

# Vlaams bevolkingsonderzoek naar aangeboren aandoeningen bij pasgeborenen op een bloedstaal

Draaiboek

2010

**Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid  
Afdeling Preventie, Eerstelijn en Thuiszorg**

Koning Albert II-laan 35 bus 33, 1030 Brussel

Tel. 02 553 35 09 - Fax 02 553 36 90

<http://www.zorg-en-gezondheid.be>

Vlaamse overheid



Vlaams Agentschap  
Zorg & Gezondheid

## Over dit draaiboek

De bestaande neonatale screening naar aangeboren aandoeningen houdt, conform artikel 29 van het besluit van de Vlaamse Regering van 12 december 2008 betreffende bevolkingsonderzoek in het kader van ziektepreventie, vanaf 1 januari 2012 op te bestaan en wordt vervangen door een Vlaams bevolkingsonderzoek naar aangeboren aandoeningen op een bloedstaal bij pasgeborenen, dat voldoet aan de bepalingen van het besluit van de Vlaamse Regering van 12 december 2008 betreffende bevolkingsonderzoek in het kader van ziektepreventie - BS 19/02/2009 (<http://www.zorg-en-gezondheid.be/Beleid/Regelgeving/Regelgeving-preventieve-gezondheidszorg/#bevolkingsonderzoek>).

Een bevolkingsonderzoek namens de Vlaamse Regering, zoals het Vlaams bevolkingsonderzoek naar aangeboren aandoeningen bij pasgeborenen op een bloedstaal, moet, conform artikel 5 van de regelgeving over bevolkingsonderzoek, worden uitgevoerd door hiertoe erkende partnerorganisaties, organisaties met terreinwerking of individuele zorgaanbieders.

Dit draaiboek is een werkinstrument voor alle betrokken actoren in zowel de huidige neonatale screening naar aangeboren aandoeningen als in het toekomstige Vlaams bevolkingsonderzoek naar aangeboren aandoeningen bij pasgeborenen op een bloedstaal. Om die reden wordt in dit draaiboek verder het begrip 'het bevolkingsonderzoek' gebruikt, daarbij verwijzend naar zowel de huidige als de toekomstige situatie.

Het draaiboek heeft tot doel te informer en zo het bevolkingsonderzoek te standaardiser. Daartoe wordt in de volgende hoofdstukken het hele bevolkingsonderzoek, m.i.v. specifieke principes en afspraken, beschreven:

### **Hoofdstuk 1. Situering en algemeen kader van het bevolkingsonderzoek**

Dit hoofdstuk geeft aan waarom de Vlaamse overheid het belangrijk vindt om bij alle Vlaamse pasgeborenen op systematische wijze een aantal aangeboren aandoeningen op te sporen in een bloedstaal. Er wordt ingegaan op de overwegingen die een rol spelen bij het tot stand komen van het bevolkingsonderzoek, en er wordt kort verwezen naar het breder beleidsmatig kader van bevolkingsonderzoek in het kader van ziektepreventie.

### **Hoofdstuk 2. De doelgroep en de betrokken actoren in het bevolkingsonderzoek**

De doelgroep van, en de verschillende partners in het bevolkingsonderzoek, worden kort voorgesteld, m.i.v. hun voornaamste taken. De invulling van die taken wordt duidelijk bij het lezen van de overige hoofdstukken.

### **Hoofdstuk 3. Deelname aan het bevolkingsonderzoek bevorderen en maximaliseren**

Een belangrijk kwaliteitsaspect van dit bevolkingsonderzoek is informeren van (toekomstige) ouders over het bevolkingsonderzoek, en de deskundigheid van de betrokken actoren in het bevolkingsonderzoek continu optimaliseren.

### **Hoofdstuk 4. De opsporing: 11 aangeboren aandoeningen, staalafname, screeningstest**

In dit hoofdstuk wordt de epidemiologie voor elk van de 11 op te sporen aangeboren aandoeningen bondig toegelicht, en wordt een gedetailleerde omschrijving gegeven van alle stappen in het bevolkingsonderzoek, van de staalafname tot het uitvoeren van de screeningstest.

### **Hoofdstuk 5. De opvolging na een afwijkend screeningsresultaat**

De opvolging na een afwijkend screeningsresultaat vormt strikt genomen geen onderdeel een Vlaams bevolkingsonderzoek. Het is wel een noodzakelijke volgende stap. De kwaliteit van die opvolging (diagnose en behandeling) na afwijkend screeningsresultaat valt onder de verantwoordelijkheid van de gespecialiseerde centra en artsen. Toch kan een Vlaams bevolkingsonderzoek niet georganiseerd worden zonder zeker te zijn dát opvolging kan gegarandeerd worden. In dit hoofdstuk wordt op dit aspect verder ingegaan.

### **Hoofdstuk 6. Registreren van gegevens, kwaliteitsbewakingen en evaluatie**

Het bijhouden van gegevens m.b.t. alle gescreende kinderen in het bevolkingsonderzoek is essentieel om de verschillende aspecten van het bevolkingsonderzoek te kunnen evalueren en de kwaliteit te kunnen bewaken en bevorderen. In dit hoofdstuk wordt hier dieper op ingegaan.

Dit draaiboek wordt op de website van het Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid ([http://www.zorg-en-gezondheid.be/v2\\_ziekte.aspx?cid=21352&cid=20675#draaiboek](http://www.zorg-en-gezondheid.be/v2_ziekte.aspx?cid=21352&cid=20675#draaiboek)) gepubliceerd en is raadpleegbaar voor alle geïnteresseerden.

Omdat de organisatie van een bevolkingsonderzoek een dynamisch gegeven is, zal ook dit draaiboek regelmatig worden aangepast en verder worden aangevuld.

Dit draaiboek is tot stand gekomen onder impuls van de werkgroep Aangeboren aandoeningen. Het draaiboek en de bijlagen zijn met zorg samengesteld. Toch kunnen fouten of onvolledigheden voorkomen. Opmerkingen en

vragen vanwege de lezer worden zeer gewaardeerd en kunnen per mail bezorgd worden aan [preventiegezondheidszorg@vlaanderen.be](mailto:preventiegezondheidszorg@vlaanderen.be).

## Verklarende woordenlijst

### Pre-analytische fase

Alle activiteiten in het bevolkingsonderzoek naar aangeboren aandoeningen bij pasgeborenen op een bloedstaal, die het uitvoeren van de screeningstest en het analyseren van de screeningsresultaten voorafgaan.

### Analytische fase

De activiteiten in het bevolkingsonderzoek naar aangeboren aandoeningen bij pasgeborenen op een bloedstaal die betrekking hebben op het uitvoeren van de screeningstest en het analyseren van de screeningsresultaten tot en met de beslissing of het al dan niet om een afwijkend screeningsresultaat gaat

### Post-analytische fase

Alle activiteiten in het bevolkingsonderzoek naar aangeboren aandoeningen bij pasgeborenen op een bloedstaal, die volgen op de analytische fase.

### Opsporing of screening

Onderzoek naar een ziekte of aandoening of naar risicofactoren, voorstadia of verwickelingen ervan, bij een of meer personen die geen symptomen hebben en zich niet ziek voelen (cfr. het besluit van de Vlaamse Regering van 12 december 2008 betreffende bevolkingsonderzoek in het kader van ziektepreventie).

### Bevolkingsonderzoek in het kader van ziektepreventie

Screening met al de volgende kenmerken:

- 1° de doelgroep voor wie het screeningsaanbod geldt, verder doelgroep te noemen, is ruimer dan de groep van personen die zich aanbieden bij of worden gevolgd door een individuele zorgaanbieder;
- 2° de screening stelt vast welke personen uit de doelgroep zeer waarschijnlijk meer baat dan nadeel ondervinden van verder diagnostisch onderzoek, van een behandeling of van andere zinvolle verantwoordelijke handelingen;
- 3° de screening heeft tot doel het risico te verkleinen op een bepaalde ziekte of aandoening of op verwickelingen ervan;
- 4° de screening wordt aangeboden of toegepast door of onder de verantwoordelijkheid van een individuele zorgaanbieder of een andere beoefenaar van een gezondheidszorgberoep, een partnerorganisatie, een organisatie met terreinwerking, een Logo, een andere voorziening die door de Vlaamse Gemeenschap wordt erkend of gesubsidieerd;
- 5° de screening heeft een andere finaliteit dan het opvolgen van de parameters voor de evolutie van de groei en ontwikkeling van kinderen en ongeboren kinderen, het opsporen van risico's verbonden aan het werk, het bepalen van de arbeidsongeschiktheid of het opvolgen van een gekende ziekte, aandoening of de verwickelingen ervan;
- 6° het screeningsinstrument beperkt zich niet tot een bevraging.

### Individuele zorgaanbieder

Een arts, paramedicus of beoefenaar van een andere erkende medische of paramedische discipline die handelingen stelt op het gebied van preventieve gezondheidszorg, al dan niet in een mono- of multidisciplinair samenwerkingsverband en die hiervoor erkend en/of gesubsidieerd kan worden door de Vlaamse Regering (cfr. het decreet van 23 november 2003 betreffende het preventieve gezondheidsbeleid: <http://www.zorg-en-gezondheid.be/Beleid/Regelgeving/Regelgeving-preventieve-gezondheidszorg/#preventiedecreet>).

### Organisatie met terreinwerking

Een van rechtswege erkende of een door de Vlaamse regering erkende of erkende en gesubsidieerde organisatie, die op het terrein de opdrachten uitvoert, de methodieken toepast of de diensten levert met betrekking tot de preventieve gezondheidszorg (cfr. het decreet van 23 november 2003 betreffende het preventieve gezondheidsbeleid).

## Afkortingen

CAH:	Congenitale bijnierschorshyperplasie
CHT:	Congenitale hypothyreoïdie
LIS:	Laboratorium Informatica Systeem
N*:	Neonatale afdeling
NIC:	Neonatale Intensive Care dienst
17-OHP:	17 Hydroxyprogesterone
PKU:	fenylketonurie of hyperfenylalaninemie
Tandem MS, MS/MS:	Tandem Massaspectrometrie
TPN:	Totale Parenterale Nutritie

TSH:	Tyroid Stimulerend Hormoon
MCAD:	Medium Chain AcylcoA Dehydrogenase deficiëntie
MADD:	Multiple AcylcoA Dehydrogenase deficiëntie
MMA:	Methylmalonzuur acidemie
PA:	Propionzuuracidemie
IVA:	Isovaleriaanzuuracidemie
GA:	Glutaaracidemie type 1
MSUD:	Maple Syrup Urine Disease, Ahornsiroop ziekte
LMCD:	Biotinidase deficiëntie

## Hoofdstuk 1. Situering en algemeen kader van het bevolkingsonderzoek

‘Aangeboren aandoeningen’ is een erg ruim begrip, dat een breed spectrum aan ziekten omvat. In het bevolkingsonderzoek naar aangeboren aandoeningen gaat het over een aantal aangeboren aandoeningen die, in afwezigheid van klinische symptomen of aanwijzingen, bij pasgeborenen worden opgespoord via een bloedstaal, afgenomen tijdens eerste levensdagen.

De meeste aangeboren aandoeningen die in dit bevolkingsonderzoek worden opgespoord, zijn stofwisselingsziekten<sup>1</sup> of metabole aandoeningen.

De aangeboren aandoeningen waarop het bevolkingsonderzoek betrekking heeft, veroorzaken meestal letsels, bijvoorbeeld hersenbeschadiging, die hoofdzakelijk pas na de geboorte tot uiting komen: bij de geboorte, lijkt het kind meestal gezond. Kenmerkend is dat de schade ernstiger wordt naarmate de tijd verstrijkt. Als de aangeboren afwijking vroeg genoeg ontdekt wordt, kan ze in de meeste gevallen ook op eenvoudige wijze behandeld worden, en kunnen ernstige handicap of verwikkelingen voorkomen worden.

Er kunnen veel aangeboren aandoeningen opgespoord worden op basis van één bloedstaal. Toch komen niet alle opspoorbare aandoeningen in aanmerking om opgenomen te worden in het bevolkingsonderzoek: niet alles wat op te sporen is, is ook zinvol om op te sporen.

Bij de afweging van zinvolheid van het tijdig opsporen van een aandoening moeten de voordelen (nare verwikkelingen of een zwaardere behandeling vermijden, kans op herstel vergroten) minstens opwegen tegen de nadelen (vals-negatieven en onterechte geruststelling, vals-positieven en induceren van ongerustheid, overdiagnose en -behandeling, verwikkelingen bij toepassen van het screeningsinstrument). Die afweging gebeurt, met het oog op gezondheidswinst op populatieniveau: als de nadelen van screening, rekening houdend met de hele doelgroep, zwaarder wegen dan de voordelen, is het beter om geen bevolkingsonderzoek te organiseren.

Bij het bepalen voor welke aandoeningen het aangewezen is om een bevolkingsonderzoek te organiseren moeten, naast zinvolheid, ook de wetenschappelijke deugdelijkheid en de maatschappelijke relevantie worden afgewogen.

Momenteel worden, rekening houdend met bovenstaande argumenten, in Vlaanderen 11 aangeboren aandoeningen opgespoord:

- fenyلكetonurie en hyperfenylalaninemie
- congenitale hypothyreoidie
- congenitale bijnierschorshyperplasie
- biotinidase deficiëntie
- medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie
- multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie
- isovaleriaanacidemie
- propionacidemie
- methylmalonacidemie
- maple syrup urine disease
- glutaaracidemie 1

Algemeen kan gesteld worden dat de incidentie van elk van deze aangeboren aandoeningen afzonderlijk relatief klein is - om die reden worden ze vaak ook zeldzame aandoeningen of weesziekten genoemd. Als groep vormen ze echter wél een belangrijke oorzaak van ziekte en sterfte. Voor Vlaanderen betekent dit dat jaarlijks gemiddeld ongeveer 25 kinderen minder sterven - of voorkomen wordt dat ze mentale retardatie ontwikkelen door aangeboren aandoeningen.

Welke aandoeningen worden opgespoord binnen het bevolkingsonderzoek, is uiteraard geen statisch gegeven. Wetenschappelijke evoluties op vlak van screeningsinstrumenten, diagnose en behandeling, kunnen aanleiding geven tot het herzien van de lijst. Het is de taak van de Vlaamse werkgroep Aangeboren aandoeningen om het agentschap en de minister te adviseren over nieuwe evoluties op dat vlak. Uitbreiding van de lijst op te sporen aandoeningen zal ook steeds voor advies worden voorgelegd aan de Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek.

---

<sup>1</sup> Stofwisselingsziekten berusten meestal op een verminderde werking of afwezigheid van een bepaald enzym, waardoor een fase van de stofwisseling wordt geremd of geblokkeerd. Soms worden ze ook veroorzaakt door een transportstoornis waardoor bepaalde stoffen zich in het bloed of weefsels ophopen.

## Hoofdstuk 2. De doelgroep en de betrokken actoren in het bevolkingsonderzoek

### 1. De doelgroep

Omdat de screening gebeurt bij pasgeborenen (die zelf niet beslissen over deelname aan het bevolkingsonderzoek) wordt een onderscheid gemaakt tussen de doelgroep voor screening (pasgeborenen) en de doelgroep voor informeren ((toekomstige)ouders).

De doelgroep voor screening bestaat uit alle Vlaamse pasgeborenen:

- Pasgeborenen die op het moment van de screening (meestal 3 tot 5 dagen na de geboorte) verblijven in een kraamafdeling of dienst neonatologie in het Vlaamse gewest of in een unicommunautair ziekenhuis in het tweetalig gebied Brussel-Hoofdstad (wat moet blijken uit de werking, de interne beheersstructuur en de taalkundige inrichting)
- Pasgeborenen die op het moment van de screening (meestal 3 tot 5 dagen na de geboorte) niet verblijven in een kraamafdeling of dienst neonatologie, maar wel gevolgd worden door een individuele zorgaanbieder, werkzaam in het Vlaamse gewest of werkzaam in het tweetalig gebied Brussel-Hoofdstad, voor zover de individuele zorgaanbieder op vrijwillige basis is toegetreden tot een verband dat zelf georganiseerd is op een zodanige wijze dat blijkt gegeven wordt van een band met de Vlaamse Gemeenschap

Het bevolkingsonderzoek geldt dus voor zowel kinderen die geboren worden in een materniteit (al dan niet poliklinisch) als voor kinderen die thuis geboren worden.

Om in aanmerking te komen voor deelname aan het Vlaams bevolkingsonderzoek is dus niet de woonplaats van belang, maar de locatie van de zorgverlenende instantie waar op dat moment een beroep op wordt gedaan.

De doelgroep voor informeren bestaat uit alle (toekomstige) ouders van de doelgroep voor screening.

### 2. Actoren in het bevolkingsonderzoek

Verpleegkundigen en vroedvrouwen werkzaam in de ziekenhuisdiensten die erkend zijn door de Vlaamse overheid en kinderartsen informeren de ouders over het belang van het bevolkingsonderzoek. In de toekomst wordt nagegaan in welke mate ook andere actoren betrokken kunnen worden bij sensibiliseren en informeren van (toekomstige) ouders.

De verpleegkundige in de kraamafdeling waar het kindje geboren wordt, staat in voor de staalafname, nodig voor het uitvoeren van de test.

Bij een thuisbevalling of poliklinische bevalling informeert de vroedvrouw die de ouders thuis begeleidt of de huisarts de ouders over het bevolkingsonderzoek, en neemt het bloedstaal.

Kind en Gezin fungeert in het bevolkingsonderzoek als laatste vangnet.

In geval er geen staal genomen werd tijdens het verblijf in de materniteit - omwille van bijvoorbeeld vroegtijdig ontslag of poliklinische bevalling - kan de verpleegkundige van Kind & Gezin verbonden aan het ziekenhuis een snelle afname aanmoedigen en desgevallend regelen. In geval de behandelende arts of vroedvrouw er niet in slaagt de ouders te bereiken, wordt beroep gedaan op Kind en Gezin.

In beide gevallen zal de verpleegkundige in haar contact met het gezin toelichting geven over het belang van de screening van pasgeborenen. De verpleegkundige zal de ouders vragen zich te wenden tot de kinderarts, huisarts of vroedvrouw, die het kind opvolgt. Indien de ouders bij geen van deze terecht kunnen, zal de regioverpleegkundige doorverwijzen naar het consultatiebureau van Kind & Gezin waar de bloedafname kan uitgevoerd worden door een consultatiebureau-arts. Indien geen contact met het gezin kan genomen worden of indien de ouders de bloedafname weigeren, wordt dit doorgegeven aan een erkend centrum voor opsporing.

Er zijn momenteel drie Vlaamse centra voor opsporing van aangeboren aandoeningen erkend tot en met 30 december 2011 (zie ook bijlage 5):

- het provinciaal centrum voor opsporing van metabole aandoeningen (PCMA) te Wilrijk
- het laboratorium van het AZ St. Jan Brugge-Oostende, Campus Sint-Jan te Brugge
- het laboratorium Metabole Ziekten (3K5) van het UZ Gent te Gent

In de huidige neonatale screening staan deze centra in voor het uitvoeren van de screeningstest en analyseren van de screeningsresultaten. Bovendien zijn zij erkend voor het ondersteunen van de andere actoren in het bevolkingsonderzoek bij het uitvoeren van hun taken.

De gespecialiseerde diagnose- en behandelingscentra voor metabole aandoeningen (zie bijlage 6) en andere artsen en diensten gespecialiseerd in diagnose en behandeling van andere opgespoorde aangeboren aandoeningen staan in voor de diagnostiek en behandeling van aangeboren aandoeningen. Een goede communicatie tussen de centra

voor opsporing en de gespecialiseerde diagnose- en behandelingscentra voor metabole aandoeningen en andere artsen en diensten gespecialiseerd in diagnose en behandeling van andere opgespoorde aangeboren aandoeningen is erg belangrijk.



## Hoofdstuk 3. Deelname aan het bevolkingsonderzoek bevorderen en maximaliseren

De wijze van informeren moet ouders in staat te stellen een geïnformeerde keuze te maken over al dan niet deelnemen van hun baby aan het bevolkingsonderzoek. De informatie moet minstens de volgende aspecten omvatten: welke ziekten worden opgespoord en hoe staalafname gebeurt, voor- en nadelen van de screening, hoe en waarom registratie van gegevens gebeurt, mogelijke consequenties bij afwijkend screeningsresultaat (bijv. nood aan een tweede test (confirmatie), de stappen die ondernomen moeten worden na een afwijkend screeningsresultaat en na het stellen van de diagnose), financiële implicaties en tot slot de mogelijkheid tot niet deelname en de procedure hiertoe.

Momenteel is hiervoor een folder beschikbaar (zie <http://www.zorg-en-gezondheid.be/v2/ziekte.aspx?cid=21352&id=20675#info>). In de folder wordt de neonatale screening op summiere wijze toegelicht.

### 1. Voor de geboorte

Iedereen die zwangere vrouwen begeleidt, wordt geacht de toekomstige ouders informatie te geven over de opsporing naar aangeboren metabole aandoeningen.

### 2. Na de geboorte

Aan alle ouders van pasgeborenen wordt het aanbod gedaan om deel te nemen aan de neonatale opsporing. Ze worden hierover ingelicht bij de geboorte van hun kind, hetzij door de vroedvrouw of de kinderarts bij bevalling in een ziekenhuis, hetzij door de huisarts bij een thuisbevalling. Op dat moment ontvangen ze de folder (zie boven) met informatie over de systematische opsporing. Het is de bedoeling bij alle pasgeborenen dezelfde opsporing uit te voeren en niemand uit te sluiten.

Ouders kunnen beslissen niet te gaan op het aanbod om deel te nemen aan de opsporing. In dat geval is het belangrijk dat zij een weigering van de bloedafname ondertekenen (zie model van weigering als bijlage 3).

## Hoofdstuk 4. De opsporing

### 1. Korte beschrijving van de 11 op te sporen aangeboren aandoeningen

Tabel 1. De prevalentie van 11 op te sporen aangeboren aandoeningen op basis van de gegevens, meegedeeld door de opsporingscentra.

11 aangeboren aandoeningen	Totaal aantal gescreende zuigelingen sinds start systematische opsporing (1)	Totaal aantal positieve gevallen sinds start systematische opsporing	Totaal aantal positieve gevallen per 10.000 in Vlaanderen (2)	Totaal aantal positieve gevallen per 10.000 in West-Europa (literatuur)
Fenylketonurie (PKU)	1.763.798	120	1:14.698	1:10.000-1:18.000
Congenitale Hypothyreoïdie (CHT)	1.300.424	320	1:4.064	1:4.000
Congenitale bijnierschorshyperplasie (CAH)	636.736	38	1:16.756	1:12.000
Middellange keten acyl-Coa dehydrogenase deficiëntie (MCAD)	267.293	14	1:14.350	1:10.000-1:20.000
Multiple acyl-Coa dehydrogenase deficiëntie (MADD)	267.293	0	0	
Isovaleriaanacidemie (IVA)	267.293	1	1:267.293	
Methylmalonacidemie (MMA)	267.293	3	1:52.600	1:40.000
Propionacidemie (PA)	267.293	0	0	1:100.000
Glutaaracidemie (GA)	267.293	0	0	
Maple Syrup Urine Disease (MSUD)	267.293	0	0	1:100.000
Biotinidasedeficiency (LMCD)	518.002	10	1:51.800	1:34.000-1:106.000

(1) de totale aantallen verschillen voor de verschillende aandoeningen omdat de systematische opsporing niet voor alle aandoeningen op hetzelfde moment is gestart. Het betreft hier het totaal aantal gescreende zuigelingen tot en met 2007.

(2) voor Vlaanderen berekend op de gecumuleerde gegevens van alle gescreende kinderen over alle jaren samen waarbij er in Vlaanderen werd gescreend in de diverse centra

#### 1.1. Fenylketonurie (PKU) of hyperfenylalaninemie

- Prevalentie in Vlaanderen: 1/14.698

In Vlaanderen worden jaarlijks een 5-tal kinderen met deze ziekte geboren.

- Verloop van de ziekte

Fenylketonurie is meestal het gevolg van een deficiënte enzymactiviteit van het fenylalanine hydroxylase in de lever, dat het aminozuur L-fenylalanine omzet in aminozuur L-tyrosine. De fenylketonurie is een autosomaal recessief overerfbare ziekte (herhalingsrisico binnen het gezin van 1:4 voor elke zwangerschap). Het gen is gelokaliseerd op chromosoom 12q en er zijn meer dan 400 mutaties beschreven.

In zeldzame gevallen (1-3%) wordt fenylketonurie veroorzaakt door een tekort aan een essentiële cofactor van het fenylalaninehydroxylase: het tetrahydrobiopterine (BH4).

De opstapeling in de weefsels van fenylalanine en zijn abnormale afbraakproducten begint na de geboorte omdat de afbraak van fenylalanine door de moeder stopt. Vooral de hersenen zijn gevoelig aan beschadiging door hyperfenylalaninemie.

Misleitend bij deze ziekte is dat de eerste weken tot maanden nagenoeg niets gemerkt wordt van de toenemende hersenbeschadiging.

Onbehandeld zal een patiënt uiteindelijk een verlaagd IQ hebben, samen met ernstige neurologische en psychiatrische stoornissen (epilepsie, agressie, autistiform gedrag) en huidafwijkingen (weinig pigment, eczema, fotosensitiviteit).

- Opsporing, diagnose en behandeling

De opsporing gebeurt door bepaling van fenylalanine.

Vroegtijdige behandeling voorkomt het ontwikkelen van het beschreven klinisch beeld.

De behandeling bestaat uit een strenge beperking van fenylalanine (aanwezig in natuurlijke eiwitten) in de voeding. Dit dieet wordt best levenslang verder gezet. Vrouwelijke patiënten die zwanger willen worden of zwanger zijn, moeten een dieet volgen daar fenylalanine toxisch is voor de foetus (hersenenbeschadiging, hartafwijkingen, andere aangeboren afwijkingen).

Sommige patiënten die leiden aan een cofactor BH4-deficiëntie hebben baat met een behandeling met deze cofactor. Echter in België wordt behandeling met de cofactor (nog) niet terugbetaald.

- Argumenten voor screening

Onbehandeld of laattijdig behandeld leidt fenylketonurie tot irreversibele motorische en mentale handicap. De aandoening is in het eerste levenshalfjaar klinisch weinig opvallend waardoor de klinische diagnose vaak laattijdig gesteld wordt.

Fenylketonurie is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt.

Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Het vroegtijdig instellen van de behandeling vermindert effectief het risico op neurologische sequelen waardoor de levenskwaliteit van een gezonde persoon bekomen kan worden.

## 1.2. Congenitale hypothyreoïdie (CHT)

- Prevalentie in Vlaanderen: 1/4.064

In Vlaanderen worden jaarlijks een 16-tal kinderen met deze ziekte geboren.

- Verloop van de ziekte

De kinderen, die met deze aandoening geboren worden, maken onvoldoende schildklierhormoon aan.

Vanaf het derde zwangerschapstrimester tot het einde van het tweede levensjaar speelt het schildklierhormoon een belangrijke rol in de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel en de groei van het kind.

Er zijn verschillende onderliggende oorzaken van CHT.

De meest voorkomende vorm (90%) berust op een aanlegstoornis van de schildklier. Deze vorm komt meer bij meisjes voor dan bij jongens (2-3:1). In de families van deze kinderen komt schildklierlijden frequenter voor dan in andere families, doch er is geen verhoogd risico op een aanlegstoornis van de schildklier bij volgende kinderen in hetzelfde gezin.

De andere 10% van CHT berust op stoornissen in de aanmaak van het schildklierhormoon met een autosomaal recessief overervingspatroon (zie PKU).

Bij 1/20.000 levend geboren kinderen (cijfers van Nederland) is het defect in de hypothalamus, welke de productie van schildklierhormoon in de schildklier stimuleert, gelegen. Deze vorm van hypothyreoïdie kan niet opgespoord worden door bepaling van TSH en ontsnapt dus aan de neonatale screening zoals ze uitgevoerd wordt in Vlaanderen.

Een voorbijgaande vorm van hypothyreoïdie kan gezien worden bij prematuren, en bij pasgeborenen van een moeder met auto-immuun schildklierlijden. Door blootstelling aan hoge hoeveelheden jodium (bepaalde ontsmettingsmiddelen) kan eveneens een transiënte hypothyreoïdie ontstaan.

De eerste maanden na de geboorte komt bij het onbehandeld patiëntje klinisch geleidelijk een mentale en motorische retardatie en groeistagnatie tot uiting. Indien niet gedetecteerd door screening, zou de ziekte pas laattijdig opgespoord worden waardoor blijvende en ernstige hersenenbeschadiging.

- Opsporing, diagnose en behandeling

De opsporing gebeurt door de bepaling van TSH. De definitieve diagnose wordt gesteld door de schildklierhormonen (T4 en T3) en het TSH in serum te meten. Vroegtijdige behandeling voorkomt achterstand en dwerggroei (cretinisme).

De behandeling bestaat uit levenslange substitutie met schildklierhormoon.

- Argumenten voor screening

Onbehandeld of laattijdig behandeld leidt congenitale hypothyroidie tot irreversibele motorische en mentale handicap.

Bij de meeste pasgeborenen met congenitale hypothyroïdie zijn de klinische symptomen onopvallend. Indien er toch symptomen zijn, zijn deze zeer specifiek zoals wat bewegingsarmoede, spierhypotonie, geelzucht, waardoor de diagnose pas laattijdig gesteld wordt.

Congenitale hypothyroïdie is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van een 'immunoassay' is een betrouwbare, praktisch haalbare en relatief betaalbare test die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt.

Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Het vroegtijdig instellen van de behandeling vermindert effectief het risico op neurologische sequelae waardoor de levenskwaliteit van een gezonde persoon bekomen kan worden.

### 1.3. Congenitale bijnierschorshyperplasie (CAH of adrenogenitaal syndroom)

- Prevalentie in Vlaanderen: 1/16.756

In Vlaanderen worden jaarlijks een 4-tal kinderen met deze ziekte geboren.

- Verloop van de ziekte

De aandoening wordt veroorzaakt door een stoornis in de hormonenproductie in de bijnierschors, waar zowel cortisol, aldosterone (dat de zout- en waterhuishouding regelt), als geslachtshormonen geproduceerd worden. Congenitale bijnierschorshyperplasie wordt in ruim 95% van de gevallen veroorzaakt door een defect in het enzym steroïd-21-hydroxylase. De tweede belangrijkste oorzaak is een defect in het 3-hydroxysteroid-dehydrogenase. Beide enzymdefecten worden autosomaal recessief overgeërfd. Het tekort aan cortisol en eventueel aldosterone heeft een continue stimulering van de bijnierschors tot gevolg, waardoor de bijnier zal vergroten en een overmaat aan androgenen zal produceren.

Bij meisjes ontstaat hierdoor een "vermannelijking" of virilisatie van de uitwendige geslachtsorganen tijdens de foetale ontwikkeling. In 60% van de gevallen wordt dit bij klinisch onderzoek gemist. De vermannelijking kan zo uitgesproken zijn dat meisjes met deze hormonale stoornis aanvankelijk verkeerdelijk als jongens aanzien worden. Het hoog androgenengehalte geeft eveneens aanleiding tot functionele stoornissen in de hersenen.

Jongens vertonen weinig klinische tekens bij de geboorte.

Zowel jongens (70%) als meisjes (50%) lopen door het tekort aan aldosterone en cortisol risico op ernstige uitdroging, zoutverlies en shock vanaf de tweede levensweek. Deze "crisisen" kunnen fataal aflopen. De kinderen die overleven hebben ernstige hersenbeschadiging.

- Opsporing, diagnose en behandeling

Het 17-alpha-hydroxyprogesterone (17-OHP), een voorloper in de cortisol synthese, is sterk gestegen en het opsporen ervan in het bloedkaartje leidt tot een betrouwbare screeningstest.

Een efficiënte behandeling bestaat in het toedienen van cortisol en mineralocorticoïden. De genitalia van de meisjes kunnen via chirurgische ingrepen gecorrigeerd te worden.

Elke familie heeft meestal een unieke mutatie. Het gen is gelegen op chromosoom 21q. Gezien de mogelijkheid van voorkomen van milde vormen binnen eenzelfde familie dringt een breed familieonderzoek zich op.

- Argumenten voor screening

Onbehandeld leidt congenitale bijnierschorshyperplasie tot shock en overlijden. Laattijdige behandeling kan irreversibele hersenschade niet vermijden.

Behalve bij meisjes met milde tot matige virilisatiekenmerken van de uitwendige geslachtsdelen, zijn bij de geboorte geen symptomen aanwezig. De eerste symptomen die dan optreden zijn voldoende ernstig om dan al fataal te kunnen zijn of op zijn minst ernstige hersenschade te berokkenen. Hierdoor is vroegtijdige opsporing vereist.

Congenitale bijnierschorshyperplasie is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van een immunoassay is een betrouwbare, praktisch haalbare en relatief betaalbare test die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt.

Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Het vroegtijdig instellen van de behandeling vermijdt een mogelijke fatale crisis.

#### 1.4. Middenlange keten acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MCAD)

- Prevalentie in Vlaanderen: 1/14.350

Medium chain acyl-Co-enzym A dehydrogenase deficiëntie (MCAD) is de meest voorkomende mitochondriale vetzurenverbrandingsstoornis zowel in Vlaanderen als in tal van andere bevolkingsgroepen. In Vlaanderen worden jaarlijks een 4-tal kinderen met deze ziekte geboren.

Het medium chain acyl-CoA dehydrogenase is het enzym verantwoordelijk voor de oxidatie van de middenlange-ketenvetzuren.

- Verloop van de ziekte

Vetzuren kunnen als energiebron gebruikt worden, wat voornamelijk belangrijk is wanneer de koolhydraatreserve (glycogeen) in de lever opgebruikt is. Hierdoor geeft deze stofwisselingsziekte aanleiding tot ernstige, levensbedreigende bloedsuikertekorten bij langdurig vasten of in toestand van katabolisme (afbraak van eigen eiwitten), veroorzaakt door vaak banale infecties bij jonge kinderen. De meeste patiënten komen in de problemen tussen de leeftijd van drie maand tot twee jaar, als gevolg van nuchter blijven. Klinisch vertonen ze onpasselijkheid, sufheid en braken, snel evoluerend naar een comateuze toestand. De mortaliteit tijdens de eerste episode van decompensatie ligt rond de 20-25%; er is eveneens hoog risico voor neurologische restletsels. Tijdens en gedurende meerdere weken na een acute episode worden ernstige afwijkingen in de leverfunctie met een vergrote lever en geelzucht gezien.

De natuurlijke evolutie van deze stofwisselingsziekte (Arch Dis Child 1988/ J Pediatr 1994) en het effect op mortaliteit en morbiditeit door vroegtijdige diagnose d.m.v. neonatale massascreening met behulp van Tandem MS (Arch Dis Child 1999) werd in de literatuur duidelijk aangetoond.

- Opsporing, diagnose en behandeling

Met behulp van tandem Massaspectrometrie kan deze stofwisselingsziekte opgespoord worden waarbij de acylcarnitines C6, C8, C10 en C10:1 gemeten worden. Tandem Massaspectrometrie laat toe terzelfder tijd de Multiple Acyl coA Dehydrogenase deficiëntie (MADD) (stoornis in electronentransfer van de mitochondriale  $\beta$ -vetzurenoxidatie naar de respiratoire keten) te detecteren.

Door vroegtijdig opsporen van MCAD deficiëntie vermindert het risico op overlijden en worden neurologische restletsels (epilepsie, verlamingsverschijnselen, gedragsstoornissen, ontwikkelingsstoornissen) na decompensatie gehalveerd.

Hier ligt aldus een rol weggelegd voor preventieve maatregelen. Een stofwisselingsziekte wordt omgevormd naar een stofwisselingsstoornis omdat door eenvoudige maatregelen (het voorkomen van vasten en snel opvangen van nuchtere toestanden door middel van een glucose infuus) het ontwikkelen van de ziekte voorkomen wordt. Deze kinderen dienen in de eerste 5-7 levensjaren goed opgevolgd te worden om decompensatie te voorkomen of snel op te vangen. Dit kan door de huisarts in samenwerking met een gespecialiseerd centrum. Bij dreigende decompensatie als gevolg van braken of voedselweigerings zal de huisarts en/of de kinderarts snel doorverwijzen naar een ziekenhuis voor een glucose infuus.

- Argumenten voor screening

Kinderen met MCAD hebben de eerste drie maand tot twee jaar geen klachten. De eerste ziekte-episode ontstaat bij acute decompensatie waardoor hoog risico bestaat op overlijden of irreversibele neurologische schade. Omwille van het plots optreden van de ernstige symptomen is preventie van een acute decompensatie heel belangrijk.

MCAD is de meest frequent voorkomende aangeboren stoornis in het vetzuurmetabolisme en is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt.

Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening. Het vroegtijdig instellen van de preventieve maatregelen vroegtijdig overlijden en reduceert neurologische problemen grotendeels.

## 1.5. Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MADD)

- Prevalentie in Vlaanderen: 0

MADD wordt veroorzaakt door een defect in het electronentransfer flavoproteïne (ETF) of ETF-dehydrogenase. Deze eiwitten zorgen voor de transfer van elektronen van de vetzurenoxidatie naar de respiratoire keten, wat moet instaan voor de vorming van energie in de meeste weefsels. Hiernaast is ook de oxidatie van lysine, vertakte keten aminozuren en sarcosine betrokken met verhoging van glutazaarzuur (vandaar de oude benaming glutaraacidurie type 2).

- Verloop van de ziekte

Er zijn drie klinische presentaties of fenotypes beschreven:

1. neonatale vorm geassocieerd met aangeboren afwijkingen van o.a. het centraal zenuwstelsel en de nieren;
2. neonatale vorm zonder geassocieerde aangeboren afwijkingen, maar wel met hypoglycemie, acidose, hypotonie, cardiomyopathie en coma;
3. laatijdige presentatie met hypoketotische hypoglycemie (lage suikerconcentratie en lage concentratie van ketonlichamen), al dan niet geassocieerd met metabole acidose en hyperammoniëmie. Een aantal patiënten reageren goed op toediening van riboflavine of vitamine B2 (ETF-dehydrogenase defect).

Deze mitochondriale vetzurenoxidatiestoornis staat bekend als de meest voorkomende onderliggende metabole oorzaak van plots overlijden van de zuigeling (SIDS, ALTE).

De uitkomst is slechter dan bij MCAD deficiëntie, met uitzondering van de riboflavine gevoelige vormen.

Kinderen met MADD hebben vaak mentale retardatie en andere neurologische sekwellen. De prognose wat betreft levensverwachting is niet goed.

- Opsporing, diagnose en behandeling

De opsporing van MADD gebeurt door middel van het meten van acylcarnitines, nl. verhoogd C6, C8, C10, wat ook gezien wordt bij MCAD, en daarbij eveneens verhoogd C4, C5, lange keten vetzuren acyl- en hydroxyacylcarnitines.

De diagnose wordt gesteld aan de hand van het acylcarnitines profiel (zie boven), aangevuld met enzymdiagnostiek op huidfibroblasten of lymfocyten.

De behandeling bestaat uit goed gespreide voeding waardoor voorkomen wordt dat het kind lang nuchter blijft, al dan niet gecombineerd met eiwitbeperking. Een proefbehandeling met riboflavine of vitamine B2 dient steeds geprobeerd te worden.

- Argumenten voor screening

Bij MADD is het tijdstip van optreden en ernst van de symptomen zeer variabel. De eerste ziekte episode wordt veroorzaakt door acute decompensatie van het metabolisme waardoor hoog risico op overlijden of irreversibele neurologische schade.

Omwille van het plotse optreden van de ernstige symptomen is preventie van acute decompensatie belangrijk. MADD is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt.

Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Het vroegtijdig instellen van de preventieve maatregelen vermijdt vroegtijdig overlijden en reduceert neurologische problemen grotendeels.

## 1.6. Isovaleriaanacidemie (IVA)

- Prevalentie in Vlaanderen: 1/267.293
- Verloop van de ziekte

Geïsoleerde isovaleriaanzuuracidemie is een autosomaal recessief overerfbare ziekte, veroorzaakt door deficiëntie van het enzym isovalerylcoA dehydrogenase.

Deze aandoening kan in de neonatale periode acute episodes met metabole acidosis veroorzaken gekenmerkt door braken en coma. Er bestaat ook een chronische intermitterende vorm met terugkomende episodes van acidosis. Zuigelingen die de acute vorm overleven, zijn op latere leeftijd blootgesteld aan een chronische vorm van acidosis. De urine heeft een typische geur van zweetkousen.

- Opsporing, diagnose en behandeling

De opsporing van isovaleriaanzuuracidemie aan de hand van de MS/MS techniek gebeurt door meten van de concentratie van acylcarnitine C5. De diagnose wordt bevestigd door analyse van organische zuren in urine, verhoogde ammoniëmie, enzymdiagnostiek op lymfocyten of fibroblasten, en in tweede tijd door moleculair genetisch onderzoek.

Deze stoornis heeft een goede prognose indien de concentratie van het neurotoxische isovaleriaanzuur onder controle blijft door een dieet vergelijkbaar met dat voorgeschreven bij PKU en door toediening van L-carnitine en glycine. Dit leidt tot een normale ontwikkeling van het kind. In geval van acute crisis door katabole status door ziekte, dient alle eiwitname gestopt te worden en dienen hoge dosissen glucose, met eventueel insuline, toegevoegd te worden.

- Argumenten voor screening

Onbehandeld leidt IVA tot ernstige acidose met coma en mogelijk overlijden als gevolg. Het optreden van de eerste symptomen gebeurt pas enkele dagen tot weken na de geboorte. IVA is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt.

Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Een vroegtijdige behandeling levert goede vooruitzichten op een goede motorische en mentale ontwikkeling op.

### 1.7. Methylmalonacidemie (MMA)

- Prevalentie: 1/52.600

In Vlaanderen wordt jaarlijks een kind met deze ziekte geboren.

- Verloop van de ziekte

Methylmalonacidemie (MMA) is een stofwisselingsziekte gekenmerkt door stoornis in de afbraak van de aminozuren isoleucine, valine, threonine, de oneven keten vetzuren en de zijketens van cholesterol als gevolg van een defect in het enzym methylmalonylcoA mutase of in het metabolisme van de cofactor adenosylcobalamine (vitamine B12).

Decompensatie leidt tot een metabool coma met risico op overlijden en blijvende hersenschade (necrose in de hersenen, intracerebrale bloedingen).

- Opsporing, diagnose en behandeling

De opsporing van MMA via de MS/MS techniek gebeurt door meten van de concentratie van C3-carnitine. De diagnose wordt bevestigd door organische zuren analyse in urine en enzymdiagnostiek op fibroblasten. Moleculair genetisch onderzoek is mogelijk.

Sommige patiënten normaliseren volledig na vitamine B12 toediening; de meeste patiënten dienen met dieet behandeld te worden vergelijkbaar met PKU en met bijkomende suppletie met L-carnitine en behandeling met metronidazole.

Laattijdige complicaties kunnen optreden vooral indien de behandeling minder optimaal was. De complicaties zijn vertraagde lengtegroei waardoor een te klein gestalte (door groeihormoon­dysfunctie), osteoporosis, bewegingsstoornissen en terminale nierinsufficiëntie.

Het optreden van mentale retardatie kan voorkomen worden indien het dieet strikt gevolgd wordt. Follow-up in een gespecialiseerd centrum is aangewezen.

Bij evolutie naar nierinsufficiëntie kan niertransplantatie overwogen worden. Levertransplantatie verlaagt het risico op ontwikkelen van nierinsufficiëntie niet en kan eveneens niet voorkomen dat acute beschadiging van de hersenen optreedt als gevolg van een 'metabolic stroke'.

- Argumenten voor screening

Onbehandeld leidt MMA tot een ernstige acidose met coma en overlijden als mogelijk gevolg. Indien de crisis overleefd wordt, treden frequent motorische en mentale ontwikkelingsstoornissen op.

De eerste symptomen worden pas enkele dagen tot weken na de geboorte gezien.

MMA is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt.

Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Een vroegtijdige behandeling vermijdt vroegtijdig overlijden. Zelfs na behandeling is neurologische schade niet volledig te vermijden. Vitamine B12-gevoelige vormen hebben een betere prognose.

### 1.8. Propionacidemie (PA)

- Prevalentie in Vlaanderen: 0
- Verloop van de ziekte

Deze aandoening wordt veroorzaakt door een defecte enzymwerking in de afbraak van aminozuren. Bij PA is er een defecte werking van het propionyl-CoA carboxylase enzym.

PA kan reeds in de neonatale periode metabole acidose veroorzaken (met zware neurovegetatieve symptomen lijdend tot coma). Mildere vormen kunnen in op kindertijd voorkomen. Decompensatie leidt tot metabool coma met risico op overlijden of blijvende hersenbeschadiging.

- Opsporing, diagnose en behandeling:

De ziekte wordt opgespoord door het meten van de concentratie van acylcarnitine C3, wat kan bevestigd worden door analyse van de organische zuren in urine en enzymdiagnostiek op fibroblasten. Moleculair genetische diagnose is mogelijk.

De behandeling bestaat uit een aangepast eiwitarm dieet, vergelijkbaar met dat voorgeschreven bij PKU, en daarnaast toediening van L-carnitine en behandeling met metronidazole.

In tegenstelling tot MMA is het ziekteproces moeilijker te controleren, zelfs met intensieve dieetbegeleiding. De behandeling bij deze patiëntjes is vroegtijdige levertransplantatie om hersenbeschadiging te beperken. Zelfs na levertransplantatie zijn acute aantastingen van de hersenen mogelijk als gevolg van een 'metabolic stroke'.

- Argumenten voor screening

Onbehandeld leidt PA tot ernstige acidose met coma en overlijden als mogelijk gevolg. Indien de crisis overleefd wordt, worden nadien motorische en mentale ontwikkelingsstoornissen gezien.

Het optreden van de eerste symptomen gebeurt pas enkele dagen tot weken na de geboorte.

PA is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt.

Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Een vroegtijdige behandeling vermijdt vroegtijdig overlijden. Desondanks de therapie is neurologische schade echter niet volledig te vermijden.

### 1.9. Glutaaracidemie type I (GA)

- Prevalentie in Vlaanderen: 0
- Verloop van de ziekte

Glutaaracidemie type I, autosomaal recessief overerfbare aandoening, wordt veroorzaakt door een defecte werking van het enzym glutaryl-CoA dehydrogenase, werkzaam in het lysine en tryptofaan metabolisme. Dit enzym heeft als cofactor flavine adenine dinucleotide, afkomstig van vitamine B2.

De symptomen in de eerste levensjaren zijn gestoorde bewegingen en spiertonus en macrocefalie. De motorische problemen zijn vaak progressief. Tijdens een koortperiode kunnen de patiënten (leeftijd: tussen zes en twaalf maand) decompenseren en ernstige, blijvende neurologische beschadiging oplopen (encefalopathische crisis).

De aandoening is zeer moeilijk op te sporen via organische zuren analyse op urine (GC-MS). Behandeling dient gestart te worden vooraleer de patiëntjes tijdens een koortsepisode decompenseren (tussen zes en twaalf maand) en ernstige, blijvende neurologische schade oplopen (encefalopathische crisis) en/of een decompensatie vergelijkbaar met een MCAD deficiëntie.

- Opsporing, diagnose en behandeling

De opsporing via de MS/MS techniek is eveneens met de nodige omzichtigheid te behandelen: discrete verhogingen van het acylcarnitine C5-DC dienen verder onderzocht te worden door enzymdiagnostiek op lymfocyten of gekweekte huidfibroblasten. Moleculair genetisch onderzoek is mogelijk.



Dieetbehandeling, vergelijkbaar met PKU doch hier met beperking vooral van lysine en tryptofaan. Suppletie met L-carnitine en riboflavine heeft een bewezen gunstig effect op het voorkomen van decompensatie en ontwikkelen van ernstige neurologische verschijnselen (spasticiteit, dystonie, ernstige motorische invaliditeit).

Voor glutaaracidemie type 1 is in de literatuur een gunstig effect beschreven door vroegtijdige opsporing met behulp van massascreening en vroegtijdige behandeling om neurologische schade te voorkomen (Hoffmann GF, Neuropediatrics 1996,27:115).

- Argumenten voor screening

Onbehandeld leidt glutaaracidemie type I tot een ernstige encefalopathische crisis met motorische en mentale retardatie en zelfs overlijden tot gevolg.

Het eerste symptoom is meestal het optreden van macrocefalie (te groot hoofd). Verder ontwikkelt het kind zich normaal tot het ogenblik dat een acute crisis ontstaat.

Glutaaracidemie type I is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt.

Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Een vroegtijdige behandeling kan in vele gevallen een encefalopathische crisis vermijden, waardoor een goede motorische en mentale ontwikkeling mogelijk is. Eenmaal neurologische schade opgetreden is, is de prognose niet goed.

### 1.10. Maple Syrup Urine Disease (MSUD)

- Prevalentie in Vlaanderen: 0
- Verloop van de ziekte:

De aandoening wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het enzymcomplex vertakte keten 2-ketozuur dehydrogenase. Dit leidt tot te hoge concentraties van leucine, isoleucine, valine en de overeenkomende ketozen in serum, urine en ruggenmergvocht.

Er bestaan verschillende vormen van MSUD, gaande van matige tot zeer ernstige stoornis.

Bij de ernstige vorm van de aandoening kunnen al in de eerste levensweek zware neurologische symptomen (afwezige reflexen of te zwakke reflexen) voorkomen. De kinderen hebben ook een typische zoete esdoornsiroopachtige geur (maple syrup), die berust op excretie in lichaamsvochten van de geaccumuleerde 2-ketozen.

Afhankelijk van de ernst van de aandoeningen kunnen al dan niet ernstige ontwikkelingsstoornissen optreden mogelijk uitgelokt door infecties of verhoogde inname van aminozuurrijke voedingsstoffen.

- Opsporing, diagnose en behandeling

De opsporing van MSUD via de MS/MS techniek gebeurt aan de hand van de meting van de concentraties van de aminozuren leucine, isoleucine en valine. Eventueel kan ook het doseren van 2-ketozen in de urine gebruikt worden als bijkomend diagnostisch middel. Enzymdiagnostiek gebeurt op fibroblasten. Moleculair genetisch onderzoek is mogelijk.

De behandeling bestaat uit het volgen van een levenslang aangepast dieet (vergelijkbaar met PKU) met uitzondering dat hier niet de hoeveelheid fenylalanine doch wel deze van de vertakte keten aminozuren beperkt wordt bijkomende behandeling omvat toediening van het vitamine thiamine (vitamine B1), een cofactor van het enzym, en eventueel L-carnitine.

De aandoening heeft een goede prognose onder dieetbehandeling op voorwaarde dat de diagnose en de daaropvolgende behandeling gestart wordt voor het einde van de eerste week na de geboorte waarbij gestreefd wordt naar een snelle daling van de serumspiegels van het aminozuur leucine (belangrijk bij ontstaan van hersenoedeem en coma).

- Argumenten voor screening

Onbehandeld of laattijdig behandeld leidt Maple Syrup Urine Disease tot irreversibele neurologische schade of de dood.

Bij MSUD zijn het tijdstip van optreden en ernst van de symptomen zeer variabel. Bovendien is de klassieke vorm zo ernstig dat onbehandeld de kinderen binnen enkele dagen tot weken kunnen overlijden.

MSUD is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt.

Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Het vroegtijdig instellen van de behandeling vermijdt neurologische problemen en vroegtijdig overlijden.

### 1.11. Biotinidase deficiëntie (LMCD)

- Prevalentie in Vlaanderen: 1/51.800

In Vlaanderen wordt jaarlijks een kind met deze ziekte geboren.

- Verloop van de ziekte:

De laattijdige, biotine-gevoelige, multipole carboxylase deficiëntie is een autosomaal recessief overerfbare aandoening gekenmerkt door huiduitslag, conjunctivitis, kaalheid, ataxie, ontwikkelingsachterstand en andere neurologische afwijkingen en een ernstige mentale retardatie. Vaak hebben deze zuigelingen last van infecties door Candida.

De symptomen verschijnen meestal enkele maanden na de geboorte (gemiddeld na vijf à zes maand), maar kunnen ook zes tot zeven weken na geboorte of pas op latere leeftijd optreden.

Het enzym biotinidase dient voor vrijstelling van biotine, dat een belangrijke cofactor is van vier verschillende carboxylasen, die elk verschillende functies hebben in de eiwit-, vetzuur- en koolhydraatstofwisseling.

Het primair biochemisch defect bij LMCD is de defecte activiteit van het enzym biotinidase dat de verwijdering katalyseert van biotine dat aan carboxylase covalent gebonden is (tijdens de carboxylase degradatie) en dus een belangrijke rol speelt bij het recycleren van dit vitamine.

Bij normale individuen wordt biotine door biotinidase gerecycleerd, waar bij biotinidase deficiëntie patiënten de biotine recyclage geblokkeerd is.

In deze laatste situatie is een hoge concentratie aan dieet-biotine nodig om de symptomen van het biotinidase defect te voorkomen. Het dieet is echter in regel deficiënt aan dit vitamine.

De patiënten met het defect kunnen keto-acidose en organische acidurie vertonen, veroorzaakt wordt deficiënte activiteit van biotine-afhankelijke carboxylase enzymen als propionyl CoA Carboxylase, pyruvaatcarboxylase en 3-methylcrotonyl CoA-carboxylase. De deficiënte activiteiten kunnen leiden tot irreversibele neurologische beschadiging en zelfs tot de dood. De eerste biochemische afwijkingen worden gevonden in cerebrospinaal vocht daar de hersenen zeer gevoelig zijn aan biotine-deficiëntie. Biochemische afwijkingen in plasma en/of urine (organische zuren analyse) komen laattijdig aan het licht.

- Opsporing, diagnose en behandeling

De diagnose wordt nadien bevestigd op enzymdiagnostiek van biotinidase in serum in geval de neonatale screening op het bloedkaartje positief was.

Juist zoals bij phenylketonurie (PKU) bestaat er hier een asymptomatische periode (na de geboorte) van enkele weken tot maanden. Dit heeft voor gevolg dat, indien niet gevonden in een screeningprogramma, de diagnose laat wordt gesteld en de behandeling slechts kan starten nadat reeds onherstelbare schade (ontwikkeling van een ernstig neurologisch syndroom) werd opgelopen. Bij snelle diagnose en een eenvoudige, niet dure, behandeling (biotine suppletie: 5 à 20 mg/d) blijven deze patiëntjes symptomenvrij en is de prognose zeer goed.

- Argumenten voor screening

Onbehandeld of laattijdig behandeld leidt biotinidase deficiëntie tot irreversibele symptomen zoals gehoors- en gezichtsverlies en neurologische schade.

Bij biotinidase deficiëntie zijn de kenmerken, tijdstip van optreden en ernst van de symptomen zeer variabel, waardoor een klinische diagnose zeer complex is.

Biotinidase deficiëntie is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van een enzymatische assay is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt.

Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Het vroegtijdig instellen van de goedkope behandeling vermijdt neurologische problemen en zeker gehoorsstoornissen en gezichtsverlies.

## 2. Staalafname en behandeling van het staal vanaf staalafname tot aankomst in het screeningslabo

Op een bloedkaartje, ter beschikking gesteld door het opsporingscentrum, wordt capillair of veneus bloed van de pasgeborene gebracht. Het kaartje wordt terugbezorgd aan het opsporingscentrum.

### 2.1. De bloedkaartjes (zie model in bijlage 8)

Het bloed wordt direct opgevangen op een absorberend (filtreerpapier, S&S 903) kaartje. Op de bloedkaartjes staan vijf cirkels met een diameter van 10 mm om de bloedspots op te vangen.

De drie in Vlaanderen erkende opsporingscentra gebruiken hetzelfde type bloedkaartje.

Op de bloedkaartjes staan de naam en het adres van het opsporingscentrum. De bloedkaartjes zijn identificeerbaar aan de hand van een unieke nummering.

***Het is essentieel dat bij het invullen van een bloedkaartje de volgende richtlijnen strikt worden opgevolgd.***

*De volgende gegevens worden bij voorkeur met een identiteitsvignet van het kind kenbaar gemaakt op het bloedkaartje – indien dit niet mogelijk is moeten de gegevens in elk geval goed leesbaar (bij voorkeur in blokletters) genoteerd worden:*

- *de identificatie van de materniteit waar het kind geboren is en bij doorverwijzing ook waar deze verzorgd wordt;*
- *geboortenummer zoals genoteerd in het verloskundig boek;*
- *de naam, het adres, het telefoonnummer (of de stempel) van de behandelende arts;*
- *de naam en het geslacht van het kind;*
- *de geboortedatum van het kind;*
- *de datum van de bloedafname;*
- *of er borstvoeding of kunstvoeding wordt gegeven;*
- *de eventuele medicatie of intraveneuze voeding die het kind toegediend krijgt;*
- *het geboortegewicht en de zwangerschapsduur.*

Een identificatie-etiket van de moeder wordt op de achterzijde gekleefd.

Indien uitzonderlijk de bloedafname in een consultatiebureau van K&G gebeurt, wordt in plaats van de identificatie van de materniteit de identificatie van het consultatiebureau gevolgd door de straatnaam en de gemeente van het consultatiebureau.

Is er in dit geval geen behandelende arts bekend, dan wordt het telefoonnummer van de arts van het CB ingevuld. Er wordt enkel geprikt door de arts van het consultatiebureau als andere kanalen zijn uitgeput.

De bloedkaartjes worden samen met de al geadresseerde en voor gefrankeerde enveloppen (of met enveloppen met opschrift 'port betaald door bestemming', of via een bode) door het opsporingscentrum ter beschikking gesteld aan de materniteiten, het consultatiebureau (minimum 2 per consultatiebureau) en de huisartsen of vroedvrouwen.

### 2.2. De staalafname (zie flow-charts in bijlage 10)

De staalafname gebeurt bij voorkeur via venapunctie op de handrug (veneus bloedstaal). Deze handeling is minder pijnlijk dan een hielprik en geeft een vlotte bloedcollectie.

*Vijf cirkels van het bloedkaartje worden gevuld met veneus bloed. Er dient op gelet te worden dat de druppels mooi verdeeld worden over en binnen de opvangcirkels.*

Een te geconcentreerde bloedcollectie, die men krijgt wanneer het bloed op dezelfde plaats op het kaartje opvangen wordt, is slecht voor de kwaliteit van de analyse. Er is dan een potentieel gevaar voor vals-positieve resultaten.

Indien de bloedafname via venapunctie niet mogelijk is, gebeurt de bloedafname via een hielprik.

In bijlage 9a en 9b wordt aan de hand van foto's duidelijk gemaakt hoe een correcte venapunctie en hielprik gebeurt.

*De cirkels moeten goed gevuld worden. Een goede vulling houdt in dat de bloedvlek aan de voor- en achterzijde even groot is. De rondjes mogen nooit, noch aan de voor-, noch aan de achterzijde, worden bijgevuld.*

*Het prikken gebeurt door een persoon met droge, zuivere handen, bij voorkeur worden handschoenen gedragen. Handcrème, alcoholgel en dergelijke worden niet gebruikt omdat ze de kwaliteit van de screening door interferentie ernstig kunnen verminderen. De opvangzones (de 5 cirkels) van het bloedkaartje mogen niet aangeraakt worden.*

### 2.3. Het drogen en versturen van de bloedkaartjes

*De bloedkaartjes worden naast elkaar te drogen gelegd op een droge en zuivere ondergrond.*

Ze drogen minstens één uur bij kamertemperatuur. Ze worden niet in het zonlicht, noch op een verwarmingselement geplaatst, noch op een andere kunstmatige wijze gedroogd (bv. perslucht, haardroger). Niet-gedroogde bloedkaartjes geven contaminatie naar andere bloedkaartjes toe en geven met de mogelijkheid van vals-positieve of vals-negatieve resultaten.

De hoofdvroedvrouw<sup>2</sup> of hoofdverpleegkundige stuurt de bloedkaartjes, nadat ze voldoende gedroogd zijn, zo vlug mogelijk - binnen de 24 uur (uitgezonderd weekends en feestdagen, wanneer de post niet werkt) - naar het opsporingscentrum, bij voorkeur in de enveloppe die door het opsporingscentrum werd bezorgd, en geeft het afscheurstrookje aan de moeder als bewijs dat de prik werd uitgevoerd.

*Indien meerdere screeningskaarten samen verzonden worden in 1 omslag mogen de bloedzones elkaar niet raken. Om dit te vermijden zijn er twee mogelijkheden: ofwel worden zij geschrinkt zodat de bloedzones elkaar niet raken, ofwel worden de bloedkaartjes dichtgeplooid.*

### 2.4. Het tijdstip van bloedafname

In Vlaanderen worden baby's meestal in een materniteit geboren.

Bij het prikken wordt een onderscheid gemaakt tussen een baby die voldragen geboren wordt en een baby die prematuur (<37 weken zwangerschapsduur) wordt geboren.

Bij voldragen baby's is het tijdstip waarop het bloedkaartje met bloed gevuld wordt afhankelijk van de leeftijd in uren.

De baby krijgt een prik tussen minimum 72 uren na de geboorte(3<sup>e</sup> dag) en de liefst niet later dan de 5<sup>de</sup> levensdag.

Indien de moeder vóór de 3<sup>de</sup> levensdag van de baby de materniteit verlaat, wordt ze uitgenodigd om zo vlug mogelijk, minimum 72 uren en liefst niet later dan de 5<sup>e</sup> dag na de geboorte, met de baby naar de materniteit te komen zodat deze kan geprikt worden.

Elke vertraging is jammer maar wil niet zeggen dat de prik dan nutteloos geworden is. De prik dient ook laattijdig nog uitgevoerd te worden.

Bij prematuren, dysmaturen of zieke pasgeborenen bepaalt de pediater wanneer er geprikt wordt. Bij deze baby's moeten voldoende eiwitten oraal of parenteraal (>1 g/kg lichaamsgewicht per dag eiwitten onder de vorm van een aminozurenmengsel) toegediend worden. Wanneer de voeding slecht op gang komt, wordt geopteerd voor een bloedafname op de 5<sup>de</sup> levensdag. Dit interfereert niet met de uit te voeren analyses, inclusief de bepaling van fenylalaninemie.

Bij overbrenging van een prematuur geboren baby naar een Neonatale Intensive Care dienst (NIC) volgt het kaartje de baby en wordt het, nadat de baby geprikt werd, verstuurd naar het opsporingscentrum vermeld op het kaartje.

Wordt een bloedkaartje van een ander opsporingscentrum dan het opsporingscentrum van de NIC gebruikt, dan brengen de betrokken opsporingscentra elkaar op de hoogte.

*Bloedtransfusies interfereren met de bloedonderzoeken. De bloedafname voor de neonatale massascreening dient te gebeuren vóór of 48 uur na een transfusie.*

### 2.5. De administratieve controle en de follow-up van de bloedafname

*Wekelijks noteert de hoofdvroedvrouw, of een plaatsvervanger, de namen van de pasgeborene baby's, hun bloedkaartnummer en hun geboortenummer.*

<sup>2</sup> Onder hoofdvroedvrouw wordt verstaan: hoofdvroedvrouw, hoofdverpleegkundige of de, conform de interne procedures aangestelde, vervanger.

Voor de wekelijkse melding van de geprikte neonati kan de hoofdvroedvrouw gebruik maken van een kopie van het geboortebok of een afzonderlijke lijst. Men noteert minimaal de naam van het kind, het geboortenummer, geboortedatum, afnamedatum, uitvoerder en de datum van versturing. Indien het kind niet geprikt kon worden, wordt vermeld wie gecontacteerd werd om het kind alsnog te prikken (neonatale dienst of thuisverpleging, huisarts, ...). Indien een kind dood geboren werd, wordt dit eveneens op de lijst aangeduid. Deze lijst wordt wekelijks naar het opsporingscentrum gestuurd of gemailld.

Indien een kind overlijdt voor het ogenblik van de bloedafname, wordt dit gemeld aan het screeningscentrum. Indien reeds een screeningskaart werd klaargemaakt voor dit kind, wordt ook deze kaart verzonden naar het screeningscentrum met vermelding 'kind overleden op...' met vermelding van de datum.

Een goede samenwerking met de regioverpleegkundige van K&G bevordert het pre-analytische controlesysteem. K&G kan namelijk ingeschakeld worden als laatste vangnet voor neonati die niet geprikt werden voor de opsporing van de aangeboren metabole aandoeningen.

Om zoveel mogelijk pasgeborenen te bereiken, wordt volgende procedure gevolgd:

**a)** Indien er geen bloedkaartje toegekomen is bij het opsporingscentrum op de 15de dag na de geboorte, doet de verantwoordelijke van het opsporingscentrum navraag bij de hoofdvroedvrouw of een plaatsvervanger. Het bloedkaartje kan nog onderweg zijn, de bloedafname kan formeel geweigerd zijn door de ouders of er kan een afspraak voor bloedafname gepland zijn.

Indien de hoofdvroedvrouw, een plaatsvervanger of de behandelende arts aangeeft geen contact meer te kunnen leggen met de ouders, stuurt het opsporingscentrum een e-mail naar de provinciale afdeling van Kind&Gezin (zie bijlage 11 voor de toegewezen personen per provincie).

**b)** Indien de ouders die kozen voor een poliklinische bevalling niet opdagen op de door de hoofdvroedvrouw of een plaatsvervanger meegedeelde afspraak voor de bloedafname bij de baby, of indien de hoofdvroedvrouw of een plaatsvervanger geen contact kan leggen met deze ouders, wordt dit doorgegeven aan de verpleegkundige van Kind&Gezin die in de materniteit het 'Bezoek Aan Bed' doet. Deze verpleegkundige verwittigt de regioverpleegkundige, die de ouders tracht te bereiken. Dit versnelt de procedure.

**c)** Vanuit de provinciale afdeling wordt prioritair (als het kan nog dezelfde werkdag) de betrokken regioverpleegkundige verwittigd. De regioverpleegkundige neemt contact op met dit gezin en gaat op huisbezoek tenzij het kindje binnen de week naar het consultatiebureau komt.

De regioverpleegkundige meldt dat er geen bloedkaartje is toegekomen op het opsporingscentrum. De regioverpleegkundige legt nogmaals het belang van de opsporing van de aangeboren metabole aandoeningen uit.

Bij elk eerste contact, ongeacht a of b, vraagt de regioverpleegkundige na of een bloedstaal is afgenomen en noteert dit in het dossier en kindboekje.

**d)** Vervolgens stelt de regioverpleegkundige voor om een "venapunctie of hielprik" te laten uitvoeren op de materniteit of bij de behandelende arts. Indien dit door de ouders geweigerd wordt of voor de ouders onmogelijk is, wordt voorgesteld het kind te laten prikken op het consultatiebureau (wordt zo snel mogelijk geregistreerd als extra consult indien nodig). Indien het gezin niet thuis is, steekt de regioverpleegkundige het kaartje in de bus met de vraag naar contactnaam en doet de regioverpleegkundige een telefonische poging tot contact met het gezin. Als ook dit zonder resultaat blijft, wordt nog een tweede poging tot huisbezoek gedaan.

**e)** Er wordt steeds binnen de zeven werkdagen feedback gegeven, telefonisch of via e-mail, aan het desbetreffende opsporingscentrum. Als feedback kan gegeven worden:

- De ouders opteren om naar de behandelende arts/materniteit/vroedvrouw (met vermelding van naam en adres) te gaan;
- De ouders opteren om naar een consultatiebureau (met vermelding van adres) te gaan. Dit is enkel mogelijk indien de vorige optie expliciet geweigerd werd;
- De ouders weigeren de bloedafname;
- Er kwam geen reactie na twee (vruchteloze) huisbezoeken, het afwezigheidskaartje in de bus en een (vruchteloos) telefoontje.

De niet gevulde bloedkaartjes worden ook bezorgd aan het screeningscentrum met vermelding van de reden van niet screenen (overleden, palliatief, verhuisd).

## 2.6. Transport en contacten

De bloedkaartjes, afgenomen in de materniteiten en neonatale afdelingen (N\*, NIC) (en sporadisch door zelfstandige vroedvrouwen (0,6-1,2%), huisartsen, pediaters en consultatiebureaus van Kind&Gezin) worden via de post (en voor bepaalde materniteiten via bodes) bezorgd aan de opsporingscentra.

Bloedkaartjes en briefomslagen worden vanuit de opsporingscentra eveneens via de post verstuurd naar de materniteiten, de huisartsen, vroedvrouwen en consultatiebureau van Kind&Gezin, of meegegeven aan bodes. Staalafname-materiaal kan alleen rechtsreeks aan de materniteiten overhandigd worden.

De gemiddelde duur van het versturen van het bloedkaartje vanuit de materniteit naar het opsporingscentrum bedraagt 4,5 dagen (studie verricht over alle materniteiten in het werkingsjaar 2008).

Bij aankomst worden de bloedkaartjes genummerd en gegevens, vermeld op het kaartje, worden ingebracht in het Laboratorium Informatica Systeem (LIS).

Er wordt een controlesysteem opgesteld door de opsporingscentra met het oog op bewaking van de transfersnelheid van de bloedkaartjes. Wanneer de kaartjes herhaaldelijk laattijdig in het opsporingscentrum toekomen, wordt de materniteit of de vroedvrouw verwittigd.

Foutieve afnamen worden onmiddellijk meegedeeld door het opsporingscentrum aan de hoofdvroedvrouw, hoofdverpleegkundige of een vervanger met het verzoek tot nieuwe afname.

Met gespecialiseerde diagnose- en behandelingscentra en met gespecialiseerde artsen wordt een zo persoonlijk mogelijk contact onderhouden (telefonische melding en bespreking van de resultaten).

### **3. Uitvoeren van de screeningstest door het opsporingscentrum**

Het uitvoeren van de test en de analyse van de screeningsresultaat gebeurt door het opsporingscentrum. Dit is de analytische fase van het bevolkingsonderzoek.

Het is noodzakelijk dat bij het uitvoeren van de test, behoudens overmacht, steeds dezelfde procedures, methodes, tests en apparatuur gebruikt worden.

*Op een staal mogen geen andere testen worden uitgevoerd dan deze nodig voor de opsporing van de 11 aandoeningen vermeld in punt 1 – tenzij uitdrukkelijk gevraagd door de behandelend arts en met expliciete toestemming van de ouders, of in andere omstandigheden vermeld in het draaiboek.*

#### **3.1. Fenylalanine met tandem massaspectrometrie (MS) voor de opsporing van PKU**

- **Methode**

Het fenylalanine wordt uit de bloedvlekjes geëxtraheerd en geanalyseerd met tandem MS, eventueel na derivatisatie.

Een tandem MS is een toestel dat vele biochemische bestanddelen in het bloed kan identificeren en kwantificeren op basis van hun massa en hun specifiek patroon van massafragmentjes. In een eerste massaspectrometer worden de stoffen in groepen onderscheiden op basis van hun massa (de zogenaamde moederionen). Vervolgens worden de moederionen gefragmenteerd tot wat we dochterionen noemen. De tweede massaspectrometer meet de massagewichten van deze dochterionen. Op basis van de massa van het moederion en het specifieke patroon van de massafragmenten kan de stof geïdentificeerd worden. Bovendien meet het toestel ook hoeveel van deze stof in het staal aanwezig is, waardoor er een kwantificatie plaatsvindt.

Het is een zeer gevoelige techniek die toepasbaar is op bloed opgevangen op een vloeipapiertje of bloedkaartje. Het is aldus een techniek die zich uitstekend leent voor de neonatale massascreening.

- **Validatie**

Fenylalanine wordt na identificatie gekwantificeerd naar een stabiele isotopenstandaard.

De tandem MS methode werd in het labo PCMA vergeleken met de Quantase<sup>R</sup> methode. Er is een goede correlatie ( $r = 0,965$ ; regressievergelijking:  $y = 0,8412x - 0,1011$ ) binnen het gebied dat interessant is voor de screening (1-8 mg/dl).

De resultaten liggen steeds ongeveer 20 % lager voor de Tandem MS in vergelijking met de Quantase<sup>R</sup> methode zodat de afkappgrens voor fenylalanine wordt vastgelegd op 2,5 mg/dl.

Een studie uit Pittsburg, USA (Neo Gen Screening) rapporteerde het aantal vals-positieven met de tandem MS rond de 0,26%. Het aantal vals-positieven voor de screening op fenylalanine dmv de Quantase en de bacteriologische Guthrietest bedraagt resp. 0,02 en 0,05%. Het aantal vals-positieven zou aldus 5 tot 10 keer hoger liggen bij de Tandem MS in vergelijking met de vroeger gebruikte technieken. Dit werd echter niet bevestigd in andere labo's en evenmin in de 3 screeningslabo's in Vlaanderen. Het verschil ligt waarschijnlijk in het tijdstip van het prikken voor het bloedkaartje (1 - 2 dagen postpartum in de USA) en het gebruik van de fenylalanine/tyrosine ratio in de diagnostiek wat de detectie van het aantal "milde" hyperfenylalaninemieën doet toenemen.

#### **3.2. Thyroïd Stimulerend Hormoon (TSH) voor de opsporing van Congenitale Hypothyreoïdie (CHT)**

- **Methode**

Congenitale Hypothyreoïdie (CHT) wordt door verhoogde TSH-concentraties in het bloed opgespoord.

De gebruikte methode is een immunometrische test met 2 monoclonale antilichamen gericht tegen twee antigenische determinanten op het TSH-peptide. Het TSH-peptide wordt gesandwicht tussen de 2 monoclonale antilichamen. Eén monoclonaal antilichaam is gebonden op de bodem van het reactievatje, waardoor het complex niet weggespoeld kan worden. Het andere antilichaam heeft een molecule op zich gebonden die ofwel fluoresceert ofwel een colorimetrische reactie geeft. De hoeveelheid fluorescentie of absorptantie is recht evenredig met de concentratie TSH.

De afkappgrens wordt gelegd op 15 mU/L totaal bloed (naar de richtlijnen van de European Endocrinology Working Group on Screening of CHT, ISN meeting, Stockholm, september 1999).

- **Validatie**

De validatie van de test werd uitgevoerd in elk labo voor implementatie: de intra-assay en inter-assay variatie bedragen respectievelijk minder dan 10% voor een waarde van TSH van 25 mU/L. De sensitiviteit is 97,6%; de specificiteit is 99,9%. TSH is stabiel gedurende maanden in het bloedkaartje indien bewaard op +4°C.

### 3.3. 17-hydroxyprogesterone voor de opsporing van congenitale bijnierschorshyperplasie (CAH)

- **Methode**

Congenitale bijnierschorshyperplasie (CAH) wordt opgespoord door verhoogde 17-hydroxyprogesterone concentraties te detecteren.

De gebruikte methode is een kwantitatieve immunometrische assay met polyclonale antilichamen. De methode is gebaseerd op competitie tussen gelabeld 17-OHP en het 17OHP aanwezig in het staal, voor een beperkte hoeveelheid bindingsplaatsen op 17OHP specifieke polyclonale antilichamen. De hoeveelheidgelabeld, en dus gemeten, 17OHP is omgekeerd evenredig met de 17OHP concentratie in het staal.

De afkapgrens wordt gelegd op 25 nmol/L totaal bloed (naar de richtlijnen van de literatuur en het RIVM Nederland). De afkapgrens wordt, in tegenstelling tot Nederland, niet aangepast aan de hand van de zwangerschapsduur of het geboortegewicht.

- **Validatie**

De validatie van de test werd uitgevoerd in elk labo voor implementatie: de intra-assay en inter-assay variatie bedragen respectievelijk minder dan 10% voor een waarde van 17-OHP van respectievelijk 25 nmol/L totaal bloed. Er is een kruisreactie met andere steroïdhormonen in het bloedvlekje, hoofdzakelijk bij prematuren (vals-positieven).

Deze test is gevoelig voor contaminatie met bepaalde externe factoren: antiseptica, handcrèmes, enz. Deze kunnen aanleiding geven tot vals positieve testen. Ook het gebruik van bloed dat afgenomen werd in een EDTA-tube leidt tot vals-positieve resultaten.

De bepaling wordt ook beïnvloed door een bloedtransfusie.

Het betreft aldus een snelle, betrouwbare en kwantitatieve screeningstest. De sensitiviteit is 95,8% (vals-negatieven in de literatuur worden geraamd op 1/1000.000); de specificiteit is 99,1%.

17-OHP is stabiel gedurende 21 dagen op het bloedkaartje indien bewaard bij kamertemperatuur.

### 3.4. Tandem massaspectrometrische opsporing van MCAD, MADD, IVA, PA, MMA, MSUD en GA

- **Definities**

MCAD	medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie
MADD	multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie
IVA	isovaleriaanacidemie
PA	propionacidemie
MMA	methylmalonacidemie
MSUD	maple syrup urine disease
GA	glutaaracidemie

- **Methode**

De methode hierbij gebruikt is dezelfde als die beschreven bij de tandem massaspectrometrische opsporing van PKU via de kwantificatie van fenylalanine (zie punt 4.3.2.1).

Voor elke aandoening worden 1 of meerdere componenten welke specifiek afwijkend zijn bij de aandoening, in het bloed opgespoord en gekwantificeerd. De keuze van deze componenten zijn conform de internationale richtlijnen.



Aandoening	Gemeten component(en)
MCAD	C8-, C6-, C10:1-, C10-carnitine
MADD	C8-, C5DC- en C10-carnitine; met secundair C4-, C5-, C16- en C14:1-carnitine
IVA	C5-carnitine (isovalerylcarnitine)
PA	C3-carnitine (propionylcarnitine)
MMA	C3-carnitine
MSUD	leucine – isoleucine; valine
GA	C5DC-carnitine (glutarylcarnitine)

De afkapgrenzen zijn min of meer afhankelijk van de staalvoorbehandeling, het toestel en de toestelinstellingen. Daarom heeft elk labo zijn eigen afkapgrenzen opgesteld op basis van de analyse van een gezonde populatie. Deze afkapgrenzen liggen in de lijn van internationaal gerapporteerde waarden, maar zijn aangepast aan het individueel labo. De accuraatheid van de afkapgrenzen wordt geëvalueerd door deelname aan de externe kwaliteitsevaluatie van het CDC (zie 4.3.3 Kwaliteitsborging).

- **Validatie**

De methode werd door elk labo met zijn specifieke methodiek gevalideerd. Algemeen kunnen we stellen dat de inter-assay precisie varieert volgens de precisie-% in de tabel hierboven voor de afkapgrens.

De specificiteit en gevoeligheid hangen hoofdzakelijk af van de staalvoorbehandeling en meer specifiek het derivatisatieproces.

### 3.5. Opsporing van biotinidase deficiëntie

- **Methode**

De gebruikte methode is de enzymatische reactie met colorimetrisch of fluorimetrische detectie.

Het biotinidase enzym wordt uit de gedroogde bloedspot geëluëerd in een vloeistof waar het biotinidase substraat in aanwezig is. Het substraat is een chemische molecule waaraan biotine aan gebonden is. Het enzym splitst het substraat met de vorming van de chemische molecule en vrij biotine. Ofwel wordt deze chemische molecule gebonden met een kleurstof, waardoor de detectie colorimetrisch gebeurt, ofwel is de chemische molecule fluorescent, waardoor de detectie fluorimetrisch gebeurt. De intensiteit van de kleur of de fluorescentie is rechtevenredig met de biotinidase activiteit van het staal.

De afkapgrens werd in elk labo bepaald op minder dan 10% dan de gemiddelde enzymactiviteit in de populatie. De accuraatheid van de afkapgrenzen wordt geëvalueerd door deelname aan de externe kwaliteitsevaluatie van het CDC (zie 3.3 Kwaliteitsborging).

- **Validatie**

De validatie van de test werd uitgevoerd in elk labo voor implementatie. De intra-assay bedroeg minder dan 10% bij een normale enzymactiviteit. De inter-assay variatie bedroeg minder dan 15% voor een normale of intermediaire enzymactiviteit.

Er zijn geen interferenties beschreven met gekende antibiotica, andere medicatie en metabolieten.

Wanneer de bloedspots te hard ingedroogd zijn (vb. door warmte), elueert het enzym onvoldoende waardoor vals positieve resultaten kunnen ontstaan. De biotinidase enzymactiviteit is stabiel in gedroogde bloedspots tot 5 maanden bij bewaring bij  $-20^{\circ}\text{C}$  en tot 1 maand in de koelkast.

## Hoofdstuk 5. Opvolging na een afwijkend screeningsresultaat en resultaatmededeling

### 1. Resultaatsmededeling

Afhankelijk van het resultaat van het onderzoek worden verschillende acties ondernomen. Deze acties gebeuren in de drie opsporingscentra op een gelijkaardige wijze.

Niet-afwijkende screeningsresultaten worden in het bevolkingsonderzoek niet meegedeeld aan de betrokkenen.

Een afwijkend screeningsresultaat (boven de afkapping) wordt in eerste instantie op het zelfde bloedkaartje gecontroleerd, in drievoud (retest). Bij bevestiging van het afwijkend resultaat deelt de verantwoordelijke arts van het opsporingscentrum het resultaat mee aan de behandelend arts, die vermeld is op het bloedkaartje, of zijn vervanger.

- ⇒ Als geen behandelend arts vermeld is op het bloedkaartje, maar de materniteit waar de staalafname gebeurde, gekend is, wordt contact opgenomen met een aanwezige kinderarts in die materniteit.
- ⇒ Als enkel een vroedvrouw vermeld is op het kaartje, wordt contact opgenomen met de vroedvrouw en nagevraagd wie de (huis)arts is, zodat deze kan gecontacteerd worden.
- ⇒ Als geen (huis)arts gekend is, worden de ouders rechtstreeks door het opsporingscentrum verwittigd en staat het opsporingscentrum in voor de verdere opvolging. De ouders worden verwezen naar een gespecialiseerd centrum of arts gespecialiseerd in aangeboren aandoeningen.

Wanneer het screeningsresultaat omwille van de sterke afwijking of het duidelijk afwijkend patroon, met hoge zekerheid wijst op een aangeboren aandoening, wordt de behandelend arts telefonisch gecontacteerd. Hierbij wordt de hoogdringendheid uitgelegd en gevraagd om het kind zo snel mogelijk op te roepen voor diagnostisch onderzoek en eventuele behandeling of verwijzing naar een gespecialiseerd diagnose- of behandelingscentra of een arts gespecialiseerd in aangeboren aandoeningen.

Enkel wanneer het screeningsresultaat licht tot matig afwijkend is en een transiënte (mogelijks voorbijgaande) afwijking of vals-positief resultaat vermoed wordt, wordt de behandelend arts per brief of telefonisch verwittigd en een controlekaartje gevraagd.

Indien de bloedafname door een arts van het consultatiebureau van Kind&Gezin werd uitgevoerd, wordt ook de provinciaal adviserende arts op de hoogte gebracht, omdat 'vervangende' artsen vaak moeilijk bereikbaar zijn en de tijd dringt in dergelijke gevallen. De lijst van de provinciaal adviserende artsen is opgenomen als bijlage 2.

Er wordt ook gevraagd de bevestiging van de diagnose en de ingestelde behandeling mee te delen aan het opsporingscentrum. Als er na een week geen mededeling van de diagnostische bevestiging of ingestelde therapie aan het opsporingscentrum meegedeeld is, neemt de verantwoordelijke arts van het opsporingscentrum opnieuw telefonisch contact op met de behandelend arts.

### 2. Controle-onderzoeken

#### 2.1. Fenylalanine

- Bij een resultaat tussen  $> 2,5 \text{ mg/dL}$  ( $150 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ) en  $< 6 \text{ mg/dL}$  ( $360 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ) wordt een controle bloedkaartje via de post aangevraagd.
- Een resultaat tussen  $6 \text{ mg/dL}$  ( $360 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ) en  $8 \text{ mg/dL}$  ( $480 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ) wordt telefonisch meegedeeld aan de behandelende arts. Een controle bloedkaartje wordt dringend gevraagd. Er wordt ook een kwantitatieve plasma-analyse uitgevoerd.
- Een resultaat boven  $8 \text{ mg/dL}$  ( $480 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ) wordt telefonisch meegedeeld aan de behandelende arts met de boodschap dat het kindje dringend verwezen moet worden naar een gespecialiseerd centrum.

Screeningsresultaat	Interpretatie	Actie
> 2,5 - < 6 mg/dL > 150 - < 360 μmol/L	Afwijkend	Controle-bloedkaartje
>6 - <8 mg/dL >360-< 480 μmol/L	Afwijkend	Dringende kwantitatieve controle
> 8 mg/dL > 480 μmol/L	Sterk afwijkend	Verwijzing voor verdere diagnostiek en therapie

## 2.2. TSH

- Bij een resultaat tussen  $\geq 15$  en  $< 25$  mU/L totaal bloed wordt een controle bloedkaartje gevraagd via de post.
- Bij een resultaat tussen  $\geq 25$  en  $< 50$  mU/L wordt dringend een controle bloedkaartje gevraagd.
- Bij een resultaat tussen  $\geq 50$  en  $\leq 100$  mU/L wordt de behandelende arts telefonisch verwittigd en wordt naast een controle bloedkaartje aangeraden om de diagnostiek voor congenitale hypothyreoïdie in gang te zetten.
- Bij een resultaat boven de  $> 100$  mU/L wordt de behandelende arts telefonisch gevraagd om het kindje dringend te behandelen met schildklierhormoonsubstitutie, en dringend de diagnostiek voor congenitale hypothyreoïdie in gang te zetten. Alvorens de substitutie te starten dienen eerst de bloedafname evenals de schildklierscan uitgevoerd .

Screeningsresultaat	Interpretatie	Actie
$\geq 15$ - < 25 mU/L	Afwijkend/dubieus	Controle-bloedkaartje
$\geq 25$ - < 50 mU/L	Afwijkend	Dringend controle-bloedkaartje
$\geq 50$ - $\leq 100$ mU/L	Zeer afwijkend	Dringend controle-bloedkaartje en schildkliertesten op serum
$> 100$ mU/L	99% zekerheid van CHT	Dringend behandelen en diagnostiek CHT

Wanneer een controle-bloedkaartje afgenomen is, voert het opsporingscentrum een controletest (recall) in duplo uit. Wanneer er 99% zekerheid van CHT is, volstaan de diagnostische testen.

Bij elke hypothyreoïdie wordt aangeraden om tenminste een echografie of isotopenscan voor de lokalisatie van de schildklier uit te voeren naast het bepalen van een skeletleeftijd (botkernen ter hoogte van de knieën en de enkels). Er kan overwogen worden om bij de moeder eveneens een evaluatie van de werking van de schildklier te doen.

## 2.3. 17-OHP

- Bij een resultaat tussen  $\geq 25$  en  $\leq 75$  nmol/L wordt een controle-bloedkaartje via de post gevraagd.
- Bij een resultaat boven 75 nmol/L wordt de behandelende arts telefonisch verwittigd en wordt er dringend een controle bloedkaartje gevraagd

Screeningsresultaat	Interpretatie	Actie
$> 25$ - $\leq 75$ nmol/L	Afwijkend	Controle bloedkaartje
$> 75$ nmol/L	Sterk afwijkend	Dringende controle-bloedkaartje

Voor prematuren wordt vermeld bij het resultaat:

“Dit resultaat kan vals-positief zijn als gevolg van immaturiteit van de bijnieren”.

Een controlestaal is, in overleg met de neonatoloog, gewenst:

- bij een zwangerschapsduur  $> 33$  weken: 7-9 dagen na de eerste bloedafname;
- bij een zwangerschapsduur  $< 33$  weken: 14-16 dagen na de eerste bloedafname.

De behandeling van een congenitale bijnierhyperplasie gebeurt bij voorkeur in een centrum voor kinderendocrinologie.

## 2.4. Tandem massaspectrometrische opsporing van MCAD, MADD, IVA, PA, MMA, MSUD en GA

Tandem MS resultaten boven de afkapgrens, zoals opgesteld door elk screeningslabo, worden als afwijkend beschouwd. Op basis van de graad van afwijking (hoe hoger de concentratie, hoe ernstiger) en de mogelijke aanwezigheid van een patroon bij MCAD (C8-, C6- en C10:1- carnitine) en MADD (C8-, C5DC- en C10- carnitine; met secundair C4-, C5-, C16- en C14:1- carnitine) wordt de waarschijnlijkheid van een onderliggende metabole aandoening aan de basis van de biochemische afwijking beoordeeld. Indien de afwijking ernstiger is, is de aandoening waarschijnlijker en dient reeds gestart te worden met verdere diagnostiek. Indien de afwijking mild is, kan volstaan met het vragen van een nieuw bloedkaartje.

Afwijkende resultaten van de acylcarnitines en/of aminozuren via MS/MS opgespoord worden doorgegeven met de vraag voor een controlestaal van het bloedkaartje, al dan niet aangevuld met een urinestaal voor verdere diagnostiek (vb. organische acidemieën PA, MMA, IVA, GA of een plasmastaal voor verdere diagnostiek (aminozurenanalyse voor MSUD).

Indien een MCAD acylcarnitine profiel wordt gevonden, wordt naast analyse van organische zuren in urine, moleculair genetisch onderzoek in het kader van verdere diagnostiek aanbevolen.

## 2.5. Opsporing van biotinidase deficiëntie

Biotinidase activiteitsresultaten onder de afkapgrens, zoals opgesteld door elk screeningslabo worden als afwijkend beschouwd. Als afkapgrens wordt minder dan 10% van de gemiddelde enzymactiviteit in de populatie genomen, bepaald op een voldoende grote populatie in elk screeningslabo.

Bij een afwijkend resultaat wordt de analyse in eerste instantie herhaald op hetzelfde bloedkaartje. Indien dit tweede resultaat eveneens afwijkend is, wordt een controle-bloedkaartje gevraagd ofwel via briefwisseling of telefonisch.

Wanneer de biotinidase activiteit in het recall bloedkaartje eveneens afwijkend is, wordt de behandelend arts gecontacteerd voor het instellen van de behandeling. De biotinidase enzymactiviteit wordt gemeten in serum ter bevestiging van het afwijkend screeningsresultaat en laat een indeling in ernstige deficiëntie, matig-ernstige deficiëntie en dragerschap toe.

## 3. Bewaren van de resultaten

Het resultaat wordt door het Laboratorium Informatica Systeem (LIS) met de bovenstaande interpretatie gegenereerd met afdrukken van een verslag voor de behandelende arts. Het resultaat blijft bewaard in het LIS. Het opsporingscentrum volgt de begeleiding van een kind met een afwijkend resultaat op tot het genormaliseerd is of tot de opvolging ervan door de behandelende arts verzekerd is.

De gevonden afwijkingen worden geïnventariseerd, er wordt navraag gedaan over de uiteindelijke diagnose bij de behandelende arts en deze gegevens worden geanonimiseerd opgenomen in het jaarverslag van het opsporingscentrum.

In het toekomstig bevolkingsonderzoek naar aangeboren aandoeningen zullen zowel afwijkende als niet-afwijkende resultaten geregistreerd moeten worden in een daartoe opgezet registratiesysteem (zie verder).

Door contacten met de gespecialiseerde centra en artsen wordt het opsporingscentrum op de hoogte gehouden van eventuele door de screening gemiste, of vals-negatieve patiënten. Een intern onderzoek dient te worden uitgevoerd om te achterhalen waar de fout ligt van dit vals-negatief resultaat (menselijke fout, technisch probleem,...).

## 4. Bewaartijd van de bloedkaartjes

De bloedkaartjes worden na analyse gedurende 5 jaar bewaard op kamertemperatuur door het opsporingscentrum onder voorwaarden die het beroepsgeheim waarborgen en die in overeenstemming zijn met de wetgeving tot bescherming van de persoonlijke levenssfeer ten opzichte van de verwerking van persoonsgegevens.

De bloedkaartjes moeten 5 jaar nadat ze gebruikt werden voor de opsporing van aangeboren aandoeningen vernietigd worden door het opsporingscentrum.

De bloedkaartjes mogen enkel gebruikt worden voor de doeleinden waarvoor ze bestemd zijn, namelijk de opsporing van de aangeboren aandoeningen, alsook voor wetenschappelijk gefundeerd onderzoek op populatieniveau in opdracht van de overheid volgens de geldende wettelijke bepalingen en mits de anonimiteit gegarandeerd wordt. Uitzonderlijk kunnen de bloedkaartjes gebruikt worden voor een ander onderzoek indien de ouders of de voogd van het kind in kwestie hun formele toestemming hiervoor gegeven hebben.

## Hoofdstuk 6. Registreren van gegevens, kwaliteitsbewaking en evaluatie

### 1. Registratie

Registratie is essentieel om de kwaliteit en de doeltreffendheid van het bevolkingsonderzoek te kunnen opvolgen en evalueren. Momenteel is de registratie beperkt tot kinderen met een afwijkend screeningsresultaat.

Jaarlijks delen de opsporingscentra gegevens mee overeenkomstig de richtlijnen van het agentschap Zorg en Gezondheid en de afspraken gemaakt in de werkgroep aangeboren aandoeningen. Het jaarverslag omvat onder andere een beschrijving van het aantal gescreende pasgeborenen per materniteit, de kinderen met afwijkend screeningsresultaat, het aantal niet-gescreende pasgeborenen en reden(en) voor niet-screening en resultaten van interne en externe kwaliteitszorg.

De jaarverslagen worden besproken in een vergadering van de Vlaamse werkgroep 'aangeboren metabole aandoeningen'.

In het toekomstige bevolkingsonderzoek zal een elektronisch registratiesysteem ontwikkeld worden dat alle Vlaamse pasgeborenen omvat, dat in overeenstemming is met de evoluties in het kader van e-Health. Uniformiteit van registratie is een belangrijk aandachtspunt.

### 2. Kwaliteitsbewaking

#### 2.1. Interne kwaliteitszorg

- Voor 17OHP en TSH en biotinidase worden de interne kwaliteitscontroles horende bij de kit geanalyseerd.
- Voor de tandem massaspectrometrische bepalingen wordt bij iedere analyse de interne kwaliteitscontroles bijgeleverd bij de kits geanalyseerd. Controlesets van CDC worden periodiek geanalyseerd voor de parameters TSH, 17-OHP, en Tandem Massaspectrometrie.
- De interne kwaliteitscontrolesresultaten dienen te voldoen aan specifieke criteria. Bij ingebruikname van een nieuw lot controles dienen deze controles samen geanalyseerd te worden met het tot dan toe gebruikte lot controles gedurende minstens 5 runs. Zodra de gegevens van deze 5 runs beschikbaar zijn, wordt het gemiddelde als eigen target waarde ingesteld. Uitgaande van de historische controlegegevens van minstens 3 verschillende loten kwaliteitscontroles wordt de gemiddelde variatiecoëfficiënt voor elke parameter berekend, na exclusie van outliers. Uitgaande vanuit deze historische variatiecoëfficiënt en de eigen targetwaarde wordt de standaarddeviatie voor elke parameter berekend (=variatiecoëfficiënt x eigen target/100). De grenzen worden tenslotte berekend als target +/- 2 maal de standaarddeviatie.
- Wanneer de interne kwaliteitscontrole buiten de +/- 3 standaarddeviatie grenzen ligt, dient de oorzaak hiervan opgespoord te worden. Corrigerende maatregelen worden genomen door de laboranten in samenspraak met de kwaliteitsverantwoordelijke van het labo. Alle resultaten en acties moeten traceerbaar zijn in het kwaliteitssysteem.

#### 2.2. Externe kwaliteitszorg

- Voor Fenylalanine, TSH en 17-OHP worden vier maal per jaar vier monsters geanalyseerd in het door het RIVM (Nederland) georganiseerde programma.
- De drie centra nemen tevens deel aan de externe kwaliteitsevaluatie van het CDC. Jaarlijks worden 3 of 4 reeksen controles verstuurd met telkens 5 monsters (ruim 300 deelnemers). Daarnaast biedt het CDC ook kwaliteitscontrole materiaal aan voor de dagelijkse controle, onafhankelijk van de kitcontroles. Deze resultaten worden tevens extern geëvalueerd (afhankelijk van de parameter: 500-> 1000 deelnemers).
- Het PCMA neemt daarenboven nog deel aan de externe kwaliteitscontrole van het Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie (Duitsland), 4x4 monsters per jaar, 26-33 deelnemers.

De kwaliteitsverantwoordelijke analyseert en becommentarieert de resultaten van de externe kwaliteitszorg waarna deze besproken worden met de uitvoerende laboranten en de directie van het labo.

Het doel is om steeds een correcte klinische evaluatie te maken bij de resultaten. Dit betekent dat de positieve stalen steeds als positief geëvalueerd moeten worden en de negatieve stalen als negatief. Bij een foute evaluatie dient het centrum na te gaan wat is misgelopen en indien nodig corrigerende maatregelen te nemen. Dit kan analytisch zijn, maar ook naar interpretatie toe. Deze afwijkingen en hun corrigerende acties worden genoteerd in het bestaande kwaliteitssysteem.

## **Bijlage 1: De juridische basis voor de huidige neonatale opsporing van aangeboren aandoeningen in Vlaanderen**

In uitvoering van het besluit van de Vlaamse Regering van 6 mei 1997 (BS 16/07/1997) betreffende de centra voor opsporing van aangeboren metabolische afwijkingen, wordt, voor de opsporing van hyperfenylalaninemie en congenitale hypothyreoïdie, een bedrag per onderzochte zuigeling aan de door de Vlaamse Gemeenschap erkende centra voorzien.

De opsporing van de congenitale bijnierhyperplasie is vanaf 2003 door de Vlaamse Gemeenschap betaald.

Sinds 1 januari 2007 is de neonatale screening met de opsporing van volgende aangeboren aandoeningen uitgebreid: middenlange keten acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MCAD), multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MADD), isovaleriaanacidemie (IVA), propionacidemie (PA), methylmalonacidemie (MMA), glutaaracidemie (GA), maple syrup urine disaese (MSUD), biotinidase deficiëntie (LMCD).

Om de kwaliteit van de opsporing te garanderen heeft de Vlaamse Gemeenschap drie centra voor opsporing van aangeboren metabole aandoeningen erkend:

- bij besluit van de administrateur-generaal van 20 januari 2010 is het Provinciaal Centrum voor opsporing van aangeboren metabole aandoeningen erkend van 1 januari 2010 tot en met 31 december 2011.
- bij besluit van de administrateur-generaal van 20 januari 2010 is het laboratorium van het AZ Sint-Jan Brugge-Oostende Campus Sint-Jan erkend van 1 januari 2010 tot en met 31 december 2011.
- bij besluit van de administrateur-generaal van 20 januari 2010 is het laboratorium Metabole Ziekten (3K5) van het UZ te Gent erkend van 1 januari 2010 tot en met 31 december 2011.

De regeling van de werkings- en erkenningsprocedure van de opsporingscentra is omschreven in het ministerieel besluit van 23 maart 1998 tot regeling van de werkings- en erkenningsprocedure betreffende de centra voor de opsporing van aangeboren metabolische afwijkingen.

*Vanaf januari 2012 wordt deze regelgeving opgeheven en is het besluit van de Vlaamse Regering van 12 december 2008 betreffende bevolkingsonderzoek (<http://www.zorg-en-gezondheid.be/Beleid/Regelgeving/Regelgeving-preventieve-gezondheidszorg/#bevolkingsonderzoek>) in het kader van ziektepreventie de juridische grond voor het bevolkingsonderzoek naar aangeboren aandoeningen bij pasgeborenen op een bloedstaal.*

**Bijlage 2: Lijst van de provinciaal adviserende artsen van Kind&Gezin**

NAAM EN ADRES	WERKGEBIED : REGIO'S	TELEFOON (alleen op donderdag)	GSM (alleen voor dringende zaken)	FAXNUMMER	E-MAILADRES
dr. Marleen Van der Steen	Antwerpen-centrum, -zuidoost, - zuidwest, -noord 1&2; Puurs; Berlaar; Duffel; Herentals; Mechelen	03 224 65 57	0496 59 15 20	03 224 60 66	<a href="mailto:marleen.vandersteen@kindengezin.be">marleen.vandersteen@kindengezin.be</a>
dr. Hilde Dotremont	Antwerpen-noordoost, -cheldegebied; Wuustwezel; Zandhoven; Geel; Kasterlee; Turnhout	03 224 65 57	0473 32 11 97	03 224 60 66	<a href="mailto:hilde.dotremont@kindengezin.be">hilde.dotremont@kindengezin.be</a>
dr. Liesbeth Vergauwen	Limburg	011 77 19 75	0496 57 58 95	011 87 09 81	<a href="mailto:liesbet.vergauwen@kindengezin.be">liesbet.vergauwen@kindengezin.be</a>
dr. Veerle Vekeman	Vlaams-Brabant; Brussel	016/21 05 46	0496 59 52 32	016 21 05 44	<a href="mailto:Veerle.vekeman@kindengezin.be">Veerle.vekeman@kindengezin.be</a>
dr. Birgit Duytschaever	Oost-Vlaanderen	09/265 71 80	0499 99 64 63	09 225 47 10	<a href="mailto:Birgit.duytschaever@kindengezin.be">Birgit.duytschaever@kindengezin.be</a>
dr. Marleen Laureyns	West-Vlaanderen	050 44 65 85	0496 59 51 98	050 33 45 02	<a href="mailto:Marleen.laureyns@kindengezin.be">Marleen.laureyns@kindengezin.be</a>

### Bijlage 3: Model voor weigering bloedafname voor de opsporing van de aangeboren metabole aandoeningen

Ondergetekende(n), ouders van *naam van baby*, voogd van *naam van baby* of de persoon die *naam van baby* onder zijn hoede heeft, zijn/is op de hoogte van de opsporing van aangeboren metabole aandoeningen die uitgevoerd wordt door een bloedonderzoek tussen de 3de en 5de levensdag.

Deze aandoeningen kunnen hersenbeschadiging tot gevolg hebben. Ze treden zeer traag en progressief op zodat de kindjes die een van deze aandoeningen hebben er aanvankelijk normaal uitzien.

Wanneer bepaalde van deze afwijkingen tijdig worden opgespoord en behandeld kan hersenbeschadiging worden vermeden.

De bloedkaartjes worden door *naam van het opsporingscentrum* onderzocht.

Zij/hij verkla(a)r(t)en in volle besef de uitvoering van de bloedafname die nodig is voor de analyse van het bloedkaartje bij hun kindje, rekening houdend met deze informatie, te weigeren.

Naam van de ouders, de vader, de moeder, de voogd of de persoon die de baby onder zijn hoede heeft,

Handtekening en datum



**Bijlage 4: Lijst van materniteiten die beroep doen op de drie erkende centra voor opsporing van aangeboren metabole aandoeningen en op de ULB**

POSTNUMMER EN GEMEENTE materniteit	NAAM materniteit	ADRES	Centrum
1090 Jette	<b>Academisch ZH van de VUB</b>	Laarbeeklaan 101, 1090 Jette	ULB
1500 Halle	<b>Regionaal Ziekenhuis Sint-Maria</b> - Campus Sint-Maria	Ziekenhuislaan 100, 1500 Halle	ULB
1730 Asse	<b>O.L. Vrouwziekenhuis Aalst</b> - Campus Asse	Bloklaan 5, 1730 Asse	ULB
1800 Vilvoorde	<b>Algemeen Ziekenhuis</b>	Gendarmeriesraat 65, 1800 Vilvoorde	ULB
2018 Antwerpen	<b>Sint-Vincentiusziekenhuis</b> - Campus Sint-Vincentius	Sint-Vincentiusstraat 20, 2018 Antwerpen	Antwerpen
2020 Antwerpen	<b>Algemeen Ziekenhuis Middelheim</b> - Campus Middelheim	Lindendreef 1, 2020 Antwerpen	Antwerpen
2100 Deurne	<b>Fusieziekenhuis Monica</b> - Campus O.L. Vrouw Middelaars	Florent Pauwelslei 1, 2100 Deurne	Antwerpen
2140 Borgerhout	<b>Stuivenberg - Sint Erasmus</b> - Campus Sint-Erasmus	Luitenant Lippenslaan 35, 2140 Borgerhout	Antwerpen
2170 Merksem	<b>Jan Palfijn</b> - Campus Jan Palfijn	Lange Bremstraat 70, 2170 Merksem	Antwerpen
2200 Herentals	<b>Algemeen Ziekenhuis Sint-Elisabeth</b>	Nederrij 133, 2200 Herentals	Antwerpen
2300 Turnhout	<b>Algemeen Ziekenhuis Sint-Jozef</b>	Steenweg Op Merksplas 44, 2300 Turnhout	Antwerpen
2390 Malle	<b>Sint-Jozef</b>	Oude Liersebaan 4, 2390 Malle	Antwerpen
2400 Mol	<b>Heilig Hartziekenhuis</b>	Gasthuisstraat 1, 2400 Mol	Antwerpen

2440 Geel	<b>Algemeen Ziekenhuis Sint-Dympna</b> - Campus O.L.Vrouw	Collegestraat 116, 2440 Geel	Antwerpen
2500 Lier	<b>Heilig Hartziekenhuis</b>	Kolveniersvest 20, 2500 Lier	Antwerpen
2570 Duffel	<b>Algemeen Ziekenhuis Sint-Maarten</b> - Campus Sint-Norbertus	Rooienberg 25, 2570 Duffel	Antwerpen
2610 Wilrijk	<b>Algemeen ziekenhuis Sint-Augustinus – Sint-Camillus</b> - Campus Sint -Agustinus	Oosterveldelaan 24, 2610 Wilrijk	
2640 Mortsel	<b>Sint-Vincentiusziekenhuis</b> - Campus Sint-Jozef	Molenstraat 19, 2640 Mortsel	Antwerpen Antwerpen
2650 Edegem	<b>Universitair Ziekenhuis Antwerpen</b>	Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem	Antwerpen
2800 Mechelen	<b>Algemeen Ziekenhuis Sint-Maarten</b> - Campus Jozef	Leopoldstraat 2, 2800 Mechelen	Antwerpen
2800 Mechelen	<b>Dodoensziekenhuis A.V.</b> - Campus mechelen	Zwartzustersvest 20, 2800 Mechelen	Antwerpen
2820 Bonheiden	<b>Imeldaziekenhuis</b>	Imeldalaan 9, 2820 Bonheiden	Antwerpen
2840 Reet	<b>Algemeen Ziekenhuis Heilige Familie</b>	S Herenbaan 172, 2840 Reet	Antwerpen
2880 Bornem	<b>Sint-Jozefkliniek</b>	Kasteelstraat 23, 2880 Bornem	Antwerpen
2930 Brasschaat	<b>Algemeen Ziekenhuis KLINA</b> - Campus KLINA	Augustijnslei 100, 2930 Brasschaat	Antwerpen
2300 Turnhout	<b>Sint-Elisabethziekenhuis</b>	Rubensstraat 166, 2300 Turnhout	Antwerpen
3000 Leuven	<b>Universitaire Ziekenhuizen van de KULeuven</b> - Campus Gasthuisberg	Herestraat 49, 3000 Leuven	ULB
3000 Leuven	<b>Regionaal Ziekenhuis Heilig Hart</b>	Naamsestraat 105, 3000 Leuven	Antwerpen
3290 Diest	<b>Algemeen Ziekenhuis Diest</b>	Michel Theysstraat 18, 3290 Diest	Antwerpen

3300 Tienen	<b>Algemeen Ziekenhuis Heilig Hart</b> - Campus Mariëndal	Kliniekstraat 45, 3300 Tienen	Antwerpen
3500 Hasselt	<b>Virga Jesseziekenhuis A.V.</b>	Stadsomvaart 11, 3500 Hasselt	Antwerpen
3500 Hasselt	<b>Algemeen Ziekenhuis Salvator – Sint-Ursula</b> - Campus Salvator	Salvatorstraat 20, 3500 Hasselt	Antwerpen
3550 Heusden-Zolder	<b>Sint-Francisziekenhuis</b>	Pastoor Paquaylaan 129, 3550 Heusden-Zolder	Antwerpen
3600 Genk	<b>Algemeen Ziekenhuis Oost-Limburg</b> - Campus Sint-Jan	Schiepse Bos 2, 3600 Genk	Antwerpen
3680 Maaseik	<b>Ziekenhuis Maas en Kempen</b> - Campus Maaseik (administratie)	Monseigneur Koningsstraat 10, 3680 Maaseik	Antwerpen
3700 Tongeren	<b>Algemeen Ziekenhuis Vesalius</b> - Campus Sint Jacobus	Hazelereikstraat 51, 3700 Tongeren	Antwerpen
3800 Sint-Truiden	<b>Regionaal Ziekenhuis Sint-Trudo</b> - Campus Sint-Trudo	Stenaartberg 3, 3800 Sint-Truiden	Antwerpen
3920 Lommel	<b>Maria Ziekenhuis Noord-Limburg</b> - Campus Maria Middelaes	Kliniekstraat 2, 3920 Lommel	Antwerpen
3960 Bree	<b>Ziekenhuis Maas en Kempen</b> - Campus Bree	Rode Kruislaan 40, 3960 Bree	Antwerpen
8000 Brugge	<b>AZ Sint-Jan AV</b>	Ruddershove 10, 8000 Brugge	Brugge
8300 Knokke-Heist	<b>Algemeen Ziekenhuis Gezondheidszorg Oostkust</b> - Campus O.L.Vrouw Ter Linden	Graaf Jansdijk 162, 8300 Knokke-Heist	Brugge
8310 Assebroek	<b>Algemeen Ziekenhuis Sint- Lucas</b>	Sint-Lucaslaan 29, 8310 Assebroek	Brugge
8400 Oostende	<b>Algemeen Ziekenhuis Damiaan</b> - Campus Sint-Jozef	Nieuwpoortse Steenweg 57, 8400 Oostende	Brugge

8400 Oostende 8500 Kortrijk	<b>Henri Serruysziekenhuis</b> <b>Algemeen Ziekenhuis Groeninge</b> - Campus O.L.Vrouw	Kaïrostraat 84, 8400 Oostende Reepkaai 4, 8500 Kortrijk	Brugge Brugge
8500 Kortrijk	<b>Algemeen Ziekenhuis Groeninge</b> - Campus Sint-Niklaas	Houtmarkt 33, 8500 Kortrijk	Brugge
8630 Veurne	<b>Sint-Augustinuskliniek</b>	Ieperse Steenweg 100, 8630 Veurne	Brugge
8700 Tielt	<b>Sint-Andriesziekenhuis</b>	Krommewalstraat 9-11, 8700 Tielt	Gent
8790 Waregem	<b>O. L. Vrouw van Lourdes</b>	Vijfseweg 150, 8790 Waregem	Gent
8800 Roeselare	<b>Stedelijk Ziekenhuis Roeselare</b>	Brugsesteenweg 90, 8800 Roeselare	Brugge
8800 Roeselare	<b>Heilig Hartziekenhuis</b> - Campus Wilgenstraat	Wilgenstraat 2, 8800 Roeselare	Gent
8820 Torhout	<b>Sint-Rembertziekenhuis</b>	Sint-Rembertlaan 21, 8820 Torhout	Brugge
8870 Izegem	<b>Sint-Jozefskliniek</b>	Roeselaarsestraat 47, 8870 Izegem	Brugge
8900 Sint-Jan Ieper	<b>Regionaal Ziekenhuis Jan Yperman</b> - Campus O.L.Vrouweziekenhuis	Briekestraat 12, 8900 Sint-Jan Ieper	Brugge
8930 Menen	<b>Heilig Hartziekenhuis Roeselare</b> - Campus Menen	Rijselstraat 71-73, 8930 Menen	Brugge
9000 Gent	<b>Universitair Ziekenhuis Gent</b>	De Pintelaan 185, 9000 Gent	Gent
9000 Gent	<b>Algemeen Ziekenhuis Jan Palfijn</b> - Campus site Watersportbaan	Henri Dunantlaan 5, 9000 Gent	Gent
9000 Gent	<b>Algemeen Ziekenhuis Maria Middelaes – Sint-Jozef</b> - Campus Maria Middelaes	Kortrijksesteenweg 1026, 9000 Gent	Gent
9000 Gent	<b>Algemeen Ziekenhuis Sint-Lucas</b> - Campus Sint-Lucas	Groenbriel 1, 9000 Gent	Gent
9100 Sint-Niklaas	<b>Algemeen Ziekenhuis Nikolaas</b> - Campus SM	Moerlandstraat 1, 9100 Sint-Niklaas	Gent

9100 Sint-Niklaas	<b>Algemeen Ziekenhuis Nikolaas</b> - Campus SL	Lodewijk De Meesterstraat 5, 9100 Sint-Niklaas	Gent
9100 Sint-Niklaas	<b>Algemeen Ziekenhuis Maria Middelaars</b> - Campus Maria Middelaars	Hospitaalstraat 17, 9100 Sint-Niklaas	Gent
9120 Beveren	<b>Algemeen Ziekenhuis Maria Middelaars</b> - Campus Sint-Anna	Oude Zandstraat 99, 9120 Beveren	Gent
9160 Lokeren	<b>Algemeen Ziekenhuis Lokeren (AZL)</b>	Lepelstraat 4, 9160 Lokeren	Gent
9200 Dendermonde	<b>A.Z. Sint-Blasius</b> - Campus Algemeen Ziekenhuis	Kroonveldlaan 50, 9200 Dendermonde	ULB
9300 Aalst	<b>O. L. Vrouwziekenhuis Aalst</b> - Campus Aalst	Moorselbaan 164, 9300 Aalst	Gent
9300 Aalst	Algemeen Stedelijk Ziekenhuis (A.S.Z.) Aalst - <b>Campus Aalst</b>	Merestraat 80, 9300 Aalst	Gent
9500 Geraardsbergen	Algemeen Stedelijk Ziekenhuis (A.S.Z.) Aalst - <b>Campus Geraardsbergen</b>	Gasthuisstraat 4, 9500 Geraardsbergen	Gent
9600 Ronse	<b>Algemeen Ziekenhuis Zusters van Barmhartigheid</b> - Campus Glorieux	Stefaan Modest Glorieuxlaan 55, 9600 Ronse	Antwerpen
9620 Zottegem	<b>Algemeen Ziekenhuis Sint-Elisabeth</b>	Godveerdegemstraat 60, 9620 Zottegem	Gent
9700 Oudenaarde	<b>Algemeen Ziekenhuis Oudenaarde</b>	Minderbroederstraat 3, 9700 Oudenaarde	Gent
9800 Deinze	<b>Sint-Vincentiusziekenhuis</b>	Schutterijstraat 34, 9800 Deinze	Gent
9900 Eeklo	<b>Algemeen Ziekenhuis Alma (voordien Heilig Hartkliniek)</b>	Moeie 18, 9900 EEKLO	Gent

## Bijlage 5: De Vlaamse centra voor opsporing van aangeboren aandoeningen

### 1. Provinciaal centrum voor opsporing van metabole aandoeningen (PCMA), te Wilrijk

Dit labo ressorteert onder het provinciebestuur van Antwerpen en bevindt zich op de universitaire campus van de Universitaire Instelling Antwerpen, waarmee het nauw samenwerkt.

Prof. dr. med. F. Eyskens, kinderarts -subspecialisme stofwisselingsziekten, leidt dit labo in samenwerking met Dr. Ilse Poels, wetenschappelijk secretaris, doctor in de scheikunde, en Dhr. Eddy Philips, Coördinator laboratoriumactiviteiten, hoofdlaborant.

Het personeel omvat verder:

- 2,5 voltijds laboranten A1;
- een administratieve kracht, deeltijds;
- een sociaal verpleger, deeltijds.

Het laboratorium heeft een BELAC-accreditatie ISO 17025 voor alle laboratoriumanalyses.

Het centrum is bereikbaar via:

- adres:	Doornstraat 331 2610 Wilrijk
- telefoonnummer:	03 - 740 50 20
- faxnummer:	03 - 829 19 92
- e-mail:	<a href="mailto:info@pcma.provant.be">info@pcma.provant.be</a> <a href="mailto:Francois.eyskens@pcma.provant.be">Francois.eyskens@pcma.provant.be</a>
- website :	<a href="http://www.provant.be">www.provant.be</a>

De materniteiten die samenwerken op het vlak van de neonatale massascreening met bovengenoemd centrum zijn gelegen in de provincies Antwerpen (22), Limburg (8), Vlaams-Brabant (3) en Oost-Vlaanderen (Ronse) (zie bijlage 5).

Daarnaast worden ook bloedkaartjes toegestuurd via zelfstandige vroedvrouwen en huisartsen.

### 2. Het laboratorium Metabole Ziekten (3K5) van het UZ Gent te Gent.

Het centrum wordt geleid door prof. dr. Rudy Van Coster, kinderneuroloog.

Hij wordt bijgestaan door prof. dr. De Meirleir, kinderneurologe, subspecialisme metabole aandoeningen. Prof. De Meirleir is verantwoordelijk voor de opvolging van de positief gescreende baby's.

Er is een hechte samenwerking met dr. Brigitte Wuyts, klinisch biologe en afdelingsverantwoordelijke van het Labo Metabole Ziekten UZ Gent. Zij is verantwoordelijk voor analyse en interpretatie van de neonatale screening, het contact met de materniteiten en de opvolging van de organisatie van de screening.

Het personeel bestaat verder uit:

- twee laboranten A1;
- een deeltijdse sociaal verpleegster.

Het centrum voor de opsporing van congenitale metabole aandoeningen vormt een eenheid met het centrum voor erfelijke metabole aandoeningen (CEMA) Gent. Dit CEMA staat in voor behandeling en opvolging van positief gescreende baby's.

Het centrum is bereikbaar via:

- adres:	UZ Gent Laboratorium Metabole Ziekten 3K5 De Pintelaan 185 9000 Gent
- telefoonnummer:	09 - 332 24 70 (dr. Wuyts) 09 - 332 35 85 (R. Van Coster)
- faxnummer:	09 - 332 24 87 (labo) 09 - 332 38 75
- e-mail:	<a href="mailto:rudy.vancoster@ugent.be">rudy.vancoster@ugent.be</a> <a href="mailto:brigitte.wuyts@ugent.be">brigitte.wuyts@ugent.be</a>

Het Gentse centrum werkt voor de neonatale screening samen met 14 materniteiten gelegen in Oost-Vlaanderen en 3 materniteiten gelegen in West-Vlaanderen (zie bijlage 5). Bloedkaartjes worden eveneens opgestuurd door zelfstandige vroedvrouwen en huisartsen.

### 3. Het laboratorium van het AZ St. Jan Brugge-Oostende, Campus Sint-Jan te Brugge

Het opsporingscentrum werkt samen met het departement pediatrie o.l.v. dr. J.P. Van Biervliet, kinderarts, en met het laboratorium voor klinische scheikunde en hematologie o.l.v. dr. D. Bernard, klinisch bioloog, verantwoordelijke metabole aandoeningen. De screening, het contact met de ziekenhuizen en met de administratie wordt uitgevoerd door het laboratorium. De dienst pediatrie zorgt voor de klinische opvolging van de positieve gevallen.

Het personeel bestaat verder uit:

- 3 laboranten A1;
- een sociaal verpleegkundige;
- een deeltijds sociaal verpleegkundige.

Het centrum kan bovendien beroep doen op de algemene ondersteunende diensten van het laboratorium (voor informatica en secretariaat).

Het centrum is bereikbaar via:

- adres:	Ruddershove 10 8000 Brugge
- telefoonnummer:	050 - 45 99 00 (Laboratorium)
- faxnummer:	050 - 45 26 19
- e-mail:	<a href="mailto:dirk.bernard@azbrugge.be">dirk.bernard@azbrugge.be</a>

Het Brugs opsporingscentrum werkt voor de neonatale screening samen met 15 materniteiten, allen gelegen in de provincie West-Vlaanderen (zie bijlage 5).

## Bijlage 6: De gespecialiseerde centra voor erfelijke metabole aandoeningen

### **ZNA Middelheim**

Centrum voor Erfelijke Metabole Aandoeningen  
Dr. François EYSKENS  
Koningin Paola Kinderziekenhuis  
Lindendreef 1  
2020 ANTWERPEN  
Tel: 03/ 280 21 37

### **Centrum voor Metabole Ziekten Leuven**

U.Z. Gasthuisberg – Dienst Pediatrie  
Prof. Dr. J. JAEKEN  
Herestraat 49  
3000 LEUVEN  
Tel: 016/34 38 20

### **Universitair Ziekenhuis Gent**

Kliniek voor Kinderziekten "C. HOOFT"  
Prof. Dr. L. DE MEIRLEIR  
De Pintelaan 185  
9000 GENT  
Tel: 09 240 35 97 of 02/477.57.81

### **UZ Brussel**

Dienst pediatrie -Centrum voor Metabole Ziekten  
Prof. Dr. Linda DE MEIRLEIR  
Prof. Dr. Philippe GOYENS  
Laarbeeklaan 101  
1090 Brussel  
Tel: 02/4775695



## Bijlage 7: Samenstelling werkgroep 'aangeboren aandoeningen'

Dhr. prof. dr. François Eyskens  
Provinciaal Centrum voor opsporing van  
metabole aandoeningen  
Doornstraat 331  
2610 Antwerpen

Dhr. Dr. Jean-Pierre Van Biervliet  
Centrum opsporing aangeboren metabole  
aandoeningen  
A.Z. St.-Jan AV  
Ruddershove 10  
8000 Brugge

Dhr. Dr. Dirk Bernard  
Centrum opsporing aangeboren metabole  
aandoeningen  
A.Z. St.-Jan AV  
Ruddershove 10  
8000 Brugge

Dhr. Prof. Dr. Rudy Van Coster  
Kliniek voor Kinderziekten "C. Hoof"t  
UZ Gent  
De Pintelaan 185  
9000 Gent

Dhr. Prof. Dr. Jaak Jaeken  
Afd. Kindergeneeskunde-Metabole ziekten  
UZ Gasthuisberg  
Herestraat 49  
3000 Leuven

Mevr. Prof. Dr. Linda De Meirleir  
VUB  
Laarbeeklaan 101  
1090 Brussel

Mevr. Dr. Brigitte Wuyts  
Laboratoriumverantwoordelijke  
Klinische Biologie  
UZ Gent 3K5  
De Pintelaan 185  
9000 Gent

Mevr. Dr. Nadine De Ronne  
Kind&Gezin  
Hallepoortlaan 27  
1060 Brussel

**Bijlage 8: Model bloedkaartje**

**Hoe een screeningskaart correct invullen:**

Whatman 903<sup>®</sup> REF 10535129 Rev.0 LOT 6808408/71

PerkinElmer  
WALLAC

Erkend door de Vlaamse Gemeenschap

Materniteit

**GEBORTENUMMER:** Nummer

Thuisgeborene:  Recall:

Dokter: \_\_\_\_\_

Adres of telefoonnr.: \_\_\_\_\_

Naam van het kind: \_\_\_\_\_

Voornaam: \_\_\_\_\_

Meisje / Jongen

Geboortedatum: DAG / MAAND / JAAR

Datum Bloedafname: DAG MAAND JAAR

Borstvoeding: ja / nee

Medicatie: ja / nee

Geboortegewicht: GRAM

Zwangerschapsduur (weken): WEKEN

HIER AFSCHIEUREN

**OPSPORING VAN METABOLE STOORNISSEN**

Dit strookje dient als bewijs voor de moeder

uw kindje (naam) \_\_\_\_\_

werd geprikt op (datum) \_\_\_\_\_

Handtekening (ultvoerder) \_\_\_\_\_

NIET AFSCHIEUREN

Kruis aan bij  
- thuisgeborene  
- 2<sup>de</sup> afname

Doorstreek wat  
niet van  
toepassing is

HIER AFSCHIEUREN

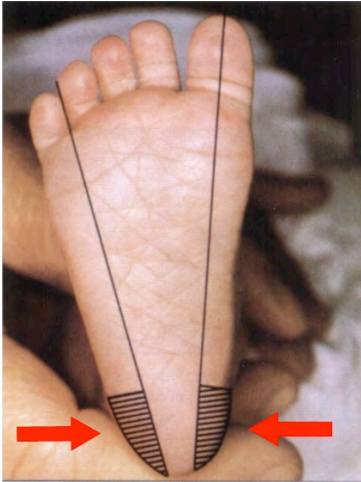


## Bijlage 9b: Uitvoering hielprik

### Foto-illustraties

1. Handen wassen / Handschoenen.

De **opvangzones van het kaartje niet aanraken**, en leg het kaartje steeds op een zuivere ondergrond.



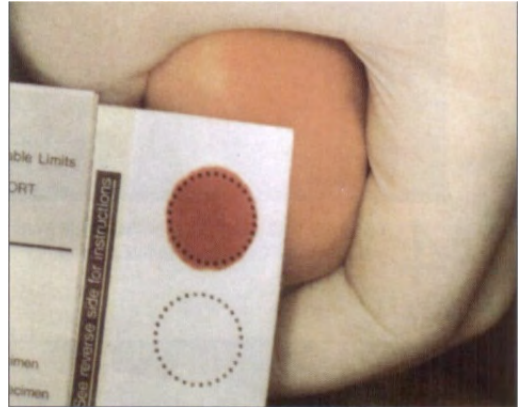
2. Prikplaats zuiveren **met droog gaasje**. Prik met een steriele lancet in de **laterale zijde van de hiel**.



3. Hieltje niet overplooiën. Druk voorzichtig en regelmatig rond de prikplaats.



4. Langs de achterzijde van het kaartje de **4 cirkels volledig vullen**, het filterpapier zachtjes tegen de bloeddruppel houden.



5. De bloedkaartjes moeten minstens één uur drogen **bij kamertemperatuur**, op een droge, zuivere en niet-absorbeerbare ondergrond.

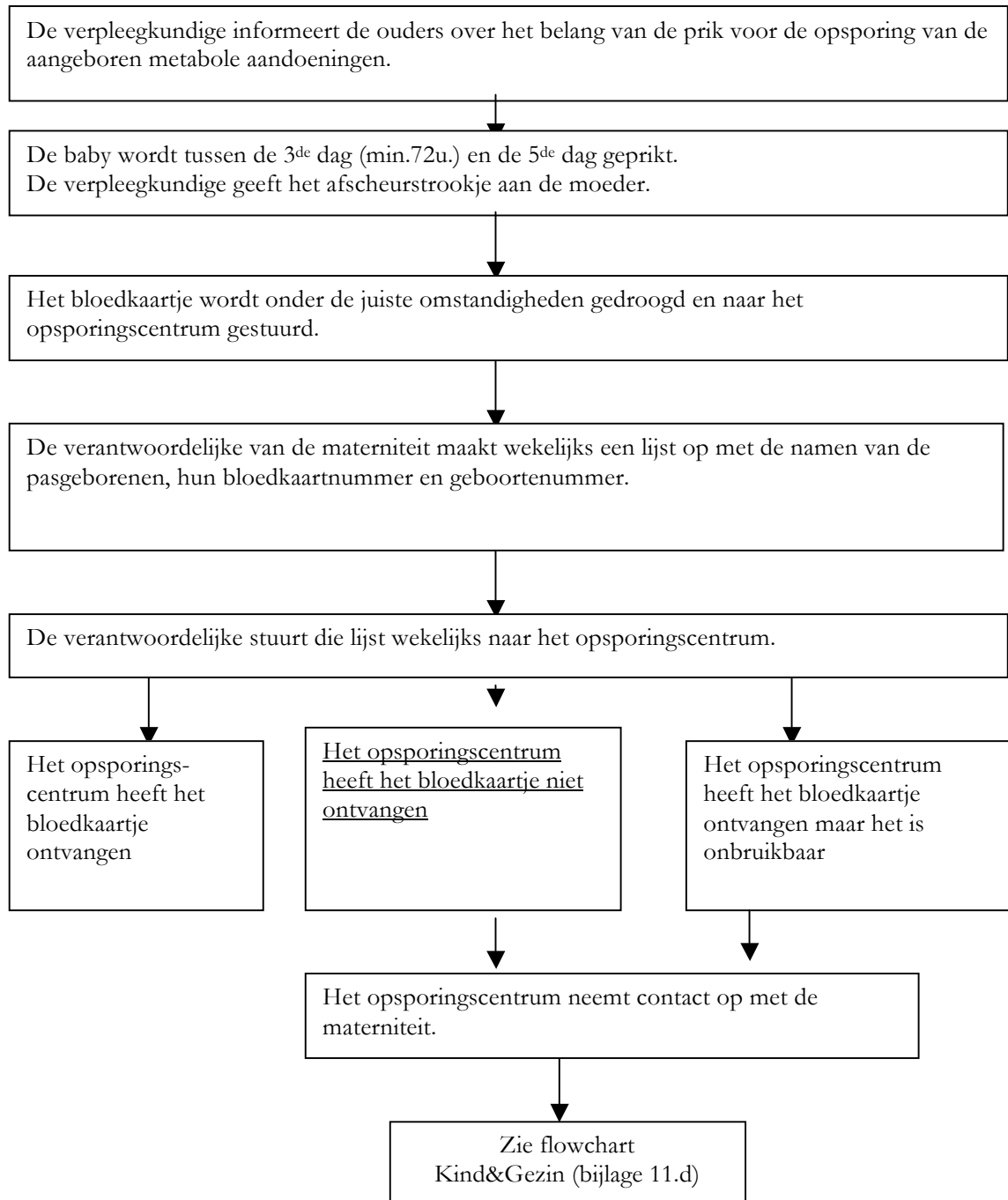
6. De gegevens van het kind worden op het kaartje **ingevuld met potlood**.

Het bloedkaartje dat voldoende gedroogd is, wordt zo vlug mogelijk doorgestuurd naar het opsporingscentrum.

## Bijlage 10: Flow-chart van bloedafname voor bloedkaartjes

### 10. a. In de materniteit

Baby is voldragen geboren en blijft minstens 3 dagen in de materniteit:



## 10.b. In N\*

### Baby wordt prematuur geboren:

Prematuur : < 37 weken zwangerschapsduur

Het tijdstip van de prik is niet meer afhankelijk van de leeftijd in uren/dagen maar van de eiwitaanvoer/dag.

### De baby wordt overgebracht naar N\* in hetzelfde ziekenhuis waar hij geboren is

- Het bloedkaartje bevindt zich in het dossier van de baby.
- De ouders worden door de (hoofd)verpleegkundige ingelicht over het belang van de opsporing van aangeboren aandoeningen.

De ouders geven de toestemming. De baby wordt geprikt als de eiwitaanvoer oraal en/of TPN > of = 1 g/kg/dg.  
De verpleegkundige geeft het afscheurstrookje aan de moeder.

Het bloedkaartje wordt onder de juiste omstandigheden gedroogd en wordt naar het opsporingscentrum verbonden aan de materniteit verstuurd.  
De verpleegkundige verwittigt de verantwoordelijke van de materniteit dat het kaartje verstuurd werd.

De verantwoordelijke van de materniteit vult op de wekelijkse lijst met de geboortenummers en de bloedkaartnummers in dat het kindje geprikt werd op de N\* en verstuurd de lijst naar het opsporingscentrum.

Het opsporingscentrum heeft het bloedkaartje ontvangen.

**Het opsporingscentrum heeft het bloedkaartje niet ontvangen.**

Het opsporingscentrum heeft het bloedkaartje ontvangen maar het is onbruikbaar.

Het opsporingscentrum neemt contact op met de N\*

Zie flowchart Kind&Gezin (bijlage 11.d)

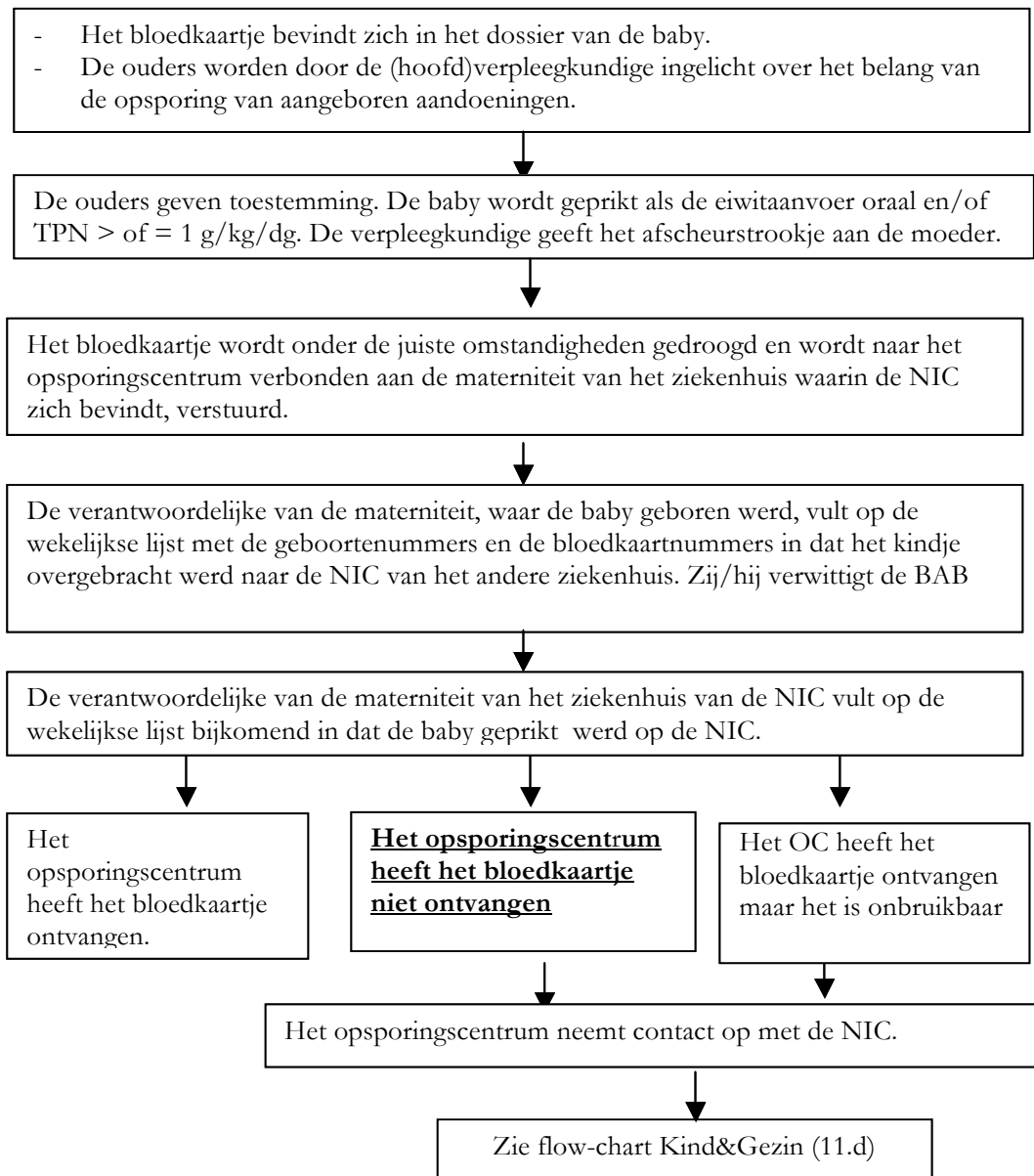
### 10.c. In NIC

#### Baby wordt prematuur geboren.

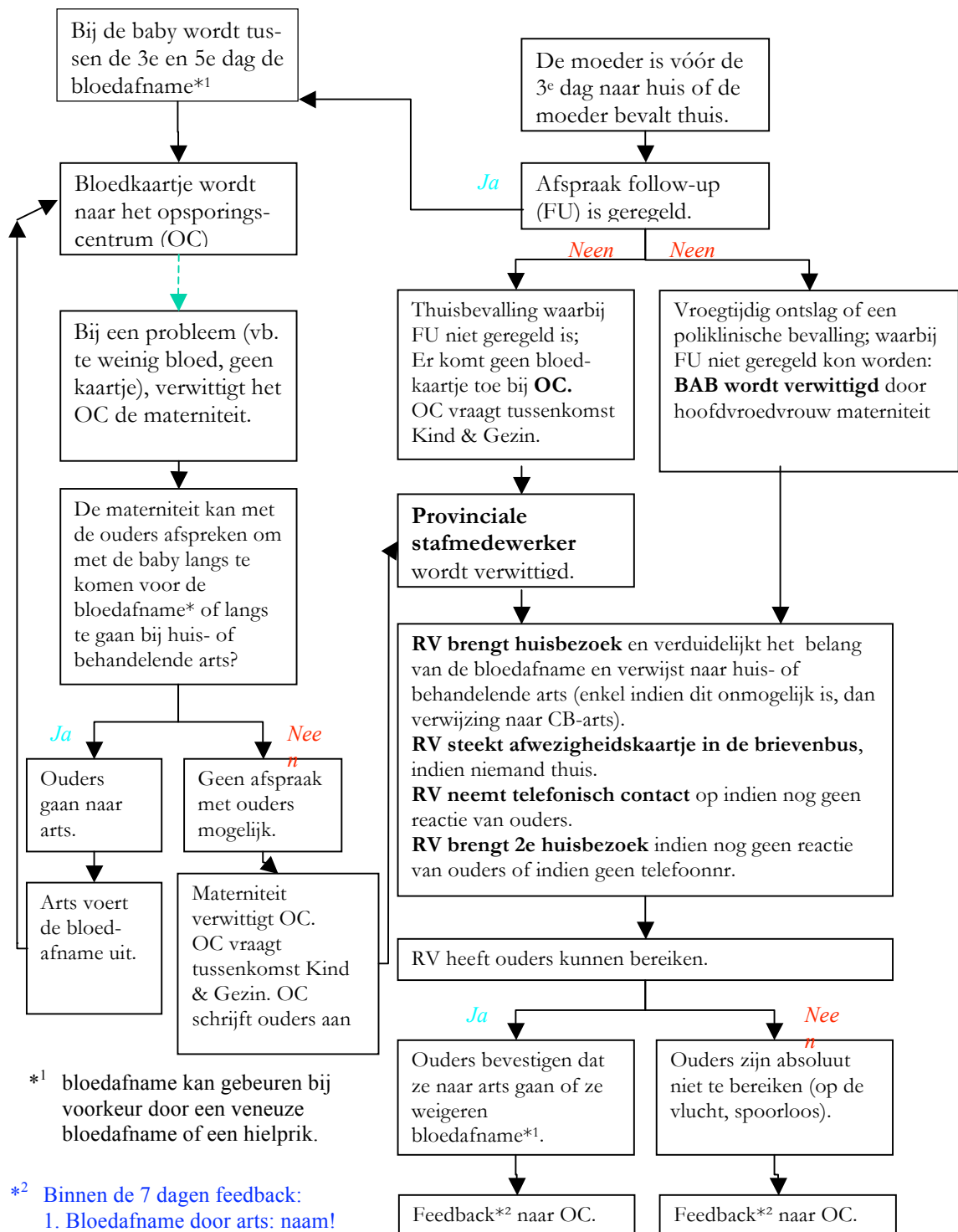
Prematuur : < 37 weken zwangerschapsduur

Het tijdstip van de prik is niet meer afhankelijk van de leeftijd in uren/dagen maar van de eiwitaanvoer/dag.

#### De baby wordt overgebracht naar een NIC in een ander ziekenhuis



## 10.d. In Kind en Gezin





**Bijlage 11: Lijst van de provinciale stafmedewerkers databeheer van K&G die nauw samenwerken met:**

**- het Brugs opsporingscentrum:**

Luc Naert  
Provinciale afdeling West-Vlaanderen  
Koning Albert-I-laan nr 122/3, 8000 Brugge  
Tel. 050 44 65 72 - fax 050 33 45 02  
e-mail: [luc.naert@kindengezin.be](mailto:luc.naert@kindengezin.be)

**- het Gents opsporingscentrum:**

Raymonde Moonens  
Provinciale afdeling Oost-Vlaanderen  
Jubileumlaan 25, 9000 Gent  
Tel. 09 265 71 89 – fax 09 225 47 10  
e-mail: [raymonde.moonens@kindengezin.be](mailto:raymonde.moonens@kindengezin.be)

**- het PCMA:**

Heidi Van De Walle  
Provinciale afdeling Antwerpen  
Lange Kievitstraat 111-113 bus 32, 2018 Antwerpen  
Ten. 03 224 60 47 – fax 03 224 60 66  
e-mail: [heidi.van.de.walle@kindengezin.be](mailto:heidi.van.de.walle@kindengezin.be)

Linda Roemers  
Provinciale afdeling Limburg  
H. Van Veldekesingel 150 bus 15, 3500 Hasselt  
Tel 011 87 09 82 – fax 011 87 09 81  
e-mail: [linda.roemers@kindengezin.be](mailto:linda.roemers@kindengezin.be)

Jan Verbomen  
Provinciale afdeling Vlaams-Brabant  
Karel Van Lotharingenstraat 4, 3de verdieping, 3000 Leuven  
Tel: 016 21 05 24 – fax 016 21 05 44  
e-mail: [jan.verboomen@kindengezin.be](mailto:jan.verboomen@kindengezin.be)

Deze provinciale stafmedewerkers databeheer werken via een vergelijkbaar protocol, communiceren via e-mail met het opsporingscentrum en stellen jaarlijks een verslag op over de tussenkomsten van K&G in het prikken van de bloedkaartjes.

