

# Neonatale screening op OCTN2-deficiëntie

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Nr. 2024/11, Den Haag, 1 juli 2024

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>3</b>	<b>04 Toetsing beoordelingscriteria</b>	<b>17</b>
<b>01 Inleiding</b>	<b>7</b>	4.1 Beoordeling als doelziekte	17
1.1 Aanleiding adviesvraag	7	4.2 Gezondheidswinst	18
1.2 Werkwijze	7	4.3 Testeigenschappen	19
1.3 Leeswijzer	8	4.4 Screening als beste of enige methode	22
<b>02 Over OCTN2-deficiëntie</b>	<b>9</b>	4.5 Geïnformeerde keuze en privacy	22
2.1 Aard en ernst van de aandoening	9	4.6 Doelmatigheid	22
2.2 Fenotypische variabiliteit	9	4.7 Conclusie	23
2.3 Prevalentie	11	<b>05 Advies</b>	<b>27</b>
2.4 Diagnostiek	11	<b>Literatuur</b>	<b>29</b>
2.5 Behandeling	13		
<b>03 Huidige screeningspraktijk</b>	<b>14</b>		
3.1 OCTN2-deficiëntie als nevenbevinding	14		
3.2 Aantal verwijzingen	15		
3.3 Screening in het buitenland	15		



# samenvatting

Organische cation transporter 2 (OCTN2)-deficiëntie is een erfelijke stofwisselingsziekte die weinig voorkomt (ongeveer 1 op de 100.000 geboortes). De mate waarin iemand ziekteverschijnselen ontwikkelt varieert sterk. De goedaardige vorm leidt niet of nauwelijks tot gezondheidsproblemen. De ernstige vorm van de ziekte kan in de eerste levensjaren leiden tot een levensbedreigend lage bloedsuikerwaarde, leverziekte en hartproblemen. Zonder behandeling kunnen kinderen hieraan overlijden. Tijdige behandeling voorkomt de ziekteverschijnselen volledig. Een groot deel van de mensen met OCTN2-deficiëntie heeft de goedaardige vorm en heeft geen voordeel van behandeling.

Sinds 2007 is OCTN2-deficiëntie een nevenbevinding van de neonatale hielprikscreening. Met de hielprik worden pasgeboren baby's onderzocht op 27 ernstige, maar behandelbare aandoeningen. OCTN2-deficiëntie behoort niet tot die doelziekten, maar kan door de screening wel aan het licht komen.

De Gezondheidsraad adviseerde in 2015 om OCTN2-deficiëntie als doelziekte op te nemen in de hielprikscreening. Uit de uitvoeringstoets van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM-CvB) bleek vervolgens dat er meer

onderzoek nodig was naar het nut en de haalbaarheid hiervan. In 2023 zijn nieuwe onderzoeksresultaten opgeleverd van een uitgebreid onderzoek naar OCTN2-deficiëntie in Nederland, de ODIN-studie. De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft de Gezondheidsraad gevraagd om op basis van deze nieuwe onderzoeksgegevens te adviseren over de vraag of het verantwoord is om OCTN2-deficiëntie als doelziekte toe te voegen aan het programma voor neonatale hielprikscreening. Het advies is opgesteld door de vaste commissie Screening rond zwangerschap en geboorte.

## **Screening met OCTN2-deficiëntie als nevenbevinding niet wenselijk**

In de huidige hielprikscreening is OCTN2-deficiëntie formeel geen doelziekte: het is niet een van de aandoeningen waar met de hielprik op wordt gescreend. De ziekte komt aan het licht door de manier van screenen. Bij de hielprikscreening wordt in het lab gebruikgemaakt van een kwaliteitsparameter, de hoeveelheid vrij carnitine in het bloed. Bij een te lage carnitinewaarde is de hielprikuitslag mogelijk onbetrouwbaar en wordt het kind standaard doorverwezen voor aanvullende diagnostiek. Een lage carnitinewaarde kan ook samenhangen met OCTN2-deficiëntie. Door bij de screening standaard de carnitinewaarde te meten wordt in de praktijk feitelijk gescreend op OCTN2-deficiëntie, terwijl het formeel geen



doelziekte is. Uit recent onderzoek is bovendien gebleken dat door een te lage carnitinewaarde geen doelziekten worden gemist. De carnitinebepaling is dan ook niet langer nodig als kwaliteitsparameter.

Het voortbestaan van de huidige praktijk met OCTN2-deficiëntie als nevenbevinding acht de commissie niet wenselijk. Nevenbevindingen bij screening dienen volgens de commissie zoveel mogelijk vermeden te worden. Als er dan toch aanleiding is om met de hielprik te zoeken naar OCTN2-deficiëntie, dient er voldaan te worden aan de criteria en randvoorwaarden voor verantwoorde screening. Dan vindt ook monitoring en evaluatie plaats om de kwaliteit van de screening te waarborgen; voor een nevenbevinding als OCTN2-deficiëntie is dit nu niet het geval.

Volgens de commissie zijn er slechts twee uitkomsten van haar beoordeling mogelijk: óf OCTN2-deficiëntie wordt opgenomen als doelziekte in het screeningsprogramma, óf opsporing van de ziekte verdwijnt in zijn geheel, ook als nevenbevinding. Als OCTN2-deficiëntie wordt opgenomen als doelziekte, zal dit ten opzichte van de huidige situatie geen verandering opleveren voor kinderen met OCTN2-deficiëntie en hun ouders. Ook met het huidige beleid komt de aandoening aan het licht en kan met behandeling ernstige ziekte of overlijden worden voorkomen.

Als opsporing van OCTN2-deficiëntie echter niet meer plaatsvindt, lopen kinderen met ernstige OCTN2-deficiëntie kans op ernstige onomkeerbare gezondheidsproblemen. De commissie beoordeelt in dit advies in welk

scenario de verhouding tussen voor- en nadelen van screening het gunstigste is.

### **Gezondheidswinst door screening weegt op tegen nadelen**

Als OCTN2-deficiëntie als doelziekte wordt opgenomen, zou het volgens de commissie uitsluitend moeten gaan om de ernstige vorm van de ziekte. De goedaardige vormen van OCTN2-deficiëntie geven immers geen of nauwelijks klachten en hoeven niet behandeld te worden. Om te beoordelen of neonatale hielprikscreening op ernstige OCTN2-deficiëntie verantwoord is, heeft de commissie gebruikgemaakt van de criteria uit het advies *Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen* van de Gezondheidsraad.

Het opnemen van ernstige OCTN2-deficiëntie in de hielprikscreening zal waarschijnlijk eens in de drie tot vier jaar ernstige ziekte of overlijden van een kind voorkomen. Zonder screening zouden deze kinderen ernstige gezondheidsproblemen ontwikkelen en mogelijk komen te overlijden. Dankzij screening kunnen ze voor het ontstaan van de eerste symptomen behandeld worden. De relatief goedkope behandeling (het levenslang innemen van carnitinesupplementen) is zeer effectief: het voorkomt het ontstaan van ziekteverschijnselen volledig. Die gezondheidswinst vindt de commissie aanzienlijk. Het gaat weliswaar om kleine aantallen, maar de gezondheidswinst per aangedaan kind is heel hoog.



Daartegenover staat dat de screening op OCTN2-deficiëntie met de huidige manier van opsporen relatief veel fout-positieve uitslagen oplevert. Hierdoor ondergaan kinderen diagnostiek en (kortdurende) behandeling met carnitinesupplementen terwijl dit achteraf gezien niet nodig was geweest. De commissie vindt dit relatief hoge aantal echter acceptabel vanwege de hoge gezondheidswinst en de kansen die er liggen voor optimalisatie van de screeningstest als OCTN2-deficiëntie als doelziekte wordt toegevoegd.

### Diagnostisch traject verkleint nadelen screening

In Nederland worden alleen kinderen behandeld voor wie dat gezondheidswinst oplevert. Dat komt door de mogelijkheid om met diagnostisch DNA-onderzoek goedaardige vormen van OCTN2-deficiëntie te onderscheiden van de ernstige vorm. Bovendien kan het diagnostisch traject relatief snel doorlopen worden zodat kinderen en ouders daarmee zo min mogelijk belast worden.

Ook worden moeders in Nederland inmiddels niet meer standaard onderzocht op OCTN2-deficiëntie als het kind de aandoening niet blijkt te hebben. Een afwijkende testuitslag bij het kind kan in sommige gevallen namelijk verklaard worden door OCTN2-deficiëntie bij de moeder.

De voordelen van doorverwijzing van moeders voor aanvullend onderzoek wegen echter niet op tegen de nadelen. In de afgelopen 14 jaar hadden veruit de meeste onderzochte moeders een goedaardige vorm van

OCTN2-deficiëntie. Slechts één moeder had de ernstige vorm, maar zij had daar nooit klachten van ondervonden. In andere landen worden moeders wel onderzocht en behandeld, wat daar gezien wordt als een aanzienlijk nadeel van de screening.

De commissie heeft zich ook gebogen over de doelmatigheid van opname van OCTN2-deficiëntie als doelziekte. De geschatte extra kosten van de screening, inclusief de daaruit voortvloeiende kosten voor de zorg, acht de commissie proportioneel: elke paar jaar voorkomt screening ernstige ziekte of overlijden van een kind. Dat is in lijn met wat aanvaardbaar wordt geacht voor hielprikscreening in het algemeen.



### Advies: neem ernstige OCTN2-deficiëntie op als doelziekte

De commissie adviseert om ernstige OCTN2-deficiëntie op te nemen als doelziekte in de neonatale hielprikscreening.

De gezondheidswinst bij pasgeborenen met de ziekte is zo groot dat dit voordeel volgens de commissie opweegt tegen de nadelen voor verwezen kinderen die de doelziekte niet hebben. Wel wijst de commissie op het belang van het verbeteren van de nut-risicoverhouding van de screening. De commissie verwacht dat de testeigenschappen door testoptimalisatie zullen verbeteren als OCTN2-deficiëntie een doelziekte wordt. Ook ziet de commissie door nieuwe ontwikkelingen veelbelovende manieren om de screening verder te verbeteren. Zo zou het op termijn mogelijk kunnen zijn om al bij de screeningstest onderscheid te maken tussen ernstige en



goedaardige vormen van de aandoening. De commissie adviseert de screening op OCTN2-deficiëntie over tien jaar te evalueren.

Tot slot wijst de commissie erop dat uitbreiding van de hielprikscreening, ondanks de gezondheidswinst, complex en kostbaar is. Naast OCTN2-deficiëntie bestaan nog meer (soms minder zeldzame) aandoeningen die mogelijk in aanmerking zouden kunnen komen voor neonatale screening, wat in de toekomst tot moeilijke keuzes zou kunnen leiden. De capaciteit die nodig is voor een hoogwaardig hielprikscreeningsprogramma zal in de toekomst steeds meer meegewogen moeten worden bij keuzes over het hielprikpakket.



# 01 inleiding

## 1.1 Aanleiding adviesvraag

Met de neonatale hielprikscreening worden pasgeborenen in Nederland gescreend op 27 ernstige aangeboren aandoeningen. Omdat deze aandoeningen tot het doel van de hielprikscreening behoren, worden ze ook wel doelziekten genoemd. Het gaat om aandoeningen waarvoor met vroege interventies – meestal medicamenteuze behandeling of een dieet – aanmerkelijke gezondheidswinst voor het kind kan worden bereikt. Vanwege die gezondheidswinst doen bijna alle ouders aan de hielprikscreening mee (ongeveer 99%). Jaarlijks worden gemiddeld 176.000 pasgeborenen gescreend, waarbij ongeveer 200 kinderen met een doelziekte worden opgespoord.<sup>1</sup>

In 2015 adviseerde de Gezondheidsraad om een aantal aandoeningen toe te voegen aan de hielprikscreening.<sup>2</sup> Een daarvan was organische cation transporter 2 (OCTN2)-deficiëntie, een zeer zeldzame aangeboren stofwisselingsziekte waar kinderen aan kunnen overlijden. OCTN2 is een transporteiwit dat carnitine vanuit het bloed de cel in brengt. Bij een tekort aan OCTN2 komt er te weinig carnitine de cellen in, wat leidt tot problemen in de vetzuuroxidatie (daarover meer in hoofdstuk 2). Aan de ernstige vorm van OCTN2-deficiëntie kunnen kinderen overlijden. Levenslange behandeling met carnitinesupplementen voorkomt deze

ziekteverschijnselen volledig, mits daarmee gestart wordt voordat de eerste klachten ontstaan.

Naar aanleiding van het advies van de Gezondheidsraad heeft het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM-CvB) een uitvoeringstoets verricht naar de haalbaarheid van de uitbreiding van de hielprikscreening met onder andere OCTN2-deficiëntie.<sup>3</sup> Uit deze toets bleek dat specifiek voor OCTN2-deficiëntie overgaan tot snelle implementatie onwenselijk was omdat belangrijke gegevens ontbraken. Daarom adviseerde het RIVM-CvB om een onderzoek te laten verrichten naar de haalbaarheid en de te behalen gezondheidswinst van het screenen op OCTN2-deficiëntie. De resultaten van deze ZonMw-gefinancierde studie (de ODIN-studie) zijn in 2023 opgeleverd.<sup>4</sup> De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft de Gezondheidsraad vervolgens in juli 2023 verzocht te adviseren over de vraag of OCTN2-deficiëntie als doelziekte zou moeten worden opgenomen in het programma voor neonatale hielprikscreening, en daarbij rekening te houden met de recente onderzoeksbevindingen. De volledige adviesaanvraag staat op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

## 1.2 Werkwijze

Het advies is opgesteld door de vaste commissie Screening rond zwangerschap en geboorte van de Gezondheidsraad, en getoetst door de





beraadsgroep. De commissie bestaat uit vaste leden met expertise op het gebied van de medische ethiek, kindergeneeskunde, klinische genetica, methodologie en het patiëntperspectief op genetische testen. Voor dit specifieke advies is de commissie aangevuld met tijdelijke commissieleden die expert zijn op het gebied van metabole kinderziekten en klinische chemie. Daarnaast heeft de commissie voor dit advies twee deskundigen geraadpleegd vanuit het referentielaboratorium van de Neonatale Hielprikscreening (NHS) van het RIVM. De samenstelling van de commissie en een overzicht van de geraadpleegd deskundigen is te vinden achter in dit advies.

De commissie heeft neonatale screening op OCTN2-deficiëntie getoetst aan de hand van de criteria uit het advies *Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen*.<sup>2</sup> Daarbij heeft de commissie gebruikgemaakt van internationale medisch-wetenschappelijke literatuur en van een Nederlandse cohortstudie in de periode 2007-2020 (onderdeel van de ZonMw-gefinancierde ODIN-studie). Tijdens de eerste commissievergadering hebben prof. dr. F.A. Wijburg, dr. G. Visser en dr. M. Langeveld namens het ODIN-onderzoeksteam een technische presentatie gegeven over de belangrijkste studieresultaten.

### 1.3 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 biedt een overzicht van de ziektelast, diagnostiek en behandeling van OCTN2-deficiëntie. In hoofdstuk 3 gaat de commissie in

op de huidige screeningspraktijk, waarin OCTN2-deficiëntie een nevenbevinding is. Ook wordt kort ingegaan op landen die op OCTN2-deficiëntie screenen en landen die dat bewust niet (meer) doen. In hoofdstuk 4 presenteert de commissie haar definitie van de doelziekte en loopt zij de criteria uit het beoordelingskader langs. Hoofdstuk 5 bevat het advies aan de staatssecretaris.





## 02 over OCTN2-deficiëntie

OCTN2-deficiëntie is een aangeboren stofwisselingsziekte die zeer zelden voorkomt in Nederland. De ernstige vorm van de ziekte kan in de eerste levensjaren leiden tot een te lage bloedsuikerwaarde, leverziekte en hartproblemen. Hieraan kunnen kinderen overlijden. Om deze ziekteverschijnselen te voorkomen moeten kinderen levenslang carnitine-supplementen innemen. De behandeling is zeer effectief, mits zo vroeg mogelijk na de geboorte wordt gestart.

### 2.1 Aard en ernst van de aandoening

Organische cation transporter 2-deficiëntie (OCTN2-deficiëntie, OMIM #212140) is een aangeboren stofwisselingsziekte die wordt veroorzaakt door pathogene variaties in het *SLC22A5*-gen, dat codeert voor het OCTN2-eiwit.<sup>4-6</sup> De ziekte wordt ook wel primaire carnitine-deficiëntie (PCD), carnitine transporter-defect (CTD) of carnitine uptake-deficiëntie (CUD) genoemd. Het OCTN2-eiwit is een transporteiwit dat carnitine vanuit plasma de cel in brengt, maar ook zorgt voor reabsorptie van carnitine vanuit de nieren. Een verminderde functie van het OCTN2-eiwit leidt tot een verhoogde uitscheiding van carnitine door de nieren en een afname van carnitine in de cellen, wat de oxidatie van vetzuren kan verstoren.<sup>4,7,8</sup> Patiënten met OCTN2-deficiëntie hebben daardoor gemiddeld een lagere concentratie vrij carnitine in het bloed dan mensen zonder deze afwijking. In dit advies gebruikt de commissie de term

carnitinewaarde om te verwijzen naar de concentratie vrij carnitine (C0) in bloed en/of plasma, tenzij anders aangegeven.

In 1973 werden de klinische verschijnselen van OCTN2-deficiëntie voor het eerst in verband gebracht met te lage carnitinewaardes. Eind jaren 1990 werd aangetoond dat verlaagde carnitinewaardes in het bloed veroorzaakt werden door pathogene variaties in het transporteiwit OCTN2, in het bijzonder variaties in het *SLC22A5*-gen.<sup>9</sup>

Patiënten met OCTN2-deficiëntie kunnen zich presenteren op de kinderleeftijd met levensbedreigende hypoglycaemie (te lage bloedsuikerwaarde), leverziekte en cardiomyopathie (dysfunctie van de hartspier). Een diagnose op basis van ziekteverschijnselen werd in meer dan 90% van de gevallen gesteld op de kinderleeftijd (mediane leeftijd 1 jaar). Ruim 70% van deze klinisch gediagnosticeerde patiënten had cardiomyopathie. Van de kinderen gediagnosticeerd naar aanleiding van de hielprik had 90% geen ziekteverschijnselen.<sup>9</sup>

### 2.2 Fenotypische variabiliteit

OCTN2-deficiëntie kent een brede fenotypische variabiliteit. Dat wil zeggen dat de mate waarin iemand ziekteverschijnselen ontwikkelt (fenotype) sterk varieert. Bepaalde genetische varianten (genotypen) leiden tot ernstige ziekteverschijnselen, terwijl andere geen of nauwelijks klachten geven. Alle vormen van OCTN2-deficiëntie die niet leiden tot



ernstige gezondheidsproblemen worden in dit advies tot de goedaardige vorm gerekend. Mensen met een goedaardige vorm van OCTN2-deficiëntie hebben een genetische variatie, maar geen of nauwelijks klachten en hoeven daarom niet behandeld te worden.

Door recente ontwikkelingen is het mogelijk om in het diagnostisch traject na een afwijkende hielprikuitslag onderscheid te maken tussen ernstige en goedaardige vormen van OCTN2-deficiëntie. Bij kinderen met een verdenking op OCTN2-deficiëntie wordt uit voorzorg gestart met carnitine-supplementen. Met DNA-onderzoek kunnen bepaalde genotypen geïdentificeerd worden die geassocieerd zijn met de ernstige dan wel goedaardige vorm van de aandoening. In het geval van genotypen waarvan het natuurlijk beloop niet bekend is, biedt onderzoek van carnitine-transportactiviteit getest in huidcellen (fibroblasten) uitkomst.<sup>6,7,9,10</sup> Als hieruit blijkt dat de transporteractiviteit in fibroblasten tenminste 15% is, wordt het genotype als goedaardig geclassificeerd en kan de behandeling veilig worden gestopt. Is de transporteractiviteit lager dan 15%, dan heeft het kind zeer waarschijnlijk een ernstige vorm van de aandoening en is behandeling aangewezen.

Het is vooralsnog niet precies bekend wat de verhouding is tussen ernstige en goedaardige vormen van OCTN2-deficiëntie. Sinds 2007 worden kinderen met een te lage carnitinewaarde bij de hielprikscreening standaard verwezen naar de kinderarts voor diagnostiek. In de periode

2007-2020 waren dat in totaal 185 kinderen. Een Nederlandse overzichtsstudie (onderdeel van de ODIN-studie) lukte het om van het merendeel van de verwezen kinderen in deze periode de uitkomsten van diagnostiek te verzamelen.<sup>11</sup> De resultaten van deze studie geven enigszins inzicht in het vóórkomen van de ernstige en goedaardige vormen van OCTN2-deficiëntie. In de onderzoekspopulatie (n=131) werden in 14 jaar tijd 19 kinderen met OCTN2-deficiëntie opgespoord. Het genotype van acht kinderen (42%) werd geclassificeerd als goedaardig op basis van de wetenschappelijke literatuur. Bij drie kinderen was sprake van een ernstige vorm (16%). De overige acht kinderen (42%) konden niet direct geclassificeerd worden omdat de genotype-fenotype-relatie nog niet eerder in de wetenschappelijke literatuur was beschreven. Omdat uitkomsten van classificaties op basis van fibroblastenonderzoek uit privacyoverwegingen niet beschikbaar waren voor de ODIN-studie, zijn hierover geen gegevens openbaar beschikbaar. Alle kinderen krijgen na het fibroblastenonderzoek óf de diagnose goedaardige OCTN2-deficiëntie óf de diagnose ernstige OCTN2-deficiëntie. De commissie benadrukt dat deze getallen met redelijk wat onzekerheid gepaard gaan. Ze zijn afkomstig uit één retrospectieve cohortstudie waaraan niet alle verwezen kinderen met verdenking OCTN2-deficiëntie deelnamen (70% van alle verwijzingen). Bovendien zijn de aantallen opgespoorde kinderen erg laag omdat de ziekte zo weinig voorkomt.



## 2.3 Prevalentie

OCTN2-deficiëntie komt in Nederland zeer zelden voor. Jaarlijks worden gemiddeld een tot twee kinderen met deze ziekte geboren.<sup>12-21</sup>

De geboorteprevalentie is daarmee ongeveer 1 op de 90.000 tot 180.000 levendgeborenen. Slechts een deel van de kinderen met OCTN2-deficiëntie heeft een ernstige vorm van de aandoening. De commissie schat de prevalentie van ernstige OCTN2-deficiëntie op ongeveer 1 op de 500.000 levendgeborenen. Die inschatting baseert de commissie op de resultaten van de ODIN-studie: als de commissie uitgaat van vier of vijf geboortes van kinderen met ernstige OCTN2-deficiëntie per 2,5 miljoen geboortes (aantal kinderen dat in 14 jaar geboren en gescreend werd), komt dat neer op een geboorteprevalentie van ongeveer 1 op de 500.000.

## 2.4 Diagnostiek

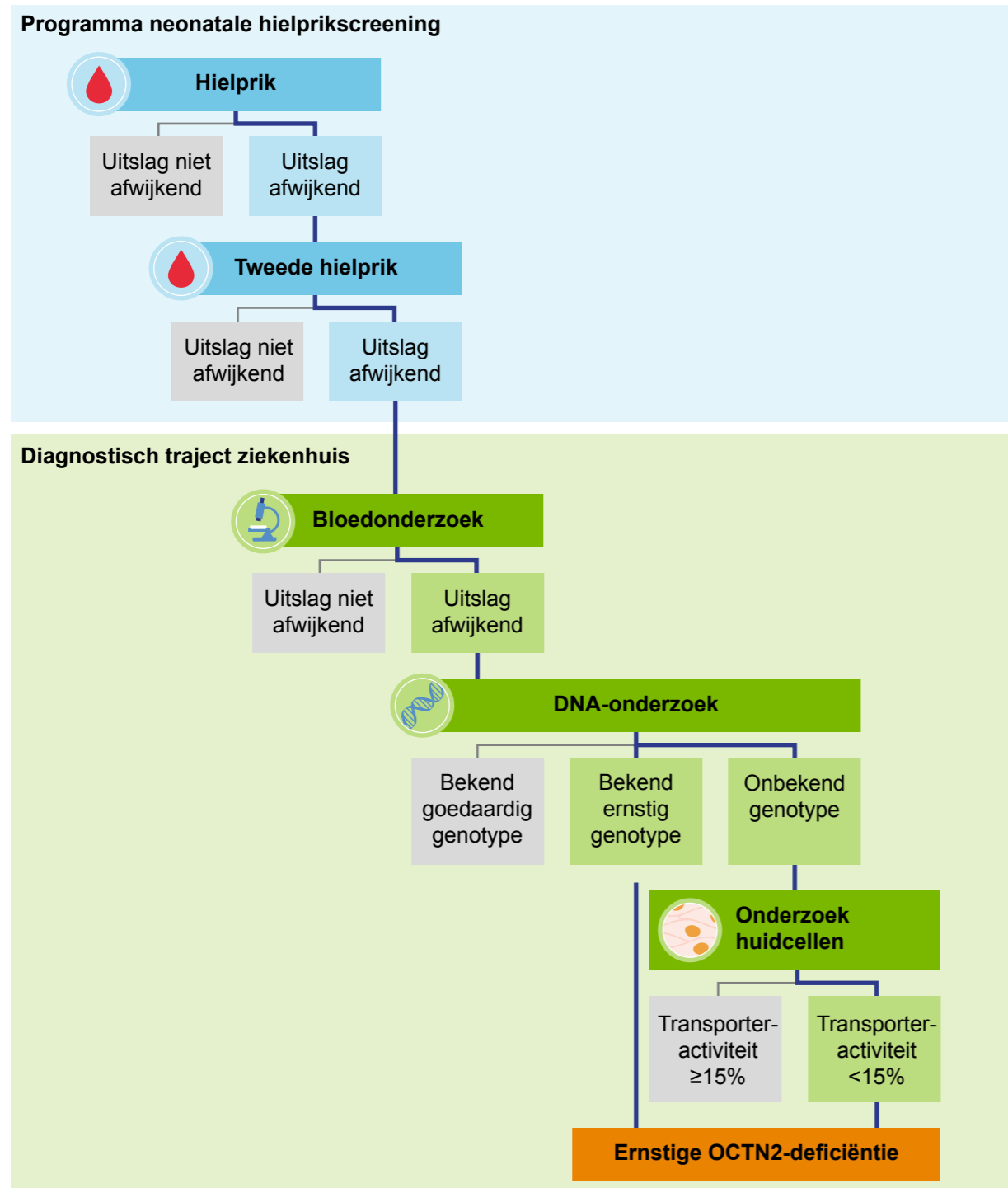
Sinds OCTN2-deficiëntie een nevenbevinding is bij de neonatale hielprik-screening is de diagnostische praktijk sterk veranderd. Voorheen werden kinderen alleen onderzocht op OCTN2-deficiëntie als het kind daar ziekteverschijnselen van vertoonde. In de afgelopen 14 jaar zijn er door de hielprik-screening geen kinderen meer gediagnosticeerd op basis van klinische verschijnselen. Een diagnose volgt uitsluitend naar aanleiding van een niet-conclusieve hielprikuitslag voor OCTN2-deficiëntie.

Bij de hielprik-screening wordt de totale hoeveelheid vrij carnitine bepaald (C0) als kwaliteitsparameter voor acylcarnitines die worden gebruikt in de

screening op metabole aandoeningen. Kinderen met een carnitinewaarde van  $\leq 5$   $\mu\text{mol/L}$  in het hielprikbloed ondergaan een tweede hielprik om de bepaling te herhalen. Een te lage carnitinewaarde kan verschillende redenen hebben, waarvan de diagnose OCTN2-deficiëntie er een is. Als de tweede hielprik ook een te lage carnitinewaarde laat zien, wordt het kind verwezen voor diagnostiek naar OCTN2-deficiëntie en alle overige aandoeningen waarvoor acylcarnitines worden gebruikt voor de screening. Daarvoor kunnen kinderen en hun ouders terecht in zes metabole kindercentra. Amsterdam UMC is het aangewezen expertisecentrum voor kinderen met OCTN2-deficiëntie. Dit centrum heeft een diagnostiek- en behandelprotocol opgesteld voor alle verwezen kinderen met verdenking op OCTN2-deficiëntie (zie figuur 1).

Het diagnostisch traject bestaat uit een stappenplan waarbij in elke stap wordt bekeken of het kind nog steeds een te lage carnitinewaarde heeft, of de oorzaak gelegen is in een OCTN2-deficiëntie bij het kind en zo ja, of het kind een vorm van de ziekte heeft waarvoor behandeling noodzakelijk is. Jaarlijks gaat het gemiddeld om 13 verwezen kinderen. Als de carnitinebepaling in het ziekenhuis niet afwijkend blijkt, heeft het kind geen (ernstige) OCTN2-deficiëntie en kan het nog dezelfde dag uit de zorg ontslagen worden. Dat is het geval bij ongeveer de helft van de kinderen die naar het ziekenhuis verwezen worden (gemiddeld ongeveer 7 per jaar). Bij een te lage carnitinewaarde in het ziekenhuis volgt DNA-onderzoek. Daarbij wordt gekeken of het kind een genotype heeft





**Figuur 1** Protocol voor screening en diagnostiek bij verdenking op OCTN2-deficiëntie

waarvan bekend is dat het de ernstige dan wel een goedaardige vorm betreft. Bij kinderen voor wie dat geen uitsluitel geeft – dat wil zeggen dat het genotype niet eerder in de wetenschappelijke literatuur beschreven is – volgt een huidbiopt om de carnitinetransporteractiviteit in fibroblasten te onderzoeken. In de ODIN-studie onderging uiteindelijk 6% van de verwezen kinderen een huidbiopt (8 kinderen in 14 jaar tijd ofwel minder dan een kind per jaar dat een huidbiopt ondergaat); de overige kinderen stroomden dus eerder uit. Het diagnostiek- en behandelprotocol is erop gericht alleen die kinderen te behandelen voor wie dit gezondheidswinst oplevert.

In gevallen waarbij het kind op basis van diagnostisch onderzoek geen ernstige OCTN2-deficiëntie blijkt te hebben, wordt in de counseling door de kinderarts aandacht besteed aan de mogelijke verklaringen voor de afwijkende hielprikuitslag. Zo kunnen lage carnitinewaarden in het bloed van een pasgeborene bijvoorbeeld het gevolg zijn van een vegetarisch of veganistisch dieet van de moeder en kunnen carnitinewaarden tijdens de zwangerschap sowieso wat lager zijn dan normaal. Bij goedaardige vormen worden kinderen beschouwd als niet ziek en kan de kinderarts de ouders geruststellen. In de counseling wordt ook de mogelijke verklaring benoemd van een goedaardige OCTN2-deficiëntie bij de moeder. In overleg met de internisten hebben de metabole kinderartsen inmiddels besloten om moeders niet meer standaard te verwijzen naar de internist voor vervolgonderzoek (zie kader).



### Vervolgonderzoek naar OCTN2-deficiëntie bij moeders

Een verlaagde carnitinewaarde in hielprikbloed kan, naast OCTN2-deficiëntie bij het kind, ook andere oorzaken hebben. Een daarvan is OCTN2-deficiëntie bij de moeder. Daarom werden sinds 2007 moeders van een kind met een afwijkende hielprikuitslag standaard doorverwezen voor diagnostiek als het kind geen OCTN2-deficiëntie bleek te hebben. Uit de ODIN-studie blijkt dat in de periode 2007-2020 112 moeders werden doorverwezen voor DNA-onderzoek naar aanleiding van de hielprikscreening, waarvan 82 moeders deelnamen aan de studie. Daarvan werd bij 37 moeders (45%) de diagnose OCTN2-deficiëntie gesteld; 36 moeders hadden een bekend goedaardig genotype, en bij één moeder was sprake van een ernstig genotype. De moeder met het ernstige genotype had geen klachten die passen bij ernstige OCTN2-deficiëntie.

In het geval van een bewezen (goedaardige) OCTN2-deficiëntie bij de moeder werd uit voorzorg behandeling geadviseerd. Het behandelen van goedaardige vormen levert echter geen gezondheidswinst op (er zijn immers geen klachten), terwijl levenslange behandeling wel belastend is. Daarom schrijft het huidige protocol voor dat er geen nader onderzoek wordt verricht bij moeders van kinderen die na verwijzing geen OCTN2-deficiëntie blijken te hebben. Als de moeder zich desondanks grote zorgen maakt, kan alsnog diagnostisch onderzoek aangevraagd worden.

## 2.5 Behandeling

Behandeling is alleen nodig bij ernstige vormen van OCTN2-deficiëntie en bestaat uit carnitinesuppletie.<sup>7,10</sup> De behandeling is uiterst effectief, wat vooral blijkt uit het uitblijven van symptomen bij kinderen die worden gediagnosticeerd naar aanleiding van de hielprik. Het is daarbij belangrijk

dat zo vroeg mogelijk wordt gestart met behandeling, voordat er onomkeerbare orgaanschade optreedt.<sup>10</sup>

Carnitinesuppletie is relatief goedkoop: tussen de €4 en €10 per dag.

Patiënten moeten levenslang dagelijks het medicijn gebruiken.<sup>22</sup>

Als de behandeling wordt gestaakt, bestaat de kans op ernstige ziekteverschijnselen of overlijden.<sup>23</sup> Over het effect van de behandeling op langere termijn is weinig betrouwbaar onderzoek beschikbaar.<sup>9</sup>

Carnitinesuppletie kan bijwerkingen geven. Maagdarmklachten komen het vaakst – maar nog altijd zelden – voor. Zeer zelden voorkomende bijwerkingen zijn onder andere hoofdpijn, duizeligheid, een visachtige lichaamsgeur, hartkloppingen en een te hoge of te lage bloeddruk.

Een te hoge carnitinewaarde kan gepaard gaan met een te hoge concentratie trimethylamine-N-oxide in het plasma, wat op de lange termijn een risicofactor is voor atherosclerose.<sup>24</sup> Bijwerkingen kunnen meestal worden verminderd door het aanpassen van de dosis.





## 03 huidige screeningspraktijk

In de huidige hielprikscreening is OCTN2-deficiëntie formeel geen doelziekte, maar een nevenbevinding. Vrij carnitinewaarden in het bloed die kunnen duiden op OCTN2-deficiëntie kunnen door de manier van screenen wel standaard aan het licht komen. Het voortzetten van de huidige manier van screenen met OCTN2-deficiëntie als nevenbevinding vindt de commissie niet wenselijk. Er wordt in de praktijk gescreend op de ziekte zonder dat daar een beoordeling aan de hand van de criteria voor neonatale screening aan vooraf is gegaan. Als nevenbevinding is OCTN2-deficiëntie bovendien niet vertegenwoordigd in de kwaliteitsborgingsrapportages en optimalisatie- en evaluatietrajecten van de landelijke screening. In omliggende landen wordt wisselend gedacht over neonatale screening op OCTN2-deficiëntie.

### 3.1 OCTN2-deficiëntie als nevenbevinding

In de huidige hielprikscreening is OCTN2-deficiëntie formeel een nevenbevinding en geen doelziekte. De ziekte behoort niet tot de 27 ernstige, maar behandelbare aandoeningen die het hielprikpakket uitmaken. Bij de hielprikscreening wordt de hoeveelheid vrij carnitine (C0) in het bloed bepaald als kwaliteitsmarker voor de biomarkers (acylcarnitines) voor screening op bepaalde aandoeningen in het hielprikpakket: bij een te lage carnitinewaarde is de uitslag van de hielprik voor sommige doelziken mogelijk onbetrouwbaar, waardoor er kans is op een fout-negatieve

screeningsuitslag.<sup>4</sup> Pasgeborenen met een te lage carnitinewaarde ( $\leq 5 \mu\text{mol/l}$ ) worden uit voorzorg doorverwezen zodat kan worden uitgezocht of ze niet toch een van de doelziken hebben. Door recent onderzoek is gebleken dat er sinds 2007 (tot 2023) geen doelziken werden gemist door een te lage carnitinewaarde, maar dat de uitslag wel een aanwijzing kan zijn voor OCTN2-deficiëntie. Dat wil zeggen dat de oorspronkelijk aanname — namelijk, dat het bepalen van C0 nodig is voor het borgen van de kwaliteit van de overige acylcarnitines — tot zover niet onderbouwd kan worden met de data uit het Nederlandse hielprik-screeningsprogramma.

Door bij de screening standaard een lage carnitinewaarde te meten zonder dat dit noodzakelijk is voor de kwaliteit van het screeningsprogramma, wordt feitelijk wel gescreend op OCTN2-deficiëntie terwijl het formeel geen doelziekte is.

### **OCTN2-deficiëntie behouden als nevenbevinding is niet wenselijk**

Vanuit het perspectief van kinderen met OCTN2-deficiëntie en hun ouders maakt het niet uit of de screeningsuitslag formeel als doelziekte geldt of niet. In beide situaties komt de aandoening aan het licht en kan met behandeling ernstige ziektelast en zelfs overlijden worden voorkomen. Toch acht de commissie het voortzetten van de huidige screeningspraktijk, met OCTN2-deficiëntie als nevenbevinding, niet wenselijk. Een algemeen principe bij screening is dat de kans op bevindingen anders dan de



gezochte aandoening (doelziekte) geminimaliseerd moet worden. Door de C0-meting in stand te houden wordt in feit gericht gezocht naar OCTN2-deficiëntie. Als er dan toch aanleiding is om met de hielprik te zoeken naar OCTN2-deficiëntie, dan zal eerst formeel beoordeeld moeten worden of deze screening voldoet aan de criteria voor verantwoorde screening. Alleen als de voordelen voldoende opwegen tegen de nadelen zou de bevolking op de aandoening gescreend mogen worden. Daarnaast gaan er verplichtingen uit van screening. Voor doelziekten uit het hielprik-programma worden kwaliteitscontroles uitgebreid meegenomen in de cyclus van monitoring en evaluatie ten behoeve van de kwaliteitsborging. De kwaliteitscontroles voor C0 worden, omdat het een nevenbevinding is, niet standaard meegenomen in de monitoring en evaluatie van het programma. Monitoring en evaluatie is nodig om de screening te optimaliseren en voor het beperken van het aantal fout-positieve uitslagen. Dit zijn afwijkende uitslagen terwijl bij verdere diagnostiek blijkt dat er geen sprake is van de gezochte aandoening. Daar wordt nu niet aan voldaan. Het aantal fout-positieve uitslagen voor OCTN2-deficiëntie is nu relatief hoog, zonder dat daar vanuit het referentielaboratorium NHS actie op ondernomen kan worden.

### 3.2 Aantal verwijzingen

In de jaarlijkse monitor van de hielprik-screening wordt bijgehouden hoeveel pasgeborenen dat jaar verwezen werden met verdenking OCTN2-deficiëntie. Voor de jaren 2007-2020 werden jaarlijks ongeveer

176.000 pasgeborenen gescreend, waarvan gemiddeld 61 kinderen een niet-conclusieve hielprikuitslag voor OCTN2-deficiëntie kregen (0,03%). Dat wil zeggen dat overige aandoeningen waarbij de screening is gebaseerd op acylcarnitines niet-classificeerbaar zijn. Van de 61 kinderen werden gemiddeld 13 kinderen (21%) per jaar verwezen vanwege een tweede niet-conclusieve tweede hielprik. Van deze kinderen krijgen gemiddeld één tot twee kinderen per jaar de diagnose OCTN2-deficiëntie.<sup>12-21</sup>

### 3.3 Screening in het buitenland

In andere landen is het beleid rondom screening op OCTN2-deficiëntie wisselend. Sommige landen hebben OCTN2-deficiëntie als doelziekte toegevoegd aan hun neonatale screeningsprogramma.<sup>25</sup> Dit geldt in Europa voor de Scandinavische landen, vooral vanwege de hogere prevalentie (1 op de 300 geboortes) van OCTN2-deficiëntie op de Faeröer-eilanden door een *founder*-mutatie. Dat is een genetische variant die vaker voorkomt in een (voorheen) geografisch of cultureel geïsoleerde populatie. Denemarken, waaronder de Faeröer-eilanden vallen, heeft OCTN2-deficiëntie al in 2009 toegevoegd aan de hielprik na een pilot-onderzoek dat vanaf 2002 liep.<sup>26</sup> Zweden en Noorwegen volgden respectievelijk in 2010 en 2012 na de introductie van tandem massaspectrometrie (MS/MS).<sup>27,28</sup> Ook België, Oostenrijk en Polen screenen sinds 2007 op OCTN2-deficiëntie als doelziekte.<sup>25,29</sup>





In Duitsland liep er tussen 1998 en 2001 een pilotstudie naar het toevoegen van OCTN2-deficiëntie aan het neonatale screeningsprogramma.<sup>25</sup> Een recente Duitse studie concludeert dat OCTN2-deficiëntie niet geschikt is om toe te voegen aan het programma.<sup>30</sup>

De gebruikte test zou bij vroege afname in hoge mate worden beïnvloed door de carnitine waarde van de moeder en een lage positief voorspellende waarde hebben. Daarnaast constateren de onderzoekers dat de aandoening in Duitsland zeer weinig voorkomt (ongeveer 1 op de 100.000 geboortes), terwijl de screening een aanzienlijk aantal asymptomatische moeders opspoorde. De conclusie van de onderzoekers was dan ook dat zolang er geen test is die ernstige OCTN2-deficiëntie goed kan onderscheiden van goedaardige vormen, de ziekte niet zou moeten worden toegevoegd.<sup>30</sup>

In 2006 heeft Nieuw-Zeeland OCTN2-deficiëntie toegevoegd aan haar neonatale screeningsprogramma, echter in 2017 is het uit het programma verwijderd. Redenen voor staken van de screening waren de zeer lage geboorteprevalentie (1 op de 300.000 geboortes; 2 patiënten in 10 jaar) en opsporing van relatief veel kinderen met de goedaardige vorm en asymptomatische moeders.<sup>24</sup>

De commissie wijst erop dat de screeningspraktijk en het diagnostisch traject van Duitsland en Nieuw-Zeeland afwijken van de situatie in Nederland. In Nederland wordt fibroblastenonderzoek standaard verricht

wanneer genotypering geen uitsluitend biedt. Hiermee kunnen goedaardige vormen van OCTN2-deficiëntie onderscheiden worden van de ernstige vorm. Daardoor worden in Nederland alleen kinderen behandeld voor wie dat gezondheidswinst oplevert. Bovendien kan het diagnostisch traject in Nederland relatief snel doorlopen worden zodat kinderen en ouders daarmee zo min mogelijk belast worden. Ook worden moeders in Nederland inmiddels niet meer standaard onderzocht op OCTN2-deficiëntie als het kind de aandoening niet blijkt te hebben.



## 04 toetsing beoordelingscriteria

Het opnemen van OCTN2-deficiëntie in de hielprikscreening zal waarschijnlijk eens in de drie tot vier jaar ernstige ziekte of overlijden van een kind voorkomen. Die gezondheidswinst vindt de commissie aanzienlijk. Daartegenover staat dat de hielprik relatief veel kinderen opspoorde die geen ernstige OCTN2-deficiëntie hebben. Deze kinderen hebben achteraf gezien onnodige diagnostiek ondergaan. Per jaar gaat het waarschijnlijk om 12 tot 13 kinderen van de gemiddeld 13 kinderen die jaarlijks verwezen worden. Volgens de commissie weegt dit nadeel echter niet op tegen de te behalen gezondheidswinst.

### 4.1 Beoordeling als doelziekte

In hoofdstuk 3 heeft de commissie uitgelegd waarom zij de opsporing van OCTN2-deficiëntie als nevenbevinding bij hielprikscreening niet meer wenselijk acht. Formele beoordeling aan de hand van de criteria voor verantwoorde screening kent dan slechts twee mogelijke uitkomsten: OCTN2-deficiëntie wordt opgenomen als doelziekte in het screeningsprogramma of opsporing van de ziekte verdwijnt in zijn geheel, ook als nevenbevinding. Het doel van dit advies is om te beoordelen in welk scenario de verhouding tussen voor- en nadelen het gunstigst is.

Volgens de commissie zou de beoordeling van neonatale screening zich uitsluitend moeten richten op ernstige OCTN2-deficiëntie bij het kind.

Kinderen met goedaardige vormen van de aandoening ontwikkelen geen of nauwelijks klachten en hebben geen voordeel van neonatale screening. De commissie definieert ernstige OCTN2-deficiëntie als een carnitine-transporteractiviteit van <15% in fibroblasten op basis van een bekend genotype dan wel op basis van een meting in fibroblasten. Het opsporen van OCTN2-deficiëntie bij de moeder valt volgens de commissie buiten de doelstelling van de hielprikscreening.

De commissie heeft neonatale screening op OCTN2-deficiëntie getoetst aan de hand van de criteria uit het advies *Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen*,<sup>2</sup> zie kader.



**Beoordelingscriteria voor opname in hielprikscreening**

Bij advisering over hielprikscreening hanteert de Gezondheidsraad de beoordelingscriteria die zijn beschreven in het advies *Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen*.<sup>2</sup>

- Screening moet aanmerkelijke gezondheidswinst voor de gescreende met de (doel)ziekte opleveren.
- De ziekte waarop gescreend wordt moet een ernstig gezondheidsprobleem betreffen.
- Het natuurlijk beloop van de ziekte moet bekend zijn.
- Er moet een screeningstest van goede kwaliteit beschikbaar zijn.
- De behandeling en begeleiding na een afwijkende uitslag moeten toegankelijk en van goede kwaliteit zijn.
- Neonatale screening moet de beste of de enige methode zijn om de ervaren gezondheidsproblemen te beperken.
- Het programma moet garanties bieden voor geïnformeerde keuze en de privacy en autonomie van het individu respecteren.
- De kosten van opsporing, diagnostiek en behandeling moeten in een acceptabele verhouding staan tot de kosten van de gezondheidszorg als geheel (doelmatigheid).

**4.2 Gezondheidswinst**

OCTN2-deficiëntie is niet per definitie een ernstige ziekte. Sommige vormen van de deficiëntie geven geen tot weinig klachten, terwijl andere kunnen leiden tot ernstige hart- en leverproblemen met kans op plotseling overlijden. Slechts een deel van de kinderen met OCTN2-deficiëntie heeft de ernstige vorm van de aandoening. Er zijn onvoldoende gegevens om

betrouwbaar aan te kunnen geven hoe groot het aandeel van ernstige OCTN2-deficiëntie precies is. De commissie schat in dat gemiddeld eens in de drie tot vier jaar een kind met ernstige OCTN2-deficiëntie wordt geboren. Die inschatting baseert de commissie op de resultaten van de ODIN-studie: in 14 jaar tijd spoorde de screening tenminste drie kinderen met de ernstige vorm van OCTN2-deficiëntie op. Dat zouden er in werkelijkheid iets meer kunnen zijn omdat de studiepopulatie slechts 70% van alle gescreende pasgeborenen betrof. Ook waren er tegen het einde van de studie nog acht kinderen die nog geen definitieve diagnose hadden gekregen. Als de commissie uitgaat van vier of vijf geboortes van kinderen met ernstige OCTN2-deficiëntie in 14 jaar, vertaalt dat zich naar aanmerkelijke gezondheidswinst voor een kind elke drie tot vier jaar.

Voor kinderen met ernstige OCTN2-deficiëntie levert screening aanmerkelijke gezondheidswinst op. In de situatie zonder screening zouden deze kinderen in de eerste levensjaren ernstige gezondheidsproblemen ontwikkelen die na het starten van behandeling kunnen blijven bestaan of terugkeren. Het gaat daarbij om ernstige hartproblemen met kans op acute hartdood. Kinderen die zich presenteren met comaverschijnselen lopen het risico op leerproblemen later in het leven.<sup>11</sup> Dankzij screening kunnen ze voor aanvang van de eerste symptomen behandeld worden met orale carnitinesuppletie.<sup>7,10</sup> Deze niet-invasieve behandeling voorkomt het ontstaan van ziekteverschijnselen volledig. Het is belangrijk dat zo vroeg mogelijk wordt gestart met behandeling,



voordat er onomkeerbare orgaanschade optreedt.<sup>10</sup> Omdat de omvang van de gezondheidswinst per aangedaan kind zo hoog is, is het minder relevant dat de aandoening zo weinig voorkomt.

### 4.3 Testeigenschappen

Een screeningstest moet betrouwbaar en van goede kwaliteit zijn.

Testeigenschappen die daar iets over zeggen zijn de sensitiviteit, de specificiteit, positief voorspellende waarde en de negatief voorspellende waarde, zie tabel 1. Die percentages zijn bij voorkeur zo hoog mogelijk.

**Tabel 1** Beschrijving van testeigenschappen

Testeigenschap	Berekening	Definitie
Sensitiviteit	$TP/(TP+FN)$	Percentage kinderen met de ziekte dat een afwijkende testuitslag heeft
Specificiteit	$TN/(TN+FP)$	Percentage kinderen zonder de ziekte dat een niet-afwijkende testuitslag heeft
Positief voorspellende waarde (PVW)	$TP/(TP+FP)$	Percentage kinderen met een afwijkende testuitslag dat daadwerkelijk de ziekte heeft
Negatief voorspellende waarde (NVW)	$TN/(TN+FN)$	Percentage kinderen met een niet-afwijkende testuitslag dat de ziekte uiteindelijk inderdaad niet heeft

TP = terecht-positieve uitslag; TN = terecht-negatieve uitslag; FP = fout-positieve uitslag; FN = fout-negatieve uitslag

Strikt genomen is de concentratie vrij carnitine (C0) zoals nu bepaald in de hielprik geen screeningstest, maar een kwaliteitsmarker die gebruikt wordt om de betrouwbaarheid van de screeningsuitslag van andere doelziekten te waarborgen. In de praktijk wordt die marker nu ingezet als test voor OCTN2-deficiëntie. Doordat het bepalen van de carnitinewaarde

geen screeningstest is, heeft er geen optimalisatie van de test-karakteristieken plaatsgevonden. Die zullen naar verwachting verbeteren als OCTN2-deficiëntie aan de screening wordt toegevoegd als doelziekte en de test wel wordt geoptimaliseerd. Mogelijkheden voor verbetering worden in paragraaf 4.3.1 beschreven.

De commissie merkt op dat zij hiermee een niet-geoptimaliseerde test beoordeelt. De afkapwaarde die momenteel gehanteerd wordt is  $\leq 5 \mu\text{mol/l}$ . Die afkapwaarde is volgens het referentielaboratorium NHS de minimale afkapwaarde om geen ernstige ziektegevallen te missen. Uit de Nederlandse screeningspraktijk is gebleken dat ernstige OCTN2-deficiëntie gepaard kan gaan met carnitinewaardes van net onder  $5 \mu\text{mol/L}$ . De mogelijke reden dat andere landen (soms) lagere afkapwaardes hanteren is dat ze in hun screening ook andere screeningsparameters meenemen. Op basis van gegevens uit de Nederlandse cohortstudie van Crefcoeur et al. heeft de commissie berekend dat de sensitiviteit, specificiteit en de negatief voorspellende waarde van de test zoals die nu wordt gebruikt nagenoeg 100% is.<sup>11</sup> Deze percentages zijn gebaseerd op het grote aantal terecht-negatieven in verhouding tot het aantal fout-positieven en de nul gerapporteerde fout-negatieve uitslagen, ofwel er zijn geen kinderen gevonden met een niet-afwijkende hielprik die later alsnog OCTN2-deficiëntie bleken te hebben. Kanttekening is dat de commissie fout-negatieve uitslagen niet volledig kan uitsluiten. Het is mogelijk dat de hielprik kinderen met ernstige OCTN2-deficiëntie in



bepaalde uitzonderlijke situaties heeft gemist. Er kunnen bijvoorbeeld kinderen aan OCTN2-deficiëntie zijn overleden waarvan niet bekend was dat ze de aandoening hadden, mogelijk zelfs met een niet-afwijkende hielprikuitslag. In het geval van plotselinge dood wordt namelijk niet standaard onderzoek verricht naar OCTN2-deficiëntie als doodsoorzaak.

De positief voorspellende waarde van de huidige manier van opsporen van OCTN2-deficiëntie is laag, namelijk niet hoger dan 5%<sup>21,31,32</sup> voor de eerste hielprik, en 14% wanneer een tweede hielprik wordt meegenomen.<sup>11</sup> Dat wil zeggen dat ruim 86% van de kinderen met een tweede niet-conclusieve hielprik voor OCTN2-deficiëntie, geen OCTN2-deficiëntie heeft (noch ernstig noch goedaardig). Van de gemiddeld 13 kinderen die jaarlijks verwezen worden op basis van een tweede niet-conclusieve hielprik zullen er ongeveer 11 geen OCTN2-deficiëntie hebben.

Als de doelziekte uitsluitend de ernstige vorm betreft, zoals de commissie voorstelt, heeft dat gevolgen voor de classificatie van fout-positieve uitslagen. Alle kinderen met een afwijkende hielprikuitslag voor OCTN2-deficiëntie maar zonder de ernstige vorm van de ziekte gelden in dat geval formeel gezien als fout-positieve uitslag. De positief voorspellende waarde van de tweede hielprik is dan met de huidige test slechts 2%. Van de gemiddeld 13 kinderen die jaarlijks verwezen worden zal ten minste 0,3 kinderen ernstige OCTN2-deficiëntie hebben. Die conclusie baseert de commissie op de drie kinderen met bevestigde ernstige

OCTN2-deficiëntie in de ODIN-studie. Als alle kinderen met een onbekende variant daarbij zouden worden opgeteld – en ze allemaal op basis van het huidbiopt alsnog de ernstige vorm blijken te hebben – zou de positief voorspellende waarde op maximaal 8% komen te liggen (ongeveer 1 kind op de 13 verwijzingen per jaar).

De commissie concludeert dat ze de lage positief voorspellende waarde van de huidige manier van opsporen acceptabel vindt gezien de hoge gezondheidswinst die daar tegenover staat en de kansen die er liggen voor optimalisatie van deze methode als volwaardige screeningstest. De commissie merkt daarbij op dat er al verschillende onderzoeksvoorstellen zijn voor het verbeteren van de nut-risicoverhouding van de screening.

#### **4.3.1 Verbetermogelijkheden nut-risicoverhouding**

De commissie stelt dat er in het veld al op verschillende manieren is nagedacht over het verbeteren van de nut-risicoverhouding van neonatale screening op OCTN2-deficiëntie. Vanuit het referentielaboratorium NHS zijn in samenwerking met de Adviescommissie Metabole Ziekten (deskundigen uit het veld die het RIVM adviseren over hielprikscreening op metabole aandoeningen) verschillende onderzoeksrichtingen voorgesteld om ervoor te zorgen dat zo min mogelijk kinderen verwezen worden als ze de (doel)ziekte niet hebben. Daarnaast richt de diagnostiek zich op een zo snel mogelijke schifting tussen kinderen met en zonder



een ernstige vorm van OCTN2-deficiëntie. Op dit moment kan met het meten van vrij carnitine nog geen onderscheid gemaakt worden tussen de goedaardige en ernstige vorm van OCTN2-deficiëntie. Op de korte termijn zijn twee optimalisaties van de screeningstest mogelijk om dit onderscheid wel te kunnen maken. Een mogelijkheid om de positief voorspellende waarde te verbeteren is genotypering van het gedroogde hielprikbloed. Met dergelijk DNA-onderzoek zou het mogelijk kunnen zijn om al in de screening onderscheid te maken tussen de verschillende vormen van OCTN2-deficiëntie. Kinderen zonder OCTN2-deficiëntie of met goedaardige vormen zouden dan niet meer verwezen hoeven worden. Verder zou op de korte termijn gekeken kunnen worden naar het gebruik van (ratio's van) aanvullende markers, zoals de acylcarnitines C5 en C8. In andere landen worden dergelijke aanvullende markers al gebruikt als onderdeel van het screeningsalgoritme.<sup>25</sup>

Op de langere termijn zijn er twee andere voorstellen vanuit het referentielaboratorium NHS om de screeningstest verder te optimaliseren. Die betreffen onderzoekstrajecten. Ten eerste zou het gebruik van bekende covariaten als aanvulling op vrij carnitine in hielprikbloed tot een verbetering van het screeningsalgoritme kunnen leiden. Een covariaat is een variabele die invloed heeft op de testuitslag maar die niets te maken heeft met de doelziekte. Door die covariaten te koppelen aan de testuitslag kan meer of minder aannemelijk worden gemaakt dat de testuitslag het resultaat is van OCTN2-deficiëntie bij het kind. Het gaat dan om het

toevoegen van andere mogelijke oorzaken van een lage carnitine waarde, zoals geslacht, zwangerschapsduur, tijd van afname van de hielprik en geboortegewicht. Daarmee zouden kinderen die geen OCTN2-deficiëntie hebben geïdentificeerd kunnen worden zodat ze niet naar de kinderarts verwezen hoeven te worden. De toegevoegde waarde van het gebruik van covariaten is nog niet bewezen en zou nader onderzocht moeten worden in een wetenschappelijke studie.

Een tweede onderzoeksvoorstel voor verdere optimalisatie bestaat uit het mogelijke gebruik van urinebepalingen als aanvulling op de hielprik-screening. Patiënten met OCTN2-deficiëntie hebben een verhoogde uitscheiding van carnitine door de nieren. De carnitine waarde in hun urine is daarmee relatief hoog. Aanvullende bepaling van de carnitine waarde in de gedroogde urinevlek zou de positief voorspellende waarde van neonatale screening kunnen verbeteren. Een verhoogde ratio tussen de carnitine waarde urine/plasma (>4%) maakt OCTN2-deficiëntie bij het kind aannemelijker.<sup>33</sup> Uit de ODIN-studie is gebleken dat met het bepalen van deze carnitineratio – weliswaar in het ziekenhuis en niet in het screeningslaboratorium – de diagnose OCTN2-deficiëntie snel kan worden uitgesloten.<sup>33</sup> Hoe deze ratiobepaling in de Nederlandse screeningspraktijk zou kunnen worden geïmplementeerd is nog onduidelijk. Dit wordt tot op heden nog niet gedaan.<sup>34</sup> Voor zover de commissie bekend zijn er geen landen die urinebepalingen meenemen bij de screening op OCTN2-deficiëntie. Er zijn wel landen(regio's) die voor





andere doelziekten urinebepalingen betrekken in hun neonatale screeningsprogramma, zoals delen van Spanje (Galicië) en Canada (Quebec).<sup>34,35</sup> Het verzamelen van urinemonsters van pasgeborenen zal de hielprikscreening in Nederland aanzienlijk complexer en kostbaarder maken.

#### 4.4 Screening als beste of enige methode

Volgens het beoordelingskader moet neonatale screening de beste of de enige methode zijn om de ervaren gezondheidsproblemen te beperken. De commissie constateert dat neonatale screening voor kinderen met ernstige OCTN2-deficiëntie de meest effectieve manier is om ernstige gezondheidsschade te voorkomen. Twee van de in veertien jaar opgespoorde kinderen met de ernstige vorm hadden geen symptomen ten tijde van de screeningsuitslag.<sup>11</sup> Een van de drie kinderen had al verschijnselen bij de geboorte, maar ook in dat geval versnelde hielprikscreening de tijd tot diagnose aanzienlijk, waarmee ernstige gezondheidsschade voorkomen kon worden. Diagnose en behandeling op basis van klinische verschijnselen slaagt er onvoldoende in om ernstige gezondheidsproblemen later in het leven te voorkomen.

#### 4.5 Geïnformeerde keuze en privacy

Het faciliteren van geïnformeerde keuze en privacy is de verantwoordelijkheid van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM. Bij het toevoegen van een aandoening aan het huidige screeningsprogramma ligt

de verantwoordelijkheid voor adequate informatievoorziening aan (potentiële) deelnemers en waarborgen van privacy van de deelnemers ook bij het RIVM. Omdat screening op OCTN2-deficiëntie onder de doelstelling valt van het gehele hielprikscreeningsprogramma – aanmerkelijke gezondheidswinst voor het kind – kan ervan uitgegaan worden dat de garanties die het programma momenteel biedt de autonomie van deelnemers voldoende beschermt.

#### 4.6 Doelmatigheid

De kosten van screening, diagnostiek en behandeling moeten in acceptabele verhouding staan tot de kosten van de gezondheidszorg als geheel. Daarvoor wordt meestal gekeken naar de verhouding tussen de ingezette middelen en de opbrengst die met die ingezette middelen wordt behaald. Dit criterium wordt ook wel onder de term doelmatigheid gevat. De beoordeling van de doelmatigheid is bij de ziekten die in aanmerking komen voor opname in de neonatale screening niet eenvoudig, onder andere door de lage prevalentie van ziekten en de daardoor beperkte voorhanden zijnde data. Ook is voorafgaand aan implementatie niet precies in te schatten hoeveel de screening extra zal gaan kosten. Desondanks acht de Gezondheidsraad de gezondheidswinst van neonatale screening in sommige gevallen zo groot ten opzichte van de screeningskosten, dat een formele berekening van de screeningskosten achterwege kan blijven.<sup>2</sup> Volgens de commissie geldt dit ook voor de screening op ernstige OCTN2-deficiëntie. De commissie stelt dat vroege opsporing en





behandeling van ernstige OCTN2-deficiëntie veel gezonde levensjaren oplevert; voor elk kind dat zonder screening zou komen te overlijden worden er ongeveer 82 levensjaren met de screening gewonnen, waarvan tussen 57 en 70 jaren in goede gezondheid.<sup>36,37</sup> De gezondheidswinst is daarmee zo groot ten opzichte van de geschatte screeningskosten (zie kader), dat de commissie de screening als hoogstwaarschijnlijk doelmatig beoordeelt.

#### 4.7 Conclusie

De commissie ziet voldoende reden om screening op OCTN2-deficiëntie op te nemen als doelziekte (zie tabel 2). In een periode van veertien jaar screening werden tenminste drie kinderen met een ernstige OCTN2-deficiëntie opgespoord. Als de ernstige vorm van OCTN2-deficiëntie wordt opgenomen in het programma, zal dit gemiddeld eens in de drie tot vier jaar ernstige ziekte of overlijden van een kind voorkomen. Omdat behandeling de gezondheidsschade door OCTN2-deficiëntie volledig voorkomt, is de gezondheid van deze kinderen niet wezenlijk anders dan die van kinderen zonder de ziekte.

Daartegenover staat het nadeel van het relatief hoge aantal fout-positieve uitslagen (12 tot 13 fout-positieven per 13 verwezen kinderen per jaar), enerzijds door de relatief lage accuratesse van de huidige manier van opsporen en anderzijds doordat de test geen onderscheid maakt tussen

#### Baten en kosten van neonatale screening op OCTN2-deficiëntie

##### Gezondheidswinst

Eens in de drie tot vier jaar worden met de screening 82 levensjaren gewonnen, waarvan tussen 57 en 70 jaren in goede gezondheid.

##### Screeningskosten

De infrastructuur voor de hielprikscreening bestaat al. Relevant voor de doelmatigheid zijn dus alleen de extra screeningkosten, inclusief de daaruit voortvloeiende kosten voor de zorg, per jaar. Structurele screeningskosten betreffen de kosten van jaarlijkse kwaliteitsborging, kosten voor optimalisatie-onderzoek en organisatiekosten (waaronder bijvoorbeeld IT). Die worden geraamd op ongeveer €100.000 per jaar. Als uitgegaan wordt van tienjaars-evaluatie komt daar mogelijk €100.000 per jaar bij aan structurele screeningskosten. Daarnaast zijn er de eenmalige implementatiekosten.

Kosten die voortvloeien uit de zorg zijn de kosten van diagnostiek en behandeling van kinderen met ernstige OCTN2-deficiëntie. Jaarlijks worden gemiddeld 13 kinderen verwezen voor diagnostiek naar OCTN2-deficiëntie in het ziekenhuis. Ongeveer de helft van de kinderen krijgt alleen een carnitinebepaling in het bloed waarna ze nog dezelfde dag naar huis kunnen. Ongeveer 7 kinderen ondergaan per jaar metabool en DNA-onderzoek naar ernstige OCTN2-deficiëntie. De kosten daarvan per kind zijn ongeveer €600. Slechts eens in de paar jaar zal een kind de diagnose ernstige OCTN2-deficiëntie krijgen en levenslang behandeld moeten worden met carnitinesupplementen. De kosten daarvan zijn relatief laag (tussen €4 en €10 per dag).



ernstige en goedaardige vormen. Van de kinderen met een tweede niet-conclusieve hielprik heeft 85% geen enkele vorm van OCTN2-deficiëntie. Van diezelfde groep heeft nog eens 6% een goedaardige vorm van de aandoening. De commissie vindt de lage positief voorspellende waarde van de screening echter acceptabel vanwege de hoge gezondheidswinst en de kansen die er liggen voor optimalisatie van de huidige methode als screeningstest. Bovendien filtert het efficiënte diagnostische traject die kinderen eruit die met zekerheid geen behandeling hoeven.<sup>a</sup> Daarmee wordt het risico op onnodige behandeling van kinderen die geen ernstige OCTN2-deficiëntie hebben zoveel mogelijk verkleind. Dit vormt een belangrijk verschil met het beleid in omliggende landen. Een belangrijk bezwaar in bijvoorbeeld Duitsland en Nieuw-Zeeland was dat de screening geen onderscheid maakt tussen ernstige en goedaardige vormen van OCTN2-deficiëntie, waarbij het risico op overbehandeling bestaat. De ODIN-studie heeft er in Nederland toe geleid dat het diagnostisch traject zodanig is aangepast dat de commissie vindt dat dit bezwaar ondervangen wordt. De commissie meent dat Nederland daarin redelijk uniek is; voor landen die groter in omvang zijn is een dergelijk uniform en gecentraliseerd beleid mogelijk moeilijker te realiseren. Ook worden moeders in Nederland niet meer standaard

<sup>a</sup> De ODIN-studie rapporteerde een moeder met een ernstig genotype zonder klachten die passen bij ernstige OCTN2-deficiëntie. Waarschijnlijk hebben er zich in het leven van die persoon (nog) geen situaties van metabole ontregeling voorgedaan (infecties, ziekenhuisopname, voedingspatroon, etc.) die de klachten in gang hebben gezet. Toch verwacht de commissie dat bekende pathogene genotypen en genotypen die gepaard gaan met een lage activiteit in fibroblasten in het algemeen sterk voorspellend zijn voor een ernstig beloop op de kinderleeftijd.

onderzocht op OCTN2-deficiëntie als het kind de aandoening niet blijkt te hebben. Dat betreft een klinische afweging waarbij de voordelen van doorverwijzing voor aanvullend onderzoek niet opwegen tegen de nadelen. In andere landen worden moeders wel doorverwezen en/of behandeld, wat daar gezien wordt als een aanzienlijk nadeel van de screening.

Tot slot heeft de commissie zich gebogen over de doelmatigheid van opname van OCTN2-deficiëntie als doelziekte. De geschatte extra kosten van de screening (inclusief de daaruit voortvloeiende kosten voor de zorg) acht de commissie proportioneel: elke paar jaar voorkomt screening ernstige ziekte of overlijden van een kind. Dat is in lijn met wat aanvaardbaar wordt geacht voor hielprikscreening in het algemeen. Het hielprikpakket bevat meerdere aandoeningen met een lage geboorteprevalentie. Bijvoorbeeld, de geboorteprevalentie van tyrosinemie type 1 (TYR-1) is ongeveer 1 op de 250.000 geboortes en die van carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 1 (CPT1) zelfs ongeveer 1 op de 900.000 geboortes.<sup>38-40</sup> Dat betekent dat er elke 5 jaar gemiddeld één kind met CPT1 geboren wordt.

Om te bezien of de voordelen van screening daadwerkelijk opwegen tegen de nadelen acht de commissie een gedegen evaluatie na tien jaar nodig, zoals de Gezondheidsraad eerder adviseerde om voor alle nieuwe hielprikaandoeningen te doen.<sup>41</sup>



**Tabel 2** Beoordeling van OCTN2-deficiëntie aan de criteria voor neonatale screening

criterium	Beoordeling
Aanmerkelijke gezondheidswinst	Ja, in 14 jaar tijd werd ernstige ziekte en/of overlijden van tenminste drie kinderen voorkomen.
Ernstig gezondheidsprobleem	Ja, maar alleen als op de ernstige vorm wordt gescreend. Die leidt tot ernstige hart- of leverproblemen met kans op plotseling overlijden.
Natuurlijk beloop bekend	Ja. Van nog niet eerder beschreven genotypen is het natuurlijk beloop strikt genomen niet waargenomen, maar dit kan wel aannemelijk gemaakt worden aan de hand van de uitkomsten van fibroblastenonderzoek.
Goede screeningstest	Als de huidige kwaliteitsparameter gebruikt wordt als screeningstest voor ernstige OCTN2-deficiëntie is de positief voorspellende waarde van de eerste, maar ook de tweede hielprik laag (2%). Het is aannemelijk dat dit percentage verhoogd kan worden met optimalisatie van de test.
Behandeling en begeleiding na afwijkende screeningsuitslag	Ja, in het diagnostiek- en behandeltraject wordt – achteraf gezien onnodige – diagnostiek en behandeling van kinderen die geen ernstige OCTN2-deficiëntie hebben beperkt.
Screening beste en enige methode	Ja.
Geïnformeerde keuze en privacy	Ja.
Doelmatigheid	Ja, gezien het grote aantal gewonnen levensjaren van goede kwaliteit per kind zijn de kosten van screening, diagnostiek en behandeling proportioneel te noemen.

### Diagnostiek naar OCTN2-deficiëntie bij moeders

Bij de beoordeling van bevolkingsonderzoek hoort een uitspraak over verantwoorde omgang met nevenbevindingen. Algemene principes zijn dat bij de testkeuze gekozen moet worden voor de test met de minste nevenbevindingen, en dat als er kans op nevenbevindingen is, alleen die nevenbevindingen worden teruggekoppeld waarbij de voordelen daarvan opwegen tegen de nadelen. In het geval van OCTN2-deficiëntie kan een

afwijkende uitslag, als het kind de doelziekte niet heeft, soms wijzen op een aandoening bij de moeder. Dat is bijvoorbeeld ook het geval bij de hielprikscreening op methylmalonacidemie en 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase-deficiëntie (3-MCC).<sup>41</sup> Als het kind geen MMA blijkt te hebben, kan er sprake zijn van vitamine B12-deficiëntie bij de moeder. De screening op 3-MCC bij pasgeborenen kan leiden tot de diagnose (asymptomatische) 3-MCC bij moeders. Hoewel dergelijke uitkomsten van diagnostiek maternale nevenbevindingen worden genoemd, gaat het strikt genomen niet om screeningsbevindingen die losstaan van de doelziekte. Het gaat om bevindingen bij screening waar, pas achteraf gezien, een andere verklaring voor geldt dan de doelziekte. Daarom kan er op voorhand niet bepaald worden of de afwijkende hielprikuitslag wel of niet teruggekoppeld moet worden. Bij ‘echte’ nevenbevindingen is die keuze er wel. Diagnosen bij moeders die het resultaat zijn van hielprikscreening bij het kind is een relatief nieuw fenomeen vanwege recente uitbreidingen van de hielprikscreening. Het denken daarover is nog niet uitgekristalliseerd. Soms worden maternale diagnosen als inherent nadeel van de hielprikscreening beschouwd dat zelfs tegen neonatale screening op een ziekte zou kunnen pleiten. De commissie constateert dat er ook een andere redelijke zienswijze bestaat, namelijk dat het klinisch vervolgen van moeders na afronding van het diagnostisch traject bij het kind ligt op het deskundigheidsterrein van de specialisten uit het veld. De ODIN-studie heeft specifiek gekeken naar nut en noodzaak van het vervolgen van moeders met mogelijke OCTN2-deficiëntie.



De Adviescommissie Metabole Ziekten en de Programmacommissie Neonatale Hielprikscreening (die bestaan uit deskundigen uit het veld) hebben op basis van de ODIN-onderzoekresultaten het RIVM al eerder geadviseerd te stoppen met de verwijzing van moeders. Daarmee is het nadeel van maternale diagnoses na screening op OCTN2-deficiëntie in feite al geëlimineerd. De commissie ziet geen reden om van dit advies af te wijken.



## 05 advies

De commissie adviseert om ernstige OCTN2-deficiëntie op te nemen als doelziekte in de neonatale hielprikscreening. Dit zal gemiddeld eens in de drie tot vier jaar ernstige ziekte of overlijden van een kind voorkomen. Dat voordeel weegt op tegen het nadeel van het relatief hoge aantal fout-positieve uitslagen. Door het efficiënte diagnostische traject wordt het risico op onnodige behandeling van kinderen met een fout-positieve uitslag zoveel mogelijk verkleind. Bovendien verwacht de commissie dat het aantal fout-positieve uitslagen zal verminderen als ernstige OCTN2-deficiëntie wordt opgenomen als doelziekte, omdat dan monitoring, periodieke landelijke evaluatie en optimalisatie van de screeningstest zal plaatsvinden. Het alternatief is dat de carnitinebepaling uit de screening verdwijnt omdat er tot zover geen bewijs is dat die essentieel is voor de borging van de kwaliteit van een aantal van de markers die in het screeningsprogramma gebruikt worden. Dan is OCTN2-deficiëntie ook geen nevenbevinding meer. In dat scenario zullen kinderen met ernstige OCTN2-deficiëntie die nu met de screening worden opgespoord en levensreddend worden behandeld, komen te overlijden.

### **Toekomst: prioritering binnen het hielprikpakket**

Ondanks het advies van de commissie om ernstige OCTN2-deficiëntie op te nemen in de hielprikscreening, plaatst zij hierbij een belangrijke kanttekening. De adviesvraag betrof een beoordeling van screening op

één aandoening. In die geïsoleerde beoordeling, op basis van de criteria voor verantwoorde screening, kwam de commissie uit op een positief advies. Maar, vindt de commissie, de bredere context van het hele hielprikpakket doet er wel toe. Aan de uitvoeringskant loopt het programma voor de neonatale hielprikscreening inmiddels tegen zijn grenzen aan wat betreft de uitbreiding: uitvoering, monitoring en evaluatie van een groot aantal aandoeningen is complex en kostbaar.

Naast OCTN2-deficiëntie bestaan er nog veel meer (soms minder zeldzame) aandoeningen die in aanmerking zouden kunnen komen voor neonatale screening. Eerder adviseerde Gezondheidsraad al om individuele aandoeningen in het hielprikpakket periodiek te evalueren. Doel daarvan is om met gegevens te kunnen onderbouwen dat de beoogde voordelen daadwerkelijk bereikt worden, en dat de nadelen naar verhouding gering zijn. Evaluatie maakt het mogelijk om aandoeningen waarvan de nut-risicoverhouding na implementatie toch ongunstig blijkt te zijn, gemotiveerd uit de screening te verwijderen. Gegeven de eindigheid van middelen en capaciteit is volgens de commissie op termijn zelfs gedegen evaluatie mogelijk niet voldoende om de toekomstbestendigheid van het programma te garanderen. De commissie voorziet dat in de toekomst lastige keuzes tussen screening op aandoeningen met een (bewezen) nut-risicoverhouding onvermijdelijk zijn. Daarvoor zullen aandoeningen waarop gescreend wordt onderling met elkaar vergeleken en geprioriteerd moeten worden. Vooruitlopend op het scenario waarin schaarstegedreven keuzes gemaakt moeten worden kan het nuttig zijn



om alvast na te denken over een kader voor prioriteitenstelling. Een dergelijk kader zou kunnen bijdragen aan consistente en onderbouwde besluitvorming over het gehele hielprikscreeningspakket. De commissie sluit niet uit dat aandoeningen zoals ernstige OCTN2-deficiëntie – die bij opname aan alle beoordelingscriteria voldoen – later bij onderlinge prioritering alsnog uit het hielprikprogramma zullen verdwijnen. De commissie benadrukt dat de vraag over prioriteitenstelling losstaat van de vraag of een individuele aandoening in aanmerking komt voor hielprikscreening.

Voor OCTN2-deficiëntie adviseert de commissie de nut-risicoverhouding van screening over 10 jaar te evalueren. Daarbij wijst de commissie op het belang van klinische dataverzameling, in overeenstemming met het advies van de Gezondheidsraad uit 2021. De commissie adviseert daarvoor te registreren hoeveel kinderen met ernstige OCTN2-deficiëntie in tien jaar hielprikscreening worden opgespoord, en hoeveel huidbiopten daarvoor moesten worden afgenomen. Daarnaast kan het zinvol zijn, met het oog op het in kaart brengen van de nadelen, om onderzoek te verrichten naar de beleving van ouders van kinderen die achteraf gezien geen ernstige OCTN2-deficiëntie bleken te hebben. De gerichte investering in hielprikscreening kan volgens de commissie gerechtvaardigd worden door de (economische) gezondheidswinst die optimalisaties aan het programma met zich meebrengen. Evaluatie – waarvoor dataverzameling essentieel is – kan ertoe leiden dat de winst beter

onderbouwd kan worden, maar ook dat aandoeningen gemotiveerd uit het pakket verwijderd kunnen worden.





# literatuur

- <sup>1</sup> van der Ploeg K, van der Mast O, Huizing A, Verkerk PH. *De neonatale hieprikscreening. Monitor 2022*. Leiden, 2023; TNO 2023 R11347.
- <sup>2</sup> Gezondheidsraad. *Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015 publicatienr. 2015/08.
- <sup>3</sup> Dekkers EHBM, Klein AW, Lock AJJ, Vermeulen HM. RIVM. *Uitvoeringstoets uitbreiding neonatale hieprikscreening*. Bilthoven, 2017; RIVM Rapport 2017-0041.
- <sup>4</sup> Crefcoeur LL. *Newborn screening for primary carnitine deficiency: Weighing benefits against harms*. Universiteit Utrecht; 2023.
- <sup>5</sup> Nezu J, Tamai I, Oku A, Ohashi R, Yabuuchi H, Hashimoto N, et al. *Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter*. *Nat Genet* 1999; 21(1): 91-94.
- <sup>6</sup> Tang NL, Ganapathy V, Wu X, Hui J, Seth P, Yuen PM, et al. *Mutations of OCTN2, an organic cation/carnitine transporter, lead to deficient cellular carnitine uptake in primary carnitine deficiency*. *Hum Mol Genet* 1999; 8(4): 655-660.
- <sup>7</sup> Longo N. *Primary Carnitine Deficiency and Newborn Screening for Disorders of the Carnitine Cycle*. *Ann Nutr Metab* 2016; 68 Suppl 3: 5-9.
- <sup>8</sup> Stanley CA. *Carnitine deficiency disorders in children*. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 42-51.
- <sup>9</sup> Crefcoeur LL, Visser G, Ferdinandusse S, Wijburg FA, Langeveld M, Sjouke B. *Clinical characteristics of primary carnitine deficiency: A structured review using a case-by-case approach*. *J Inher Metab Dis* 2022; 45(3): 386-405.
- <sup>10</sup> Magoulas PL, El-Hattab AW. *Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management*. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 68.
- <sup>11</sup> Crefcoeur L, Ferdinandusse S, van der Crabben SN, Dekkers E, Fuchs SA, Huidekoper H, et al. *Newborn screening for primary carnitine deficiency: who will benefit? - a retrospective cohort study*. *J Med Genet* 2023; 60(12): 1177-1185.
- <sup>12</sup> Nawijn L, Rijpstra A, Breuning-Boers JM, Verkerk PH. *Evaluatie van de neonatale hieprikscreening bij kinderen geboren in 2008*. Leiden, 2010; KVL/P&Z/2010.105.
- <sup>13</sup> Rijpstra A, Lanting CI, Breuning-Boers JM, Verkerk PH. *Evaluatie van de neonatale hieprikscreening bij kinderen geboren in 2010*. Leiden, 2012; TNO/CH 2012.004.
- <sup>14</sup> Lanting CI, Rijpstra A, Verkerk PH. *Monitor en evaluatie van de neonatale hieprikscreening bij kinderen geboren in 2011*. Leiden, 2013; TNO/CH 2013 R10545.
- <sup>15</sup> Rijpstra A, van der Ploeg CPB, Verkerk PH. *Monitor en evaluatie van de neonatale hieprikscreening bij kinderen geboren in 2012*. Leiden, 2014; TNO/CH 2014 R 10324.





- <sup>16</sup> Rijpstra A, Schönbeck Y, Verkerk PH. *Evaluatie van de neonatale hielpriksscreening bij kinderen geboren in 2013*. Leiden, 2015; TNO/CH 2015 R10742.
- <sup>17</sup> Schönbeck Y, Verkerk PH. *Evaluatie van de neonatale hielpriksscreening bij kinderen geboren in 2015*. Leiden, 2018; R11464.
- <sup>18</sup> van der Ploeg K, Wins S, Olthof R, Eekhout I, Verkerk PH. *De neonatale hielpriksscreening. Monitor 2017*. Leiden, 2018; TNO 2018 R11355.
- <sup>19</sup> van der Ploeg K, Wins S, Verkerk PH. *De neonatale hielpriksscreening. Monitor 2018*. Leiden, 2019; TNO 2019 R11521.
- <sup>20</sup> Wins S, van der Ploeg K, Verkerk PH. *De neonatale hielpriksscreening. Monitor 2019*. Leiden, 2020; TNO 2020 R11378.
- <sup>21</sup> Wins S, Verkerk PH, van der Ploeg K. *De neonatale hielpriksscreening. Monitor 2020*. Leiden, 2021; TNO 2021 R11693.
- <sup>22</sup> *L-carnitine*. Zorginstituut Nederland:  
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/atc/A16AA01>. Geraadpleegd: 9 november 2023.
- <sup>23</sup> Crefcoeur LL, Melles MC, Bruning TA, Pereira RR, Langendonk JG. *Primary carnitine deficiency is a life-long disease*. *JIMD Rep* 2022; 63(6): 524-528.
- <sup>24</sup> Wilson C, Knoll D, de Hora M, Kyle C, Glamuzina E, Webster D. *The decision to discontinue screening for carnitine uptake disorder in New Zealand*. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42(1): 86-92.
- <sup>25</sup> Lefevre CR, Labarthe F, Dufour D, Moreau C, Faoucher M, Rollier P, et al. *Newborn Screening of Primary Carnitine Deficiency: An Overview of Worldwide Practices and Pitfalls to Define an Algorithm before Expansion of Newborn Screening in France*. *Int J Neonatal Screen* 2023; 9(1): 6.
- <sup>26</sup> Lund A, Wibrand F, Skogstrand K, Cohen A, Christensen M, Japelt RB, et al. *Danish expanded newborn screening is a successful preventive public health programme*. *Dan Med J* 2020; 67(1): A06190341.
- <sup>27</sup> Tangeraas T, Saeves I, Klingenberg C, Jorgensen J, Kristensen E, Gunnarsdottir G, et al. *Performance of Expanded Newborn Screening in Norway Supported by Post-Analytical Bioinformatics Tools and Rapid Second-Tier DNA Analyses*. *Int J Neonatal Screen* 2020; 6(3): 51.
- <sup>28</sup> Sorensen L, von Döbeln U, Ahlman H, Ohlsson A, Engvall M, Naess K, et al. *Expanded Screening of One Million Swedish Babies with R4S and CLIR for Post-Analytical Evaluation of Data*. *Int J Neonatal Screen* 2020; 6(2): 42.
- <sup>29</sup> Bodamer OA, Hoffmann GF, Lindner M. *Expanded newborn screening in Europe 2007*. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(4): 439-444.
- <sup>30</sup> Maier EM, Mutze U, Janzen N, Steuerwald U, Nennstiel U, Odenwald B, et al. *Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples*. *J Inherit Metab Dis* 2023; 46(6): 1043-1062.
- <sup>31</sup> Gallant NM, Leydiker K, Wilnai Y, Lee C, Lorey F, Feuchtbaum L, et al. *Biochemical characteristics of newborns with carnitine transporter*



- defect identified by newborn screening in California.* Mol Genet Metab 2017; 122(3): 76-84.
- <sup>32</sup> Schiergens KA, Weiss KJ, Roschinger W, Lotz-Havla AS, Schmitt J, Dalla Pozza R, et al. *Newborn screening for carnitine transporter defect in Bavaria and the long-term follow-up of the identified newborns and mothers: Assessing the benefit and possible harm based on 19 (1/2) years of experience.* Mol Genet Metab Rep 2021; 28: 100776.
- <sup>33</sup> Crefcoeur LL, Heiner-Fokkema MR, Maase RE, Visser G, de Sain-van der Velden MGM. *Assessment of carnitine excretion and its ratio to plasma free carnitine as a biomarker for primary carnitine deficiency in newborns.* JIMD Rep 2023; 64(1): 57-64.
- <sup>34</sup> Couce ML, Castineiras DE, Boveda MD, Bana A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. *Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme.* Mol Genet Metab 2011; 104(4): 470-475.
- <sup>35</sup> Auray-Blais C, Cyr D, Drouin R. *Quebec neonatal mass urinary screening programme: from micromolecules to macromolecules.* J Inherit Metab Dis 2007; 30(4): 515-521.
- <sup>36</sup> *Prognose periode-levensverwachting; geslacht en leeftijd, 2022-2070.* Centraal Bureau voor de Statistiek: <https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/85325NED/table>. Geraadpleegd: 1 maart 2024.
- <sup>37</sup> *Gezonde levensverwachting; geslacht, leeftijd en onderwijsniveau.* Centraal Bureau voor de Statistiek: <https://www.cbs.nl/nl-nl/cijfers/detail/84842NED>. Geraadpleegd: 1 maart 2024.
- <sup>38</sup> Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *Tyrosinemie type 1 (TYR-1). Informatie in het kader van de neonatale hieprikscreening.* [https://www.pns.nl/sites/default/files/2019-10/83056\\_007742\\_Tyrosinemie\\_Factsheet%20TG.pdf](https://www.pns.nl/sites/default/files/2019-10/83056_007742_Tyrosinemie_Factsheet%20TG.pdf). Geraadpleegd: 24 april 2024.
- <sup>39</sup> Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *CPT1: Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 1. Informatie voor ouders na een afwijkende hieprikuitslag.* <https://www.rivm.nl/sites/default/files/2019-09/Carnitine%20palmitoyltransferase%20defici%C3%ABntie%20type%201%20%28CPT1%29.pdf>. Geraadpleegd: 24 april 2024.
- <sup>40</sup> Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *Galactokinase deficiëntie (GALK). Informatie voor ouders na een afwijkende hieprikuitslag.* [https://www.pns.nl/sites/default/files/2020-09/Informatieblad%20GALK\\_TG\\_0.pdf](https://www.pns.nl/sites/default/files/2020-09/Informatieblad%20GALK_TG_0.pdf). Geraadpleegd: 24 april 2024.
- <sup>41</sup> Gezondheidsraad. *Evaluatie hieprikscreening: beoordelingskader en eerste inventarisatie.* Den Haag: Gezondheidsraad 2021; publicatienr. 2021/49.



## Commissie en geraadpleegd deskundigen<sup>b</sup>

### Samenstelling commissie Screening rond zwangerschap en geboorte voor het

#### advies *Neonatale screening op OCTN2-deficiëntie*

- prof. dr. I.D. de Beaufort, emeritus hoogleraar medische ethiek, Erasmus MC, Rotterdam, *voorzitter*
- prof. dr. A. Bosch, hoogleraar metabole kinderziekten, Amsterdam UMC
- prof. dr. W.J. Dondorp, emeritus hoogleraar humanisme en ethiek van reproductieve genetica, Maastricht University
- prof. dr. L. Henneman, hoogleraar patiëntenperspectief genetische testen, Amsterdam UMC
- dr. I.M.L.W. Körver-Keularts, klinisch chemicus, Maastricht UMC+
- dr. M.M.G. Leeflang, universitair hoofddocent klinische epidemiologie, Amsterdam UMC
- dr. K.D. Lichtenbelt, klinisch geneticus, UMC Utrecht
- dr. C.R. Lincke, kinderarts erfelijke en aangeboren aandoeningen, Erasmus MC, Rotterdam
- dr. W. Rodenburg, referentielaboratorium neonatale hieprikscreening, RIVM, Bilthoven, *structureel geraadpleegd deskundige<sup>b</sup>*
- dr. R. Maase, referentielaboratorium neonatale hieprikscreening, RIVM, Bilthoven, *structureel geraadpleegd deskundige<sup>b</sup>*

### Incidenteel geraadpleegd deskundigen<sup>b</sup>

#### (technische presentatie belangrijkste onderzoeksresultaten ODIN-studie)

- prof. dr. F. Wijburg, hoogleraar metabole kinderziekten, Amsterdam UMC
- dr. M. Langeveld, internist-endocrinoloog, Amsterdam UMC
- dr. G. Visser, kinderarts metabole aandoeningen, Amsterdam UMC

### Waarnemers<sup>b</sup>

- drs. J. van Geffen, VWS, Den Haag
- drs. R.H. Thöene, RIVM, Bilthoven
- drs. E. Dekkers, RIVM, Bilthoven

### Secretarissen

- dr. C.A. Aitken, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. F.L. Büchner, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. S. Kalkman, Gezondheidsraad, Den Haag

<sup>b</sup> Geraadpleegd deskundigen worden door de commissie geraadpleegd vanwege hun deskundigheid. Geraadpleegd deskundigen en waarnemers hebben spreekrecht tijdens de vergadering. Ze hebben geen stemrecht en dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies van de commissie



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

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

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

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Neonatale screening op OCTN2-deficiëntie.  
Den Haag: Gezondheidsraad 2024; publicatienr. 2024/11.

Auteursrecht voorbehouden

