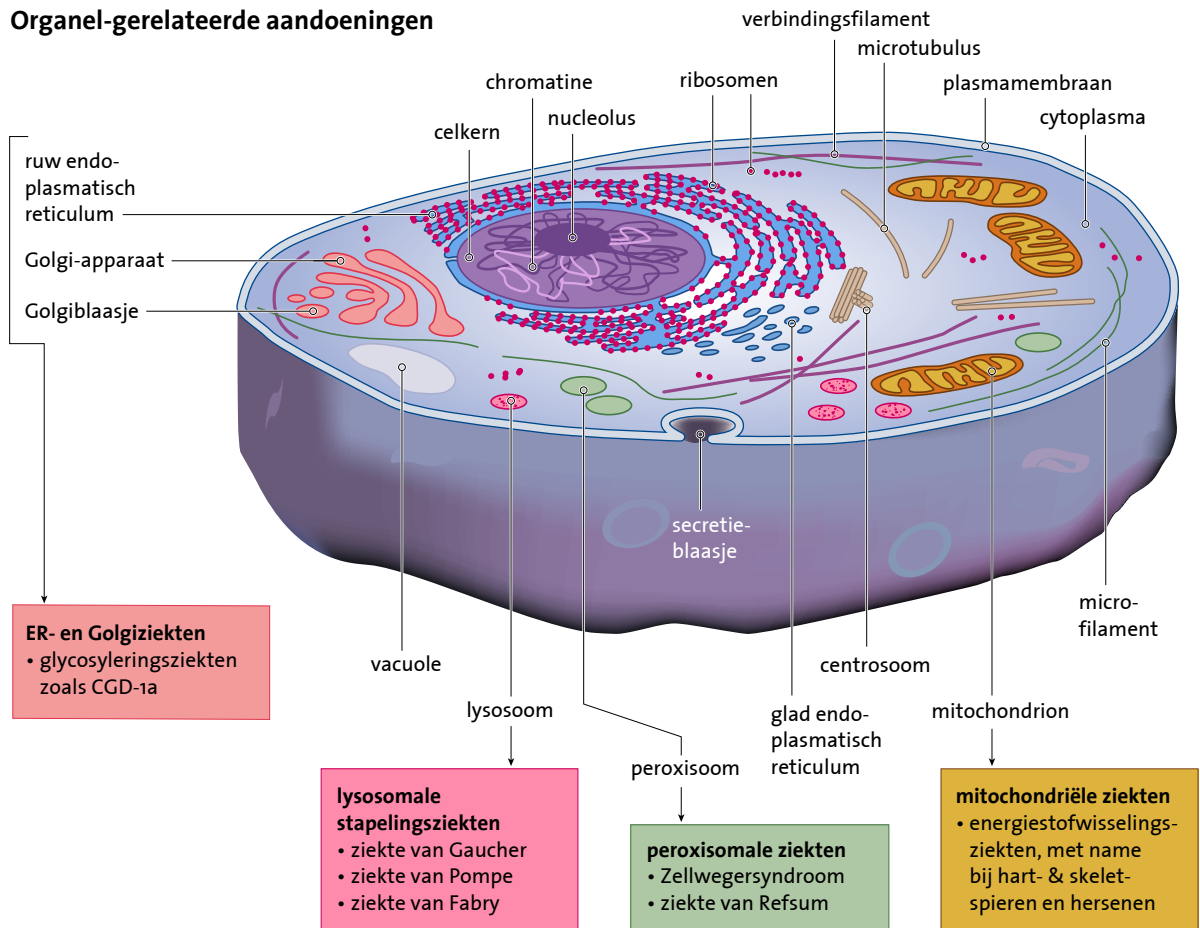
vergrote lever, of milt, wat veroorzaakt wordt door opstapeling in die organen. Wanneer het betreffende enzym ook een functie heeft in de hersenen wordt meestal een stilstand of zelfs een achteruitgang in de geestelijke of motorische ontwikkeling gezien, waarbij kinderen allerlei aangeleerde vermogens verliezen. De snelheid van de progressie van de klachten is afhankelijk van de ernst van het enzymdefect. Kinderen kunnen al op jonge leeftijd aan de gevolgen van een lysosomale stapelingsziekte overlijden, maar de ziekten kunnen ook pas op volwassen leeftijd klachten geven. Een toene-

mend aantal lysosomale ziekten is te behandelen met enzymtherapie. Dit zijn bijvoorbeeld de ziekte van Gaucher, de ziekte van Pompe en de ziekte van Fabry (deze ziekten hebben de naam gekregen van de onderzoeker die de ziekte als eerste als aparte ziekte beschreef in de medische vakliteratuur).

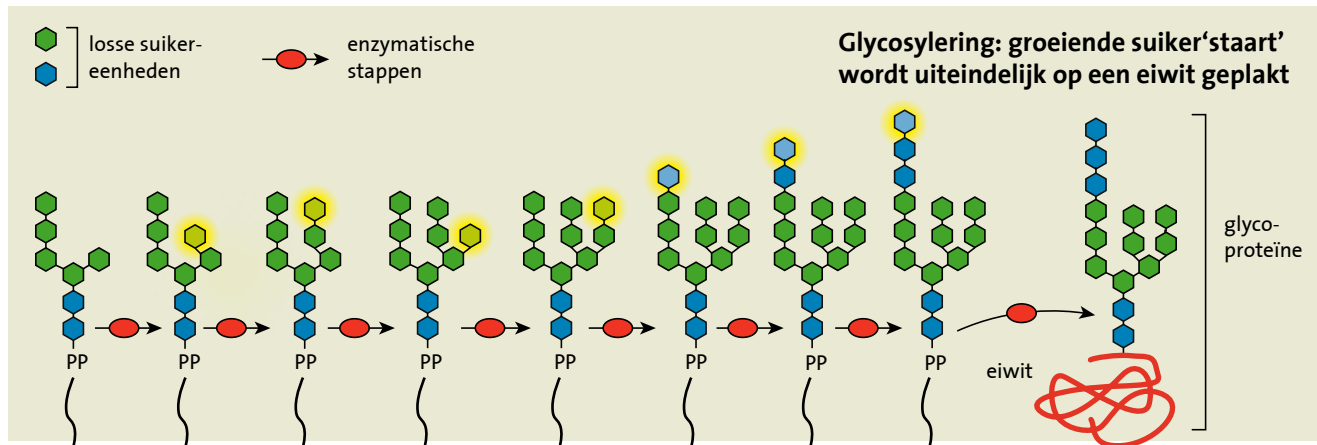
### Peroxisomale ziekten

Peroxisomale ziekten zijn aandoeningen waarbij er een stoornis is in de peroxisomen. Peroxisomen zijn organellen die zorgen voor de afbraak van afvalstoffen en opbouw van belangrijke bestanddelen zoals

### Organel-gerelateerde aandoeningen







Bij glycosyleringsdefecten worden bepaalde eiwitten, de glycoproteïnen, niet goed gemaakt. Glycosylering is een proces in de cel waarbij suikerketens, glycanen, worden gevormd en vervolgens aan een eiwit worden verbonden. De stoffen die zo ontstaan zijn glycoproteïnen. Bij elke enzymatische stap waarbij een losse suikereenheid wordt toegevoegd, kan het misgaan. Mede daardoor zijn er aanzienlijke verschillen in ziekteverschijnselen tussen patiënten.

vetzuren, galzuren, en celmembranen. Bij sommige peroxisomale ziekten zijn er geen, of minder peroxisomen aanwezig in de cellen. Het kan ook gebeuren dat er wel voldoende peroxisomen zijn, maar dat één of meer van de enzymen in het organel ontbreken of niet volledig functioneren.

Bij het zellwegersyndroom ontbreken peroxisomen volledig in alle lichaamscellen, waaronder de cellen in de lever, nieren en hersenen. De precieze onderliggende oorzaak van de (gedeeltelijke) afwezigheid van peroxisomen in de verschillende aandoeningen in het 'zellwegerspectrum' is in de laatste jaren opgehelderd, omdat we nu goed weten hoe peroxisomen worden gemaakt in de cel. Voor de aanmaak van peroxisomen zijn namelijk vele verschillende eiwitten nodig die allemaal goed moeten werken om uiteindelijk een goed functionerend peroxisoom te maken.

Een aantal symptomen van het zellwegersyndroom is al direct bij de geboorte aanwezig. Pasgeborenen vertonen een te lage spierspanning, waardoor ze te slap zijn. Soms kunnen ze zich niet bewegen en ze hebben niet genoeg kracht om zelf te drinken. Vaak hebben kinderen met het zellwegersyndroom ook duidelijk zichtbare aangeboren uiterlijke afwijkingen, zoals een hoog voorhoofd en een plat achterhoofd, te laag ingeplante en abnormaal gevormde

oorschelpen, afwijkende handlijnen en soms klompvoetjes. Een gezicht van een zellwegerpatiënt lijkt soms op het gezicht van iemand met downsyndroom. Ook hebben kinderen met het zellwegersyndroom altijd ernstige hersenafwijkingen die leiden tot epilepsie en ontwikkelingsachterstand. Ook kunnen oog-, nier-, lever- en hartafwijkingen ontstaan. De symptomen van het zellwegersyndroom zijn vaak zo ernstig dat de meeste patiëntjes al in het eerste levensjaar overlijden.

*ER en Golgi ziekten: Glycosyleringsdefecten*  
De Belgische kinderarts professor Jaeken heeft in 1978 het eerste glycosyleringsdefect beschreven als een metabole ziekte. Inmiddels zijn er al meer dan 150 verschillende glycosyleringsdefecten bekend. CDG-1a is op dit moment de meest voorkomende vorm van een 'congenitaal defect van de glycosylering' (CDG) en is ook de ziekte die als eerste door Jaeken werd beschreven.

Bij glycosyleringsdefecten worden bepaalde eiwitten, de glycoproteïnen, niet goed gemaakt. Glycosylering is een proces in de cel waarbij suikerketens, glycanen, worden gevormd en vervolgens aan een eiwit worden verbonden. De stoffen die zo ontstaan zijn glycoproteïnen. Glycoproteïnen hebben verschillende functies in het lichaam.

## Niet-metabole ziekten in de hielprik

De meerderheid van de aandoeningen in de hielprikscreening zijn erfelijke metabole ziekten. Er zitten ook enkele niet-metabole aandoeningen in de screening.

### **Congenitale hypothyreoïdie**

In 1981 werd de hielprik uitgebreid met een screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT), een groep van ziekten met als gemeenschappelijke kenmerk dat de schildklier onvoldoende schildklierhormoon maakt. Soms is de oorzaak gelegen in een verandering van het erfelijk materiaal, maar meestal is dat niet het geval. In totaal gaat het in Nederland om ongeveer zeventig tot negentig kinderen per jaar. Wanneer de schildklier bij het jonge kind te traag werkt, heeft dat een negatieve invloed op de hersenontwikkeling, met risico op blijvende verstandelijke en motorische beperkingen. Wordt CHT binnen enkele weken herkend en behandeld door dagelijks schildklierhormoon toe te dienen, dan blijven klachten en groeiproblemen achterwege. Kinderen ondervinden dan geen schade of hooguit geringe beperkingen, afhankelijk van de ernst van de ziekte.

### **Adrenogenitaalsyndroom (AGS)**

In 2000 is het adrenogenitaalsyndroom (AGS) in de hielprik opgenomen. AGS is een autosomaal recessief overervende ziekte waarbij een tekort van bijnierschors hormonen ontstaat. Bij pasgeborenen kan ernstig zoutverlies optreden, met als gevolg vochtverlies en uitdroging. Per jaar worden er in Nederland ongeveer vijftien tot twintig kinderen met AGS geboren. Door de overproductie van mannelijke hormonen (zoals 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron) kunnen meisjes al in de baarmoeder lichte tot ernstige vermannelijking van de uitwendige geslachtsorganen krijgen. Al snel na de geboorte kan dan de diagnose AGS worden gesteld. Soms worden meisjes met AGS ten onrechte voor een jongetje aangezien. Bij jongens bestaan nauwelijks uiterlijke kenmerken. Zij lopen dus veel meer risico om in een levensbedreigende situatie terecht te komen. Als AGS niet tijdig wordt herkend en behandeld, kan dit in de tweede of derde levensweek al tot de dood leiden. Bij de hielprik wordt de concentratie 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron bepaald. Wordt een afwijkende waarde van het 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron vastgesteld, dan volgt nader diagnostisch onderzoek.

### **Sikkelcelziekte**

Sinds januari 2007 is screening op sikkelcelziekte in de hielprik opgenomen. Sikkelcelziekte is een erfelijke ziekte van de rode bloedcellen. Sikkelcelziekte wordt veroorzaakt door een afwijking op het hemoglobine-gen. Sikkelcellen kunnen minder goed zuurstof transporteren en worden sneller afgebroken dan gezonde rode bloedcellen. Een gezonde rode bloedcel leeft 120 dagen, een sikkelcel maar 30 dagen. Hierdoor hebben sikkelcelpatiënten chronische bloedarmoede. Het totale aantal patiënten met sikkelcelziekte in Nederland wordt geschat op ruim duizend. Hiervan is twee derde kind. Per jaar komen er zestig tot tachtig nieuwe patiënten bij. Het aantal nieuwe ziektegevallen dat via de hielprik wordt opgespoord ligt rond de vijftig per jaar. De rest van de nieuwe gevallen wordt op oudere leeftijd gediagnosticeerd omdat ze pas na de geboorte naar Nederland zijn gekomen, bijvoorbeeld na immigratie of adoptie, en in het land van herkomst niet zijn gediagnosticeerd. Door de vroege diagnose met de hielprikscreening kan op tijd worden gestart met antibiotica tegen infecties, die ernstiger verlopen door de uitval van de



**Sikkelvormige rode bloedcellen bij sikkelcelziekte.**

miltfunctie bij sikkelcelziekte. Daarnaast kunnen ouders beter en uitgebreider worden voorgelicht, zodat zij de klachten die horen bij een sikkelcelcrisis of ernstige bloedarmoede kunnen herkennen.

#### **Taaislilmziekte**

Vanaf mei 2011 worden alle pasgeborenen in Nederland met de

hielprik gescreend op taaislilmziekte ofwel cystic fibrosis (CF). Bij deze ziekte kan het slijm op verschillende plaatsen in het lichaam niet goed worden afgevoerd, omdat het taai en dik is. Iemand kan dan vaak slijm ophoesten. Soms ontstaan daarom verstoppingen in de luchtwegen, met als gevolg veelvuldige luchtweginfecties. Het taaie slijm kan zich ook ophopen in de alvleesklier,

de darmen en de lever, waardoor er problemen ontstaan met de vertering van voedsel, buikpijn en een vette ontlasting. Andere uitingen zijn diabetes en onvruchtbaarheid. In de loop van de tijd nemen de symptomen geleidelijk toe. De ernst van de klachten en het verloop van de ziekte is bij iedereen anders. Door goede medische zorg is de gemiddelde levensverwachting nu ongeveer 40 jaar. CF komt voor bij ongeveer 1 op de 5.000 pasgeborenen in Nederland en is daarmee één van de meest voorkomende erfelijke aandoeningen. Vroege opsporing van kinderen met CF brengt aanzienlijke gezondheidswinst met zich mee. Bij een klein aantal kinderen (ongeveer tien) wordt 'slechts' dragerschap voor CF vastgesteld, maar bij de overgrote meerderheid van de kinderen die alleen drager zijn, zonder ziek te worden, wordt dit niet met de hielprik herkend.

Kinderen met het zellweger-syndroom missen de peroxisomen in hun cellen. Daardoor functioneren hun nieren, lever en hersenen niet goed.



Sommige vervullen de functie van hormonen, andere zijn nodig voor de bloedstolling, het afweersysteem of voor transporten.

Het grootste deel van het glycosyleringsproces speelt zich af in het endoplasmatisch reticulum en in het Golgi-apparaat. In deze organellen worden stap voor stap suikerketens opgebouwd en aan eiwit geplakt. Als één van de enzymen niet werkt of niet aanwezig is in het lichaam van een patiënt, kunnen de glycoproteïnen niet op de juiste manier gemaakt worden. Er worden dan bijvoorbeeld veel te weinig suikerketens aan het glycoproteïne geplakt. Daardoor kunnen de glycoproteïnen hun functie in het lichaam niet goed uitvoeren. Omdat glycoproteïnen op zoveel verschillende plaatsen in het lichaam een belangrijke functie hebben, zorgt een fout in de productie van glycoproteïnen ervoor dat veel verschil-

lende functies niet goed uitgevoerd kunnen worden, wat schade aan allerlei weefsels en organen kan veroorzaken. CDG is dan ook een ziekte die in de meeste gevallen invloed heeft op het hele lichaam.

Baby's met een glycosyleringsdefect hebben over het algemeen slappe spieren, groeien slecht, en hebben vrij snel een ontwikkelingsachterstand. Bij sommige patiënten worden hele specifieke leverafwijkingen gevonden. Stollingsproblemen, lage aantallen bloedplaatjes en neiging tot trombose of bloeding kunnen tekenen zijn van CDG. Behandeling is op dit moment maar voor zeer weinig glycosyleringsdefecten mogelijk.

#### *Mitochondriële aandoeningen*

Mitochondriën worden wel de energiecentrales van de cel genoemd. De term mitochondriële aan-

doening is een verzamelnaam voor alle ziekten met een defect in een of meer van de stappen die nodig zijn om energie, in de vorm van ATP, te kunnen maken. Voordat energie gemaakt kan worden, vinden heel veel chemische processen plaats waarvoor enzymen of enzymcomplexen nodig zijn. Als deze chemische processen niet goed verlopen is er sprake van een mitochondriële ziekte. Bij een cellulair energietekort ontstaan vooral problemen met organen of weefsels die veel energie nodig hebben, zoals de hersenen, de hartspier en de skeletspieren.

De eerste verschijnselen van een mitochondriële aandoening ontstaan meestal bij jonge kinderen, maar in sommige gevallen uit de aandoening zich pas op volwassen leeftijd. Soms blijven de verschijnselen beperkt tot één orgaan, maar vaak zijn de verschijnselen uitgebreider. Veel voorkomende symptomen zijn: spierzwakte, spierpijn, vermoeidheid, ontwikkelingsachterstand, problemen met zien, problemen met horen, hartspierproblemen of hartritmestoornissen, groeiproblemen, ademhalingsproblemen, en speciale vormen van suikerziekte en schildklierziekte. Het aantal symptomen en de ernst van de symptomen verschilt per persoon.

Er zijn nog heel veel meer metabole ziekten, maar die kunnen hier onmogelijk allemaal besproken worden. De diagnostiek en zorg voor patiënten met een metabole ziekte wordt in Nederland gecoördineerd door de metabole centra in de zeven academische ziekenhuizen ([www.ddrmd.nl](http://www.ddrmd.nl)). De metabole centra hebben zich gespecialiseerd in een bepaalde ziekte of in een groep van ziekten. Dat centrum wordt dan een expertisecentrum genoemd voor die metabole ziekte(n). Omdat er zoveel verschillende metabole ziekten zijn en er nog steeds nieuwe ziekten bij komen, bestaan er niet aparte expertisecentra voor elke metabole ziekte. Alle metabole artsen werken nauw met elkaar samen en hebben ook brede kennis over alle

metabole ziekten. Kinderen die een uitslag van de hielprik hebben die kan wijzen op een metabole ziekte worden dan ook altijd verwezen naar het dichtstbijzijnde academische ziekenhuis waar een metabool centrum is. Daar kan dan zo snel mogelijk de aanvullende diagnostiek gedaan worden en kan de behandeling worden gestart.

# ‘Ouders willen vroege diagnose’

**S**INDS HET screeningsprogramma in 2007 werd uitgebreid, bestaat het grootste deel van de ziekten waarop baby's worden gescreend uit erfelijke stofwisselingsziekten, ofwel ‘metabole ziekten’. Doordat het merendeel van deze ziekten in Nederland onder één patiëntenvereniging valt, is de vereniging Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (www.stofwisselingsziekten.nl) als vertegenwoordiger van ouders en patiënten vanaf de eerste uitbreidingsplannen nauw betrokken bij de hielprik. Ook de aanstaande uitbreiding betreft voor het grootste deel erfelijke metabole ziekten. In de nabije toekomst zullen er meer dan vijftientig metabole ziekten in de neonatale hielprikscreening zitten. De directeur van de patiëntenvereniging, mevrouw Hanka Dekker, schetst de visie van de VKS op de hielprik.

‘Een screeningsprogramma is in het algemeen bedoeld om het grootste deel van de gescreende populatie gerust te stellen. Het is weliswaar gericht op het opsporen van afwijkingen van normaalpatronen, maar niet op het opsporen van patiënten met alle denkbare specifieke problemen of een specifieke gezondheidsklacht. Die moeten, na afloop van de screening, nog gewoon gediagnosticeerd worden en krijgen aan de hand van verder onderzoek een diagnose, begeleiding en een behandeling door zorgverleners. Het succes van de neonatale screening wordt gedefinieerd aan de hand van harde getallen: percentages terecht positieven in verhouding tot de aantallen fout-positieven. De daadwerkelijke toestand van de individuele patiënt speelt een veel kleinere rol.

Dit aspect was voor VKS de directe aanleiding om zich met de eerste uitbreidingsplannen voor de hielprik bezig te houden. In eerste instantie ging de discussie alleen over de ziekte Midden-keten Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiëntie, kortweg MCADD. Een deel van de VKS-achterban heeft in de praktijk meegemaakt dat die ziekte bij een jong kind niet op tijd werd ontdekt, terwijl er wél een behandeling was. Niet zelden overleed zo'n patiënt aan MCADD en was de diagnose in eerste instantie geen MCADD maar ‘wiegendood’. De ziekte bleek in Nederland ook nog eens bij 1 op de 12.500 pasgeborenen voor te komen; nota bene een grotere incidentie dan de PKU waar de hielprik in 1974 mee begon.

Mede door de praktijkervaring met het oplopen van gezondheidsschade vóór een diagnose, is het draagvlak voor meer behandelbare metabole ziekten in de hielprik onder ouders en direct betrokkenen met een – al dan niet te late – diagnose groot. De bredere maatschappelijke discussie concentreerde zich in eerste instantie rondom ethische en technische aspecten van screening. Zo werd gesteld dat de positief voorspellende waarde van nieuwe tests niet groot zou zijn: voor elke echte patiënt zouden er acht onterechte diagnoses uitrollen: kinderen die nooit ziek zouden worden. Daarnaast waren er weinig harde wetenschappelijke gegevens over de effecten van vroegtijdige diagnostiek en behandeling. Dat komt deels door de zeldzaamheid van de individuele aandoeningen en deels door de heterogene manier waarop verschillende ziekten zich bij een individu kunnen uiten. Veel casuïstiek over het ziekteverloop bij patiënten



wordt nooit opgeschreven en gepubliceerd. Dit leidt over het algemeen ook tot een vertekend beeld van een ziekte. De literatuur loopt vrijwel altijd achter. Daarnaast was er vrijwel niets bekend over wat ouders en patiënten definiëren als 'gunstige behandeluitkomsten' en over de voor- en nadelen van neonatale screening, simpelweg omdat er nooit onderzoek was gedaan.

De inbreng van de ervaringskennis via de patiëntenvereniging bleek een meerwaarde te hebben. Dat geldt voor de ouders van patiëntjes, maar ook voor hulpverleners, zeker wanneer die niet zo ingevoerd zijn als de medisch specialisten in metabole centra. Voor de VKS-achterban is het vroegtijdig krijgen van een diagnose één van de speerpunten. Wel vinden wij het van belang dat de screening van pasgeborenen als eerste uitgebreid wordt met ziekten waarbij vroegtijdig ingrijpen in

het ziektebeloop gezondheidswinst op kan leveren. In dat opzicht is er nog meer dan genoeg te doen. Bij veel metabole ziekten zijn er mogelijkheden om na een vroege diagnose specifieke symptomen te verbeteren, door bijvoorbeeld een dieet, supplementen, medicatie of stamceltransplantatie. Het probleem is dat de uitkomsten per individu alsnog heel verschillend kunnen zijn, maar vroegtijdige juiste diagnose blijft de basis van de beste kans op gezondheidswinst. De technische uitdaging blijft dan nog om zo min mogelijk ouders onnodig ongerust te maken.

De Vereniging VKS vindt dat ouders ook het recht hebben om vroegtijdig onderzoek te laten doen naar de aanwezigheid van andere zeldzame metabole ziekten en/of spierziekten, ook wanneer daar geen directe therapeutische opties voor zijn. Dit kan ouders en kinderen een lange weg langs hulpverleners besparen en keuzes geven voor wat betreft de verdere vorming van hun gezin. Dit moet een optie zijn voor ouders. De bevolkingsbrede hielprik moet alleen uitgebreid worden met ziekten die behandelopties hebben. Wanneer in plaats van het huidige geen-bericht-goed-bericht een goede uitslag van een hielprik aan ouders gecommuniceerd zou worden, zou hen op dat moment ook een mogelijkheid geboden kunnen worden om onderzoek te laten doen naar andere ernstige, maar minder behandelbare zeldzame ziekten. Dit zou dan kunnen gebeuren op vrijwillige basis en met een nieuwe prik.

*Hanka Dekker*



**Een dieet is een van de oudste vormen van behandeling voor metabole ziekten. Het biedt in principe geen genezing, maar kan wel de symptomen verlichten en onherstelbare schade door de ziekte voorkomen.**



■ DR. GEPKE VISSER

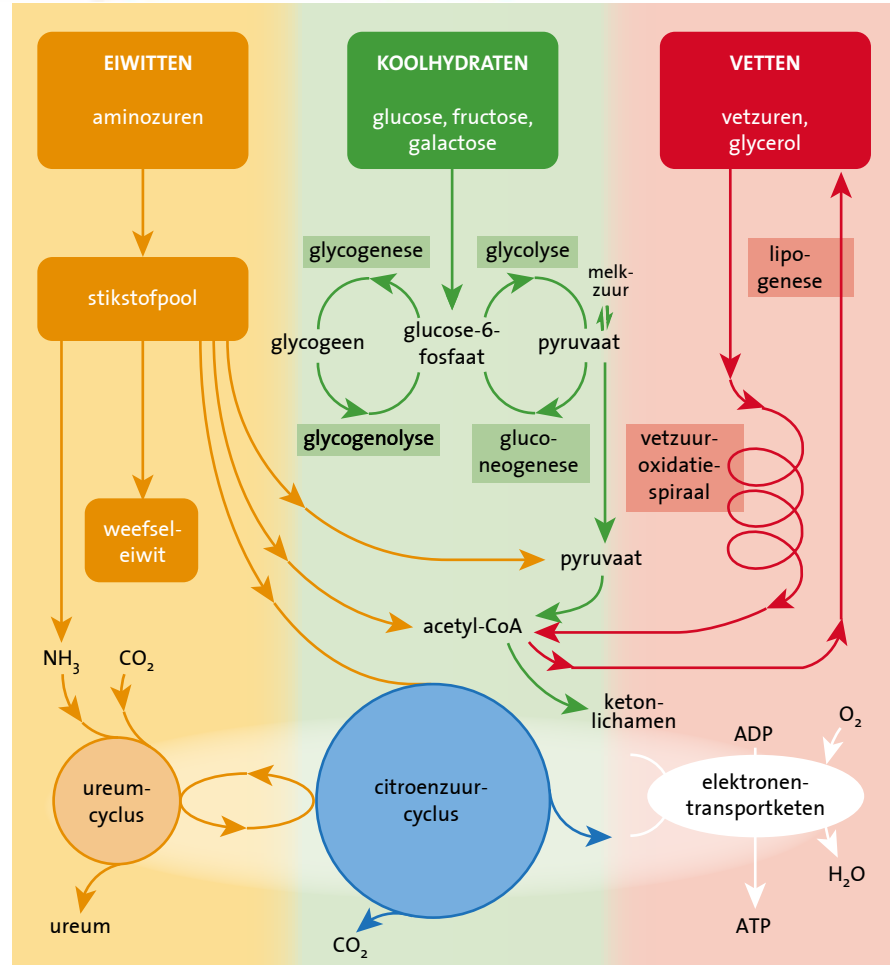
*Er worden steeds meer behandelingsvormen gevonden voor mensen met erfelijke metabole ziekten. Maar ondanks al die medicijnen, enzymvervangers, en orgaan- of celtransplantaties, blijven dieetmaatregelen bij de meeste metabole ziekten een belangrijk onderdeel in het beleid bij de acute opvang en de chronische behandeling. Een dieet geeft geen genezing, maar kan er wel voor zorgen dat klachten en symptomen verminderen of verdwijnen en verdere schade beperkt blijft. Het resultaat is dan ook afhankelijk van de leeftijd waarop de diagnose is gesteld en de behandeling wordt gestart.*

**M**ETABOLE ZIEKTEN vormen een heterogene groep aandoeningen met sterk verschillende symptomen. Ook de benodigde dieetmaatregelen verschillen sterk. Met theoretisch simpele maatregelen, zoals het voorkomen van langdurig vasten, of het beperken van voedingsstoffen die een metabole ontsporing kunnen uitlokken, kan bij sommige aandoeningen een levensbedreigende situatie worden voorkomen. Daarnaast zijn er aandoeningen waarbij bijzondere aandacht nodig is voor de energie-inname. Bij weer andere aandoeningen is het nodig dat er extra veel van bepaalde voedingsmiddelen wordt ingenomen, met name van specifieke micronutriënten die als cruciaal onderdeel werken binnen de enzymatische reactie die bij die betreffende ziekte verstoord is.

Naast deze per ziektebeeld verschillende dieetmaatregelen zijn er per patiënt ook individuele verschillen. Deze zijn afhankelijk van leeftijd, energiebehoefte, eventuele voedingsproblemen en de aan- of afwezigheid van ontsporing uitlokkende omstandigheden. Zo bepaalt de leeftijd van een kind de totale eiwitbehoefte. In periodes van snelle groei, zoals in het eerste levensjaar en rond de puberteit, zal een hogere natuurlijke eiwitbehoefte zijn.

In 2007 is in Nederland de neonatale hielprikscreening uitgebreid met dertien metabole ziekten. Voor acht daarvan zijn specifieke dieetmaatregelen nodig. Dankzij verbeterde behandelingsmogelijkheden overleven steeds meer patiënten tot in de volwassen leeftijd. Daarnaast worden door

uitbreiding van de screening ook meer patiënten geïdentificeerd. Dit leidt ertoe dat er in Nederland een toenemend aantal patiënten is die, al dan niet levenslang, een dieet voor een stofwisselingsziekte volgen. Deze dieetbehandeling wordt meestal gestart en gecoördineerd vanuit een academisch metabool centrum, waar een team bestaande uit metabole (kinder)artsen, klinisch chemici en diëtisten nauw samenwerkt om de behandeling te optimaliseren.



Het metabolisme van de verschillende voedingsstoffen.

## Dieet bij ziekten van de vethuishouding

■ DR. GEPKE VISSER

**E**IWIJ, VET, en koolhydraten zijn voedingsstoffen die ons lichaam gebruikt om energie te maken. Van deze drie levert vet de meeste energie. Vaak worden de begrippen vet en vetzuren door elkaar gebruikt, maar feitelijk klopt dat niet. Vetten zijn opgebouwd uit vetzuren en glycerol. Het meeste vet dat we eten is opgebouwd uit drie vetzuren en één glycerolmolecuul, daarom worden vetten ook wel triglyceriden genoemd. Onze voeding bevat vetten met korte, middellange en langketen vetzuren. De lengte van een vetzuur wordt bepaald door het aantal koolstofatomen. Korte keten vetten bevatten vetzuren met een ketenlengte van 2 tot 6 koolstofatomen, middellange keten vetten van 8 tot 14 koolstofatomen, langketen vetten van 16 tot 22 koolstofatomen en zeer langketen vetten meer dan 22 koolstofatomen.

Vetten uit de voeding worden met behulp van gal en het enzym lipase in de darm afgebroken tot glycerol en vetzuren en daarna opgenomen in ons lichaam voor verwerking.

In het lichaam zijn vetzuren vooral opgeslagen in vetweefsel in de vorm van triglyceriden. Tijdens vasten en duurinspanning worden de triglyceriden gesplitst in glycerol en vetzuren. Het overgrote deel van de vetzuren die in vetcellen opgeslagen zijn, zijn langketen vetzuren. Ook de vetzuren die direct afkomstig zijn uit de normale voeding zijn grotendeels langketen vetzuren. Daardoor bestaat de meerderheid van de vetzuren die vrijkomen voor oxidatie uit langketen vetzuren. Vetzuren worden vanuit de circulatie opgenomen door cellen in organen. Binnen de cellen worden vetzuren vervolgens naar de mitochondriën getransporteerd.

De mitochondriële vetzuuroxidatie (vetzuurverbranding) is een essentiële metabole route in de energiehuishouding van het lichaam en levert met name energie tijdens vasten. Meer dan 80% van de totale energiebehoefte wordt tijdens langdurig vasten en tijdens duurinspanning van matige intensiteit, geleverd door de vetzuuroxidatie. Het molecuul dat uiteindelijk geproduceerd wordt in de vetzuuroxidatie is het acetyl-coenzym A (acetyl-CoA).

Het acetyl-CoA dat gevormd wordt door de mitochondriële vetzuuroxidatie leidt uiteindelijk tot productie van ATP (adenine trifosfaat) via de mitochondriële ademhalingsketen. ATP is het energierijke molecuul dat cellen kunnen gebruiken als brandstof om diverse processen te laten verlopen.

Naast de productie van energie is een andere belangrijke functie van de mitochondriële vetzuuroxidatie de productie van 'ketonlichamen'. Ketonlichamen, gemaakt uit Acetyl-CoA, worden uitsluitend in de lever geproduceerd en zijn naast vetzuren een voorkeursbrandstof voor de hartspier. Daarnaast zijn ketonlichamen voor veel weefsels, inclusief de hersenen, een alternatieve brandstof in plaats van glucose. Ketonlichamen worden in de gevoede toestand vrijwel niet gemaakt. Tijdens vasten kan de vorming van ketonlichamen enorm toenemen.

Bij patiënten met een vetzuuroxidatiestoornis werkt een van de enzymen die nodig zijn om het vetzuur af te breken niet, of niet goed. Met de hieprikscreening wordt op dit moment gescreend op drie vetzuuroxidatieziekten: Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase (MCAD) deficiëntie, Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase (VLCAD) deficiëntie en long chain 3-hydroxy-acyl-coenzym A dehydrogenase (LCHAD) deficiëntie / Mitochondrial Trifunctional Protein (MTP) deficiëntie. Er wordt op dit moment gewerkt om de screening van nog vijf andere vetzuuroxidatiestoornissen ook mogelijke te maken: beta-ketothiolase defici-

Steeds meer  
Nederlanders  
volgen een  
dieet voor  
een stof-  
wisselings-  
ziekte

---

## Bij onvol- doende energie breekt het lichaam de reserves af

entie (BKT), carnitine palmitoyl transferase type 1 deficiëntie (CPT1); carnitine palmitoyl transferase type 2 deficiëntie (CPT2); carnitine acylcarnitine translocase deficiëntie (CACT) en organische cation transporter 2 deficiëntie (OCTN2).

MCAD deficiëntie is de meest voorkomende erfelijke stofwisselingsziekte van de mitochondriële vetzuuroxidatie. Door een gebrekkige of zelfs helemaal afwezige activiteit van het MCAD enzym is de afbraak van middellange keten vetzuren verstoord. Voorafgaand aan de invoering van de screening kregen de meeste MCAD patiënten ziekteverschijnselen in het eerste levensjaar en overleed tussen 20 tot 25% van de patiënten als gevolg van de eerste presentatie van de ziekte. Als de diagnose is gesteld voordat er symptomen zijn, en er bijtijds gestart kan worden met de behandeling, is de prognose van kinderen met MCAD uitstekend. De uitbreiding van de hielprikscreening heeft daarvoor voor een enorme verbetering in de prognose van patiënten met MCAD gezorgd. De problemen bij patiënten met MCAD ontstaan vrijwel uitsluitend na een periode van langer vasten dan 'normaal', (minder eten of niets eten), en vrijwel altijd in combinatie met een infectie, zoals een virale gastro-enteritis of bovenste luchtweg infectie. De eerste symptomen zijn slaperigheid, wat over kan gaan in coma en uiteindelijk overlijden.

Het belangrijkste doel van de behandeling is het voorkomen van de verbranding van lichaamsvet. De veilige periode van vasten (niet eten) is daarvoor beperkt en varieert met de leeftijd. Tijdens een ziekte zoals griep zijn extra dieetmaatregelen nodig. Er moet voldoende energie worden ingenomen in de vorm van extra koolhydraten, zodat er geen of slechts minimale aanspraak op de vetzuuroxidatie wordt gedaan. Dit kan door vaak aanbieden van bijvoorbeeld koolhydraatrijke vruchtensappen, limonades of tabletjes druivensuiker. Als het niet lukt om de voeding zo aan te bieden kan

opname in een ziekenhuis nodig zijn voor het toedienen van glucose via een neusmaagsonde of een glucose infuus, tot de patiënt weer voldoende zelf kan eten.

Langketen vetzuuroxidatiestoornissen zoals VLCAD- en LCHAD-deficiëntie, hebben meer en ernstiger symptomen dan MCAD-deficiëntie. Ook kan de presentatie van de klachten tussen patiënten sterk verschillen, variërend van een zeer ernstige vorm die vaak direct na de geboorte al tot uiting komt met hartklachten en kan lijden tot snel overlijden, tot een presentatie die pas later in het leven op de tienerleeftijd of pas op volwassen leeftijd de eerste klachten geeft.

Net als bij MCAD-deficiëntie is de dieetbehandeling gericht op het voorkómen van de activatie van de vetzuuroxidatie. Dat wordt onder meer bereikt door voorkómen van vasten en soms door sterke beperking van inname van langketen vet en vervanging van langketen vet door middellangketen vet. Sommige patiënten kunnen volstaan met uitsluitend dieetmaatregelen bij ziekte, terwijl bij anderen een sterke vetbeperking (tot 10%) van het totale vetaanbod noodzakelijk is. Een nog sterkere beperking is niet gewenst, omdat essentiële vetzuren niet in het menselijk lichaam kunnen worden aangemaakt, terwijl ze wel nodig zijn om ons lichaam goed te laten functioneren. De twee essentiële vetzuren linolzuur en alfa-linoleenzuur zijn beide langketen vetzuren en moeten daarom via de voeding worden ingenomen.

## Diëten bij een verstoorde eiwitstofwisseling

■ DR. MONIQUE WILLIAMS  
■ DRS. MAAIKE DE VRIES

**E**EN AANTAL metabole ziekten zijn aandoeningen waarbij eiwitten of aminozuren niet goed verwerkt kunnen worden. Eiwitten zijn als een ketting die is opgebouwd uit aminozuren. Een centraal onderdeel van alle aminozuren is stikstof (N). Sommige aminozuren kan ons lichaam niet zelf maken. Dat zijn daarmee de zogeheten essentiële aminozuren die we per se via onze voeding moeten binnenkrijgen. De aminozuren die ons lichaam zelf kan maken zijn dus niet-essentiële aminozuren. Eiwitten worden in het lichaam voor allerlei doeleinden gebruikt: voor groei, als transporteur van stoffen, als enzymen, hormonen, receptoren en als bestanddeel van afweerstoffen. Om het lichaam blijvend gezond te houden worden eiwitten gevormd, gebruikt, meestal hergebruikt, maar soms ook uitgescheiden.

De Wereldgezondheidsorganisatie heeft verschillende normen opgesteld voor de eiwitbehoefte van volwassenen en groeiende kinderen.



Er zijn enkele metabole ziekten bekend waarbij de afbraak van aminozuren verstoord is. Die ziekten worden onderverdeeld in drie groepen:

- Ten eerste zijn er de metabole ziekten waarbij het aminozuur dat niet of onvoldoende kan worden afgebroken in overmaat aanwezig is en zelf een giftige werking heeft, maar waarbij ook een tekort is van het eindproduct van de afbraakroute.
- Een tweede groep betreffen de metabole ziekten waarbij het aminozuur dat niet of onvoldoende kan worden afgebroken, in overmaat aanwezig is en zorgt voor de vorming van giftige stoffen.
- Een laatste categorie zijn de metabole ziekten waarbij het ontgiften van eiwitten, met name stikstof, in het algemeen beperkt is.

Bij deze eiwitstofwisselingsziekten bestaat de behandeling voornamelijk uit het beperken van de eiwitname via de voeding en het zo nodig aanvullen van specifieke tekorten met voedings-supplementen.

De Wereld Gezondheidsorganisatie van de VN (WHO) heeft aangegeven wat volwassenen en kinderen minimaal aan eiwit nodig hebben. Die eiwitbehoefte wisselt gedurende het leven. In het eerste levensjaar groeit een mens relatief snel, van ruwweg drie tot vier kilo bij de geboorte verdubbelt het gewicht ruimschoots binnen een jaar tot ongeveer tien kilo. Later is de puberteit met een groeispurt de tweede periode van relatief snelle groei. Zwangerschap is een fase met een hoge eiwitbehoefte voor groei van onder meer de baarmoeder en de placenta, naast het zich ontwikkelende kind.

De beperking van natuurlijk voorkomende eiwitten in de voeding, die nodig is voor de behandeling van eiwitstofwisselingsziekten, heeft consequenties. Door de eiwitbeperking wordt voorkomen dat het aminozuur zich stapelt en daardoor giftig voor het lichaam wordt, of dat giftige afbraakproducten van het aminozuur in

overmaat aanwezig zijn. Dit is dus een gewenst effect, maar er treden ook ongewenste effecten op. Over het algemeen wordt de beperking in eiwit gemeten aan de WHO-adviezen voor de minimaal benodigde hoeveelheid eiwit. Omdat de beperking bij metabole ziekten met name biologisch hoogwaardig eiwit betreft, kan dit ertoe leiden dat er onvoldoende eiwit wordt opgenomen. Daardoor kunnen er tekorten ontstaan van aminozuren die op zichzelf probleemloos kunnen worden verwerkt door deze patiënten en bovendien van groot belang zijn voor bijvoorbeeld groei.

Naast de beperking van eiwit, die dan met name uit de beperking van vlees, vis, kaas en melkproducten en eiwitrijke groenten zoals peulvruchten zal moeten komen, geeft dit dieet ook een beperking in mineralen, vitamines en energie. Deze tekorten zullen de patiënten dus moeten compenseren, bijvoorbeeld door aminozuursupplementen, vitamine-mineralen supplementen en voldoende inname van vet en koolhydraten. Het ontwikkelen van deficiënties ligt steeds op de loer. Niet alleen door het eiwit zelf, maar dus ook door het missen van andere belangrijke bestanddelen van de voedingsproducten die een risico opleveren van eiwitstapeling. Daarom moet een dieet altijd nauwgezet worden begeleid door een diëtiste die gespecialiseerd is in metabole ziekten.

De juiste zorg voor patiënten met een metabole eiwitstoornis is nog bepaald geen uitgemaakte zaak. Er zijn bijvoorbeeld concrete risico's dat een dieet de patiënt juist zieker kan maken omdat het lichaam dan op andere punten wordt overbelast. Wanneer via de voeding onvoldoende energie binnenkomt gaat het lichaam de eigen reserves aanspreken, eerst via vet, maar ook door eiwit af te breken. Dit proces wordt katabolisme genoemd. Die afbraak van lichaamseigen eiwit zorgt voor een overbelasting van het eiwitmetabolisme dat bij deze ziekten toch al is verstoord, waardoor het

ziektebeeld kan verergeren. In periodes van ziek zijn, is het dus heel belangrijk dat een patiënt met een eiwitstofwisselingsziekte voldoende energie binnenkrijgt. Wanneer dat niet lukt door middel van eten of drinken, moet soms zelfs een infuus worden aangebracht.

### **PKU en het tyrosinetekort**

Het beeld van eiwittekort is nog met grote regelmaat in de media te zien. Uit gebieden waar oorlog woedt of waar ernstige ondervoeding heerst door het mislukken van oogsten komen de beelden van bolle buiken en het hongeroedeem van de kinderen met voedingstekorten. Ook het haar kan in die gevallen lichter worden. Dat lichte, soms rossige haar werd lang geleden als een typisch kenmerk van de ziekte fenylketonurie gezien, de ziekte die later als eerste in de hiehprik werd opgenomen. Het aminozuur fenylalanine kan bij het niet goed functioneren van het enzym fenylalaninehydroxylase niet worden omgezet naar tyrosine. Tyrosine is weer de bouwstof van melanine, de kleurstof van huid en haar. Een dieet voor patiënten met fenylketonurie bestaat dus onder andere uit voedingssupplementen met tyrosine, dat de haren weer doet kleuren.

### **Isovaleriaanacidurie: zuur bloed**

Drie van de essentiële aminozuren kenmerken zich doordat hun molecuul, chemisch gesproken, zijtakken heeft. Dit is het geval bij leucine, isoleucine en valine. Er zijn specifieke metabole ziekten die ervoor zorgen dat die zijtakken, bij gebrek aan het juiste enzym, niet kunnen worden afgebroken. Deze ziekten zijn bekend onder de verzamelnaam organisch-zuursyndromen; isovaleriaanacidurie is een voorbeeld daarvan, al is het geen 'bekend' voorbeeld. Over de hele wereld zijn er naar schatting minder dan honderd patiënten met deze ziekte.

De stoffen die in het bloed van deze mensen worden gevormd zijn organische zuren die ervoor zorgen dat het bloed verzuurt, waardoor een

Pearl Buck, winnares van de Nobelprijs voor de literatuur in 1938, schreef over haar dochter met PKU het boek *The child who never grew*.



patiënt uiteindelijk in coma raakt. Na het tijdelijk staken van de inname van eiwit zal de patiënt doorgaans herstellen, maar het kan ook nodig zijn het bloed te spoelen via dialyse, om de giftige stoffen uit het lichaam te verwijderen. De dieetbeperkingen verschillen per organisch-zuursyndroom. Daarnaast hebben deze aminozuren gezamenlijke transporteiwitten om het aminozuur in de cellen te krijgen. Het transport van het ene aminozuur kan daarom beïnvloed worden door het andere aminozuur. Hoeveel van een specifiek aminozuur extra moet worden gegeven is sterk individueel bepaald. Je wilt de patiënt niet ziek maken door te veel te geven, maar ook niet door te weinig aan te bieden. De tolerantie is per patiënt verschillend en ook afhankelijk van de fase van het leven en de bijbehorende groeisnelheid.

### Ureumcyclusdefecten

Bij de afbraak van aminozuren komt naast energie ook stikstof (N) vrij in de vorm van ammoniak ( $\text{NH}_3$ ). Ammoniak wordt in de zogenoemde ureumcyclus omgezet in ureum, dat vervolgens met de urine wordt uitgescheiden. Een ureumcyclusdefect zorgt voor een verhoogde concentratie ammoniak in het bloed, die schadelijk is voor de hersenen. Ureumcyclusdefecten maken nog geen onderdeel uit van de hielprikscreening, maar zijn wel opgenomen in het advies van de Gezondheidsraad voor uitbreiding van de hielprikscreening. De behandeling bestaat uit een eiwitbeperkt dieet dat per persoon moet worden ingesteld. Bij sterke eiwitbeperking kan suppletie van essentiële aminozuren nodig zijn.

## Diëten bij een verstoorde koolhydraathuishouding: klassieke galactosemie

■ DR. ANNET BOSCH

■ DR. ESTELA RUBIO-GOZALBO

**K**LASSIEKE GALACTOSEMIE werd in ons land opgenomen in de uitbreiding van de hielprikscreening van 2007. Deze ziekte werd in het hielprikprogramma opgenomen omdat zuigelingen met galactosemie die gewone zuigelingenvoeding of borstvoeding krijgen al in de eerste weken ernstig ziek kunnen worden en zelfs kunnen overlijden. Wanneer de ziekte met de hielprikscreening vroeg wordt vastgesteld, kan snel met een dieet zonder galactose worden gestart, waarmee kinderen snel weer beter worden. De baby's zijn vaak al wel ziek wanneer de diagnose via de screening bekend wordt, zij het lang niet zo ziek als uiteindelijk zonder de screening en behandeling. Helaas kan de hielprikscreening de hardnekkige problemen die veel patiënten hebben later in het leven, zoals leerproblemen, taal- en spraakproblemen en een verminderde vruchtbaarheid bij vrouwen, niet voorkomen.

Na het begin van de hielprikscreening bleek al snel hoe belangrijk het is de optimale screeningsmethode en de juiste grenswaarden te kiezen, waarboven een kind misschien de ziekte heeft en daarom wordt doorgestuurd. In de proefperiode tussen 1 januari 2007 en 1 april 2007 werden 44.174 zuigelingen gescreend van wie 217 werden doorverwezen omdat ze mogelijk klassieke galactosemie hadden. Van die groep had er uiteindelijk maar één daadwerkelijk klassieke galactosemie. Nadien zijn de screeningsmethode en ook de afkapgrenzen enkele malen aangepast, met als doel wél alle echte patiënten te vinden maar zo min mogelijk kinderen zonder galactosemie onterecht door te verwijzen.

In de eerste negen jaar van de hielprikscreening kregen 31 patiëntjes de diagnose galactosemie. Achtentwintig van hen waren met de hielprik opgespoord. Zes patiënten waren al voor de hielprik gestart met het dieet, omdat ze een broertje of zusje hadden met galactosemie. Bij hen was de diagnose direct na de geboorte gesteld. Drie van hen werden uiteindelijk niet door de hielprik 'opgemerkt', omdat hun bloedwaarden door het aangepaste dieet niet boven de afkapgrens uitkwamen. Er zijn voor zover bekend geen patiënten gemist sinds de start van de screening.

Zoals dat ook voor andere ziekten uit de hielprikscreening geldt, wordt bij een grotere groep kinderen dankzij de screening een milde vorm van de ziekte gevonden. Deze patiënten zijn vaak niet ziek als de hielprikuitslag komt. Hun bloedwaarden herstellen bovendien veel sneller dan die van de patiënten met de ernstiger vorm. Het is nu nog niet duidelijk of deze patiënten met de mildere vorm van de ziekte ook het strenge dieet nodig hebben en of zij ook de typische problemen als gevolg van de galactosemie zullen ontwikkelen. Hiervoor is de komende jaren extra wetenschappelijk onderzoek nodig.

Het eigenlijke probleem bij klassieke galactosemie zit in de stofwisseling van de suiker galactose. Normaal wordt galactose afgebroken door onder andere het enzym galactose-1-fosfaat-uridyltransferase. Bij deze ziekte wordt dat enzym niet goed aangemaakt door een erfelijk defect. Daardoor hopen afbraakproducten van de suiker op in het bloed. De naam galactosemie betekent ook letterlijk 'galactose in het bloed'. Door die ophoping kunnen organen beschadigen. In de westerse landen komt klassieke galactosemie voor bij één op ongeveer 50.000 kinderen.

Galactose is net als glucose een zeer belangrijke suiker voor ons lichaam. De voornaamste bron van galactose is dierlijke melk en de daarvan





**Voor patiënten met klassieke galactosemie is zuivel taboe.**

afgeleide producten. Deze bevatten veel lactose (melksuiker), wat chemisch gesproken een dubbele suiker is, bestaande uit glucose en galactose. Fruit en groenten bevatten ook galactose, maar in veel geringere hoeveelheden. Daarnaast maak ons eigen lichaam ook kleine hoeveelheden galactose aan.

Galactose is belangrijk voor onder andere de aanmaak van energie en de versuikering van eiwitten en vetten. Moedermelk of zuigelingenvoeding zit vol met lactose en daardoor ook met galactose. Als een baby galactosemie heeft kan deze suiker niet goed worden verwerkt worden en dat veroorzaakt een ernstig ziektebeeld. De baby's worden na een paar dagen ziek, gaan spugen, willen niet drinken, worden geel, groeien niet, ontwikkelen leverfalen en raken versuft zodat opname in het ziekenhuis noodzakelijk is. Zonder een adequate behandeling is galactosemie zelfs levensbedreigend. Als een baby met deze symptomen in het ziekenhuis komt zal snel een dieet worden gestart met zuigelingen-

voeding waar geen of nauwelijks galactose in zit, bijvoorbeeld op basis van sojamelk. Wanneer bij verdere diagnostiek blijkt dat er inderdaad sprake is van klassieke galactosemie, wordt dat dieet voortgezet en wordt de behandeling overgenomen door een kinderarts die gespecialiseerd is in metabole ziekten. Doorgaans zie je na het beperken van galactose in het dieet een snelle verbetering van de klachten.

Een galactose-arm dieet is de hoeksteen van de behandeling van deze kinderen. Volgens de huidige richtlijnen betekent dit dat er geen dierlijke melkproducten in het dieet mogen zitten. Hoewel het dieet levensreddend kan zijn in de periode kort na de geboorte, ontstaan ook bij een levenslang dieet vaak toch nog complicaties. Met name de hersenen en – bij vrouwen – de eierstokken worden vaak aangetast. De mate van schade aan deze organen varieert per patiënt.

De schade aan de hersenen varieert van cognitieve stoornissen, leerstoornissen, spraak- en taalproblemen, motorische stoornissen, geheugenstoornissen en problemen met sociale betrokkenheid. De schoolprestaties liggen vaak lager dan die van gezonde broers of zussen. Patiënten hebben dan ook een verhoogd risico op lagere opleidingskwalificaties en werkeloosheid. Ongeveer 45 tot zelfs 72% van de patiënten heeft een IQ-score van minder dan 85.

Bijna alle vrouwen met galactosemie krijgen schade aan de eierstokken, wat weer leidt tot verminderde vruchtbaarheid. De ernst van deze kwalen varieert, zelfs tussen patiënten met hetzelfde genotype. Het kan variëren van 'afwezig', via 'vertraagde ontwikkeling van de puberteit' tot 'uitblijven van de cyclus en voortijdige menopauze'.

Door de dieetbeperkingen, de eierstokinsufficiëntie bij vrouwen, beperkte fysieke activiteit en wellicht ook andere onbekende intrinsieke factoren die met de ziekte zijn geassocieerd, heb-

ben patiënten een licht verminderde botmassa in vergelijking met leeftijdsgenoten.

Een dieet kan misschien een eenvoudige manier lijken om een ernstige ziekte te voorkomen. Toch geven patiënten en families aan dat dit geen sinecure is. Ouders geven aan dat ze continu op scherp staan bij het boodschappen doen: 'Zit er niet toevallig (ga)lactose in mijn boodschappenmandje?' De (on)mogelijkheid om regulier onderwijs te volgen en de cognitieve ontwikkeling van deze kinderen is uiteraard een punt van zorg. Veel jonge volwassen patiënten vertellen hoe lastig het is om een baan te vinden en te behouden vanwege hun beperkingen in inzicht en zelfstandigheid. Ook vragen ouders en vrouwelijke patiënten zich af of zij wel kinderen kunnen krijgen vanwege de mogelijke gevolgen van de ziekte voor de eierstokken.

Toch is dieetrestrictie van galactose en monitoring en behandeling van de eventuele complicaties

voorsnog het beste dat een multidisciplinair team van een kinderarts of internist stofwisseling, een diëtist, een endocrinoloog, een gynaecoloog, een psycholoog en een neuroloog kan bieden. Er wordt daarnaast heel veel onderzoek gedaan om nieuwe behandelmogelijkheden te verkennen die het ontstaan van complicaties zouden kunnen voorkomen. Sinds 2012 bestaat een internationaal galactosemienetwerk van professionals uit vele verschillende landen, die gezamenlijk werken aan een betere uitkomst voor deze patiënten ([www.galactosemianetwork.org](http://www.galactosemianetwork.org)).



**Wanneer het lichaam geen vitamine B8 kan vrijmaken, moeten supplementen uitkomst bieden.**

# Diëten bij een verstoorde vitaminehuishouding

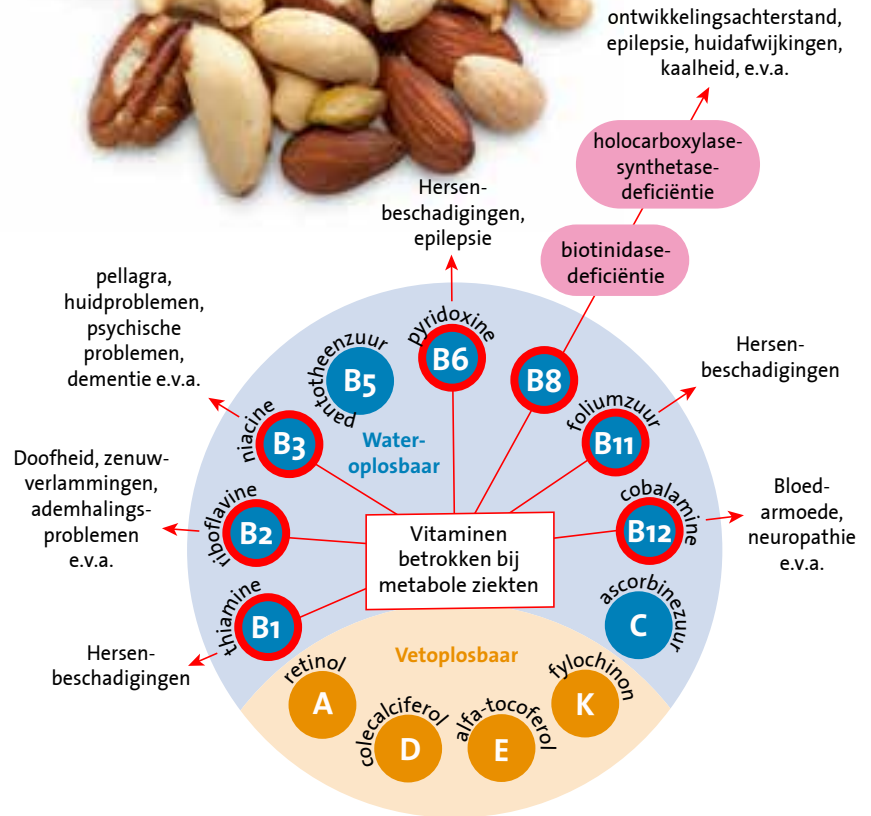
■ DR. MONIQUE WILLIAMS  
 ■ DRS. MAAIKE DE VRIES

**V**ITAMINES ZIJN chemische verbindingen die onmisbaar zijn voor het goed functioneren van ons lichaam en die het lichaam zelf niet of onvoldoende maakt. Ze spelen een rol in het normale functioneren en onderhoud en groei, net als in het herstel van ons lichaam na schade. Vitamines kunnen we alleen binnenkrijgen via onze voeding. Er zijn in totaal dertien vitamines, waarvan vier (A, D, E en K) in vet oplosbaar; de overige (C en de diverse B-vitamines) zijn wateroplosbaar.

De Nederlandse patholoog en Nobelprijswinnaar Christiaan Eijkman (1858 – 1930) heeft een belangrijke rol gespeeld in de ontdekking van de plek van vitamines in het ontstaan van verschillende ziekten. Als officier in het Koninklijk Nederlands-Indisch Leger ontdekte hij dat de ziekte beriberi niet door bacteriën werd veroorzaakt, maar door een vitamine B1 gebrek in de voeding. In de jaren tachtig van de negentiende eeuw kwam scheurbuik veel voor in Nederlands-Indië. Samen met zijn medewerker Gerrit Grijns voerde Eijkman een experiment uit waarbij de ziekte kon worden opgewekt door kippen witte rijst te voeren. Vervolgens kon hij de kippen weer genezen door ze ongepelde rijst, dus mét de waardevolle zemelen, te voeren. In een beroemd geworden publicatie uit 1897 noemden zij deze genezende factor in de zemelen de ‘anti-beriberi factor’. Eijkman kreeg hiervoor in 1929, samen met zijn Britse collega Frederick Hopkins, de Nobelprijs voor de Fysiologie of Geneeskunde. Toen de anti-beriberi factor in 1926 daadwerkelijk was geïsoleerd werd die thiamine genoemd, later vooral bekend geworden als vitamine B1.



Vitamines en hun rol bij de stofwisseling.



Vitamines spelen een rol bij de opbouw van enzymen en hormonen en zodoende ook bij metabole ziekten. In onderstaande tabel staan alle vitamines genoemd, inclusief de rol die zij al dan niet spelen bij metabole ziekten, bijvoorbeeld als cofactor van een enzym. Vitamines

kunnen op die manier de functies van enzymen optimaliseren.

In het hielprikscreeningsprogramma in Nederland zijn twee ziektebeelden opgenomen waarbij een tekort aan een vitamine een rol speelt. In beide gevallen draait het om vitamine B8, biotine.

### **Biotine**

Biotine (B8) is een zogenoemde co-factor van enzymen die een rol spelen in de stofwisseling van koolhydraten, vetten en eiwitten: de carboxylasen. Zo'n co-factor speelt een sleutelrol in het functioneren van een enzym, dus een tekort heeft ernstige gevolgen. In het geval van biotine: ontwikkelingsachterstand, epilepsie, huidafwijkingen of kaalheid. Twee metabole ziektebeelden die samenhangen met een tekort aan werkzaam biotine, biotinidasedeficiëntie en holocarboxylase-synthetasedeficiëntie, zijn op te sporen met de hielprik.

Bij biotinidasedeficiëntie lukt het niet om werkzaam biotine vrij te maken uit de gebonden, niet-werkzame vorm: biocytine. Er is een milde vorm en een ernstige vorm van deze ziekte bekend. Na introductie van de chemische bepaling van biotinidase in de hielprikscreening werden in eerste instantie vooral patiënten met de milde vorm gedetecteerd. Onderzoek bij oudere broertjes en zusjes liet zien dat er ook zonder behandeling geen gevolgen waren van een licht verminderde activiteit van dit enzym. Hierop werd de afkapping van de screening van biotinidase verlaagd van 30% naar 20% activiteit ten opzichte van gezonde controlepersonen. De gedachte hierbij was dat patiënten onder de 10% restactiviteit in ieder geval een behandeling nodig hebben; over een activiteit tussen 10 en 20% is nog discussie.

Bij de andere aan biotine gelinkte metabole ziekte, holocarboxylase-synthetasedeficiëntie, wordt biotine onvoldoende gebonden aan verschillende enzymen (carboxylasen), waardoor deze

**In 1929 kreeg de Nederlander Christiaan Eijkman de Nobelprijs voor Geneeskunde, voor zijn ontdekking van vitamines.**



enzymen verminderd functioneren. De behandeling voor beide ziektebeelden bestaat uit een supplement van de vrije vorm van biotine.

### **De rol van vitamines bij andere metabole ziekten**

Naast de beide vitamine-gerelateerde aandoeningen die door de hielprik kunnen worden opgespoord, zijn er nog meer metabole ziekten die een relatie hebben met het functioneren van vitamines. De vitamines thiamine (B1), foliumzuur (B11) en pyridoxine (B6) zijn essentieel voor het goed functioneren van de hersenen. Een tekort aan deze vitamines leidt tot hersenbeschadiging en groeiachterstand. Bij thiaminedeficiëntie ligt de oorzaak in respectievelijk een transporteiwit dat onvoldoende wordt aangemaakt of onvoldoende functioneert. Bij foliumzuurdeficiëntie is het probleem de gebrekkige functie van de receptoren (de 'sloten') die gevoelig horen te zijn voor foliumzuur

---

## Sommige patiënten moeten extra vitamines per injectie krijgen

(de 'sleutels'). Een andere oorzaak is de vorming van antistoffen tegen deze receptor, maar dat is in strikte zin geen metabole ziekte maar een auto-immuunziekte.

Pyridoxine is in het lichaam actief in de vorm van pyridoxaalfosfaat. Door een erfelijke fout hebben één op de tweehonderdduizend Nederlanders een gebrek aan het enzym alfa-amino-adipine semialdehydehydrogenase. Daardoor loopt de stofwisseling op een specifiek punt spaak. Een tussenproduct dat dan gaat 'stapelen', vangt de bioactieve vorm van pyridoxine weg, waardoor dat vitamine zijn essentiële taken niet meer kan vervullen. Als gevolg daarvan krijgen de patiënten epileptische aanvallen. In de meeste gevallen zijn deze aanvallen te verhelpen door extra pyridoxine te slikken. Wanneer pyridoxine niet voldoende helpt, kunnen patiënten ook pyridoxaalfosfaat nemen. Waarschijnlijk is er in dat geval ook sprake van een iets andere genetische aandoening.

Riboflavine (vitamine B2) heeft een specifiek transporteiwit nodig om zich door de membranen van een cel te verplaatsen. Als dat transport verstoord is krijgt een patiënt tekenen van een tekort aan vitamine B2, terwijl de inname van riboflavine toch normaal kan zijn. Deze metabole ziekte met een transportstoornis van riboflavine is lange tijd onverklaard gebleven. Hij werd beschreven als het syndroom van Brown-Vialetto-Van Laere en Fazio Londe. De ziekte uit zich in doofheid, zwakte van de aangezichtsspieren, verlamming van zenuwen in het hoofd en ademhalingsproblemen. Uiteindelijk is deze ziekte dodelijk.

Inmiddels is bekend dat problemen met drie verschillende transporteiwitten voor riboflavine dezelfde symptomen kunnen veroorzaken. De behandeling is steeds dezelfde: levenslang extra vitamine B2 slikken, om blijvende schade aan de zenuwen te voorkomen.

Cobalamine (B12) bestaat in vele vormen; er

bestaan ook verschillende metabole ziekten waar dit vitamine een rol in speelt. De grote gemene deler is vaak bloedarmoede als uiting van een cobalaminetekort. Andere symptomen zijn bijvoorbeeld braken, diarree, obstipatie, prikkelbaarheid, een vergrote lever en milt, ontsteking van het mondslijmvlies, slinken van de tongspier, ontwikkelingsachterstand en zenuwziekte (neuropathie). De verschillende vormen van cobalaminetekort worden aangeduid met de letters A tot en met G. Bij sommige is de opname van het vitamine een probleem, bij andere het transport, wat steeds een specifiek probleem veroorzaakt. Behandeling met extra vitamine B12 lijkt de logische therapie, maar dat moet dan wel terecht kunnen komen waar het nodig is. In sommige gevallen is extra opname via het dieet niet haalbaar en moet het vitamine per injectie worden gegeven.

Waar vitamines dus al belangrijk zijn voor het leven in het algemeen, zijn ze dat helemaal voor mensen die een ziekte hebben van dát deel van de stofwisseling waarbij de vitamines een rol spelen. Het is ook niet voor niets dat de adviezen voor gezonde voeding groenten en fruit met veel vitamines bevatten. Voor vegetariërs is het belangrijk de vitamines die normaal gesproken via vlees binnenkomen te compenseren met andere voedingsproducten.

# Dankzij de hielprik is Lotte niet ziek,

**I**EDERE OUDER zal nog precies weten op welke dag van de week hun kind is geboren. De ouders van Lotte weten ook nog precies op welke dag de verpleegkundige langskwam voor de hielprik. ‘Dat was op de woensdag na haar geboorte’, vertelt de moeder van Lotte, Claudia. ‘Geen bericht is goed bericht, was vervolgens de mededeling. Maar twee dagen later stond de huisarts al op de stoep. Uit de eerste screening kwam naar voren dat Lotte de zeldzame aandoening tyrosinemie type I zou hebben. De huisarts had dat ook nog nooit aan de hand gehad, dus die moest zelf ook zoeken en rondbellen over wat te doen.’ Na een positieve screening via de hielprik volgt automatisch een vervolgonderzoek in een gespecialiseerd ziekenhuis. ‘In het Universitair Medisch Centrum Groningen werd bevestigd wat de hielprik al suggereerde. Lotte mist inderdaad een enzym dat het aminozuur tyrosine afbreekt. Dat betekent dat we heel goed moeten letten op de eiwitten in haar dieet. Ik ben zelf diëtiste, dus wel gewend om na te denken over speciale diëten. Maar als het je eigen kind aangaat is het toch wel anders. Wat doe je bijvoorbeeld met borstvoeding? Ik was vooraf vastbesloten om mijn kind zo lang mogelijk borstvoeding te geven. Maar omdat je bij deze aandoening heel goed moet afmeten hoeveel je van welke voeding geeft, werd dat toch wel lastig. Ik heb een aantal weken gekolfd, zodat we in ieder geval goed konden wegen hoeveel melk Lotte kreeg, maar na zes weken hield dat op.’

Nu, bijna negen jaar later, is het afwegen van eten een tweede natuur geworden voor zowel Lotte als

haar ouders. ‘Er staat standaard een weegschaaltje op tafel. Lotte weet dat ze bepaalde voedingsmiddelen moet afwegen. Naast dat dieet krijgt ze ook medicijnen om stapeling van bepaalde schadelijke stoffen in haar lever en nieren te voorkomen. Ik heb mij laten vertellen dat dit medicijn letterlijk dezelfde werkzame stof bevat als een bepaald landbouwgif. Maar goed, je hebt geen keus. Als de schadelijke stoffen uit de eiwitstofwisseling gaan stapelen zou Lotte ernstige lever- en nierschade oplopen en zelfs vroegtijdig kunnen overlijden. Om niet alleen de effecten van het dieet, maar ook de eventuele bijwerkingen van het medicijn goed in de gaten te houden moeten we vier keer per jaar haar leverwaarden laten controleren en één keer per jaar wordt er ook een echo van haar lever gemaakt.’

De ouders van Lotte zijn zonder enige reserve blij dat de hielprik hen tijdig op het spoor heeft gezet van de aandoening van hun dochter. ‘Het bleek dat zowel mijn man als ik drager zijn van precies hetzelfde gen dat de ziekte kan veroorzaken. Het bizarre is dat wij er daardoor ook achter zijn gekomen dat wij een aantal generaties terug familie van elkaar zijn. Uiteraard had die kennis over onze genen ook consequenties voor volgende kinderen. Puur en alleen om te weten waar we aan toe waren hebben we bij een volgende zwangerschap een vruchtwaterpunctie laten doen. Het bleek dat ik toen zwanger was van een eeneiige tweeling. Onze zoontjes bleken de “foute genen” niet meegekregen te hebben. Zij zijn dus zelfs geen dragers. Als ze wel dragers waren geweest, of net als Lotte de

# al heeft ze wel een ziekte



ziekte zouden hebben, zou dat voor ons overigens geen enkele consequentie hebben gehad voor de zwangerschap. We wilden alleen voorkomen dat we negen maanden in onzekerheid zouden zitten over de gezondheid van deze kinderen. Bovendien zouden we bij een positieve uitslag direct na de geboorte hebben kunnen starten met een behandeling.’

Tyrosinemie is een bijzonder zeldzame aandoening. In Nederland treft het slechts één op de honderdduizend kinderen. ‘Lotte was de eerste in ons land die via de hielprik is gediagnosticeerd’, vertelt haar moeder. ‘Bij de oudere kinderen met deze ziekte is het dus op een later moment geconstateerd omdat ze daadwerkelijk ziek werden. Zover is het bij Lotte gelukkig nooit gekomen. Ze is voor ons dus ook geen ziek kind, maar een kind met een ziekte. Al is er in het begin wel een moment

geweest dat ze niet helemaal goed was ingesteld op de supplementen van bepaalde aminozuren die we haar als pilletjes moeten geven. Ze heeft dus een periode gehad dat ze eczeem had en zelfs epileptische aanvallen. Dat was direct over op het moment dat ze extra van de betreffende aminozuren kreeg.’

Lotte heeft, waarschijnlijk door de tyrosinemie, wel een ontwikkelingsachterstand opgelopen. ‘Ik vind verstandelijk beperkt een vreselijk woord, maar dat is feitelijk wel wat het is’, aldus haar moeder. ‘Ze kan gelukkig in het reguliere onderwijs meedraaien, waar ze wat extra ondersteuning krijgt. Maar verder is ze voor ons een volstrekt normaal kind. Natuurlijk, op het moment dat de huisarts ineens op onze stoep stond schrik je behoorlijk. De roze wolk werd zwart. Maar dankzij de hielprik is ons wel heel veel ziekenhuisleed bespaard gebleven, omdat dankzij de vroege screening de ziekte nooit levensbedreigend is geworden.’

*Ir. Rob Buiter*

Zonder degelijk wetenschappelijk onderzoek zou het onmogelijk zijn geweest om een goede hielprik-screening op te zetten, de resultaten te interpreteren, of een perspectief te geven aan patiënten over hun toekomst. Wetenschappelijk onderzoek kan ook nieuwe wegen openen naar meer begrip en misschien zelfs oplossingen voor metabole ziekten.





# 4

# Van het lab naar het bed

*Binnen het medisch wetenschappelijk onderzoek worden drie types onderzoek onderscheiden. In klinisch onderzoek worden bijvoorbeeld nieuwe geneesmiddelen of operatietechnieken getest bij patiënten. Fundamenteel (biomedisch) onderzoek gebeurt in laboratoria en richt zich op het begrijpen van de fundamentele processen, zonder daarbij noodzakelijk een klinische toepassing voor ogen te hebben. Daartussen ligt het zogenoemde translationeel onderzoek. Dit brengt het fundamentele onderzoek van het lab naar de kliniek, of in het jargon van het medisch wetenschappelijk werk: van bench to bedside.*

## Functionele genetica

■ PROF. DR. HANS WATERHAM

**H**ET DOEL van translationeel onderzoek is om met behulp van laboratoriumonderzoek bij te dragen aan het welzijn of het perspectief van de patiënt. Dit kan door gebruik te maken van bloed of cellen van patiënten, maar ook door gebruik te maken van proefdieronderzoek met zogenoemde modelorganismen. Het bekendste voorbeeld hiervan is de labmuis.

Tegelijk heeft zich door de voortgang in de techniek een heel nieuwe discipline aangediend in het medisch wetenschappelijk onderzoek. Door genen te lezen, aan of uit te zetten of door ze zelfs te verplaatsen, komt veel kennis beschikbaar over de genetica achter metabole ziekten.

Bij het onderzoek naar de oorzaak en het gevolg van erfelijke metabole ziekten wordt steeds vaker functionele genetica ingezet. In de toekomst zou deze relatief jonge wetenschappelijke discipline mogelijk ook aanwijzingen kunnen bieden voor nieuwe medicijnen of andere behandelmethoden.

De discipline Functionele Genetica richt zich op het vertalen van genetische informatie naar functionele consequenties. Vragen die hierbij gesteld worden zijn: wat is het gevolg van een genetische verandering voor de functie van het gecodeerde eiwit, voor het metabolisme of het celproces waar dit eiwit een rol in speelt? Wat betekent dit op korte en langere termijn voor de patiënt en zijn er mogelijkheden om hier gericht op in te grijpen?

## Resumé van de genetica

Een volwassen menselijk lichaam telt zo'n honderd duizend miljard cellen die allemaal door groei en deling zijn ontstaan uit één bevruchte eicel. Deze bevruchte eicel ontstaat door samensmelting van de vrouwelijke eicel en de mannelijke zaadcel. Door deze samensmelting wordt erfelijke informatie van de moeder en de vader gemixt, waarmee de unieke blauwdruk ontstaat voor de ontwikkeling en eigenschappen van een individu. In principe bevat dus elk van de honderd duizend miljard cellen dezelfde erfelijke informatie als de oorspronkelijke bevruchte eicel.

Deze erfelijke informatie is gecodeerd opgeslagen in DNA, lange spiraalvormige dubbelstrengen samengesteld uit een variërende volgorde van vier verschillende chemische bouwstenen, die we basen noemen en welke aangeduid worden met de letters T, G, C en A. Het DNA met de volledige erfelijke informatie wordt ook wel het genoom genoemd. Sinds 2003 weten we hoe de basevolgorde of sequentie van het menselijk genoom eruitziet.

Het totale DNA in een menselijke cel bestaat uit twee sets van drie miljard basen, elk verpakt in 46 verschillende pakketjes: de chromosomen. Dat zijn 23 chromosomen van de moeder en 23 chromosomen van de vader.

In het DNA bevinden zich ongeveer 22 duizend verschillende eenheden met een specifieke basevolgorde: de genen. Die bezitten de informatie voor de aanmaak en samenstelling van eiwitten. Bij elkaar bestaat slechts 1,5 % van het totale DNA uit deze coderende genen; de resterende 98,5% speelt een deels nog onbegrepen rol in de regulatie van de activiteit van de genen.

Bij het kopiëren en verdelen van de erfelijke informatie tijdens de deling van een cel worden regelmatig foutjes gemaakt. Zo kunnen er verkeerde basen in het DNA worden ingebouwd, of er kunnen veranderingen in het DNA ontstaan

door inwerking van chemische stoffen of straling. Gelukkig beschikt de cel over verschillende controles en reparatiemechanismen die ervoor zorgen dat dergelijke foutjes zo min mogelijk worden gemaakt of, als het tóch fout is gegaan, worden hersteld. Dankzij deze mechanismen blijft de erfelijke informatie nagenoeg intact en is de DNA-samenstelling van elke cel vrijwel identiek aan die van de allereerste bevruchte eicel. 'Vrijwel', want sommige foutjes ontsnappen aan de controle of kunnen niet gecorrigeerd worden, waardoor er blijvende DNA-veranderingen optreden. Daar zit een goede en een slechte kant aan. Zulke kleine veranderingen hebben er onder andere voor gezorgd dat wij als mens hebben kunnen evolueren tot wie wij zijn. DNA-veranderingen met een positief effect kunnen namelijk een voordeel opleveren voor een individu en hebben grotere kans op handhaving, terwijl veranderingen met een negatief effect een grotere kans hebben om te verdwijnen in de *survival of the fittest*. Deze kleine DNA-veranderingen zorgen er ook voor dat ieder individu uniek is. Onderling verschilt ons DNA ongeveer 0,1% van elkaar. Op ons totale DNA van zes miljard basen zijn dat maar liefst zes miljoen veranderingen. Zulke DNA-veranderingen noemen we varianten of mutaties. Van de meeste varianten merken we gelukkig weinig, want ze hebben vaak geen of nauwelijks effect op de aanmaak of functie van de gecodeerde eiwitten. En zelfs als ze dat wel hebben, omdat ze bijvoorbeeld in een coderend gen liggen, ondervinden we daar in veel gevallen geen hinder van. Dat komt omdat we van de meeste genen twee kopieën hebben gekregen, één van de moeder en één van de vader, waarbij het defect in het ene gen wordt opgeheven door het andere gen. Dat betreft dan een recessieve eigenschap. Soms is het gevolg van de verandering in het ene gen zo ernstig dat deze niet opgeheven kan worden door het andere gen. We spreken dan van een dominante eigen-



**In de genen ligt het recept voor zowel gezondheid als ziekte.**

schap. Bij recessieve erfelijke ziekten wordt het defect gen opgeheven door het gezonde gen. De ziekte komt dan alleen tot uiting als beide genen een ernstige mutatie bevatten. In het algemeen wordt bij recessieve erfelijke ziekten het ene gen met mutatie overgeërfd van de moeder en het andere van de vader. Zij zijn dan beiden drager van de ziekte, dat wil zeggen: zij dragen het defect bij zich in de helft van hun genen. De meeste ziekten waarop getest wordt in de hielprikscreening zijn dergelijke recessieve erfelijke ziekten.

### **Metabolisme en metabole ziekten**

Hoewel veel erfelijke metabole ziekten veroorzaakt worden door mutaties in slechts één specifiek gen, kan het ziektebeeld van patiënten met mutaties in hetzelfde gen sterk variëren qua type en ernst van ziekteverschijnselen of het tijdstip van ontstaan.

Dit komt omdat het ziektebeeld niet uitsluitend bepaald wordt door het primaire gendefect, maar beïnvloed wordt door bijvoorbeeld DNA-veranderingen in andere genen en door omgevingsfactoren, zoals voeding, stress, leefpatroon en ziekte. Het is het samenspel tussen het primaire gendefect en deze factoren dat de gevolgen daarvan voor een patiënt bepaalt. Zo is bekend dat bij een groot aantal metabole ziekten ernstige complicaties vooral optreden bij veranderingen in het eetpatroon van een patiënt, zoals tijdens ziekte, koorts en langdurig vasten. Deze veranderingen in het eetpatroon moeten bij deze patiënten dus worden voorkomen. Verder zijn er voor diverse metabole ziekten speciale diëten ontwikkeld die ernstige complicaties moeten voorkomen welke door het enzymdefect veroorzaakt zouden kunnen worden. Met andere woorden, voor een aantal metabole ziekten zijn behandelingen ontwikkeld die ernstige ziekteverschijnselen kunnen beperken of voorkomen. Het zo vroeg mogelijk stellen van een diagnose is daarom van groot belang voor tijdig therapeutisch handelen zodat onherstelbare schade kan worden voorkomen.

### **Metabole ziekten in de hielprikscreening**

De 'behandelbaarheid' van een aantal metabole ziekten gecombineerd met de ontwikkeling van zeer gevoelige analysemethoden, waarmee deze ziekten aan de hand van afwijkende stoffen in gedroogde bloedspots te diagnosticeren zijn, heeft wereldwijd geleid tot het opnemen van deze ziekten in hielprikscreening programma's. Vanwege de grote diversiteit en zeldzaamheid van afzonderlijke erfelijke metabole ziekten, valt de diagnose en behandeling daarvan binnen de expertise van één van de zeven metabole centra in de acht universitaire medische centra in Nederland. Het stellen van een diagnose gebeurt in nauwe samenwerking tussen de metabole specialist en de laboratoriumspecialist. Bij verdenking van een metabole ziekte op basis

---

## Niet alle genetische afwijkingen leiden tot ziekte

van ziekteverschijnselen, wordt in het algemeen screening of gerichte metabolië-diagnostiek ingezet, waarbij in bloed, plasma of urine van de patiënt naar afwijkende metaboliëpatronen wordt gezocht die een aanwijzing of een bevestiging vormen voor een enzymdefect. Afhankelijk van de resultaten wordt vervolgens enzymdiagnostiek verricht in bloed- of huidcellen van de patiënt, waarbij de functie en activiteit van het verdachte enzym wordt bepaald. Tenslotte wordt door middel van DNA-diagnostiek het gen dat codeert voor het defecte enzym geanalyseerd op ziekte-veroorzakende mutaties en kan dragerschap hiervan in het DNA van de ouders worden bepaald. De gecombineerde resultaten van deze analyses geven inzicht in de oorzaak en het gevolg van het defect, wat implicaties heeft voor eventuele behandeling en prognose.

### **Meer diagnostiek niet altijd duidelijker**

De instelling en uitbreiding van de hielprisk-screening programma's heeft geresulteerd in een sterke toename van het aantal mogelijke patiënten. 'Mogelijke', want behalve bekende ziekte-veroorzakende DNA-varianten, vinden we regelmatig nieuwe DNA-varianten bij pasgeborenen met een afwijkend metaboliëpatroon. Omdat deze DNA-varianten voorheen nooit aangetroffen zijn in patiënten die zich klinisch presenteren, is het niet duidelijk of ze op korte of lange termijn daadwerkelijk tot ziekteverschijnselen zullen leiden. Dat is een dilemma. Moeten we deze pasgeborenen nu als patiënten beschouwen of niet?

Daarnaast zorgt ook de stormachtige ontwikkeling van de steeds bredere en snellere genetische analyses (*Next Generation Sequencing*) ervoor dat patiënten met onduidelijke symptomen steeds vaker onderworpen worden aan 'whole exome' of 'whole genome sequencing' als eerste stap in de screening. Hiermee wordt de basevolgorde van het totale coderende DNA of zelfs het hele genoom bepaald. Daarbij worden regelmatig nieuwe, onbe-

kende DNA-varianten aangetroffen in genen die al aan ziektebeelden waren gekoppeld, of in nieuwe genen waarvan onduidelijk is of ze überhaupt, en zo ja, in welke mate en wanneer leiden tot ziekteverschijnselen.

Van een beperkt aantal aangetroffen DNA-varianten is de consequentie duidelijk, maar voor de meeste aangetroffen varianten is het onduidelijk. Om toch een voorspelling te doen, wordt veelal gebruik gemaakt van voorspellingssoftware-pakketten, die weliswaar steeds beter voorspellen, maar nog lang niet altijd correct. Een voorbeeld hiervan is de meest voorkomende mutatie in MCAD-deficiëntie (een metabole ziekte die is opgenomen in de hielprik). Wanneer we de software laten voorspellen wat de gevolgen zijn van deze mutatie geeft deze aan dat de mutatie zeer waarschijnlijk niet ziekte-veroorzakend is. Echter, in 1990 is al aangetoond dat deze mutatie resulteert in een volledig inactief enzym en de belangrijkste oorzaak is van MCAD-deficiëntie.

### **Functionele genetica van metabole ziekten**

Om het effect van onbekende DNA-varianten op het gecodeerde enzym en het daarmee geassocieerde cel-proces te onderzoeken, is functionele genetica de aangewezen weg. Waar voorspellingssoftware 'slechts' kansberekening biedt, geeft functionele genetica daadwerkelijk inzicht in de mogelijke klinische consequenties van genetische varianten. Dit onderzoek leidt dus tot een betere prognose voor patiënten en inzicht in het verloop van een ziektebeeld.

Dergelijke functionele studies leren ons begrijpen wat er fout gaat, aan de hand waarvan we therapeutische mogelijkheden kunnen ontwikkelen. Voor deze studies wordt onder meer gebruik gemaakt van een brede combinatie van genetische, moleculair-biologische, celbiologische en biochemische methodes en verschillende celsystemen en modelorganismen.

Met de specifieke enzymen van de CRISPR/Cas9-technologie kan tegenwoordig zeer nauwkeurig in genen worden geknipt en geplakt.



Een functionele studie kan inhouden dat we DNA-varianten tot expressie brengen in bacteriën, gist of humane cellijnen. Soms is in die humane cellijnen, die we in het laboratorium kunnen laten groeien, eerst een eigen 'gezond' gen uitgeschakeld. Voor het uitschakelen van genen gebruiken we de recent ontwikkelde CRISPR-technologie. Met deze *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* technologie kunnen met ongekende precisie stukjes DNA gemodificeerd worden: ongewenste stukjes eruit of gewenste stukjes erin. Daarmee kunnen we dus bijvoorbeeld ook DNA-varianten, die we aantreffen bij patiënten, introduceren in het genoom van cellijnen om daarmee de consequenties te kunnen bestuderen. Zo zijn we minder afhankelijk van cellen van de patiënt zelf om functionele studies te kunnen verrichten.

Tenslotte gebruiken we de CRISPR-technologie om gericht genen uit te schakelen die coderen voor eiwitten met nog onopgeloste functies, om vervolgens het effect daarvan te bestuderen. Dit betreft bijvoorbeeld genen geïdentificeerd bij patiënten met nieuwe of onopgeloste defecten.

Op deze manier kan functionele genetica veel betekenen voor het onderzoek aan erfelijke metabole ziekten. Het is de hoop en de verwachting dat in de toekomst ook nieuwe behandelingen worden gevonden of uitgetest met behulp van deze functionele genetica.

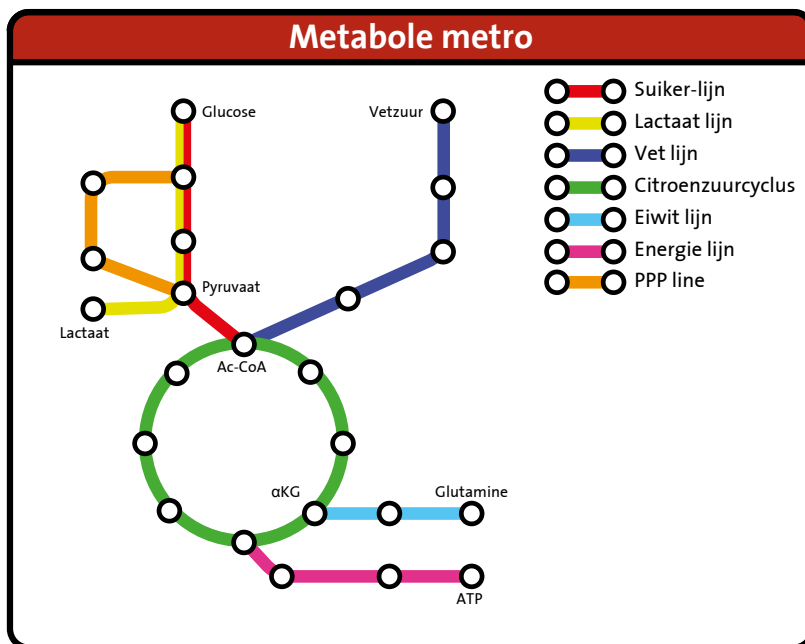
## Translationeel onderzoek en metabole ziekten

■ DRS. EILEEN DANIELS EN DR. RIEKELT HOUTKOOPER

**T**RANSLATIONEEL ONDERZOEK is in de laatste jaren steeds belangrijker geworden in het onderzoek naar metabole ziekten. Het onderzoek is hier extra ‘translationeel’, omdat het ook een vertaling probeert te zoeken tussen veelvoorkomende verworven metabole ziekten, zoals type 2-diabetes en de zeldzame erfelijke metabole ziekten. Hoewel deze twee soorten ziekten in eerste instantie ver van elkaar af lijken te staan, lijkt het metabolisme in veel opzichten op elkaar. De analogie met een metronetwerk is daarbij wellicht verhelderend.

In onderstaand metronetwerk moeten de passagiers van start- naar eindpunt worden gebracht, of worden voedingsstoffen omgezet naar energie door een reeks van processen. Houd je die analogie

In de ‘metabole metrolijn’ kunnen veel wissels of sporen problemen veroorzaken.



vast voor wat er fout gaat tijdens metabole ziekten, dan rijden er tijdens ouderdomsziekten minder treinen (minder actief metabolisme). Het duurt dus langer voordat passagiers op het eindstation zijn. Ook lukt het tijdens veroudering niet om makkelijk een omweg te vinden als er een verstoring plaatsvindt (minder flexibiliteit). Bij erfelijke metabole ziekten zijn er defecte sporen (enzym-defecten), waardoor bepaalde routes niet gereden kunnen worden. Hierdoor komen de passagiers niet op hun eindbestemming, maar een tweede probleem is dat de stations waar ze opstappen vol komen te staan wat ook weer heibel oplevert (metaboliet opstapeling).

Een voorbeeld dat het verband tussen erfelijke metabole ziekten en verworven metabole ziekten mooi laat zien heeft te maken met de mitochondriën. Mitochondriën zijn de energiecentrales in de cel, en zijn cruciaal voor het verbranden van voedingsstoffen. Hierbij komt energie vrij voor het bewegen van spieren, het werken van hersenen, en alle andere denkbare processen in het lichaam. In sommige erfelijke metabole ziekten is de functie van mitochondriën verstoord. Een voorbeeld hiervan zijn de vetzuuroxidatiestoornissen, een groep ziekten die ook in de hielprikscreening zijn opgenomen. Patiënten met een dergelijke aandoening kunnen door een mutatie in het DNA geen vet afbreken, waardoor dat vet niet kan worden omgezet in energie. Dit is met name problematisch tijdens langdurige inspanning of tijdens ziekte. Tegelijkertijd worden de vetten niet goed afgebroken waardoor ze kunnen ophopen en de functie van spieren of het hart verstoren. Veroudering is in zekere zin een lichte variant hiervan. Ook tijdens veroudering werken de mitochondriën minder goed, maar lang niet zo slecht als in erfelijke metabole ziekten. De consequentie is echter wel dat er niet voldoende energie is, en dat bijvoorbeeld vetophoping in de spier de functie van de spier verstoort en daarmee leidt tot ouderdoms-diabetes.



De 'Blauwe Zones' met een bovengemiddeld hoge levensverwachting. De oorzaak wordt gezocht in het geïsoleerde karakter van de gebieden, fysieke inspanning, matige, lokaal geproduceerde voeding en een traditionele levensstijl.

Een tweede voorbeeld van translationeel onderzoek naar metabole ziekten komt voort uit onderzoek naar de veelbesproken stof resveratrol uit rode wijn. Lange tijd werd beweerd dat deze stof de vermeende gezonde effecten van rode wijn op harten vaatziekten kon verklaren. Hoewel dit positieve effect inmiddels nogal wat genuanceerder blijkt te liggen, zijn de gezonde effecten van resveratrol duidelijk. Experimenten in muizen hebben al in 2006 aangetoond dat resveratrol schadelijke effecten van een 'snackbardieet' kan opvangen. Ook zorgt het ervoor dat muizen een betere prestatie leveren als ze op een loopband worden gezet. Deze effecten worden bereikt omdat resveratrol zorgt voor de aanmaak van meer mitochondriën. Deze kennis leidde ertoe dat resveratrol ook is getest in cellen van patiënten met vetzuuroxidatiestoornissen, of meer specifiek "VLCAD deficiëntie", een ziekte die ook in de hielprik wordt opgespoord. De gedachte hierachter was dat meer mitochondriën,

ook al zijn ze door de DNA-mutatie niet helemaal in goeden doen, ervoor zal zorgen dat er toch meer vet kan worden afgebroken.

De eerste experimenten met patiëntcellen in het lab lieten inderdaad zien dat er een positief effect was van resveratrol op de energiehouding van de cellen. Sterker nog, de vetafbraak in deze cellen normaliseerde helemaal naar het niveau van de cellen van gezonde vrijwilligers. De volgende stap is om deze test uit te voeren bij patiënten met erfelijke metabole ziekten. Dit onderzoek zou potentieel dus kunnen uitmonden in nieuwe therapieën.

### Verouderingsonderzoek helpt erfelijke metabole ziekten

Erfelijke metabole ziekten worden veroorzaakt door fouten in het DNA die al vanaf de geboorte aanwezig zijn. Ouderdomsziekten ontstaan juist in de loop van de jaren door de natuurlijke variatie in het persoonlijke genenpakket (*nature*) en



De worm *C. elegans* is een favoriet modelorganisme.

## Verouderings- onderzoek leert veel over het metabolisme

omgevingsfactoren zoals voeding (*nurture*). Samen dragen ze voor een groot deel bij aan het verouderingsproces. Tegelijkertijd spelen ze een belangrijke rol in de strijd tegen verworven ziekten, zoals type 2 diabetes of hart- en vaatziekten.

Het natuurlijke proces van veroudering heeft invloed op meerdere systemen in ons lichaam, zoals de hersenen, het vetweefsel, het hart, en de spieren. Maar ook op celniveau zijn er verschillende kenmerken van veroudering te herkennen. Zo kunnen er spontane mutaties in het DNA ontstaan. Ook worden de uiteindes van het DNA, de zogenoemde telomeren, langzaam korter bij elke celdeling. Uiteindelijk stopt de cel daardoor met delen en sterft in veel gevallen. Wanneer de cel niet sterft, komt hij in een zogenoemde staat van cellulaire senescentie. De cel is dan niet meer in staat om te delen maar blijft wel zijn stofwisseling behouden, wat kan leiden tot problemen. Verder verliest zo'n senescente cel zijn vermogen om binnenkomende voedingsstoffen te detecteren en een stabiele eiwitbalans te behouden. Tot slot gaat de mitochondriale functie langzaam achteruit, wat leidt tot vele verschillende problemen in de stofwisseling van de cel.

Hoe kan het nu dat de ene mens fluitend honderd jaar wordt met weinig oudersdomskwalen, terwijl de ander op zijn zestigste sterft aan de gevolgen van hart- en vaatziekten? Om dit uit te

zoeken wordt onder andere veel onderzoek gedaan in zogeheten 'blauwe zones'. Verspreid over de hele wereld zijn dit gebieden met een bovengemiddeld hoge levensverwachting, zoals in Californië, Costa Rica, Italië, Griekenland en Japan. Bijzonder genoeg blijft de bevolking van deze gebieden ook langer gezond. Eén van de mogelijke verklaringen voor dit fenomeen is het geïsoleerde karakter van veel van deze gebieden. Daardoor kan een traditionele levensstijl met veel sociale contacten, fysieke inspanningen en lokaal geproduceerde voeding beter in stand worden gehouden. Op het Italiaanse eiland Sardinië geniet men bijvoorbeeld dagelijks van een glas Cannonau, een wijn die drie keer zo rijk is aan flavonoïden zoals resveratrol. Op het Costa Ricaanse schiereiland Nicoya zweren ze juist bij '*plan de vida*', het hebben van een duidelijk doel in het leven, zelfs op latere leeftijd. Daarnaast eten Nicoyanen een lichte maaltijd in de avond. Het innemen van minder calorieën op een dag (calorische restrictie) is een bekende methode om de levensverwachting te verhogen.

Hoewel het moeilijk is om met zekerheid te zeggen waarom mensen in deze blauwe zones langer leven, zijn verschillende aspecten van hun leven in laboratoria nagebootst en onderzocht. Resveratrol en calorierestrictie zijn veel bestudeerde mechanismen in het wetenschappelijk onderzoek naar veroudering. Het is inmiddels duidelijk dat deze behandelingen leiden tot een beter metabolisme en daarmee gezondere veroudering. Deze bevindingen kunnen weer gebruikt worden voor therapeutische toepassingen zoals de toediening van resveratrol aan patiënten met een vetzuuroxidatiestoornis.

### Modelorganismen in translationeel onderzoek

Veel gebruikte modelorganismes zijn gisten, het wormpje *C. elegans*, fruitvliegen, zebrafissen, muisen, ratten en ook resusapen. Elk organisme heeft zo zijn eigen voor- en nadelen bij wetenschappelijk



onderzoek. De gist, worm en fruitvlieg hebben bijvoorbeeld een zeer korte levensduur in vergelijking met de zebravis, muis, rat of resusaap, wat hen ideale kandidaten maakt voor erfelijkheidsonderzoek en veroudering; je hoeft immers niet zo lang te wachten tot er een volgende generatie ontstaat. Het nadeel is echter dat het relatief simpele en ongewervelde organismen zijn en dus minder direct vertaalbaar naar de mens.

Toch geven deze simpele modellen vaak wel inzicht in ziekteprocessen of nieuwe geneesmiddelen in relatie tot veroudering en metabole ziekten. *C. elegans* speelt bijvoorbeeld al heel lang een centrale rol in het verouderingsonderzoek. *C. elegans* is een minuscule worm van één millimeter lang, die een halve eeuw geleden voor het eerst

werd geïntroduceerd als model voor genetische studies. Ze zijn makkelijk te houden in een laboratorium en eten bacteriën. *C. elegans* heeft een snelle levenscyclus en kan zich in drie dagen ontwikkelen van een bevrucht ei tot een volwassen worm. In vergelijking tot andere proefdieren heeft de volwassen worm een relatief korte levensduur van twee tot vier weken. Binnen die korte tijdspanne speelt zich dus ook het hele proces van veroudering af voor dit organisme. Hoewel de worm heel klein en simpel is, heeft hij net als de mens zenuwcellen, geslachtsklieren, een darmstelsel, en spieren. Ook het DNA van *C. elegans* lijkt ondanks miljoenen jaren van gescheiden evolutie in veel opzichten erg op dat van de mens. Al deze eigenschappen maken het voor de wetenschap mogelijk om snel de effecten van DNA-mutaties of behandelingen op de gezondheid en levensduur te testen.

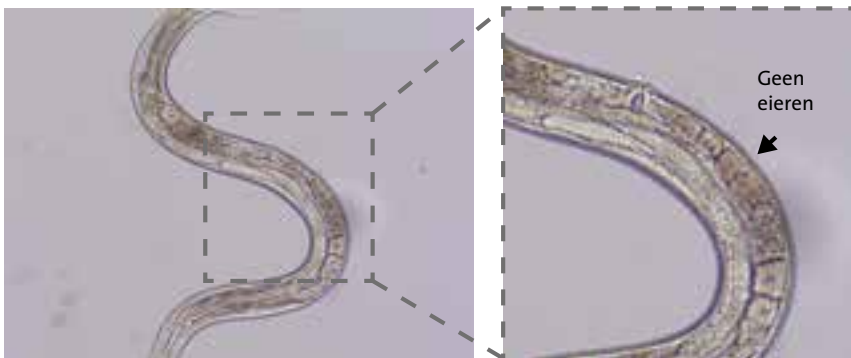
Inmiddels zijn met *C. elegans* veel ontdekkingen gedaan die van toepassing zijn op humane ziekten en veroudering. Een mooi voorbeeld van een humane ziekte die onze groep in *C. elegans* onderzocht is het perraultsyndroom. Dit is een zeer zeldzame erfelijke metabole ziekte die zowel mannen als vrouwen treft. Patiënten met het perraultsyndroom zijn veelal slechthorend, de vrouwen zijn onregelmatig ongesteld en onvruchtbaar en de zwaarst aangedane patiënten kampen ook met neurologische klachten. In dit onderzoek bleken enkele patiënten met het perraultsyndroom een mutatie te hebben in het gen genaamd ERAL1, wat leidt tot een verstoorde functie van de mitochondriën. Naast onderzoek met de cellen van patiënten hebben we het ERAL1-gen via genetische modificatie ook in wormen 'uit' kunnen zetten. Vervolgens bleken deze wormen net als de vrouwelijke patiënten met perraultsyndroom een verstoorde vruchtbaarheid hebben. Daarmee werd dit gemodificeerde wormpje een bijzonder bruikbaar model voor translationeel onderzoek naar deze metabole ziekte.

Ook *C. elegans* kan aan het perraultsyndroom lijden. De vrouwtjes zijn dan, net als menselijke patiënten, verminderd vruchtbaar.

#### Gezonde worm



#### Perrault syndroom worm



# Mini-orgaantjes voor onderzoek en behandeling

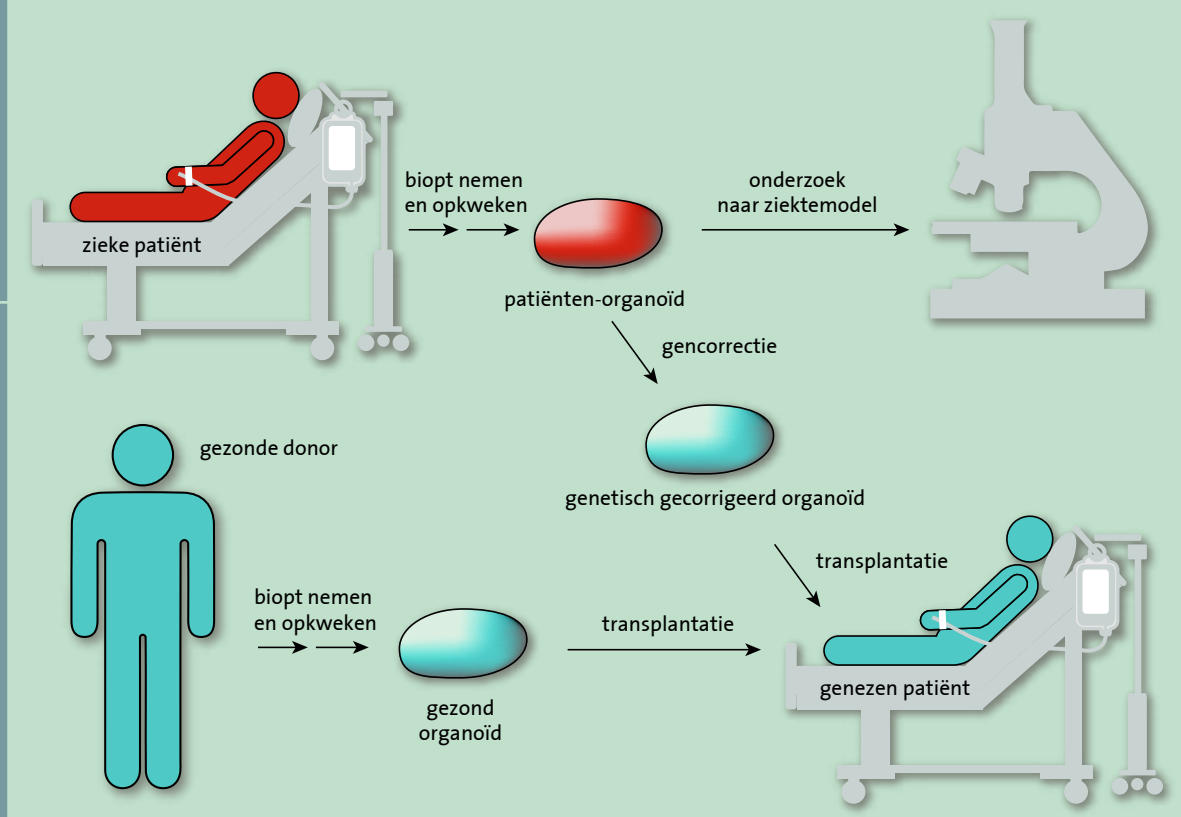
**I**N DE afgelopen jaren is de (genetische) diagnostiek van metabole ziekten enorm verbeterd. De volgende grote stap is – naast ‘symptoombestrijding’ – daadwerkelijke genezing te bewerkstelligen, maar dat is voor metabole ziekten nog niet haalbaar.

De eerste stap in het benodigde onderzoek is een zogeheten ziektemodel. Dat is essentieel om inzicht te krijgen in het precieze ziektemechanisme, en om nieuwe behandelingen te ontwikkelen en vervolgens ook te testen. Idealiter zouden hiervoor cellen van de patiënt zelf gebruikt moeten worden. Die bezitten immers alle eigenschappen van de patiënt. Helaas zijn de meeste cellen van patiënten maar korte tijd in het laboratorium te kweken. Vaak verliezen ze daarbij ook hun orgaan-specifieke kenmerken. Dit geldt niet voor adulte stamcellen.

Sinds kort is bekend dat deze stamcellen voorkomen in onder andere lever, darmen en longen. De stamcellen worden adult genoemd omdat ze alleen de cellen van het orgaan van herkomst kunnen vernieuwen. Hierin verschillen ze van bijvoorbeeld embryonale stamcellen, die nog alle soorten lichaamscellen kunnen vormen. Uniek aan adulte stamcellen is dat ze dankzij een specifieke technologie in het laboratorium miniorgaantjes of ‘organoids’ kunnen vormen. Die organoids hebben de eigenschappen van de persoon en het orgaan van herkomst. Deze miniorgaantjes kunnen langdurig en tot grote hoeveelheden opgekweekt worden en zijn met vrijwel alle bekende laboratoriumtechnieken te onderzoeken. Bovendien kunnen ze ingevroren en ontdooid worden voor toekomstig onderzoek. Dit maakt ze zeer geschikt als ziektemodel.

Doordat bijna alle metabole processen (deels) in de lever plaatsvinden, hebben met name ‘mini-levertjes’ veel potentie voor het onderzoek naar metabole ziekten. Door te kijken waarin leverorganoids van patiënten en van gezonde mensen verschillen, kan het behandel-effect van (nieuwe) therapieën getest en vergeleken worden zonder dat de patiënt hier last van heeft.

Een andere veelbelovende toepassing voor patiënten met metabole ziekten zou transplantatie van leverorganoids kunnen zijn. Omdat bijna alle metabole processen (deels) in de lever plaatsvinden, kan transplantatie van leverweefsel misschien de verminderde functie van de zieke lever opvangen. Voor sommige metabole ziekten is levertransplantatie dan ook een behandelmogelijkheid. Dit is wel een uiterste optie omdat het een grote ingreep betreft met mogelijke complicaties door de operatie en de daaropvolgende levenslange afweeronderdrukkende medicatie. Een andere beperking is het tekort aan donorlevers. Omdat leverorganoids in het laboratorium in grote hoeveelheden opgekweekt kunnen worden, zouden ze een alternatieve bron voor levercellen kunnen zijn. Deze zouden kunnen worden toegediend via een groot bloedvat in de buik, waardoor de ingreep minder ingrijpend is dan een levertransplantatie. Deze manier van toedienen is veilig en effectief, want hij wordt al toegepast voor het toedienen van levercellen van afgekeurde donorlevers bij patiënten met leverfalen. Helaas is het klinische effect van levercellen maar van korte duur. Door de beperkte levensduur van de levercellen dooft het effect na enkele maanden weer uit. Dit bezwaar geldt mogelijk niet voor de orga-



noid, omdat stamcellen zich in het lichaam – net als in het laboratorium – kunnen vermeerderen. Op dit moment worden leverorganoidtransplantaties nog in proefdieren geoptimaliseerd.

De ultieme behandeling voor metabole ziekten zou bestaan uit het maken van minilevertjes van een patiënt, de genetische fouten eruit te halen, ze op te kweken en terug te geven aan de patiënt. Dan zou ook de afweerderdrukkende medicatie niet meer nodig zijn. Dankzij de nieuwste technieken voor genetische modificatie (CRISPR/Cas9) is het op dit moment goed mogelijk om delen van genen in organoids weg te knippen en zo de werking van die genen uit te schakelen. Op dit moment wordt hard gewerkt om met behulp van deze techniek de genetische foutjes bij patiënten te corrigeren.

Samenvattend vormen leverorganoids een unieke bron van zowel gezond als patiënten-leverweefsel voor het bestuderen van ziekte-

mechanismen, het ontwikkelen en testen van behandelingen en voor toekomstige leverorganoidtransplantaties. Dit zou een enorme positieve impact op de levenskwaliteit van patiënten met metabole ziekten kunnen hebben.

In de figuur staan verschillende toepassingsmogelijkheden van organoids voor patiënten met metabole ziekten. Organoids kunnen gemaakt worden van een klein beetje weefsel van een patiënt of van een gezonde donor. Patiëntenorganoids vormen een uniek ziektemodel waarin het ziektemechanisme en het effect van behandelingen in het laboratorium kunnen worden onderzocht. Gezonde organoids – al dan niet na genetische correctie van patiënten organoids – kunnen aan de patiënt gegeven worden om zo de deficiënte leverfunctie te herstellen.

*Dr. Sabine Fuchs*

# Dragerschapsscreening als alternati

**D**E HIELPRIK spoort kinderen op die al een erfelijke metabole ziekte hebben. Voor sommige ziekten is er ook de mogelijkheid om het risico te bepalen nog voordat de kinderen geboren, of zelfs 'gemaakt' worden.

Iedereen is drager van fouten en foutjes in de genen. Deze afwijkingen kunnen tot ziekte leiden, maar dat hoeft niet. Omdat we van elk gen twee kopieën hebben – één van de vader en één van de moeder – kunnen we in veel gevallen prima leven met één foute kopie. De gezonde kopie neemt de functie gewoon over. Dit is het geval bij autosomaal recessieve ziekten. Heb je een foutje in één kopie, dan ben je weliswaar drager van de ziekte, maar lijdt je er niet aan. Heb je twee foute kopieën, omdat beide ouders toevallig drager zijn van dezelfde fout die ze vervolgens ook doorgeven, dan word je wél ziek. De meeste metabole ziekten komen zo tot stand.

Omdat ouders vaak niet weten dat zij drager zijn van een ziekte, is de geboorte van een kind met een autosomaal recessieve ziekte meestal onverwacht. Zonder erop voorbereid te zijn, worden ouders geconfronteerd met de geboorte van een ernstig ziek kind dat soms al op jonge leeftijd overlijdt. Een voorbeeld is de ziekte van Tay-Sachs. Dit is een zeldzame maar zeer ernstige aangeboren metabole ziekte die gepaard gaat met bewegingsproblemen en een ernstige onbehandelbare vorm van epilepsie. De meeste kinderen die hiermee geboren worden overlijden rond de leeftijd van 2 tot 5 jaar.

In verschillende Universitair Medische Centra, waaronder het UMCG in Groningen, zijn dra-

gerschapstesten ontwikkeld. Daarmee kunnen aanstaande ouders worden gescreend op dragerschap voor minstens vijftig (zeer) ernstige autosomaal recessieve ziekten, waaronder Tay-Sachs. Alle ziekten in de test zijn aangeboren of beginnen op heel jonge leeftijd, zijn niet te genezen en hebben vaak vroegtijdig overlijden tot gevolg. In het geval van de ziekten waar het UMCG op test is de kans dat beide ouders drager zijn van dezelfde ziekte ongeveer 1 op 150. De kans dat beide ouders het foute gen vervolgens ook doorgeven, dus de kans dat het kind ziek wordt, is dan steeds een kwart.

In tegenstelling tot de ziekten waarop de hielprik screent, zijn de erfelijke metabole ziekten die zijn opgenomen in de verschillende dragerschapstesten niet, of heel moeilijk behandelbaar. Het doel van het aanbieden van dragerschapsscreening is namelijk niet het realiseren van gezondheidswinst via een mogelijke behandeling – zoals het geval is bij de hielprik – maar het bieden van 'reproductieve handelingsopties'. Het is de keuze aan toekomstige ouders of ze de last van een gezin met een ernstig ziek of gehandicapt kind kunnen en willen dragen. Is dat niet het geval, dan zijn er mogelijkheden om dit te voorkomen, bijvoorbeeld door zwanger te worden via IVF in combinatie met embryoselectie. In dat geval kan een embryo worden teruggeplaatst nadat is vastgesteld dat het niet de beide 'foute versies van het betreffende gen' onder de leden heeft.

Het UMCG heeft bewust gekozen voor het aanbieden van een dragerschapstest met een beperkt aantal zeer ernstige ziekten. Technisch gezien kan

# even route

de dragerschapstest gemakkelijk worden uitgebreid. Voor de toekomst is het dan ook van belang om na te denken over de vraag welke ziekten we willen opsporen, waarom, en wat de beste timing hiervoor is.

Dragerschapsscreening kan daarnaast theoretisch ook ingezet worden voor het opsporen van ziekten die wel goed behandelbaar zijn, bijvoorbeeld voor aandoeningen die nu via de hielprik worden gevonden. Dat gebeurt op dit moment nog niet, maar zou bijvoorbeeld een optie zijn voor ziekten waar ondanks hielprikscreening de uitslag nu soms te laat komt. De hielprik wordt in de eerste week na de geboorte afgenomen en de uitslag volgt binnen vijf weken. Bijvoorbeeld bij medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MCAD), een behandelbare ziekte waar jaarlijks in Nederland vijftien tot zeventien kinderen mee worden geboren, kan het kwaad dan al geschied zijn. Een kind met MCAD kan bepaalde vetten niet goed afbreken, waardoor het te weinig energie krijgt en de glucosespiegel in het bloed veel te laag kan worden. Zo'n kind moet daarom vaker voedingen krijgen dan een gezonde baby en de bloedsuikerspiegel moet, zeker bij braken en diarree, heel goed in de gaten gehouden worden. Als de diagnose nog niet bekend is en de symptomen niet herkend worden, wordt dus niet tijdig en vaak genoeg glucose gegeven, waardoor de baby in coma kan raken en in het ernstigste geval onnodig overlijdt.

Met dragerschapsscreening op dit soort ziekten, voorafgaand aan of tijdens de zwangerschap, zou dit kunnen worden voorkomen. Omdat ook MCAD



een autosomaal recessief overervende metabole ziekte is, kunnen beide aanstaande ouders getest worden op dragerschap en kan het risico op het krijgen van een kind met MCAD dus al vóór de geboorte worden bepaald. Als dan beide ouders drager blijken, heeft het kind dat geboren wordt een kans van één op vier om ziek te zijn. In dit geval hoeft de uitslag van de hielprik niet afgewacht te worden, maar kan er direct na de geboorte gerichte diagnostiek worden ingezet en gehandeld worden alsof het kind MCAD heeft. Zodra duidelijk is geworden dat het kind de ziekte niet heeft, kan met de extra controles en behandeling gestopt worden. De kinderen die wel ziek blijken, worden gered van een vroegtijdige dood.

Dragerschapsscreening vormt dus een belangrijke aanvullende en soms alternatieve route voor het opsporen van erfelijke metabole ziekten. Niet alleen voor het bieden van reproductieve handelingsopties aan toekomstige ouders, maar ook voor het opsporen van ziekten waarvoor de uitslag van de hielprik soms te laat komt.

*Dr. Mirjam Plantinga en prof. dr. Irene van Langen*



**Een hielprik lijkt een ingreep van ‘weinig moeite, veel plezier’. Via een simpel prikje kom je veel te weten en kun je potentieel leed voorkomen. Toch stellen medisch ethici Guido de Wert en Wybo Dondorp enkele prangende vragen bij zowel de staande praktijk als de mogelijke toekomstige uitbreidingen van de hielprik.**

# Ethische reflectie op een simpel prikje

■ PROF. DR. GUIDO DE WERT  
■ DR. WYBO DONDORP

*Screening van pasgeborenen is de oudste vorm van genetische screening. De hielprik is ethisch veel minder beladen dan reproductieve genetische screening, met name prenatale screening op bijvoorbeeld het downsyndroom. Niet alleen de test zelf is minder belastend: een prikje in de hiel van de baby versus een vruchtwaterpunctie of een vlokcentest. Zowel de vlokcentest als de vruchtwaterpunctie hebben een – zij het gering – risico op een miskraam (0,3%). Ook de consequenties van een afwijkende testuitslag zijn wezenlijk anders. Bij prenatale screening zien de ouders zich voor een ingrijpende keus gesteld: afbreken van de zwangerschap of niet? De consequentie van een afwijkende hielprik is ook ingrijpend – een metabole ziekte is niet niks – maar voor de ziekten die zijn opgenomen in de hielprikscreening is een dieet of een medische behandeling beschikbaar. Toch rijzen ook rond de hielprik ethische vragen. Om te beginnen zijn er ethische vragen te stellen bij het ‘standaardmodel’. Ook de door sommige gewenste uitbreiding van de doelen van de hielprik roept vragen op.*

## Het standaardmodel

**H**IERMEE BEDOELEN we de ‘klassieke’ neonatale screening op behandelbare ziekten van de kinderleeftijd, met de bedoeling door vroege detectie en tijdige behandeling of interventie de prognose voor aangedane kinderen te verbeteren. Dit is ethisch verantwoord, of zelfs wenselijk, indien althans aan enkele voorwaarden is voldaan, waaronder een

goede kwaliteit van de screeningstest. Over enkele van die voorwaarden bestaat verschil van mening.

Om te beginnen: moet deelname vrijwillig zijn of niet? Omdat deze screening het belang van het kind dient, is deelname in een aantal landen verplicht – ouders mogen in principe niet weigeren. Nederland heeft, ook via wetgeving, gekozen voor vrijwilligheid, maar is dit niet te vrijblijvend? Voorstanders van dwang argumenteren dat de overheid de taak heeft de zwakste burgers, waaronder

pasgeboren baby's, te beschermen tegen vermijdbare gezondheidsschade. Is een weigering van de hielprik niet een vorm van kindermishandeling?

Hoe verleidelijk deze zienswijze wellicht ook is, een aantal argumenten pleit tegen dwang. Om te beginnen is het risico dat een kind wordt geschaad door het niet te screenen heel erg klein. Bovendien is de deelname op basis van vrijwilligheid nu meer dan 99%. Dwang is vanuit dat licht gezien disproportioneel en mogelijk zelfs contraproductief; de weerstand tegen screening zou zelfs groter kunnen worden. Daarnaast schept een afgedwongen hielprik bij een *a priori* minimaal risico voor het kind wellicht een precedent voor verdergaande overheidsbemoeienis met de opvoeding en het gezinsleven. Als we de hielprik al verplichten, waarom dan niet ook een wettelijke plicht tot het dragen van een helm door fietsende kinderen en een verbod op binnenshuis roken door ouders van kleine kinderen? Op straat spelen is trouwens ook gevaarlijk.

Al is wettelijke dwang dan niet gerechtvaardigd, drang, in de vorm van morele druk, is dat wel. Alleen een doorgeschoten autonomie-denken ('autonomie-fetisjisme') ziet het als problematisch wanneer hulpverleners weigerachtige ouders aanspreken op hun morele verantwoordelijkheid.

### Geïnformeerde ouders

Als dwang niet mag, wat is dan de norm: *opting out*, oftewel veronderstelde toestemming, waarbij het kind wordt gescreend tenzij de ouders uit eigen beweging aangeven dat ze daar tegen zijn, of *informed consent*, waarbij de ouders, nadat zij adequaat zijn geïnformeerd over doel en implicaties van de screening, expliciet wordt gevraagd om toestemming?

*Opting out*, 'wie zwijgt stemt toe', is in deze context ethisch niet principieel verkeerd, juist ook omdat deelname in lijn is met wat eigenlijk van ouders verwachten. Toch heeft geïnformeerde toestemming ethisch de voorkeur, alleen

al vanwege de kans op bijkomende bevindingen, waarover de hulpverlener het voor de screening met de ouders zou moeten hebben. Die kans neemt in de toekomst waarschijnlijk alleen maar toe. Bovendien: vanuit juridisch perspectief, krachtens de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst, mag toestemming voor de hielprik niet simpelweg worden verondersteld.

Maar is vrijwillige deelname gebaseerd op adequate informatie wel realistisch, zeker nu het aantal ziekten dat is opgenomen in de hielprik almaar stijgt, in de komende jaren tot meer dan dertig? Gedetailleerde informatie over iedere in het pakket opgenomen aandoening, over de aard, effectiviteit en mogelijke risico's van de betreffende interventies, lijkt inderdaad niet realistisch. Het zou de voorlichting over de hielprik tot een tijdrovende bezigheid maken en bovendien leiden tot een overdaad aan informatie. Wanneer we toch willen vasthouden aan geïnformeerde toestemming is een zogenoemd *generic consent* onvermijdelijk: toestemming gebaseerd op algemenere informatie over het doel van de hielprik, de soort ziekten en (preventieve) interventies, de soort eventuele bijkomende bevindingen en hoe daarmee om te gaan.

De precieze vormgeving en evaluatie van zo'n algemene voorlichting via *generic consent* vergt nadere discussie. Wie de lat te hoog legt en zeer hoge eisen stelt aan de te verstrekken informatie, maakt ethiek bij voorbaat ongeschikt om richting te geven aan de praktijk. Wie de lat te laag legt en nauwelijks inhoudelijke informatie verstrekt, gebruikt *generic consent* niet als alternatieve vorm van, maar als makkelijk alternatief vóór geïnformeerde toestemming. Overigens is ook *generic consent* slechts haalbaar als het proces van informatieverstrekking al tijdens de zwangerschap begint.

### Bijkomende bevindingen

Net als bij andere vormen van genetisch onderzoek kunnen er bij de hielprik nevenbevindingen



‘Als je de hielprik verplicht zou willen stellen, kun je net zo goed spelen op de stoep, of fietsen zonder helm verbieden.’



zijn. Als het gaat om bevindingen die een medisch (preventief of therapeutisch) belang van het kind dienen, moet deze informatie aan de betrokken arts(en) en ouders worden meegedeeld. Mochten de ouders zich beroepen op hun recht op niet weten, dan kan – of zelfs: moet – dit met een beroep op het belang van het kind worden genegeerd.

Maar wat als de nevenbevinding dragerschap van een autosomaal recessief erfelijke ziekte betreft zoals sikkelcelanemie? Het kind zelf zal daar in de regel geen klachten van ondervinden. Wel kan die kennis later van belang zijn als het kind zelf kinderen wil. In een recent advies van de Gezondheidsraad is verdedigd dat dergelijke informatie over dragerschap niet aan de ouders mag worden verstrekt, omdat dat zou neerkomen op een schending van het recht van het kind op niet weten. Het kind moet met andere woorden later zelf kunnen beslissen over kennisname van zijn eventuele dragerschap.

Deze redenering is discutabel. Bij dragerschap van een baby is minimaal één van de ouders ook

drager, maar mogelijk vormen beide ouders een zogenoemd ‘dragerpaar’. In dat geval hebben zij bij een volgende zwangerschap een risico van 25% op het krijgen van een aangedaan kind. Het niet informeren van de ouders over gebleken dragerschap van hun baby ontnemt hen de mogelijkheid hun reproductieve risico te laten ophelderen.

Het heeft alles afwegend de voorkeur in het kader van de voorafgaande *informed consent* aan de ouders te vragen of zij over eventueel dragerschap van hun baby willen worden geïnformeerd. De opmerking van de Gezondheidsraad dat paren hun eigen dragerschap zouden kunnen laten bepalen door deel te nemen aan screening op dragerschap is weliswaar correct, maar ook gratis zolang dergelijke programma’s in ons land niet of nauwelijks beschikbaar zijn.

### **Uitbreiding van de hielprik: schuivende doelen**

De hielprik wordt regelmatig uitgebreid met nieuwe ziekten. Zolang het alleen behandelbare ziekten van de kinderleeftijd betreft, past deze uitbreiding binnen het standaardmodel en is het

ethisch gezien ‘meer van hetzelfde’ – al wordt de uitdaging (aanstaande) ouders in staat te stellen tot een geïnformeerde toestemming steeds groter. Maar ook het standaardmodel zelf staat ter discussie: moeten we wel vasthouden aan het ‘klassieke’ uitgangspunt dat de hielprik alleen gericht mag zijn op vroeg-detectie van behandelbare ziekten? Met nieuwe technieken kunnen we makkelijk breder kijken. Wat is daar eigenlijk mis mee?

Ook in ons land gaan al lang stemmen op voor uitbreiding van de hielprik met onbehandelbare erfelijke ziekten van de kinderleeftijd. Vroeg-detectie levert in dat geval in principe geen gezondheidswinst op voor het aangedane kind – er is geen zogenoemd ‘direct voordeel’ – maar er is wel sprake van mogelijke indirecte voordelen. Zo kan een lang en daardoor belastend diagnostisch traject worden voorkomen als het kind de eerste symptomen van een ziekte gaat vertonen. Bovendien worden ouders dan tijdig geïnformeerd over het herhalingsrisico. Terwijl pasgeborenen in het buitenland hier en daar reeds langer worden gescreend op bijvoorbeeld de geslachtsgebonden spierziekte van Duchenne, vindt dit in ons land vooralsnog weinig steun. Onlangs adviseerde de Gezondheidsraad opnieuw tegen deze uitbreiding van de hielprik, omdat dit niet evident in het belang van het kind is. Nadere discussie hierover is nodig, zo liet voormalig minister Schippers in haar reactie op dit advies weten. Dit pleidooi is terecht. Van belang voor de afweging is ten eerste dat uitbreiding van de screening met uitsluitend vroeg in het leven optredende, onbehandelbare ziekten niet in strijd is met het recht van het kind op ‘niet weten’. En vooral ook: moet men er bij het toepassen van de proportionaliteitseis vanuit blijven gaan dat het belang van het kind effectief door de screening moet worden gediend? Volstaat het niet wanneer de screening een evident belang van de ouders dient, zolang het aangedane kind daarmee geen schade wordt berokkend? Nader onderzoek naar de

ervaringen met deze screening in het buitenland is nodig.

Een eventueel toekomstig aanbod van pasgeborenenscreening op niet-behandelbare ziekten van de kinderleeftijd moet, om misverstanden te voorkomen, gescheiden van de standaardhielprik worden gedaan. Bovendien zou dit het karakter van een proefscreening moeten hebben, om *evidence based* te kunnen beslissen over het al dan niet te zijner tijd breed uitrollen ervan.

Voor bevolkingsonderzoek naar niet-behandelbare ziekten is in ons land krachtens de Wet op het bevolkingsonderzoek (Wbo) een vergunning nodig, af te geven door de minister van VWS, ‘gehoord de Gezondheidsraad’. De Wbo heeft een expliciet beschermingsdoel: het beschermen van de bevolking tegen disproportionele screening met een ongunstige verhouding tussen de mogelijke voor- en nadelen van de screening. Dat de wetgever een vinger aan de pols wil houden, zeker ook als het gaat om pasgeborenenscreening, is op zich een goede zaak. De vergunningseis behelst echter niet zozeer een categorisch verbod van screening op niet-behandelbare ziekten als wel een procedurele verankering van de proportionaliteits.

### **Omvattende genetische screening**

Technologische innovaties zoals ‘*next generation sequencing*’ maken in principe een nog veel sterkere uitbreiding van de hielprik mogelijk. Via deze techniek kan het volledige genoom snel en steeds goedkoper in kaart worden gebracht. ‘Laten we dit dan ook maar doen’, zeggen de voorstanders, ‘en wel liefst zo vroeg mogelijk in het leven’. Door middel van ‘*whole genome sequencing and analysis*’ is vanaf de geboorte in principe informatie beschikbaar die kan worden ingezet voor ‘*personalised medicine*’: geneeskunde die is toegesneden op het genoom van het individu. Het kan dan gaan om ziektepreventie en gezondheidsbevordering, maar ook om, al dan niet farmacologische, behandeling op maat, inclusief,

---

## Screening op onbehandelbare ziekten is niet in het belang van het kind

mocht een operatie nodig zijn, op de individuele patiënt afgestemde anesthesie. Sommigen zien zo'n allesomvattende hielprik als onvermijdelijk, ook al vanwege het achterliggende onderzoeksbelang. Door op grote schaal complete humane genomen te verzamelen, op te slaan en met elkaar te vergelijken, kan echt vaart worden gemaakt met wetenschappelijk onderzoek, met name naar genotype-fenotype correlaties. Bovendien, zo vragen voorstanders zich – meestal retorisch – af: 'hebben ouders niet gewoon recht op alle genetische informatie van hun kind?'

Ook hier geldt: 'het is niet al goud wat blinkt'. Vanuit ethisch perspectief zijn er twee bezwaren tegen zo'n omvattende screening van het genoom van een pasgeboren kind. Ten eerste, een deontologisch argument: het recht van het kind om later zelf te kunnen beslissen over kennisname van zijn genoom. Dit wordt vaak wat ongelukkig aangeduid als 'het recht van het kind op een open toekomst'. Ouders die zich deze beslissingen toe-eigenen gaan hun boekje te buiten. Ze usurperen een recht dat aan het kind zelf toekomt, als het later tot de jaren des onderscheids is gekomen. Het is niet uit te leggen waarom wij voor ons zelf het recht claimen om zelf te mogen beslissen over kennisname van ons genoom, terwijl we datzelfde recht aan kinderen zouden mogen onthouden.

Natuurlijk zijn er, zoals altijd, uitzonderingen op de regel, met name als testen een duidelijk medisch belang dient van het kind. Maar die uitzonderingen bevestigen de regel alleen maar, ze ondermijnen haar niet.

Ten tweede is er een consequentialistisch bezwaar. Er bestaat een risico op schade voor het kind, in psychologisch, educatief of maatschappelijk opzicht. Dit geldt vooral als een brede hielprik voorspellende informatie biedt over later in het leven optredende, niet of nauwelijks behandelbare ziekten of maatschappelijk gevoelige kenmerken. Dit zijn uiteraard geen argumenten tegen predictief genetisch testen per se, maar wel tegen

plaatsvervangende toestemming in omvattend genetisch onderzoek zonder indicatie, bij kinderen die daar later zelf wellicht geen toestemming voor zouden geven.

Het moge duidelijk zijn, dat het debat over een eventuele uitbreiding van de hielprik complex is. Het gaat om heel verschillende typen van uitbreiding, met heel verschillende doelen, argumenten voor en bezwaren tegen. Differentiatie is nodig voor een adequate ethische reflectie.

### Voorbij de hielprik

Preconceptiescreening op dragerschap van recessief erfelijke ziekten, prenatale screening en de hielprik worden veelal los van elkaar beschouwd. Omdat het complementaire vormen van screening zijn, zou een geïntegreerde benadering en overkoepelende reflectie beter zijn. Opname van een groeiend aantal ziekten in de hielprik betekent niet per sé dat reproductieve screening gericht op de desbetreffende ziekten, voor de conceptie dan wel voor de geboorte, niet meer zinvol is. De gezondheidswinst van, bijvoorbeeld, de pasgeborenen screening op taaislijmziekte is beperkt, zodat een preconceptiescreening op dragerschap hiervan – onder nader te bepalen voorwaarden – verantwoord is. Dragerparen kunnen op die manier desgewenst de verwekking van een kind met taaislijmziekte voorkomen. Andersom maakt preconceptiescreening op dragerschap van ziekte X de opname van die ziekte in de hielprik niet meteen overbodig. Vanuit ethisch perspectief is bij een geïntegreerd aanbod van belang dat men de verschillende doelen en normatieve kaders van de diverse typen screening goed blijft onderscheiden. Reproductieve screening dient primair het faciliteren van autonome reproductieve keuzen van aanstaande ouders. De hielprik dient primair het belang van het kind bij tijdige preventieve behandeling.

# Een andere hielprik voor jongens da

**J**ONGENS MET adrenoleukodystrofie (ALD) hebben bij de geboorte nog geen klachten, maar kunnen vanaf ongeveer de kleuterleeftijd plotseling ernstig ziek worden. Het kan dan gaan om klachten die horen bij een bijnierschorsinsufficiëntie. Tijdens periodes van lichamelijke stress ontstaan bijvoorbeeld problemen door een tekort aan het 'stresshormoon' cortisol. In andere gevallen ontstaan afwijkingen aan de zogeheten witte stof in de hersenen. Deze laatste vorm wordt cerebrale ALD genoemd en gaat gepaard met neurologische uitvalsverschijnselen die over een periode van maanden tot enkele jaren leiden tot ernstige invaliditeit en uiteindelijk tot overlijden. Bijnierschorsinsufficiëntie is te behandelen door de hormoontekorten aan te vullen via medicijnen. Ook cerebrale ALD kan in een vroeg stadium, wanneer de witte stofafwijkingen net beginnen, worden behandeld door middel van een beenmergtransplantatie. Dat geeft een goede kans op genezing.

Wat de behandeling van cerebrale ALD bemoeilijkt is het feit dat de witte stofafwijkingen in de hersenen pas in een vergevorderd stadium herkenbare klachten veroorzaken. Voor jongens die op basis van neurologische klachten de diagnose krijgen, is beenmergtransplantatie al geen behandeloptie meer. Bij hen is de schade al onomkeerbaar. Bij jongens met ALD die nog geen symptomen hebben, worden daarom regelmatig MRI-scans gemaakt van de hersenen, om mogelijke witte stofafwijkingen al in een vroeg stadium te kunnen detecteren.

Een andere complicerende factor is het feit dat niet alle ALD-patiënten ook cerebrale ALD

ontwikkelen. Deze patiënten ontwikkelen op de volwassen leeftijd wel schade aan het ruggenmerg, loopproblemen en klachten van incontinentie. Hiervoor bestaat nog geen behandeling.

Vrouwen met ALD ontwikkelen zo goed als nooit bijnierschorsinsufficiëntie of witte stofafwijkingen in de hersenen. Wel krijgen zij net als de mannen loopproblemen en klachten van incontinentie op de volwassen leeftijd, maar in het algemeen op een hogere leeftijd en minder progressief dan bij mannen.

Voor jongens met ALD valt dus winst te behalen bij een vroege diagnose, op een moment dat zij nog geen klachten hebben. Zo'n vroege diagnose zou vlak na de geboorte, via een hielprikscreening kunnen verlopen. Immers, er kan dan periodiek worden gecontroleerd op het ontstaan van bijnierproblemen of witte stofafwijkingen in de hersenen, via MRI-scans van de hersenen. Wanneer afwijkingen ontstaan kan op het vroegst mogelijke moment een behandeling beginnen.

Nu komt het nog regelmatig voor dat jongens zonder een bekende familiegeschiedenis van ALD pas na enkele ziekenhuisopnames – vanwege weinig specifieke symptomen – eerst de diagnose 'bijnierschorsinsufficiëntie' krijgen, en later pas ALD. Zoals gezegd kan dat te laat zijn voor een adequate behandeling. Ook de witte stofafwijkingen worden vaak te laat ontdekt voor een zinvolle behandeling via beenmergtransplantatie.

ALD is in principe direct na de geboorte al te herkennen door een stapeling van zogeheten 'zeer langketen vetzuren' in het bloed. Op basis hiervan is een test ontwikkeld waarmee ALD in het bloed

# n voor meisjes?



van een hielprik kan worden opgepikt. Bij jongens is de nauwkeurigheid van die test zeer groot, bij meisjes worden niet alle gevallen herkend. Als 'bijvangst' pikt deze test ook baby's op met aan ALD verwante metabole ziekten, zoals de ziekte van Zellweger. Voor deze aandoeningen bestaat geen (curatieve) behandeling. Een vroege diagnose kan wel gezondheidswinst opleveren omdat sommige complicaties voorkomen kunnen worden.

Op basis van deze gegevens heeft de Gezondheidsraad het advies uitgebracht om ook ALD op te nemen in de hielprikscreening, maar dan alleen voor jongens. Deze aanbeveling is gedaan omdat ALD bij vrouwen momenteel niet behandelbaar is en daarom niet voldoet aan de gehanteerde regels voor het opnemen in het screeningsprogramma. Dit advies is overgenomen door de minister in 2015. Daarnaast zou de 'bijvangst' van metabole ziekten die wél opgepikt worden met

de screeningstest voor ALD, maar waarvoor geen behandeling bestaat, zo veel mogelijk moeten worden beperkt. Dit brengt een logistieke uitdagingen met zich mee, omdat nog voor geen enkele andere aandoening in het screeningsprogramma onderscheid wordt gemaakt op geslacht. Zuiver en alleen afgaan op het op de hielprikkaart ingevulde geslacht is in ieder geval te gevoelig voor vergissingen.

Op dit moment zijn er verschillende Amerikaanse staten die ALD al in een screeningsprogramma hebben opgenomen. De test die is ontwikkeld bestaat uit drie stappen. In stap 1 en stap 2 wordt gekeken of er teveel zeer langketen vetzuren in het hielprikbloed zitten. Is dat het geval, dan wordt in de derde stap via een DNA-analyse gekeken of er inderdaad sprake is van ALD. Is dat niet het geval, dan volgt extra onderzoek om te kijken welke aandoening de baby dan wél heeft. Om aan het advies van de Gezondheidsraad te voldoen en dus alleen jongens met ALD op te sporen, wordt nu gewerkt aan een alternatief protocol. Via een DNA-test zal eerst worden gekeken of het hielprikbloed van een jongetje of een meisje is, waarna alleen bij de jongetjes de zeer langketen vetzuren worden gemeten. Zijn die verhoogd, dan volgt een DNA-analyse op het specifieke gen voor ALD. Naar verwachting zal ALD per 2021 in het Nederlandse hielprikscreeningsprogramma worden opgenomen.

*Dr. Marc Engelen  
Dr. Stephan Kemp*

## ‘Er is bijna altijd wel een behandelings-

**V**OLGENS DE beroemde criteria van Wilson en Jungner (zie p. 8) is screening op ziekten alleen zinvol en wenselijk wanneer bij een gevonden aandoening ook een adequate behandeling past. De originele criteria zijn dit jaar precies een halve eeuw oud; de jongste aanvulling op de criteria, door de WHO, dateert van tien jaar terug. Maar als het aan dr. Cor Oosterwijk ligt, de directeur van de VSOP, de overkoepelende patiëntenorganisatie voor zeldzame en genetische aandoeningen, is het hoog tijd voor nóg een vernieuwing.

‘De Gezondheidsraad heeft de minister in 2015 geadviseerd om de hielprik uit te breiden met die aandoeningen die voldoen aan het criterium van ‘behandelbaarheid’, weet Oosterwijk. ‘Wij zouden de hielprik liever nog verder uitbreiden met ook aandoeningen waarbij een winst in de kwaliteit van leven voor het kind of het gezin denkbaar is. Misschien is er niet altijd een afdoende behandeling in de vorm van een dieet of een medicijn beschikbaar waarmee de betreffende ziekte helemaal onder controle kan worden gehouden. Maar in vrijwel alle andere gevallen zullen kinderartsen of andere zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen beamen dat er nog wel degelijk zinvolle behandeling mogelijk is. En zelfs als zo’n behandeling er niet is, dan bespaart de diagnose een ouderpaar de soms jarenlange zoektocht langs medisch specialisten, of geeft het handvatten voor de begeleiding van het kind. Ook krijgen zij zelf en familieleden handelingsopties als er sprake is van een volgende kindwens, zoals IVF in combinatie met genetische diagnostiek voor een embryo

wordt teruggeplaatst. In die zin is er wel degelijk winst te behalen bij een verdere uitbreiding van de criteria en de aandoeningen in de hielprik. Een minderheid van de Gezondheidsraadcommissie die over de hielprik adviseerde was ook voorstander van het verkennen van die uitbreiding’, aldus Oosterwijk.

Hij benadrukt dat er nu veel zogenaamd onbehandelbare aandoeningen voor onnodig leed zorgen, omdat ze niet in de hielprik zitten. ‘Ik ken gezinnen met meerdere aangedane kinderen, waarbij het leed beperkt was gebleven wanneer het eerste kind tijdig was gediagnosticeerd door middel van de hielprik. Daarnaast zijn er ook nog steeds aandoeningen waarbij het optimale moment van behandeling nu voorbij gaat, omdat de vroege diagnose via de hielprik ontbreekt. Ik denk dan bijvoorbeeld aan kinderen met de spierziekte SMA, spinale musculaire atrofie. Klinische studies hebben laten zien dat die een betere prognose hebben wanneer zij presymptomatisch, dus nog voordat de ziekte zich openbaart, worden behandeld. Er is inmiddels een effectief middel, maar het zal nog jaren duren voor ook SMA aan de hielprik kan worden toegevoegd.’

### Alternatieve route

Na het advies van de Gezondheidsraad uit 2015 heeft de minister, tot ongenoegen van de VSOP, niet besloten tot een ruimere opvatting van het begrip ‘behandelbaarheid’. Oosterwijk: ‘Toenmalig minister Schippers zegde de Tweede Kamer wel toe daar onderzoek naar te doen, maar daar is helaas nog steeds geen uitvoering aan gegeven.

# g denkbaar'



Wij zien namelijk goede mogelijkheden voor een alternatieve route. In de nabije toekomst zullen ouders niet meer hoeven uitgaan van geen-nieuws-is-goed-nieuws na de hielprik, maar worden ze altijd met een brief op de hoogte gebracht van de uitslag. Samen met het Forum Biotechnologie en Genetica pleit de VSOP ervoor om dat moment aan te grijpen: waarom bieden we ouders via die brief niet een tweede screening aan met daarin de mogelijkheid hun kind te laten controleren op

aandoeningen die niet onder de huidige definitie van “behandelbaar” vallen?’

Volgens Oosterwijk is het vooral belangrijk dat mensen keuzemogelijkheid hebben. ‘We willen mensen zeker niet het ‘recht op niet weten’ ontnemen. Maar ouders moeten wél weten dat er iets te weten valt, en dus de mogelijkheid aangeboden krijgen hun kind op meer aandoeningen te laten testen dan nu het geval is. De bevolking is daarvan niet op de hoogte; in de voorlichting over de neonatale hielprikscreening komt het niet aan de orde.

Oosterwijk voelt zich als belangenbehartiger van ouders en patiënten al lang geen roepende meer in de woestijn. ‘Ik ben heus niet bang dat ik zal worden verbannen naar een onbewoond eiland omdat ik de heren Wilson en Jungner tegen durf te spreken’, grapt hij. ‘Ook in het medisch veld schuiven de panelen. We zijn nu eenmaal een halve eeuw verder en met name op het gebied van de genetische diagnostiek is er veel veranderd. Helaas is het altijd zo dat de wetgever daar per definitie een stuk achter loopt. We verkennen momenteel bijvoorbeeld met diverse medisch-wetenschappelijke verenigingen en het Zorginstituut Nederland hoe we mensen in genetisch belaste families het beste kunnen informeren over het risico dat zij en hun (toekomstige) kinderen mogelijk lopen. Ook dan lopen we tegen de knellende criteria aan van Wilson en Jungner en het feit dat de zorgverzekeringswet een schadeverzekering is die niet is toegerust voor dergelijke vormen van preventie.’

*Ir. Rob Buiten*

## Samenvatting en epiloog: de hielprik van de toekomst

**I**N DE hielprik wordt gescreend op zeer zeldzame erfelijke aandoeningen die niet te genezen zijn maar bij snelle detectie wel goed behandelbaar. Het is daarom van belang dat de ziekten zo snel mogelijk na de geboorte worden opgespoord zodat ernstige schade aan de lichamelijke of geestelijke ontwikkeling van het kind kan worden voorkomen of beperkt. Op tijd starten met een streng dieet of medicijn kan klachten en symptomen voorkomen, verminderen of zelfs laten verdwijnen en verdere schade beperken. Het is dan ook in het belang van het kind dat ouders van pasgeborenen meedoen aan het onderzoek. Het bloed van de hielprik wordt onderzocht op verschillende ziektes, waaronder een ziekte van de schildklier, een ziekte van de bijnier, een erfelijke vorm van bloedarmoede, taaislijmziekte en enkele metabole ziekten.

De hielprik wordt in de eerste week na de geboorte van het kind afgenomen door de thuiszorg, GGD of de verloskundige. Door een klein prikje in de hiel worden zes druppels bloed opgevangen op een zogenaamde hielprikkaart. Deze kaart gaat vervolgens naar het laboratorium om te testen op de 19 zeldzame erfelijke ziekten in de screeningstest. Wanneer de ouders binnen 5 weken geen bericht hebben ontvangen betekent dit goed nieuws; geen erfelijke ziekte gevonden bij het pasgeboren kind. Blijkt er wel een afwijkend patroon gevonden te zijn in het bloed van het kind dan neemt de huisarts zo snel mogelijk contact op met ouders voor vervolgonderzoek.

Het vervolgonderzoek vindt plaats in een academisch ziekenhuis waar de ouders een gesprek hebben met de gespecialiseerde kinderarts en het kind ook verder onderzocht wordt. Hieruit kan blijken dat het kind inderdaad één van de ziekten heeft; de huisarts zal de ouders dan verder informeren over de ziekte en de behandelmethodes. Het komt een enkele keer voor (2 op de 1.000) dat een kind een zogeheten fout-positieve uitslag ontvangt. De screeningstest toont in eerste instantie een afwijkend patroon in het bloed aan, maar na vervolgonderzoek in het ziekenhuis blijkt het kind toch kerngezond te zijn. Omgekeerd komt het zeer zelden voor (3 op de 1.000.000), dat het kind een fout-negatieve uitslag ontvangt. Het kind blijkt op latere leeftijd, na de ontwikkeling van symptomen, een erfelijke aandoening te hebben, terwijl de test zei dat er niets aan de hand was.

Een nieuwe ziekte wordt daarom pas na zorgvuldig onderzoek toegevoegd aan de hielprikcreening. De Gezondheidsraad (GR) brengt in kaart welke metabole ziekten kandidaat zijn voor opname in de hielprikcreening. De GR doet hiervoor in samenwerking met artsen en laboratoriums specialisten onderzoek naar verbeterde hielpriktesten en behandelmethodes die beschikbaar zijn gekomen voor kandidaat-ziekten. De Minister van Volksgezondheid vraagt de GR om advies waarna deze een standpunt bepaalt. Vervolgens krijgt het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB-RIVM) de opdracht voor het implementeren van de betreffende aandoeningen in het hielprikpakket.





Jaarlijks worden bijna honderd kinderen met een zeldzame erfelijke metabole aandoening opgespoord met de neonatale hielprikscreening. Honderd van alleen al zo'n 800 kinderen die elk jaar geboren worden met een erfelijke metabole ziekte. Uitbreiding van de hielprik is daarom hard nodig; voor de kosten hoeven we het niet te laten. Een vroege detectie en behandeling met een medisch dieet of supplementen kan al het verschil betekenen tussen een gezond of een ziek kind. Op dit moment kunnen wij ruim 120 metabole ziekten behandelen, terwijl er slechts 14 metabole ziekten zijn opgenomen in de screening.

De komende jaren wordt de hielprik uitgebreid met nog eens twaalf zeldzame erfelijke aandoeningen. Voordat een ziekte mag worden opgenomen in de hielprikscreening moet het voldoen aan zeer strenge eisen. Dat is niet onterecht, want een nauwkeurig detectie, juiste diagnose en een goede behandelmethode staan voorop. Het is echter wel de reden waarom nog niet alle behandelbare metabole ziekten zijn opgenomen in de prik. Deze ziekten worden nu pas herkend wanneer er symptomen optreden. Dat terwijl een vroege diagnose en snelle behandeling cruciaal zijn voor een kind met een metabole ziekte. Wachten op symptomen kan

letterlijk desastreus zijn. Bij een patiënt die op tijd wordt opgespoord en voor wie een medisch dieet kan worden gestart, kan onomkeerbare schade aan de hersenen bijvoorbeeld worden voorkomen.

Een andere reden om toch te overwegen meer zeldzame ziekten op te nemen in de hielprik is de lange zoektocht die gezinnen met een ziek kind kunnen doormaken. De herkenning van deze extreem zeldzame aandoeningen door een arts is namelijk moeilijk. Dit zorgt ervoor dat een gezin vaak van ziekenhuis naar ziekenhuis gaat voordat zij bij de in zeldzame ziekten gespecialiseerde medisch specialist komen die de juiste diagnose kan stellen. Technisch is het al mogelijk om via genetische diagnostiek in een druppel bloed te kijken naar alle erfelijke ziekten, maar deze methode is nog niet geschikt voor de hielprikscreening. Medisch wetenschappelijk onderzoek is daarom belangrijk voor de uitbreiding van de hielprik. Niet alleen ter verbetering van behandelmethodes voor erfelijke metabole ziekten maar ook voor nieuwe en specifieke detectie van de op te sporen ziekten in een druppel bloed.

Voor dit onderzoek zijn, naast financiële steun, vooral expertise en samenwerkingen onmisbaar. Enerzijds gaat het om samenwerkingen tussen ziekenhuizen en gezondheidsorganisaties om zo een nationaal netwerk mogelijk te maken, waarin uitwisseling van informatie en kennis centraal staat. Anderzijds gaat het ook om samenwerking tussen klinisch en laboratoriumspecialisten. Door expertises op het gebied van herkennen en begrijpen van de symptomen, functionele genetica (genomics), het metabolisme (en metabolomics), en modelorganismen te bundelen, kunnen nieuwe inzichten gevormd worden op het gebied van erfelijke metabole ziekten. Die nieuwe inzichten kunnen te zijner tijd hopelijk verklaren wat een nog onbekende DNA-variant betekent voor een patiënt wanneer

deze in de hielprikkaart van de toekomst gevonden zal worden, en welke persoonlijk behandeling daar het meest geschikt voor zal zijn.

*Drs. Eileen Daniels en dr. Riekelt Houtkooper*

# Nadere info

## Hoofdstuk 1

In 2005 bracht de Gezondheidsraad dit advies uit ten aanzien van de Neonatale Hielprikscreening: <https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/0511n.pdf>

In 2015 volgden deze aanbevelingen: [https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201508neonatale\\_screening.pdf](https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201508neonatale_screening.pdf)

Ouders krijgen voor de geboorte van hun kind de brochure 'Zwanger' (<https://tinyurl.com/y8va5yr5>) en kort na de geboorte van hun kind deze brochure over de neonatale hielprikscreening: <https://tinyurl.com/y9emcuam>

Informatie over het wetenschappelijk onderzoek met hielpriksbloed staat op <https://tinyurl.com/y9n83l3k>

Juridische informatie over de screening staat op [www.rivm.nl/onderwerpen/B/Bevolkingsonderzoeken\\_en\\_screeningen](http://www.rivm.nl/onderwerpen/B/Bevolkingsonderzoeken_en_screeningen).

## Hoofdstuk 2 en 3

Veel informatie over de verschillende metabole ziekten, inclusief de mogelijke diëten en behandelingen is te vinden via de websites van de patiëntenvereniging VKS (<https://www.stofwisselingsziekten.nl/stofwisselingsziekten/>) en de belangenbehartigers Metakids (<https://www.metakids.nl>) en Stofwisselkracht (<http://www.stofwisselkracht.nl>)

## Hoofdstuk 4

Van de website van de Stichting Biowetenschappen en Maatschappij kan een zeer laagdrempelig spel worden gedownload om de genetica van dominante en recessieve genen begrijpelijk te maken, bijvoorbeeld in het onderwijs: <https://www.biomaatschappij.nl/genetica-spel>.

## Hoofdstuk 5

In 'Het duizend dollar genoom', een rapport voor de Gezondheidsraad, schreven Guido de Wert en Wybo Dondorp van het Rathenau Instituut een ethische verkenning over de hielprik: <https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201015.pdf>

## Auteurs en redacteurs

Prof. dr. Francjan van Spronsen is kinderarts en hoogleraar Erfelijke Metabole Ziekten aan de Rijksuniversiteit Groningen en voorzitter van de Adviescommissie Neonatale Screening voor metabole ziekten.

Drs. Eugènie Dekkers is programmamanager neonatale hielprikscreening bij het Centrum voor Bevolkingsonderzoek, RIVM/CvB.

Prof. dr. Frits Wijburg is hoogleraar Klinische metabole ziekten aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit van Amsterdam.

Dr. Gepke Visser is kinderarts metabole ziekten aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Hanka Dekker is directeur van de Patiëntenvereniging VKS.

Dr. Monique Williams is kinderarts metabole ziekten aan het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam.

Drs. Maaïke de Vries is kinderarts metabole ziekten aan het Radboud umc in Nijmegen.

Dr. Annet Bosch is kinderarts metabole ziekten aan het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam.

Dr. Estela Rubio-Gozalbo is kinderarts metabole ziekten aan het MUMC+, Maastricht.

Prof. dr. Hans Waterham is hoogleraar Functionele Genetica van Metabole Ziekten aan de Faculteit der Geneeskunde aan het Academisch Medisch Centrum van de Universiteit van Amsterdam.

Drs. Eileen Daniels is biomedisch wetenschapper en promovendus aan het Academisch Medisch Centrum van de Universiteit van Amsterdam.

Dr. Riekelt Houtkooper is medisch bioloog en Universitair Hoofddocent aan het Academisch Medisch Centrum van de Universiteit van Amsterdam.

Dr. Sabine Fuchs is kinderarts metabole ziekten aan het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht.

Dr. Mirjam Plantinga is post-doc onderzoeker aan het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Prof. dr. Irene van Langen is hoogleraar Klinische Genetica aan het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Dr. Marc Engelen is kinderneuroloog aan het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam.

Dr. Stephan Kemp is biochemicus en universitair hoofddocent bij het laboratorium voor genetische metabole ziekten van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam.

Prof. dr. Guido de Wert is hoogleraar biomedische ethiek aan de Universiteit Maastricht.

Dr. Wybo Dondorp is universitair hoofddocent biomedische ethiek aan de Universiteit Maastricht.

Dr. Jannes van Everdingen is voorzitter van de Stichting Biowetenschappen en Maatschappij.

Ir. Rob Bouter is freelance wetenschapsjournalist.

# bio

Wetenschap+  
Maatschappij

[www.biomaatschappij.nl](http://www.biomaatschappij.nl)

50% korting op  
de normale  
verkoopprijs



4X BWM-cahiers  
voor maar € 27,50

*Cadeautje!*

Wilt u uw klanten informeren? Uw collega's verrassen? Denk eens aan een cahier! Neem contact op met BWM via 070-3495402 of [bestellingen@biomaatschappij.nl](mailto:bestellingen@biomaatschappij.nl). Bij afname van grote aantallen kan de prijs daarop worden afgestemd.



Ontdek met BWM de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van biowetenschappen. Van diabetes tot biograndstoffen en van hersenen tot evolutie. De cahiers zijn geschreven door topwetenschappers: objectief, scherpzinnig en verrassend.

**Met BWM weet je meer!**

### Cahiers in 2018

- > De hielprik
- > De waarde van afvalwater
- > Ons immuunsysteem
- > Natuurbeheer

### Gratis lesmateriaal

BWM maakt ook lesmateriaal bij de cahiers. Voor havo en vwo bovenbouw.

U kunt dit gratis downloaden via

[www.biomaatschappij.nl/lesmateriaaloverzicht/](http://www.biomaatschappij.nl/lesmateriaaloverzicht/)

# Illustratieverantwoording

Cover: iStockphoto

Rijksoverheid: p. 3

Hollandse Hoogte, Den Haag: p. 4

Courtesy: University Archives, University at  
Buffalo, the State University of New York; p. 6

Jos v.d. Broek, Leiden: p. 7 b, 21, 22, 23, 32, 41, 53, 57

MDPI AG, Basel: p. 7 o

iStockphoto: p. 9, 30, 35, 46, 69, 71

Imageselect, Wassenaar: p. 12, 16, 18

RIVM, Bilthoven: p. 17

Wikimedia Commons: p. 25

Getty Images: p. 26, 37

123RF: p. 29, 39, 49, 51, 60

Shutterstock: p. 40, 67

Spaarnestad Photo, Den Haag: p. 42

Claudia Schuurman, Nieuwleusen: p. 45

Dr. Riekelt Houtkooper, AMC Amsterdam; p. 52

Division of Developmental Biology, Utrecht

University: p. 54

Iliana Chatzisprou / Human Molecular Genetics:  
p. 55

Nationale Beeldbank, Rotterdam: p. 59

Roel Burgler, Amsterdam: p. 63

Stichting Biowetenschappen en Maatschappij  
werkt samen met:

Dit cahier is mede tot stand gekomen door:



## In dit nummer:

---

- › **De geschiedenis van de hielprik**

---

- › **Achtergrond erfelijke metabole ziekten**

---

- › **Diëten als medicijn**

---

- › **Genetisch onderzoek naar oorzaken en oplossingen**

---

- › **Ethische reflectie op een simpel prikje**

---

- › **Een andere hielprik voor jongens dan voor meisjes**

---

### Redactie:

Riekelt Houtkooper

Eileen Daniels

Gepke Visser

Jannes van Everdingen

Rob Buiter

Met een voorwoord van staatssecretaris Paul Blokhuis

In 1974 werd voor het eerst in heel Nederland aan alle pasgeborenen een 'PKU-prik' aangeboden. Inmiddels worden via dat prikje in de hiel van een baby veel meer aandoeningen opgespoord dan alleen PKU (fenylketonurie). De meerderheid van die ziekten zijn erfelijke ziekten van de stofwisseling, ofwel: metabole ziekten. Genezing bestaat niet voor deze aandoeningen, maar omdat ze nu al kort na de geboorte kunnen worden herkend, kan een behandeling in de vorm van een dieet of medicijnen in veel gevallen wel de ergste symptomen, en daarmee blijvende schade of zelfs de dood voorkomen.

De verleiding is groot om veel meer ziekten in de hielprikscreening op te nemen. Toch moet zo'n eventuele uitbreiding met heel veel zorgvuldigheid worden omkleed.

In dit cahier bespreken dé deskundigen op dit gebied in Nederland de aard en achtergrond van de metabole ziekten in de hielprik en ook de ethische dilemma's die bij een dergelijke screening komen kijken.

 **wetenschap+**  
**MAATSCHAPPIJ**

