

TNO-rapport

KvL/P&Z 2008.119

**Evaluatie van de neonatale hielprikscreening bij
kinderen geboren in 2007**

Datum	November 2008
Auteur(s)	C.I. Lanting A. Rijpstra J.M. Breuning-Boers P.H. Verkerk
ISBN-nummer	978-90-5986-295-1
Opdrachtgever	RIVM
Projectnummer	031.13666
Aantal pagina's	79 (incl. bijlagen)
Aantal bijlagen	2

Alle rechten voorbehouden. Niets uit dit rapport mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van TNO.

Indien dit rapport in opdracht werd uitgebracht, wordt voor de rechten en verplichtingen van opdrachtgever en opdrachtnemer verwezen naar de Algemene Voorwaarden voor onderzoeksopdrachten aan TNO, dan wel de betreffende terzake tussen de partijen gesloten overeenkomst.

Het ter inzage geven van het TNO-rapport aan direct belanghebbenden is toegestaan.

Afkortingen en begrippen

3-MCC	3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie
3-MHM	3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie, HMG-CoA lyase deficiëntie en holocarboxylase synthase deficiëntie worden samen aangeduid als 3-MHM
Afwijkende uitslag	Duidelijk afwijkende uitslag, die direct aanleiding geeft tot verwijzing
AGS	Adrenogenitaal syndroom
BIO	Biotinidase deficiëntie
C0-def	Carnitine deficiëntie
CH	Congenitale hypothyreoïdie
CH-C	Centrale CH, ook wel genoemd secundaire/tertiaire CH. CH waarvan de oorzaak gelegen is in de hypothalamus/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.
Dubieuze uitslag	Licht afwijkende uitslag
Fout-negatief	Een kind dat de betreffende aandoening wel heeft, maar dat op grond van de screeningsuitslagen niet voor verwijzing in aanmerking komt.
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
HCD	Holocarboxylase synthase deficiëntie
HCY	Homocystinurie
HEH	Herhaalde eerste hielprik
Herhaalde eerste hielprik	Indien er sprake is van 'onvoldoende vulling' dient de hielprik herhaald te worden. Om verwarring met de term 'tweede hielprik' te voorkomen wordt in dergelijke gevallen gesproken van een herhaalde eerste hielprik. NB. Er kan ook sprake zijn van een herhaalde tweede hielprik.
HMG	HMG-CoA-lyase deficiëntie
HTH	Herhaalde 2e hielprik
IVA	Isovaleriaanacidemie
MCAD	Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie
MSUD	Maple syrup urine disease
Negatieve uitslag	Uitslag die noch afwijkend, noch dubieus is.
Onvoldoende vulling	Van onvoldoende vulling is sprake indien op het filtreerpapier van een hielpriksetje te weinig bloed is verzameld. 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
PVW	Positief voorspellende waarde. De kans op ziekte indien de testuitslag positief is

RCP-vestiging	Per 1 januari 2008 zijn de Landelijke Vereniging van Entadministraties (LVE) en de regionale entadministraties onderdeel van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). De organisaties gaan verder onder een nieuwe naam: Regionale Coördinatie Programma's (RCP).
RIVM-CvB	RIVM Centrum voor Bevolkingsonderzoek
RIVM-LIS	RIVM laboratorium voor Infectieziekten en Screeningen
SCZ	Sikkelcelziekte
Sensitiviteit	De kans dat degene met de gezochte ziekte een positieve testuitslag heeft.
Specificiteit	De kans dat degene die de ziekte niet heeft een negatieve testuitslag heeft.
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 sprake was van de aandoening.
TFP/LCHAD	Trifunctional Protein deficiëntie/ Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase. De aandoening heet TFP, LCHAD maakt hier onderdeel van uit.
TNO-KvL	TNO Kwaliteit van Leven
Tweede hielprik	Indien bij de eerste hielprik sprake is van een dubieuze uitslag wordt een tweede hielprik verricht.
TYR-I	Tyrosinemie type I
VLCAD	Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie

Samenvatting

Vanaf 1/1/2007 is de neonatale hielprikscreening uitgebreid met 14 aandoeningen: 13 metabole aandoeningen en sikkelcelziekte. Werd voorheen slechts gescreend op drie aandoeningen (AGS, CH en PKU), nu wordt gescreend op 17 aandoeningen. In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening in 2007.

Deelname

De uitbreiding van de screening heeft niet geleid tot een afname in de deelnamebereidheid. In 2007 heeft 99,75% van de kinderen deelgenomen aan de screening. Dit komt overeen met de deelname in voorgaande jaren.

Tijdsduren

Enige jaren geleden is gesteld dat ten minste 90% van de kinderen op of voor de achtste levensdag gescreend zou moeten zijn. De laatste jaren wordt dit streven ruimschoots gehaald. In 2007 is dit bij 98% van de kinderen gelukt (tabel 1). 2% van de kinderen is na de leeftijd van acht dagen gescreend. Er zijn geen grote verschillen in de leeftijd bij screening tussen zorgverleners die de hielprik afnemen.

De streefnorm voor het traject van hielprik tot informeren van de huisarts is gesteld op zeven dagen. Het streven is dat dit traject door minimaal 90% van de kinderen binnen deze tijdsduur moet zijn afgelegd. Dit is niet gelukt bij de screening op AGS (86%). Bij de screening op sikkelcelziekte wordt de huisarts in 69% van de gevallen op of voor de zevende levensdag geïnformeerd, maar gezien de aard van de aandoening is snelheid hier van minder belang.

De streefnorm voor het traject van huisarts tot diagnostisch onderzoek is bij de CH-screening gesteld op drie dagen. Het streven is dat binnen drie dagen na informeren van de huisarts 90% of meer van de kinderen door de kinderarts is gezien. In 2007 is dit gelukt bij 97% van de verwezen kinderen. Bij de AGS-screening en de screening op metabole ziekten wordt gestreefd naar een duur van één dag op dit traject. Tabel 1 geeft de percentages, uitgaande van een interval van één dag. Bij de AGS-screening is het percentage 61%, terwijl juist hier, door de aard van de aandoening, snelheid van groot belang is.

Tabel 1 Tijdsduren van enkele intervallen bij de neonatale screening in 2007

Interval	Streefnorm	AGS	CH	Metabole aandoeningen [^]	Sikkel celziekte	Totaal
Geboorte – 1 ^e hielprik	≤ 8 dagen					98%
Hielprik – huisarts	≤7 dagen	86%	93%	92%	69%	
Huisarts – diagnostisch onderzoek	≤1 dag	61%		?		
	≤3 dagen		97%			
	≤28 dagen				37%*	
Geboorte – behandeling	≤13 dagen	70%	68%	?	n.v.t.	
	≤20 dagen	80%	89%	?	n.v.t.	

* De meeste gevallen die laat bij de kinderarts-hematoloog aankomen, betreffen kinderen van ouders die herhaalde malen niet op de poliklinische afspraak komen.

[^] Bij TNO is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar voor de evaluatie daar de gegevens over het traject na verwijzing voor een belangrijk deel ontbreken. De metabool kinderartsen publiceren hierover separaat.

AGS

Een herhaalde eerste hielprik is afgenomen bij 0,22% van de kinderen omdat het filtreerpapierstrookje onvoldoende met bloed gevuld was. Dit is hoger dan in voorgaande jaren het geval was. In de periode 2002 tot en met 2006 varieerde dit percentage van 0,10% tot 0,17%.

In 2006 waren de percentages “dubieuze” en “afwijkende” uitslagen ruim een factor twee hoger dan in voorgaande jaren het geval was. Oorzaak is de omschakeling geweest naar een andere kit voor de 17OHP bepaling. Vanaf april 2006 is door het invoeren van een correctiefactor het verschil tussen de vorige en nieuwe kit gecorrigeerd. In 2007 zijn deze percentages daardoor weer op het gebruikelijke niveau.

In 2007 zijn 36 kinderen verwezen naar een kinderarts. Bij 11 kinderen is AGS vastgesteld, waarvan zeven met de klassieke zoutverliezende vorm. Doel van de screening is het opsporen van de patiënten met de klassieke zout-verliezende vorm. Bij het berekenen van de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde wordt daarom uitgegaan van uitsluitend deze groep. In 2007 is de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde respectievelijk 100%; 99,98% en 19%.

CH

Het percentage “dubieuze” uitslagen (0,19%) is in 2007 lager dan in de afgelopen jaren het geval was. In de periode 2000 t/m 2006 varieerde dit percentage van 0,24 tot 0,42. Ook het percentage “afwijkende” uitslagen is in 2007 lager dan in voorgaande jaren het geval was. Op zich is dit gunstig zolang het leidt tot minder fout-positieve uitslagen. Echter, het kan er ook toe leiden dat de kans op het missen van een patiënt toeneemt. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes is in 2007 0,33%. Dit is lager en dus gunstiger dan in voorgaande jaren het geval was.

In 2007 zijn 226 kinderen verwezen naar een kinderarts. Het percentage verwezen kinderen ligt op het laagste niveau sinds 1981. Vier van de verwezen kinderen zijn door de RCP-vestigingen in eerste instantie niet als verwezen aangemerkt omdat ze kort na de screeningsleeftijd waren overleden. Bij controle door TNO van de bestanden zijn deze kinderen opgespoord. Bij 57 kinderen is thyroïdale (primaire) CH vastgesteld. Het is opvallend dat er dit jaar voor het eerst geen patiënten met centrale (secundaire/tertiaire) CH gemeld zijn bij TNO. Wel zijn er nog enkele kinderen waarbij nog geen conclusie mogelijk is die deze aandoening kunnen hebben. Dit kan betekenen dat patiënten gemist worden bij de screening. Nader onderzoek hiernaar is wenselijk. Uitgaande van alle patiënten is 89% voor de streefdatum van 21 dagen behandeld. Bij 18 kinderen is er sprake van passagère CH, bij 13 is nog geen conclusie mogelijk, bij 134 kinderen zijn geen afwijkingen vastgesteld en van vier is de uitslag van het diagnostisch onderzoek niet bekend.

Op 1 januari 2005 is het TSH-afkappunt verlaagd van 9 naar 7 mE/l bloed. Dit heeft in 2007 geleid tot vier extra verwijzingen naar de kinderarts, waarbij bij drie kinderen CH is geconstateerd. Gezien dit gunstige resultaat dient overwogen te worden het afkappunt nog verder te verlagen.

In 2007 bleek bij controle van de bestanden van TNO één kind met een afwijkende uitslag bij de screening op CH per abuis niet te zijn verwezen. De reden hiervoor was een fout geregistreerd geboortedatum van het kind. Hierdoor werd het kind als negatief afgegeven terwijl het wel verwezen had moeten worden. Na ontdekking door TNO is het kind alsnog verwezen. Het kind bleek geen CH te hebben. Inmiddels is het registratiesysteem zo aangepast dit niet meer mogelijk is.

De sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde zijn in 2007 respectievelijk 100%; 99,9% en 25%.

Metabole aandoeningen

Uitslagen van de screening op PKU worden apart beschreven omdat de screening al vanaf 1974 loopt. Het promillage afwijkende uitslagen bij de screening op PKU in 2007 is vergelijkbaar met afgelopen jaren, namelijk 0,04%. Ook het promillage dubieuze uitslagen blijft vergelijkbaar met voorgaande jaren (0,05%). In voorgaande jaren viel op dat het promillage kinderen waarbij de bepaling “te vroeg geprikt” hoog was. In 2007 is dit promillage lager, namelijk 0,09%. In 2007 was het promillage ‘onvoldoende vulling’ 7,08%. Dit is hoger dan in voorgaande jaren, mogelijk omdat uit de bloedvlekjes nu meer bepalingen moeten worden verricht.

Het aandeel afwijkende uitslagen voor de overige metabole aandoeningen varieerde per aandoening tussen de 0,01% en 1,14%. Van de uitslagen werd per aandoening 2,50 tot 19,2% geclassificeerd als “onvoldoende vulling”; 0,09 tot 0,12% van de gescreenden werd te vroeg geprikt.

In 2007 bleek na controle door TNO dat één kind met een als afwijkend geregistreerde screeningsuitslag voor TFP/LCHAD niet verwezen was. Nazoeken door de RCP-vestiging leerde dat bij dit kind een invoerfout is gemaakt. De foutief ingevoerde waarde was 1,3 $\mu\text{mol/l}$ (=ruim boven de afkappgrens). De door het screeningslaboratorium gevonden waarde was echter 0,01 $\mu\text{mol/l}$ (=ruim onder de afkappgrens). Het bleek dus terecht dat er geen vervolgacties genomen waren.

Twee kinderen met één of meerdere afwijkende screeningsuitslagen (één kind bij de screening op HCY, één kind bij de screening op HCY en MSUD) werden niet verwezen, waarschijnlijk omdat ze kort na de screeningsleeftijd overleden. Evenals voor de andere aandoeningen waar op wordt gescreend geldt ook hier dat overleden kinderen met een afwijkende screeningsuitslag gemeld dienen te worden aan de huisarts die vervolgens zorg kan dragen voor verwijzing, voorlichting en genetische counseling aan de ouders.

Carnitine deficiëntie behoort niet tot het screeningsprogramma. Toch wordt in elk monster dat wordt afgenomen in het kader van de neonatale hielprikscreening carnitine bepaald. Ook hiervoor is een afkappunt vastgesteld en worden er kinderen verwezen als het carnitine-gehalte onder het afkappunt valt. De ratio hierachter is dat carnitine deficiëntie analyse van het acylcarnitine profiel onbetrouwbaar maakt waardoor kinderen met specifieke diagnoses gemist kunnen worden.

In 2007 vonden er 449 verwijzingen plaats in verband met verdenking op een metabole aandoening.

In 2007 hebben twee wijzigingen plaatsgevonden in verband met onvoldoende validiteit van de metabole screenings, namelijk bij de screening op galactosemie en bij de screening op tyrosinemie. Er vond een zeer groot aantal verwijzingen plaats in verband met verdenking op galactosemie: Tot 16/4/2007 werden 204 kinderen voor galactosemie verwezen. Vanaf 16/4/2007 tot en met 31/12/2007 is de screening gewijzigd uitgevoerd en waren er nog slechts 29 verwijzingen. Per 1/3/2007 werd bovendien de screening op tyrosinemie opgeschort omdat de screening niet valide bleek. Van de 58 op verdenking van HCY verwezen patiënten lagen er 53 op het moment van screening in het Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam. De hoge incidentie van hypermethioninaemie in deze groep werd verklaard door een hoge eiwit-intake via de intraveneuze voeding. De voeding in het AMC is inmiddels aangepast. In de komende jaren zal het aantal verwijzingen voor HCY daarom aanzienlijk lager zijn.

Er is bij TNO een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar voor de evaluatie daar de gegevens over het traject na verwijzing grotendeels ontbreken. De metabool kinderartsen publiceren hierover separaat. Wel is bekend dat er in totaal 70 kinderen met een metabole aandoening zijn opgespoord, waaronder ongeveer 10 met PKU. De specificiteit van de screening op PKU is dan 99,99% en de positief voorspellende

waarde is 63%. Voor de groep metabole aandoeningen die per 1/1/2007 is toegevoegd aan de screening vonden we op basis van deze gegevens een specificiteit van 99,79% en een positief voorspellende waarde van 13%. Zover ons bekend is de sensitiviteit van de screening op PKU evenals de sensitiviteit van de screening op de andere metabole aandoeningen gelijk aan 100%.

Om een globale indruk te verkrijgen van de positief voorspellende waarden per metabole aandoening hebben we deze geschat op basis van het verwachte aantal patiënten per jaar. De geschatte positief voorspellende waarde varieerde van 3% voor biotinidase deficiëntie tot 100% voor isovaleriaanacidemie. Voor een aantal aandoeningen (3-MHM, TFP/LCHAD, TYR-I en VLCAD) is de incidentie in de literatuur onvoldoende bekend om de positief voorspellende waarde te kunnen schatten. De geschatte positief voorspellende waarden voor BIO en HCY zijn laag, namelijk 3% voor beide aandoeningen. Zoals hierboven beschreven zal de positief voorspellende waarde voor HCY in de toekomst veel hoger zijn. De twee kinderen die werden verwezen met verdenking op TFP/LCHAD waren al overleden voordat het verzoek om verwijzing aan de huisarts kon worden doorgegeven. In 2007 is één kind ten gevolge van MCAD overleden voordat screening plaats heeft kunnen vinden.

Sikkelcelziekte

In 2007 zijn 64 (0,35‰) kinderen verwezen in verband met een afwijkende uitslag. Na controle door TNO is gebleken dat één kind rechtstreeks door het screeningslaboratorium aan de kinderarts-hematoloog is gemeld en niet door de RCP-vestiging is verwezen. Mogelijk komt dit omdat het kind overleed op levensdag 5 ten gevolge van complicaties bij prematuriteit. Evenals voor de andere aandoeningen waar op wordt gescreend geldt dat ook bij overleden kinderen een eventuele afwijkende screeningsuitslag gemeld dient te worden aan de huisarts die vervolgens zorg kan dragen voor verwijzing, voorlichting en genetische counseling aan de ouders.

Na eerste hielprik was de uitslag in 475 (2,61‰) van de gevallen niet classificeerbaar. Bij deze kinderen moest de hielprik herhaald worden.

Bij 41 van de 64 verwezen kinderen werd de waarschijnlijkheidsdiagnose sikkelcelziekte gesteld. De prevalentie is 0,22‰. Deze kinderen waren vooral afkomstig uit Amsterdam (prevalentie 1‰), Rotterdam (0,9‰) en Flevoland (0,8‰). Zover bekend is geen patiënt met sikkelcelziekte geboren in 2007 gemist bij de screening.

Kinderen met een uitslag passend bij thalassemie dienen naar mening van de Gezondheidsraad ook verwezen te worden ondanks het feit dat formeel niet bewezen is dat vroegdiagnostiek gezondheidsschade kan voorkomen. Het opsporen van deze groep patiënten behoort echter niet tot het oorspronkelijke doel van de screening. Bij de screening op sikkelcelziekte zijn in 2007 drie kinderen opgespoord waarbij de waarschijnlijkheidsdiagnose β -thalassemie major of intermedia is. Vergelijking van meldingen van kinderen met sikkelcelziekte en/of thalassemie aan het Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde (NSCK) van de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde (NVK) met de registratie van de binnen de neonatale hielprikscreening verwezen kinderen bleek bijzonder nuttig om de niet door de screening opgespoorde patiënten te signaleren; op dit moment zijn ons twee kinderen bekend met β -thalassemie die (mogelijk) niet zijn opgespoord door de screening. Het betrof één kind met een zeer hoog HbF (98%) en een zeer laag HbA1 (2%). Zeer recent is nog één kind met β -thalassemie major geboren in 2007 gevonden dat mogelijk gemist is door de screening. Op het moment van schrijven van dit rapport is echter onvoldoende informatie beschikbaar om met zekerheid te kunnen stellen dat het kind gemist is en wat de reden hiervan is.

Bij 14 kinderen is de waarschijnlijkheidsdiagnose α -thalassemie intermedia gesteld (waarvan 13 met $\alpha\alpha$ -- thalassemie en bij één kind met α -- thalassemie (HbBarth)).

Bij één kind is de waarschijnlijkheidsdiagnose een andere vorm van een ernstige hemoglobinopathie, namelijk HbEE. Bij één kind kon de kinderarts-hematoloog op het moment van rapportage nog geen waarschijnlijkheidsdiagnose stellen. Bij vier kinderen is geen diagnostisch onderzoek verricht of bleef de uitslag onbekend.

Er zijn 806 (prevalentie 4,42‰) kinderen gerapporteerd aan de huisarts in verband met een vermoedelijk dragerschap van HbS. De vermoedelijke dragers van sikkelcelziekte vanwege HbS bevinden zich vooral in Amsterdam (prevalentie 15‰), Rotterdam (13‰) en Flevoland (12‰). De laagste prevalenties komen voor in Friesland (1‰) en Limburg (1‰).

Bij het berekenen van de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde wordt uitgegaan van de groep met de waarschijnlijkheidsdiagnose sikkelcelziekte. In 2007 was de sensitiviteit van de methodiek 100%. De specificiteit en positief voorspellende waarde zijn uitgaande van alle verwijzingen respectievelijk 99,99% en 64%. Geconcludeerd kan worden dat de screeningsprocedure een hoog onderscheidend vermogen heeft.

Multipale indicaties voor verwijzing

In 2007 zijn 13 (0,07‰) kinderen verwezen in verband met verdenking op twee of meer aandoeningen.

Inhoudsopgave

	Afkortingen en begrippen	3
	Samenvatting.....	5
1	Inleiding.....	13
1.1	Organisatie.....	13
1.2	Leeswijzer.....	13
2	Deelname en snelheid van afname en bepaling	15
2.1	Deelname.....	15
2.2	Leeftijd bij eerste hielprik.....	16
3	Screening op AGS.....	19
3.1	Uitslagen.....	19
3.2	Verwijzingen.....	22
3.3	Tijdsduren.....	23
3.4	Diagnosen.....	24
3.5	Validiteit.....	26
4	Screening op CH.....	29
4.1	Uitslagen.....	29
4.2	Verwijzingen.....	33
4.3	Diagnosen.....	37
4.4	Validiteit.....	41
5	Screening op metabole aandoeningen.....	43
5.1	Uitslagen.....	44
5.2	Verwijzingen.....	49
5.3	Validiteit.....	52
6	Screening op sikkelcelziekte.....	55
6.1	Uitslagen.....	55
6.2	Rapportage HbS dragerschap.....	57
6.3	Verwijzingen van vermoedelijk aangedane kinderen.....	58
6.4	Tijdsduren.....	58
6.5	Diagnosen.....	60
6.6	Validiteit.....	61
7	Multipale indicaties voor verwijzing.....	63
8	Conclusies en aanbevelingen.....	65
9	Literatuur.....	69
	Bijlage(n)	
	A Beschrijving van de aandoeningen (per hoofdstuk)	
	B Derde meetpunt CH 2002	

1 Inleiding

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CH), enkele metabole aandoeningen waaronder fenyلكetonurie (PKU) en sikkelcelziekte (SCZ) over alle in 2007 in Nederland geboren kinderen. Screening op PKU vindt in Nederland plaats sinds 1974. In 1981 werd daar de screening op CH aan toegevoegd. Na een uitgebreid pilotonderzoek is de screening op AGS medio 2000 geïncorporeerd in het bestaande programma. Op 1/1/2007 werd de screening uitgebreid met 13 metabole aandoeningen en sikkelcelanemie. Dit werd mogelijk door toepassing van een nieuwe techniek bij de screening van metabole aandoeningen: Tandem massaspectrometrie (MS/MS), uitbreiding van bestaande techniek naar andere ziekten (colorimetrie) en toepassing van een nieuwe techniek bij de screening van sikkelcelanemie: High Pressure Liquid Chromatography (HPLC). Op 01/01/2007 werd de screening op PKU voortgezet met een andere techniek dan tot dusver, nl MS/MS.

1.1 Organisatie

De landelijke coördinatie van het programma neonatale hieprikscreening is in handen van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM. Het CvB heeft een Programmacommissie Neonatale Hieprikscreening (PNHS) ingesteld die het CvB adviseert. Daarnaast heeft de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) Adviescommissies Neonatale Screening (ANS) ingesteld voor de verschillende aandoeningen waarop gescreend wordt (ANS-CH voor Congenitale Hypothyreoïdie, ANS-AGS voor Adrenogenitaalsyndroom, ANS-MZ voor Metabole Ziekten, ANS-SIKK voor SCZ). 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. Er zijn 5 screeningslaboratoria, waarvan het RIVM-LIS er één is. Het RIVM-LIS is verder onder andere verantwoordelijk voor de kwaliteitsbewaking van het laboratoriumonderzoek. Centraal in het proces staan de RCP-vestigingen (Regionale Coördinatie Programma's. Voorheen: entadministraties). Zij zijn aanvrager van het screeningsonderzoek bij een kind en zijn onder andere verantwoordelijk voor de bewaking, eventuele verwijzing naar een kinderarts en de administratie. De RCP-vestiging heeft een goed zicht op de doelpopulatie omdat zij elke werkdag de gegevens van alle pasgeborenen krijgt via de gemeentelijke basisadministratie (GBA). Vervolgonderzoek en eventueel start van een behandeling vindt plaats in het ziekenhuis (een academisch centrum bij verdenking op een metabole aandoening, kinderendocrinologisch centrum in geval van verdenking op AGS, een algemeen kinderarts bij CH en een kinderhematologisch centrum bij verdenking op sikkelcelanemie).

1.2 Leeswijzer

TNO Kwaliteit van Leven, onderdeel Preventie en Zorg, voert jaarlijks een evaluatie uit ten behoeve van het RIVM, de PNHS en de Adviescommissies. De evaluatie vindt plaats in opdracht van het CvB en wordt door het CvB aangeboden aan het ministerie van VWS. Doel van de evaluatie is de kwaliteit van het screeningsprogramma te bewaken en waar mogelijk verder te verbeteren. De wijze van verslaglegging is afgeleid van de rapporten uit voorgaande jaren, maar aangepast aan de uitbreiding van de screening met 14 ziekten (13 metabole aandoeningen en SCZ). In hoofdstuk 2 wordt

ingegaan op de deelname aan de screening. Tevens wordt ingegaan op de gemiddelde leeftijd van het kind bij de eerste hiehprik. In de hoofdstukken 3 tot en met 6 worden de resultaten van de screening op AGS, CH, metabole aandoeningen en SCZ afzonderlijk besproken. In deze hoofdstukken gaan we eerst in op de gehanteerde techniek en uitvoering van de screening. Vervolgens beschrijven we de screeningsuitslagen en verwijzingen. Daar waar mogelijk worden vergelijkingen met eerdere jaren gemaakt ('monitoring'). Bijzonderheden die zich in het screeningsproces hebben voorgedaan en de snelheid van het screeningsproces komen aan bod (procesevaluatie). Verder wordt de populatie verwezen kinderen beschreven in termen van aantal en kenmerken en wordt de prevalentie van de verschillende aandoeningen vastgesteld. Bovendien wordt ingegaan op de kwaliteit van de methode van screening. Een goed inzicht in de validiteit van een screening wordt verkregen door het nagaan van de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde. De bij TNO bekende, niet door de screening opgespoorde patiënten worden hier ook beschreven (epidemiologische evaluatie).

Voor de evaluatie worden alle uit de screening voortkomende verwijzingen naar de kinderarts door de RCP-vestigingen aan TNO-KvL gemeld. Deze worden gecontroleerd op volledigheid door vergelijking met de in het computerbestand Praeventis genoteerde uitslagen van de screeningslaboratoria. TNO vraagt vervolgens de uitslagen van diagnostische onderzoeken en de diagnose op bij de behandelend kinderartsen. Bij TNO vindt koppeling van de diagnostische gegevens en de gegevens van de RCP-vestigingen plaats. De in het TNO-databestand verzamelde gegevens van de verwezen kinderen worden vervolgens gecontroleerd op volledigheid en discrepanties. Bij onvolledigheid worden ontbrekende gegevens opgevraagd en bij discrepanties wordt nadere informatie ingewonnen, waarna verdere verwerking en analyse van de gegevens plaatsvindt. Voor wat betreft de screening op SCZ wordt het bestand van het Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde (NSCK) gebruikt om te onderzoeken of er patiënten zijn die niet door de screening zijn opgespoord. Het TNO-bestand wordt continu bijgewerkt. Voor de registratie is een privacyreglement opgesteld dat op te vragen is bij TNO en bij de NVK.

Ten slotte willen we hier allen bedanken die meewerkten aan het tot stand komen van dit rapport, speciaal uitvoerders van de hiehprik, medewerkers en medisch adviseurs van RCP-vestigingen, medewerkers van screeningslaboratoria, verloskundig hulpverleners, huisartsen en kinderartsen. Zij hebben een enorme krachtsinspanning geleverd bij de uitbreiding van de screening met 13 metabole aandoeningen en SCZ.

2 Deelname en snelheid van afname en bepaling

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de deelname aan de screening, de gemiddelde leeftijd waarop de hielprik wordt afgenomen.

2.1 Deelname

De gegevens uit dit hoofdstuk zijn afkomstig uit het Praeventissysteem. Dit systeem wordt beheerd door de RCP-vestigingen (voorheen: entadministraties). Voor iedere aandoening waarop gescreend wordt krijgt TNO een apart bestand. Deze bestanden verschillen soms iets van elkaar. Zo zitten er bijvoorbeeld in het CH-bestand enkele gescreenden (4) meer dan in het AGS-bestand. Voor het percentages deelname maakt het echter vrijwel niet uit van welk bestand wordt uitgegaan. In dit hoofdstuk hebben we ons gebaseerd op het AGS-bestand.

In 2007 bedroeg het aantal pasgeborenen 182.783. In 2007 werd bij 182.303 pasgeborenen een hielprik afgenomen. Wanneer kinderen die voor de screening overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten, werd 99,75% onderzocht. Figuur 2.1 geeft het percentage niet-deelname in 2007 in vergelijking met voorgaande jaren. De deelname in 2007 is vergelijkbaar met 2006. De uitbreiding van de screening in 2007 heeft dus geen invloed gehad op de bereidheid tot deelname.

De redenen van niet deelname worden hieronder weergegeven in vergelijking met voorgaande jaren (tabel 2.1). Van 135 kinderen is bekend dat ze geen hielprik hebben gehad omdat de ouders weigerden of omdat er sprake was van een ander bezwaar om de hielprik af te nemen. Dit is 0,07% van het totale aantal pasgeborenen. Dit is hetzelfde percentage als in 2006.

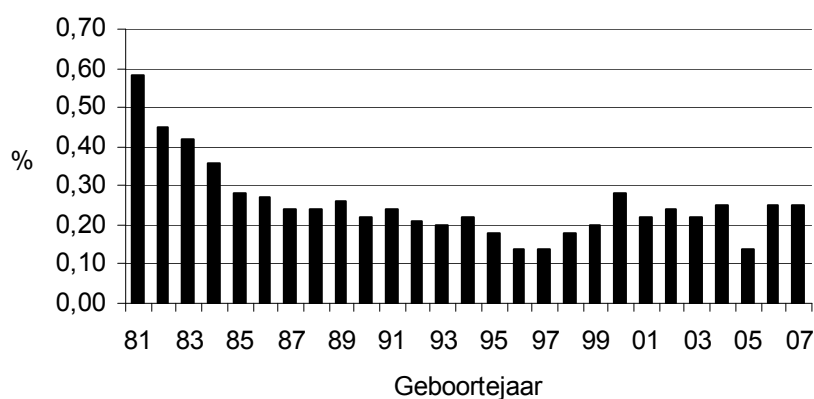
Bij 10 kinderen wordt opgegeven dat geen hielprik verricht is, omdat de ouders vertrokken bleken te zijn. Dit is vergelijkbaar met 2006, maar lager dan in voorgaande jaren. In 2007 werd het onderzoek bij 0,17% van de pasgeborenen in het buitenland uitgevoerd (verder bevat deze categorie nog een klein aantal kinderen waarvan niet bekend is of ze gescreend zijn). Dit percentage is vergelijkbaar met voorgaande jaren. Bij heranalyse van de bestanden over 2006 bleek dat de categorie "onderzoek elders", die toen nieuw was, niet was meegenomen in de rapportage over 2006. Dit is in deze rapportage gecorrigeerd.

Pas vanaf 2007 wordt bijgehouden hoeveel kinderen overleden zijn voordat de hielprik kon worden afgenomen. Het betreft 28 (0,02%) kinderen in 2007. Het totale aantal overleden kinderen in de screeningsperiode is 606. Het is daarom opvallend dat slechts 28 voor de screeningsleeftijd zou zijn overleden. Mogelijk betreft het een registratieartefact.

Tabel 2.1 De redenen van niet-deelname[^] aan de screening in 2000 tot en met 2007

Redenen	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
	%	%	%	%	%	%	%	n	%
Bezwaar	0,06	0,05	0,06	0,05	0,08	0,04	0,07	135	0,07
Vertrokken	0,06	0,05	0,05	0,04	0,05	0,04	0,00	10	0,01
Onderzoek elders	0,16	0,12	0,13	0,13	0,12	0,06	0,18	307	0,17
Totaal	0,28	0,22	0,24	0,22	0,25	0,14	0,25	452	0,25

[^]Na exclusie van overleden kinderen.



Figuur 2.1 Niet-deelname aan de screening naar geboortejaar. De percentages zijn berekend na exclusie van de overleden kinderen.

Tabel 2.2 toont de deelname naar regio in 2007. In Zeeland zijn relatief veel niet-gescreenden, namelijk 1,06%. In Groningen en Friesland is het percentage niet-gescreenden het laagst, namelijk respectievelijk 0,05% en 0,07%.

Tabel 2.2 Deelname^ aan de neonatale screening naar regio bij kinderen geboren in 2007

Regio	Geborenen^	Gescreend	Niet gescreend	
	N	n	n	%
Groningen	5699	5696	3	0,05
Friesland	7097	7092	5	0,07
Drenthe	4920	4915	5	0,10
Overijssel	13376	13353	23	0,17
Flevoland	5311	5300	11	0,21
Gelderland	21314	21265	49	0,23
Utrecht	15744	15725	19	0,12
Noord-Holland (excl. A'dam)	20358	20332	26	0,13
Amsterdam	10288	10212	76	0,74
Zuid-Holland (excl. R'dam)	33120	33000	110	0,36
Rotterdam	6736	6733	3	0,04
Zeeland	3783	3743	40	1,06
Noord-Brabant	25481	25447	34	0,13
Limburg	9538	9490	48	0,50
Nederland	182755	182303	452	0,25

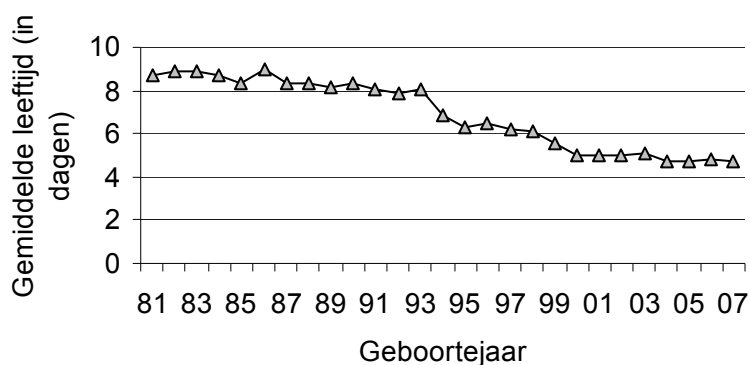
^ Excl. overleden kinderen

2.2 Leeftijd bij eerste hielprik

De aanbevolen leeftijd om de hielprik te verrichten is van 4 tot en met 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Sinds 2007 wordt de leeftijd waarop de hielprik wordt verricht uitgedrukt in uren. De hielprik dient tussen 72 en 168 uur na de geboorte te worden afgenomen, maar bij voorkeur zo snel mogelijk. 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 vanaf 96 uur na de geboorte plaats.

Vanaf de tweede helft van 2005 leveren de RCP-vestigingen (voorheen: entadministraties) aan TNO de datum waarop de hielprik is verricht bij alle gescreende kinderen. Vanaf 2007 wordt ook het tijdstip waarop de geboorte plaatsvond en de hielprik werd afgenomen meegegeven. In 2007 werd de hielprik gemiddeld 105 uur na de geboorte afgenomen. In figuur 2.2 wordt de gemiddelde leeftijd bij de eerste hielprik getoond voor de periode 1981 tot en met 2007. In 2007 werd 1,6% na de 7^e levensdag gescreend. In 2006 was dit 2,1%. (figuur 2.2).



Figuur 2.2 Gemiddelde leeftijd bij eerste hielprik van 1981 tot en met 2007

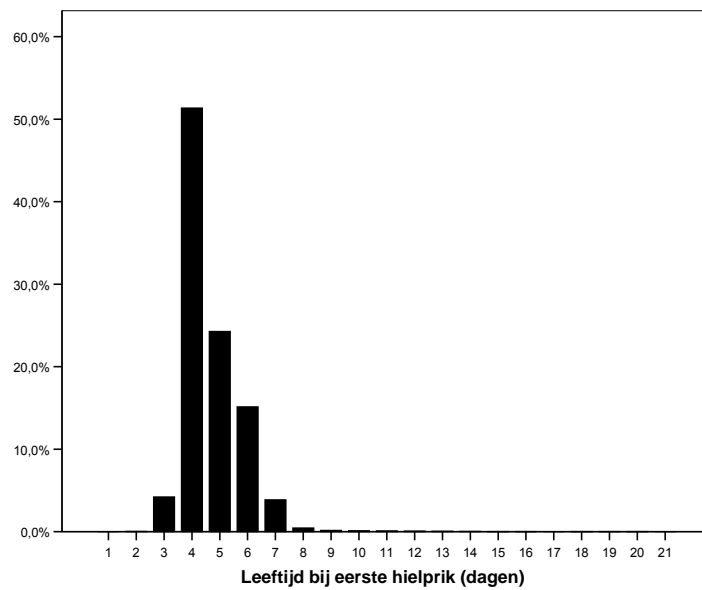
De hielprik wordt uitgevoerd door een medewerker van een thuiszorgorganisatie, kraamcentrum, ziekenhuis of GGD, verloskundige of huisarts. Er is een verschil in leeftijd waarop zorgverleners de eerste hielprik afnemen (tabel 2.3). De GGD-medewerkers, huisartsen en medewerkers van de thuiszorg nemen de eerste hielprik gemiddeld 1 dag later af dan verloskundigen en ziekenhuispersoneel. Verloskundigen, huisartsen en GGDen prikken gemiddeld meer kinderen na de gestelde afnameperiode. Ook op regionaal niveau zijn er verschillen; in de regio's Midden en Noord-West wordt de eerste hielprik gemiddeld 1 dag later afgenomen dan in de overige regio's (tabel 2.4).

Tabel 2.3 Leeftijd bij eerste hielprik naar prikker bij kinderen geboren in 2007

	P50	P75	n	≤ 7 dagen		> 7 dagen	
				(%)	n	(%)	n
GGD	5	6	7162	(96,4)	267	(3,6)	
Huisarts	5	5	293	(97,7)	7	(2,3)	
Thuiszorg	5	6	108070	(98,8)	1366	(1,2)	
Verloskundige	4	5	35512	(97,5)	905	(2,5)	
Ziekenhuis	4	4	27199	(98,6)	394	(1,4)	
Onbekend	4	5	551	(99,6)	2	(0,4)	
Nederland	4	5	178787	(98,4)	2941	(1,6)	

Tabel 2.4 Leeftijd bij eerste hielprik naar regio bij kinderen geboren 2007

			≤ 7 dagen		> 7 dagen	
	P50	P75	n	(%)	n	(%)
Noord-Oost	4	5	30792	(99,5)	148	(0,5)
Midden	5	6	36313	(98,5)	548	(1,5)
Noord-West	5	6	35003	(98,0)	711	(2,0)
Zuid-West	4	5	42118	(97,1)	1251	(2,9)
Zuid-Oost	4	5	34561	(99,2)	283	(0,8)
Nederland	4	5	178787	(98,4)	2941	(1,6)



Figuur 2.3 Leeftijd bij eerste hielprik bij kinderen geboren in 2007

3 Screening op AGS

De screening op AGS is op 1 juli 2002 landelijk ingevoerd. Een beschrijving van de aandoening wordt gegeven in bijlage A. Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de screening in 2007. Paragraaf 3.1 gaat in op de uitslagen. In paragraaf 3.2 worden de kinderen beschreven die verwezen zijn naar de kinderarts. In paragraaf 3.3 gaan we in op de gestelde diagnoses en in 3.4 beschrijven we de validiteit van de screeningsprocedure.

3.1 Uitslagen

Na een bespreking van de analysemethode en afkappunten worden de uitslagen van de eerste en tweede hielprik gepresenteerd.

Analysemethode en afkappunten

In het laboratorium wordt de concentratie 17 α -hydroxyprogesteron (17OHP) bepaald met behulp van de AutoDELFIA methode. Dit is een volledig geautomatiseerde, fluoro-immunochemische bepaling.

In 1998 werd gestart met een pilotstudy, en in 2002 werd de screening landelijk ingevoerd. De evaluatie van de screening werd aanvankelijk door medewerkers van de universiteit in Nijmegen verricht. Vanaf 2002 werd de evaluatie verricht door de medewerkers van de afdeling Kwaliteit van Leven van TNO Leiden. De trends in dit rapport zijn daarom allemaal beschreven vanaf 2002

Tabel 3.1 Afkappgrenzen van 1/1/1998 tot 1/1/2002

Periode	Geboortegewicht (gram)	Zwangerschapsduur (weken)	17OHP gehalte (nmol/L serum)
1998	≤ 2500 en	$\leq 31+6$	≥ 500
	≤ 2500 en	$32+0$ t/m $36+0$	≥ 300
	≤ 2500 en	$> 36+0$ /onbekend	≥ 240
	> 2500 / onbekend		≥ 60
1999	≤ 2100	$\leq 33+6$	≥ 500
	2101 t/m 2500	34 t/m $37+0$	≥ 200
	> 2500 / onbekend	$\geq 37+1$	≥ 80
1/1/2000 tot 1/7/2000	≤ 2100	$\leq 33+6$	≥ 500
	2101 t/m 2500	34 t/m $36+0$	≥ 200
	> 2500 / onbekend	$\geq 36+1$	≥ 80
1/7/2000 tot 1/3/2001	≤ 2100	$\leq 33+0$	≥ 500
	2101 t/m 2500	$33+1$ t/m $35+0$	≥ 250
	2501 t/m 2700	$35+1$ t/m $36+0$	≥ 150
	> 2700 / onbekend	$\geq 36+1$	≥ 80
1/3/2001 tot 1/1/2002	≤ 2100	$\leq 33+0$	≥ 500
	2101 t/m 2500	$33+1$ t/m $35+0$	≥ 275
	2501 t/m 2700	$35+1$ t/m $36+0$	≥ 165
	> 2700 / onbekend	$\geq 36+1$	≥ 90

Tot 1/1/2002 werd de uitslag van de hielprik geclassificeerd als 'negatief' dan wel 'afwijkend', waarbij dit laatste gold als een indicatie tot direct verwijzing naar een kinderarts. Vanaf 1/1/2002 is daar de categorie 'dubieus' aan toegevoegd. Kinderen met een 'dubieuze' uitslag komen in aanmerking voor een tweede hielprik. Vanaf 1/1/2007 worden de uitslagen vermeld in nmol/l bloed in plaats van in nmol/l serum. In de tabellen 3.2a en 3.2b wordt de interpretatie van de uitslag van de eerste hielprik gegeven. Deze is gebaseerd op zwangerschapsduur, en indien onbekend, op geboortegewicht.

Tabel 3.2a Interpretatie van de AGS-uitslag bij de eerste hielprik

Zwangerschapsduur (weken)	17OHP (nmol/l bloed)				
	0-49	50-84	85-154	155-279	≥ 280
≤ 33+0	negatief	negatief	negatief	negatief	dubieus
33+1 t/m 35+0	negatief	negatief	negatief	dubieus	afwijkend
35+1 t/m 36+0	negatief	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend
≥ 36+1	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend	afwijkend

Tabel 3.2b Interpretatie van de AGS-uitslag bij de eerste hielprik indien de zwangerschapsduur onbekend is

Geboortegewicht (gram)	17OHP (nmol/l bloed)				
	0-49	50-84	85-154	155-279	≥ 280
≤ 2100	negatief	negatief	negatief	negatief	dubieus
2101 t/m 2500	negatief	negatief	negatief	dubieus	afwijkend
2501 t/m 2700	negatief	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend
≥ 2701 of onbekend	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend	afwijkend

Bij een afwijkende eerste hielprikuitslag dient dezelfde dag verwijzing naar een kinderendocrinologisch centrum plaatst te vinden. Een dubieuze eerste hielprikuitslag is een indicatie voor een tweede hielprik. Bij kinderen met een zwangerschapsduur groter dan 33+0 weken wordt de tweede hielprik 7-9 dagen na de eerste hielprik afgenomen. Bij kinderen met een zwangerschapsduur kleiner dan of gelijk aan 33+0 weken wordt de tweede hielprik 14-16 dagen na de eerste afgenomen. Als er sprake is van gebruik van glucocorticoiden, dan dient de tweede hielprik 7-9 dagen na het stoppen van deze medicatie afgenomen te worden.

De tabellen 3.3a en 3.3b geven de interpretatie van de AGS-uitslag bij de tweede hielprik. Een afwijkende uitslag bij de tweede hielprik is een indicatie voor verwijzing binnen 24 uur naar een kinderendocrinologisch centrum. Bij een negatieve uitslag is, behalve het informeren van de ouders hierover, geen verdere actie geïndiceerd

Tabel 3.3a Interpretatie van de AGS-uitslag bij de tweede hielprik

Zwangerschapsduur (weken)	17OHP (nmol/l bloed)			
	0-49	50-84	85-154	≥155
≤ 33+0	negatief	negatief	negatief	afwijkend
33+1 t/m 35+0	negatief	negatief	afwijkend	afwijkend
35+1 t/m 36+0	negatief	afwijkend	afwijkend	afwijkend
≥ 36+1	negatief	afwijkend	afwijkend	afwijkend

Tabel 3.3b Interpretatie van de AGS-uitslag en actie bij de tweede hielprik indien de zwangerschapsduur onbekend is

Geboortegewicht (gram)	17OHP (nmol/l bloed)			
	0-49	50-84	85-154	≥155
≤ 2100	negatief	negatief	negatief	afwijkend
2101 t/m 2500	negatief	negatief	afwijkend	afwijkend
2501 t/m 2700	negatief	afwijkend	afwijkend	afwijkend
≥2701 of onbekend	negatief	afwijkend	afwijkend	afwijkend

Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 3.4 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik. Het promillage dubieuze uitslagen is in 2007 vergelijkbaar met dat in 2002 en 2003, maar lager dan in 2005 en 2006 (tabel 3.4; figuur 3.1). Dit patroon is ontstaan doordat de laboratoria in de periode van november 2004 tot september 2005 één voor één overgegaan zijn op een nieuwe kit voor de 17OHP-bepaling. Deze kit bleek systematisch hoger te meten dan de vorige kit. Per april 2006 werd hiervoor door alle laboratoria gecorrigeerd met een correctiefactor zodat de uitslagen van de nieuwe kit vanaf die datum weer overeenkomen met het niveau van de oude kit. Het percentage afwijkende uitslagen bij de eerste hielprik is in 2007 laag, namelijk 0,08%. Alleen in 2004 werd een nog lager percentage gevonden, namelijk 0,05.

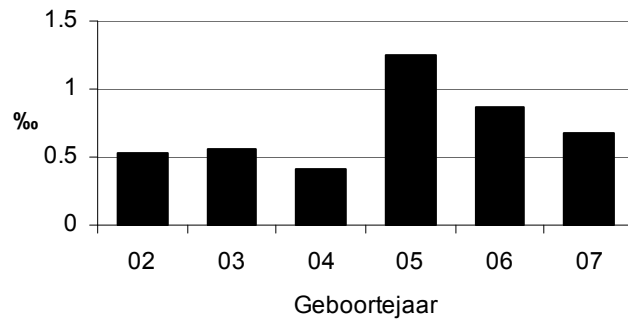
In de loop van 2006 werd een nieuwe prikker ingevoerd; er wordt nu voor bloedafname een klein sneetje door de huid gemaakt, voorheen werd er geprikt. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de screening op AGS was, mogelijk hierdoor, in 2006 relatief laag. In 2007 was het percentage echter weer hoger dan de voorgaande jaren, namelijk 2,24% (tabel 3.4 en fig.3.1). Mogelijk heeft dit te maken met de uitbreiding van de hielprik per 01/01/2007 van 3 naar 17 aandoeningen.

Het percentage 'te vroeg geprikt' was in 2007 laag in vergelijking met voorgaande jaren. Dit komt doordat met ingang van 2007 de definitie van 'te vroeg geprikt' is gewijzigd van 'geprikt op de derde dag na de geboorte of vroeger (met geboortedag als dag 0)' naar 'geprikt binnen 48 uur na de geboorte'.

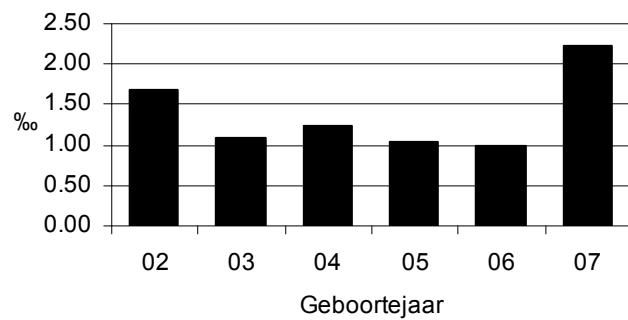
Tabel 3.4 Uitslagen en verwijzingen naar de kinderarts bij de AGS-screening in 2002 tot en met 2007

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
	%*	%*	%*	%*	%*	%*	n
Uitslag na 1e hielprik:							
- Negatief	997,26	997,77	997,83	995,75	991,06	992,22	180.884
- Dubieus	0,53	0,56	0,41	1,25	0,87	0,68	124
- Afwijkend	0,18	0,17	0,05	0,20	0,16	0,08	15
- Onvoldoende vulling [^]	1,68	1,09	1,23	1,04	0,99	2,24	408
- Te vroeg geprikt	0,36	0,40	0,48	1,73	3,15	0,09	17
- "Missing"					4,07	4,69 [#]	855 [#]
Verwijzingen naar kinderarts (na 1 of meer hielprikken)	0,20	0,20	0,11	0,42	0,31	0,20	36
Gescreend	210.837	200.635	194.772	186.168	184.568	182.303	

* Van het totale aantal gescreende kinderen; [^] Inclusief: materiaal onvoldoende betrouwbaar, anderszins onbruikbaar; [#] Nieuwe categorie sinds 2006. Het betreft grotendeels kinderen die overleden zijn in de loop van de screeningsprocedure en kinderen van ouders die willen dat de gegevens van hun kind gewist worden.



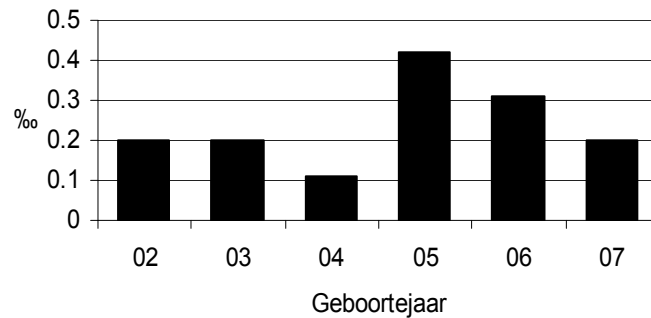
Figuur 3.1 Promillage dubieuze uitslagen bij de screening op AGS naar geboortejaar (2002-2007)



Figuur 3.2 Promillage onvoldoende met bloed gevulde en niet classificeerbare filterpapierstrookjes bij de screening op AGS naar geboortejaar (2002-2007)

3.2 Verwijzingen

In 2007 zijn 36 (0,20‰) kinderen voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts verwezen (tabel 3.4). Dit komt overeen met de jaren 2002 en 2003. In 2005 en 2006 werden relatief veel kinderen verwezen. Dit is veroorzaakt doordat de laboratoria toen zijn overgegaan op een nieuwe kit (figuur 3.3). Deze kit bleek systematisch hoger te meten dan de vorige kit. Per april 2006 werd hiervoor door alle laboratoria gecorrigeerd met een correctiefactor (0,8) zodat de uitslagen van de nieuwe kit vanaf die datum weer ongeveer overeenkomen met het niveau van de oude kit.



Figuur 3.3 Promillage verwijzingen naar de kinderarts bij de screening op AGS naar geboortejaar (2002-2007)

3.3 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de eerste hielprik en de tweede hielprik;
- de eerste hielprik (of bij 2 hielprikken de tweede 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 diagnostisch onderzoek van de kinderarts;
- de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts.

Interval tussen eerste en tweede hielprik

Van alle 16 kinderen die na 2 hielprikken zijn verwezen voor diagnostisch onderzoek is het interval tussen 1e en 2e 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. Eén kind met een zwangerschapsduur van ≤33 weken is na 14 dagen opnieuw geprikt, wat dus correct is. Van de kinderen met een zwangerschapsduur >33 weken is 1 kind (6%) na 2 dagen voor de 2^e maal geprikt, 1 kind(6%) na 5 dagen, 9 kinderen (60%) na 7 dagen, 1 kind (6%) na 8 dagen, 1 kind (6%) na 9 dagen, 1 kind(6%) na 10 dagen en 1 kind (6%) na 19 dagen.

De tweede hielprik is dus bij 12 kinderen op tijd, bij 2 kinderen te vroeg en bij 2 kinderen te laat verricht.

Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

De verstreken tijd tussen de hielprik (bij 2 hielprikken is uitgegaan van de tweede hielprik) en het moment waarop de RCP-vestiging de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden is van 22 kinderen bekend. De tijdsduur van dit traject is bij 19 (86%) kinderen korter dan of gelijk aan 7 dagen.

Leeftijd bij melding aan de huisarts

De datum van melding is bekend van 22 (61%) van de 36 kinderen. Van de 22 kinderen zijn er 9 (41%) gemeld voor dag 8, 6 (27%) van dag 8 tot dag 15 en 7 (32%) op dag 15 of later. Van de 7 kinderen, die op of na dag 15 werden verwezen, hebben er 2, 1 hielprik gekregen en 5, 2 hielprikken. Van de kinderen die op of na dag 15 werden verwezen had er 1 AGS, bij 1 was nog geen conclusie mogelijk. De overige kinderen hadden geen AGS.

Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek

De verstreken tijd tussen het moment waarop de RCP-vestiging de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden en de datum waarop het 17OHP werd bepaald door de kinderarts is bekend van 18 kinderen. Bij 11 (61%) is dit interval 1 dag of minder; dus bij 7(39%) kinderen duurde het langer. Van deze 7 kinderen werden er 3 verwezen na een 1^e hiehprik en 4 na een 2^e hiehprik. Van deze kinderen hadden er 2 AGS en 5 geen AGS. Hierbij gaan we er van uit dat de datum waarop het 17OHP voor de eerste maal wordt geprikt ook het eerste contact met de kinderarts/kinderendocrinoloog is.

Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond

Bij 30 van de 36 kinderen is de leeftijd waarop het diagnostisch onderzoek (= de dag waarop het 17OHP geprikt werd) plaatsvond bekend (tabel 3.5). Bij 3 (10%) heeft diagnostisch onderzoek plaatsgevonden voor dag 8. Allen bleken de klassieke zoutverliezende vorm te hebben.

Bij 10 (33%) kinderen heeft het diagnostisch onderzoek plaatsgevonden na dag 7 maar voor dag 12. Negen kinderen hadden geen AGS, bij 1 was nog geen conclusie mogelijk. Bij de helft van de kinderen is dit interval langer dan 14 dagen. Van deze 15 kinderen hadden 2 kinderen de klassieke zoutverliezende vorm.

Tabel 3.5 leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond bij kinderen geboren in 2007 en verwezen na 1 of 2 hiehprikken

Interval (dagen)	Klassieke zoutverliezende vorm		Overige vormen/ subcl. onbekend/ geen AGS		Totaal*	Cum %
	verwezen na 1 ^e hp	verwezen na 2 ^e hp	Verwezen na 1 ^e hp	Verwezen na 2 ^e hp		
	≤ 7	3	0	0		
8-11	0	0	8	2	10	43
12-14	0	0	0	2	2	50
> 14	1	1	1	12	15	100
Totaal	4	1	9	16	30	100

* Van de 36 kinderen ontbraken er bij 6 (waarvan 3 met AGS) de data van het diagnostisch onderzoek.

3.4 Diagnosen

Van de 36 kinderen die naar de kinderarts verwezen zijn hebben er 11 AGS, waarvan 7 met de klassieke zoutverliezende vorm:

AGS	11
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke zoutverliezende vorm	7
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke niet-zoutverliezende vorm	1
21 hydroxylase deficiëntie, niet klassieke vorm	0
Andere enzymdeficiëntie	0
Nog onbekend	3
GEEN AGS	24
(NOG) GEEN CONCLUSIE	1
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK VERRICHT OF BEKEND	0

AGS

Het aantal AGS patiënten in 2007 bedraagt 11. De prevalentie van AGS in 2007 is 1:16.573. Het betreft 6 jongens en 5 meisjes. Van 8 van de 11 patiënten is de subclassificatie bekend. 7 kinderen hebben de klassieke zoutverliezende vorm van AGS. Bij geen van de kinderen werd de diagnose al prenataal gesteld, en 1 kind vertoonde al zoutverlies voordat de uitslag van de screening bekend was. 2 kinderen hadden een ambigue genitaal en werden op grond daarvan al snel post partum verdacht van AGS. 1 kind had 2 zusjes met AGS en werd daarom al direct postnataal nagekeken op AGS. 8 kinderen werden met de screening opgespoord. Ter vergelijking, in 2006 werden eveneens 11 patiënten met AGS opgespoord (prevalentie 1:16.779).

Om verstoring van de elektrolythuishouding te voorkomen zou idealiter al op dag 8 met de behandeling gestart moeten worden (van der Kamp, 2001). Bij 6 (60%) kinderen is de behandeling op of voor dag 7 gestart (tabel 3.6). 1 kind is tussen dag 8 en 11 behandeld, 1 kind is tussen dag 12 en 14 behandeld, 2 kinderen zijn na dag 14 behandeld. Zij hadden allen de klassieke zoutverliezende vorm. Van 1 kind is de leeftijd waarop behandeling gestart werd onbekend. Dit kind had de niet-klassieke vorm.

Tabel 3.6 Leeftijd waarop de behandeling is gestart bij kinderen met AGS geboren in 2007*

dag start behandeling	n	Cumulatief %
1	1	10
2	2	30
3	1	40
5	1	50
6	1	60
10	1	70
14	1	80
>14	2	100
Totaal	10	100

* Van 1 kind is de leeftijd van behandeling onbekend.

Geen AGS

In 2007 bleken 24 van de verwezen kinderen geen AGS te hebben. Het betreft 17 jongens en 7 meisjes. Van alle 24 kinderen zijn zwangerschapsduur én geboortegewicht bekend. Tabel 3.7 toont de verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur van deze kinderen. De meerderheid van de gevallen valt in de categorie $\geq 36+1$ weken.

Tabel 3.7 Verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur bij kinderen geboren in 2007 die verwezen zijn voor nader diagnostisch onderzoek en waarbij geen sprake is van AGS

Geboortegewicht (gram)	Zwangerschapsduur (weken)				Totaal
	$\leq 33+0$	33+1 t/m 35+0	35+1 t/m 36+0	$\geq 36+1$	
< 2100 g	1 (4%)	2 (8%)	0 (0%)	2 (8%)	5 (21%)
2101-2500 g	0 (0%)	2 (8%)	0 (0%)	1 (4%)	3 (13%)
2501-2700 g	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)	2 (8%)
≥ 2701 g	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (58%)	14 (58%)
Totaal	1 (4%)	4 (16%)	1 (4%)	18 (76%)	24 (100%)

Diagnosen naar provincie

Tabel 3.8 toont de diagnosen van de in 2007 bij de screening verwezen kinderen naar regio.

Tabel 3.8 Diagnosen naar regio van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 2007

Regio	AGS	Geen AGS	(Nog) geen concl. mgl.	Totaal
Groningen	0	1	0	1
Friesland	0	0	0	0
Drenthe	0	1	0	1
Overijssel	1	3	0	4
Flevoland	0	0	0	0
Gelderland	4	2	0	6
Utrecht	0	4	0	4
Noord-Holland (excl. A'dam)	0	2	0	2
Amsterdam	2	1	1	4
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	3	5	0	8
Rotterdam	0	3	0	3
Zeeland	0	0	0	0
Noord-Brabant	0	2	0	2
Limburg	1	0	0	1
Totaal	11	24	1	36

3.5 Validiteit

In het geval van de AGS-screening zal onder een positieve testuitslag worden 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 7. Tabel 3.9 geeft een overzicht van de diagnose naar verwijsindicatie. Nemen we aan dat bij de kinderen, waarbij nog geen conclusie mogelijk is, geen sprake is van AGS, dan is het aantal fout-positieven 29 (36 – 7).

Zover bekend is geen patiënt geboren in 2007 gemist bij de screening. In de voorgaande jaren zijn twee kinderen met AGS gemeld die niet uit de screening kwamen (tabel 3.10). Geen van deze twee blijkt echter de klassieke zoutverliezende vorm te hebben, zodat geconcludeerd kan worden dat er tot op heden geen patiënten zijn gerapporteerd die als gemist beschouwd kunnen worden.

In 2007 zijn 182.303 kinderen gescreend. Het aantal terecht-negatieven is 182.267 (tabel 3.9). In 2007 is de sensitiviteit (voorlopig) 100%, de specificiteit 99,98%.

In 2007 is de positief voorspellende waarde 19%. Dit is beduidend hoger dan in 2006, toen de positief voorspellende waarde 8% was. Ter vergelijking, in 2004 was de positief voorspellende waarde 48%, in 2003 49% en in 2002 27%. In 2005 was de positief voorspellende waarde 15%. De lage positief voorspellende waarden in 2005 en 2006 zijn veroorzaakt door de overgang op een nieuwe laboratoriumkit waarmee het 17OHP wordt bepaald (zie paragraaf 3.1). In 2001 was de positief voorspellende waarde op hetzelfde niveau als in 2006, namelijk 8,1% (Stikkelbroeck et al., 2002). De

verbetering van de positief voorspellende waarde na 2001 is het gevolg van de invoering van de classificatie 'dubieus' bij de eerste hielprik.

Tabel 3.9 Diagnose naar verwijzindicatie bij de screening op AGS in 2007

Verwijzing geïndiceerd	AGS (klassieke zoutverliezer)		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	7	29	36
Nee	0	182.267	182.267
Totaal	7	182.296	182.303

Tabel 3.10 Niet door de screening opgespoorde patiënten met AGS bij TNO aangemeld sinds de landelijke start van de screening in 2002

TNO nr.	Geb. jaar	m/v	17OHP screening nmol/l	17OHP diagn. onderzoek nmol/l	diagnose
001	2000	v	37	237	Niet-klassieke vorm
002	2004	v	80	342	Klassieke niet-zoutverliezer

4 Screening op CH

Dit hoofdstuk is als volgt ingedeeld. Eerst wordt ingegaan op de uitslagen (4.1). Paragraaf 4.2 geeft een beschrijving van de kinderen die naar de kinderarts zijn verwezen. Vervolgens wordt ingegaan op de gestelde diagnoses (4.3) en de validiteit (4.4). In bijlage B van dit rapport worden de resultaten vermeld van het derde meetpunt bij kinderen geboren in 2002. Het derde meetpunt wordt afgenomen op de leeftijd van vier tot vijf jaar. Hierbij wordt nogmaals bij de behandelend kinderarts geïnformeerd naar de diagnose en subclassificatie bij die kinderen waarvan de diagnose nog ontbreekt en bij die kinderen met CH waarvan de subclassificatie nog niet bekend was.

4.1 Uitslagen

Na een korte weergave van de analysemethode en afkappunten worden de uitslagen van de screening besproken.

Analyse methode en afkappunten

Van alle binnengekomen bloedmonsters wordt in de vijf screeningslaboratoria de thyroxine (T4)-concentratie bepaald; deze wordt uitgedrukt in standaarddeviatie (SD) ten opzichte van het daggemiddelde. Eerst wordt het T4 bepaald. Voor een $T4 \leq -3,0$ of $T4 > -0,8$ volgen geen verdere uitslagen. Is de T4 SD-waarde $\leq -0,8$ (in ongeveer 20% van de monsters), dan wordt uit hetzelfde filtreerpapierbloed het gehalte van het thyroïd stimulerend hormoon (TSH) bepaald. Vanaf 1/1/1995 wordt eveneens het TBG bepaald bij de screening. Het TBG wordt alleen bepaald bij die kinderen van wie de T4 SD-waarde $\leq -1,6$ is (in ongeveer 5% van de monsters). Wanneer de T4-, respectievelijk TSH-waarden, sterk afwijkend zijn ('afwijkende' waarden) is dit een indicatie voor verwijzing naar de kinderarts.

Zijn de T4/TBG en/of TSH-waarden in geringe mate afwijkend ('dubieus'), dan volgt een tweede hielprik. Indien daarbij de uitslag wederom 'dubieus' dan wel 'afwijkend' is, volgt alsnog verwijzing naar een kinderarts (zie tabel 4.1a en 4.1b).

Tabel 4.1a Interpretatie bij eerste hielprik (geen prematuren)

T4 (SD) en T4/TBG-ratio (SD/nmol bloed)**	TSH (mE/l bloed)		
	'afwijkend' ≥ 22	'dubieus' (8 t/m 21)	'negatief' (≤ 7)
'afwijkend' ($T4 \leq -3,0$)*	Afwijkend	Afwijkend	Afwijkend
'dubieus' ($T4 -2,9$ t/m $-1,6$ en T4/TBG-ratio ≤ 17)	Afwijkend	Dubieus	Dubieus
'negatief' ($T4 -2,9$ t/m $-1,6$ en T4/TBG-ratio > 17 of $T4 > -1,6$)	Afwijkend	Dubieus	Negatief

* Is het T4 'afwijkend' ($-3,0$ SD, $-3,1$ SD, $-3,2$ SD, etc.) dan wordt niet gewacht tot de TBG-uitslag bekend is, maar wordt direct verwezen. In deze groep komen namelijk de patiënten voor met een ernstige vorm van CH. Wachten op de TBG-uitslag zou tot ongewenste vertraging leiden bij de behandeling.

** Berekening T4/TBG-ratio. Tel bij de T4-uitslag in SD 5,1 op en deel dit getal door de TBG-uitslag in $\mu\text{mol/l}$. Voorbeeld: T4 is $-2,7$ SD en TBG is 400 nmol/l bloed (= $0,4$ $\mu\text{mol/l}$). T4/TBG-ratio: $-2,7 + 5,1 = 2,4$. $2,4/0,4 = 6,0 =$ 'dubieus'.

Tabel 4.1b Interpretatie bij tweede hielprik (geen prematuren)

T4 (SD) en T4/TBG-ratio (SD/nmol bloed)**	TSH (mE/l bloed)		
	'afwijkend' ≥ 22)	'dubieus' (8 t/m 21)	'negatief' (≤ 7)
'afwijkend' (T4 ≤ -3,0)*	Afwijkend	Afwijkend	Afwijkend
'dubieus' (T4 -2,9 t/m -1,6 èn T4/TBG-ratio ≤ 17)	Afwijkend	Afwijkend	Afwijkend
'negatief' (T4 -2,9 t/m -1,6 èn T4/TBG-ratio > 17 of of T4 > -1,6)	Afwijkend	Afwijkend	Afwijkend

Uitzonderingspositie prematuren en laat gescreende kinderen

Prematuren hebben zo vaak een lage T4-waarde dat voor hen een aparte regeling met andere criteria voor vervolgonderzoek is ingevoerd. De definitie van prematuur bij de CH-screening is: Zwangerschapsduur ≤ 36⁺⁰ weken EN een geboortegewicht van 2500 gram of lager. Als gevolg van de fysiologische daling van het T4 in de eerste levensmaanden hebben laat gescreende kinderen ook een grote kans op een dubieuze of afwijkende T4-uitslag. Om deze reden worden uitslagen van prematuren en kinderen van 60 dagen of ouder alleen beoordeeld aan de hand van de TSH-bepaling (tabel 4.1c en d). In alle gevallen wordt bij prematuren en laat gescreende kinderen ook een T4 bepaald. De waarde van T4 heeft echter geen invloed op de conclusie van de aandoening.

Tabel 4.1c Interpretatie bij eerste hielprik en prematurenregeling of ouder dan 60 dagen

TSH (mE/l bloed)	Uitslag
≥22	Afwijkend
8 t/m 21	Dubieus
≤7	Negatief

Tabel 4.1d Interpretatie bij tweede hielprik en prematurenregeling of ouder dan 60 dagen

TSH (mE/l bloed)	Uitslag
≥22	Afwijkend
8 t/m 21	Afwijkend
≤7	Negatief

Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 4.2 geeft de screeningsuitslagen na de eerste hielprik en het aantal verwijzingen weer. Van de gescreende kinderen heeft in 2007 0,19% een 'dubieuze' uitslag. Dit percentage is beduidend lager dan in 2005 en is de laagste waarde sinds de start van de screening in 1981 (figuur 4.1). In 2005 was het percentage 'dubieuze' uitslagen hoog (0,42%) door een relatief hoog meetniveau van TBG in de regio Zuid-Oost. Hiervoor werd halverwege 2006 gecorrigeerd. In 2006 daalde het percentage dubieuze uitslagen vervolgens tot 0,26%. Het percentage 'afwijkende' uitslagen is in 2007 ook op het laagste niveau sinds de start van de screening, namelijk 0,07% (tabel 4.2 en figuur 4.2).

In de categorie 'onvoldoende vulling/niet classificeerbaar' vallen de monsters die niet analyseerbaar zijn voor CH. Het monster kan onvoldoende materiaal bevatten ('onvoldoende vulling'). Hierbij dient men zich te realiseren dat bij de screening op CH

drie bepalingen verricht worden. T4 bij alle kinderen, TSH bij die kinderen waarvan het T4 tot de 20% laagste waarden van een dag behoort en TBG bij die kinderen waarvan het T4 tot de 5% laagste waarden van een dag behoort. Setjes die voldoende bloed bevatten voor een T4 en TSH-bepaling, maar onvoldoende voor een TBG-bepaling zullen daarom in slechts 5% van de gevallen op grond van deze definitie als 'onvoldoende gevuld' geïnclassificeerd worden. In deze categorie vallen ook de monsters die door het laboratorium als onbetrouwbaar worden aangemerkt ('niet-classificeerbaar'). In 2007 was het percentage 'onvoldoende vulling' gelijk aan 0,33% (tabel 4.2). Dit is lager dan in voorgaande jaren (fig.4.3).

Ook het percentage kinderen met de uitslag "te vroeg geprikt" is in 2007 lager dan in voorgaande jaren. Dit komt waarschijnlijk doordat met ingang van 2007 de definitie van 'te vroeg geprikt' is gewijzigd van 'geprikt op of voor de derde dag na de geboorte (met geboortedag als dag 0)' naar 'geprikt binnen 48 uur na de geboorte'.

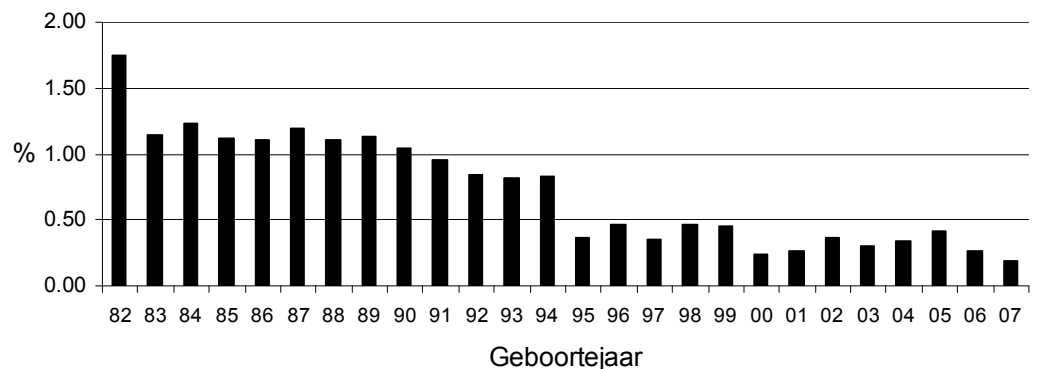
Tabel 4.2 Uitslagen en verwijzingen bij de CH-screening naar geboortjaar in 2000 tot en met 2007

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
	%	%	%	%	%	%	%	%*	n
Na 1e hielpriek:									
- Negatief	98,72	98,83	98,97	99,06	98,96	98,32	98,27	98,92	180.327
- Dubieus	0,24	0,26	0,36	0,30	0,34	0,42	0,26	0,19	353
- Afwijkend	0,13	0,10	0,12	0,13	0,13	0,11	0,10	0,07	119
- Onvoldoende vulling [^]	0,89	0,77	0,55	0,48	0,51	0,47	0,41	0,33	609
- Te vroeg geprikt	0,02	0,04	0,04	0,04	0,05	0,17	0,30	0,01	17
- 'Missing' [#]							0,58	0,48	882
Verwezen na 1 of 2 hielprikken	0,16	0,14	0,16	0,18	0,18	0,20	0,16	0,12	226
Gescreend	206.400	203.514	201.837	200.635	194.781	186.168	184.568	182.307	

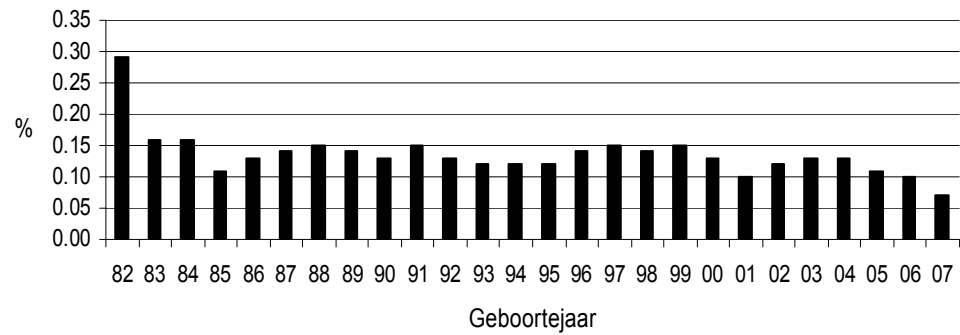
* Van het totale aantal gescreende kinderen,

[^] inclusief: materiaal onvoldoende betrouwbaar, anderszins onbruikbaar

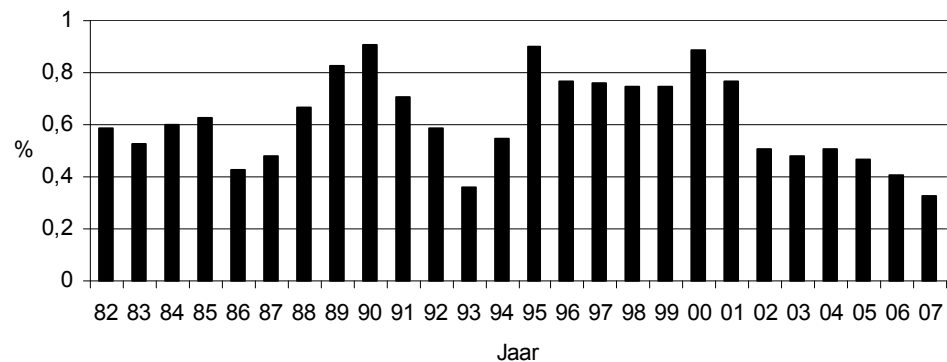
[#] Nieuwe categorie sinds 2006. Het betreft hierbij grotendeels kinderen die overleden zijn in de loop van de screening en kinderen van ouders die willen dat de gegevens van hun kind gewist worden.



Figuur 4.1 'Dubieuzes' screeningsuitslagen bij de screening op CH naar geboortjaar.



Figuur 4.2 'Afwijkende' screeningsuitslagen bij de screening op CH naar geboortejaar.



Figuur 4.3 Percentage 'onvoldoende met bloed gevulde' en anderszins niet-classificeerbare filtreerpapierstrookjes bij de screening op CH naar geboortejaar.

Foutieve conclusies

De verwijscriteria bij de CH-screening zijn tamelijk ingewikkeld. Dit zou tot fouten kunnen leiden in de verwijspprocedure. Van de 226 kinderen die in 2007 naar een kinderarts zijn verwezen, is bij geen van hen ten onrechte vervolgonderzoek aangevraagd. In de periode 1987 tot en met 2006 varieerde het aandeel onterecht verwezen kinderen van 0 tot 4%.

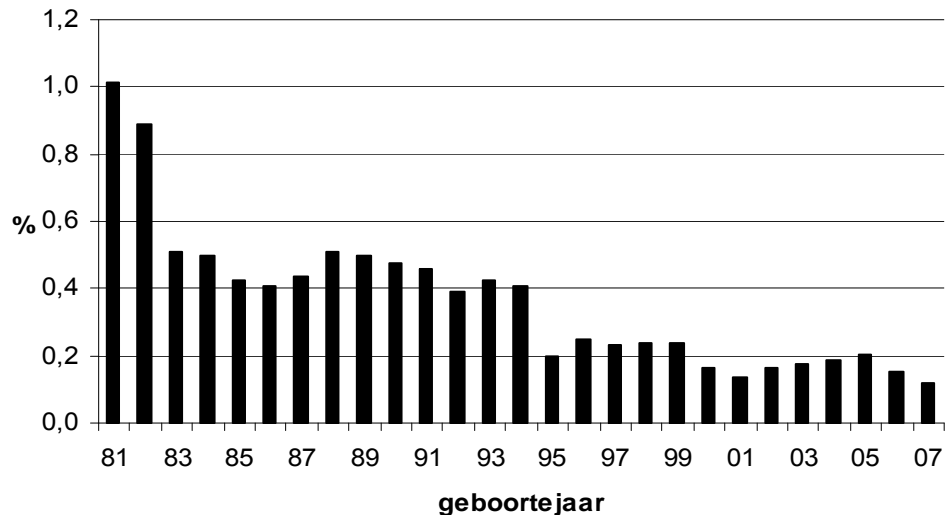
Vier kinderen met een afwijkende screeningsuitslag werden niet verwezen omdat ze kort na de screeningsleeftijd overleden. Evenals voor de andere aandoeningen waar op gescreend wordt geldt ook hier dat ook bij overleden kinderen een eventuele afwijkende screeningsuitslag gemeld dient te worden aan de huisarts.

In 2007 bleek 1 kind met een afwijkende uitslag per abuis niet te zijn verwezen. De reden hiervoor was een fout geregistreerde geboortedatum in het screeningslaboratorium, namelijk: 12/12/2007 in plaats van 12/04/2007. Deze datum in de toekomst werd door het systeem geaccepteerd, waarop vervolgens de prematurenregeling van toepassing werd. Dit kind, met een TSH van 1 mE/l en een T4 van -3,2 SD, werd conform de prematurenregeling als negatief afgegeven. Dit terwijl het volgens de regeling voor niet-prematuren verwezen had moeten worden. Vanuit de RCP-vestiging is vervolgens op basis van de negatieve uitslag geen verwijzing in gang

gezet. Na ontdekking door TNO in november 2007 is het kind alsnog verwezen. Het kind bleek geen CH te hebben. De laboratoria hebben hun systeem inmiddels aangepast, zodat het invoeren van een geboortedatum in de toekomst niet meer mogelijk is

4.2 Verwijzingen

In 2007 zijn 226 (0,12%) kinderen naar een kinderarts verwezen (tabel 4.2). Het percentage verwezen kinderen is in 2007 op het laagste niveau sinds 1981 (figuur 4.4).



Figuur 4.4 Percentage verwezen kinderen naar geboortjaar.

Opvallend was dat er in 2007 4 kinderen waren, met een screeningsuitslag waarbij verwijzing geïndiceerd is, en die niet werden verwezen. Na controle bleek dat ze kort na de screeningsleeftijd waren overleden en daarom niet als verwezen waren aangemerkt.

Kenmerken van de verwezen kinderen

In het eerste jaar van de screening was onder de verwezen kinderen het percentage prematuren zeer hoog. Medio 1982 werden de criteria voor deze groep daarom herzien. Hoewel het aantal verwezen kinderen hierdoor aanzienlijk daalde, bleef het percentage prematuren hoog. Door de wijziging van de prematurenregeling per 1 januari 1993 (zie 4.1.1) is het aantal verwezen 'prematuuren' verder afgenomen. Uit tabel 4.5 valt af te lezen dat het percentage vroeggeborenen (zwangerschapsduur ≤ 36 weken) onder de verwezen kinderen nu nog steeds hoog is, namelijk 14% in 2007. Voor de periode 1998 tot en met 2006 varieerde het van 10 tot 18%. In de algemene populatie is het percentage vroeggeborenen 5.

Onder de verwezen kinderen is het percentage jongens hoog. De man/vrouw ratio was in 2007 1,7 (tabel 4.5). Deze scheve man/vrouw-ratio wordt deels 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. Verder is het percentage overleden kinderen hoog omdat lage T4-concentraties vaker bij zeer zieke kinderen vóórkomen.

Tabel 4.5 Geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur en mortaliteit in de groep verwezen kinderen naar geboortjaar (percentages)

Kenmerk	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Geslacht										
Jongen	64	64	65	64	61	56	61	64	59	62
Meisje	36	36	35	36	39	44	39	36	41	38
Prematuur[^]										
Ja	4	5	4	5	5	4	3	3	5	4
Nee	96	95	96	95	95	96	97	97	95	96
Geboortegewicht										
≤ 2500 gram										
Ja	11	13	13	12	12	11	11	10	14	13
Nee	89	87	87	88	88	89	89	90	86	87
Zwangerschapsduur										
≤ 36 weken										
Ja	18	18	13	10	15	16	16	15	14	14
Nee	82	82	87	90	86	84	84	85	86	86
Overleden										
Ja	4,2	4,0	4,9	4,6	5,9	3,5	3,3	5,9	4,2	7,1
Nee/onbekend	95,8	96	95,1	95,4	94,1	96,5	96,7	94,1	95,8	92,9

[^] geboortegewicht ≤ 2500 g en zwangerschapsduur ≤ 36 weken.

Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

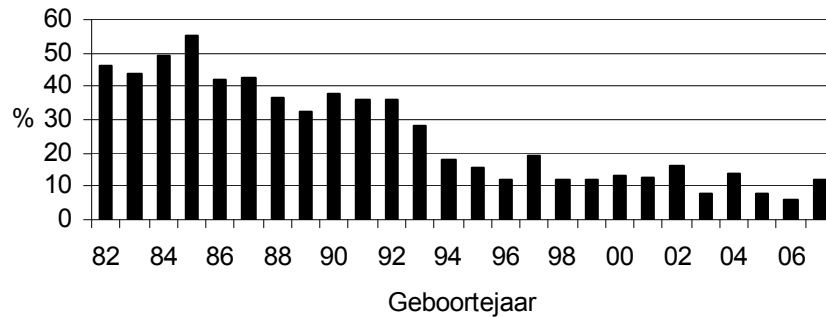
- de eerste hielprik en de tweede hielprik;
- de eerste hielprik (of bij twee hielprikken, de tweede hielprik) en de melding aan;
- de huisarts dat het kind verwezen dient te worden;
- de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts;
- de geboorte en het diagnostisch onderzoek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

Om een beter inzicht te krijgen waar vertraging optreedt in het tijdpad wordt met zogenaamde '90%-haalbaarheidsintervallen' gewerkt. Onder een 90%-haalbaarheidsinterval verstaan we een deeltraject met een zodanige duur, dat het haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen c.q. informatie van de kinderen (hielpriksetje, uitslagen) het traject kan afleggen. In overleg met de medisch adviseurs van de RCP-vestigingen is de duur van de verschillende intervallen bepaald. Zo is enige jaren geleden het traject van geboorte tot hielprik op 8 dagen gesteld. Met andere woorden het wordt aannemelijk geacht dat het cumulatieve percentage kinderen dat geprikt is op dag 8 90% is. Een lager percentage dan 90% op een '90%-haalbaarheidsinterval' wijst erop dat nog verbetering mogelijk is.

De gegevens over de verschillende trajecten van dit jaar zullen vergeleken worden met die van voorgaande jaren. Verder wordt nagegaan of er verschillen zijn tussen de regio's. 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 lage geboortegewicht (< 2500 gram) buiten beschouwing gelaten.

Interval tussen de eerste en tweede hielprik

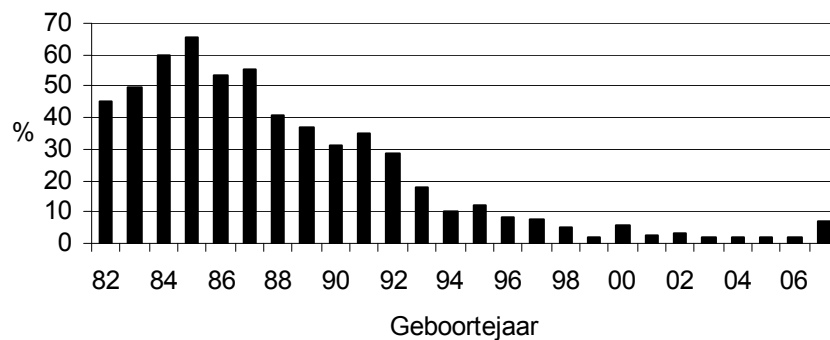
Het 90%-haalbaarheidsinterval voor het traject van eerste tot tweede hielprik is gesteld op 10 dagen. In 2007 duurde het in 12% van de gevallen langer dan 10 dagen. Voor 2003 is dit streven in geen enkel jaar gehaald. Vanaf 2003 is dit streven al drie keer gehaald (figuur 4.5).



Figuur 4.5 Interval tussen de eerste en tweede hielprik langer dan 10 dagen bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar

Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

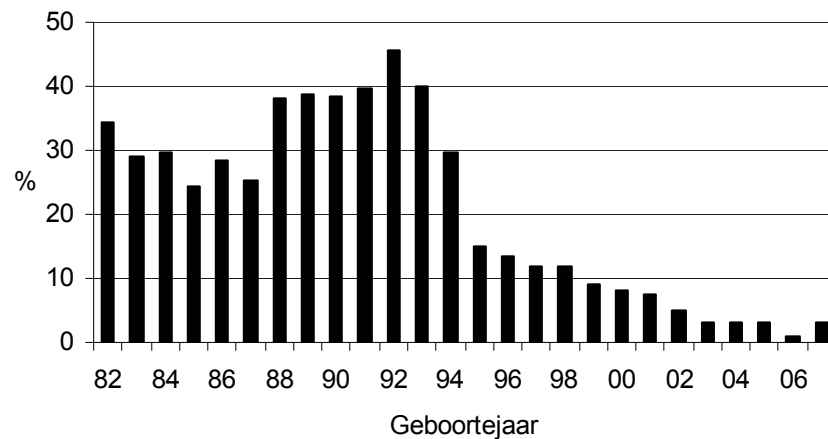
Indien een kind verwezen moet worden naar een kinderarts meldt de RCP-vestiging dit aan de huisarts. Bij het berekenen van de tijd tussen hielprik en melding aan de huisarts is bij kinderen die na de tweede hielprik zijn verwezen, uitgegaan van de datum van de tweede hielprik. Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen hielprik en melding aan de huisarts is gesteld op 7 dagen. In 2007 duurde dit traject in 7% langer dan 7 dagen. Vanaf 1994 zijn alle percentages lager dan 10% (figuur 4.6).



Figuur 4.6 Interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar

Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek is gesteld op drie dagen. In 2007 heeft het in 3% van de gevallen langer dan drie dagen geduurd (tabel 4.6). Dit is iets hoger in vergelijking met 2006, maar aanzienlijk lager in vergelijking met enkele jaren geleden (figuur 4.7).



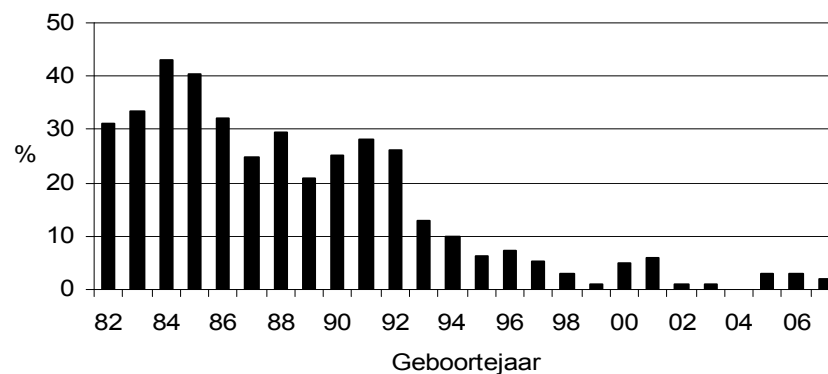
Figuur 4.7 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek langer dan 3 dagen bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar.

Tabel 4.6 Interval tussen de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek bij kinderen geboren in 2007 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram.

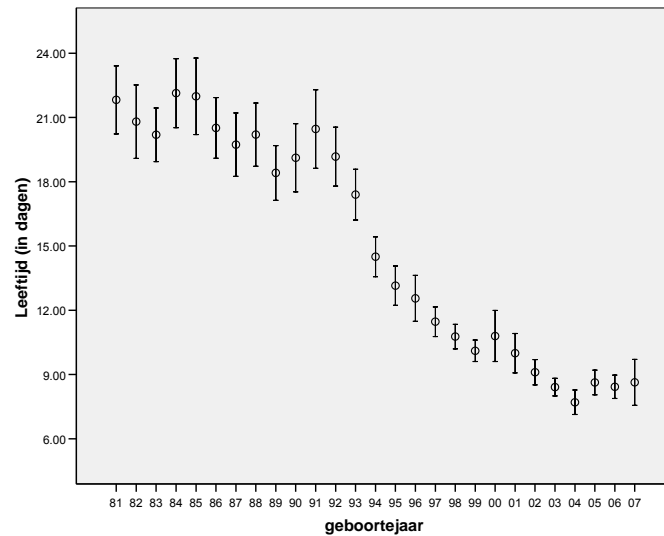
Interval (dagen)	N	%
≤ 1	133	91
2	2	1
3	7	5
4	0	0
> 4	5	3

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Van de kinderen die direct na de eerste hielprik werden verwezen is 2% bij diagnostisch onderzoek drie weken of ouder (figuur 4.8a). De gemiddelde leeftijd bij diagnostisch onderzoek bij kinderen, die direct zijn verwezen naar de kinderarts, is de afgelopen jaren aanzienlijk lager dan in de eerste jaren van het screeningsprogramma (figuur 4.8b).



Figuur 4.8a Leeftijd bij diagnostisch onderzoek drie weken of ouder bij direct verwezen kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar.



Figuur 4.8b Gemiddelde leeftijd in dagen (en 95% betrouwbaarheidsinterval) bij diagnostisch onderzoek bij direct verwezen kinderen

4.3 Diagnosen

In het TNO-databestand zijn de gegevens van 226 naar een kinderarts verwezen kinderen verzameld. Opvallend is dat er in 2007 geen patiënten met CH-C (voorheen secundaire/tertiaire CH) zijn opgespoord. Ter vergelijking, in 2006 werden er 6 kinderen met CH-C gevonden. Nader onderzoek hiernaar is wenselijk.

De volgende diagnostische conclusies werden geregistreerd:

PERMANENTE CH	57
CH-T (voorheen primaire CH)	57
CH-C (voorheen secundaire/tertiaire CH)	0
PASSAGERE CH	18
GEEN CH	134
(NOG) GEEN CONCLUSIE MOGELIJK	13
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK BEKEND	4
Totaal	226

Van permanente CH wordt gesproken indien de opgespoorde hypofunctie van de schildklier meer dan een jaar bestaat, c.q. geacht wordt te zullen blijven bestaan. De grens van één jaar is hierbij arbitrair. Bij de meeste patiënten, zoals patiënten met een aanlegstoornis van de schildklier, is het permanente karakter duidelijk. In enkele gevallen kan echter binnen een jaar de schildklierfunctie genormaliseerd zijn.

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 wordt voorkomen dat

het kind jarenlang onnodig wordt behandeld, indien het een geval van passagère CH zou betreffen.

Prevalentie

Het aantal opgespoorde patiënten met CH-T in 2007 is 57. De prevalentie is dan 1:3200 pasgeborenen. Vanuit andere westerse landen worden meestal prevalenties van 1:3000 tot 1:4000 gemeld. In 2007 werden er geen patiënten met CH-C opgespoord. Dit is voor het eerst sinds de start van de screening. In voorgaande jaren werden wel altijd enkele patiënten met deze vorm van CH opgespoord. Nader onderzoek is wenselijk. Mogelijk is er een verband met het lagere percentage dubieuze T4/TBG-uitslagen. In 2006 waren er bijvoorbeeld 6 patiënten met CH-C (prevalentie van 1:30.000 gescreenden).

Man/vrouw-ratio

Onder de 57 patiënten met CH-T waren 23 jongens en 34 meisjes (man/vrouw-ratio 0,7).

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling

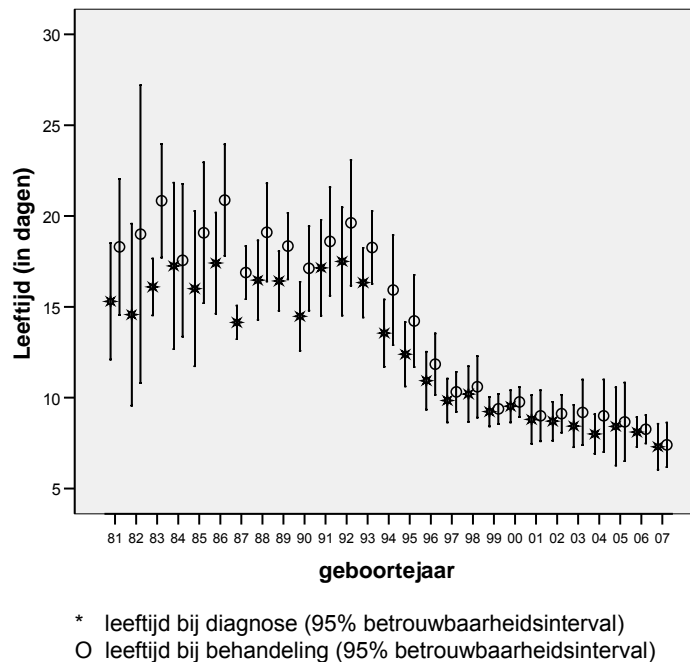
Bij het invoeren van de screening werd er naar gestreefd dat alle patiënten voor de 21e levensdag behandeld zouden worden. In 2007 is dit in 6 (11%) gevallen niet gelukt (tabel 4.7). Drie (2%) patiënten kwamen pas op de 21e levensdag of later bij de kinderarts voor diagnostisch onderzoek (tabel 4.7). Patiënten met een ernstigere vorm van CH (gedefinieerd als een totaal T4 kleiner dan 43 nmol/l serum of een vrij T4 kleiner dan 5 pmol/l serum), zijn in alle gevallen, behandeld voor de leeftijd van 21 dagen. De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CH is 7 dagen (range: 5-10 dagen) (figuur 4.9). Van 1 kind met ernstigere CH is de leeftijd waarop behandeling plaatsvond onbekend.

Tabel 4.7 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van CH-patiënten over het geboortjaar 2007

Leeftijd (in dagen)	Eerste diagnostisch onderzoek		Behandeling	
	N	cum %	N	cum %
0-13	41	75	38	68
14-20	8	89	12	89
>20	6	100	6	100
Totaal	55*	100	56^	100

* Van 2 kinderen ontbreken deze gegevens.

^ Van 1 patiënt ontbreekt dit gegeven.



Figuur 4.9 Gemiddelde leeftijd bij eerste diagnostiek en behandeling van patiënten met ernstige CH naar geboortjaar

Klinische symptomatologie

Bij 49 patiënten hebben de kinderartsen aangegeven of er sprake is van symptomen bij eerste diagnostisch onderzoek. Van de 49 hadden 36 geen en 13 wel symptomen.

CH-T

CH-T (voorheen primaire CH genoemd) wordt veroorzaakt door een in stoornis in de aanleg van de schildklier of stoornis in de hormoonstofwisseling.

Aanlegstoornis

Bij 22 van de 57 patiënten met CH-T is er sprake van een stoornis in de aanleg van de schildklier (tabel 4.8). Mogelijk neemt dit aantal nog toe met enkele patiënten uit de groep van CH-T met (nu nog) onbekende subclassificatie.

Dyshormonogenese

Bij 7 patiënten is een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, 6 met een organificatie-defect en 1 met een deiodase-defect. Het stellen van de oorzakelijke diagnose is 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-T, met (nog) onbekende classificatie

Het betreft 8 patiënten waarbij het diagnostische proces nog niet is afgerond of waarbij het diagnostische proces wel afgerond is maar de subclassificatie onduidelijk is gebleven.

CH-C

In 2007 werden geen patiënten met CH-C opgespoord (tabel 4.8).

Tabel 4.8 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CH geboren in 2007

Subclassificatie	n
CH-T	
Aanlegstoornis	
agenesie	11
ectopie	11
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	6
Tg-synthese-defekt	0
dejodase-defekt	1
Geen subclassificatie	8
CH-C	0
TOTAAL	57

Passagère CH

Bij kinderen met passagère CH passen de laboratoriumwaarden bij een tijdelijk verminderde functie/regulatie van de schildklier. Er werden 18 kinderen met passagère CH aangemeld. Het waren 11 jongens en 7 meisjes. Zeven kinderen zijn behandeld met schildklierhormoon.

Sterk verhoogde TSH-waarden bij screening

Er zijn in 2007 34 kinderen met een TSH \geq 22 mE/l bloed bij de eerste hielprik geregistreerd, en wel 1 kind dat achteraf geen CH bleek te hebben, 29 kinderen met CH-T, 3 met passagère CH en 1 kind waarbij (nog) geen conclusie mogelijk was.

Verlaging van het TSH-afkappunt

Uit de evaluatie is naar voren gekomen dat er nog al wat patiënten zijn met TSH-waarden rondom het afkappunt. Verder bleek dat verlaging van het afkappunt met 2 eenheden slechts tot een beperkt aantal extra tweede hielprikken en verwijzingen zou leiden. Op 1 januari 2005 is daarom besloten het TSH-afkappunt te verlagen van 20 (= 9 mE/l bloed) naar 18 mE/l serum (=7 mE/l bloed). Dit heeft in 2007 geleid tot 4 extra verwijzingen naar de kinderarts. Eén van hen bleek bij nader diagnostisch onderzoek geen CH te hebben; drie hadden wel CH. In totaal zijn er nu, vanaf de verlaging van het afkappunt op 1 januari 2005, 15 extra verwijzingen geweest. Van de 15 verwijzingen werd in 6 gevallen de diagnose CH gesteld.

(Nog) geen conclusie mogelijk

Deze groep bevat 13 kinderen. Voor zover bekend zijn 6 van hen overleden.

Geen CH

Bij 134 van de 226 verwezen kinderen is na diagnostisch onderzoek geconcludeerd dat er geen sprake is van CH.

Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend

Van de 226 kinderen die verwezen zijn naar de kinderarts hebben we van 4 (2%), ondanks herhaald rappelleren bij de kinderarts, geen bericht gekregen over het

diagnostisch onderzoek. In 1992 tot en met 2006 varieerden deze percentages van 1% tot 4%.

Behandeling in relatie tot diagnose

In het kader van de screening wordt aan de kinderarts van elke verwezen patiënt gevraagd of behandeling met schildklierhormoon plaatsvond en zo ja, gedurende welke periode. De voornaamste discrepanties die zich daarbij kunnen voordoen zijn dat kinderen met permanente CH niet worden behandeld, en dat kinderen bij wie de diagnose 'geen CH' werd gesteld wel worden behandeld.

Van 54 van de 57 patiënten met permanente CH is bekend dat zij schildklierhormoon gesuppleerd kregen. Geen enkel kind werd volgens onze gegevens niet gesuppleerd. Van de 134 kinderen die (achteraf) geen CH bleken te hebben zijn er 5 behandeld met schildklierhormoon.

Diagnose naar RCP-vestiging

In tabel 4.10 worden de diagnoses weergegeven naar RCP-vestiging.

Tabel 4.10 Diagnosen naar RCP-vestiging van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 2007

Regio	Permanente CH	Passagère CH	Geen CH	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	3	0	3	0	1	7
Friesland	1	0	10	1	0	12
Drenthe	0	1	2	0	0	3
Overijssel	4	1	6	3	1	15
Flevoland	2	0	3	1	0	6
Gelderland	4	2	26	1	0	33
Utrecht	7	0	7	1	0	15
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	10	4	10	0	0	24
Amsterdam	8	3	5	3	1	20
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	8	3	25	1	0	37
Rotterdam	2	3	3	1	0	9
Zeeland	1	0	2	0	0	3
Noord-Brabant	5	1	25	1	1	33
Limburg	2	0	6	0	0	8
Buitenland	0	0	0	0	0	0
Onbekend	0	0	1	0	0	1
Totaal	57	18	134	13	4	226

4.4 Validiteit

In Nederland is destijds gekozen voor een gecombineerde T4/TSH-screening omdat hiermee naast patiënten met CH-T ook patiënten met CH-C opgespoord kunnen worden. Met ingang van 1 januari 1995 is TBG toegevoegd aan de screeningsprocedure.

Er is tot op heden geen patiënt geboren in 2007 bekend die gemist is bij de screening. Naast bovengenoemde patiënt zijn er vanaf de start van de screening in 1981 tot nu 67 kinderen aangemeld als mogelijk gemist bij de screening. 46 van hen bleken na diagnostisch onderzoek ook daadwerkelijk CH te hebben. 36 hadden CH-C (voorheen secundaire/tertiaire CH genoemd).

Nemen we aan dat onder de verwezen kinderen waarbij de diagnose (nog) niet bekend is geen patiënten met CH voorkomen dan zijn er in 2007 van de gescreenden 182.250 kinderen zonder CH; (tabel 4.11). De specificiteit is 99,91% (182.081/182.250).

Van de 226 verwezen kinderen hebben 57 kinderen CH. De positief voorspellende waarde is 25% (57/226). Ter vergelijking, vanaf 1988 tot 2006 varieerde de positief voorspellende waarde van 6 (1988 en 1991) tot 30% (2001).

Tabel 4.11 Diagnose naar verwijfsindicatie bij de screening op CH in 2007

Verwijfsindicatie	CH		
	Ja	Nee	Totaal
Ja	57	169	226
Nee	0	182.081	182.081
Totaal	57	182.250	182.307

5 Screening op metabole aandoeningen

In dit hoofdstuk beschrijven we de screening op metabole aandoeningen voor kinderen geboren in 2007. In tabel 5.1 zijn de metabole aandoeningen waarop in Nederland wordt gescreend weergegeven. Het programma neonatale hielprikscreening beoogt ernstige aandoeningen bij de pasgeborene op te sporen om zo aanzienlijke, onherstelbare gezondheidsschade bij het kind te voorkomen. In bijlage A worden de verschillende aandoeningen beschreven.

Tabel 5.1 Metabole aandoeningen in het programma (in alfabetische volgorde)

Aandoening	Afkorting
3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie [#]	3-MCC
Biotinidase deficiëntie	BIO
Galactosemie	GAL
Glutaaracidurie type I	GA-I
HMG-CoA-lyase deficiëntie [#]	HMG
Holocarboxylase synthase deficiëntie [#]	HCD
Homocystinurie	HCY
Isovaleriaanacidemie	IVA
Maple syrup urine disease	MSUD
Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie	MCAD
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

* In Nederland worden sinds 1974 pasgeborenen gescreend op phenylketonurie.

[^] Met ingang van 1 maart 2007 opgeschort in afwachting van een geschikte testmethode. Deze screening is m.i.v. 1 oktober 2008 weer gestart.

[#] 3-MHM is een verzamelnaam voor 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie, HMG-CoA lyase deficiëntie en holocarboxylase synthase deficiëntie. Deze drie aandoeningen hebben dezelfde merkers.

Carnitine deficiëntie (C0-def) behoort niet tot het screeningsprogramma. Toch wordt in elk monster dat wordt afgenomen in het kader van de neonatale hielprikscreening C0 bepaald. Ook hiervoor is een afkappunt vastgesteld en worden er kinderen verwezen als het C0-gehalte onder het afkappunt valt. De ratio hierachter is dat C0-def analyse van het acylcarnitine profiel onbetrouwbaar maakt waardoor kinderen met specifieke diagnoses kunnen worden gemist. C0 wordt bepaald omdat aangenomen wordt dat hiermee patiënten met MCAD opgespoord kunnen worden die anders gemist zouden worden. Laag carnitine kan bovendien leiden tot opsporing van andere metabole defecten waarop in Nederland niet wordt gescreend ('bijvangst,' waaronder maternale C0-def, MADD, dihydropteridine reductase, guanosine trifosfaat cyclohydrolase, pyruvoyltetrahydropterine synthase, sepiapterine reductase en pterin-4a-carbinolamine dehydratase).

Conform de andere hoofdstukken gaan we eerst in op de uitslagen van de screening in 2007 (5.1). In paragraaf 5.2 worden de kinderen beschreven die verwezen zijn naar de

metabool kinderarts. Hierbij dient opgemerkt te worden dat er een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar is voor de evaluatie daar de gegevens over het traject na verwijzing ontbreken. De metabool kinderartsen publiceren hierover separaat. Paragraaf 5.3 is gereserveerd voor de validiteit van de screening, maar door de beperkte gegevensset kunnen we hierover voor 2007 alleen een schatting geven.

5.1 Uitslagen

Na een beschrijving van de afkapgrenzen worden de uitslagen van de (eerste) hielprik gepresenteerd. Voor alle aandoeningen behalve PKU geldt dat er uitsluitend afwijkende en negatieve (“normale”) uitslagen mogelijk zijn. Bij PKU zijn er drie categorieën uitslagen mogelijk: Afwijkende, dubieus en negatief. Er wordt onderscheid gemaakt tussen galactosemie, biotinidase deficiëntie en aandoeningen waarvoor de screening is gebaseerd op de bepaling van aminozuren en aandoeningen waarvoor de screening is gebaseerd op de bepaling van acylcarnitines. PKU zal apart beschreven worden omdat de screening al vanaf 1974 loopt.

A. PKU

Vóór 1 januari 1995 werd de fenylalanineconcentratie in het hielprikbloed bepaald met behulp van een microbiologische en semi-kwantitatieve test volgens Guthrie (1963). Vanaf 1 januari 1995 zijn de laboratoria overgegaan op een analysemethode die gebaseerd is op de enzymatische omzetting van het fenylalanine door het enzym fenylalanine de-hydrogenase en het co-enzym NAD. Hierbij wordt NADH gevormd, dat vervolgens met behulp van een kleurreactie (colorimetrisch) bepaald wordt. Vanaf 1/1/2007 wordt de Tandem Massa Spectrometrie (MS/MS) gebruikt voor het bepalen van het fenylalanine (Phe) in het bloed. Daarnaast wordt als ‘secundaire’ merker de ratio van phenylalanine en tyrosine bepaald. Op deze ratio worden echter (nog) geen beslissingen genomen t.a.v. aanvragen van een tweede hielprik of verwijzing.

Bij PKU zijn er drie categorieën uitslagen mogelijk afwijkende, dubieus en negatief. Hieronder wordt de interpretatie van deze uitslagen weergegeven voor de eerst en tweede hielprik.:

Interpretatie en actie bij de eerste hielprik

Phenylalanineconcentratie ($\mu\text{mol/l}$ bloed)	uitslag	actie
≥ 480	afwijkend	VERWIJZEN
≥ 240 en < 480	dubieus	tweede hielprik
< 240	negatief	geen
Phenylalanine/tyrosine afkaperatio ≥ 3	wordt niet meegenomen voor verwijzing	

Indien bij PKU de tweede hielprik wederom dubieus is of afwijkend is verwijzing alsnog geïndiceerd:

Interpretatie van de phenylalanine en actie bij de tweede hielprik

Phenylalanineconcentratie ($\mu\text{mol/l}$ bloed)	uitslag	actie
≥ 480	afwijkend	VERWIJZEN
≥ 240 en < 480	dubieus	VERWIJZEN
< 240	negatief	geen

B. Galactosemie, biotinidase deficiëntie en aandoeningen waarvoor de screening is gebaseerd op de bepaling van aminozuren.

Afkorting	Aandoening	Merker	Afkapgrens ($\mu\text{mol/l}$ bloed)	Interpretatie
BIO	Biotinidase deficiëntie	BIOT	$\leq 30\%$. BIOT wordt uitgedrukt als % en niet als concentratie	Afwijkend
GAL [^]	Galactosemie	GALT TGAL	$\leq 20\%$ tov run [*] ≥ 700 [*] GALT wordt uitgedrukt als % en niet als concentratie	Afwijkend Afwijkend alleen verwijzing als beide merkers afwijkend zijn; NB: bij OM voor TGAL verwijzen o.b.v enkel de afwijkende GALT
TYR-I	Tyrosinemie type I	tyr		Screening is m.i.v. 1 maart 2007 opgeschort en is op 1 oktober 2008 weer hervat.
MSUD	Maple syrup urine disease	leu val	≥ 400 ≥ 400	Afwijkend Afwijkend alleen verwijzing als beide merkers afwijkend zijn
HCY	Homocystinurie	met	≥ 80	Afwijkend

* Van 1/1/2007 tot en met 15/4/2007 werd met een colorimetrische methode de hoeveelheid galactose in het bloed gemeten. (totaal galactose: TGAL) Alle kinderen met een hoeveelheid van ≥ 700 microgram per liter bloed werden verwezen naar de kinderarts. Daar dit er veel meer waren dan verwacht, en bovendien bijna alle patiënten bij onderzoek bij de kinderarts geen galactosemie bleken te hebben werd op 16/4/2007 overgegaan op de in de tabel genoemde afkapgrenzen.

C. Aandoeningen waarvoor de screening is gebaseerd op de bepaling van acylcarnitines.

In onderstaande tabel staan enkele ‘secundaire’ merkers (sec); de gemeten waarden van deze ‘secundaire’ merkers zijn niet van invloed op de interpretatie van de uitslagen.

Afkorting	Aandoening	Merker	Afkapgrens (µmol/l bloed)	Interpretatie
MCAD	Medium-chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie	C8 C8/C10 (sec)	≥ 0.5 ≥ 5.0	Afwijkend (n.v.t.)
VLCAD	Very long chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie	C14:1 C14:1/C16 (sec)	≥ 0.80 ≥ 0.25	Afwijkend (n.v.t.)
TFP/LCHAD	Trifunctional protein deficiëntie/ Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiëntie	C16OH	≥ 0.20	Afwijkend
IVA	Isovaleriaan acidemie	C5 C5/C2 (sec)	≥ 1.0 ≥ 0.06	Afwijkend (n.v.t.)
GA-I	Glutaar acidurie type I	C5DC	≥ 0.1	Afwijkend
3-MHM	3-methylcrotonyl-CoA-carboxylase def. + HMG-CoA carboxylase def. + multipole CoA carboxylase def.	C5OH	≥ 1.0	Afwijkend

Screeningsuitslagen en verwijzingen

A. PKU

Tabel 5.2 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste en tweede hielprik in vergelijking met de afgelopen jaren. Het promillage afwijkende uitslagen in 2007 is vergelijkbaar met afgelopen jaren, namelijk 0,04%. Ook het promillage dubieuze uitslagen blijft vergelijkbaar met voorgaande jaren (fig. 5.1). In 2007 is het percentage dubieuze uitslagen gelijk aan 0,05. In de eerste jaren van het screeningsprogramma was het aantal dubieuze uitslagen bij de eerste hielprik het hoogst. In 1975 lag de top. Toen had bijna 0,4% van de gescreenden een dubieuze uitslag. De laatste jaren ligt dit percentage aanzienlijk lager.

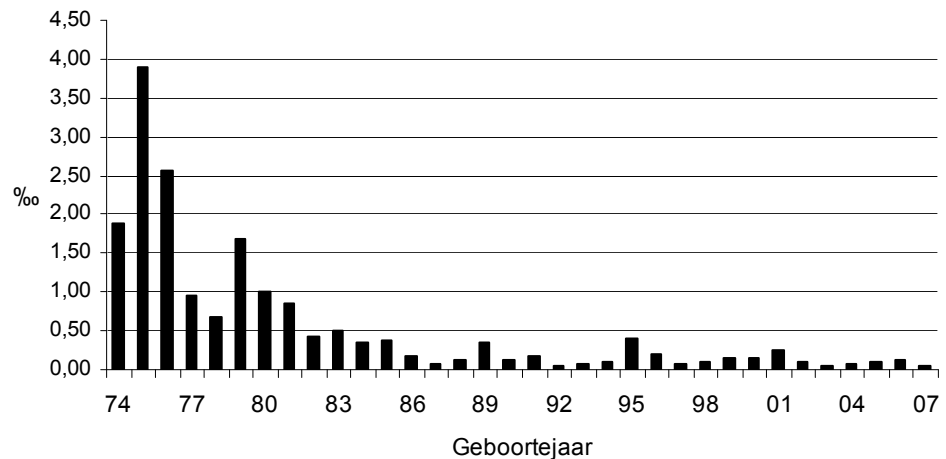
In voorgaande jaren viel op dat het promillage kinderen waarbij de bepaling “te vroeg geprikt” hoog was. In 2007 is dit percentage lager, namelijk 0,09%. Dit is zelfs het laagste promillage dat in de afgelopen jaren werd genoteerd. Deze daling komt waarschijnlijk voor een belangrijk deel doordat met ingang van 2007 de definitie van ‘te vroeg geprikt’ is gewijzigd van ‘geprikt voor of op de derde dag na de geboorte (met geboortedag als dag 0)’ naar ‘geprikt binnen 48 uur na de geboorte’.

Tabel 5.2 Uitslagen en verwijzingen PKU na de eerste en tweede hielprik van 2001 tot en met 2007

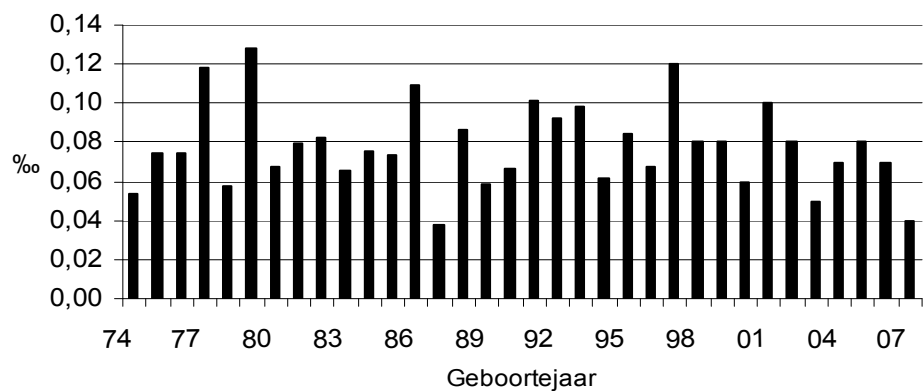
Uitslag	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	% [*]
	% _{oo}	% _{oo}	% _{oo}	% _{oo}	% _{oo}	% _{oo}	n	
Na 1e hielprik:								
Negatief	992,43	994,90	995,38	995,30	992,87	987,69	179.954	987,10
Dubieus	0,25	0,10	0,06	0,07	0,10	0,13	10	0,05
Afwijkend	0,09	0,08	0,06	0,07	0,08	0,07	7	0,04
Onvoldoende vulling [^]	6,83	4,56	4,02	4,09	4,21	3,56	1290	7,08
Te vroeg geprikt	0,40	0,36	0,51	0,48	1,70	3,14	17	0,09
“Missing” [#]							1028	5,64
Verwezen na 1 of 2 hielprikken	0,15	0,12	0,08	0,10	0,11	0,12	16	0,09
Gescreend	203.514	201.837	200.635	194.781	186.168	184.568	182.306	

* Van het totale aantal gescreende kinderen, [^]inclusief: materiaal onvoldoende betrouwbaar, anderszins onbruikbaar.

[#] Nieuwe categorie sinds 2006. Het betreft hierbij deels kinderen die overleden zijn in de loop van de screening.



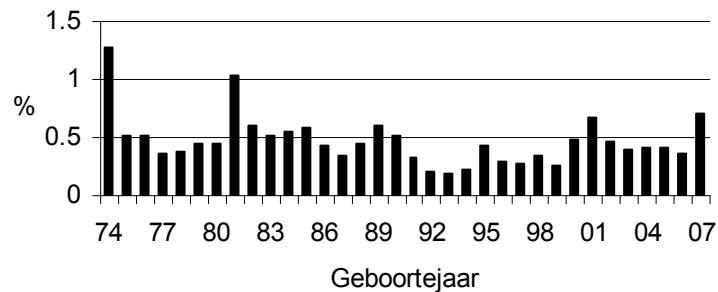
Figuur 5.1 'Dubieuze' screeningsuitslagen bij de screening op PKU naar geboortejaar (1974-2007)



Figuur 5.2 'Afwijkende' screeningsuitslagen bij de screening op PKU naar geboortejaar (1974-2007)

Onvoldoende vullingen

Figuur 5.3 geeft het verloop van het percentage ‘onvoldoende vullingen’ van de screening op PKU. In 2007 was het percentage ‘onvoldoende vulling’ gelijk aan 0,71% (tabel 5.2). Dit is hoger dan in voorgaande jaren (fig. 5.3). Mogelijk komt dit omdat uit de bloedvlekjes nu meer bepalingen moeten worden verricht.



Figuur 5.3 Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de screening op PKU naar geboortejaar (1974-2007)

Vooraf in 1981 was, waarschijnlijk veroorzaakt door de invoering van de CH-screening in dat jaar, het percentage ‘onvoldoende vullingen’ hoog. Ook in 2000 en 2001 zijn de percentages wat hoger dan in de voorgaande jaren; vanaf 2000 is de invoering van de landelijke screening op AGS in dat jaar. Voor de start van de screening op AGS was de prioriteit van de uitvoering van de bepalingen eerst PKU, dan CH. Na invoering van de AGS-screening werd dat aangepast naar eerst AGS, dan CH en ten slotte PKU.

B. Overige metabole aandoeningen

Tabel 5.3 geeft een overzicht van de uitslagen van de hielprik voor de metabole aandoeningen met uitzondering van PKU (zie A). Het promillage afwijkende uitslagen varieert afhankelijk van de aandoening tussen 0,01 (VLCAD) en 1,14 (GAL); 2,50 tot 19,08% van de uitslagen werden geclassificeerd als “onvoldoende vulling”; 0,09 tot 0,12% van de gescreenden werd te vroeg geprikt.

Tabel 5.3 Uitslagen na eerste hielprik voor metabole aandoeningen (voor PKU zie tabel 5.2) in 2007

	Uitslagen na eerste hielprik										
	Gescreend	Negatief		Afwijkend		Onvoldoende vulling		Te vroeg geprikt		"Missing"&	
	N*	n	‰	n	‰	n	‰	n	‰	n	‰
3-MHM [#]	182.304	177.784	975,21	9	0,03	3471	19,04	16	0,09	1027	5,63
BIO	182.303	180.058	987,69	70	0,27	1137	6,24	16	0,09	1043	5,72
GAL	182.305	179.374	983,92	233 [@]	1,14	1833	10,05	17	0,09	873	4,79
GA-I	182.306	177.792	975,24	2	0,01	3470	19,03	16	0,09	1027	5,63
HCY	182.305	180.737	991,40	58	0,21	485	2,66	16	0,09	1028	5,64
IVA	182.307	177.792	975,23	3	0,02	3467	19,02	17	0,09	1028	5,64
MSUD	182.304	180.796	991,73	11	0,06	455	2,50	4	0,02	1028	5,64
MCAD	182.307	177.762	975,07	32	0,12	3478	19,08	17	0,09	1028	5,64
TFP/LCHAD	182.307	177.794	975,25	2	0,01	3468	19,02	16	0,09	1028	5,64
TYR-I	34.111 [^]	33.537	983,17	12	0,38	208	6,10	4	0,12	349	10,23
VLCAD	182.306	177.794	975,25	1	0,01	3468	19,02	17	0,09	1027	5,63

* Het aantal gescreenden varieert van 182.303 tot 182.307. De reden hiervoor is dat TNO voor elke aandoening een apart bestand krijgt. Deze bestanden verschillen enigszins van elkaar.

[^] Met ingang van 1 maart 2007 opgeschort in afwachting van een geschikte testmethode.

[#] 3-MHM is een verzamelnaam voor 3-methylcrotonyl-CoAcarboxylase deficiëntie, HMG-CoA lyase deficiëntie en multipale CoA carboxylase deficiëntie. Deze drie aandoeningen hebben dezelfde merker.

[@] aantal voor 16/4/2007: 204; na of op 16/4/2007: 29.

[&] Het betreft hier deels kinderen die overleden zijn in de loop van de screening.

Foutieve conclusies

In 2007 werd 1 kind, met een als afwijkend geregistreerde screeningsuitslag voor TFP/LCHAD, niet verwezen. Nazoeken door de RCP-vestiging leerde dat bij dit kind een invoerfout is gemaakt. De foutief ingevoerde waarde was 1,3 $\mu\text{mol/l}$ (=ruim boven de afkapgrens). De door het screeningslaboratorium gevonden waarde was echter 0,01 $\mu\text{mol/l}$ (=ruim onder de afkapgrens). Het bleek dus terecht dat er geen vervolgcacties genomen waren.

Twee kinderen met één of meerdere afwijkende screeningsuitslagen (1 kind bij de screening op HCY, 1 kind bij de screening op HCY en MSUD) werden niet verwezen omdat ze kort na de screeningsleeftijd overleden. Evenals voor de andere aandoeningen waar op wordt gescreend geldt ook hier dat ook bij overleden kinderen een eventuele afwijkende screeningsuitslag gemeld dient te worden aan de huisarts die vervolgens zorg kan dragen voor verwijzing, voorlichting en genetische counseling aan de ouders.

5.2 Verwijzingen

In tabel 5.4 wordt het aantal verwijzingen naar een kinderarts weergegeven. In totaal vonden er 449 verwijzingen plaats in verband met verdenking op een metabole aandoening. Per aandoening varieert het aantal verwijzingen van 1 (VLCAD) tot 233 (galactosemie). 6 kinderen werden verwezen in verband met verdenking op 2 metabole aandoeningen. 1 kind werd na de screening verwezen in verband met verdenking op 3 metabole aandoeningen.

De diagnostiek, begeleiding van kinderen met zowel fout-positieve als terecht-positieve uitslagen, en met name de kinderen met onduidelijke uitslagen kosten veel extra tijd die zich volgens de beroepsgroep niet hebben vertaald in een uitbreiding van formatie op de

werkvloer voor de metabole centra (diëtisten, kinderartsen metabole ziekten, laboratoria metabole ziekten) om kwaliteit van zorg aan patiënten te kunnen garanderen.

Er heeft een zeer groot aantal verwijzingen voor galactosemie plaatsgevonden. Tot 16/4/2008 werd bij de screening op galactosemie het TGAL als merker gebruikt. Dit leverde 204 (1,12‰) verwijzingen op. Vanaf deze datum is de screening op galactosemie gewijzigd; GALT werd als merker toegevoegd. Pas als beide merkers afwijkend zijn is verwijzingen geïndiceerd (zie ook 5.1). Deze wijziging resulteerde erin dat na of op 16/4/2007 nog 29 (0,16‰) verwijzingen voor galactosemie plaatsvonden.

Tabel 5.4 Aantal en percentage verwijzingen voor metabole aandoeningen in 2007

	Gescreend	Verwezen	
	<i>N</i>	<i>n</i>	%
3-MHM#	182.304	9	0,05
BIO	182.303	70	0,38
GAL	182.305	233 [@]	1,28
GA-I	182.306	2	0,01
HCY	182.305	58	0,32
IVA	182.307	3	0,05
MSUD	182.304	11	0,06
MCAD	182.307	32	0,18
PKU	182.306	16	2,46
TFP/LCHAD	182.307	2	0,01
TYR-I	34.111 [^]	12	0,35
VLCAD	182.306	1	0,01

[@] aantal voor 16/4/2007: 204; na of op 16/4/2007: 29.

[^] screening per 1/3/2007 opgeschort.

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.

Van de 58 op verdenking van HCY verwezen patiënten lagen er op het moment van screening 53 in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam op de NICU. De hoge incidentie van hypermethioninaemie in deze groep werd verklaard door een combinatie van laag geboortegewicht, lage zwangerschapsduur en hoge eiwitintake via een speciaal aminozuren-mengsel in de intraveneuze voeding. Dit aminozuren-mengsel bevat hogere concentraties methionine dan de gebruikte aminozuur-mengsels op andere Nederlandse NICU's (ten Hoedt et al 2007). De voeding is inmiddels aangepast. Wel heeft dit consequenties voor het verwachte aantal verwijzingen voor HCY voor de komende jaren. Dit zal eerder rond de vijf liggen dan rond de 58 zoals in 2007 het geval was.

Tijdsduren

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 benodigde informatie over de hoeveelheid tijd die verstrijkt tussen de melding aan de huisarts en het tijdstip waarop de kinderarts het kind beoordeelt en tussen de

geboorte en het tijdstip waarop de kinderarts het kind beoordeelt is niet aanwezig. Dit komt omdat er een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar is voor de evaluatie daar de gegevens over het traject na verwijzing ontbreken. De metabool kinderartsen publiceren hierover separaat.

Interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts

Van 318 (70%) verwijzingen was bekend hoe lang het interval tussen de hielprik en de melding aan de huisarts heeft geduurd. De 2 kinderen die zijn verwezen met verdenking op TFP/LCHAD overleden voordat de hielprikuitslag bekend was. In 294 (92%) gevallen vond melding aan de huisarts binnen 1 week plaats. In 24 (8%) gevallen duurde dit langer dan 1 week. Het percentage verwijzingen dat binnen een week na de hielprik plaats vond varieert per aandoening van 0 tot 100% (tabel 5.5).

Tabel 5.5 Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts in dagen.

Aandoening	interval tussen hielprik en melding aan de huisarts in dagen				
	≤ 7 dagen		> 7 dagen		Totaal
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
3-MHM#	7	100	0	0	7
BIO	51	85	9	15	60
GAL	180	97	5	3	185
GA-1	0	0	2	100	2
HCY	4	67	2	33	6
IVA	2	100	0	0	2
MSUD	9	100	0	0	9
MCAD	25	89	3	11	28
PKU	10	77	3	23	13
TFP/LCHAD*	0	0	0	0	0
TYR-1^	5	100	0	0	5
VLCAD	1	100	0	0	1
Totaal	294	92	24	8	318

* De 2 verwezen kinderen waren al overleden voordat het verzoek om verwijzing aan de huisarts kon worden doorgegeven.

^ screening per 1/3/2007 opgeschort.

3-MHM is een verzamelnaam voor 3-methylcrotonyl-CoAcarboxylase deficiëntie, HMG-CoA lyase deficiëntie en multipole CoA carboxylase deficiëntie. Deze drie aandoeningen hebben dezelfde merker.

Leeftijd bij melding aan de huisarts

Van 321 (71%) verwijzingen is de leeftijd van melding aan de huisarts bekend. 138 (43%) van de verwijzingen heeft plaats gevonden voordat het kind 1 week oud was; 169 (53%) vond 7 t/m 14 dagen na de geboorte plaats. In 14 (4%) van de gevallen vond de melding plaats na de leeftijd van 14 dagen. Deze percentages variëren per aandoening (tabel 5.6).

Tabel 5.6 Leeftijd bij melding aan de huisarts in dagen

Aandoening	Leeftijd bij melding aan de huisarts in dagen						
	≤ 7 dagen		7 t/m 14 dagen		> 14 dagen		Totaal
	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%	<i>n</i>	%	<i>N</i>
3-MHM#	2	29	5	71	0	0	7
BIO	3	5	52	87	5	8	60
GAL	110	59	73	39	5	3	188
GA-1	0	0	2	100	0	0	2
HCY	0	0	5	83	1	17	6
IVA	1	50	1	50	0	0	2
MSUD	2	22	7	78	0	0	9
MCAD	15	54	11	39	2	7	28
PKU	2	15	10	77	1	8	13
TFP/LCHAD*	0	0	0	0	0	0	0
TYR-1^	3	60	2	40	0	0	5
VLCAD	0	0	1	100	0	0	1
Totaal	138	43	169	53	14	4	321

* De 2 verwezen kinderen waren al overleden voordat het verzoek om verwijzing aan de huisarts kon worden doorgegeven.

^ screening per 1/3/2007 opgeschort.

3-MHM is een verzamelnaam voor 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie, HMG-CoA lyase deficiëntie en multipole CoA carboxylase deficiëntie. Deze drie aandoeningen hebben dezelfde merker.

Diagnosen

Hierover heeft TNO voor de kinderen geboren in 2007 geen informatie ontvangen (zie inleiding van dit hoofdstuk). Wel is bekend geworden dat er in totaal 70 kinderen opgespoord zijn met een metabole aandoening, waarvan ongeveer 10 met PKU.

5.3 Validiteit

Omdat TNO voor kinderen geboren in 2007 geen informatie over de diagnosen van verwezen kinderen heeft ontvangen kan de validiteit van de screeningen op de verschillende metabole aandoeningen niet worden berekend. De metabool kinderartsen publiceren hierover separaat. Wel is bekend dat het totale aantal opgespoorde patiënten 70 bedraagt. Hieronder vallen ongeveer 10 kinderen met PKU. Als we aannemen dat van alle verwezen kinderen de diagnose bekend is, dat alle patiënten opgespoord zijn door de screening en er geen foutnegatieven zijn (d.w.z. sensitiviteit is 100%), dan zijn er in 2007 van de gescreenden naar schatting 182.296 kinderen zonder PKU; (tabel 5.7). De specificiteit van de screening op PKU is dan 99,99% (182.290/182.296). Van de 16 kinderen verwezen in verband met verdenking op PKU hadden er ongeveer 10 ook daadwerkelijk PKU. De geschatte positief voorspellende waarde van de screening op PKU is dan 63% (10/16).

Tabel 5.7 Diagnose naar verwijzindicatie bij de screening op PKU in 2007.

Verwijzing geïndiceerd	PKU		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	10	6	16
Nee	0	182.290	182.290
Totaal	10	182.296	182.306

Onder dezelfde aannames als bij de screening op PKU zijn er naar schatting 182.246 gescreenden zonder een metabole aandoening (tabel 5.8). De specificiteit van de screening op metabole aandoeningen is dan 99,79% (181.857/182.246). Van de 449 kinderen die werden verwezen in verband met verdenking op een metabole aandoening hadden er ongeveer 60 ook daadwerkelijk een metabole aandoening. De geschatte positief voorspellende waarde van de screening op metabole aandoeningen als geheel is dan 13% (60/449).

Tabel 5.8 Diagnose naar verwijzingsindicatie bij de screening op metabole aandoeningen in 2007

Verwijzing geïndiceerd	Metabole aandoening		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	60	389	449
Nee	0	181.857	181.857
Totaal	60	182.246	182.306

Om toch een globale indruk te verkrijgen van de positief voorspellende waarde per aandoening hebben we deze percentages geschat op basis van het verwachte aantal patiënten in Nederland per jaar. Als bron voor het verwachte aantal patiënten namen we het rapport van de Gezondheidsraad (2005). Hierbij hebben we aangenomen dat de sensitiviteit van de screening 100% is, wat uiteraard niet het geval hoeft te zijn. De geschatte positief voorspellende waarde varieert van 3% voor biotinidase deficiëntie tot 100% voor isovaleriaanacidemie (tabel 5.9). Voor een aantal aandoeningen (3-MHM, TFP/LCHAD, TYR-I en VLCAD) is de incidentie in de literatuur onvoldoende bekend om de positief voorspellende waarde te kunnen berekenen. De geschatte positief voorspellende waarden voor BIO en HCY zijn laag, namelijk 3% voor beide aandoeningen.

Van 1/1/2007 tot en met 15/4/2007 werd met een colorimetrische methode de hoeveelheid galactose in het bloed gemeten (totaal galactose: TGAL). Alle kinderen met een hoeveelheid van ≥ 700 microgram per liter bloed werden verwezen naar de kinderarts. Daar dit er veel meer waren dan verwacht, en bovendien bijna alle patiënten bij onderzoek bij de kinderarts geen galactosemie bleken te hebben werd op 16/4/2007 overgegaan op de huidige afkapgrenzen.

De screening op tyrosinemie is per 1/3/2007 opgeschort omdat de screening niet valide was. In de eerste 2 maanden van 2007 waren er met de gekozen merker (tyrosine) 12 afwijkende screeningsuitslagen gevonden. Geen van hen had tyrosinemie. De screening op tyrosinemie type I wordt met ingang van 1/10/2008 hervat, nu met succinylaceton als merker.

De 2 kinderen geboren in 2007 die werden verwezen met verdenking op TFP/LCHAD waren al overleden voordat het verzoek om verwijzing aan de huisarts kon worden doorgegeven.

Eén kind was ten gevolge van MCAD overleden voordat screening plaats heeft kunnen vinden.

Tabel 5.9 Metabole aandoeningen: geschat aantal voorkomen per jaar, aantal verwijzingen, geschatte positief voorspellende waarde (PVW)

Aandoening	Geschat aantal per jaar*	Werkelijk aantal verwijzingen	geschatte PVW
	<i>n</i>	<i>N</i>	%
3-MHM#	?	9	?
BIO	2	70	3%
GAL	6	233	3%
		voor 16/4/2007: 204	voor 16/4/2007: 1%
		na 16/4/2007: 29	na 16/4/2007: 14%
GA-1	1	2	50%
HCY	1 à 2	58	3%
IVA	3	3	100%
MSUD	1	11	9%
MCAD	15 à 17	32	50%
TFP/LCHAD	?	2	?
TYR-1	2	13(tot 1/3/2007)	?
VLCAD	?	1	?

* Geschat op basis van verwachte prevalentie in de bevolking (Gezondheidsraad, 2005).

3-MHM is een verzamelnaam voor 3-methylcrotonyl-CoAcarboxylase deficiëntie, HMG-CoA lyase deficiëntie en multiële CoA carboxylase deficiëntie. Deze drie aandoeningen hebben dezelfde merker.

6 Screening op sikkelcelziekte

Dit hoofdstuk geeft een voorlopig overzicht van de screening op sikkelcelziekte (SCZ) bij kinderen geboren in 2007. De neonatale hielprikscreening is een doorlopend proces. Hier beschrijven we de stand van zaken op het moment van schrijven van het rapport (oktober 2008). In paragraaf 6.1 van dit hoofdstuk beschrijven we de analysemethode en de screeningsuitslagen. In paragraaf 6.2 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 screeningsprocedure. In bijlage A worden in dit hoofdstuk genoemde aandoeningen nader beschreven.

6.1 Uitslagen

Na een bespreking van de analysemethode en patronen worden de uitslagen van de hielprik gepresenteerd.

Analysemethode en patronen

De bloedspots worden in de screeningslaboratoria geanalyseerd met behulp van de HPLC (High Performance Liquid Chromatography) techniek. Deze techniek is zo nauwkeurig, dat niet alleen de kinderen met verdenking op sikkelcelanemie bekend wordt, maar ook de kinderen waarbij vermoeden bestaat op dragerschap van HbS of andere SCZ gerelateerde mutanten (HbC, E, D, O e.a.), op α thalassemie minor, op HbH ziekte of op andere ernstige hemoglobinopathiën zoals β thalassemie major.

Bij de screening worden de gevonden patronen weergegeven als een serie letters. Een normaal patroon voor een pasgeborene is 'FA'. 'F' staat voor hemoglobine F (foetaal) en A voor hemoglobine A (adult). De letters in de patronen kunnen in wisselende volgorde verschijnen; deze volgorde wordt bepaald door de hoogte van de hemoglobine-pieken. Bij FSE bijvoorbeeld is de S-piek groter dan de E-piek; bij FES geldt het omgekeerde. Dit geldt ook t.a.v. het patroon FAS respectievelijk FSA; beide patronen passen bij dragerschap voor SCZ in de heterozygote HbA/S vorm. Er zijn echter twee uitzonderingen: het patroon FSa en het patroon AF. Het patroon FSa (kleine letter 'a') wordt verkregen als de ratio van A/S <0.5 is; de A-piek is dan veel kleiner dan de S-piek; dit patroon kan passen bij een β +-thal/HbS, een vorm van SCZ. Het patroon AF betekent dat de A-piek groter is dan de F-piek. Het patroon AF wordt o.a. gevonden bij kinderen bij wie de hielprik veel later dan in de eerste levensweek wordt uitgevoerd, bijvoorbeeld bij adoptiekinderen. Een andere oorzaak kan zijn een bloedtransfusie voor de afname van de hielprik. Als de hielprik binnen 3 maanden na bloedtransfusie heeft plaatsgevonden wordt het setje als 'niet classificeerbaar' voor SCZ aangemerkt.

Indien er een verminderde productie is van de α -ketens kunnen er 4 β -ketens ontstaan (HbBart). Dit is in het HPLC patroon te herkennen als een FAST piek. Er is besloten om alle kinderen met een FAST piek $> 20\%$ te rapporteren en door te verwijzen naar de kinderhematoloog voor verdere analyse aangezien dat zeer waarschijnlijk kinderen zijn met een klinische relevante bloedarmoede direct na de geboorte.

Dragers van HbC, HbD en HbE worden in de laboratoria wel gezien, maar niet doorgegeven aan de RCP-vestigingen.

Tabel 6.1 Interpretatie van patronen en actie bij screening op SCZ

HPLC-patroon	Classificatie	Actie	Patroon passend bij:
FS	afwijkend	Verwijzing	SCZ
FSC	afwijkend	Verwijzing	SCZ
FSD	afwijkend	Verwijzing	SCZ
FSE	afwijkend	Verwijzing	SCZ
FSO	afwijkend	Verwijzing	SCZ
FSL	afwijkend	Verwijzing	SCZ
FSa	afwijkend	Verwijzing	SCZ
F	afwijkend	Verwijzing	β -thalassemie major
FE	afwijkend	Verwijzing	β -thalassemie major of β -thalassemie minor
FL	afwijkend	Verwijzing	β -thalassemie intermedia
FAB	afwijkend	Verwijzing	HbH ziekte
FX of F	afwijkend	Verwijzing	Hemoglobinopathie nog nader te specificeren
FAS	afwijkend	Rapportage dragerschap	Dragerschap
AF		geen*	
FA en overige patronen	negatief	Geen	

* Indien geen sprake van bloedtransfusie en hielprik in de eerste week uitgevoerd is de classificatie 'negatief'. Voor kinderen ouder dan 60 dagen en bloedtransfusie is onbekend is de classificatie eveneens 'negatief'.

Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 6.2 geeft een overzicht van de uitslagen van de screening. In 2007 werden 64 (0,35‰) kinderen verwezen in verband met een afwijkende uitslag. Na controle door TNO kwam naar voren dat 1 kind rechtstreeks door het screeningslaboratorium aan de kinderarts-hematoloog was gemeld en niet door de RCP-vestiging was verwezen. Dit laatste mogelijk omdat het kind overleed op levendag 5 ten gevolge van complicaties bij prematuriteit.

Bij 798 (4,38‰) kinderen werd na de eerste hielprik en bij 8 (0,04‰) na de herhaalde eerste hielprik een patroon passend bij dragerschap van HbS gerapporteerd (totaal 806 (4,42‰)).

In de categorie 'niet classificeerbaar' vallen de monsters die niet analyseerbaar zijn voor SCZ. Het monster kan onvoldoende of onbetrouwbaar materiaal bevatten ('onvoldoende vulling'). In 2007 was in 475 (2,61‰) gevallen de uitslag niet classificeerbaar.

12 kinderen (0,07‰) werden te vroeg geprikt. Het betreft hierbij kinderen die te vroeg geprikt zijn in verband met de andere aandoeningen waarop gescreend wordt. Bij de screening op SCZ speelt te vroeg prikken geen rol. De screening kan namelijk zelfs al uitgevoerd worden met behulp van navelstrengbloed.

Tabel 6.2 Uitslagen en verwijzingen bij de screening op SCZ in 2007.

Uitslagen eerste hielprik:	2007	
	n	% [*]
Afwijkend	64	0,35
Drager HbS ^{&}	798	4,38
Negatief	179.912	986,88
Niet classificeerbaar [^]	475	2,61
Te vroeg geprikt ^{**}	12	0,07
"Missing" [#]	1042	5,72
Na herhaalde eerste hielprik:		
Verwezen	0	0,00
Rapportage van vermoedelijk dragerschap HbS	8	0,04
Totaal verwezen na eerste en herhaalde eerste hielprik	64	0,35
Totaal rapportages van vermoedelijk dragerschap HbS na eerste en herhaalde eerste hielprik	806	4,42
Gescreend	182.302	

* Van het totale aantal gescreende kinderen,

[&] De dragers van HbC, HbD en HbE worden in de laboratoria wel gezien, maar niet doorgegeven aan de RCP-vestigingen.

[^] Inclusief: materiaal onvoldoende betrouwbaar, anderszins onbruikbaar.

[#] Het betreft hierbij grotendeels kinderen die overleden zijn in de loop van de screening en kinderen van ouders die willen dat de gegevens van hun kind gewist worden.

^{**} Het betreft hierbij kinderen die te vroeg geprikt zijn in verband met de andere aandoeningen waarop gescreend wordt.

6.2 Rapportage HbS dragerschap

Er werden 806 (4‰) kinderen gerapporteerd aan de huisarts in verband met een vermoedelijk dragerschap van HbS, de meest frequente veroorzaker van SCZ (tabel 6.2). De vermoedelijke dragers van SCZ vanwege HbS bevinden zich vooral in Amsterdam (15‰), Rotterdam (13‰) en Flevoland (12‰). Het laagste percentage wordt gevonden in Friesland (1‰) en Limburg (1‰) (tabel 6.3).

Tabel 6.3 Rapportage vermoedelijk dragerschap van HbS naar regio bij kinderen geboren in 2007

Regio	Gescreend	Vermoedelijk dragerschap SCZ			
		n	Geen drager		Drager
			n	%	n
Groningen	5696	5672	99,6	24	0,4
Friesland	7092	7082	99,9	10	0,1
Drenthe	4915	4906	99,8	9	0,2
Overijssel	13353	13325	99,8	28	0,2
Flevoland	5300	5237	98,8	63	1,2
Gelderland	21265	21222	99,8	43	0,2
Utrecht	15725	15668	99,6	57	0,4
Noord-Holland (excl. A'dam)	20331	20272	99,7	59	0,3
Amsterdam	10214	10063	98,5	151	1,5
Zuid-Holland (excl. R'dam)	32997	32819	99,5	178	0,5
Rotterdam	6734	6644	98,7	90	1,3
Zeeland	3743	3732	99,7	11	0,3
Noord-Brabant	25447	25371	99,7	76	0,3
Limburg	9490	9483	99,9	7	0,1
Nederland	182302	181497	99,6	806	0,4

Over de snelheid en de uitkomsten van het deeltraject rondom vermoedelijk dragerschap van HbS zijn geen gegevens beschikbaar.

6.3 Verwijzingen van vermoedelijk aangedane kinderen

In 2007 zijn 64 (0,35%) kinderen verwezen naar een kinderarts-hematoloog (tabel 6.2).

6.4 Tijdsduren

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.

Doel van het berekenen van deze tijdsduren is vooral het beschrijven van het screeningsproces. De tijdigheid van het proces is bij de screening op SCZ van ondergeschikt belang aangezien, in tegenstelling tot de overige aandoeningen waarop in het neonatale hielprik programma wordt gescreend, de eerste verschijnselen van SCZ zich pas vanaf de leeftijd van 6 maanden manifesteren. Bij het berekenen van de tijdsduren zijn we uitgegaan van de kinderen met een afwijkende uitslag, d.w.z. de vermoedelijk aangedane kinderen.

Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts bij vermoedelijk aangedane kinderen.

De verstreken tijd tussen de hielprik en het moment waarop de RCP-vestiging de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden is van 61 (95%) kinderen bekend.

De tijdsduur van dit traject is bij 42 (69%) kinderen korter dan of gelijk aan 7 dagen. In 19 (31%) van de gevallen duurde het langer dan 7 dagen.

Leeftijd bij melding aan de huisarts bij vermoedelijk aangedane kinderen.

De leeftijd bij melding aan de huisarts is eveneens bekend van 61 (95%) van de 64 kinderen. Van deze 61 kinderen zijn er 6 (10%) gemeld voor dag 8, 36 (56%) van dag 8 tot dag 15 en 9 (14%) op dag 15 of later.

Interval tussen melding aan de huisarts en eerste consult bij de kinderarts-hematoloog bij vermoedelijk aangedane kinderen.

De verstreken tijd tussen het moment waarop de RCP-vestiging (voorheen: entadministratie) de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden en de datum van het eerste consult bij de kinderarts-hematoloog is bekend van 57 (89%) kinderen. In het draaiboek voor de neonatale hielprikscreening wordt gesteld dat het wenselijk is dat dit interval niet langer dan 4 weken duurt. In 2007 was dit interval bij 21 (37%) ook daadwerkelijk 4 weken of minder. Bij 36 (63%) kinderen duurde het langer dan 4 weken.

Leeftijd waarop het eerste consult bij de kinderarts-hematoloog plaatsvond bij vermoedelijk aangedane kinderen.

Aangezien er zich in de eerste weken na de geboorte nog geen klinische verschijnselen van SCZ voordoen is afgesproken dat het eerste consult rond de 4^e week na de geboorte plaats zal vinden. Bij 60 (94%) van de 64 kinderen is de leeftijd waarop het eerste consult plaatsvond bekend. Bij 8 (13%) heeft het eerste consult plaatsgevonden voor of op de leeftijd van 4 weken. Bij 52 (87%) van de 60 kinderen vond het eerste consult na de 4^e levensweek plaats: bij 25 (42%) kinderen op leeftijd van 5 t/m 8 weken, bij 14 (23%) op de leeftijd van 9 t/m 12 weken en bij 13 (22%) na de 12^e levensweek (tabel 6.4). Met andere woorden een belangrijk deel van de kinderen komt pas zeer laat bij de kinderarts-hematoloog terecht. Het gaat in de meeste gevallen om kinderen van ouders die herhaalde malen niet op de poliklinische afspraak komen.

Tabel 6.4 Leeftijd bij eerste consult bij de kinderarts-hematoloog bij kinderen geboren in 2007

Interval (weken)	N*	%	Cum %
≤ 4	8	13	13
5 t/m 8	25	42	55
9 t/m 12	14	23	78
13 t/m 16	7	12	90
17 t/m 20	2	3	93
21 t/m 24	2	3	97
>24	2	3	100

* Van de 64 kinderen ontbraken er bij 4 de data van het eerste consult.

6.5 Diagnosen

Van de kinderen geboren in 2007 hadden er 64 een afwijkende uitslag. De waarschijnlijkheidsdiagnosen voor deze kinderen waren:

- SCZ		41
- Thalassemie		17
β-thalassemie major of intermedia	3	
α-thalassemie (mogelijk HbH ziekte, --/aa of -a/-a)	14	
- Andere vormen van ernstige hemoglobinopathie: HbEE		1
- (Nog) geen conclusie mogelijk		1
- Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend		4
Totaal		64

SCZ

Bij 40 van de 182302 gescreenden werd de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ gesteld. 1 kind met een patroon passend bij SCZ overleed op de 5^e levensdag; in overleg met de kinderarts-hematoloog hebben we dit kind ingedeeld in de groep met waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ. De prevalentie van SCZ was in 2007 1: 4400 (0,022‰). Onder deze 41 patiënten bevonden zich 21 (51%) jongens en 20 (49%) meisjes. (man/vrouwratio 1,1). Het werkelijke aantal in 2007 opgespoorde patiënten komt overeen met het door de Gezondheidsraad in haar advies over uitbreiding van de hielprik geschatte aantal van minimaal 40.

Tabel 6.5 geeft het aantal patiënten met de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ naar regio voor kinderen geboren in 2007. Het aandeel kinderen met de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ is het hoogst in Amsterdam (1‰) gevolgd door Rotterdam (0,9‰) en Flevoland (0,8‰).

Tabel 6.5 Kinderen geboren in 2007 met de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ naar regio

Regio	Gescreend	Waarschijnlijkheidsdiagnose			
	n	Geen SCZ		SCZ	
		n	%	n	%
Groningen	5696	5696	100	0	0,00
Friesland	7092	7091	99,99	1	0,01
Drenthe	4915	4915	100	0	0,00
Overijssel	13353	13352	99,99	1	0,01
Flevoland	5300	5296	99,92	4	0,08
Gelderland	21265	21262	99,99	3	0,01
Utrecht	15725	15724	99,99	1	0,01
Noord-Holland (excl. A'dam)	20331	5696	100	0	0,00
Amsterdam	10214	10203	99,9	11	0,10
Zuid-Holland (excl. R'dam)	32997	5696	100	11	0,00
Rotterdam	6734	6728	99,91	6	0,09
Zeeland	3743	3742	99,97	1	0,03
Noord-Brabant	25447	25445	99,99	2	0,01
Limburg	9490	9490	100	0	0,00
Nederland	182302	182261	99,98	41	0,02

Thalassemie

Bij de screening op SCZ werden in 2007, naast 41 met de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ, 3 kinderen opgespoord waarbij de waarschijnlijkheids diagnose β -thalassemie major of intermedia is. Verder werd bij 14 kinderen de waarschijnlijkheids diagnose matig ernstige vorm van α -thalassemie gesteld. Bij 13 van deze 14 kinderen met matig ernstige α -thalassemie was er sprake van $\alpha\alpha$ - thalassemie en bij 1 kind van α -/- thalassemie (HbBarth).

Andere vorm van ernstige hemoglobinopathie

Bij 1 kind was de waarschijnlijkheidsdiagnose een andere vorm van een ernstige hemoglobinopathie. Het betrof hierbij een kind met HbEE.

(Nog) geen conclusie mogelijk

Bij 1 kinderen was op het moment van schrijven van dit rapport nog geen waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld. Dit kind wordt verdacht van α thalassemie (FAB). De kinderarts-hematoloog heeft DNA-diagnostiek ingezet. De uitslag is op het moment van schrijven van dit rapport nog niet bekend.

Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend

Bij 3 kinderen werd geen diagnostisch onderzoek verricht meestal omdat de ouders weigerden. Van 1 kind is de diagnose bij ons onbekend gebleven.

6.6 Validiteit

In het geval van de screening op SCZ zal onder een positieve testuitslag worden verstaan: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is. Doel van de screening is het opsporen van alle patiënten met SCZ. Kinderen met een uitslag passend bij thalassemie dienen naar mening van de Gezondheidsraad ook verwezen te worden ondanks het feit dat niet bewezen is dat vroegdiagnostiek gezondheidsschade kan voorkomen. Het opsporen van deze patiënten met thalassemie behoort echter niet tot het primaire doel van de screening.

Tabel 6.6 geeft een overzicht van het HPLC-patroon waarop de verwijzing was gebaseerd naar waarschijnlijkheidsdiagnose. Van de 41 kinderen met een HPLC-patroon passend bij SCZ hadden 40 tevens de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ. 1 kind met een patroon passend bij SCZ overleed er 1 op de 5^e levensdag; gezien het hoge onderscheidend vermogen van de screeningsmethode hebben we dit kind ook ingedeeld in de groep met de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ.

Eén kind met β^0/β^+ thalassemie werd niet opgespoord door de screening. Tijdens de 2^e levensmaand werd het kind opgenomen met zeer ernstige anemie. In het hielprikmonster werd een zeer hoog HbF (98%) en een zeer laag HbA1 (2%) gevonden. Het software programma heeft dit als FA (negatief) afgegeven. Daarnaast werd 1 kind met β thalassemie major mogelijk gemist door de screening. Op het moment van schrijven van dit rapport is onvoldoende informatie beschikbaar om met zekerheid te kunnen stellen dat het kind gemist is en wat de reden hiervan was.

Zover bekend is geen patiënt met SCZ geboren in 2007 gemist bij de screening. In 2007 zijn 182.302 kinderen gescreend. Het aantal terecht-negatieven is 182.238. In 2007 is de sensitiviteit van de screening op SCZ (voorlopig) 100%. De specificiteit is $182.238/182.261 * 100\% = 99,99\%$. (tabel 6.7).

In 2007 werden 64 kinderen verwezen bij de screening op SCZ. 41 van hen vallen in de groep met als waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ. De positief voorspellende waarde is dan $41/64 * 100\% = 64\%$ (tabel 6.7).

Bij bovenstaande berekening worden alle kinderen met een uitslag waarbij verwijzing geïndiceerd is en die geen SCZ hebben als fout-positief beschouwd. Hieronder vallen ook kinderen met α -thalassemie, β -thalassemie en andere vormen van ernstige hemoglobinopathie. Een andere benadering is om uit te gaan van patronen wijzend op sikkelcel als verwijsindicatie. Dan worden de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarden met de huidige gegevens gelijk aan 100%. Immers, in 2007 hadden alle kinderen met een patroon wijzend op SCZ ook daadwerkelijk SCZ.

Tabel 6.6 HPLC-patroon van verwezen kinderen naar waarschijnlijkheidsdiagnose voor kinderen geboren in 2007

HPLC-patroon	Patroon passend bij:	Waarschijnlijkheidsdiagnose					Onbekend	Totaal
		SCZ	β -thal.	α -thal.	Andere vorm HbP	(nog) geen concl. mog.		
FS	SCZ	32	0	0	0	0	0	32
FSC	SCZ	8*	0	0	0	0	0	8
FSD	SCZ	0	0	0	0	0	0	0
FSE	SCZ	1	0	0	0	0	0	1
FSO	SCZ	0	0	0	0	0	0	0
FSL	SCZ	0	0	0	0	0	0	0
FSa	SCZ	0	0	0	0	0	0	0
F	β -thalassemie major of β -thalassemie intermedia	0	0	0	0	0	0	0
FE	HbE/ E of HbE / β -thalassemie	0	0	0	1	0	0	1
FL	β -thalassemie major	0	0	0	0	0	0	0
FAB	HbH ziekte	0	0	14	0	3	1	18
FX of F	Hemoglobinopathie nog nader te specificeren	0	3	0	0	1	0	4
FAS	Dragerschap HbS	0	0	0	0	0	0	0
Totaal		41	3	14	1	4	1	64

* 1 kind is op de 5^e levensdag overleden.

Tabel 6.7 Diagnose naar verwijsindicatie bij de screening op SCZ in 2007

Verwijzing geïndiceerd	SCZ		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	41	23	64
Nee	0	182.238	182.238
Totaal	41	182.261	182.302

7 Multipele indicaties voor verwijzing

In 2007 werden 13 (0,07%) kinderen verwezen in verband met verdenking op 2 of meer aandoeningen. Tabel 7.1 geeft enkele kenmerken van deze kinderen. Er zijn nog geen aanwijzingen dat zich dit in bepaalde groepen (bv. prematuren) vaker voordoet.

Tabel 7.1 Kinderen verwezen in verband met verdenking op 2 of meer aandoeningen

Kind	Aandoeningen waarvoor een afwijkende uitslag werd gevonden	Geboorte gewicht (gram)	Zwangerschapsduur (weken)
1	PKU, MSUD, HCY	3280	38
2	GALT, CH	4535	40
3	GALT, TYR-I	3510	38
4	BIOT, CH	2630	35
5	CH, GALT	3640	41
6	HCY, MCAD	990	29
7	IVA, MCAD	3025	40
8	CH, AGS	3160	37
9	BIOT, CH, AGS	3410	40
10	HCY, CH, MSUD	3404	38
11	HCY, CH	910	29
12	GALT, MCADD	3580	39
13	HCY, GALT	3370	39

8 Conclusies en aanbevelingen

Uit de evaluatie van de neonatale hielprikscreening bij kinderen geboren in 2007 trokken we de volgende conclusies:

Algemeen

Werd voorheen slechts gescreend op 3 aandoeningen (AGS, CH en PKU), nu wordt gescreend op 17 aandoeningen. Gesteld kan worden dat uitvoerders van de hielprik, verloskundig hulpverleners, medewerkers en medisch adviseurs van RCP-vestigingen, medewerkers van screeningslaboratoria, huisartsen en kinderartsen en anderen een enorme krachtsinspanning hebben geleverd om uitbreiding van de screening mogelijk te maken. Gezien de snelle invoering is het aantal aanloopproblemen relatief beperkt gebleven. Uitbreiding van de screening heeft niet geleid tot een afname in de deelname. Door de neonatale hielprikscreening zijn 11 kinderen met AGS (waarvan 7 met de klassieke zoutverliezende vorm), 57 kinderen met CH, en 70 met een metabole aandoening (inclusief PKU) en 41 met sikkelcelziekte opgespoord. Het onderscheidende vermogen van de screenings varieert van zeer goed (sikkelcelziekte) tot laag (sommige metabole aandoeningen).

Deelname

De uitbreiding van de hielprik heeft niet geleid tot een afname van de deelname aan de hielprikscreening, deze was in 2007 99,75%.

Tijdigheid uitvoering

De hielprik dient plaats te vinden tussen de 96 en 168 uur bij een gecombineerde uitvoering gelijktijdig met de gehoorscreening. De hielprik werd in 2007 gemiddeld 105 uur na de geboorte afgenomen; 1,6% van de kinderen werd na de zevende levensdag gescreend.

AGS

Bij de screening op AGS is het percentage dubieuze en afwijkende uitslagen, evenals het percentage kinderen dat verwezen is naar de kinderarts is in 2007 lager dan in 2006. Dit werd veroorzaakt doordat in 2005 overgegaan is op een andere kit voor de 17OHP bepaling. Deze gaf hogere uitslagen, daardoor waren er in 2006 veel fout-positieve uitslagen. Vanaf april 2006 is hiervoor een correctiefactor ingevoerd, waardoor in 2007 weer een het aantal fout-positieve uitslagen “genormaliseerd” is.

De positief voorspellende waarde van de screening op AGS is in 2007 beduidend hoger dan in 2006.

80% van de AGS-patiënten zijn voor of op de leeftijd van twee weken behandeld.

CH

De percentages ‘dubieuze’ en ‘afwijkende’ uitslagen in 2007 zijn de laagste waarden sinds de start van de screening in 1981. Ook het percentage verwezen kinderen is in 2007 op het laagste niveau sinds 1981. Wel is het verwijstraject wederom aanzienlijk sneller verlopen dan in voorgaande jaren het geval was.

Vanaf de verlaging van het TSH-afkappunt op 1 januari 2005 hebben 15 extra verwijzingen plaatsgevonden. Bij 6 van de 15 verwijzingen is de diagnose CH gesteld.

In 2007 is één kind met een afwijkende CH-uitslag ten onrechte niet verwezen. De reden hiervoor is een fout geregistreerde geboortedatum in het screeningslaboratorium. Na ontdekking is het kind alsnog verwezen; het heeft geen CH.

Er is tot op heden geen patiënt bekend, geboren in 2007, die (mogelijk) gemist is bij de screening. Het is opvallend dat er nog geen patiënten met de centrale vorm van CH geboren in 2007 gemeld zijn bij TNO.

De positief voorspellende waarde van de screening op CH in 2007 is 25%.

Metabole aandoeningen

In 2007 zijn er in totaal 449 kinderen verwezen in verband met verdenking op een metabole aandoening. Tot 16/4/2007 werden 204 kinderen verwezen met een afwijkende uitslag voor galactosemie. Na aanpassing van de screeningsmethode vanaf 16/4 werden er nog 29 kinderen verwezen.

Carnitine deficiëntie (C0-def) behoort weliswaar niet tot het screeningsprogramma, toch wordt in elk monster dat wordt afgenomen in het kader van de neonatale hieprikscreening carnitine bepaald, is er een afkappunt vastgesteld en worden er kinderen verwezen als het carnitine-gehalte onder het afkappunt valt. De reden hiervoor is dat men hiermee wil voorkómen dat bepaalde patiënten met een metabole aandoening die tot het screeningsprogramma behoort gemist worden.

Twee kinderen met één of meerdere afwijkende screeningsuitslagen (één kind bij de screening op HCY, één kind bij de screening op HCY en MSUD) werden ten onrechte niet verwezen omdat ze kort na de screeningsleeftijd overleden.

In 2007 hebben twee wijzigingen plaatsgevonden in verband met onvoldoende validiteit van de screeningen: De screening op tyrosinemie is per 1/3/2007 opgeschort (en per 1/10/2008 weer hervat met een nieuwe merker) en de screening op galactosemie is gewijzigd. 43% van de verwijzingen in verband met verdenking op een metabole aandoening vond plaats voordat het kind één week oud was.

TNO heeft geen informatie ontvangen over de snelheid en de uitkomsten van het diagnostisch proces. De metabool kinderartsen publiceren hierover separaat. De geschatte positief voorspellende waarden voor de screeningen op BIO en HCY zijn laag (voor beide screeningen 3%). Bij HCY is de oorzaak bekend (bepaalde voeding) en inmiddels aangepast.

De twee kinderen die werden verwezen met verdenking op TFP/LCHAD waren al overleden voordat het verzoek om verwijzing aan de huisarts kon worden doorgegeven. Eén kind is ten gevolge van MCAD overleden voordat screening plaats heeft kunnen vinden. De specificiteit van de screening op PKU is 99,99% en de positief voorspellende waarde is 63%. Voor de gehele groep metabole aandoeningen (exclusief PKU) die per 1/1/2007 is toegevoegd aan het screeningsprogramma is de specificiteit 99,79% en de positief voorspellende waarde 13%. Zover ons bekend is de sensitiviteit 100%.

Sikkelcelziekte

De screening op SCZ heeft een zeer hoog onderscheidend vermogen (sensitiviteit voorlopig 100%, specificiteit 99,99% en positief voorspellende waarde 64%).

In 2007 zijn bij de screening op SCZ 64 (0,35‰) kinderen verwezen. Bij 41 is de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ gesteld. Het aandeel kinderen met de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ is het hoogst in Amsterdam (1‰), gevolgd door Rotterdam (0,9‰) en Flevoland (0,8‰). Bij 806 (4,42‰) kinderen is een patroon passend bij dragerschap van SCZ gerapporteerd vanwege heterozygote status HbS. Bij deze kinderen is de diagnose niet bevestigd.

Eén overleden kind is rechtstreeks door het screeningslaboratorium aan de kinderarts-hematoloog gemeld en niet door de RCP-vestiging.

Vergelijking van meldingen van kinderen met SCZ en/of thalassemie aan het Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde (NSCK) van de Nederlandse

Vereniging van Kindergeneeskunde (NVK) met de registratie van de binnen de neonatale hielprikscreening verwezen kinderen bleek bijzonder nuttig om de niet door de screening opgespoorde patiënten te signaleren; op dit moment is ons één kind bekend met β -thalassemie dat niet werd opgespoord door de screening, en mogelijk nog een tweede kind.

Aanbevelingen

Op basis van de huidige evaluatie komen wij tot de volgende aanbevelingen:

Uitvoering screening

- Om het deelnamepercentage beter vast te kunnen stellen verdient het aanbeveling dat de RCP-vestigingen de registratie rondom de hielprik met betrekking tot kinderen die overleden zijn zo aan te passen dat duidelijk is of een kind voor of na de hielprik overleden is.
- Het is belangrijk dat de hielprik tijdig uitgevoerd wordt. Volgens de kwaliteitseis dient dit bij een gecombineerde uitvoering met de gehoorscreening tussen de 96 en 168 uur na de geboorte plaats te vinden. Bekend is dat door de uitvoerders, naast de formele melding via het GBA, een aantal alternatieve kanalen gebruikt worden om de geboortemelding tijdig binnen te krijgen. Het verdient aanbeveling nader te onderzoeken of de tijdige aanlevering van geboortemelding verbeterd kan worden.

Verwijzing, diagnostiek en behandeling

- De RCP-vestigingen dienen ook alle overleden kinderen met een afwijkende screeningsuitslag te melden aan de huisarts zodat deze zorg kan dragen voor verwijzing, voorlichting en genetische counseling aan de ouders.
- Het percentage verwezen kinderen bij de screening op CH is in 2007 op het laagste niveau sinds 1981. Daarnaast is het opvallend dat er geen patiënten met de centrale vorm van CH zijn gevonden. Dit zou kunnen betekenen dat er patiënten gemist worden bij de screening. Nader onderzoek hiernaar is wenselijk.
- Nagegaan dient te worden of het TSH-afkappunt bij de screening op CH nog verder verlaagd kan worden zodat meer kinderen met CH opgespoord gaan worden.
- Tenminste één kind met β -thalassemie werd niet opgespoord door de screening. Nader onderzoek hiernaar, eventueel resulterend in aanpassing(en) van de verwijscriteria, is wenselijk.
- Voor alle aandoeningen in de hielprikscreening is het belangrijk dat fout-negatieven gesignaleerd worden. Dit is nodig om de validiteit van de screening met meer zekerheid vast te stellen. Bij sikkelcelziekte en/of thalassemie is hiervoor de NSCK gebruikt. Het is belangrijk de beschikbaarheid van dergelijke gegevens voor alle aandoeningen te regelen om tot een goede beoordeling van de validiteit van het programma te komen.
- Het totale aantal verwijzingen van de metabole aandoeningen kon in deze evaluatie meegenomen worden. In toekomstige evaluaties dienen, net als bij CH, AGS en sikkelcelziekte cijfers over tijdigheid, behandeling in relatie tot diagnose en validiteit opgenomen te worden. Het verdient aanbeveling verdere afspraken te maken over de wijze van en voorwaarden voor beschikbaarstelling van deze gegevens uit het zorgtraject.
- Carnitine deficiëntie behoort niet tot het screeningsprogramma. Toch wordt in elk monster dat wordt afgenomen in het kader van de neonatale hielprikscreening carnitine bepaald. Ook is hiervoor een afkappunt vastgesteld en worden er kinderen verwezen als het carnitine-gehalte onder het afkappunt valt. De ratio hierachter is dat carnitine deficiëntie analyse van het acylcarnitine profiel onbetrouwbaar maakt

waardoor patiënten met een metabole aandoening behorend tot het screeningsprogramma kunnen worden gemist. Nagegaan dient te worden of het voordeel van het opsporen van patiënten die anders gemist zouden worden opweegt tegen de nadelen. Een nadeel zou bijvoorbeeld onrust bij ouders als gevolg van fout-positieve uitslagen kunnen zijn.

Ketenzorg

- Enige jaren geleden zijn streefcijfers ontwikkeld voor tijdsduren tussen uitvoering van de hielprik, verwijzing, start diagnostisch onderzoek en start behandeling. Het verdient aanbeveling na de uitbreiding van de hielprik deze streefcijfers te beoordelen en opnieuw vast te stellen voor toekomstige monitoring en evaluatie.

9 Literatuur

GEZONDHEIDSRAAD. Neonatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005. Publicatie nr 2005/11.

KAMP HJ VAN DER. Congenital adrenal hyperplasia: treatment and neonatal screening. Proefschrift Universiteit Leiden, 2001.

RIVM. Draaiboek neonatale hielprikscreening, 2007, 6e uitgave.

STIKKELBROECK MML, KAMP HJ VAN DER, BAARLE W VAN, LANTING CI, ELVERS LH, VERKERK PH, VERHEUL FEAM, NOORDAM C, HOOGH PAAM DE, LOEBER JG, OTTEN BJ. Neonatale screening op het adrenogenitaal syndroom. Pilotonderzoek en landelijke invoering 1998-2001. Bilthoven: RIVM, 2002. Publ. nr. 199003063/2002.

STIKKELBROEK MML, OTTEN BJ. Het adrenogenitaal syndroom: klinische aspecten en neonatale screening. Ned Tijdschr Geneeskd 2002;146(6):246-9.

HOEDT AE TEN, KEMPEN AA VAN, BOELEN A, DURAN M, KEMPER-PROPER EA, OEY-SPAUWEN MJ, WIJBURG FA, BOSCH AM. High incidence of hypermethioninaemia in a single neonatal intensive care unit detected by a newly introduced neonatal screening programme. J Inherit Metab Dis 2007 Nov;30(6):978.

VERKERK PH. Twintig jaar landelijke screening op fenylketonurie in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd 1995;139(45):2302-5

A Beschrijving van de aandoeningen (per hoofdstuk)

Hoofdstuk 3: AGS

Het adrenogenitaal syndroom (AGS) wordt veroorzaakt door een enzymtekort in de bijnier. Hierdoor ontstaat er een bijnierhormoontekort (cortisol en aldosteron) en een overproductie van 17 α -hydroxyprogesteron (17OHP) en mannelijk hormoon (androgenen). Bij 75% van de AGS-patiënten veroorzaakt het tekort aan aldosteron ernstig zoutverlies en uitdroging. Dit kan in de 2^e tot 3^e levensweek tot de dood leiden indien niet tijdig met behandeling gestart wordt. Het tekort aan cortisol kan lage bloedsuikers en een lage bloeddruk veroorzaken, waardoor hersenschade kan ontstaan. Door de overproductie van mannelijk hormoon, al tijdens de zwangerschap, kunnen meisjes lichte tot ernstige vermannelijking van de geslachtsorganen hebben, waardoor zij soms ten onrechte voor jongens worden aangezien. De oorzaak van AGS is in 95% van de gevallen een tekort aan het enzym 21-hydroxylase (21OH) in de bijnier. In 4% van de patiënten betreft het een tekort aan 11 β -hydroxylase.

Hoofdstuk 4: CH

Bij congenitale hypothyreoïdie (CH) is er een aangeboren tekort aan schildklierhormoon. Het gevolg hiervan is een irreversibele vertraging van de intellectuele ontwikkeling. Bij tijdig suppleren (zo snel mogelijk na de geboorte) van het hormoon kan deze vertraging in de ontwikkeling in belangrijke mate worden voorkomen. De oorzaak van CH kan gelegen zijn in de schildklier (thyroïdale CH oftewel CH-T). De schildklier kan geheel of gedeeltelijk afwezig zijn (meestal), of er kan een stofwisselingsstoornis in de aanmaak van het hormoon zijn. De oorzaak kan ook gelegen zijn in de hypothalame/hypofysaire/schildklier-as. (centrale CH oftewel CH-C). Passagère congenitale hypothyreoïdie is mogelijk indien de moeder voor de geboorte blootgesteld is geweest aan jodium of schildklierproblemen heeft.

Hoofdstuk 5: Metabole aandoeningen

3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie (3-MCC)

3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie komt waarschijnlijk voor bij 1:50.000 kinderen. Het is een autosomaal recessief overervende ziekte, waarbij het enzym 3-Methylcrotonyl CoA carboxylase onvoldoende actief is. Dit enzym is actief in de keten van de afbraak van leucine. De klinische verschijnselen kunnen onder meer zijn crises met overgeven, diarree, andere voedingsproblemen, vermoeidheid, hypotonie, insulteren, coma, dood. Vaak resteert irreversibele neurologische schade. De behandeling bestaat uit een leucine beperkt dieet en het toedienen van carnitine. De diagnose kan prenataal worden gesteld in een chorionvillusbiopt.

Biotinidase deficiëntie (BIO)

Biotinidase deficiëntie komt naar verwachting voor bij 1:60.000 geboortes in Nederland. Het is een autosomaal recessief overervende ziekte. De ziekte kan in meer of minder ernstige mate voorkomen. Er is een tekort aan biotinidase, daardoor wordt er onvoldoende vitamine H (=biotine) gemaakt. Vitamine H heeft een functie bij de aanmaak van vetten, suikers en eiwitten. De verschijnselen van de ziekte zijn onder andere: Hypotonie, insulteren, pulmonale insufficiëntie, haarverlies, huiduitslag, doofheid. Ze treden op in de eerste 6 levensmaanden en zijn slechts gedeeltelijk omkeerbaar. De behandeling bestaat uit het levenslang geven van biotine per os, de

meeste blijvende schade kan dan voorkomen worden. De diagnose kan prenataal worden gesteld in een chorionvillusbiopt.

Galactosemie (GAL)

Galactose ontstaat in de darm door de afbraak van lactose in glucose en galactose. Beide worden opgenomen in het bloed. Er zijn 4 enzymdefecten die de afbraak van galactose tot glucose kunnen verstoren: Galactose-1-fosfaat urydyltransferase deficiëntie (GALT), galactokinasedeficiëntie, galactose-4-epimerasedeficiëntie in rode bloedcellen of gegeneraliseerd. Alleen GALT geeft ernstige ziekteverschijnselen door stapeling in de weefsels van galactose-1-fosfaat in de weefsels, en hierop wordt dan ook gescreend. De ziekte is autosomaal recessief erfelijk en komt ongeveer 1:45.000 mensen voor. GALT-deficiëntie is een ernstige in de eerste weken na de geboorte manifest wordende aandoening, met intolerantie voor voeding, braken en diarree, geelzucht, hepatomegalie, later cirrhose, hypotonie, en lethargie en verhoogde bloedingneiging. Vaak komt sepsis door *Escherichia Coli* voor. Daarbij hebben de kinderen cataract, groeiretardatie en, indien onbehandeld, mentale retardatie en spraakachterstand. De meisjes krijgen hypogonadotroop hypogonadisme.

De behandeling bestaat uit een absoluut galactosevrij dieet. Ook bij goede behandeling treden een deel van de lange termijn effecten toch op, zoals lichte mentale retardatie, verbale dyspraxie, vertraagde groei, ataxie en andere neurologische verschijnselen. Bij de meisjes daarbij ovariële dysfunctie: verlate puberteit, a- of dysmenorrhoe. De diagnose kan prenataal worden gesteld in een chorionvillusbiopt en via afname van vruchtwater.

Glutaaracidurie type I (GA-I)

Glutaaracidurie type I komt voor bij ongeveer 1:35.000 geboortes. De ziekte erft autosomaal recessief over. Er is een tekort aan het enzym Glutaryl CoA dehydrogenase, een enzym betrokken bij de afbraak van de aminozuren lysine, hydroxylysine en tryptofaan. De klinische verschijnselen zijn voornamelijk neurologisch van aard. Zij ontwikkelen zich meestal in de loop van het eerste levensjaar. Vooral is er sprake van een progressieve dystonie en dyskinesie. Hypotonie, choreoathetose, opistotonis, infantiele encephalopathie, spastische diplegie, daarbij groeiretardatie, macrocephalie en hepatomegalie volgen. De eerste verschijnselen treden vaak op in aansluiting aan een intercurrente infectie of een periode van vasten. Onbehandeld sterven de meeste patiënten voor de leeftijd van 2 jaar. De behandeling bestaat uit een eiwitarm dieet (lysine en tryptofaan beperkt) en hoge dosering L-carnitine. De biochemische effecten zijn erg goed, de klinische effecten echter nogal wisselend. Bij tijdig ingezette therapie lijkt 70% van de patiënten vrij te blijven van ziekteverschijnselen. De diagnose kan prenataal worden gesteld in een chorionvillusbiopt en via afname van vruchtwater.

HMG-CoA-lyase deficiëntie (HMG)

3-Hydroxy-3-MethylGlutaryl-CoA lyase deficiëntie is een zeer zeldzame aandoening, er zijn over de hele wereld ongeveer 100 mensen mee bekend. De ziekte erft autosomaal recessief over.

3-Hydroxy-3-MethylGlutaryl-CoA lyase is een mitochondriaal enzym dat betrokken is bij de thiamine/biotine stofwisseling. De metabole verschijnselen bestaan uit hypoglycemie, metabole acidose, gevoeligheid voor leucine in het dieet en carnitinedeficiëntie. De klinische verschijnselen betreffen crises met koorts, dehydratie, vroeg overlijden, malaise, slaperigheid, coma, hepatomegalie. De eerste verschijnselen

van deze ziekte treden in de loop van het eerste levensjaar op. Patiënten kunnen daarbij overlijden of neurologische schade oplopen (mentale retardatie, epilepsie). De behandeling bestaat uit een leucine vrij dieet en het voorkomen van perioden van vasten. Daarbij kan glucose worden gegeven ter bestrijding van de hypoglycaëmiën. Met deze behandeling kunnen patiënten een normaal leven leiden. De ziekte is prenataal te diagnosticeren in chorion villus biopsie en via afname van vruchtwater.

Holocarboxylase synthase deficiëntie (HCD)

Holocarboxylase synthase deficiëntie komt ongeveer voor bij 1:87.000 personen. De ziekte erft autosomaal recessief over. Er is een tekort aan holocarboxylase synthase, daardoor wordt onvoldoende biotine (vitamine H) gemaakt. Ten gevolge hiervan ontstaan huiduitslag, alopecia, voedingsproblemen, ademhalingsproblemen, ontwikkelingsstoornissen, metabole crises met insulteren, coma, dood. De eerste verschijnselen treden op in de eerste levensweken, tot ongeveer 15 maanden. De behandeling bestaat uit het geven van biotine per os daardoor blijven de patiënten klachtenvrij.

Homocystinurie (HCY)

Homocystinurie komt voor bij 1:200.000 personen. Het is een autosomaal recessief overervende ziekte. De afbraak van het eiwit homocysteïne is gestoord, daardoor ontstaan er o.a. stoornissen in de bindweefselsynthese, zich uitend als ectopia lentis en een habitus als bij de ziekte van Marfan. Daarbij ontstaat mentale retardatie en vorming van bloedstolsels intravasculair, bij heterozygoten is een verhoogde mate van voorkomen van tromboëmboliën gemeld. Behandeling bestaat uit het geven van vitamine B6, indien de patiënt hier niet op reageert, kan foliumzuur aan de medicatie worden toegevoegd, daarbij kan een methionine-arm cysteïne verrijkt dieet worden gegeven. De diagnose kan prenataal worden gesteld in een chorionvillusbiopt en via afname van vruchtwater.

Isovaleriaanacidemie (IVA)

Deze ziekte komt bij 1:100.000 mensen voor. De ziekte erft autosomaal recessief over. De ziekte wordt veroorzaakt door een tekort aan het enzym isovaleryl CoA dehydrogenase. Hierdoor hoopt de stof isovaleriaanzuur zich op in het lichaam, klinisch leidt dit tot voedingsstoornissen, braken, dehydratie, insulteren, coma, dood. De ziekte kan in verschillende mate van ernst voorkomen, waarbij de eerste symptomen zich uitend variërend van in de eerste paar levensdagen tot de eerste paar levensjaar. De behandeling bestaat uit een eiwitbeperking en suppletie van glycine en carnitine. Hiermee is een normale ontwikkeling mogelijk. De diagnose is intra-uterien te stellen door bepaling van de concentratie van isovalerylglycine in het vruchtwater.

Trifunctional Protein deficiëntie/ long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (TFP/LCHAD)

TFP/LCHAD deficiëntie is een erfelijke metabool defect. TFP breekt samen met het enzym long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase lange-keten vetzuren af. De incidentie van TFP/LCHAD deficiëntie is onbekend. Door de enzymdeficiëntie kunnen lange-keten vetzuren in de mitochondriën onvoldoende worden afgebroken, waardoor hypoglycemie bij vasten en soms spierzwakte en cardiomyopathie ontstaat. Secundaire carnitinedeficiëntie komt voor. De verschijnselen treden pas voor het eerst op als de kinderen een half tot twee jaar oud zijn, bij 's nachts doorslapen, koorts, braken of diarree. De ernst van de verschijnselen varieert sterk. De behandeling bestaat uit vermijden van periodes van vasten, en een speciaal dieet waarbij lange-keten vetzuren

worden vermeden. De aandoening erft autosomaal recessief over. De diagnose kan prenataal gesteld worden uit een chorionvillusbiopt.

Maple Syrup Urine Disease (MSUD)

Maple syrup urine disease, ook wel genoemd ahornstroopziekte) komt ongeveer voor bij 1:180.000 pasgeborenen, Maple syrup urine disease is een autosomaal recessief overervende aandoening. De essentiële aminozuren leucine, isoleucine en valine kunnen niet worden afgebroken door onvoldoende activiteit van een thiamine afhankelijk enzymstelsel. De ziekte kan in verschillende mate van ernst voorkomen. De kinderen zijn normaal bij de geboorte, maar kunnen binnen een week verschijnselen krijgen van sloom zijn, braken coma en komen te overlijden. De kinderen raken hypertoon, met opistotonis, er treden convulsies en hypoglycaemiën op. De behandeling bestaat uit een levenslang leucine-, isoleucine-en valine-beperkt dieet. Daar het essentiële aminozuren betreft, moeten deze vervolgens nauwkeurig getitreerd aan het dieet worden toegevoegd. Ondanks nauwkeurig volgehouden dieet krijgen de meeste kinderen toch op den duur mentale retardatie en neurologische verschijnselen. De diagnose kan prenataal worden gesteld op een chorionvillusbiopt.

Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MCAD)

MCAD komt voor bij 1:10.0000 personen. Het is de meest voorkomende metabole aandoening van de nieuw te screenen aandoeningen. MCAD is een erfelijke metabole aandoening, hij erft autosomaal recessief over. MCAD is de meest voorkomende enzymafwijking in de vetzuuroxydatie. De klachten bestaan uit non-ketotische hypoglycemie bij vasten van de patiënt, bijvoorbeeld bij 's nachts doorslapen, koorts, braken of diarree. De gevolgen zijn: braken, bewustzijnsdaling, coma, dood. De eerste verschijnselen treden op tussen ½ en 4 jaar. Een kwart van de kinderen sterft bij de eerste aanval. Bij een derde van de overlevenden blijkt op latere leeftijd mentale retardatie te bestaan. De behandeling bestaat uit het vermijden van periodes van vasten langer dan 10 uur. Bij goed gevolgde therapie is de prognose uitstekend. De diagnose kan prenataal worden gesteld in een chorionvillusbiopt.

Phenylketonurie (PKU)

PKU komt in Nederland voor bij 1:18.000 geboorten (Verkerk 1995). In Turkije (en dus ook in de Turkse bevolkingsgroep in Nederland) is de prevalentie 1:3.500 geboorten. PKU is een autosomaal recessief erfelijke aangeboren stofwisselingsziekte van de aminozuren. In het lichaam van het kind ontbreekt het enzym fenylalanine-hydroxylase, waardoor het fenylalanine in het bloed niet kan worden omgezet in tyrosine. In het bloed ontstaat daardoor een hoge fenylalaninespiegel en een tekort aan tyrosine. Het fenylalanine wordt omgezet tot fenylpyruvinezuur en fenylethylamine wat toxisch is voor de hersenen. De kinderen zijn bij de geboorte gezond, maar er ontstaat in de loop van enkele maanden een irreversibele hersenbeschadiging. Door het tekort aan tyrosine ontstaat een lichte groeivertraging bij de kinderen. De hersenbeschadiging, die leidt tot ernstige mentale retardatie, kan voorkomen worden door levenslang een fenylalanine-arm dieet te volgen, het tekort aan tyrosine kan worden opgeheven door een specifiek aminozurenmengsel met veel tyrosine bij te geven. Naast deze meest voorkomende vorm van fenylketonurie bestaat er nog een vorm, geheten maligne PKU(1-3% van de mensen met PKU). Hierbij is er geen sprake van een tekort aan fenylalanine-hydroxylase, maar van een tekort aan de cofactor tetrahydrobiopterine (BH4). Hierbij is een dieet niet voldoende effectief, maar hierbij dienen neurotransmitters en BH4 te worden gegeven. Ook dan is mentale retardatie echter vaak niet te voorkomen. Wordt

een patiënt met PKU zelf zwanger, dan is het noodzakelijk om het dieet zeer streng te houden tijdens de zwangerschap van voor de conceptie af, daar licht verhoogde fenylalaninespiegels bij de moeder de hersenen van het ongeboren kind kunnen beschadigen en hartafwijkingen kunnen geven. Er bestaan ook lichtere varianten van fenylketonurie, die niet, of minder streng behandeld hoeven te worden. De diagnose kan prenataal worden gesteld in een chorionvillusbiopt.

Tyrosinemie type I (TYR-I)

Tyrosinemie type I komt voor bij ongeveer bij 5 op 500.000 personen. Tyrosinemie type I is een aandoening die autosomaal recessief overerft. Bij tyrosinemie wordt door een enzymdefect het aminozuur tyrosine niet voldoende afgebroken, waardoor een verhoogd gehalte in het bloed ontstaat. Er bestaan drie typen tyrosinemie; bij elk type is er een defect in een ander enzym dat bij de afbraak van tyrosine betrokken is. Tyrosinemie type I is in het screeningsprogramma opgenomen. De klinische verschijnselen zijn onder andere groeiachterstand, diarree, overgeven, en verhoogde kans op bloedingen. Tyrosinemie type I kan leiden tot lever- en nierfalen, aandoeningen van het zenuwstelsel en een verhoogde kans op leverkanker. De symptomen treden meestal al in de eerste levensmaanden op. De gevolgen van tyrosinemie kunnen worden beperkt door een phenylalanine en tyrosine beperkt dieet. De diagnose kan prenataal gesteld worden op basis van DNA-onderzoek, en eventueel door bepaling van succinylaceton in vruchtwater.

Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (VLCAD)

De prevalentie van VLCAD is tot op heden onbekend. Het is een erfelijke metabole aandoening, die autosomaal recessief overerft. Het enzym very-long-chain acyl CoA dehydrogenase is onvoldoende actief. Daardoor kunnen langketen vetzuren onvoldoende worden afgebroken. De klinische verschijnselen, die sterk kunnen variëren, zijn: hypoglycemie bij vasten, spierzwakte, lever, hart en hersenaandoeningen. De behandeling bestaat uit het vermijden van vasten en het geven van medium chain triglyceriden. Bij een metabole crisis is een glucose-infuus geïndiceerd. De ziekte is prenataal te diagnosticeren in een chorionvillusbiopt.

Hoofdstuk 6: Sikkelcelziekte

Sikkelcelziekte (SCZ) komt voornamelijk voor bij mensen wier voorouders uit Afrika, Azië en de Middellandsezee gebied afkomstig zijn. Het is een autosomaal recessieve aandoening. De frequentie van voorkomen van SCZ wisselt van gebied tot gebied. In Europa hangt het samen met de migratie direct of indirect (via de Caraïben en Suriname) uit Afrika en de andere gebieden. Het postnatale hemoglobine eiwit (HbA), de voornaamste component van de rode bloedcel bestaat uit 4 globineketens 2 α en 2 β ketens. Bij SCZ verschilt in de β keten het zesde aminozuur van de normale structuur ($\beta 6$ Glu \rightarrow Val = HbS). Bij de homozygote vorm bevat de rode cel uitsluitend de afwijkende vorm (HbS) bij de heterozygoten (dragere) is het defect alleen aanwezig op een van de twee beta genen waardoor de rode cel zowel HbS als de normale HbA bevat. De heterozygoten zijn meestal niet ziek en vertonen ook nooit de symptomen van de ernstige vormen. Bij de homozygoten is bij normale O₂ spanning niet veel aan de hand, bij lage O₂ spanning (bijvoorbeeld in de capillairen) echter treedt polymeervorming op van de HbS hemoglobinemoleculen. Hierdoor ontstaan rigide kristallijne staafjes. De bloedcellen nemen daardoor een rigide sikkelvorm aan. Zij hemolysen daarbij vaak en klonten snel.

De klinische verschijnselen bij sikkelcelanemie zijn: chronische en acute verstopping (infarcten) met hypoxia, progressieve weefselbeschadiging en hemolytische anemie.

Door verstopping van de kleine bloedvaten leidt in de milt tot functioneel asplenisme, wat een verhoogde gevoeligheid voor pneumococce sepsis- en peritonitis ten gevolge heeft. De kinderen dienen ook extra polyvalente pneumococcenvaccin te krijgen en vanaf de leeftijd van 6 maanden dagelijks penicilline-profylaxe. De periodieke verstopping leidt verder tot acute crises: botcrisen die zeer pijnlijk zijn, waarvoor behandeling met hyperhydratie en forse pijnstilling nodig is, en cerebrale infarcten. Ook in andere organen kunnen verstoppingen plaatsvinden. Bij levensbedreigende situaties, of blijvende schade zijn bloedtransfusies met normale rode bloedcellen geïndiceerd. Kinderen met SCZ en met een (ernstige) vorm van thalassemie worden verwezen naar de kinderhematoloog van één van de 8 academische ziekenhuizen.

Dragers van structuur- of expressiedefecten van de globinegenen, zoals HbS-heterozygoten, α^+ thalassemieheterozygoten of -homozygoten, α^0 -thalassemieheterozygoten en β -thalassemieheterozygoten, zijn doorgaans gezond en vertonen vaak normale bloedparameters, alleen herkenbaar door een microcytair bloedbeeld, zonder ijzerebrek en dus ook niet reagerend op ijzertherapie. De HbS heterozygoten hebben in het algemeen geen anemie tenzij er tevens een dragerschap van α thalassemie aanwezig is, hetgeen te verwachten is bij ongeveer 15-30% van de dragers. Hoewel op deze patronen niet officieel gescreend wordt, worden de via HPLC verkregen uitkomsten hiervan wel aan de ouders meegedeeld. De ouders worden per brief geadviseerd zich via de huisarts te laten testen op dragerschap van HbS en van andere hemoglobinopathiën die in combinatie met HbS SCZ kunnen veroorzaken. De huisarts beslist, met name indien het om een risicokoppel gaat, of de ouders worden verwezen naar een Klinisch Genetisch Centrum voor counseling. De dragers van HbD (FAD) en HbC (FAC) en HbE (FAE) worden in de laboratoria wel gezien, maar niet doorgegeven aan de RCP-vestigingen en dus ook niet aan de ouders en aan de huisarts.

β Thalassemie

Voor de vorming van de postnatale HbA zijn 2 β -ketens nodig die door 2 β -genen worden gecodeerd. In het geval van β -thalassemie major zijn de beide beta genen niet actief. En worden ook geen β -ketens aangemaakt. De patiënten krijgen enige maanden na de geboorte een zeer ernstige anemie en zijn slechts met frequente bloedtransfusies in leven te houden. Indien mogelijk worden al deze kinderen getransplanteerd. In het HPLC patroon zijn zij herkenbaar door de afwezigheid van het normale percentage HbA (circa 20%) en door vrijwel 100% foetale Hb (HbF).

In het geval van heterozygote β -thalassemie, werkt één locus niet waardoor minder β -globine wordt aangemaakt (dragere β -thalassemie). Deze kinderen hebben geen of een geringe microcytaire anemie. Deze kinderen zijn niet in het HPLC patroon te onderscheiden van een normaal patroon en deze bevinding kan dus ook niet gerapporteerd worden.

α Thalassemie

Er zijn 2 α -ketens nodig, waarvoor door 4 loci gecodeerd wordt.

Indien er 3 loci werken, spreekt men van $\alpha\alpha/\alpha$ -thalassemie. Deze kinderen hebben geen verschijnselen of hebben een lichte microcytaire anemie.

Indien er 2 loci werken, is er sprake van α -/ α -thalassemie (homozygoot) of $\alpha\alpha/--$ thalassemie (heterozygoot). Deze kinderen hebben een lichte bloedarmoede (De

kinderen die heterozygoot zijn, zijn het product van een risicopaar, dat bij een volgend kind een kind met α -/-- kan krijgen)

Indien er 3 loci niet werken is er sprake van α -/-- thalassemie (HbBarth). Deze kinderen hebben een ernstige anemie. Een groot deel van deze kinderen is bloedtransfusie afhankelijk.

Indien er 4 loci niet werken, worden er geen α -ketens gemaakt. Deze kinderen hebben intra-uterien al een ernstige anemie. Zij komen intra-uterien te overlijden aan een ernstige hydrops foetalis. Deze kinderen worden dus nooit bij de screening gevonden.

B Derde meetpunt CH 2002

In deze bijlage wordt verslag uitgebracht over het derde meetpunt bij de screening op CH. Het betreft kinderen die verwezen naar de kinderarts i.v.m. verdenking op CH en die geboren zijn in 2002. Omdat de precieze diagnose van enkele kinderen nog niet vaststaat bij de jaarlijkse rapportages is besloten om in het jaar dat de kinderen vier jaar zijn geweest een derde meetpunt in te stellen. De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten. Bij het derde meetpunt wordt, bij de behandelend kinderarts, nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CH of waarbij nog geen conclusie mogelijk was. Kinderartsen die gemeld hebben dat er geen conclusie mogelijk is, omdat de betreffende patiënt overleden is, worden niet opnieuw benaderd. Indien de subclassificatie al bekend is bij het eerste of tweede meetpunt wordt ook geen verdere navraag gedaan. De diagnoses zijn van belang omdat zij de 'gouden standaard' vormen waaraan de screeningsprocedure getoetst wordt.

Voor een uitvoerig verslag verwijzen we naar een eerdere rapportage over dit geboortecohort. In deze bijlage beperken we ons tot de subclassificatie van de patiënten met CH.

Subclassificatie (tabel 1)

Van de 342 kinderen die naar een kinderarts zijn verwezen hebben bij het derde meetpunt 61 kinderen permanente CH.

De voornaamste wijzigingen ten opzichte van het eerste en tweede meetpunt zijn:

Van de 61 kinderen die destijds geclassificeerd waren als permanente CH, bleken 2 toch geen CH te hebben; 5 bleken achteraf passagère CH te hebben

Van de 14 kinderen waarbij destijds nog geen conclusie mogelijk was, bleek 1 CH te hebben.

Tabel 1 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CH geboren in 2002

Subclassificatie	N
CH-T	
Aanlegstoornis	
Agenesie	14
Ectopie	15
Anders	0
Dyshormonogenese	
Organificatie-defekt	9
Tg-synthese-defect	3
Dejodase-defekt	0
Trapping-defekt	0
Anders	1
Subclassificatie onbekend	11
CH-C	8
TOTAAL	61