

> TNO rapport voor
RIVM

Evaluatie van de neonatale hielprikscreening bij kinderen geboren in 2015

TNO innovation
for life

12 januari 2018 >

› Evaluatie van de neonatale hielprikscreening bij kinderen geboren in 2015

Rapport voor:	RIVM
Datum	12 januari 2018
Auteurs	Y. Schönbeck P.H. Verkerk
Projectnummer	060.07794
Rapportnummer	R11464
Contact TNO	Yvonne Schönbeck
Telefoon	088 866 6273
E-mail	Yvonne.schonbeck@tno.nl

Gezond Leven
Schipholweg 77-89
2316 ZL LEIDEN
Postbus 3005
2301 DA LEIDEN
www.tno.nl

T 088 866 61 00
infodesk@tno.nl

Samenvatting en aanbevelingen

Samenvatting

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de evaluatie van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CH), enkele metabole ziekten (MZ), sikkelcelziekte (SZ) en cystische fibrose (CF ofwel taaislijmziekte) bij Nederlandse kinderen geboren in 2015. De landelijke regie, waaronder ook de verantwoordelijkheid voor de monitor en evaluatie van het programma neonatale hielprikscreening, is in handen van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM. Het CvB heeft een Programmacommissie Neonatale Hielprikscreening (PNHS) ingesteld die het CvB adviseert. In opdracht van het CvB voert TNO jaarlijks een monitoring en evaluatie uit. Doel hiervan is onder meer de kwaliteit van het screeningsprogramma te bewaken en waar mogelijk verder te verbeteren.

Deelname en leeftijd eerste hielprik

Wanneer de kinderen die overleden zijn voordat de hielprik uitgevoerd kon worden ($n=374$) buiten beschouwing worden gelaten dan is 99,3% (171.124/172.405) gescreend. De eerste hielprik moet worden afgenomen tussen 72 en 168 uur na de geboorte, maar bij voorkeur zo spoedig mogelijk na 72 of 96 (bij gelijktijdige neonatale gehoorscreening) uur. Van de (eerste) hielprikken is in 2015 98,7% binnen 168 uur afgenomen. De gemiddelde leeftijd bij afname van de (eerste) hielprik is in 2015 115 uur (4,8 dagen). Alle hielprikken die zijn afgenomen binnen 48 uur na geboorte zijn herhaald. Bij 99% van de 1.223 hielprikken die tussen 48 en 72 uur (te vroeg) zijn afgenomen, werd de hielprik, conform het draaiboek, niet herhaald.

Tabel 1: Aantallen kinderen verwezen bij de screening op AGS, CH, MZ, SCZ en CF alsmede aantallen opgespoorde patiënten in 2015. In 2015 is bij 171.124 kinderen een hielprik afgenomen.

Aandoening	Verwezen kinderen	Opgespoorde patiënten ^a
AGS	26	3 ^b
CH	529	78 ^c
MZ	171 ^d	50 ^d
SZ	27 ^e	25
CF	35	21 ^f
Totaal	788	177

- niet bij alle verwezen kinderen is de diagnose al bekend
- met de klassieke zoutverliezende vorm van AGS
- met permanente CH
- exclusief 8 verwijzingen voor OCTN2-def, waarvan bij 2 de aandoening is gediagnosticeerd
- met een HPLC-patroon passend bij sikkelcelziekte, daarnaast zijn nog 18 kinderen verwezen met andere HPLC-patronen
- betreft klassieke CF

AGS

Doel van de screening op AGS is het opsporen van patiënten met de klassieke zoutverliezende vorm. In 2015 is bij 26 kinderen een afwijkende screeningsuitslag gevonden. Alle 26 zijn voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts verwezen (tabel 1). Bij vier kinderen is AGS vastgesteld, waarvan drie de klassieke zoutverliezende vorm hebben. Van zes kinderen is de uitkomst van het diagnostisch onderzoek (nog) niet bekend. In 2015 zijn de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde respectievelijk 100%, 99,99% en 15%. Voor alle indicatoren met betrekking op de screening voor AGS zijn de streef- of

signaalwaarden behaald, met uitzondering van de positief voorspellende waarde (hiervan is streefcijfer >15%).

CH

In 2015 zijn 529 kinderen verwezen naar een kinderarts (tabel 1). Hiervan zijn 497 bekend bij TNO, de overige 32 zijn bij het schrijven van dit rapport nog niet door het RIVM gemeld bij TNO. Er zijn 78 kinderen met CH opgespoord, waarvan 61 met thyroïdale (primaire) CH, 11 met centrale (secundaire/tertiaire) CH en van 6 is deze indeling niet bekend. Van de patiënten met een ernstige vorm van CH is 89% behandeld vóór de leeftijd van 15 dagen. De sensitiviteit van de screening is 100% in 2015. De specificiteit is 99,77% en de positief voorspellende waarde 17%. Voor alle indicatoren geldt dat de streef- of signaalwaarden gehaald zijn, met uitzondering van de indicatoren herhaalde eerste hielprik, tweede hielprik, leeftijd eerste diagnostiek, en specificiteit. De lage specificiteit wordt veroorzaakt door een toename in met name het aantal niet-conclusieve T4/TBG uitslagen. Hierdoor neemt het aantal tweede hielprikken en het aantal verwijzingen toe. Het AMC, de laboratoria en TNO gaan na wat de oorzaak is en hoe dit opgelost kan worden.

MZ

In Nederland wordt vanaf 1-10-2010 op 13 metabole ziekten gescreend. In 2015 werden 171 kinderen naar een kinderarts verwezen in verband met verdenking op een metabole ziekte waarop gescreend wordt (tabel 1). Er waren geen kinderen met meer dan één afwijkende uitslag. Bij 49 kinderen is een metabole aandoening vastgesteld waarop gescreend wordt. Het screeningsprogramma op metabole ziekten bestaat uit 13 screeningen. Voor ieder van deze screeningen is het van belang de testkarakteristieken sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde (PVW) na te gaan. Beschouwt men de 13 screeningen op metabole ziekten gemakshalve als een screening op één aandoening ("metabole ziekte") dan is in 2015 de sensitiviteit 100%, de specificiteit 99,93% en de positief voorspellende waarde 29%. Bij drie indicatoren is het streefcijfer niet gehaald, namelijk de leeftijd eerste diagnostiek (alle MZ samen), het aantal herhaalde eerste hielprikken voor BIO, en de specificiteit van GAL.

SZ

In 2015 zijn 45 kinderen verwezen naar een kinderarts (tabel 1), waarvan 27 met een HPLC-patroon passend bij SZ, 15 met een patroon passend bij alfa-thalassemie, 2 met een patroon passend bij bèta-thalassemie en 1 met een nog nader te specificeren patroon. Van de 27 kinderen verwezen met een HPLC-patroon passend bij SZ is bij 25 ook SZ vastgesteld. Van de 15 kinderen die verwezen zijn met een HPLC-patroon passend bij alfa-thalassemie heeft één kind HbH-ziekte. Eén van de twee kinderen die verwezen zijn met een HPLC-patroon passend bij bèta-thalassemie heeft de diagnose HbE-bèta-thalassemie major gekregen en het andere kind betreft een verdenking op bèta-thalassemie major, maar de diagnose is nog niet bekend. Het kind dat bij screening een nog nader te specificeren patroon had bleek HbD-Iran te hebben.

In 2009 is de afkapgrens voor een laag percentage HbA gewijzigd om de kans op het missen van een patiënt met bèta-thalassemie major te verkleinen. Hierdoor is het aantal verwijzingen toegenomen. In de afgelopen jaren is het aantal verwijzingen echter weer opvallend laag. Dit verdient aandacht, omdat een te laag aantal verwijzingen kan leiden tot het missen van patiënten.

Bij het berekenen van de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde is uitgegaan van de groep die verwezen is op grond van een HPLC-patroon passend bij SZ. In 2015 is de sensitiviteit 100%, de specificiteit 99,999% en de positief voorspellende waarde 93%. De screening op sikkelcelziekte heeft een hoog onderscheidend vermogen. Bij alle

indicatoren is de streef- of signaalwaarde gehaald, met uitzondering van de indicator leeftijd bij diagnostiek: 74% van de kinderen is gezien <12 weken, terwijl 90% of hoger het streven is.

CF

De screening op cystische fibrose (CF ofwel taaislijmziekte), is op 1 mei 2011 landelijk ingevoerd. In 2015 hadden 36 kinderen een afwijkende screeningsuitslag, waarvan 1 overleden is. Er zijn daarom 35 kinderen verwezen naar een CF-centrum (tabel 1). Van deze 35 kinderen hebben 21 klassieke CF, acht CFSPID ('Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis', voorheen aangeduid als 'niet-klassieke CF') en zes geen CF. Van de 21 met klassieke CF hebben vier een meconium ileus.

Sinds 2015 worden de indicatoren detectiecijfer, tijdigheid 1e diagnostiek, gemiste patiënten, fout-negatieven, sensitiviteit, positief voorspellende waarde apart weergegeven inclusief en exclusief kinderen met een meconium ileus. In 2015 is één kind gemeld, geboren in 2012, met een fout-negatieve screeningsuitslag. De sensitiviteit in 2015 is 100% (zowel exclusief als inclusief meconium ileus). De specificiteit is 99,992%. De positief voorspellende waarde is 55% exclusief meconium ileus en 60% inclusief meconium ileus. Bij twee indicatoren is in 2015 het streefcijfer niet gehaald. Het betreft de leeftijd bij eerste diagnostiek bij CF zonder meconium ileus (88% voor 30 dagen, terwijl het streefcijfer 90% of hoger is) en de positief voorspellende waarde zowel inclusief als exclusief meconium ileus (streefcijfer voor beide is > 65%).

Aanbevelingen

Aanbevelingen in zwart zijn nieuw. Tussen haken wordt de stand van zaken van acties die hiermee gemoeid zijn weergegeven. Aanbevelingen in grijs zijn nog passend bij de resultaten uit dit rapport, maar al eerder gedaan en opgevolgd.

Data/registratie

- > In Praeventis dient een variabele te komen die aangeeft of een kind uit Caribisch Nederland valt onder het Nederlandse screeningsprogramma (woont tijdelijk in Caribisch Nederland) of onder het screeningsprogramma van Caribisch Nederland (woont permanent in Caribisch Nederland). [Besproken in WIKNHS – CvB en DVP pakken dit op en betrekken TNO waar nodig]
- > Het komt voor dat kinderen met één van de aandoeningen die tot het screeningsprogramma behoren al overleden zijn voordat de hielprik kon worden afgenomen. Deze kinderen kunnen niet als “gemist” beschouwd worden. Het is echter wel wenselijk deze kinderen te registreren in NEORAH. Zo is deze groep relevant bij de afweging of de hielprik eerder zou moeten worden afgenomen dan nu het geval is. Deze groep dient in NEORAH wel te kunnen worden onderscheiden van de andere kinderen met een aparte variabele. Immers, bij de meeste analyses zal deze groep geëxcludeerd moeten worden. [Besproken in WIKNHS en PNHS: de BURDEN studie gaat vanaf 2018 deze kinderen onderzoeken en draagt zo bij aan de evaluatie van de NHS op dit vlak. Registratie in NEORAH is daarmee vooralsnog overbodig]
- > TNO ontvangt uit Praeventis momenteel alleen voor de eerste hielprik de redenen voor niet-deelname, terwijl deze informatie ook voor vervolghielprikken wordt vastgelegd. Het verdient aanbeveling de redenen van niet-deelname ook aan te leveren voor eventuele vervolghielprikken. [Besproken in WIKNHS: wordt meegenomen in vernieuwd Praeventis voor zover dat nu niet geregistreerd wordt]
- > In NEORAH ontbreekt de leeftijd van eerste consult bij de kinderarts vaak, waardoor niet goed bepaald kan worden in hoeverre de diagnostiek tijdig wordt verricht. Verbetering van de registratie is wenselijk. [doorlopende actie van ANHS'en richting kinderartsen]

Uitvoering screeningsprogramma

- > De streefwaarde voor tijdigheid van de eerste hielprik is niet gehaald: 98,7% is binnen 168 uur gescreend, terwijl de streefwaarde 99,0% is. Ook in de jaren 2011-2014, met uitzondering van 2013, lag dit percentage onder de 99%. Binnen deze evaluatie zijn regionale verschillen gevonden in tijdigheid. Extra aandacht voor de tijdigheid van de eerste hielprik wordt opnieuw aanbevolen. [RIVM-DVP werkt hier aan middels feedback aan screeningsorganisaties]
- > CH: extra aandacht voor de tijdigheid van de eerste diagnostiek voor CH is gewenst. In 2015 werd 89% van de kinderen voor de leeftijd van 15 dagen gezien, terwijl gestreefd wordt naar 90% of meer.
- > CH: extra aandacht voor de toename in het aantal niet-conclusieve en afwijkende uitslagen bij CH is gewenst. [Loopt: er is hiertoe een projectgroep optimalisatie CH-screening ingesteld]
- > SZ/HbP: In 2009 is de afkapgrens voor een laag percentage HbA gewijzigd om de kans op het missen van een patiënt met β -thalassemie major te verkleinen. Hierdoor is het aantal verwijzingen toegenomen. In de laatste jaren is het aantal verwijzingen echter weer opvallend laag. Dit verdient aandacht, omdat een te laag aantal verwijzingen kan leiden tot het missen van patiënten. [Evaluatie HbH-ziekte en bèta-thalassemie is uitgevoerd en afgerond: de afkapgrens voor HbH-ziekte (FAST-piek) is gewijzigd van 16% naar 18%]
- > SZ: Extra aandacht voor de tijdigheid van het eerste consult bij kinderen met een screeningsuitslag passend bij SZ wordt aanbevolen. In 2015 werd 74% van deze kinderen voor de leeftijd van 12 weken gezien, terwijl wordt gestreefd naar tenminste 90%. [Verwijstermijn is besproken met ANHS-HbP en WIKNHS en aangepast van 12 weken naar 4 weken]
- > CF: Vanaf 9-4-2013 zijn de screeningscriteria voor CF gewijzigd, waardoor de sensitiviteit is toegenomen, maar de specificiteit en de positief voorspellende waarde wat zijn afgenomen. Het verdient aanbeveling de streefcijfers voor de positief voorspellende waarde en de specificiteit opnieuw te bezien. [Vraag is uitgezet aan ANHS-CF nu het screeningsalgoritme is aangepast.]
- > CF: Bij de screening op CF is de leeftijd waarop de hielprik wordt verricht van belang omdat de IRT-concentratie in bloed afneemt naarmate het kind ouder is. Kinderen met CF die op oudere leeftijd gescreend worden lopen daarom de kans gemist te worden. Het verdient aanbeveling, net als in andere landen, beleid vast te stellen hoe met deze groep laat gescreenden omgegaan dient te worden. [ANHS-CF heeft beleid opgesteld: bij kinderen ouder dan 3 maanden is IRT een minder betrouwbare merker. En is er dus een risico op een fout-negatieve hielprikuitslag. In het draaiboek wordt hierop gewezen.]
- > CF: Bepaalde deletie-mutaties kunnen niet gevonden worden met de methoden zoals die nu bij de CF-screening gebruikt worden. Hiervoor is een aanvullende analyse (MLPA-onderzoek) nodig die nu niet wordt verricht. Aanbevolen wordt na te gaan of MLPA-onderzoek toegevoegd zou kunnen worden aan het CF-screeningsprotocol. [Kan nu niet onderzocht worden binnen het huidige programma. CvB en de ANHS-CF hebben het belang van dit onderzoek onder de aandacht gebracht van ZonMW voor de call 'Zwangerschap en geboorte'.]

Afkortingen en begrippen

3-MCC	3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie
3-MHM	3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie (3-MCC), HMG-CoA lyase deficiëntie (HMG) en Holocarboxylase synthase deficiëntie (HCD) worden samen aangeduid als 3-MHM
Afwijkende uitslag	Duidelijk afwijkende uitslag, die direct aanleiding geeft tot verwijzing
AGS	Adrenogenaal syndroom
BIO	Biotinidase deficiëntie
C0-def	Oude term voor carnitine deficiëntie, is gewijzigd in carnitine transporter (OCTN2)deficiëntie
CF	Cystische fibrose ofwel taaislijmziekte
CFSPID	Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID), voorheen 'niet-klassieke CF': positieve hieprikscreening met zweetchloride < 30 mmol/L + 2 CFTR mutaties (tenminste 1 met onduidelijke fenotypische consequenties) <u>ó</u> f zweetchloride 30-59 mmol/L met 1 of 0 CF veroorzakende mutaties.
CH	Congenitale hypothyreoïdie
CH-C	Centrale CH, ook wel genoemd secundaire/tertiaire CH. CH waarvan de oorzaak gelegen is in de hypothalamie/hypofysaire/schildklier-as
CH-T	Thyroidale CH, ook wel genoemd primaire CH. CH door stoornis in de aanleg van de schildklier of in de synthese van schildklierhormoon
DDRMD	Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases
Detectiecijfer	Percentage of promillage kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose voor aandoening X (indicator)
Fout-negatief (FN)	Een kind dat de betreffende aandoening wel heeft, maar dat op grond van de screeningsuitslagen niet voor verwijzing in aanmerking komt (indicator) (de indicator 'fout-negatieven' gaat specifiek over kinderen die niet door de screeningstest zijn opgespoord - gemiste patiënten om andere redenen (bijvoorbeeld administratief) vallen onder de indicator 'gemiste patiënten')
Fout-positief	Een kind dat de betreffende aandoening niet heeft, maar dat op grond van de screeningsuitslagen wel voor verwijzing in aanmerking komt
GA-I	Glutaaracidurie type I
GAL	Galactosemie
Gemiste patiënten (GP)	Patiënten die niet via de screening zijn opgespoord, waarbij er ergens iets is mis gegaan in het proces en wat niet toe te schrijven is aan de test (indicator)
Hb	Hemoglobine
HbP	Hemoglobinopathie
HCD	Holocarboxylase synthase deficiëntie
HCY	Homocystinurie
HEH	Herhaalde eerste hiepriek: het opnieuw uitvoeren van de hiepriek omdat er op het filtreerpapier van een hieprieksetje te weinig bloed is verzameld om de benodigde laboratoriumanalyses te kunnen uitvoeren ('onvoldoende vulling') of indien een kind minder dan 24 uur voor afname van de hiepriek een bloedtransfusie kreeg. Wanneer een bloedtransfusie is toegediend met erythrocyten dan moet na 91 dagen een herhaalde eerste hiepriek voor hemoglobinopathie (HbP) afgenomen worden. Om verwarring met de term 'tweede hiepriek' te voorkomen wordt in dergelijke gevallen gesproken van een herhaalde eerste hiepriek. NB. Er kan ook sprake zijn van een herhaalde tweede hiepriek.

HMG	HMG-CoA-lyase deficiëntie
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
HTH	Herhaalde tweede hielprik
IVA	Isovaleriaan acidurie
MCADD	Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie
'Missing' uitslag	Ontbrekende uitslag waarvoor geen de reden is geregistreerd in Praeventis.
MSUD	Maple syrup urine disease
MZ	Metabole ziekten
Negatieve uitslag	Uitslag die noch afwijkend, noch niet-conclusief is
Niet-conclusieve uitslag	Uitslag waarbij een tweede hielprik geïndiceerd is
'Niet uitgevoerd'	Categorie van screeningsuitslag voor als de screening niet is uitgevoerd. De tabellen met screeningsuitslagen bevatten alleen kinderen die geen reden voor niet-deelname hebben. Deze categorie zou daarom eigenlijk niet voor mogen komen.
NSCK	Nederlands SignaleringsCentrum Kindergeneeskunde
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Leeftijd 1e diagnostiek	Percentage direct verwezen patiënten met (verdenking op) aandoening X, waarbij het eerste diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd (indicator)
Onbekende uitslag	Indien er voor het laboratorium niet voldoende informatie beschikbaar is om een uitslag te interpreteren. Dat is bijvoorbeeld het geval wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden voor de bloedafname.
Onvoldoende vulling	Van onvoldoende vulling is sprake indien op het filterpapier van een hielpriksetje te weinig bloed is verzameld om alle benodigde laboratoriumanalyses te kunnen doen. Tevens wordt deze aanduiding gebruikt indien het bloedmonster tijdens of na afname aan omstandigheden blootgesteld is geweest, zodat een betrouwbare screeningsuitslag niet mogelijk is
PKU	Phenylketonurie
Programmasensitiviteit	De programmasensitiviteit geeft de kans dat degene met de gezochte aandoening opgespoord wordt door het screeningsprogramma. De programmasensitiviteit is een functie van de deelname aan de verschillende fasen in het screeningsproces, de sensitiviteit van de screeningstest en de sensitiviteit van de diagnostische procedure. De programmasensitiviteit kan daarom nooit hoger zijn dan de sensitiviteit.
PVW	Positief voorspellende waarde. De kans op aandoening indien de testuitslag afwijkend is (indicator) $(\text{aantal terech-positieven}) / (\text{aantal terech-positieven} + \text{fout-positieven}) \times 100\%$
RCP-vestiging	Per 1 januari 2008 werden de Landelijke Vereniging van Entadministraties (LVE) en de regionale entadministraties onderdeel van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Dit onderdeel heette Regionale Coördinatie Programma's (RCP). Sinds 1 januari 2014 is de naam veranderd in RIVM-DVP (Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's)
RIVM-CvB	RIVM Centrum voor Bevolkingsonderzoek
RIVM-DVP	RIVM Dienst Vaccinatievoorziening en Preventieprogramma's
RIVM-IDS	RIVM Centrum voor Infectieziekten, Diagnostiek en Screening
SZ	Sikkelcelziekte (inclusief compound heterozygoten: HbS/S, HbS/bèta-thalassemie, HbS/bèta+ thalassemie, HbS/C, HbS/DPunjab, HbS/E)

Sensitiviteit	De kans dat degene met de gezochte aandoening een positieve testuitslag heeft (indicator) - (aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) x 100%. Zie ook programmasensitiviteit
Specificiteit	De kans dat degene die de aandoening niet heeft een negatieve testuitslag heeft (indicator) (aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)
Ten onrechte niet verwezen kinderen	Kinderen die op basis van de screeningsuitslagen verwezen hadden moeten worden, maar waarbij dit niet gebeurd is
Ten onrechte verwezen kinderen	Kinderen die werden verwezen, maar die dat volgens de screeningsuitslagen niet hadden moeten worden. Ook wel genoemd: Onterechte verwijzing
Terecht-negatieven	Kinderen die niet werden verwezen en waarbij ook geen sprake was van de aandoening
Terecht-positieven	Kinderen die werden verwezen en waarbij ook sprake was van de aandoening
TFP/LCHADD	Trifunctional Protein deficiëntie/ Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase. De aandoening heet TFP, LCHADD maakt hier onderdeel van uit
Tweede hielprik	Indien bij de eerste hielprik sprake is van een niet-conclusieve uitslag wordt een tweede hielprik verricht
TYR-I	Tyrosinemie type I
VLCADD	Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie

Inhoudsopgave

Samenvatting en aanbevelingen	i
Afkortingen en begrippen	v
1 Inleiding	1
1.1 Leeswijzer	1
1.2 Methode, databronnen, indicatoren en afkapgrenzen	2
1.3 Wijzigingen t.o.v. eerdere jaren	2
1.4 Dank	3
2 Deelname en tijdigheid hielprik	4
2.1 Deelname	4
2.2 Tijdigheid eerste hielprik	5
2.3 Bezwaar bewaren hielprikmateriaal	6
3 Screening op adrenogenitaal syndroom (AGS)	7
3.1 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie	7
3.2 Screeningsuitslagen	7
3.3 Verwijzingen	8
3.4 Doorlooptijden	8
3.5 Diagnose	9
3.6 Validiteit	10
4 Screening op congenitale hypothyreoïdie (CH)	12
4.1 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie	12
4.2 Screeningsuitslagen	13
4.3 Verwijzingen	13
4.4 Doorlooptijden	14
4.5 Diagnose	16
4.6 Validiteit	17
5 Screening op metabole ziekten (MZ)	19
5.1 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie	19
5.2 Screeningsuitslagen	21
5.3 Verwijzingen	22
5.4 Doorlooptijden	23
5.5 Diagnose	24
5.6 Validiteit	25
6 Screening op sikkelcelziekte (SZ)	27
6.1 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie	27
6.2 Screeningsuitslagen	28
6.3 Verwijzingen	29
6.4 Doorlooptijden	30
6.5 Diagnose	31
6.6 Validiteit	32

7	Screening op cystic fibrosis (CF)	35
7.1	Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie	35
7.2	Screeningsuitslagen	36
7.3	Verwijzingen	36
7.4	Doorlooptijden	37
7.5	Diagnose	38
7.6	Validiteit.....	39
Bijlagen	41

1 Inleiding

TNO voert jaarlijks een evaluatie van het programma neonatale hielprikscreening (NHS) uit. Deze evaluatie vindt plaats in opdracht van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM en wordt door het CvB aangeboden aan het ministerie van VWS.

De landelijke regie van het programma neonatale hielprikscreening is in handen van het RIVM-CvB. Het RIVM-DVP is verantwoordelijk voor de regionale coördinatie van de uitvoering. Als onderdeel van de regie is het RIVM-CvB verantwoordelijk voor monitoring en evaluatie van het programma, waarvoor ze TNO opdracht heeft gegeven deze uit te voeren. Het CvB heeft een Programmacommissie Neonatale Hielprikscreening (PNHS) ingesteld die het CvB adviseert. Daarnaast heeft de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) Adviescommissies Neonatale Hielprikscreening (ANHS) ingesteld voor de verschillende aandoeningen waarop gescreend wordt (ANHS-CH voor congenitale hypothyreoïdie, ANHS-AGS voor adrenogenitaal-syndroom, ANHS-MZ voor metabole ziekten, ANHS-HbP voor sikkelcelziekte en ANHS-CF voor cystic fibrosis). De adviescommissies hebben een taak bij het verbeteren van de kwaliteit van de diagnostiek en de behandeling en adviseren over de kwaliteit van de screening.

In dit evaluatierapport worden alle indicatoren van de hielprikscreening beschreven van de screening tot en met het diagnostisch onderzoek. In de reeds gepubliceerde [publieksmonitor over 2015](#) worden de belangrijkste indicatoren van de hielprikscreening weergegeven, met name het deel van de screening tot aan de verwijzing naar een kinderarts. Gegevens over het diagnostisch onderzoek kosten meer tijd om te verkrijgen, zodoende zijn in de publieksmonitor over 2015 de diagnostische gegevens over 2015 niet opgenomen, maar worden ze in dit rapport beschreven.

1.1 Leeswijzer

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CH), 13 metabole ziekten (MZ), sikkelcelziekte (SZ) en cystic fibrosis (CF) bij Nederlandse kinderen die in 2015 geboren zijn.

De hielprik wordt door verschillende 'type screeners' uitgevoerd. In opdracht van het RIVM-DVP voert een medewerker van de JGZ-organisatie (GGD of thuiszorgorganisatie) de hielprik uit. In een aantal regio's laat de JGZ-organisatie dit doen door een verloskundige als onderaannemer van de JGZ-organisatie. Ook komt het voor dat de hielprik zonder voorafgaande opdracht wordt uitgevoerd door een kraamcentrum, ziekenhuis of huisarts. De leeftijd bij eerste hielprik wordt daarom ook per type screener gepresenteerd.

In [hoofdstuk 2](#) wordt ingegaan op de deelname aan de screening. Tevens wordt ingegaan op de leeftijd van het kind bij de eerste hielprik. In de [hoofdstukken 3 tot en met 7](#) worden de (aandoeningspecifieke) resultaten van de screening op AGS, CH, MZ, SZ en CF afzonderlijk besproken. In deze hoofdstukken beschrijven we de screeningsuitslagen, verwijzingen en diagnostische uitkomsten. Daar waar mogelijk en relevant worden vergelijkingen met eerdere jaren gemaakt. Bijzonderheden die zich in het screeningsproces hebben voorgedaan en de doorlooptijden van het screeningsproces komen aan bod. Verder wordt de populatie verwezen

kinderen beschreven. Bovendien wordt ingegaan op de kwaliteit van de methode van screening.

De resultaten van het gehele screeningsproces worden samengevat in een set indicatoren die voor de jaarlijkse monitoring en evaluatie van de screening, na advies van de PNHS, door het CvB zijn vastgesteld ([link naar indicatorenset](#)). Aan het begin van elk aandoeningspecifieke hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de indicatoren voor de jaarlijkse evaluatie over de laatste vijf jaren. Indicatoren waarvoor het streefcijfer niet behaald zijn en opvallende trends worden aangeduid in **rood**. Indicatoren en trends die wel behaald zijn of normaal fluctueren worden in **groen** weergegeven. Indien een waarde aandacht vraagt maar niet afwijkend is, is deze **oranje** gearceerd.

In de lijst “Afkortingen en begrippen” voor in het rapport worden afkortingen verklaard en begrippen gedefinieerd.

1.2 Methode, databronnen, indicatoren en afkapgrenzen

De screeningsgegevens in dit rapport zijn afkomstig uit het registratiesysteem Praeventis (peildatum 29-02-2016), dat door het RIVM-DVP wordt beheerd. Diagnostische gegevens van verwezen kinderen zijn afkomstig uit NEORAH (peildatum 27-01-2017, behalve MZ: peildatum 22-07-2017). In dit online registratiesysteem worden de door kinderartsen gestelde diagnosen voor verwezen kinderen geregistreerd, behalve voor de kinderen die zijn verwezen voor CH. Voor deze laatste groep worden de diagnostische gegevens verkregen uit een database die wordt beheerd door TNO (peildatum 23-01-2017). De diagnostische gegevens worden door kinderartsen aangeleverd. De diagnostische gegevens met betrekking tot MZ in NEORAH zijn ontleend aan de Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (www.ddrmd.nl). Verder wordt gebruik gemaakt van het Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde (NSCK) om te onderzoeken of er patiënten zijn die niet door de screening zijn opgespoord.

In dit rapport zijn de screeningsgegevens van 193 kinderen uit Caribisch Nederland opgenomen. De resultaten van deze kinderen hebben in het algemeen geen noemenswaardige invloed op de indicatoren. Indien relevant wordt deze groep apart beschreven. Het RIVM publiceert een [aparte monitor](#) over de hielprikscreening in Caribisch Nederland over de jaren 2014-2016.

Voor de analyses in dit evaluatierapport wordt uitgegaan van de laatste versies van het draaiboek NHS en de [indicatorenset](#). Voor afkapgrenzen en beslissingscriteria wordt uitgegaan van de in 2015 geldende waarden. Zie www.rivm.nl/hielprikscreening voor meer informatie.

1.3 Wijzigingen t.o.v. eerdere jaren

De afkapgrenzen en beslissingscriteria voor de screening worden regelmatig geactualiseerd. In 2015 zijn de afkapgrenzen voor de GAL-screening gewijzigd. Vanaf 1 juli 2015 wordt uitslag van de screening als afwijkend geclassificeerd indien $GALT \leq 2.0$ U/dl bloed én $TGAL \geq 1100$ $\mu\text{mol/l}$ bloed (in plaats van $GALT \leq 2.7$ U/dl bloed én $TGAL \geq 900$ $\mu\text{mol/l}$ bloed).

1.4 Dank

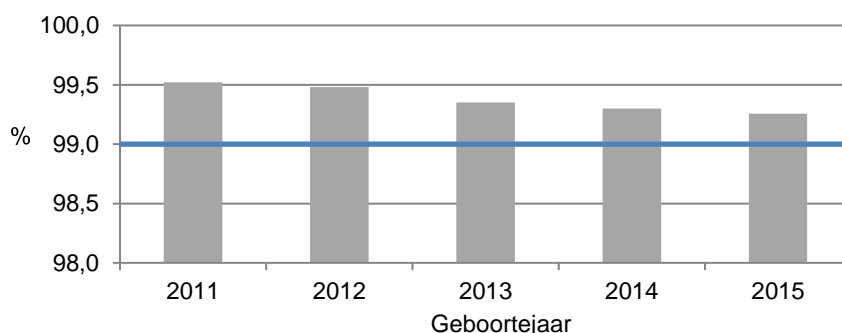
Ten slotte willen we hier allen bedanken die meewerkten aan het tot stand komen van dit rapport: uitvoerders van de hielprik, medewerkers van de regiokantoren van RIVM-DVP, medewerkers van de vijf screeningslaboratoria, verloskundig hulpverleners, huisartsen, kinderartsen, leden van de adviescommissies neonatale hielprikscreening (ANHS-AGS, ANHS-CH, ANHS-MZ, ANHS-HbP en ANHS-CF), de JC-groep, het Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (www.ddrmd.nl) voor het aanleveren van de diagnostische gegevens van de kinderen verwezen naar een kinderarts op grond van een afwijkende uitslag bij de screening op MZ, alsmede de programmacommissie neonatale hielprikscreening (PNHS).

2 Deelname en tijdigheid hielprik

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de deelname (2.1) en de leeftijd waarop de hielprik wordt afgenomen (2.2). De leeftijd geeft informatie over de tijdigheid van de afname van de hielprikken. Zie ook de publieksmonitor "[Neonatale hielprikscreening – monitor 2015](#)".

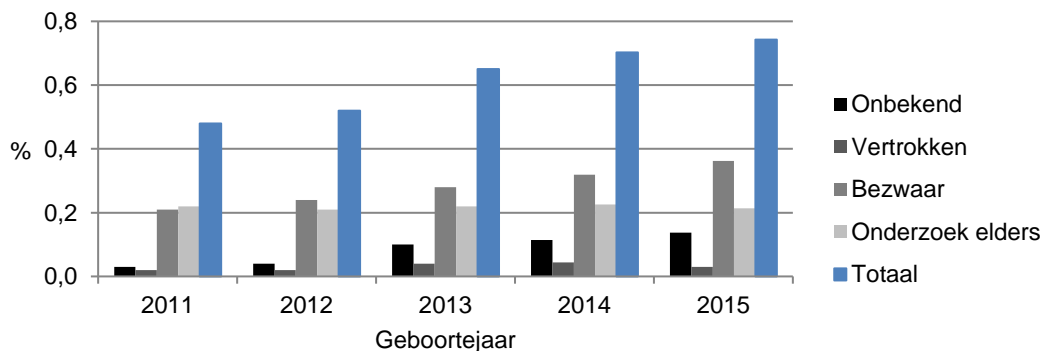
2.1 Deelname

In 2015 bedroeg het aantal kinderen in Praeventis dat voor de screening in aanmerking kwam 172.405. Dit is exclusief 374 kinderen die overleden zijn voordat de hielprik uitgevoerd kon worden. In 2015 is bij 171.124 pasgeborenen een hielprik afgenomen. Daarmee is in 2015 99,3% (171.124/172.405) gescreend, wat boven de signaalwaarde van minimaal 99,0% ligt (figuur 2.1).



Figuur 2.1: Deelname aan de screening naar geboortejaar (2011-2015) (de blauwe lijn is de signaalwaarde; in verband met de leesbaarheid begint de Y-as bij 98%)

De geregistreeerde niet-deelname lijkt in de afgelopen jaren te zijn toegenomen (figuur 2.2 – blauwe balkjes). Dit wordt verklaard door een stijging in het aantal geregistreeerde bezwaren van ouders tegen de hielprik en het aantal kinderen met een onbekende reden voor niet-deelname (figuur 2.2 – grijze en zwarte balkjes). Deze stijgingen zijn deels het gevolg van het beter registreren door RIVM-DVP van redenen voor niet-deelname sinds 2008. Voorheen was er jaarlijks een groep van 800-1000 kinderen zonder screeningsgegevens, zonder dat de reden hiervoor was geregistreerd. Sinds 2008 is de groep zonder screeningsgegevens teruggebracht van 5 promille in 2008 tot minder dan 1 promille (104 kinderen) in 2015.



Figuur 2.2: Niet-deelname aan de screening naar geboortejaar (2011-2015). Alle percentages zijn berekend na exclusie van overleden kinderen

In 2015 waren de redenen voor niet-deelname aan de screening bezwaar van ouders tegen uitvoering van de hielprik (0,36% - deze groep neemt toe), een in het buitenland uitgevoerde hielprik (0,21%) en vertrokken/niet-traceerbare kinderen (0,03%) (figuur 2.2). In het buitenland wordt met de hielprik in het algemeen niet op alle aandoeningen gescreend die in het Nederlandse programma zijn opgenomen. Vandaar dat ouders van deze kinderen het aanbod krijgen hun kind ook mee te laten doen aan het Nederlandse programma. Kinderen van ouders die dit weigeren worden geboekt als 'elders uitgevoerde hielprik'. In 2015 was van 0,14% van de kinderen de reden voor niet-deelname onbekend.

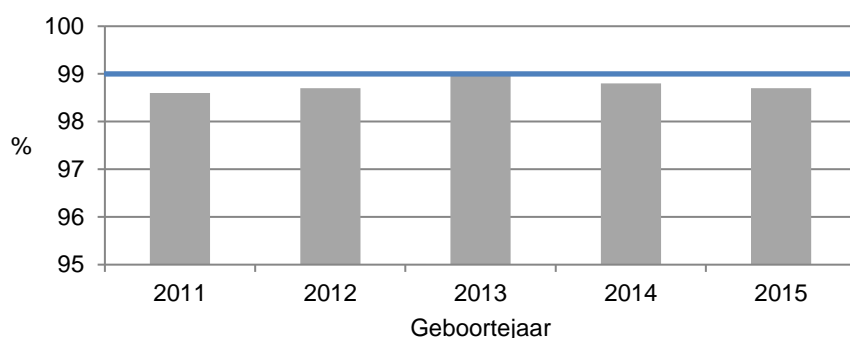
2.2 Tijdigheid eerste hielprik

De eerste hielprik dient tussen 72 en 168 uur na de geboorte afgenomen te worden, maar bij voorkeur zo spoedig mogelijk na 72 uur. Soms zal screening binnen 72 uur nodig zijn, bijvoorbeeld als er een bloedtransfusie moet plaatsvinden. De hielprikscreening wordt vaak gecombineerd met de *gehoorscreening*. De gehoorscreening mag echter pas na 96 uur na de geboorte worden afgenomen. In het geval van een gecombineerde screening (gelijktijdige uitvoer hielprik en gehoorscreening) vindt deze dus zo spoedig mogelijk na 96 uur na de geboorte plaats.

Van de pasgeborenen die in Nederland in 2015 zijn geboren is 98,7% binnen 168 uur na geboorte gescreend (dus uiterlijk op de 7^e levensdag) (figuur 2.3). Daarmee wordt niet voldaan aan de streefwaarde van minimaal 99,0% binnen 168 uur na geboorte. Dit was ook in de jaren voor 2015 het geval, met uitzondering van 2013 (figuur 2.3). In tabel 2.1 wordt onderscheid de leeftijd van de eerste hielprik weergegeven per type screener. In bijlage 1, tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de tijdigheid van de eerste hielprik per provincie. Het percentage hielprikken vanaf 168 uur na geboorte ligt in de provincies Utrecht en Noord-Holland (excl. Amsterdam) hoger dan in andere regio's. De provincies Groningen, Friesland, Drenthe en Overijssel hebben lagere percentages dan elders in het land. De gemiddelde leeftijd bij de hielprikafname was 115 uur (4,8 dagen) en is jaren stabiel (niet in tabel). Van de pasgeborenen die in het buitenland zijn geboren is 30,8% binnen 168 na geboorte uur gescreend (niet in tabel).

In 2015 werd 0,8% van de hielprikken te vroeg uitgevoerd: binnen 72 uur na geboorte. Er werden 15 hielprikken binnen 48 uur na geboorte uitgevoerd. Deze kinderen hebben allemaal een herhaalde hielprik gehad en twee van deze kinderen kregen een bloedtransfusie. Van de 1.223 kinderen die tussen 48 en 72 uur werden geprikt, werden 1.211 (99%) kinderen niet nogmaals geprikt (allen hadden een negatieve uitslag), 3 kinderen kregen nogmaals een eerste hielprik (na een negatieve uitslag), 7 kinderen een herhaalde eerste hielprik (waarvan 3 na een negatieve uitslag en 4 na een niet-classificeerbare uitslag) en 2 kinderen een tweede hielprik (1 na een negatieve uitslag en 1 na een niet-conclusieve uitslag). Vijf van deze 1.223 kinderen kregen een bloedtransfusie.

In Nederland komen kinderen tot de leeftijd van 6 maanden in aanmerking voor een hielprik. In 2015 werden 15 kinderen (0,009%) na de leeftijd van 6 maanden gescreend, waarvan er 0 in Nederland werden geboren (niet in tabel).



Figuur 2.3: Percentage eerste hielprikken dat binnen 168 uur na geboorte is afgenomen naar geboortejaar (2011-2015), exclusief kinderen die in het buitenland zijn geboren (de blauwe lijn is signaalwaarde; in verband met de leesbaarheid begint de Y-as bij 95%)

Tabel 2.1: Leeftijd bij eerste hielprik in uren naar type screener voor kinderen geboren in Nederland in 2015

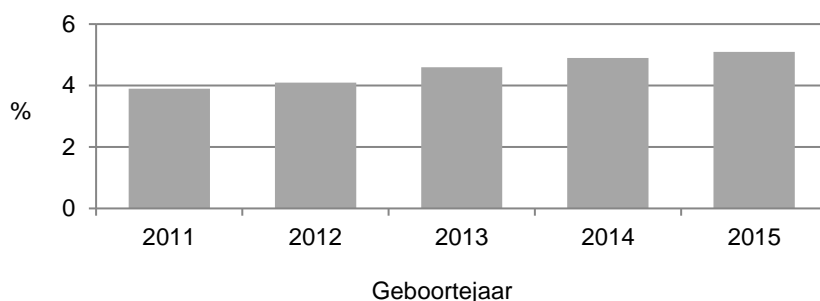
Leeftijd bij (eerste) hielprik		< 72 uur	< 96 uur	< 120 uur	< 168 uur	≥168 uur
Screeener	n	%	%	%	%	%
JGZ ^a	8.382	0,5	37,2	74,8	99,4	0,6
GGD	20.469	0,2	25,0	58,8	98,5	1,5
Huisarts	47	0	23,4	63,8	95,7	4,3
Thuiszorg	84.279	0,2	31,1	65,6	98,2	1,8
Verloskundige	32.907	0,9	52,9	89,2	99,5	0,5
Ziekenhuis	17.883	3,7	73,0	94,3	99,4	0,6
Totaal	163.967 ^b	0,8	39,6	73,1	98,7	1,3

a JGZ-instelling met andere organisatiestructuur dan GGD of thuiszorginstelling

b van sommige kinderen ontbreekt de datum van de hielprik

2.3 Bezwaar bewaren hielprikmateriaal

In 2015 maakte 5,1% van de ouders bezwaar tegen het bewaren van het restant bloed voor geanonimiseerd wetenschappelijk onderzoek. Dit percentage toont een stijgende trend sinds 2011.



Figuur 2.4 Bezwaar van ouders tegen het bewaren van restant bloed voor anoniem wetenschappelijk onderzoek naar geboortejaar (2011-2015)

3 Screening op adrenogenitaal syndroom (AGS)

De screening op AGS is op 1 juli 2002 landelijk ingevoerd. Een beschrijving van de aandoening wordt gegeven op de website van het RIVM (zie: <http://www.rivm.nl/hielprik/aandoeningen>). Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de screening in 2015. In paragraaf 3.1 worden de indicatoren beschreven. In paragraaf 3.2 worden de screeningsuitslagen beschreven en in paragraaf 3.3 de kinderen die verwezen zijn naar de kinderarts. In paragraaf 3.4 gaan we in op de doorlooptijden, in 3.5 op de diagnose en in 3.6 op de validiteit van de screening op AGS.

3.1 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie

In deze paragraaf wordt een samenvatting gegeven van de indicatoren die voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op AGS vastgesteld zijn (tabel 3.1). Bij alle indicatoren is uitgegaan van de klassieke zoutverliezende vorm. Voor alle indicatoren is het streefcijfer gehaald, behalve de positief voorspellende waarde. Dat is exact 15%, maar het streven is een positief voorspellende waarde groter dan 15%. Opvallend is verder het lage detectiecijfer. In 2015 zijn slechts drie patiënten geregistreerd met de klassieke zoutverliezende vorm. Hierbij dient rekening te worden gehouden met het feit dat van zes kinderen uit 2015, die naar een kinderarts zijn verwezen in verband met een afwijkende AGS-uitslag, de diagnose nog niet bekend is. Zowel de nu gerapporteerde positief voorspellende waarde als het detectiecijfer zouden daarom een onderschatting kunnen zijn van de werkelijke cijfers.

Tabel 3.1: Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse evaluatie van de screening op de van AGS sinds 2011

Indicator ^a	Streef- en signaalwaarden ^b	2011	2012	2013	2014	2015	Trend
Herhaalde eerste hielprik (%)	≤0,50	0,12	0,08	0,09	0,10	0,09	Stabiel
Tweede hielprik (%)	≤0,09	0,100	0,083	0,096	0,070	0,079	Stabiel
Verwijscijfer (%)	n.v.t.	0,017	0,014	0,024	0,014	0,015	Stabiel
Verwijstermijn (%)	≤ 24 uur	90	81	89	100	100	
Leeftijd eerste diagnostiek (%)	≥ 90% <15 dagen	75	100	80	100	100	Hoog
Detectiecijfer (%)	Vergelijking in de tijd	0,003	0,005	0,005	0,003	0,002	Laag
Gemiste patiënten	0	0	0	0	0	0	Stabiel
Fout-negatieven	0	0	0	0	0	0	Stabiel
Sensitiviteit (%)	100%	100	100	100	100	100	Stabiel
Specificiteit (%)	> 99,98	99,99	99,99	99,98	99,99	99,99	Stabiel
PVW (%)	> 15	16	32	20	32	15	2015 laag

- a. bij alle indicatoren wordt uitgegaan van de klassieke zoutverliezende vorm van AGS
 b. de streefwaarden in 2015 zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als in de voorliggende jaren

3.2 Screeningsuitslagen

Tabel 3.2 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik. De categorie “missing” bestaat uit kinderen waarbij de screeningsuitslagen ontbreken en waarvan de reden van het ontbreken van deze uitslagen ook niet is geregistreerd in Praeventis. In de jaren voor 2013 was dit promillage aanzienlijk hoger. Deze afname komt door een betere registratie bij de

DVP-regiokantoren. Daarnaast is er nog de categorie “Niet uitgevoerd”. Deze categorie bestaat slechts uit een zeer gering aantal kinderen. De tabel bevat alleen de kinderen die niet gecodeerd zijn als “niet-deelname” bij de betreffende variabele in Praeventis. De categorie “Niet uitgevoerd” zou daarom eigenlijk niet voor mogen komen.

Tabel 3.2: Uitslagen en verwijzingen naar de kinderarts bij de AGS-screening (2011-2015)

Conclusie ^a	2011	2012	2013	2014	2015	
	%	%	%	%	%	n
Na 1e hielprik:						
- Negatief	99,64	99,63	99,71	99,78	99,73	170.658
- Niet-conclusief	0,100	0,083	0,096	0,070	0,079	136
- Afwijkend	0,008	0,007	0,011	0,007	0,009	15
- Onvold. vulling	0,115	0,084	0,087	0,095	0,095	162
- Te vroeg geprikt	0,017	0,020	0,011	0,009	0,011	18
- “Missing”	0,110	0,118	0,040	0,027	0,061	104
- Onbekend	0,006	0,051	0,038	0	0,005	9
- Niet uitgevoerd	0,008	0,007	0,008	0,012	0,013	22
Afwijkend na 1 of meer hielprikken	0,017	0,014	0,024	0,014	0,015	26
Gescreend (n)	180.603	176.455	171.562	175.323	171.124	

a. zie voor nadere uitleg van de verschillende uitslagen de lijst met afkortingen en begrippen voor in het rapport

3.3 Verwijzingen

In 2015 hadden 26 kinderen afwijkende screeningsuitslagen (tabel 3.2). Het verwijscijfer voor AGS is daarmee 0,015%. Alle 26 zijn voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts verwezen. Onder de verwezen kinderen waren 17 (65%) jongens, 14 (58%) kinderen met een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken (1 kind minder dan 33 weken), en 7 (31%) kinderen met een geboortegewicht onder 2500 gram. Er zijn geen kinderen gemeld als overleden.

In bijlage 1, figuren 1a en 1b wordt een overzicht gegeven van verwijzingen voor alle aandoeningen uit de hielprikscreening.

3.4 Doorlooptijden

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- > de eerste hielprik en de tweede hielprik;
- > de eerste hielprik (of bij twee hielprikken de tweede hielprik) en melding aan de huisarts dat een kind verwezen dient te worden;
- > de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts;
- > de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts.

Zie figuur 3.1 voor een overzicht van de doorlooptijden in het AGS-screeningstraject.

Interval tussen eerste en tweede hielprik

Van alle tien kinderen die na twee hielprikken zijn verwezen voor diagnostisch onderzoek is het interval tussen eerste en tweede hielprik bekend. Het aanbevolen interval tussen de eerste en tweede hielprik voor kinderen met een zwangerschapsduur > 33 weken is 7 tot 9 dagen, en voor kinderen met een zwangerschapsduur ≤ 33 weken is dat 14 tot 16 dagen. Van de tien kinderen had één kind een zwangerschapsduur ≤ 33 weken. Bij dit kind werd de tweede hielprik op 15 dagen na de eerste afgenomen, dus binnen het aanbevolen interval. De andere negen kinderen hadden een zwangerschapsduur > 33 weken. Deze zijn allen binnen 7 tot 9 dagen opnieuw geprikt. De tweede hielprik is dus bij alle tien de kinderen (100%) op tijd verricht (figuur 3.1).

Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

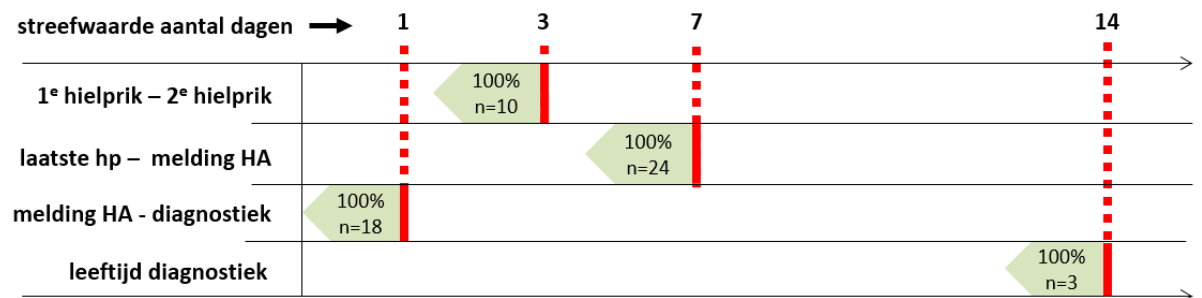
De verstreken tijd tussen de laatste hielprik (bij twee hielprikken is uitgegaan van de tweede hielprik) en het moment waarop de medisch adviseur de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden is van 24 van de 26 kinderen bekend. Dit traject duurt bij voorkeur maximaal zeven dagen. De tijdsduur van dit traject is bij alle 24 (100%) kinderen kleiner of gelijk aan zeven dagen. Bij een van deze 24 kinderen is de geregistreerde meldingsdatum gelijk aan de datum van de eerste hielprik en valt zeven dagen vóór de uitslag van de tweede hielprik.

Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek ('verwijstermijn')

De verstreken tijd tussen het moment waarop de medisch adviseur de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden en de datum waarop het 17OHP werd bepaald door de kinderarts is bekend van 18 (69%) van de 26 kinderen. Bij al de kinderen (100%) kinderen is dit interval een dag of minder, waarmee de vastgestelde verwijstermijn voor AGS (≤24 uur) voor alle kinderen is behaald.

Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek is gestart

Bij alle drie (100%) patiënten met de klassieke zoutverliezende vorm is vóór de leeftijd van 15 dagen diagnostisch onderzoek ingezet. Hiermee is het streefcijfer van 90% of hoger behaald.



Figuur 3.1: Doorlooptijden screeningstraject AGS

3.5 Diagnose

Van de 26 kinderen die naar de kinderarts zijn verwezen hebben er vier AGS, waarvan drie de klassieke zoutverliezende vorm (tabel 3.3). Er is één kind gerapporteerd met een 11-βeta hydroxylase deficiëntie. Van zes kinderen is onbekend of er diagnostisch onderzoek is verricht. Zie tabel 2 in bijlage 1 voor een overzicht van AGS-diagnosen naar provincie of grote stad. In NEORAH zijn in 2015 ook twee kinderen (een tweeling) met de klassieke zoutverliezende vorm van AGS geregistreerd, die niet in Praeventis voorkomen omdat zij niet hebben deelgenomen aan de Nederlandse hielprikscreening. De kinderen zijn prematuur geboren en AGS is opgespoord doordat zij zoutverlies hadden voordat de screeningsuitslag

bekend was. Zij hebben de hielprik in het buitenland laten uitvoeren. De kinderen zijn daarom niet opgenomen in de analyses.

Tabel 3.3: Diagnosen gesteld bij de kinderen die bij de screening op AGS verwezen zijn naar een kinderarts, geboren in 2015

Diagnose	N	n
AGS	4	
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke zoutverliezende vorm		3
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke niet-zoutverliezende vorm		0
21 hydroxylase deficiëntie, niet klassieke vorm		0
Andere enzymdeficiëntie		1 ^a
(Nog) onbekend		0
Geen AGS	16	
(Nog) Geen conclusie	0	
Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	6 ^b	

- 11-bèta hydroxylase deficiëntie
- ondanks (herhaald) verzoek geen diagnose/diagnostisch onderzoek geregistreerd

AGS

Het aantal AGS patiënten in 2015 bedraagt vier, allen verwezen na de eerste hielprik. Bij drie van hen was het laagste natrium bekend. Twee van de drie hadden een laagste natrium <135 mmol/l (referentiewaarden Na⁺: 135-145 mmol/l serum). De prevalentie van AGS in 2015 is uitgaande van de kinderen die bij de screening zijn gevonden 1: 42.781 en uitgaande van de klassieke zoutverliezende vorm 1:57.041.

Geen AGS

In 2015 bleken 16 van de 26 verwezen kinderen geen AGS te hebben. Van alle 16 kinderen zijn zwangerschapsduur én geboortegewicht bekend. Tabel 3.4 toont de verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur van deze kinderen. Zeven van deze kinderen hebben een zwangerschapsduur ≤ 36 weken.

Tabel 3.4: Verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur bij kinderen geboren in 2015 die verwezen zijn voor nader diagnostisch onderzoek en waarbij geen sprake is van AGS

Geboortegewicht (gram)	Zwangerschapsduur (weken)				Totaal
	≤ 33+0	33+1 t/m 35+0	35+1 t/m 36+0	≥ 36+1	
< 2100 g	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)	2 (13%)
2101-2500 g	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	2 (13%)	3 (19%)
2501-2700 g	0 (0%)	0 (0%)	3 (19%)	1 (6%)	4 (25%)
≥ 2701 g	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	6 (38%)	7 (44%)
Totaal	0 (0%)	0 (0%)	7 (44%)	9 (56%)	16 (100%)

3.6 Validiteit

In deze paragraaf worden voorlopige waarden voor de validiteitsindicatoren bepaald. De kinderen waarvan de diagnose (nog) niet bekend is, worden buiten beschouwing gelaten. De indicatoren worden in een volgende rapportage geactualiseerd indien er aanvullende diagnosen zijn geregistreerd.

In het geval van de AGS-screening wordt onder een positieve testuitslag verstaan: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is. Doel van de screening is het opsporen van alle patiënten met de klassieke zoutverliezende vorm. Het aantal terecht-positieven is daarom drie. Er zijn voor AGS in 2015 geen gemiste kinderen gemeld.

In 2015 is de sensitiviteit 100% (3/3), de specificiteit 99,99% (171.098/171.115) en de positief voorspellende waarde 15% (3/20) (tabel 3.5). Het detectiecijfer in 2015 is 0,0018% (3/171.118).

Tabel 3.5: Diagnose naar verwijsindicatie bij de screening op AGS in 2015

Verwijzing geïndiceerd	AGS (klassieke zoutverliezer)		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	3	17	20 ^a
Nee	0	171.098	171.098
Totaal	3	171.115	171.118

a. exclusief zes kinderen waarvan de diagnose onbekend is

In tabel 3.6 worden gemelde patiënten met AGS beschreven die niet door de screening zijn opgespoord.

Tabel 3.6: Gemelde, niet door de screening opgespoorde patiënten met AGS sinds de landelijke start van de screening in 2002

Nr.	Geb. jaar	Gevonden in:	m/v	17OHP screening	17OHP diagn. ond.	Diagnose	Screenings uitslag	classificatie ^c
				nmol/l	nmol/l			
1	2000	2004	v	37	237	niet-klassieke vorm	negatief	-
2	2004	2004	v	80	342	klassieke niet-zoutverliezer	negatief	-
3	2006	2009	v	84	40	klassieke niet-zoutverliezer	negatief	-
4	2006	2010	m	82	859	niet klassieke vorm	negatief	-
5 ^a	2011	2011	m	547	?	klassieke vorm zoutverliezer	afwijkend	-
6	2003	2011	?	?	?	niet-klassieke vorm	?	-
7	2005	2011	m	88	491	klassieke niet-zoutverliezer	negatief	-
8	2009	2013	m	43	43	niet klassieke vorm	negatief	-
9	2012	2012	m	52	134	klassieke niet-zoutverliezer	negatief	-
10 ^b	2014	2014	v	?	?	klassieke vorm zoutverliezer	negatief	-

- Tijd tussen hielprik en aankomst lab zes dagen. Kind was al bij kinderarts voordat de hielprik uitslag bekend was. Omdat de screeningsuitslag afwijkend was betreft het geen fout-negatieve uitslag
- Op basis van virilisatie al antenataal gediagnosticeerd. Het betreft een genetisch bevestigde klassieke zoutverliezende vorm. De vroege behandeling heeft waarschijnlijk geleid tot een negatieve hielprikuitslag, daarom wordt dit niet als een fout-negatieve screeningsuitslag beschouwd
- FN = fout-negatief, GP = gemiste patiënt

4 Screening op congenitale hypothyreoïdie (CH)

De screening op CH is in 1981 landelijk ingevoerd. Een beschrijving van de aandoening wordt gegeven op de website van het RIVM (zie: <http://www.rivm.nl/hielprik/aandoeningen>). Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de screening in 2015. In paragraaf 3.1 worden de indicatoren beschreven. In paragraaf 4.2 worden de screeningsuitslagen beschreven en in paragraaf 4.3 de kinderen die verwezen zijn naar de kinderarts. In paragraaf 3.4 gaan we in op de doorlooptijden, in 3.5 op de diagnose en in 3.6 op de validiteit van de screening op CH.

4.1 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie

In deze paragraaf wordt een samenvatting van de indicatoren gegeven die voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op CH vastgesteld zijn (tabel 4.11). In 2015 is het streefcijfer niet gehaald voor de indicatoren herhaalde eerste hielprik, tweede hielprik, leeftijd eerste diagnostiek, en specificiteit. De lage specificiteit wordt veroorzaakt door een toename in met name het aantal niet-conclusieve T4/TBG uitslagen. Hierdoor neemt het aantal tweede hielprikken en het aantal verwijzingen toe. De screeningslaboratoria, het expertisecentrum, RIVM en TNO gaan momenteel na wat de oorzaak is en hoe dit opgelost kan worden.

Tabel 4.1: Samenvatting van de indicatoren voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op CH sinds 2011

Indicator	Streef- en signaalwaarden ^a	2011	2012	2013	2014	2015	Trend
Herhaalde eerste hielprik (%)	≤0,50	0,36	0,29	0,29	0,38	0,56	2015: hoog
Tweede hielprik (%)	≤0,50	0,47	0,53	0,55	0,74	0,82	Hoog
Verwijscijfer (%)	n.v.t.	0,18	0,20	0,19	0,22	0,31 ^b	Stijgend
Verwijstermijn (%)	≤ 24 uur	93	94	92	91	100	Hoog
Leeftijd eerste diagnostiek (%) (voor ernstige vormen, d.w.z. vrij T4<5 pmol/l bloed)	≥ 90% <15 dagen	92	100	92	91	89	2015: laag
Detectiecijfer (%)	Vergelijking in de tijd	0,044	0,039	0,042	0,044	0,046	Hoog
Gemiste patiënten	0	0	0	0	0	0	Stabiel
Fout-negatieven	0	1	0	3	1	0	Stabiel
Sensitiviteit (%)	100	99	100	97	99	100	Hoog
Specificiteit (%)	> 99,84	99,9	99,84	99,85	99,83	99,77	Laag
PVV (%)	> 15	25	20	22	21	17	2015 laag

- de streefwaarden in 2015 zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als in de voorliggende jaren)
- in de samenvatting van het rapport 'Neonatale Hielprikscreening - monitor 2015' wordt abusievelijk een verwijscijfer voor CH van 48% genoemd, terwijl dit 31% moet zijn. De tabel in diezelfde monitor geeft wel het juiste cijfer weer.

4.2 Screeningsuitslagen

Tabel 4.2 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik. Het percentage niet-conclusieve uitslagen toont een sterk stijgende trend sinds 2007. Hiervoor hebben we al eerder aandacht gevraagd. Het RIVM is inmiddels onderzoek gestart naar de oorzaken. De categorie "missing" bestaat uit kinderen waarbij de screeningsuitslagen ontbreken en waarvan de reden van het ontbreken van deze uitslagen ook niet is geregistreerd in Praeventis. In de jaren voor 2013 was dit promillage aanzienlijk hoger. Deze afname komt door een betere registratie bij DVP.

Tabel 4.2: Uitslagen en verwijzingen bij de CH-screening naar geboortjaar (2011-2015)

Conclusie ^a	2011	2012	2013	2014	2015	
	%	%	%	%	%	n
Na 1e hielprik:						
- Negatief	98,91	98,90	99,00	98,76	98,46	168.490
- Niet-conclusief	0,47	0,53	0,55	0,74	0,82	1.400
- Afwijkend	0,09	0,09	0,06	0,06	0,07	126
- Onvold. vulling	0,36	0,29	0,29	0,38	0,56	955
- Te vroeg geprikt	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	18
- Missing	0,11	0,12	0,04	0,03	0,06	103
- Onbekend	0,02	0,05	0,04	0,00	0,01	9
- Niet uitgevoerd	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	22
Afwijkend na 1 of meer hielprikken	0,18	0,20	0,19	0,22	0,31 ^b	529
Gescreend (n)	180.602	176.455	171.562	175.323	171.123	

- Zie voor nadere uitleg van de verschillende uitslagen de lijst met afkortingen en begrippen voor in het rapport
- In de samenvatting van het rapport 'Neonatale Hielprikscreening - monitor 2015' wordt abusievelijk een verwijscijfer voor CH van 0,48% genoemd, terwijl dit 0,31% moet zijn. De tabel in diezelfde monitor geeft wel het juiste cijfer weer.

4.3 Verwijzingen

In 2015 zijn 529 kinderen naar een kinderarts verwezen vanwege verdenking op CH. Het verwijscijfer voor CH is daarmee 0,31% (tabel 4.2). Dit is inclusief een kind met een 'onbekende' screeningsuitslag in Praeventis. Bij navraag bij DVP bleek het te gaan om een kind met een afwijkende T4SD-waarde, waarbij er onvoldoende materiaal was om TSH en TBG te bepalen. Dit kind is verwezen o.b.v. een afwijkende T4SD-waarde. De screeningsuitslag in Praeventis is aangepast naar 'afwijkend'. Het verwijscijfer voor 2015 was aanzienlijk hoger dan in voorgaande jaren (tabel 4.1 en 4.2).

Onder de verwezen kinderen was het percentage jongens hoog, net als in voorgaande jaren. De man/vrouw ratio in 2015 was 1,7 (tabel 4.3). Deze scheve man/vrouw-ratio wordt voornamelijk veroorzaakt doordat bij de screening veel kinderen met een TBG-deficiëntie verwezen worden. Dit is een recessieve aandoening die via het X-chromosoom wordt doorgegeven en dus vaker bij jongens voorkomt. Het percentage prematuren onder de verwezen kinderen was 3% en daarmee vergelijkbaar met voorgaande jaren en met het percentage onder alle gescreende kinderen (3%). Het percentage overleden kinderen in 2015 is met 2,4% lager dan in de jaren voor 2014, maar nog steeds hoog. Dit komt doordat lage T4-concentraties vaker bij zeer zieke kinderen voorkomen.

In bijlage 1, figuren 1a en 1b wordt een overzicht gegeven van verwijzingen voor alle aandoeningen uit de hielprikscreening.

Tabel 4.3: Kenmerken van de groep kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH naar geboortjaar (2011-2015)

Kenmerk		2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)	2014 (%)	2015 (%)
Geslacht	Jongen	60	60	61	57	63
	Meisje	40	40	39	43	37
Prematuur ^a	Ja	3	2	3	3	3
	Nee	97	98	97	97	97
Geboortegewicht	≤ 2500 gram	11	16	17	13	13
	> 2500 gram	89	84	83	87	87
Zwangerschapsduur	≤ 36 weken	9	9	13	10	9
	> 36 weken	91	91	87	90	91
Overleden	Ja	5,3	3,8	4,1	1,3	2,4
	Nee/Onbekend	94,7	96,2	95,9	98,7	97,6

a. geboortegewicht ≤ 2500 gram én zwangerschapsduur ≤ 36 weken

4.4 Doorlooptijden

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- > de eerste hielprik en de tweede hielprik
- > de eerste hielprik (of bij twee hielprikken, de tweede hielprik) en de melding aan de huisarts dat het kind verwezen dient te worden
- > de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts
- > de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts
- > leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling bij CH-patiënten

Zie figuur 4.1 voor een overzicht van de doorlooptijden in het CH-screeningstraject.

Omdat we met name geïnteresseerd zijn hoe de trajecten zijn voor kinderen die ten tijde van de hielprik thuis zijn, hebben we bij alle analyses kinderen met een laag geboortegewicht (≤ 2500 gram, deze kinderen liggen ten tijde van de hielprik veelal nog in het ziekenhuis) buiten beschouwing gelaten.

Interval tussen de eerste en tweede hielprik

Bij deze analyse is uitgegaan van de groep die uiteindelijk verwezen is. Van 304 van de 529 (57%) verwezen kinderen zijn de data van de eerste en tweede hielprik bekend en is het geboortegewicht hoger dan 2500 gram. Van deze 304 kinderen was het interval tussen eerste en tweede hielprik in 295 (97%) gevallen korter dan 10 dagen.

Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

Indien een kind verwezen moet worden naar een kinderarts meldt de medisch adviseur dit aan de huisarts. Bij het berekenen van de tijd tussen hielprik en melding aan de huisarts is bij kinderen die na de tweede hielprik zijn verwezen, uitgegaan van de datum van de tweede hielprik. Van 360 van de 529 (68%) kinderen is de datum van hielprik en datum van verwijzing bekend en is het geboortegewicht hoger dan 2500 gram. Van deze 360 kinderen was het interval tussen de laatste hielprik en de melding aan de huisarts in 357 (99%) gevallen zeven dagen of korter.

Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek ('verwijstermijn')

Van 346 van de 529 (64%) kinderen met een geboortegewicht hoger dan 2500 gram is zowel de datum van het onderzoek als van de verwijzing bekend. In 2015 heeft dit interval bij 332 kinderen (96%) drie dagen of korter geduurd (tabel 4.4).

Tabel 4.4: Interval tussen de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek bij kinderen geboren in 2015 die verwezen zijn bij de screening op CH met een geboortegewicht groter dan 2500 gram

Interval (dagen)	n	%
≤ 1	312	90,2
2	11	3,2
3	9	2,6
4	4	1,2
> 4	10	2,9
Totaal	346	100

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Uitgaande van alle kinderen uit 2015 die direct na de eerste hiel prik zijn verwezen is bij 5,0% diagnostisch onderzoek verricht op de leeftijd van drie weken of ouder. Van de kinderen uit 2015 die na een 2^{de} hiel prik zijn verwezen is 1,4% 3 weken of ouder ten tijde van het diagnostisch onderzoek.

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling bij CH-patiënten

Uitgaande van alle patiënten heeft 91% het eerste diagnostisch onderzoek voor de leeftijd van 15 dagen gekregen (tabel 4.5a). Uitgaande van de patiënten met een *ernstige vorm van CH* (gedefinieerd als een vrij T4 kleiner dan 5 pmol/l serum of een totaal T4 kleiner dan 43 nmol/l serum), was dit bij 89% voor de leeftijd van 15 dagen en bij een kind (11%) op dag 15 (tabel 4.5b). De gemiddelde leeftijd bij de start van de behandeling van patiënten met ernstige CH in 2015 is 8 dagen.

Tabel 4.5a: Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van CH-patiënten geboren in 2015

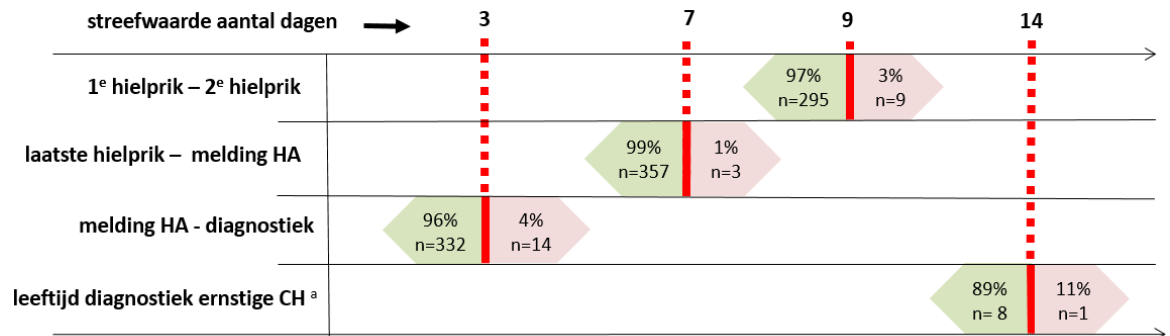
Leeftijd (in dagen)	Eerste diagnostisch onderzoek		Behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0-14	70	91	47	69
15-21	6	99	8	81
>21	1	100	13	100
Totaal	77 ^a		78	

a. van één kind ontbreekt dit gegeven

Tabel 4.5b: Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van CH-patiënten met ernstige CH geboren in 2015

Leeftijd (in dagen)	Eerste diagnostisch onderzoek		Behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0-14	8	89	7	88
>14	1	100	1	100
Totaal	9		8 ^a	

a. van 1 kind ontbreekt dit gegeven



Figuur 4.1: Doorlooptijden screeningstraject CH

a. leeftijd diagnostiek patiënten met een ernstige vorm van CH (vrij T4<5 pmol/l bloed)

4.5 Diagnose

In het TNO-databestand zijn de gegevens van 497 van de 529 (94%) naar een kinderarts verwezen kinderen geregistreerd (tabel 4.6). Van 32 kinderen met een afwijkende screeningsuitslag zijn bij TNO geen gegevens bekend, doordat de verwijzingen nog niet door het RIVM bij TNO waren gemeld. Van 464 van de 497 (93%) kinderen is een diagnostische conclusie bekend. Bij 78 van deze 464 kinderen (17%) is permanente CH vastgesteld, waarvan 61 met CH-T (voorheen aangeduid met primaire CH), 11 met CH-C (voorheen aangeduid met secundaire/tertiaire CH) en bij 6 is de indeling in CH-T of CH-C niet bekend. Zie tabel 2 in bijlage 1 voor een overzicht van CH-diagnosen naar provincie of grote stad.

Tabel 4.6: Diagnosen gesteld bij de kinderen geboren in 2015, die bij de screening op CH verwezen zijn naar een kinderarts

Diagnose	n
Permanente CH	
CH-T (primaire CH)	61
CH-C (secundaire/tertiaire CH)	11
CH-T of CH-C	6
Passagere CH	7
Geen CH	379
(Nog) Geen conclusie mogelijk	16
Geen diagnostisch onderzoek bekend	49 ^{a,b}
Totaal	529

a. waarvan 1 overleden a.g.v. perinatale asfyxie – schildklierfunctie niet gecontroleerd

b. inclusief 32 verwezen kinderen die op moment van schrijven niet bij TNO waren gemeld

Subclassificatie

Indien op grond van de serumbepalingen bij het eerste diagnostisch onderzoek blijkt dat het kind waarschijnlijk CH heeft, dient bij voorkeur ook de subclassificatie te worden vastgesteld. Dit is van belang, omdat het aanvullende onderzoek de diagnose verder kan onderbouwen. Ook zijn sommige vormen van CH erfelijk. Is bij het eerste diagnostisch onderzoek de diagnose alleen gesteld op basis van de serumwaarden, dan is het wenselijk om na het derde levensjaar tijdelijk de therapie met schildklierhormoon te onderbreken en nadere diagnostiek te verrichten. Op deze wijze kan ook voorkomen worden dat een kind jarenlang onnodig wordt behandeld terwijl het passagère CH heeft.

CH-T

CH-T wordt veroorzaakt door een stoornis in de aanleg van de schildklier of een stoornis in de synthese van schildklierhormoon (dyshormonogenese). In tabel 4.7 worden de subclassificaties van kinderen met permanente CH geboren in 2015 weergegeven. Het stellen van de oorzakelijke diagnose is bij dyshormonogenese van belang om de ouders een gefundeerd erfelijkheidsadvies te kunnen geven. De meeste vormen van dyshormonogenese zijn familiair. Veelal is de wijze van overerving autosomaal recessief, waarbij in één gezin de kans op een volgend kind met de aandoening 25% bedraagt.

CH-C

In 2015 zijn 11 patiënten met CH-C opgespoord (tabel 4.6).

Tabel 4.7: Subclassificatie van kinderen geboren in 2015, die verwezen zijn vanwege verdenking op CH, met diagnose permanente CH

Subclassificatie		n
CH-T (primaire CH)		
Aanlegstoornis		
agenesie		8
ectopie		10
dysgenesie		3
Dyshormonogenese		
organificatie-defect		12
Tg-synthese-defect		0
dejodase-defect		0
CH en downsyndroom		1
Anders		0
Geen subclassificatie		24
Missing		3
CH-C (secundaire/tertiaire CH)		11
CH-T of CH-C		6
Totaal		78

4.6 Validiteit

In deze paragraaf worden voorlopige waarden voor de validiteitsindicatoren bepaald. De kinderen waarvan de diagnose (nog) niet bekend is, worden buiten beschouwing gelaten. De indicatoren worden in een volgende rapportage geactualiseerd indien er aanvullende diagnoses zijn geregistreerd.

Er zijn in 2015 geen kinderen gemeld als gemist bij de screening op CH (zie tabel 4.9 voor gegevens van gemiste kinderen in eerdere jaren). De sensitiviteit van de screening in 2015 is 100% (78/78), de specificiteit is 99,77% (170.595/170.981) en de positief voorspellende waarde 17% (78/464)(tabel 4.8). Het detectiecijfer is 0,046% (78/171.059).

Tabel 4.8: Diagnose naar verwijfsindicatie bij kinderen die direct verwezen zijn vanwege verdenking op CH geboren in 2015

Verwijzing geïndiceerd	CH		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	78	386	464 ^a
Nee	0	170.595	170.595
Totaal	78	170.981	171.059 ^a

- a. exclusief 65 kinderen waarvan de diagnose (nog) niet bekend is, waarvan er 32 nog niet bij TNO waren aangemeld

Tabel 4.9: Bij TNO via het NSCK gemelde kinderen met CH die buiten de screening om zijn opgespoord

Nr.	Geb. jaar	Gevonden in:	m/v	Geb. gew.	Zw. duur	Eerste hielprik			Scr. uitslag	Diagnose	Classificatie ^a
						T4	T4/TBG	TSH			
						gram	weken	SD			
10360	2010	2011	v	2775	37	-0,30	?	?	negatief	CH-C	FN
10361	2010	2011	m	3170	41	-0,90	?	<1	negatief	CH-C	FN
11162	2011	2011	m	1346	35	-1,40	?	2	negatief	CH	FN
11327	2011	2012	?	?	?	?	?	?	?	CH-T	FN
13315	2013	2013	m	895	25,6	-3,6	8,7	2	negatief	CH-T	FN
13316 ^b	2013	2013	v	600	28,2	-1,7	16,9	8	niet-	CH-T	FN
13338 ^c	2013	2016	v	4350	42,0	-1,2	n.a.	1	negatief	CH-C	FN
14278 ^d	2014	2014	v	4240	41,6	-1,3	13,6	3	negatief	CH-C	FN

- a. FN = fout-negatief; GP = gemiste patiënt
- b. Abusievelijk in eerste instantie gemeld als gemiste AGS; prematuur met uitslag 1e HP niet-conclusief, uitslag 2e hielprik negatief o.b.v. TSH: T4 -2,4, T4/TBG 16,5, TSH 7.
- c. Rechtstreeks bij TNO gemeld, dus buiten het NSCK om
- d. TBG hoeft alleen bepaald te worden als het T4 \leq -1,6 SD is, maar is bij dit kind wel bepaald (279 nmol/l bloed).

5 Screening op metabole ziekten (MZ)

De screening op PKU vindt plaats sinds 1974, terwijl de screeningen op de andere metabole ziekten (MZ) in 2007 landelijk zijn ingevoerd. In tabel 5.1 zijn de MZ waarop in Nederland wordt gescreend weergegeven. Meer informatie over de MZ vindt u op de website van het RIVM (<http://www.rivm.nl/hielprik/aandoeningen/>).

Tabel 5.1: Metabole ziekten in het programma

Aandoening	Afkorting
3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie	3-MCC ^a
Biotinidase deficiëntie	BIO
Galactosemie	GAL
Glutaar acidurie type I	GA-I
HMG-CoA lyase deficiëntie	HMG ^a
Homocystinurie ^b	HCY
Isovaleriaan acidurie	IVA
Maple syrup urine disease	MSUD
Medium-chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie	MCAD
Multipele CoA carboxylase deficiëntie	MCD ^a
Phenylketonurie	PKU
Trifunctional Protein deficiëntie/ Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiëntie	TFP/LCHAD
Tyrosinemie type I	TYR-I
Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie	VLCAD

- drie aandoeningen worden in de rapportage samengenomen onder de term 3-MHM, deze aandoeningen hebben dezelfde merker
- screening is opgeschort met ingang van 1-10-2010 en maakt vanaf 1-4-2016 ook formeel geen onderdeel meer uit van de neonatale hielprikscreening

Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de screening in 2015. De diagnostische gegevens zijn verkregen via de Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (www.ddrmd.nl), waarvoor dank. Conform de andere hoofdstukken gaan we eerst in op de indicatoren voor de jaarlijkse evaluatie (paragraaf 5.1). Paragraaf 5.2 geeft een overzicht van de screeningsuitslagen. In paragraaf 5.3 beschrijven we de verwezen kinderen. In paragraaf 5.4 gaan we in op de doorlooptijden, in 5.5 op de diagnoses en in 5.6 wordt de validiteit van de screening op MZ beschreven.

5.1 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie

In deze paragraaf wordt een samenvatting gegeven van de indicatoren die voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op MZ vastgesteld zijn (tabel 5.2). Bij drie indicatoren is het streefcijfer niet gehaald, namelijk het aantal herhaalde eerste hielprikken voor BIO, de leeftijd eerste diagnostiek, en de specificiteit van GAL.

Tabel 5.2: Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse evaluatie van de screening op MZ sinds 2011

Processtap	Streef- / signaalwaarden ^a	MZ	2011	2012	2013	2014	2015	Trend
Herhaalde 1 ^e hielprik (%)	Elk van de MZ: ≤0,50%	3-MHM	0,27	0,15	0,16	0,17	0,20	Stabiel
		BIO	0,47	0,31	0,29	0,42	0,51	Stijging
		GAL	0,38	0,25	0,23	0,31	0,31	Stabiel
		GA-I	0,27	0,15	0,16	0,17	0,20	Stabiel
		IVA	0,27	0,15	0,16	0,17	0,20	Stabiel
		MSUD	0,23	0,11	0,11	0,14	0,18	Stabiel
		MCAD	0,27	0,15	0,16	0,17	0,20	Stabiel
		PKU	0,23	0,11	0,11	0,14	0,18 ^b	Stabiel
		TFP/LCHAD	0,27	0,15	0,16	0,17	0,20	Stabiel
		TYR-I	0,23	0,11	0,11	0,14	0,18	Stabiel
		VLCAD	0,27	0,15	0,14	0,17	0,20	Stabiel
Verwijscijfer (%)	Trend in de tijd	3-MHM	0,004	0,008	0,003	0,004	0,004	Stabiel
		BIO	0,033	0,011	0,006	0,007	0,011	Afname ^c
		GAL	0,044	0,029	0,032	0,035	0,041	Stabiel
		GA-I	0,008	0,004	0,002	0,001	0,001	Afname ^d
		IVA	0,001	0,002	0,001	0,002	0,001	Stabiel
		MSUD	0,007	0,003	0,005	0,005	0,007	Stabiel
		MCAD	0,014	0,014	0,013	0,012	0,011	Stabiel
		PKU	0,007	0,009	0,009	0,011	0,012	Stabiel
		TFP/LCHAD	0,008	0,003	0,001	0,001	0,001	Stabiel
		TYR-I	0,001	0	0,001	0,001	0,002	Stabiel
		VLCAD	0,002	0,002	0,009	0,003	0,011	Stabiel
Verwijstermijn (%)	Elk van de MZ: ≤24 uur ^e		geen data	geen data	86	92	92	
Tijdigheid melding huisarts (%)	Elk van de MZ: <8 dgn na de laatste hielprik (geen streefwaarde gedefinieerd)		94	97	100	100	98	Stabiel
Leeftijd eerste diagnostiek (%)	Elk van de MZ: ≥ 90% <10 dgn		geen data	geen data	84 ^f	89	89	< streef waarde
Detectiecijfer (%) ^{g, h}	PKU: 0,004 - 0,012% MCAD: 0,004 - 0,012%	PKU	0,005	0,007	0,006	0,009	0,012	Stabiel
		MCAD	0,013	0,011	0,012	0,012	0,011	Stabiel
Gemiste patiënten	Elk van de MZ: 0		0	0	0	MCAD: 1	0	Stabiel
Fout-negatieven	Elk van de MZ: 0		0	0	VLCAD: 1	VLCAD: 1	0	Stabiel
Sensitiviteit (%)	Elk van de MZ: 100%		100	100	VLCAD: 75	VLCAD: 80	100	Stabiel
					Overig: 100	Overig: 100		
Specificiteit (%)	GAL > 99,97% BIO > 99,97% Overig > 99,99%	3-MHM	99,995	99,995	99,998	99,999	99,998	Hoog
		BIO	99,968	99,993	99,997	99,997	99,991	Hoog
		GAL	99,957	99,975	99,973	99,966	99,960	< streef waarde
		GA-I	99,992	99,996	99,999	99,999	99,999	Hoog
		IVA	99,999	99,999	99,999	99,999	99,999	Hoog
		MSUD	99,993	99,997	99,997	99,996	99,994	Hoog
		MCAD	99,986	99,998	99,999	100	99,999	Hoog

Processtap	Streef- / signaalwaarden ^a	MZ	2011	2012	2013	2014	2015	Trend
		PKU	99,993	99,998	99,999	99,998	99,998	Hoog
		TFP/LCHAD	99,992	99,998	99,999	100	99,999	Hoog
		TYR-I	99,999	100	100	99,999	99,999	Hoog
		VLCAD	99,998	99,998	99,993	99,998	99,994	Hoog
PVW (%) ^d	PKU > 60%	PKU	69	75	85	84		Stabiel
	MCAD > 70%						84	
		MCAD	96	83	95	100	94	Stabiel

- de streefwaarden in 2015 zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als in de voorgaande jaren
- in monitrorrapport 2015 abusievelijk vermeld als 0,14%, n=239
- als gevolg van bijstelling van de verwijscriteria
- mogelijk a.g.v. wijziging afkapgrens voor C5DC (GA-I) van 0,1 µmol/l naar 0,70 µmol/l i.v.m. de overgang op een andere interne standaard
- gegeven wordt het percentage kinderen dat uiterlijk op dag 1 na geboorte wordt gezien, omdat van het diagnostisch onderzoek geen tijdstip bekend is.
- in het rapport over 2013 stond abusievelijk 77% i.p.v. 84%
- omdat de prevalentie van PKU en MCAD in dezelfde orde ligt als van AGS, zal het streefcijfer ook in dezelfde orde liggen (0,004 – 0,012 %)
- voor de overige MZ zijn de aantallen te klein om streefcijfers te maken

5.2 Screeningsuitslagen

Na een beschrijving van de gewijzigde afkapgrenzen worden de uitslagen van de (eerste) hielprik gepresenteerd.

Gewijzigde methode en afkapgrenzen

Per 1-7-2015 zijn de afkapgrenzen voor GAL gewijzigd. Sinds deze datum wordt de uitslag als afwijkend gezien indien $GALT \leq 2.0$ U/dl bloed (was sinds 1-7-2014 ≤ 2.7 U/dl bloed) én $TGAL \geq 1100$ µmol/l bloed (was sinds 1-7-2014 ≥ 900 µmol/l bloed). De afkapgrenzen voor de overige MZ zijn niet gewijzigd ten opzichte van 2014.

Screeningsuitslagen

Tabel 5.3 geeft een overzicht van de uitslagen van de eerste hielprik voor MZ. Het aantal afwijkende uitslagen varieert tussen 2 (GA-I, IVA, TFP/LCHADD) en 70 (GAL). Het percentage onvoldoende vullingen varieert tussen 0,18 (MSUD, PKU, TYR-I en OCTN2-def) en 0,51% (BIO). Er werd 18 keer te vroeg geprikt, voor 99 tot 104 kinderen ontbrak de uitslag zonder geregistreerde reden ('missing'), voor 7-9 kinderen kon de uitslag niet worden geïnterpreteerd ('onbekend') en 23-25 maal werd de screening 'niet uitgevoerd'.

Tabel 5.3: Uitslagen^a na eerste hielpriek (dus exclusief herhaalde en tweede hielprieken) voor metabole ziekten in 2015

Aandoening (mnemonic)	Geschr.	Negatief		Afwijkend		Onvold. vulling		Te vroeg gepriek		Missing		Onbekend		Niet uitgevoerd	
		n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
3-MHM ^b	171.123	170.618	99,70	6	0,004	346	0,20	18	0,01	103	0,06	9	0,01	23	0,01
BIO	171.124	170.075	99,39	18	0,011	877	0,51 ^e	18	0,01	104	0,06	9	0,01	24	0,01
GAL	171.122	170.366	99,56	70 ^f	0,041	536	0,31	18	0,01	102	0,06	8	0,00	23	0,01
GA-I	171.123	170.623	99,71	2	0,001	346	0,20	18	0,01	103	0,06	8	0,00	23	0,01
HCY ^c															
IVA	171.120	170.624	99,71	2	0,001	346	0,20	18	0,01	99	0,06	8	0,00	23	0,01
MSUD	171.122	170.655	99,73	12	0,007	305	0,18	18	0,01	100	0,06	9	0,01	23	0,01
MCAD	171.121	170.608	99,70	18	0,011	346	0,20	18	0,01	99	0,06	9	0,01	23	0,01
PKU	171.124	170.647	99,72	20	0,012	305 ^g	0,18 ^g	18	0,01	102	0,06	9	0,01	23	0,01
TFP/LCHAD	171.121	170.624	99,71	2	0,001	346	0,20	18	0,01	100	0,06	8	0,00	23	0,01
TYR-I	171.123	170.665	99,73	3	0,002	305	0,18	18	0,01	102	0,06	7	0,00	23	0,01
VLCAD	171.123	170.609	99,70	18	0,011	346	0,20	18	0,01	102	0,06	7	0,00	23	0,01
OCTN2-def ^d	171.124	170.626	99,71	41 ^h	0,024 ^f	303	0,18	18	0,01	102	0,06	9	0,01	25	0,01

- zie voor nadere uitleg van de verschillende uitslagen de lijst met afkortingen en begrippen voor in het rapport
- 3-MHM is een verzamelnaam voor 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie, HMG-CoA lyase deficiëntie en multipele CoA carboxylase deficiëntie. Deze drie aandoeningen hebben dezelfde merker
- screening is opgeschort m.i.v. van 1-10-2010 en maakt per 1-4-2016 ook formeel geen onderdeel meer uit van de hielprikscreening
- OCTN2-deficiëntie behoorde in 2015 niet tot het screeningsprogramma
- streefwaarde van $\leq 0,50\%$ niet behaald
- waarvan 41 voor de wijziging in afkapgrenzen op 1 juli 2015 en 29 erna
- in monitorrapport 2015 abusievelijk vermeld als 0,14%, n=239
- voor OCTN2-def (voorheen aangeduid met C0-def) is het aantal en het percentage niet-conclusieve uitslagen weergegeven. Van de 41 zijn 8 kinderen verwezen, allen bij de 2e hielpriek (2 keer niet-conclusief).

5.3 Verwijzingen

Op basis van de gegevens uit Praeventis zijn er 179 verwijzingen in verband met een afwijkende screeningsuitslag voor MZ, inclusief 8 voor OCTN2-deficiëntie (tabel 5.3). Een van de 179 kinderen kwam niet voor in Neorah. Bij navraag bij de medisch adviseur bleek dit kind wel te zijn geëxporteerd naar Neorah met een verwijsbrief, maar om onduidelijke redenen niet in het Neorah-bestand voor te komen. Het kind is wel door een kinderarts gezien. Het kind is alsnog in Neorah opgenomen en meegenomen in de resultaten van deze evaluatie. Het verwijscijfer voor alle MZ samen is daarmee 0,105%. De verwijscijfers per MZ staan in tabel 5.4. Er waren geen kinderen met meer dan één afwijkende uitslag voor MZ. Onder de verwezen kinderen waren 101 (56%) jongens, 14 (8%) kinderen met een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken, en 9 (5%) kinderen met een geboortegewicht onder 2500 gram. Er zijn geen kinderen gemeld als overleden.

In bijlage 1, figuren 1a en 1b wordt een overzicht gegeven van verwijzingen voor alle aandoeningen uit de hielprikscreening.

Tabel 5.4: Aantal verwijzingen per metabole ziekten in 2015

Aandoening	n	%
3-MHM	6	0,004
BIO	18	0,011
GAL	70	0,041
GA-I	2	0,001
IVA	2	0,001
MSUD	12	0,007
MCAD	18	0,011
PKU	20	0,012
TFP/LCHAD	2	0,001
TYR-I	3	0,002
VLCAD	18	0,011
OCTN2-def	8	0,005
Totaal	179	0,105

5.4 Doorlooptijden

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- > de eerste hielprik en melding aan de huisarts dat een kind verwezen dient te worden;
- > de geboorte en de melding aan de huisarts dat een kind verwezen dient te worden.
- > de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts
- > de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts

Zie figuur 5.1 voor een overzicht van de doorlooptijden in het MZ-screeningstraject.

We beperken ons hier tot de 171 verwezen kinderen die tot het officiële programma horen (dus exclusief 8 verwijzingen voor OCTN2).

Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

Van 166 van de 171 verwijzingen (97%) is bekend hoe lang dit interval heeft geduurd. Bij 163 van deze 166 verwijzingen (98%) vond melding aan de huisarts binnen 1 week (d.w.z. voor dag 8) plaats. Bij 3 van de 166 (2%) vond de verwijzing plaats na een week (allen op dag 8).

Leeftijd bij melding aan de huisarts

De leeftijd bij telefonische melding aan de huisarts door de medisch adviseur is bekend van 166 van de 171 verwijzingen (97%). Van deze 166 verwijzingen zijn er 119 (72%) gemeld voor dag 8 en 45 (27%) van dag 8 tot dag 15 en 2 (1%) op dag 15 of later.

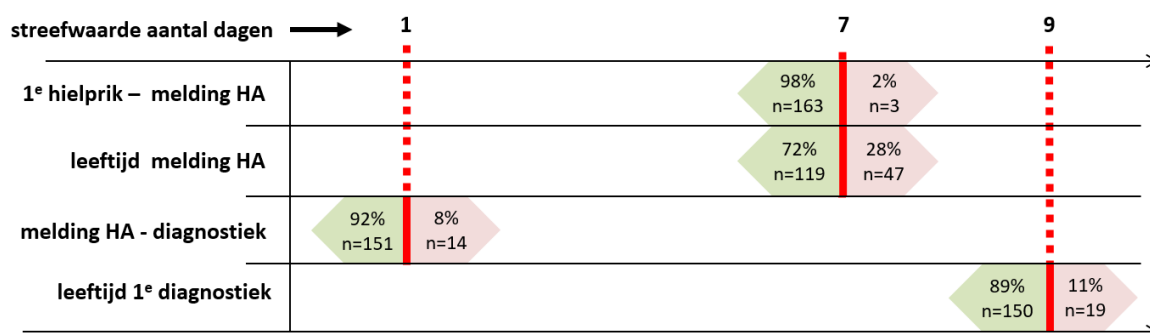
Interval tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek ('verwijstermijn')

Van 165 van de 171 verwijzingen (96%) is bekend hoe lang het interval tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek heeft geduurd. De vastgestelde verwijstermijn voor MZ is ≤ 24 uur. Bij 151 (92%) verwijzingen duurde dit interval één dag of korter (89 uiterlijk op dag van verwijzing, 62 uiterlijk op dag 1 na verwijzing), bij 6 (4%) 2 dagen en bij 8 (5%) meer dan 2 dagen na de verwijzing.

Leeftijd bij 1e diagnostisch onderzoek

Van 169 van de 171 verwijzingen (99%) is de leeftijd bij diagnostisch onderzoek bekend. Het streven is 1^e diagnostiek bij $\geq 90\%$ van de kinderen voor de leeftijd van 10 dagen uit te voeren. Van de 169 verwijzingen met een bekende leeftijd, heeft diagnostisch onderzoek bij 150 (89%) plaats gevonden voordat het kind 10 dagen oud is. De streefwaarde is daarmee, net als in 2013 en 2014, niet behaald (tabel 5.2).

Van de 19 verwezen kinderen die na de leeftijd van 10 dagen voor diagnostisch onderzoek zijn gezien was de laatste hielprik bij 2 kinderen na 7 dagen afgenomen, was bij 3 kinderen het interval tussen de hielprik en de melding aan de huisarts 8 dagen, en was bij 2 kinderen de tijd tussen de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek 3 of 4 dagen. Bij de andere kinderen was niet één duidelijke verklaring voor de late leeftijd van diagnostisch onderzoek. Van de 19 late kinderen werden er 8 (5%) op dag 10 gezien.



Figuur 5.1 Doorlooptijden screeningstraject metabole ziekten

5.5 Diagnose

In 2015 werd bij 49 van de 171 verwezen kinderen een metabole ziekte vastgesteld waarop wordt gescreend. Van 2 kinderen is (nog) geen diagnose geregistreerd. Daarnaast zijn er acht kinderen verwezen met een (2x) niet-conclusieve carnitine-uitslag (C0). Twee van hen hadden OCTN2-deficiëntie, zes van deze kinderen hadden voor zover bekend geen OCTN2-deficiëntie (tabel 5.5). Zie tabel 2 in bijlage 1 voor een overzicht van MZ-diagnosen naar provincie of grote stad.

Tabel 5.5: Diagnosen vastgesteld bij de kinderen die in 2015 bij de screening op metabole ziekten zijn verwezen

Diagnose ^a	n
Wel metabole ziekte waarop gescreend wordt	49
Geen metabole ziekte waarop gescreend wordt	128 ^b
(Nog) geen conclusie	1
Diagnostisch onderzoek nog niet bekend	1
Totaal	179 ^b

- a. gebaseerd op de Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (www.ddrmd.nl), peildatum 22-07-2017
 b. inclusief acht kinderen die zijn verwezen i.v.m. tweemaal niet-conclusieve carnitine-uitslag. Van deze kinderen hadden twee kinderen OCTN2-deficiëntie.

5.6 Validiteit

In deze paragraaf worden voorlopige waarden voor de validiteitsindicatoren bepaald. De kinderen waarvan de diagnose (nog) niet bekend is, worden buiten beschouwing gelaten (n=2 in 2015). De indicatoren worden in een volgende rapportage geactualiseerd indien er aanvullende diagnoses zijn geregistreerd.

Het screeningsprogramma op MZ bestaat nu uit 13 afzonderlijke screenings (De screening op HCY is per 1-4-2016 stopgezet, en OCTN2-def wordt hierbij niet meegeteld). Voor ieder van deze screenings is het van belang de testkarakteristieken sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde na te gaan (zie tabel 5.6). Beschouwt men de 13 metabole ziekten gemakshalve als een screening op één aandoening ('metabole ziekte', 'MZ') dan is in 2015 de sensitiviteit 100% (49/49), de specificiteit 99,93% (170.953/171.073) en de positief voorspellende waarde 29% (49/169).

Tabel 5.6 geeft de validiteit weer van de verschillende metabole ziekten waarop gescreend wordt. Voor de meeste aandoeningen geldt dat de testkarakteristieken er gunstig uitzien. De positief voorspellende waarde is laag bij de screening op GAL (1%), GA-I (0%) en MSUD (8%). Per 1-7-2015 zijn de afkappunten bij de screening op GAL gewijzigd. Gezien de veelal kleine aantallen voor de specifieke MZ dienen met name de sensitiviteit en de positief voorspellende waarde voorzichtig geïnterpreteerd te worden.

Gemiste patiënten

De afgelopen jaren zijn de volgende patiënten gemeld die gemist zijn, of fout-negatief zijn bij de screening:

- > In 2011 is een patiënt met HCY, geboren in het voorjaar van 2009, gemeld (zie de rapportage over 2010¹).
- > In 2012 een patiënt met HCY gemeld geboren in 2008 (al gemeld in de rapportage over 2011). Deze patiënt is verwezen in verband met verdenking psychomotore retardatie. Uitslag van de screening: methionine is 21 $\mu\text{mol/l}$ bloed (binnen normale range). Het betreft dus een patiënt met een fout-negatieve uitslag.
- > In 2013 is een gemiste patiënt met VLCAD, geboren in 2013, gemeld. Het betreft een jongen met een familie die bekend is met VLCAD. Het kind heeft twee afwijkende mutaties, echter de metabolieten zijn niet afwijkend.
- > In 2014 is een gemiste patiënt met VLCAD gemeld, geboren in 2014. Het betreft een meisje met een fout-negatieve uitslag. Helft van een tweeling, andere kind heeft ook VLCAD. Het kind is waarschijnlijk gemist ten gevolge van een glucoseinfuus.
- > In 2014 is een kind met VLCAD overleden voordat de hielprik werd afgenomen (leeftijd van overlijden is onbekend). Omdat het kind geen hielprik heeft gehad, telt het niet mee in de analyses in dit rapport. Het kind wordt wel vermeld in tabel 5.6 bij de indicator 'gemiste patiënten'.
- > In 2014 is een kind overleden op dag 3 als gevolg van wiegendood (ook wel aangeduid met Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)), voordat de hielprik werd afgenomen. Er waren geen lichaamsvloeistoffen voor analyse beschikbaar, wel een huidbiopt. Hierin werd MCAD is vastgesteld. Omdat het kind geen hielprik heeft gehad, telt het niet mee in de analyses in dit rapport. Het betreft echter wel een gemist kind, en het kind wordt daarom vermeld in tabel 5.9 bij de indicator 'gemiste patiënten'.

¹ Rijpstra A, Lanting CI, Breuning-Boers JM, Verkerk PH. Evaluatie van de neonatale hielprikscreening bij kinderen geboren in 2010. TNO, Leiden. 2012. Rapportnummer TNO/CH 2012.004.

- > In de eerste helft van 2015 is een kind met GAL gemist. De eerste hielprik was negatief. De heranalyse leverde vergelijkbare resultaten. Ook met de gewijzigde afkapwaarden voor GAL, die vanaf 1-7-2015 zijn ingevoerd, zou het kind een niet-afwijkende screeningsuitslag hebben. Echter, bij navraag bleek dit kind ten tijde van de hielprik al voor GAL te worden behandeld, doordat het een broertje met GAL heeft. De screeningsuitslag wordt daarom niet als fout-negatief beschouwd.

Tabel 5.6: Terecht-positieven (TP), fout-positieven (FP), fout-negatieven (FN), terecht-negatieven (TN), sensitiviteit (sens), specificiteit (spec), positief voorspellende waarde (PVW) en detectiecijfer (detectie) van de screeningstesten die voor de verschillende metabole ziekten wordt gebruikt in 2015

Aandoening	Verwachte aantal patiënten vlgz Gezondheidsraad (2005)	Verwachte aantal patiënten volgens de DDRMD	TP n	FP n	FN n	TN n	sens %	spec %	PVW %	detectie %
3-MHM ^a	?	2 per jaar	2	4	0	171.117	100	99,998	33	0,0012
BIO	2 per jaar	1-2 per jaar	2	16	0	171.106	100	99,991	11	0,0012
GAL	6 per jaar	4-8 per jaar	1	68	0	171.053 ^d	100	99,960	1	0,0006
GA-I	1 per jaar	1 per 2 jaar	0	2	0	171.121	^c	99,999	0	0
HCY ^b	1-2 per jaar	1-2 per jaar								
IVA	3 per jaar	1 per 3 jaar	1	1	0	171.117	100	99,999	50	0,0006
MSUD	1 per jaar	1 per 2 jaar	1	11	0	171.111	100	99,994	8	0,0006
MCAD	15-17 per jaar	7-9 per jaar	17	1	0	171.103	100	99,999	94	0,0099
PKU	11 per jaar	10-14 per jaar	16	3	0	171.104 ^e	100	99,998	84	0,0093
TFP/LCHAD	?	1 per 2 jaar	1	1	0	171.119	100	99,999	50	0,0006
TYR-I	2 per jaar	1 per 2 jaar	1	2	0	171.120	100	99,999	33	0,0006
VLCAD	?	1 per 2 jaar	7	11	0	171.105	100	99,994	39	0,0041
Totaal			49	120	0	170.953^{d,e}	100	99,930	29	0,0286

- 3-MHM is een verzamelnaam voor 3-methylcrotonyl-CoA Carboxylase (3-MCC) deficiëntie, HMG-CoA lyase deficiëntie en multiële CoA carboxylase deficiëntie. Deze drie aandoeningen hebben dezelfde merker
- screening is opgeschort met ingang van 1-10-2010
- onbepaald (i.v.m. delen door 0)
- exclusief 1 kind verwezen voor GAL waarvan de diagnose nog onbekend is
- exclusief 1 kind verwezen voor PKU waarvan de diagnose in bewerking is

6 Screening op sikkelcelziekte (SZ)

De screening op sikkelcelziekte (SZ) is in 2007 landelijk ingevoerd. Een beschrijving van de aandoening wordt gegeven op de website van het RIVM (<http://www.rivm.nl/hielprik/aandoeningen>). Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de screening op SZ in 2015. In paragraaf 6.1 worden de indicatoren voor de jaarlijkse evaluatie beschreven. In paragraaf 6.2 beschrijven we de screeningsuitslagen. In paragraaf 6.3 t/m 6.5 gaan we in op het aantal en de kenmerken van de kinderen waarbij sprake is van vermoedelijk dragerschap en de kinderen die verwezen zijn naar de kinderarts-hematoloog. Paragraaf 6.6 beschrijft de validiteit van de screening op SZ.

6.1 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie

In deze paragraaf wordt een samenvatting gegeven van de indicatoren die voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op SZ vastgesteld zijn (tabel 6.1). Alleen voor de indicator leeftijd eerste diagnostiek is het streefcijfer niet gehaald.

Tabel 6.1: Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse evaluatie van de screening op SZ sinds 2011

Indicator	Streef- en signaalwaarden ^a	2011	2012	2013	2014	2015	Trend
Herhaalde eerste hielprik (%)	≤0,80	0,79	0,61	0,58	0,71	0,82	2015 hoog
Verwijscijfer (%)	n.v.t.	0,79	0,61	0,58	0,71	0,82	
Verwijstermijn (%)	≤4 weken					41	
Leeftijd eerste diagnostiek ^c (%)	≥ 90% <12 wkn	87 <8 wkn: 69	87 <8 wkn: 73	91	86	74 <28 dgn: 15 ^b	Laag
Behandeling in academisch ziekenhuis ^c (%)	≥ 95	97	92	100	97	100	Hoog
Detectiecijfer ^c (%)	Vergelijking in de tijd	0,02	0,019	0,020	0,019	0,015	2015 laag
Gemiste patiënten ^c	0	0	0	0	0	0	Stabiel
Fout-negatieven ^c	0	0	0	0	0	0	Stabiel
Sensitiviteit ^c (%)	100	100	100	100	100	100	Stabiel
Specificiteit ^c (%)	> 99,99	100	100	100	100	99,999	Stabiel
PVW ^c (%)	> 90	100	100	100	100	93	Stabiel hoog

- de streefwaarden in 2015 zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als in de voorliggende jaren
- op verzoek van de ANHS-HbP wordt ook het percentage kinderen met eerste diagnostiek voor de leeftijd van 28 dagen gerapporteerd
- exclusief thalassemie

6.2 Screeningsuitslagen

Tabel 6.2 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik. In 2015 zijn 45 (0,026%) kinderen met een vermoeden op een ernstige vorm van hemoglobinopathie direct verwezen na de eerste hielprik. Daarnaast is er één kind verwezen dat afkomstig is van Bonaire. Dit kind is niet meegenomen in de analyses.

Tabel 6.2: Uitslagen bij de screening op SZ (2011-2015)

Conclusie ^a	2011	2012	2013	2014	2015	
	%	%	%	%	%	n
Negatief	98,57	98,67	98,79	98,73	98,60	168.722
Afwijkend	0,034	0,042	0,045	0,040 ^c	0,026	45 ^d
HbS dragerschap	0,463	0,475	0,487	0,471	0,473	810
Niet-classificeerbaar	0,788	0,614	0,579	0,708	0,819 ^e	1402
Te vroeg geprikt ^b	0,017	0,020	0,012	0,010	0,010	17
Missing	0,110	0,117	0,040	0,027	0,060	102
Onbekend	0,007	0,052	0,037	0,000	0,004	7
Niet uitgevoerd	0,009	0,007	0,008	0,011	0,013	23
Gescreend (n)	180.602	176.454	171.562	175.323	171.124	

- zie voor nadere uitleg van de verschillende conclusies de lijst met afkortingen en begrippen voor in het rapport
- het betreft hierbij kinderen die te vroeg geprikt zijn in verband met de andere aandoeningen waarop gescreend wordt. Bij de screening op SZ speelt te vroeg prikken echter geen rol. De screening kan zelfs al uitgevoerd worden met behulp van navelstrengbloed
- inclusief twee kinderen die gemeld stonden bij VUmc maar in werkelijkheid door de medisch adviseur naar een niet-academisch ziekenhuis zijn verwezen, alwaar verwijzing naar een academisch centrum niet nodig werd geacht
- exclusief één kind uit Bonaire, dat in de analyses buiten beschouwing is gelaten
- waarvan 0,27% als gevolg van een bloedtransfusie

Het percentage afwijkende uitslagen voor een ernstige vorm van hemoglobinopathie is in 2015 aanzienlijk lager dan in voorgaande jaren. Dit is voornamelijk veroorzaakt door een afname van het aantal kinderen dat verwezen is met HPLC-patroon FAB (vermoeden op HbH-ziekte, zie tabel 6.3). Daarnaast is ook het aantal kinderen dat is verwezen in verband met een HPLC-patroon passend bij SZ (n=27) laag ten opzichte van eerdere jaren (tabel 6.3). Tot slot is het percentage verwijzingen op grond van een afwijkende bèta-thalassemie major uitslag de laatste jaren laag (tabel 6.3). Dit laatste is besproken in de ANHS-HbP. Er is besloten om de afkappunten voor bèta-thalassemie major voorlopig niet te wijzigen. Tot nu toe zijn er geen meldingen van gemiste of fout-negatieve patiënten met bèta-thalassemie major.

Er wordt gestreefd naar maximaal 0,80% niet-classificeerbare uitslagen bij de screening op SZ. In 2015 lag dit percentage daarboven (tabel 6.1 en tabel 6.2). Uit nader onderzoek bleek bij 463 van deze 1402 niet-classificeerbare uitslagen (33% van 1402, 0,27% van de 171.124 gescreenden) sprake te zijn van een bloedtransfusie.

Tabel 6.3: Verwijzingen bij screening op SZ en andere vormen van ernstige hemoglobinopathie (2011-2015)

HPLC-patroon passend bij	2011		2012		2013		2014		2015	
	n	%o	n	%o	n	%o	n	%o	n	%o
SZ (FS, FSa, FSC, FSD, FSE)	39	0,22	38	0,22	40	0,23	35	0,20	27	0,16
Bèta-thalassemie major (F, FE, FEa)	6	0,03	3	0,02	1	0,01	3	0,02	2	0,01
Vorm van alfa-thalassemie (FAB, FACB, FADB, FAEB, FASB)	19	0,11	37	0,21	36	0,21	34 ^a	0,19	15	0,09
Hemoglobinopathie, nog nader te specificeren (FX)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,01
Gescreend (n)	180.602		176.454		171.562		175.323		171.124	

- a. Inclusief een kind dat tweemaal een eerste hielprik heeft gehad, waarbij zowel patroon FAS als FASB is vastgesteld. Zie paragraaf 6.2 in rapport over 2014 voor een uitgebreide toelichting op deze case.

Rapportage HbS dragerschap

In 2015 zijn er 810 (0,47%) kinderen gerapporteerd aan de huisarts, in verband met een vermoedelijk dragerschap van HbS (tabel 6.2). In 2014, 2013, 2012, 2011, ging het om respectievelijk 0,47%, 0,49%, 0,47% en 0,46% van de kinderen. In bijlage 1, tabel 2 staat een overzicht van vermoedelijke dragers van SZ vanwege HbS per regio.

Over de doorlooptijden en de uitkomsten van het deeltraject rondom vermoedelijk dragerschap van HbS, zoals het gesprek tussen huisarts en ouders en de mate waarin ouders zich laten testen zijn geen gegevens beschikbaar, omdat het opsporen van dragerschap van HbS geen doel is van de hielprikscreening.

6.3 Verwijzingen

Van 45 kinderen is bekend dat ze zijn verwezen naar een kinderarts. Het verwijscijfer voor een ernstige vorm van hemoglobinopathie is daarmee 0,026%. In de monitor 2015 werden 46 verwijzingen gerapporteerd (verwijscijfer 0,027%). Van deze 46 kinderen bleek een kind afkomstig te zijn van Bonaire - dit kind is in de analyses voor de huidige rapportage buiten beschouwing gelaten.

Volgens de richtlijnen moeten de kinderen verwezen worden naar een kinderarts-hematoloog in een academisch ziekenhuis en bijvoorbeeld niet naar een algemeen kinderarts. In NEORAH zijn 44 van de 45 kinderen toegewezen aan een kinderarts-hematoloog in een academisch ziekenhuis, van één kind is niet geregistreerd naar welke kinderarts/ziekenhuis het is verwezen. Onder de verwezen kinderen waren 25 (56%) jongens, 3 (7%) kinderen met een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken, en 4 (9%) kinderen met een geboortegewicht onder 2500 gram. Er zijn geen kinderen gemeld als overleden.

In bijlage 1, figuren 1a en 1b wordt een overzicht gegeven van verwijzingen voor alle aandoeningen uit de hielprikscreening.

6.4 Doorlooptijden

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- > de hielprik en melding aan de huisarts dat een kind verwezen dient te worden;
- > de geboorte en de melding aan de huisarts dat het kind verwezen dient te worden;
- > de melding aan de huisarts en het eerste consult bij de kinderarts-hematoloog;
- > de geboorte en het eerste consult bij de kinderarts-hematoloog.

Zie figuur 6.1 voor een overzicht van de doorlooptijden in het SZ-screeningstraject.

Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

De verstreken tijd tussen de hielprik en het moment waarop de medisch adviseur de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden is van 42 van de 45 (93%) kinderen bekend. De tijdsduur van dit traject is bij 37 (88%) van deze 42 kinderen korter dan of gelijk aan 7 dagen. Bij de 5 (12%) overige kinderen varieerde dit traject van 8 tot en met 45 dagen.

Leeftijd bij melding aan de huisarts

De leeftijd van de kinderen bij de melding aan de huisarts is bekend van 42 van de 45 (93%) kinderen. Van deze 42 kinderen zijn er 16 (38%) gemeld op of voor dag 7, 22 (52%) van dag 8 tot en met dag 14 en 4 (10%) op dag 15 of later.

Interval tussen melding aan de huisarts en eerste consult bij de kinderarts-hematoloog ('verwijstermijn')

Dit interval is bekend van 42 van de 45 (93%) kinderen. Bij een van deze kinderen is het zeer aannemelijk dat er een invoerfout is gemaakt in de datum van het eerste consult (januari 2015 ligt voor de geboortedatum, januari 2016 is ca. 5 weken na melding huisarts). Als we uitgaan van een invoerfout, dan was dit interval in 2015 bij 17 (40%) kinderen 4 weken of minder en bij 25 (60%) van de kinderen langer dan 4 weken.

Leeftijd waarop het eerste consult bij de kinderarts-hematoloog plaatsvond

De leeftijd van het eerste consult is bekend van alle 27 (100%) kinderen verdacht van SZ. Het streven is om het eerste consult in tenminste 90% van de gevallen voor de leeftijd van 12 weken plaats te laten vinden. Bij 74% van de kinderen met een uitslag passend bij SZ vond het consult voor de 12^e levensweek plaats (tabel 6.4). Daarmee is de streefwaarde in 2015 niet gehaald. Op verzoek van de ANHS-HbP wordt ook gekeken naar het percentage kinderen met de eerste diagnostiek binnen 28 dagen. Voor 2015 was dit percentage 15%. Tabel 6.5 geeft de leeftijd bij eerste consult van de overige kinderen (oftewel de kinderen met uitslagen passend bij thalassemie) die naar een kinderarts verwezen zijn.

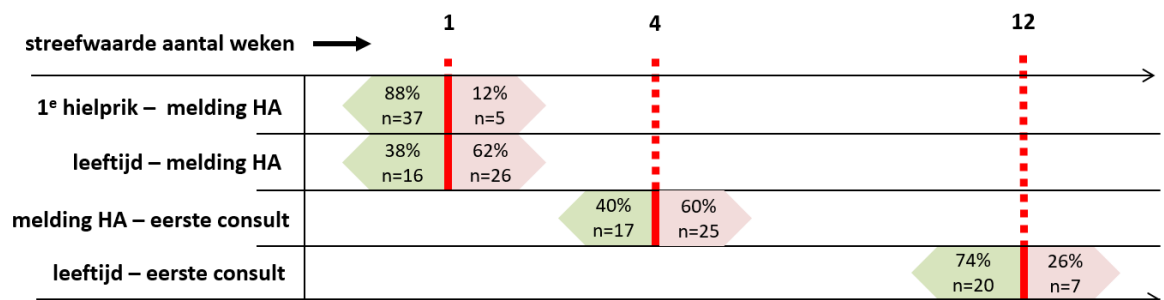
Tabel 6.4: Leeftijd bij eerste consult bij de kinderarts-hematoloog bij kinderen verwezen met een uitslag passend bij sikkelcelziekte geboren in 2015

Leeftijd	n	%	cumulatief %
≤ 4	4	15	15
5 tot 8	12	44	59
8 tot 12	4	15	74
12 tot 16	4	15	89
16 tot 20	0	0	89
21 t/m 24	1	4	93
> 24 weken	2	7	100
Totaal	27	100	

Tabel 6.5: Leeftijd bij eerste consult bij de kinderarts-hematoloog bij kinderen verwezen met uitslagen passend bij thalassemie geboren in 2015

Leeftijd	n	%	cumulatief %
≤ 4	6	38	38
5 tot 8	4	25	63
8 tot 12	4	25	88
12 tot 16	2	13	100
16 tot 20	0	0	100
21 t/m 24	0	0	100
> 24 weken	0	0	100
Totaal	16 ^a	100	

a. exclusief een kind waarbij de datum van het eerste consult ontbrak, en exclusief een kind met HPLC-patroon FX (niet passend bij thalassemie)



Figuur 6.1: Doorlooptijden screeningstraject SZ

6.5 Diagnose

Er zijn in 2015 27 kinderen verwezen naar een kinderarts met een patroon passend bij SZ. Bij 25 is de diagnose SZ bevestigd (tabel 6.6 en tabel 6.7). De andere twee kinderen hadden een patroon HbSa (vermoeden op HbS-bèta-thalassemie) en bleken bij nadere analyse een milde vorm van alfa-thalassemie (aa/a-, ook wel alfa-thalassemie trait) te hebben en tevens drager te zijn van HbChad, waardoor in de HPLC een piek aanwezig was op de positie van de S-piek. Zie tabel 2 in bijlage 1 voor een overzicht van sikkelcelziekte-diagnosen naar provincie of grote stad.

Thalassemie

Bij de screening zijn in 2015 15 kinderen met het HPLC-patroon FAB (passend bij een vorm van alfa-thalassemie) verwezen naar de kinderarts (tabel 6.7). Hiervan is één kind gemeld met HbH-ziekte, bij één kind is geen vorm van alfa-thalassemie vastgesteld en van één kind is (nog) geen (waarschijnlijkheids)diagnose bekend.

Uit tabel 6.7 blijkt verder dat er in 2015 ook twee kinderen met een HPLC-patroon passend bij bèta-thalassemie major zijn verwezen, waarvan een kind de diagnose HbE-bèta-thalassemie kreeg (HPLC was FEa) en van het andere kind nog geen diagnose bekend is, maar er verdenking is op bèta-thalassemie major (HPLC was F1).

Tot slot is er een kind met patroon FX (hemoglobinopatie nog nader te specificeren) verwezen, met als diagnose HbD-Iran. Het is uit de registratie in Neorah niet op te maken of het om een homozygote of heterozygote vorm gaat.

Geen diagnose bekend

Bij een verwezen kinderen was op het moment van schrijven van dit rapport nog geen (waarschijnlijkheids)diagnose bekend. Het betreft het hierboven beschreven kind met HPLC-patroon F1. Daarnaast was er een kind met HPLC-patroon FAB waarbij het niet bekend is of er diagnostisch onderzoek verricht is. Zie ook tabel 6.7.

6.6 Validiteit

Het doel van de screening is het opsporen van alle patiënten met SZ. In de programmacommissie neonatale hielprikscreening (PNHS) die het CvB adviseert is afgesproken dat onder een positieve testuitslag worden verstaan: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is met een HPLC-patroon passend bij SZ. De gebruikte screeningsmethode spoort echter ook andere vormen van hemoglobinopathieën (HbP) op. Het opsporen van patiënten met thalassemie was niet het primaire doel van de screening. In 2015 heeft de Gezondheidsraad echter aanbevolen om deze aandoeningen op te nemen in de hielprik. De minister heeft dit advies overgenomen. Vanaf 1-1-2017 zijn de screenings op HbH-ziekte en bèta-thalassemie major ook officieel doel van het hielprikprogramma.

Tabel 6.7 (volgende pagina) geeft een overzicht van het HPLC-patroon waarop de verwijzing is gebaseerd naar (waarschijnlijkheids)diagnose.

Hieronder worden de voorlopige waarden voor de validiteitsindicatoren bepaald. De kinderen waarvan de diagnose (nog) niet bekend is, worden buiten beschouwing gelaten (in 2015: n=0 voor patronen passend bij SZ). De indicatoren worden in een volgende rapportage geactualiseerd indien er aanvullende diagnoses zijn geregistreerd.

De screening op SZ (exclusief thalassemie) heeft in 2015 een sensitiviteit van 100% (25/25), een specificiteit van 99,999% (171.097/171.1099) en een positief voorspellende waarde van 93% (25/27) (zie tabel 6.6). Het detectiecijfer voor SZ is 0,015% (25/171.124).

Tabel 6.6: Diagnose naar verwijsindicatie bij de screening op SZ in 2015 (betreft alleen verwijzingen voor patronen passend bij SZ)

Verwijzing geïndiceerd	SZ		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	25	2	27
Nee	0	171.097	171.097
Totaal	25	171.099	171.124

Tabel 6.7: HPLC-patroon van verwezen kinderen naar (waarschijnlijkheids)diagnose in 2015

HPLC-patroon	Patroon passend bij:	(waarschijnlijkheids)diagnose					Totaal	
		SZ	Bèta-thal	Alfa-thal	Overig	Geen		Onbekend
					HbP	HbP		
FS	SZ	19 ^b	0	0	0	0	0	19
FSC	SZ	2 ^c	0	0	0	0	0	2
FSD	SZ	0	0	0	0	0	0	0
FSE	SZ	1	0	0	0	0	0	1
FSO ^a	SZ	0	0	0	0	0	0	0
FSL ^a	SZ	0	0	0	0	0	0	0
FSa	SZ	3	0	2 ^d	0	0	0	5
FEa	bèta-thalassemie major of bèta-thalassemie minor	0	0	0	1 ^e	0	0	1
FACB	alfa-thalassemie + drager C	0	0	0	0	0	0	0
FADB	alfa-thalassemie + drager D	0	0	0	0	0	0	0
FAEB	alfa-thalassemie + drager E	0	0	0	0	0	0	0
FASB	alfa-thalassemie + drager SZ	0	0	0	0	0	0	0
F	bèta-thalassemie major of bèta-thalassemie intermedia	0	0	0	0	0	1 ^f	1
FE	HbE/ E of	0	0	0	0	0	0	0
	HbE / bèta-thalassemie							
FL ^a	bèta-thalassemie major	0	0	0	0	0	0	0
FAB	alfa-thalassemie	0	0	13 ^g	0	1	1	15
FX	hemoglobinoopathie nog nader te specificeren	0	0	0	1 ^h	0	0	1
Totaal		25	0	15	2	1	2	45

- tot 1-3-2013 in het hemoglobinepatroon opgenomen
- in 2015 viermaal patroon FS1 bij deze groep meegeteld
- betreft tweemaal de compound heterozygote vorm HbSC
- beide met één deletie (alfa-thalassemie trait) en dragerschap HbChad
- betreft HbE bèta-thalassemie
- betreft verdenking bèta-thalassemie major (patroon F1), maar nog geen conclusie bekend
- waarvan één kind met (een milde vorm van) HbH-ziekte (drie deleties)
- betreft Hb D-Iran

In tabel 6.8 staat een overzicht van de patiënten die in de afgelopen jaren mogelijk niet door de screening zijn opgespoord.

Tabel 6.8: Bij TNO aangemelde kinderen als (mogelijk) niet door de screening opgespoorde patiënt sinds de start van de screening op 1 januari 2007

Nr.	Geb.jaar	Gevonden in:	HPLC-patroon	(Waarschijnlijkheids)diagnose	Classificatie ^a
1	2007	2008	HbFS	SZ	-
2	2007	2008	FCS	SZ	-
3	2007	2008	?	bèta ⁰ / bèta ⁺ -thal.	-
4	2007	2008	HbSS	SZ	FN
5	2007	2008	?	homozygote bèta-thal.	-
6	2010	2011	?	heterozygote alfa-thal type 2	-
7	2010	2011	?	heterozygote alfa-thal type 2	-
8	2003	2012	?	bèta-thal.	-
9	2004	2012	?	bèta-thal.	-
10	2012	2012	?	HbSC	-
11 ^b	2013	2013	FSa	SZ	-

a. FN = fout-negatief, GP = gemiste patiënt

b. oorzaak missen was een fout in Praeventis. Daardoor werd de screeningsuitslag veranderd. Een kleine a werd grote A, dus FSA i.p.v. de correcte FSa uitslag. RIVM-DVP beschouwde het kind als drager, terwijl de oorspronkelijke en correcte uitslag wees op SZ. Het kind is wel gemist, maar de uitslag uit het lab was niet fout-negatief, enkel de uitslag zoals geregistreerd in Praeventis was fout-negatief. Het kind wordt daarom niet als fout-negatief geteld.

7 Screening op cystic fibrosis (CF)

De screening op CF, ofwel taaislijmziekte, is op 1 mei 2011 landelijk ingevoerd. Een nadere beschrijving van de aandoening wordt gegeven op de website van het RIVM (zie: http://www.rivm.nl/Onderwerpen/H/Hielprik_voor_professionals/). Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de screening in 2015. In paragraaf 7.1 worden de indicatoren beschreven. In paragraaf 7.2 worden de screeningsuitslagen beschreven en in paragraaf 7.3 de kinderen die verwezen zijn naar de kinderarts. Paragraaf 7.4 gaan we in op de doorlooptijden, in 7.5 op de diagnoses van kinderen verwezen naar een CF-centrum en in 7.6 op de validiteit van de screening op CF.

7.1 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie

In deze paragraaf worden een samenvatting gegeven van de indicatoren die voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op CF vastgesteld zijn (tabel 7.1). Bij drie indicatoren is in 2015 het streefcijfer niet gehaald. Het betreft de herhaalde eerste hielprik, leeftijd bij eerste diagnostiek voor kinderen met klassieke CF zonder MI, en de positief voorspellende waarde (in- en exclusief kinderen met MI). Op 9 april 2013 zijn de verwijscriteria voor CF gewijzigd. De uitslag dragerschap CF wordt niet langer gehanteerd. Alle kinderen met een afwijkende uitslag worden verwezen. Hierdoor zal de sensitiviteit toenemen, maar de specificiteit en de positief voorspellende waarde zullen wat afnemen. Het aantal opgespoorde patiënten (detectiecijfer) was in 2014 opvallend laag, maar was in 2015 weer hoger.

Tabel 7.1: Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse evaluatie van de screening op CF sinds 2011, exclusief MI (- MI) en inclusief MI (+ MI)

Indicator	Streef- en signaalwaarden ^a	2011	2012	2013	2014	2015	Trend
Herhaalde eerste hielprik (%)	≤0,50	0,48	0,34	0,33	0,48	0,58 ^d	2015 hoog
Verwijscijfer (%)	n.v.t.	0,028	0,027	0,023	0,019	0,020	Afname
Leeftijd eerste diagnostiek (%)	≥ 90% <30 dagen na geboorte	83	86	90 - MI	92 - MI 86 + MI	88 - MI 90 + MI	Laag
Verwijstermijn (%)	≤ 48 uur ≤ 7 dagen	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	73% 94%	
Detectiecijfer (%) ^b	Vergelijking in de tijd	0,014	0,011	0,012	0,007 - MI 0,009 - MI	0,010 - MI 0,012 + MI	Stabiel
Gemiste patiënten ^b	0	3	1	0	0 - MI 0 + MI	0 - MI 0 + MI	Stabiel
Fout-negatieven ^b	0	3 - MI 4 + MI	3 - MI 3 + MI	5 - MI 8 + MI	3 - MI 3 + MI	0 - MI 0 + MI	2015 laag
Sensitiviteit (%) ^b	100	86 ¹	95 ¹	81	81 - MI 84 + MI	100 - MI 100 + MI	2015 hoog
Specificiteit (%) ^{b,c}	> 99,99	100	99,998	99,994	99,990	99,992	Hoog
PVW (%) ^b	> 65	100	83	66	42 - MI 47 + MI	55 - MI 60 + MI	Laag

- de streefwaarden in 2015 zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als in de voorliggende jaren
- klassieke CF, tot 2014 exclusief MI
- kinderen met CFSPID (voorheen niet-klassieke CF) worden als fout-positief beschouwd
- in het rapport 'Neonatale Hielprikscreening - monitor 2015' werd abusievelijk een percentage van 0,49 weergegeven monitortrapport 2015 abusievelijk vermeld als 0,49% (n=835)

7.2 Screeningsuitslagen

Tabel 7.2 geeft een overzicht van de uitslagen bij de screening op CF in 2015. Het totaal aantal uitslagen dat na DNA-mutatieanalyse of EGA-onderzoek als afwijkend werd aangemerkt was 36 (0,021%).

Tabel 7.2: Uitslagen hielprik bij de CF-screening in 2011 (1-5-2011 t/m 31-12-2011) tot en met 2015

Conclusie ^a	2011	2012	2013	2014	2015	
	%	%	%	%	%	n
Na 1 ^e hielprik:						
- Negatief	99,34	99,43	99,55	99,46	99,31	169.935
- CF-drager ^b	0,006	0,005	0,003	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
- CF-afwijkend	0,022	0,021	0,019 ^c	0,019 ^d	0,021	36 ^e
- Onvoldoende vulling	0,483	0,341	0,328	0,476	0,584 ^f	999 ^f
- Te vroeg geprikt	0,017	0,020	0,012	0,010	0,011	18
- Onbekend	0,017	0,051	0,037	0,000	0,005	8
- Niet uitgevoerd	0,026	0,012	0,010	0,012	0,014	24
- Missing	0,094	0,118	0,040	0,027	0,061	104
Afwijkend na één of meer hielprikken	0,022	0,022	0,020	0,019 ^{d, g}	0,021	36 ^e
Gescreend (n)	125.415	176.455	171.562	175.323	171.124	

- zie voor nadere uitleg van de verschillende conclusies de lijst met afkortingen en begrippen voor in het rapport
- sinds 9-4-2013 worden dragers als afwijkend beschouwd en verwezen.
- in 2013 zijn 6 kinderen gevonden met slechts 1 klinisch relevante mutatie (4 zijn gevonden voor 9-4-13 en 2 erna, de laatste 2 zijn als afwijkend geregistreerd)
- inclusief 1 kind dat ten onrechte is verwezen als gevolg van verwisseling in het lab; exclusief kind met werkelijk afwijkende uitslag. Verwisseling werd ontdekt een week na eerste consult bij de kinderarts. Kind met werkelijke afwijkende uitslag is toen alsnog ook verwezen. Dit kind met werkelijk afwijkende uitslag is NIET opgenomen in tabel 7.5 (afwijkende uitslag stond nog niet in Praeventis).
- inclusief een kind dat op dag drie na geboorte is overleden en daarom niet is verwezen
- in monitorrapport 2015 abusievelijk vermeld als 0,49% (n=835)
- inclusief 1 kind met afwijkende uitslag na herhaalde 1e hielprik

7.3 Verwijzingen

In 2015 kwamen 36 kinderen in aanmerking voor verwijzing (tabel 7.2). Eén van deze 36 kinderen is drie dagen na de geboorte overleden, waardoor er uiteindelijk 35 kinderen verwezen zijn naar een kinderlongarts in verband met een afwijkende CF-uitslag. Het verwijscijfer voor CF komt daarmee op 0,020%. Onder de verwezen kinderen waren 13 (37%) jongens, geen kinderen met een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken, en 2 (6%) kinderen met een geboortegewicht onder 2500 gram. Geen van de verwezen kinderen is gemeld als overleden, maar zoals hierboven reeds genoemd is één kind met een afwijkende uitslag drie dagen na geboorte overleden, waardoor het niet is verwezen.

In bijlage 1, figuren 1a en 1b wordt een overzicht gegeven van verwijzingen voor alle aandoeningen uit de hielprikscreening.

7.4 Doorlooptijden

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd er bij de groep verwezen kinderen verstrijkt tussen:

- > de geboorte en de melding aan de huisarts dat het kind verwezen dient te worden;
- > de melding aan de huisarts en diagnostiek (eerste consult) bij de kinderlongarts;
- > de geboorte en diagnostiek (eerste consult) bij de kinderlongarts.

Zie figuur 7.1 voor een overzicht van de doorlooptijden in het CF-screeningstraject.

Leeftijd bij melding aan de huisarts

De datum waarop de huisarts is geïnformeerd door de medisch adviseur dat een kind verwezen moet worden is geregistreerd bij 33 van de 35 (94%) kinderen. Van deze 33 kinderen zijn er 30 (91%) gemeld voor of op de 28ste dag na de geboorte. De overige drie kinderen zijn gemeld op dag 30, 32 en dag 34.

Interval tussen melding aan de huisarts en eerste consult bij de kinderlongarts ('verwijstermijn')

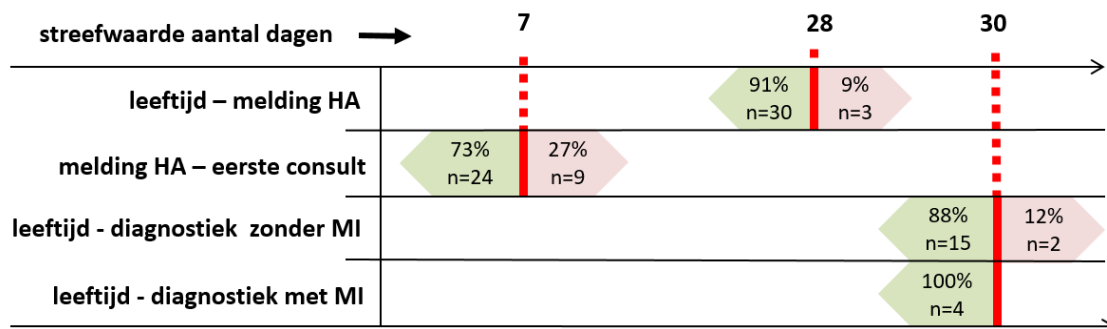
Dit interval is bekend van 33 van de 35 (94%) kinderen. Bij een van deze kinderen is het zeer aannemelijk dat er een invoerfout is gemaakt in de datum van het eerste consult (het geregistreerde jaartal van eerste consult is 2016 leidt tot een verwijstermijn van ruim een jaar, terwijl het jaartal 2015 leidt tot een verwijstermijn van 9 dagen). Als we uitgaan van een invoerfout, dan was de verwijstermijn in 2015 bij 24 (73%) kinderen 2 dagen of korter, bij 31 (94%) kinderen 7 dagen of korter en bij 2 kinderen lager dan een week (eenmaal 8 en eenmaal 9 dagen).

Leeftijd bij eerste diagnostiek

Bij alle kinderen (100%) met klassieke CF is de leeftijd waarop het eerste consult van de kinderlongarts plaatsvond bekend. Van de kinderen met een klassieke vorm van CF zonder meconium ileus is 88% (15/17) binnen 30 dagen gezien (tabel 7.3). Hiermee wordt niet voldaan aan het streefcijfer van 90%. Wanneer de kinderen met meconium ileus meegeteld worden, is 90% (19/21) gezien binnen 30 dagen.

Tabel 7.3: Leeftijd bij eerste diagnostiek van kinderen verwezen bij de screening op CF geboren in 2015

Leeftijd (in dagen)	Klassieke CF	
	Zonder meconium ileus	Met meconium ileus
≤ 21 dagen	7 (41,2%)	4 (100%)
> 21 en < 30	8 (47,1%)	0 (0%)
≥ 30	2 (11,8%)	0 (0%)
Totaal	17	4



Figuur 7.1: Doorlooptijden screeningstraject CF

7.5 Diagnose

Bij 29 van de 35 (83%) kinderen die naar een kinderarts zijn verwezen is in NEORAH de diagnose CF geregistreerd (tabel 7.4). Begin 2014 heeft TNO voorstellen gedaan om de wijze waarop de diagnose wordt vastgelegd in NEORAH te vereenvoudigen en eenduidiger te maken. Voor CF is deze indeling in de loop van 2014 ingevoerd. Zo kan de kinderarts bij de diagnose nu ook eenvoudig aangeven of het kind een klassieke vorm van CF heeft of CFSPID (voorheen aangeduid als 'niet-klassieke CF'). In 2014 ontbrak de subclassificatie klassiek versus CFSPID nog vaak. In 2015 was de registratie volledig. Zie tabel 2 in bijlage 1 voor een overzicht van CF-diagnosen naar provincie of grote stad.

Tabel 7.4: Diagnosen zoals ingevuld in NEORAH bij de kinderen die verwezen zijn naar een kinderarts, geboren in 2015

Diagnose	n	n	n
Wel CF	29		
waarvan klassieke CF		21	
waarvan zonder meconium ileus			17
waarvan met meconium ileus			4
waarvan CFSPID ^a		8	
waarvan geen indeling in klassieke CF / CFSPID		0	
Geen CF	6 ^b		
(Nog) geen conclusie mogelijk	0		
Totaal	35		

- In NEORAH werd in 2014 nog de term 'niet-klassieke CF' gebruikt, deze term is in 2015 vervangen door CFSPID. Begin 2015 zijn nog 2 kinderen als 'niet-klassieke CF' geregistreerd. Zij zijn meegeteld in de categorie CFSPID
- allen gemeld als drager

De screening is ingevoerd om de klassieke vorm van CF tijdig op te sporen. In 2015 zijn 21 klassieke-CF-patiënten opgespoord met de screening (tabel 8.4), waaronder 4 kinderen met een meconium ileus. Zes van de 35 verwezen kinderen bleek geen CF te hebben. Zij waren alleen drager. Van geen enkel kind was de datum bij start behandeling geregistreerd. Dit maakt analyse van dit gegeven niet mogelijk.

7.6 Validiteit

In het geval van de CF-screening wordt onder een positieve testuitslag verstaan: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is (voor 2015: n=35, exclusief een kind dat is overleden drie dagen na geboorte). Bij de start van de screening op 1 mei 2011 is afgesproken kinderen met CFSPID buiten beschouwing te laten. Besloten is de kinderen die verwezen zijn naar een kinderarts en die CFSPID blijken te hebben, als fout-positief te beschouwen.

Bij kinderen met een meconium ileus wordt de diagnose CF vaak al op basis van klinische symptomen gesteld. De diagnose CF is in deze groep daarom meestal al voor de hieprikuitslag bekend. In de PNHS is daarom bij de start van de screening op CF besloten om voor het bepalen van de validiteit kinderen met meconium ileus buiten beschouwing te laten. Echter, vanuit de ANHS-CF is begin 2016 het verzoek gekomen om voor relevante indicatoren zowel de cijfers inclusief als exclusief kinderen met meconium ileus weer te geven, omdat gebleken is dat kinderen met een meconium ileus niet altijd op basis van klinische symptomen op vroege leeftijd gevonden worden. Dit voorstel is door de PNHS overgenomen. In dit rapport worden voor de relevante indicatoren cijfers inclusief en exclusief kinderen met meconium ileus gepresenteerd.

Er is in 2015 een gemist kind gemeld, dat werd geboren in 2012 en een fout-negatieve screeningsuitslag heeft gehad. Er zijn (nog) geen gemiste kinderen gemeld die zijn geboren in 2015. Sinds de start van de screening is van 18 patiënten bekend dat ze niet met de screening zijn gevonden, waarvan 4 met een meconium ileus (tabel 7.6).

De sensitiviteit in 2015 is voorlopig 100% (17/17 exclusief meconium ileus en 21/21 inclusief meconium ileus) (tabel 7.5). De specificiteit 99,992% (171.089/171.103). De positief voorspellende waarde is 55% (17/31) exclusief meconium ileus en 60% (21/35) inclusief. Het detectiecijfer exclusief meconium ileus is 0,0099% (17/171.120) en inclusief meconium ileus 0,0123% (21/171.124).

Tabel 7.5: Validiteit van de screening op CF van kinderen geboren in 2015

Verwijzing geïndiceerd	Sprake van klassieke CF		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	21 ^a	14	35 ^a
Nee	0	171.089	171.089
Totaal	21 ^a	171.103	171.124 ^a

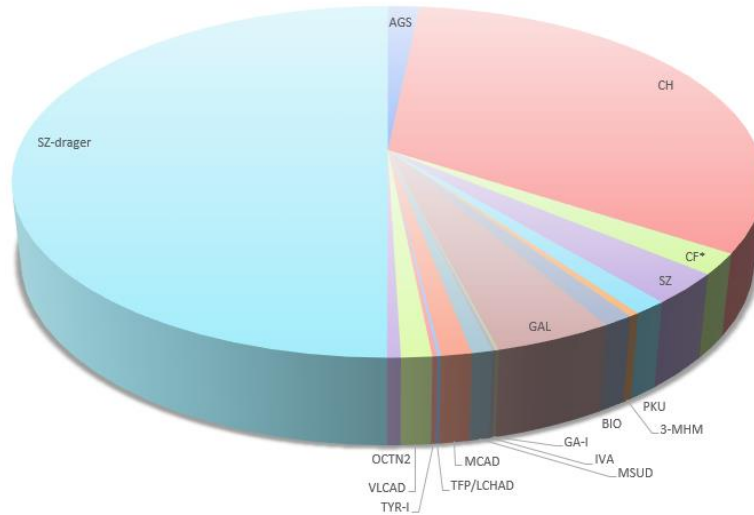
- a. inclusief vier kinderen met een meconium ileus, exclusief een kind dat is overleden drie dagen na geboorte en daarom niet is verwezen

Tabel 7.6: Bij TNO aangemelde kinderen met klassieke CF die sinds de landelijke start van de screening op 1 mei 2011 niet zijn opgespoord

Nr.	Geb. jaar	Gevonden in:	IRT (µg/l bloed)	PAP (µg/l bloed)	Screenings-uitslag	Diagnose	Mutaties1	Mutaties2	MI	Classificatie ⁱ
1 ^a	2011	2012	106	1,5	Negatief	CF	F508del	F508del	+	FN
2 ^b	2011	2012	45	0,08	Negatief	CF	F508del	N1303K	-	FN
3 ^a	2012	2012	123	1,3	Negatief	CF	F508del	R553X	-	FN
4 ^c	2011	2013	305	5,6	CF-Drager	CF	F508del	Del exon 17a/b	-	FN
5 ^c	2011	2013	160	14,3	CF-Drager	CF	711+1G>T	Del exon 11	-	FN
6 ^c	2013	2013	300	10,1	CF-Drager	CF	F508del	Del exon 19	-	FN
7 ^a	2013	2013	76	1,5	Negatief	CF	F508del	F508del	-	FN
8 ^{b,d}	2013	2013	27	2,7 ^e	Negatief	CF	F508del	F508del	+	FN
9 ^{a,d}	2013	2013	78	1,6	Negatief	CF	F508del	F508del	+	FN
10 ^b	2013	2013	41	4,3	Negatief	CF	F508del	F508del	?	FN
11	2012	2014	200	1,0	Negatief	CF	?	?	?	FN
12 ^a	2013	2014	122	1,2	Negatief	CF	F508del	G542X	-	FN
13 ^b	2013	2014	36	71,8	Negatief	CF	F508del	F508del	+	FN
14 ^f	2013	2014	89	3,6	Negatief	CF	1259insA	S1159F	?	FN
15 ^b	2014	2014	57	10,6	Negatief	CF	F508del	N1303K	-	FN
16 ^a	2014	2014	174	1,3	Negatief	CF	F508del	F508del	?	FN
17 ^g	2014	2014	317	0,7	Negatief	CF	F508del	F508del	-	FN
18 ^h	2012	2015	?	?	Negatief	CF	F508del	A455E	-	FN

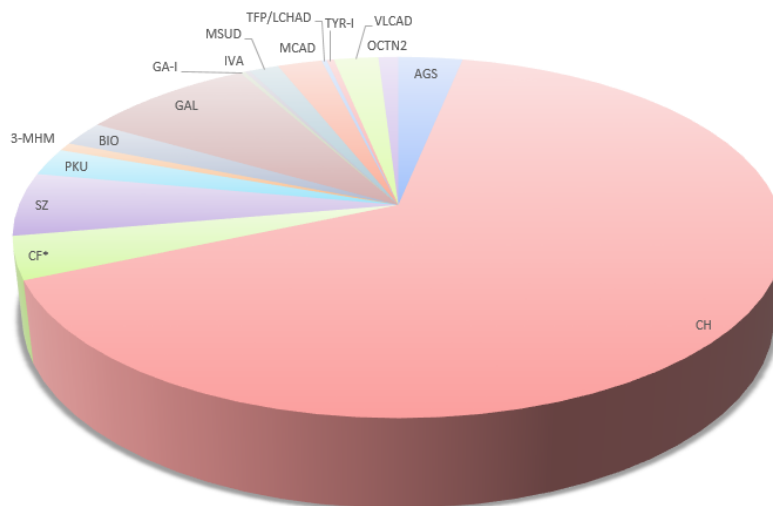
- a. gemist agv PAP < afkappunt
- b. gemist agv IRT < afkappunt
- c. gemist doordat er alleen sequencing en geen MLPA wordt verricht bij screening
- d. betreft identieke tweeling
- e. dd 24-7-14 vastgesteld
- f. gemist agv het feit dat er bij de screening geen mutaties gevonden zijn
- g. via prenatale diagnostiek reeds vastgesteld, maar met negatieve hielprik
- h. in maart 2016 via NSCK gemeld bij TNO. Heeft afwijkende zweettest en milde vorm van CF. Heeft ouder zusje met CF, maar is pas laat opgespoord door normale uitslag bij de hielprikscreening.
- i. FN=fout-negatief, GP = gemiste patiënt

Bijlagen



*CF excl. MI

Figuur 1a: Bijdrage van de hieprikaandoeningen in het totaal aantal verwijzingen, plus opgespoorde SZ dragers



*CH excl. MI

Figuur 1b: Bijdrage van de hieprikaandoeningen in het totaal aantal verwijzingen excl. verwijzingen van SZ dragers

Tabel 1: Tijdigheid van de afname van de eerste hielprik per regio of grote stad voor kinderen geboren in Nederland in 2015

Regio/stad	Tijdigheid 1e hielprik	
	<168 uur	≥168 uur
Groningen (provincie)	99,7%	0,3%
Friesland	99,8%	0,2%
Drenthe	99,5%	0,5%
Overijssel	99,8%	0,2%
Flevoland	98,0%	2,0%
Gelderland	98,7%	1,3%
Utrecht (provincie)	97,2%	2,8%
Noord-Holland (excl. A'dam)	96,9%	3,1%
Amsterdam	98,1%	1,9%
Zuid-Holland (excl. R'dam)	99,3%	0,7%
Rotterdam	99,1%	0,9%
Zeeland	98,6%	1,4%
Noord-Brabant	99,2%	0,8%
Limburg	99,3%	0,7%
Nederland	98,7%	1,3%

Tabel 2: Diagnosen per regio of grote stad in 2015

Regio/stad	(waarschijnlijkheid)diagnose						
	Gescreend	AGS	CH	MZ	SZ	HbS ^a	CF
Groningen (provincie)	5.246	0	1	1	2	25	2
Friesland	6.031	0	1	2	0	14	1
Drenthe	4.123	0	1	0	0	6	0
Overijssel	11.809	0	3	5	1	38	2
Flevoland	4.776	0	2	0	2	62	1
Gelderland	19.608	1	8	7	4	38	1
Utrecht (provincie)	14.382	0	6	3	2	44	2
Noord-Holland (excl. A'dam)	18.750	1	12	4	5	71	2
Amsterdam	10.662	0	^b	3	7	135	2
Zuid-Holland (excl. R'dam)	32.346	0	21	11	2	178	4
Rotterdam	7.148	0	^b	1	0	88	1
Zeeland	3.585	0	5	2	0	4	0
Noord-Brabant	23.713	1	10	10	0	80	3
Limburg	8.753	0	4	2	0	23	0
Onbekend/Caribisch NL	192	0	4	0	0	4	0
Nederland	171.124	3	78	51 ^c	25	810	21

- vermoedelijk dragerschap HbS
- kinderen met CH die wonen in Amsterdam of Rotterdam zijn meegeteld onder respectievelijk Noord-Holland en Zuid-Holland
- inclusief twee kinderen met OCTN2-deficiëntie, waarvan een in Zeeland en een in Amsterdam