

## TNO-rapport

**KVL/P&Z/2010.105**

### Evaluatie van de neonatale hieprikscreening bij kinderen geboren in 2008

Datum	februari 2010
Auteur(s)	L. Nawijn A. Rijpstra J.M. Breuning-Boers P.H. Verkerk
Opdrachtgever	RIVM
Projectnummer	031.20138
ISBN nummer	978-90-5986-340-8
Aantal pagina's	80 (incl. bijlagen)
Aantal bijlagen	1

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.



## Inhoudsopgave

<b>Inleiding</b>	<b>5</b>
<b>Samenvatting</b>	<b>7</b>
<b>Aanbevelingen</b>	<b>11</b>
<b>1 Inleiding</b>	<b>15</b>
1.1 Organisatie	15
1.2 Leeswijzer	15
<b>2 Deelname en snelheid van afname en bepaling</b>	<b>17</b>
2.1 Deelname	17
2.2 Leeftijd bij eerste hielprik	19
<b>3 Screening op AGS</b>	<b>23</b>
3.1 Uitslagen	23
3.2 Verwijzingen	29
3.3 Tijdsduren	30
3.4 Diagnosen	31
3.5 Validiteit	33
<b>4 Screening op CH</b>	<b>35</b>
4.1 Uitslagen	35
4.2 Verwijzingen	39
4.3 Diagnosen	44
4.4 Validiteit	48
<b>5 Screening op metabole aandoeningen</b>	<b>51</b>
5.1 Uitslagen	52
5.2 Tijdsduren	58
5.3 Diagnosen	59
5.4 Validiteit	60
<b>6 Screening op sikkelcelziekte</b>	<b>63</b>
6.1 Uitslagen	63
6.2 Rapportage HbS dragerschap	65
6.3 Verwijzingen van vermoedelijk aangedane kinderen	66
6.4 Tijdsduren	66
6.5 Diagnosen	68
6.6 Validiteit	70
<b>7 Literatuur</b>	<b>72</b>
<b>Bijlagen</b>	<b>73</b>
<b>Bijlage(n)</b>	
A. Beschrijving van de aandoeningen (per hoofdstuk)	
B. Derde meetpunt CH 2003	



## Inleiding

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 hypothalamie/hypofysaire/schildklier-as
CH-T	Thyroidale CH, ook wel genoemd primaire CH. CH door stoornis in de aanleg van de schildklier of in de synthese van schildklierhormoon
Dubieuze uitslag	Een 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' of indien er minder dan 48 uur tussen bloedtransfusie en hielprik is, 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
Programmasensitiviteit	De programmasensitiviteit geeft de kans dat degene met de gezochte ziekte opgespoord wordt door het screeningsprogramma. De programmasensitiviteit is een functie van de deelname aan de verschillende fasen in het screeningsproces, de sensitiviteit van de screeningstest en de sensitiviteit van de diagnostische procedure. De programmasensitiviteit kan daarom nooit hoger zijn dan de sensitiviteit
PVW	Positief voorspellende waarde. De kans op 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. Zie ook programmasensitiviteit
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 ook 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

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de hielprikscreening in 2008. Vanaf 1-1-2007 is de screening 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.

### **Deelname**

De uitbreiding van de screening in 2007 heeft niet geleid tot een afname in de deelnamebereidheid. In 2008 heeft 99,83% 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 leeftijd van zeven dagen gescreend zou moeten zijn. De laatste jaren wordt dit streven ruimschoots gehaald. In 2008 is dit bij 98% van de kinderen gelukt (tabel 1). 2% van de kinderen is na de leeftijd van zeven dagen gescreend. De mediane leeftijd bij afname van de hielprik is in 2008 103 uur. Er zijn geen grote verschillen in de mediane leeftijd bij screening tussen zorgverleners die de hielprik afnemen (thuiszorg 107 uur en verloskundigen 98 uur).

Het traject van hielprik tot informeren van de huisarts is gesteld op zeven dagen. Het streven is dat dit traject bij minimaal 90% binnen deze tijdsduur moet zijn afgelegd. Dit is gelukt bij de screening op AGS (94%), CH (97%) en metabole aandoeningen (95%). Bij de screening op sikkelcelziekte is dit niet gelukt (65%). Dit komt waarschijnlijk omdat bij sikkelcelziekte snelle verwijzing minder belangrijk is.

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 ten minste 90% of meer van de kinderen bij de kinderarts is. In 2008 is dit gelukt bij 94% 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 85% en bij de metabole aandoeningen 89%.

AGS-patiënten zijn in 2008 vroeger behandeld dan in 2007. Vorig jaar was slechts 70% van de kinderen met AGS binnen 2 weken in behandeling, in 2008 waren alle kinderen in behandeling voor de leeftijd van twee weken. Patiënten met CH zijn in 87% van de gevallen binnen 3 weken na de geboorte onder behandeling.

Tabel 1 Percentage kinderen dat een bepaald interval heeft afgelegd bij de neonatale screening in 2008 (streefnorm is 90%)

Interval	Streefnorm	AGS	CH	Metabole aandoeningen	Sikkel- cel-ziekte	Totaal
Geboorte – afname eerste hielprik	≤7 dagen					98%
Afname hielprik – huisarts <sup>&amp;</sup>	≤7 dagen	94%	97%	95%	#	
Huisarts <sup>&amp;</sup> – diagnostisch onderzoek	≤1 dag	85%		89%		
	≤3 dagen		94%			
	≤28 dagen				46% *	
Geboorte – behandeling	≤13 dagen	100%		93%^	n.v.t.	
	≤20 dagen		87%		n.v.t.	

<sup>&</sup> Betreft de datum waarop het RCP de huisarts informeert dat een kind verwezen moet worden naar een kinderarts (in het algemeen gebeurt dit per telefoon)

# Bij de screening op sikkelcelziekte is de snelheid waarin dit traject wordt afgelegd minder relevant

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

^ betreft leeftijd bij diagnostisch onderzoek, gegevens over leeftijd bij behandeling ontbreken

### AGS

Een herhaalde eerste hielprik is afgenomen bij 0,12% van de kinderen omdat het filtreerpapierstrookje onvoldoende met bloed gevuld is of omdat de uitslag niet-classificeerbaar is vanwege een bloedtransfusie. Dit is vergelijkbaar met voorgaande jaren. Ook de percentages dubieuze en afwijkende uitslagen komen in 2008 overeen met 2007.

In 2008 zijn 33 kinderen verwezen naar een kinderarts. Bij 8 kinderen is AGS vastgesteld, waarvan 7 met de klassieke zout-verliezende vorm. Doel van de screening is het opsporen van patiënten met de klassieke zout-verliezende vorm. Voor zover bekend zijn in 2008 geen patiënten gemist bij de screening. In 2008 is de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde respectievelijk 100%; 99,99% en 21%. Dit jaar is wel een kind gemeld geboren in 2006, dat waarschijnlijk gemist is bij de screening. In voorgaande jaren zijn nu in totaal drie kinderen met AGS gemeld die niet uit de screening kwamen. Geen van deze drie heeft de klassieke zout-verliezende vorm te hebben, zodat geconcludeerd kan worden dat er tot op heden geen patiënten zijn met een fout-negatieve uitslag.

### CH

Het percentage “dubieuze” uitslagen (0,38%) is in 2008 vergelijkbaar met de afgelopen jaren. In de periode 2000 t/m 2007 varieerde dit percentage van 0,19 tot 0,42%. Ook het percentage “afwijkende” uitslagen is in 2008 vergelijkbaar met voorgaande jaren (0,10%). De trend in 2007, waarin bijzonder lage percentages dubieuze en afwijkende uitslagen zijn gevonden heeft zich niet doorgezet. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes (inclusief de strookjes die niet-classificeerbaar zijn vanwege een bloedtransfusie) is in 2008 0,26%. Dit is vergelijkbaar met 2007, maar lager in vergelijking met voorgaande jaren.

In 2008 zijn 313 kinderen verwezen naar een kinderarts. Hiervan hebben 90 CH, 5 passagère CH en bij 176 zijn geen afwijkingen vastgesteld. Verder zijn er nog 34 waarbij nog geen conclusie mogelijk is en van 8 is de uitslag van het diagnostisch onderzoek (nog) niet bekend. Het percentage verwezen kinderen (0,17%) is vergelijkbaar met de voorgaande jaren, tussen 2000 en 2007 varieerde dit percentage van 0,12 tot 0,20%. Van de 90 kinderen met CH hebben 76 kinderen thyroïdale (primaire) CH en 14 kinderen centrale (secundaire/tertiaire) CH. Bij 36 van de 90 patiënten is de subclassificatie nog onduidelijk. Uitgaande van alle patiënten is 87%



voor de streefdatum van 21 dagen behandeld. Voor zover bekend zijn twee kinderen met CH gemist bij de screening.

De sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde zijn in 2008 respectievelijk 98%; 99,88% en 29%.

Omdat de diagnose van sommige kinderen nog niet vaststaat bij de jaarlijkse rapportage is besloten in het jaar dat de kinderen tenminste vier jaar zijn nogmaals hiernaar te informeren. In dit rapport wordt naast de kinderen geboren in 2008 ook verslag uitgebracht over de kinderen geboren in 2003 (zie de bijlagen). Ten opzichte van het verslag over de kinderen geboren in 2003 dat eerder is uitgebracht zijn de voornaamste wijzigingen als volgt: van de 83 kinderen die destijds geïdentificeerd waren als permanente CH, bleek één toch geen CH te hebben en zes bleken achteraf passagère CH te hebben. Van de 17 kinderen waarbij destijds nog geen conclusie mogelijk was, bleken drie CH te hebben.

### **Metabole aandoeningen**

In Nederland wordt op 14 metabole aandoeningen gescreend. Op PKU wordt al vanaf 1974 gescreend en op de overige 13 metabole aandoeningen vanaf 2007. In 2008 is de screening op tyrosinemie type I hervat met de merker succinylaceton. Deze screening was vanaf 1-3-2007 opgeschort in verband met de lage validiteit van de merker tyr.

Het percentage onvoldoende met bloed gevulde hieprikkartjes varieert afhankelijk van de gescreende aandoening tussen 0,20% en 0,29%. Dit is gunstig gezien de ervaringen in voorgaande jaren bij de screening op PKU. Het percentage afwijkende uitslagen varieerde tussen 0% (TFP/LCHAD) en 0,046% (BIO).

Bij controle van de gegevens is één kind gevonden met een afwijkende 3-MHM-uitslag dat niet verwezen is. Het laboratorium heeft destijds aan de medisch adviseur meegedeeld dat bij dit kind drie bepalingen uit hetzelfde monster zijn afgenomen, waarvan slechts één een afwijkende uitslag liet zien. De beide andere uitslagen waren weliswaar hoog, maar niet afwijkend. De afwijkende uitslag zou buiten beschouwing kunnen worden gelaten. Toch is de afwijkende uitslag wel in Praeventis vastgelegd. Inmiddels is door het RIVM uitgezocht hoe dit is gebeurd en is actie ondernomen om te voorkomen dat dit in de toekomst nog eens voorkomt.

Het screeningsprogramma op metabole aandoeningen bestaat uit 14 afzonderlijke screeningen. Voor ieder van deze screeningen is het van belang de testkarakteristieken sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde (PVW) na te gaan (zie hiervoor tabel 5.6). Beschouwt men de 14 screeningen op metabole aandoeningen gemakshalve als een screening op één aandoening ("metabole ziekte") dan is de sensitiviteit 99%, de specificiteit 99,91% en de positief voorspellende waarde (PVW) 38%. Als gevolg van een aantal maatregelen is de PVW hoger dan het geval was in 2007. Toen was de PVW 15%.

Voor zover bekend zijn er in 2008 twee kinderen gemist bij de screening op metabole ziekten. Eén kind heeft de diagnose TFP/LCHAD en één kind heeft de diagnose tyrosinemie type I. Van het kind met tyrosinemie type I heeft het RCP nooit een uitslag ontvangen van het laboratorium. Volgens de ouders is hun kind wel gescreend. De ouders kunnen dit ook aantonen omdat ze de envelop van het hieprikkartje bewaard hebben. Er moet daarom iets misgegaan zijn in het traject van screener tot en met RCP. Nader onderzoek is ingesteld door het RIVM.

Opvallend is het relatief hoge aantal patiënten (34) dat gevonden is bij de screening op biotinidase-deficiëntie (BIO) ten opzichte van het verwachte aantal (2). Hierbij dient aangetekend te worden dat de diagnose BIO lastig te stellen is en dat de huidige

opgaven van het aantal terecht-positieve uitslagen nog onbetrouwbaar is. Pas wanneer van alle patiënten DNA-analyse heeft plaatsgevonden kan pas een definitieve uitspraak gedaan worden.

Voor de meeste aandoeningen geldt dat de testkarakteristieken er gunstig uitzien. Uitzonderingen zijn de screeningen op GA-I en HCY. Bij GA-I is de positief voorspellende waarde tamelijk laag. Dit is veroorzaakt door een analytisch probleem. Om onterechte verwijzingen te voorkomen wordt nu door het screeningslaboratorium bij kinderen met een verhoogde waarde de bepaling eerst herhaald. Nader onderzoek naar dit analytische probleem is ingesteld door het RIVM. Voor HCY geldt dat zowel in 2008 als in 2007 geen patiënten gevonden zijn, terwijl de verwachting is dat er één tot twee patiënten per jaar zouden worden opgespoord. Ook op grond van theoretische overwegingen is er twijfel of de merker die bij de screening gebruikt wordt wel geschikt is. Nader onderzoek naar deze merker loopt inmiddels.

### **Sikkelcelziekte**

In 2008 zijn 86 (0,46%) kinderen verwezen in verband met een afwijkende uitslag. Dit is hoger dan in 2007 (0,35%) het geval was. Volgens de richtlijnen dienen kinderen verwezen te worden naar een kinderarts-hematoloog. Dit is in 2008 gebeurd bij 91% van de verwezen kinderen, de overige kinderen zijn naar een kinderarts verwezen die geen hematoloog is. In 2007 is 85% naar een kinderarts-hematoloog verwezen.

Bij 30 kinderen is de waarschijnlijkheidsdiagnose sikkelcelziekte gesteld (prevalentie 1:6.200). Dit is lager dan in 2007 (1:4.400) het geval was. De kinderen met sikkelcelziekte zijn vooral afkomstig uit Amsterdam, Rotterdam en Flevoland. Zover bekend is geen patiënt met sikkelcelziekte geboren in 2008 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 volgens de Gezondheidsraad nog niet bewezen is dat vroege diagnostiek gezondheidsschade kan voorkomen. Het opsporen van deze groep patiënten behoort daarom niet tot het oorspronkelijke doel van de screening. Bij de screening op sikkelcelziekte zijn in 2008 twee kinderen opgespoord waarbij de waarschijnlijkheidsdiagnose  $\beta$ -thalassemie major of intermedia is. Voor zover bekend is één patiënt met  $\beta$ -thalassemie gemist bij de screening. Er zijn 51 kinderen verwezen op verdenking van alfa-thalassemie (HPLC-patroon FAB). Van deze 51 kinderen is bij 36 de waarschijnlijkheidsdiagnose  $\alpha$ -thalassemie gesteld. Geen van deze 36 kinderen heeft echter de ernstige vorm met drie deleties die baat heeft bij screening. Een deel van deze 51 verwijzingen is het gevolg geweest van een analytisch probleem dat inmiddels is opgelost.

Er zijn 849 (prevalentie 4,6%) kinderen gerapporteerd aan de huisarts in verband met een vermoedelijk dragerschap van HbS. Dit komt overeen met 2007. De vermoedelijke dragers van sikkelcelziekte vanwege HbS bevinden zich vooral in Amsterdam (prevalentie 13%), Rotterdam (13%) en Flevoland (10%). De laagste prevalenties komen voor in Friesland (2%), Drenthe (2%) en Gelderland (2%).

Bij het berekenen van de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde is uitgegaan van de groep die verwezen is op grond van een HPLC-patroon passend bij sikkelcelziekte. Zover bekend is in 2008 de sensitiviteit van de methode 100%. De specificiteit is vrijwel 100% en de positief voorspellende waarde is 97%. Geconcludeerd kan worden dat de screening op sikkelcelziekte een hoog onderscheidend vermogen heeft.

## Aanbevelingen

### Registratie

- Praeventis bevat per jaar ongeveer 900 tot 1000 “records” van kinderen met een groot aantal ontbrekende gegevens, waaronder de hielprikuitslagen. Inmiddels wordt nagegaan welke kinderen het betreft en wordt de registratie van deze groep verbeterd.
- Bij de screening is tijdige verwijzing en behandeling van groot belang. Door naast de datum ook de tijd vast te leggen kan het screeningsproces beter bewaakt worden. Nu gebeurt dit al bij de geboortedatum en de datum van afname van de hielprik. Bij de bouw van de landelijke database neonatale hielprikscreening (LDHS) en bij de “update” van Neonat (het systeem waarmee de laboratoria werken) alsmede Praeventis (het systeem waarmee de RCP’s werken) is het wenselijk dat de tijd ook vastgelegd kan worden bij de datum van bepaling van het monster in het laboratorium, de melding van een afwijkende uitslag door het laboratorium aan het RCP, de telefonische melding van een afwijkende uitslag door het RCP aan de huisarts en de aankomst van een kind bij de kinderarts (het eerste behandelcontact).
- Het komt relatief vaak voor dat de kinderarts pas na geruime tijd een definitieve diagnose kan stellen bij kinderen die verwezen worden uit de screening. Zo is bij de screening op CH bij sommige kinderen pas op de leeftijd van vier jaar duidelijk wat de diagnose is. Bij de bouw van de LDHS dient daarom een rappelfunctie ingebouwd te worden voor deze groep van patiënten.
- In 2008 is een kind met tyrosinemie type I gemist bij de screening, omdat het RCP nooit een uitslag heeft ontvangen van het laboratorium. Volgens de ouders is hun kind wel gescreend. De ouders kunnen dit ook aantonen omdat ze de envelop van het hielpriksetje bewaard hebben. Er moet daarom iets misgegaan zijn in het traject van screener tot en met RCP. Verder moet er iets mis gegaan zijn bij het rappelleren. Immers indien het RCP binnen een bepaalde tijd geen uitslagen ontvangt dient de hielprik alsnog uitgevoerd te worden ook indien de ouders kunnen aantonen dat eerder al wel een hielprik is uitgevoerd. Afname van de hielprik garandeert immers niet dat het bloed ook is aangekomen op het laboratorium en aldaar onderzocht is. De procedure na het niet ontvangen van een uitslag nadat een hielprik is uitgevoerd, dient te worden verbeterd. Hier wordt door het RIVM inmiddels aan gewerkt.
- Bij controle van de gegevens door TNO is vastgesteld dat een patiënt met een afwijkende 3-MHM uitslag niet verwezen is. Bij dit kind is mogelijk sprake geweest van miscommunicatie tussen de medisch adviseur en het laboratorium. Het laboratorium heeft bij dit kind 3 hoge uitslagen bepaald. Echter, slechts één van deze uitslagen was afwijkend. Uit onderzoek bij het RIVM blijkt dat dit kind ten onrechte niet is verwezen. Inmiddels wordt door het RIVM actie ondernomen om het doorgeven van de laboratoriumuitslagen en de verwijspprocedure bij een onduidelijke uitslag te verbeteren.
- Nu worden uitslagen van alle kinderen waarbij (niet bekend is of er) een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden in Praeventis geregistreerd als “onbekend” of als “niet-classificeerbaar”. Indien het kinderen betreft met “negatieve” (normale) uitslagen is dit terecht. Deze procedure is namelijk bedoeld om fout-negatieve uitslagen te voorkomen. Indien het “dubieuze” of “afwijkende” uitslagen betreft is dit niet terecht. Om misverstanden en zelfs mogelijke vertraging te voorkomen adviseren we bij kinderen waarbij (niet bekend is of er) een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden en waarbij afwijkende of dubieuze uitslagen zijn vastgesteld deze uitslagen ook meteen als dubieus of afwijkend in Praeventis te registreren. Er wordt gehandeld zoals hoort bij een dubieuze of afwijkende uitslag.

**Uitvoering screening**

- Het is belangrijk dat de hiehprik 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 maar bij voorkeur zo snel mogelijk. 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 te onderzoeken of de aanlevering van geboortemelding verbeterd kan worden.
- Geef spiegelinformatie met betrekking tot de leeftijd bij afname van de hiehprik en het aantal onvoldoende met bloed gevulde setjes op niveau van de screener en de organisatie.
- Licht de gehele screeningsketen nog eens door. Mogelijk kan bij bepaalde deeltrajecten nog winst geboekt kan worden.

**Verwijzing, diagnostiek en behandeling**

- Ook alle overleden kinderen met een afwijkende screeningsuitslag dienen gemeld te worden bij de huisarts zodat deze zorg kan dragen voor voorlichting en genetische counseling aan de ouders.
- Nagegaan dient te worden of het TSH-afkappunt bij de screening op CH nog verder verlaagd kan worden zodat meer kinderen met CH opgespoord kunnen worden.
- Nagegaan dient te worden of de T4/TBG-aanpak zo aangepast kan worden bij de screening op CH dat de validiteit toeneemt en zo mogelijk ook de leeftijd bij behandeling afneemt.
- Voor alle aandoeningen in de hiehprikscreening 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 wordt hiervoor het 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.
- Carnitine deficiëntie behoort niet tot het screeningsprogramma. Toch wordt in elk monster dat wordt afgenomen in het kader van de neonatale hiehprikscreening 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 van de criteria die Wilson en Jungner aan een screeningsprogramma stellen is dat er een algemeen aanvaarde strategie moet zijn ten aanzien van de vraag wie men als patiënt zal behandelen. In de praktijk gaat dit criterium in veel screeningsprogramma's niet helemaal op. Zo wordt er bij vrijwel alle screeningsprogramma's wel een relatief kleine groep kinderen opgespoord die op het grensgebied van normaal en afwijkend zitten. Bij de screening op biotinidase-deficiëntie is deze "borderline"-groep echter vrij groot. Zo verwachtte de Gezondheidsraad dat er jaarlijks ongeveer 2 kinderen met biotinidase-deficiëntie zouden worden gevonden. In 2008 zijn 34 kinderen als patiënt geregistreerd. Dit verschil wordt veroorzaakt doordat bij de screening een vrij groot aantal kinderen wordt gevonden met slechts licht afwijkende enzymafwijkingen. Het is nu voor een aantal kinderen onduidelijk welke wel en welke niet behandeld moeten worden. Hiernaar is nader onderzoek gewenst.

**Ketenzorg**

- Enige jaren geleden zijn streefcijfers ontwikkeld voor tijdsduren tussen uitvoering van de hiehprik, verwijzing, start diagnostisch onderzoek en start behandeling. Deze streefcijfers zijn ook opgenomen in de in het programma ontwikkelde indicatorenset. Het verdient aanbeveling om deze streefcijfers te beoordelen en opnieuw vast te stellen voor toekomstige monitoring en evaluatie.



# 1 Inleiding

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CH), enkele metabole aandoeningen waaronder fenyketonurie (PKU) en sikkelcelziekte (SCZ) over alle in 2008 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 High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) bij de screening van sikkelcelanemie. 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 hielprikscreening is in handen van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM. Het CvB heeft een Programmacommissie Neonatale Hielprikscreening (PNHS) ingesteld die het CvB adviseert. 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 als referentielaboratorium 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 van het proces, 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 hielprik. 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 de prevalentie van de verschillende aandoeningen wordt 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, programmasensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde. Bij het vaststellen van de sensitiviteit dient onderscheid gemaakt te worden tussen testsensitiviteit (in vervolg sensitiviteit genoemd) en programmasensitiviteit. In de lijst "Afkortingen en begrippen" voor in het rapport worden deze en andere begrippen gedefinieerd.

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 hielprik, medewerkers en medisch adviseurs van RCP-vestigingen, medewerkers van screeningslaboratoria, verloskundig hulpverleners, huisartsen, kinderartsen alsmede de leden van de adviescommissie neonatale hielprikscreening (ANHS)-AGS, ANHS-CH, ANHS-MZ, ANHS-SIKK en de programmacommissie neonatale hielprikscreening (PNHS).



## 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 deelname percentage maakt het echter vrijwel niet uit van welk bestand wordt uitgegaan. In dit hoofdstuk hebben we ons gebaseerd op het AGS-bestand.

In 2008 bedroeg het aantal pasgeborenen 186.110. Dit is weer een stijging na dalingen sinds 2000. In 2008 werd bij 185.743 pasgeborenen een hielprik afgenomen. Wanneer kinderen die voor de screening overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten, werd 99,83% onderzocht. De niet-deelname van 0,17% in 2008 is vergelijkbaar met voorgaande jaren (figuur 2.1).

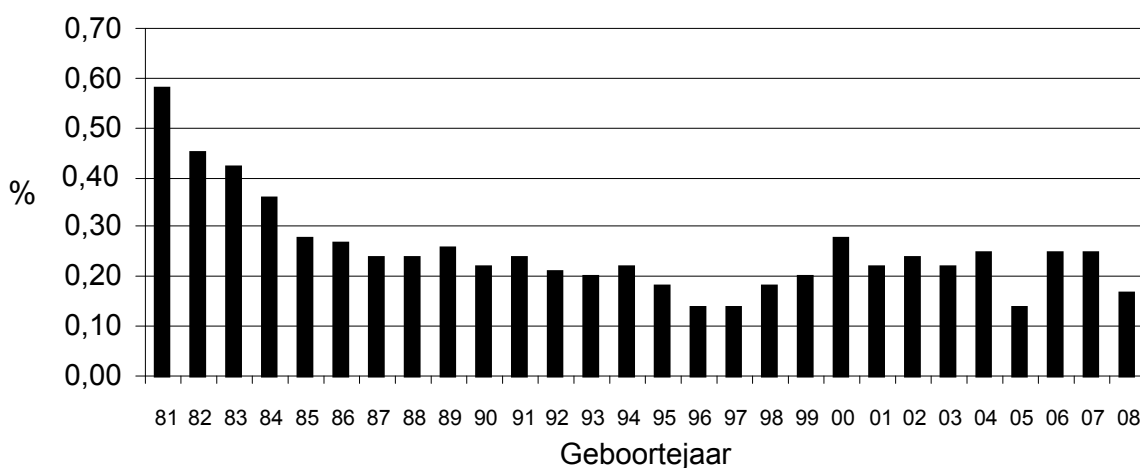
De redenen van niet deelname worden hieronder weergegeven in vergelijking met voorgaande jaren (tabel 2.1). Van 130 kinderen is bekend dat ze geen hielprik hebben gehad omdat de ouders weigerden of omdat er sprake was van een ander bezwaar om de hielprik af te nemen. Dit is 0,07% van het totale aantal pasgeborenen. Dit is hetzelfde percentage als in 2007.

Bij 6 kinderen wordt opgegeven dat geen hielprik verricht is, omdat de ouders vertrokken bleken te zijn. Dit aantal wordt elk jaar minder. In 2008 werd het onderzoek bij 0,10% van de pasgeborenen in het buitenland uitgevoerd (verder bevat deze categorie nog een klein aantal kinderen waarvan niet bekend is waarom ze niet gescreend zijn). Pas vanaf 2007 wordt bijgehouden hoeveel kinderen overleden zijn voordat de hielprik kon worden afgenomen. Het betreft 50 kinderen in 2008.

Tabel 2.1 De redenen van niet-deelname<sup>^</sup> aan de screening in 2000 tot en met 2008

Redenen	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
	%	%	%	%	%	%	%	%	N	%
Bezwaar	0,06	0,05	0,06	0,05	0,08	0,04	0,07	0,07	130	0,07
Vertrokken	0,06	0,05	0,05	0,04	0,05	0,04	0,00	0,01	6	0,00
Onderzoek elders	0,16	0,12	0,13	0,13	0,12	0,06	0,18	0,17	181	0,10
Totaal	0,28	0,22	0,24	0,22	0,25	0,14	0,25	0,25	317	0,17

<sup>^</sup> na exclusie van de kinderen die voor screening overleden zijn



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

Tabel 2.2 toont de deelname naar regio in 2008. In Zeeland zijn relatief veel niet-gescreenden, namelijk 1,38%. In Groningen, Friesland en Drenthe is het percentage niet-gescreenden het laagst, namelijk respectievelijk 0,02%, 0% en 0,02%.

Tabel 2.2 Deelname<sup>^</sup> aan de neonatale screening naar regio bij kinderen geboren in 2008

Regio	Geborenen <sup>^</sup>	Gescreend	Niet gescreend	
	N	N	N	%
Groningen	5924	5923	1	0,0
Friesland	7046	7046	0	0,0
Drenthe	4959	4958	1	0,0
Overijssel	13446	13429	17	0,1
Flevoland	5149	5143	6	0,1
Gelderland	21748	21713	35	0,2
Utrecht	15812	15795	17	0,1
Noord-Holland (excl. A'dam)	20412	20397	15	0,1
Amsterdam	10674	10644	30	0,3
Zuid-Holland (excl. R'dam)	34320	34258	62	0,2
Rotterdam	7080	7073	7	0,1
Zeeland	3917	3863	54	1,4
Noord-Brabant	26094	26054	40	0,2
Limburg	9479	9447	32	0,3
Nederland	186060	185743	317	0,17

<sup>^</sup> exclusief alle overleden kinderen

Het geboorteland van de meeste kinderen is uiteraard Nederland (tabel 3). Op rang 2 en 3 staan België en Duitsland (respectievelijk 359 en 143 kinderen). Veel van de kinderen waarvan het geboorteland niet Nederland is, zijn elders gescreend. Zo zijn van de 359 kinderen die in België geboren zijn 71 (20%) elders onderzocht. Voor de in Duitsland geboren kinderen is dit percentage 25%. Van de kinderen die in Nederland geboren zijn is van slechts 15 (0%) vermeld dat ze niet hebben deelgenomen aan de screening.

Tabel 2.3 Deelname naar geboorteland in 2008, exclusief de overleden kinderen

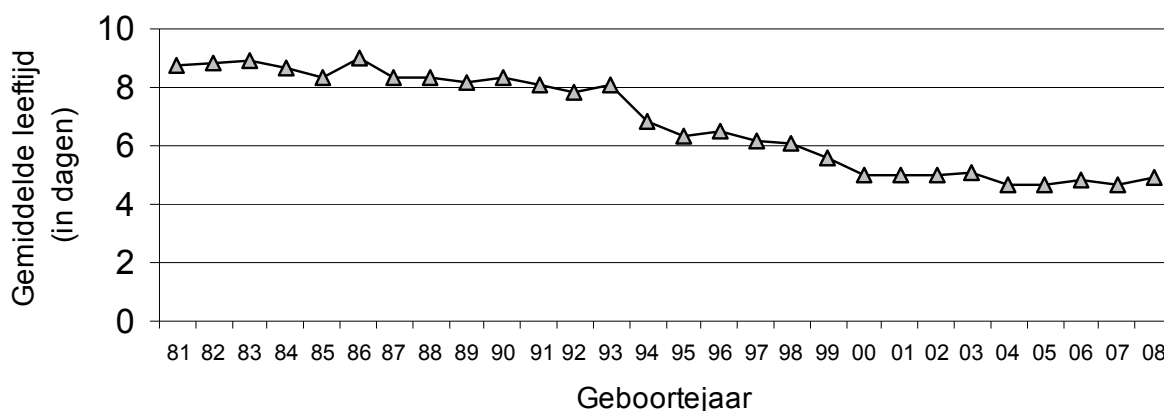
geboorteland	wel deelname	geen deelname (ivm bezwaar <sup>#</sup> en vertrokken)	geen deelname (ivm onderzoek elders)	totaal
	N	N	N (%)	N
België	284	4	71 (20%)	359
Nederland	183.431	108	15 (0%)	183.554
Duitsland	104	3	36 (25%)	143
Overig	502	20	58 (10%)	580
Onbekend	1422	1	1 (0%)	1424
Totaal	185.743	136	181 (0%)	186.060

<sup>#</sup> en reden niet-deelname onbekend

## 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 2008 werd de hielprik gemiddeld 117 uur (4,9 dagen) na de geboorte afgenomen. Dit komt overeen met voorgaande jaren (figuur 2.2). In de periode 1981 tot en met 1993 schommelde de gemiddelde leeftijd bij de hielprik tussen 8 en 9 dagen. Vanaf 1993 is de gemiddelde leeftijd geleidelijk lager geworden. In 2008 werd 2,3% na de 7<sup>e</sup> levensdag gescreend. In 2007 was dit 1,6% en in 2006 was dit 2,1%.



Figuur 2.2 Gemiddelde leeftijd bij eerste hielprik van 1981 tot en met 2008

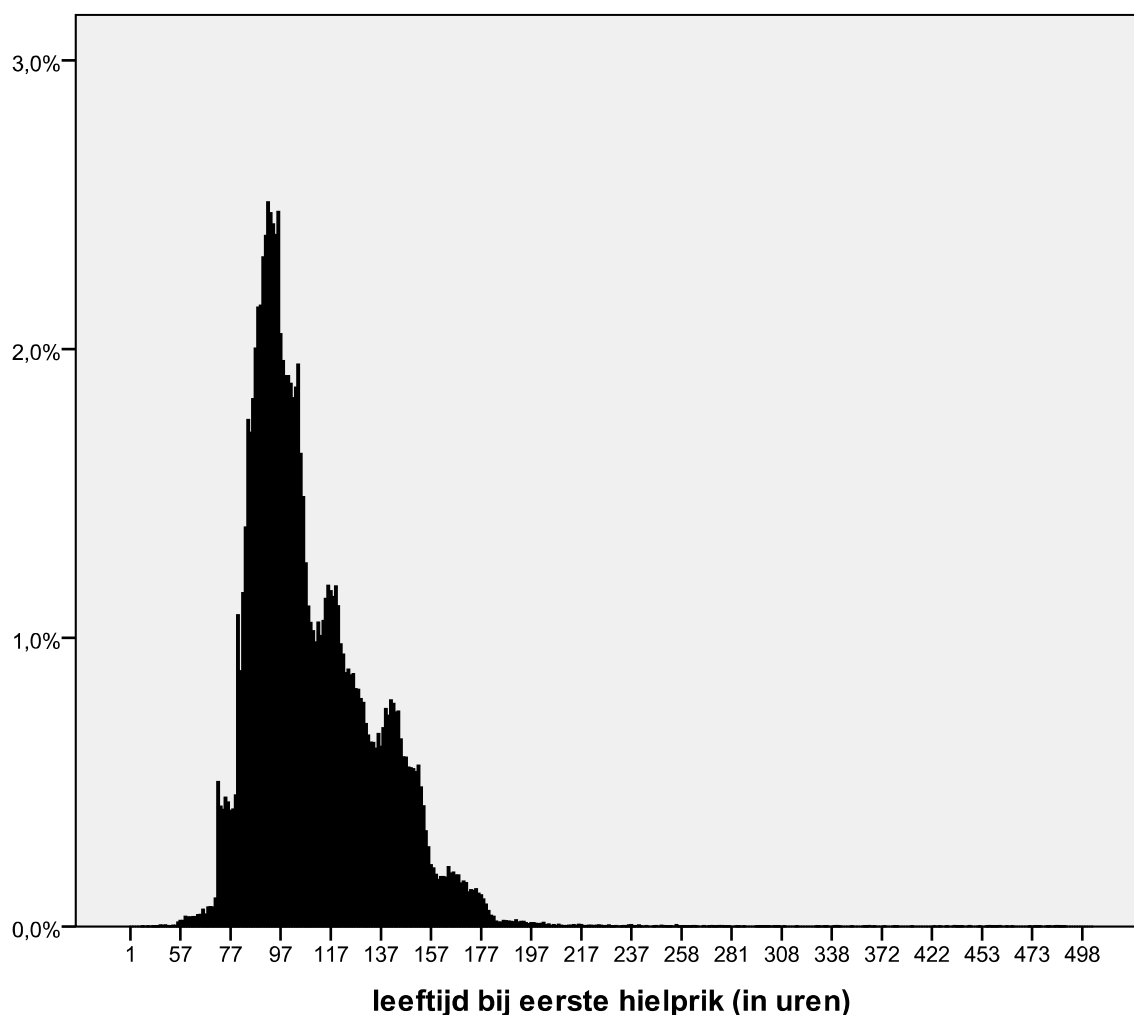
De hielprik wordt onder verantwoordelijkheid van de Jeugdgezondheidszorg uitgevoerd door een medewerker van een thuiszorgorganisatie, kraamcentrum, ziekenhuis of GGD, verloskundige of huisarts. Van 13.469 gescreenden is de afnamedatum of tijd onbekend. Indien de tijd bij afname als 00.00h is vermeld in het bestand zijn we ervan uitgegaan dat deze onbekend is. Er is een verschil in leeftijd waarop zorgverleners de eerste hielprik afnemen (tabel 2.3). Bij ziekenhuizen is de P50 het laagst (91 uur) en bij de GGD-medewerkers het hoogst (129 uur). Nadere analyse laat zien dat het de GGD Amsterdam betreft waar laat gescreend wordt. Ook op regionaal niveau zijn er verschillen; in de regio Noord-Oost is de P50 het laagst (97 uur) en in de regio Noord-West het hoogst (119 uur) (tabel 2.4). Een indeling in provincie en de twee grote steden laat zien dat alle regio's minder dan 5% laat gescreende kinderen hebben, met uitzondering van Amsterdam (10,5%). Figuur 2.3 geeft de verdeling van de leeftijd in uren.

Tabel 2.3 Leeftijd bij eerste hielprik in dagen (d) en in uren (u) naar screener bij kinderen geboren in 2008

Screener	P50 d / u	P75 d / u	≤ 168 uur		> 168 uur	
			n	(%)	n	(%)
GGD	5 / 129	6 / 151	8268	(89,2)	1005	(10,8)
Huisarts	4 / 115	5 / 129	228	(97,0)	7	(3,0)
Thuiszorg	4 / 107	5 / 131	107285	(97,7)	2575	(2,3)
Verloskundige	4 / 98	4 / 113	32218	(98,7)	435	(1,3)
Ziekenhuis	3 / 91	4 / 101	19995	(98,7)	254	(1,3)
Onbekend	-	-	3	(75,0)	1	(25,0)
Totaal	4 / 103	5 / 125	167997	(97,5)	4277	(2,5)

Tabel 2.4 Leeftijd bij eerste hielprik in dagen (d) en in uren (u) naar regio bij kinderen geboren in 2008

Regio-indeling van de screenings- laboratoria	P50 d / u	P75 d / u	≤ 168 uur		> 168 uur	
			n	(%)	n	(%)
Noord-Oost	4 / 97	5 / 112	28891	(99,1)	251	(0,9)
Midden	5 / 108	6 / 129	34594	(97,6)	861	(2,4)
Noord-West	5 / 119	6 / 143	31788	(93,8)	2084	(6,2)
Zuid-West	4 / 100	5 / 117	41147	(98,4)	684	(1,6)
Zuid-Oost	4 / 101	5 / 120	31577	(98,8)	397	(1,2)
Nederland	4 / 103	5 / 125	167997	(97,5)	4277	(2,5)



Figuur 2.3 Leeftijd in uren bij eerste hielprik bij kinderen geboren in 2008



### 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 2008. 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 $\alpha$ -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 medewerkers van de afdeling Jeugd van TNO in Leiden. De trends in dit rapport zijn daarom allemaal beschreven vanaf 2002

Tabel 3.1 Afkapgrenzen van 1-1-1998 tot 1-1-2002

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

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. Op 1-7-2008 zijn de afkapwaarden van de interpretatie van de AGS uitslag veranderd in verband met de overgang op een nieuw antiserum in de voor de screening gebruikte kit. In de tabellen 3.2a en 3.2b wordt de interpretatie van de uitslag van de eerste hielprik gegeven geldend t/m 30-6-2008. In de tabellen 3.2c en 3.2d staan de nieuwe afkapwaarden bij de eerste hielprik, geldend vanaf 1-7-2008. De interpretatie van de uitslag van de hielprik is gebaseerd op zwangerschapsduur, en indien onbekend, op geboortegewicht.

Tabel 3.2a Interpretatie van de AGS-uitslag bij de eerste hielprik, geldend tot en met 30-6-2008

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, geldend tot en met 30-6-2008

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

Tabel 3.2c Interpretatie van de AGS-uitslag bij de eerste hielprik, geldend vanaf 1-7-2008

Zwangerschapsduur (weken)	17OHP (nmol/l bloed)				
	0-24	25-54	55-104	105-199	≥ 200
≤ 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 3.2d Interpretatie van de AGS-uitslag bij de eerste hielprik indien de zwangerschapsduur onbekend is, geldend vanaf 1-7-2008

Geboortegewicht (gram)	17OHP (nmol/l bloed)				
	0-24	25-54	55-104	105-199	≥ 200
≤ 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

Tabel 3.2.e Actie bij de AGS-uitslag bij de eerste hielprik

Uitslag 1 <sup>e</sup> hielprik	Actie
Afwijkend	Verwijzing zo spoedig mogelijk
Dubieus	Aanvraag tweede hielprik. Dag van afname wordt als volgt bepaald: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zwangerschapsduur &gt; 33+0 weken: tweede hielprik op dag 7-9 na eerste hielprik.</li> <li>- Zwangerschapsduur ≤ 33+0 weken: tweede hielprik op dag 14-16 na eerste hielprik.</li> <li>- Indien gebruik van glucocorticoïden dan hielprik pas op dag 7-9 na stoppen van glucocorticoïden.</li> </ul>
Negatief	Geen

Bij een afwijkende eerste hielprikuitslag dient dezelfde dag verwijzing naar een kinderendocrinologisch centrum plaats 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.

Het gebruik van glucocorticoïden (bijv. (hydro)cortison, predniso(lo)n, dexamethason) zorgt ervoor dat de 17OHP-concentratie in het bloed verlaagd wordt. Dit kan dus resulteren in een fout-negatieve screeningsuitslag voor AGS. De kinderarts dient hierop bedacht te zijn. Kortdurend antenataal gebruik van glucocorticoïden door moeder ten behoeve van longrijping bij het kind heeft geen effect op de screeningsuitslag voor AGS.

Indien afname van een tweede hielprik voor AGS nodig is bij een kind dat reeds is opgenomen in een ziekenhuis, dan wordt de behandelend kinderarts expliciet gevraagd rekening te houden met glucocorticoïdgebruik: als het kind glucocorticoïdmedicatie heeft, dan wordt de tweede hielprik pas afgenomen 7-9 dagen na stoppen van deze medicatie, om invloed van glucocorticoïden op de uitslag te vermijden.

Ook voor de tweede hielprik zijn de afkapwaarden aangepast in 1-7-2008. De tabellen 3.3a en 3.3b geven de interpretatie van de AGS-uitslag bij de tweede hielprik, geldend t/m 30-6-2008. In de tabellen 3.3c en 3.3d staan de nieuwe afkapwaarden bij de tweede hielprik, geldend vanaf 1-7-2008. 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, geldend tot en met 30-6-2008

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, geldend tot en met 30-6-2008

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

Tabel 3.3c Interpretatie van de AGS-uitslag bij de tweede hielprik, geldend vanaf 1-7-2008

Zwangerschapsduur (weken)	17OHP (nmol/l bloed)			
	0-24	25-54	55-104	≥105
≤ 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 3.3d Interpretatie van de AGS-uitslag en actie bij de tweede hielprik indien de zwangerschapsduur onbekend is, geldend vanaf 1-7-2008

Geboortegewicht (gram)	17OHP (nmol/l bloed)			
	0-24	25-54	55-104	≥105
≤ 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

Tabel 3.3.e Actie bij de AGS-uitslag bij de tweede hielprik

Uitslag 2 <sup>e</sup> hielprik	Actie
Afwijkend	Verwijzing zo spoedig mogelijk
Negatief	Bericht aan ouders

### Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 3.4 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik. Het promillage dubieuze uitslagen is in 2008 vergelijkbaar met dat in 2007 (tabel 3.4; figuur 3.1). Het was lager in 2002 – 2004, vanwege het gebruik van een andere kit voor 17OHP-bepaling. De nieuwe kit bleek in eerste instantie systematisch hoger te meten, wat het hoge promillage in 2005 en 2006 verklaart. Halverwege 2006 is een correctiefactor ingevoerd zodat de uitslagen van de nieuwe kit vanaf die datum weer overeenkomen met het niveau van de oude kit. De promillages dubieuze uitslagen liggen in 2007 en 2008 echter nog steeds wat hoger dan voor de invoering van de nieuwe kit.

Het percentage afwijkende uitslagen bij de eerste hielprik is in 2008 0,10%. Dit is vergelijkbaar met 2007. Alleen in 2007 en 2004 werden een nog lager percentage gevonden. Het aantal van 18 afwijkende uitslagen kan overigens een onderschatting zijn. Bij de vergelijking van de gegevens van de laboratoria en die uit Praeventis uit 2007 bleek dat drie kinderen met een afwijkende AGS-uitslag als onbekend geboekt waren in Praeventis. Dat kwam omdat de RCP nog geen duidelijkheid had of er bij deze kinderen een bloedtransfusie was uitgevoerd. Conform de richtlijnen zijn deze kinderen wel meteen verwezen en is er niet een 2e hielprik aangevraagd. Om misverstanden en zelfs mogelijke vertraging te voorkomen adviseren we de volgende aanpak. Indien van een kind niet bekend is of er een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden of de datum/tijd van de bloedtransfusie is niet bekend en indien dit kind 1 of meer afwijkende of dubieuze uitslagen heeft dan worden de dubieuze of afwijkende uitslagen ook meteen als dubieus of afwijkend in Praeventis geregistreerd. Er wordt gehandeld zoals hoort bij een dubieuze of afwijkende uitslag. Negatieve uitslagen worden geregistreerd als "Onbekend" of als "Niet-classificeerbaar" en er wordt navraag gedaan hoe het zit met een eventuele bloedtransfusie.

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 in 2008 1,23% (tabel 3.4 en fig.3.1). Dit is vergelijkbaar met voorgaande jaren.

Bij sommige kinderen dient de hielprik herhaalt te worden omdat ze te vroeg geprikt zijn. Dit percentage 'te vroeg geprikte kinderen' was in 2008 laag in vergelijking met 2005-2006 en vergelijkbaar met 2007. 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'.

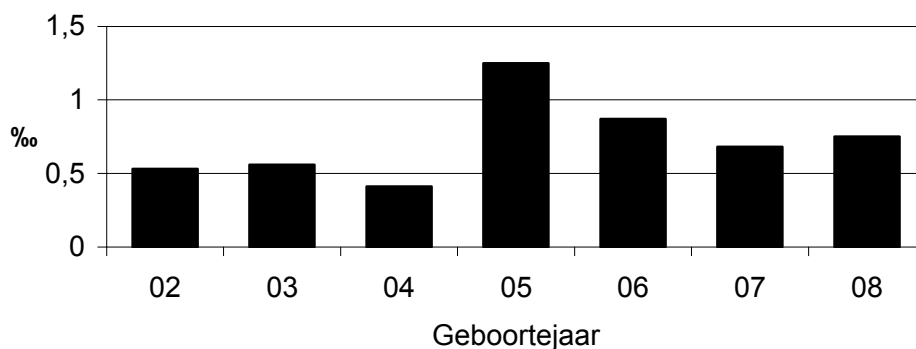
Tabel 3.4 Uitslagen en verwijzingen naar de kinderarts bij de AGS-screening in 2002 tot en met 2008

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	N
	%o	%o	%o	%o	%o	%o	%o	
Uitslag na 1e hielprik:								
- Negatief	997,26	997,77	997,83	995,75	991,06	992,22	989,18	183.733
- Dubieus	0,53	0,56	0,41	1,25	0,87	0,68	0,75	140
- Afwijkend	0,18	0,17	0,05	0,20	0,16	0,08	0,10	18
- Onvoldoende vulling <sup>^</sup>	1,68	1,09	1,23	1,04	0,99	1,47	1,23	228
- Te vroeg geprikt	0,36	0,40	0,48	1,73	3,15	0,09	0,13	24
- "Missing" <sup>#</sup>					4,07	4,69	4,90	910
- Onbekend <sup>@</sup>						0,77	3,71	690
Verwijzingen naar kinderarts (na 1 of meer hielprikken)	0,20	0,20	0,11	0,42	0,31	0,20	0,18	33
Gescreend	210.837	200.635	194.772	186.168	184.568	182.303		185.743

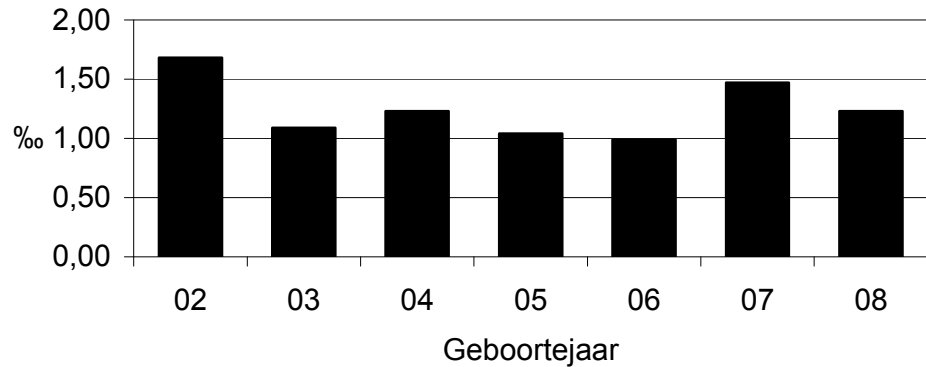
<sup>^</sup> sinds 1-1-07 wordt op het hielprikkaartje vastgelegd of er een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden. Vanaf 2007 bevat deze categorie ook kinderen waarvan de uitslag niet-classificeerbaar is vanwege een bloedtransfusie

<sup>#</sup> nieuwe categorie sinds 2006. Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen. TNO en het RIVM inventariseren momenteel welke kinderen het betreft. Inmiddels is uit een steekproef al gebleken dat het voornamelijk de volgende twee groepen betreft: overleden kinderen en in het buitenland al gescreende kinderen. Er wordt actie ondernomen om deze groep preciezer te definiëren en te registreren.

<sup>@</sup> onbekend: er is niet voldoende informatie beschikbaar voor het laboratorium om een uitslag te interpreteren. Dat is bijvoorbeeld het geval, wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden voor de bloedafname



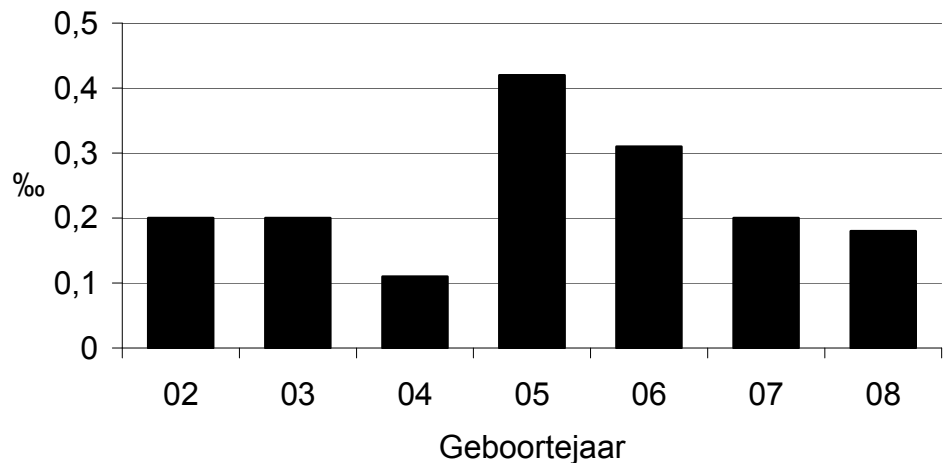
Figuur 3.1 Promillage dubieuze uitslagen bij de screening op AGS naar geboortejaar (2002-2008)



Figuur 3.2 Promillage onvoldoende met bloed gevulde en niet classificeerbare filtreerpapierstrookjes bij de screening op AGS naar geboortejaar (2002-2008)

### 3.2 Verwijzingen

In 2008 zijn 33 (0,18%) kinderen voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts verwezen (tabel 3.4). Dit komt overeen met de jaren 2002, 2003 en 2007 (figuur 3.3). In 2005 en 2006 werden relatief veel kinderen verwezen. Dit is veroorzaakt doordat de laboratoria toen zijn overgegaan op een nieuwe kit. 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 (2002-2008)

### 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 15 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. Van de 10 kinderen met een zwangerschapsduur van ≤33 weken zijn er vijf na 14 dagen opnieuw geprikt, drie na 15 dagen en één na 16 dagen, wat dus correct is. Één kind met een zwangerschapsduur van ≤33 weken is na 12 dagen opnieuw geprikt, dus twee dagen te vroeg. Van de vijf kinderen met een zwangerschapsduur >33 weken zijn er vier na zeven dagen en één kind na acht dagen voor de 2<sup>e</sup> maal geprikt, allemaal binnen de voorgeschreven termijn.

De tweede hielprik is dus bij 14 kinderen op tijd en bij één kind te vroeg 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 17 (51%) van de 33 kinderen bekend. De tijdsduur van dit traject is bij 16 (94%) kinderen korter dan of gelijk aan de streefnorm van 7 dagen. Voor één kind werd de voorgeschreven termijn overschreden, de melding bij de huisarts kwam 8 dagen na de laatste hielprik.

#### **Leeftijd bij melding aan de huisarts**

De datum van melding is geregistreerd van 17 (51%) van de 33 kinderen. De reden dat deze datum vaak niet geregistreerd is komt omdat veel kinderen die bij de AGS-screening verwezen moeten worden al in het ziekenhuis liggen omdat ze prematuur zijn. Bij hen is de datum van melding aan de huisarts niet van toepassing. Van de 17 kinderen waarvan de datum wel geregistreerd is, hebben 10 kinderen één hielprik gekregen en zeven kinderen twee hielprikken. Van de 17 kinderen zijn er zes (35%) gemeld voor dag 8, vijf (29%) van dag 8 tot dag 15 en zes (35%) op dag 15 of later. De zes kinderen, die op of na dag 15 zijn verwezen, hebben allemaal 2 hielprikken gekregen. Van de kinderen die op of na dag 15 zijn verwezen hebben er vier geen AGS, bij één is nog geen conclusie mogelijk en bij één is de uiteindelijke diagnose onbekend.

#### **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 13 (39%) van de 33 kinderen. De reden dat dit interval vaak niet bepaald kan worden komt omdat de datum van melding aan de huisarts vaak niet geregistreerd is. Dit komt omdat veel kinderen die bij de AGS-screening verwezen moeten worden al in het ziekenhuis liggen omdat ze prematuur zijn. Bij hen is de datum van melding aan de huisarts niet van toepassing. Bij 11 (85%) is dit interval 1 dag of

minder, gelijk aan de streefnorm; bij twee kinderen (15%) kinderen duurde het langer. Van deze twee kinderen is er één verwezen na een 1<sup>e</sup> hiehprik en één na een 2<sup>e</sup> hiehprik. Er zaten respectievelijk drie en twee dagen tussen melding en onderzoek. Beide kinderen hadden 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 20 (61%) van de 33 kinderen is de leeftijd waarop het diagnostisch onderzoek (= de dag waarop het 17OHP geprikt werd) plaatsvond bekend, waarvan 11 kinderen één hiehprik hebben gekregen en negen kinderen twee hiehprikken (tabel 3.5). Bij zeven (35%) heeft diagnostisch onderzoek plaatsgevonden voor dag 8, allen na alleen een 1<sup>e</sup> hiehprik. Vier bleken de klassieke zout-verliezende vorm te hebben, één kind had de klassieke niet-zout-verliezende vorm en twee kinderen hadden geen AGS. Bij drie (15%) kinderen heeft het diagnostisch onderzoek plaatsgevonden na dag 7 maar voor dag 12, ook allen na alleen een 1<sup>e</sup> hiehprik. Één van deze kinderen had de klassieke zout-verliezende vorm van AGS en twee kinderen hadden geen AGS. Bij twee (10%) kinderen is het interval tussen de 12 en 14 dagen, één na een 1<sup>e</sup> hiehprik en één na twee hiehprikken. Beide kinderen hadden geen AGS. Bij acht (40%) van de kinderen is dit interval langer dan 14 dagen, allen na twee hiehprikken. Geen van deze acht kinderen had AGS.

Tabel 3.5 Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond bij kinderen geboren in 2008 en verwezen na 1 of 2 hiehprikken

Interval (dagen)	Klassieke zout-verliezende vorm		Overige vormen/ subcl. onbekend/ geen AGS		Totaal*	Cum %
	verwezen na 1 <sup>e</sup> hp	verwezen na 2 <sup>e</sup> hp	verwezen na 1 <sup>e</sup> hp	verwezen na 2 <sup>e</sup> hp		
	≤ 7	4	0	3		
8-11	1	0	2	0	3	50
12-14	0	0	1	1	2	60
> 14	0	0	0	8	8	100
Totaal	5	0	6	9	20	100

\* van de 33 kinderen ontbraken er bij 13 (waarvan 2 met AGS) de data van het diagnostisch onderzoek

### 3.4 Diagnosen

Van de 33 kinderen die naar de kinderarts verwezen zijn hebben er 8 AGS, waarvan 7 met de klassieke zout-verliezende vorm:

AGS	8
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke zout-verliezende vorm	7
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke niet-zout-verliezende vorm	1
21 hydroxylase deficiëntie, niet klassieke vorm	0
Andere enzymdeficiëntie	0
Nog onbekend	0
GEEN AGS	18
(NOG) GEEN CONCLUSIE	3
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK VERRICHT OF BEKEND	4

### AGS

Het aantal AGS patiënten in 2008 bedraagt acht. De prevalentie van AGS in 2008 is 1:23.218. Het betreft 6 jongens en 2 meisjes. Van alle acht patiënten is de subclassificatie bekend. Zeven kinderen hebben de klassieke zout-verliezende vorm van AGS, één de klassieke niet-zout-verliezende vorm. Bij zes van de acht patiënten is aangegeven of zij door de screening zijn opgespoord: drie hiervan werden dankzij de screening opgespoord en drie niet. Twee kinderen werden al snel post partum verdacht vanwege een ambigue genitaal (beide Prader 3) en één kind had een zus met AGS en werd daarom direct postnataal onderzocht op AGS. Bij geen van de kinderen werd de diagnose al prenataal gesteld, of werd al zoutverlies vertoond voordat de uitslag van de screening bekend was. Zeven van de acht kinderen vertoonden klinische verschijnselen, vier hyperpigmentatie, drie kinderen vertoonden spugen en vier gewichtsverlies. Ter vergelijking, in 2007 werden 11 patiënten met AGS opgespoord (prevalentie 1:16.573).

Om verstoring van de elektrolythuishouding te voorkomen zou idealiter al op dag 8 met de behandeling gestart moeten worden (van der Kamp, 2001). Van alle kinderen met AGS is bekend wanneer met de behandeling gestart is. Bij 5 (63%) kinderen is de behandeling op of voor dag 7 gestart (tabel 3.6), bij drie kinderen is de behandeling op dag 8 gestart.

Tabel 3.6 Leeftijd waarop de behandeling is gestart bij kinderen met AGS geboren in 2008

dag start behandeling	N	Cumulatief %
1	0	0
2	1	12.5
3	0	12.5
4	1	25
5	0	25
6	2	50
7	1	62.5
8	3	100
>8	0	100
Totaal	8	100

### Geen AGS

In 2008 bleken 18 (55%) van de 33 verwezen kinderen geen AGS te hebben. Het betreft 9 jongens en 9 meisjes. Van alle 18 kinderen zijn zwangerschapsduur én geboortegewicht bekend. Tabel 3.7 toont de verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur van deze kinderen. De helft van de gevallen valt in de categorie  $\geq 36+1$  weken, 39% valt in de categorie  $\leq 33+0$  weken.



Tabel 3.7 Verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur bij kinderen geboren in 2008 die verwezen zijn voor nader diagnostisch onderzoek en waarbij geen sprake is van AGS

Geboortegewicht (gram)	Zwangerschapsduur (weken)				Totaal
	≤ 33+0	33+1 t/m 35+0	35+1 t/m 36+0	≥ 36+1	
< 2100 g	7 (39%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (11%)	9 (50%)
2101-2500 g	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)
2501-2700 g	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	2 (11%)
≥ 2701 g	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	5 (28%)	6 (33%)
Totaal	7 (39%)	0 (0%)	2 (11%)	9 (50%)	18 (100%)

### Diagnosen naar provincie

Tabel 3.8 toont de diagnosen van de in 2008 bij de screening verwezen kinderen naar regio.

Tabel 3.8 Diagnosen naar regio van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 2008\*

Regio	AGS	Geen AGS	(Nog) geen concl. mogelijk	Totaal
Groningen	1	0	0	1
Friesland	0	1	0	1
Drenthe	0	0	0	0
Overijssel	2	2	0	4
Flevoland	0	2	0	2
Gelderland	2	1	0	3
Utrecht	0	0	0	0
Noord-Holland (excl. A'dam)	2	2	1	5
Amsterdam	0	2	0	2
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	0	4	0	4
Rotterdam	0	0	0	0
Zeeland	0	1	0	1
Noord-Brabant	1	2	2	5
Limburg	0	1	0	1
Totaal	8	18	3	29

\* bij vier kinderen is de diagnose onbekend.

### 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 zout-verliezende 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 of waarvan de uiteindelijke diagnose onbekend is, geen sprake is van AGS, dan is het aantal fout-positieven 26 (33 – 7).

Zover bekend is geen patiënt geboren in 2008 gemist bij de screening. Dit jaar is wel een kind gemeld, geboren in 2006, dat waarschijnlijk gemist is bij de screening. In de voorgaande jaren zijn nu drie kinderen met AGS gemeld die niet uit de screening kwamen (tabel 3.10). Geen van deze drie blijkt echter de klassieke zout-verliezende vorm te hebben, zodat geconcludeerd kan worden dat er tot op heden geen patiënten zijn die als fout-negatief beschouwd kunnen worden.

In 2008 zijn 185.743 kinderen gescreend. Het aantal terecht-negatieven is 185.710 (tabel 3.9). In 2008 is de sensitiviteit (voorlopig) 100% (7/7), de specificiteit 99,99% (185.710/185.736).

In 2008 is de positief voorspellende waarde 21%. Dit is vergelijkbaar met 2007, toen de positief voorspellende waarde 19% 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% en in 2006 8%. 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 verwijsindicatie bij de screening op AGS in 2008

Verwijzing geïndiceerd	AGS (klassieke zout-verliezer)		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	7	26*	33
Nee	0	185.710	185.710
Totaal	7	185.736	185.743

\* hiervan is bij vier kinderen de diagnose onbekend, bij drie kinderen kon de diagnose nog niet vastgesteld worden

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
003	2006	v	84		wschl. 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 subgroep van kinderen waarbij de diagnose nog ontbreekt en de 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. Bij een  $T4 > -0,8$  SD volgen geen verdere uitslagen. Is de T4-uitslag  $\leq -0,8$  SD (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-uitslag  $\leq -1,6$  SD 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 hiehprik. 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 hiehprik (geen prematuren)

T4 (SD) en T4/TBG-ratio (SD/ $\mu$ mol l bloed)**	TSH (mE/l bloed)		
	'afwijkend' ( $\geq 22$ )	'dubieus' (8 t/m 21)	'negatief' ( $\leq 7$ )
'afwijkend' ( $T4 < -3,0$ )*	Afwijkend	Afwijkend	Afwijkend
'dubieus' ( $T4 -2,9$ t/m $-1,6$ en $T4/TBG$ -ratio $\leq 17$ )	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  $\mu$ mol/l. Voorbeeld: T4 is  $-2,7$  SD en TBG is 400 nmol/l bloed (= 0,4  $\mu$ 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/ $\mu$ mol l bloed)**	TSH (mE/l bloed)		
	'afwijkend' ( $\geq 22$ )	'dubieus' (8 t/m 21)	'negatief' ( $\leq 7$ )
'afwijkend' (T4 $\leq -3,0$ )*	Afwijkend	Afwijkend	Afwijkend
'dubieus' (T4 -2,9 t/m -1,6 èn T4/TBG-ratio $\leq 17$ )	Afwijkend	Afwijkend	Afwijkend
'negatief' (T4 -2,9 t/m -1,6 èn T4/TBG-ratio $> 17$ of of T4 $> -1,6$ )	Afwijkend	Afwijkend	Negatief

\* en \*\* zie tabel 4.1a

### 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  $\leq 36^{+0}$  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 bij kinderen die voldoen aan de prematurenregeling en/of kinderen die 60 dagen of ouder zijn

TSH (mE/l bloed)	Uitslag
$\geq 22$	Afwijkend
8 t/m 21	Dubieus
$\leq 7$	Negatief

Tabel 4.1d Interpretatie bij tweede hielprik bij kinderen die voldoen aan de prematurenregeling en/of kinderen die 60 dagen of ouder zijn

TSH (mE/l bloed)	Uitslag
$\geq 22$	Afwijkend
8 t/m 21	Afwijkend
$\leq 7$	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 2008 0,38% een 'dubieuze' uitslag. Dit percentage is vergelijkbaar met de voorgaande jaren, met uitzondering van 2007, waarin zowel het percentage dubieuze als het percentage afwijkende uitslagen opmerkelijk laag waren in vergelijking met de voorgaande jaren (figuur 4.1). Het percentage 'afwijkende' uitslagen is in 2008 eveneens vergelijkbaar met de voorgaande jaren, namelijk 0,10% (tabel 4.2 en figuur 4.2).

In de categorie ‘onvoldoende vulling’ vallen de monsters die niet analyseerbaar zijn voor CH. Het monster kan onvoldoende materiaal bevatten (‘onvoldoende vulling’). Deze categorie bevat verder ook de monsters waarbij sprake is van een bloedtransfusie bij een kind (‘niet-classificeerbaar’).

Bij de CH-screening dient men zich te realiseren dat drie bepalingen worden verricht. 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' geregistreerd worden. In 2008 was het percentage ‘onvoldoende vulling/niet-classificeerbaar’ gelijk aan 0,26% (tabel 4.2). Dit is vergelijkbaar met 2007, maar lager in vergelijking met voorgaande jaren (fig.4.3).

Het percentage kinderen met de uitslag “te vroeg geprikt” is in 2008 vergelijkbaar met 2007 en 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’.

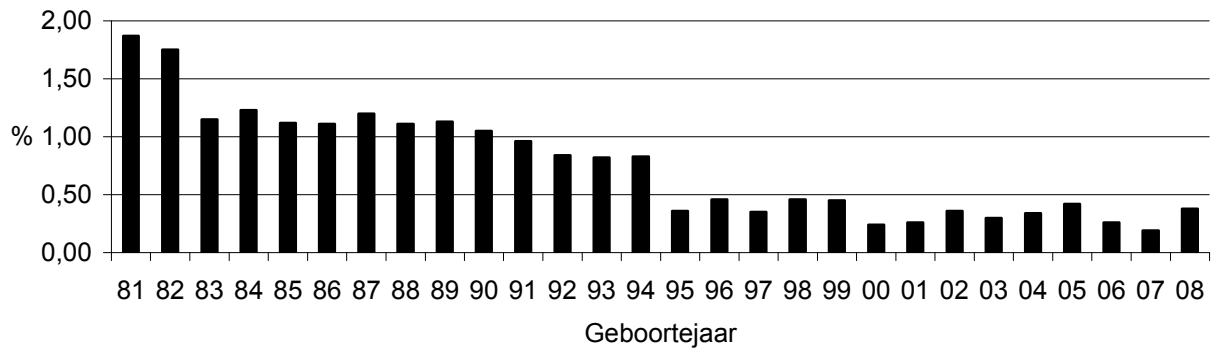
Tabel 4.2 Uitslagen en verwijzingen bij de CH-screening naar geboortejahr in 2000 tot en met 2008

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	N
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
Na 1e hielprik:										
- Negatief	98,72	98,83	98,97	99,06	98,96	98,32	98,27	98,92	98,52	182.989
- Dubieus	0,24	0,26	0,36	0,30	0,34	0,42	0,26	0,19	0,38	705
- Afwijkend	0,13	0,10	0,12	0,13	0,13	0,11	0,10	0,07	0,10	187
- Onvoldoende vulling <sup>^</sup>	0,89	0,77	0,55	0,48	0,51	0,47	0,41	0,24	0,26	487
- Te vroeg geprikt	0,02	0,04	0,04	0,04	0,05	0,17	0,30	0,01	0,01	24
- ‘Missing’ <sup>#</sup>							0,58	0,48	0,49	910
- Onbekend <sup>@</sup>								0,09	0,24	442
Verwezen na 1 of 2 hielprikken	0,16	0,14	0,16	0,18	0,18	0,20	0,16	0,12	0,17	313
Gescreend	206.400	203.514	201.837	200.635	194.781	186.168	184.568	182.307		185.744

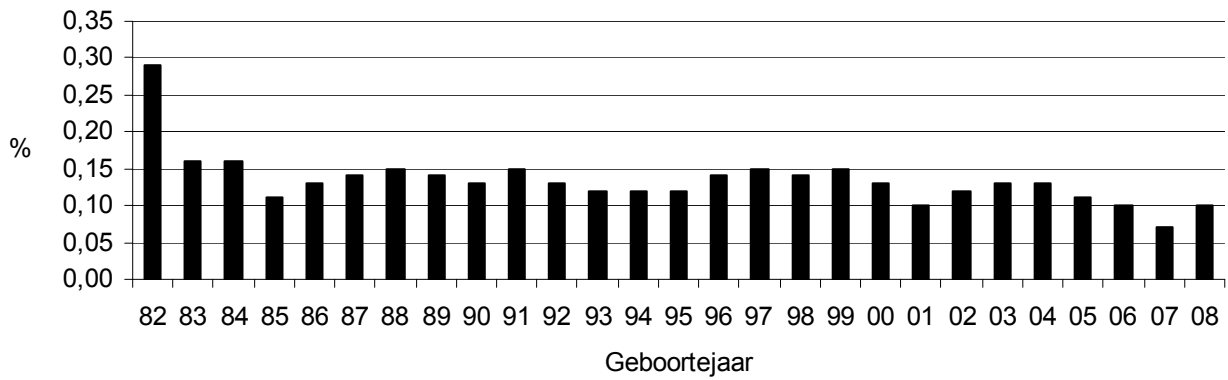
<sup>^</sup> sinds 1-1-2007 wordt nagegaan op het hielprikkaartje of en zo ja wanneer een kind een bloedtransfusie heeft gehad. Vanaf 2007 bevat deze categorie ook de kinderen waarvan de uitslag niet-classificeerbaar is vanwege een bloedtransfusie

<sup>#</sup> nieuwe categorie sinds 2006. Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen. TNO en het RIVM inventariseren momenteel welke kinderen het betreft. Inmiddels is uit een steekproef al gebleken dat het voornamelijk de volgende twee groepen betreft: overleden kinderen en in het buitenland al gescreende kinderen. Er wordt actie ondernomen om deze groep preciezer te definiëren en te registreren.

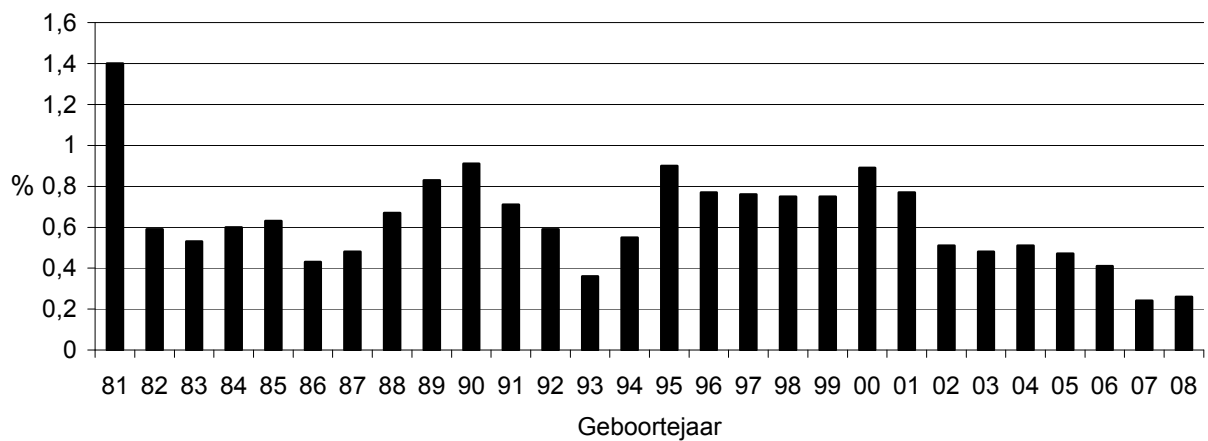
<sup>@</sup> onbekend: er is niet voldoende informatie beschikbaar voor het laboratorium om een uitslag te interpreteren. Dit is bijvoorbeeld het geval, wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden voor de bloedafname.



Figuur 4.1 'Dubieuze' screeningsuitslagen bij de screening op CH naar geboortejaar



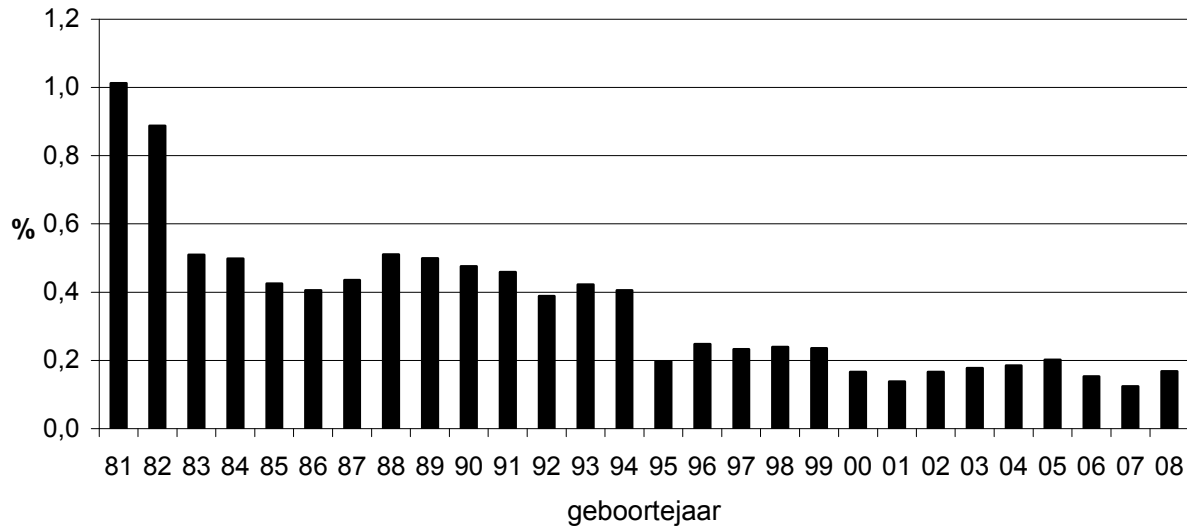
Figuur 4.2 'Afwijkende' screeningsuitslagen bij de screening op CH naar geboortejaar



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

## 4.2 Verwijzingen

In 2008 zijn 313 (0,17%) kinderen naar een kinderarts verwezen (tabel 4.2). Het percentage verwezen kinderen is in 2008 iets hoger dan in 2007 (0,12%) maar is vergelijkbaar met de afgelopen jaren (figuur 4.4).



Figuur 4.4 Percentage verwezen kinderen naar geboortjaar

### 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 'prematuren' verder afgenomen. Bij de CH-screening is 'prematuur' gedefinieerd als een kind met een zwangerschapsduur  $\leq 36+0$  weken en een geboortegewicht  $\leq 2500$  gram. In 2008 was het aantal prematuren onder de verwezen kinderen 4%, gelijk met de afgelopen jaren. In de algemene populatie is het percentage vroeggeborenen 5%. Uit tabel 4.5 valt af te lezen dat het percentage vroeggeborenen (zwangerschapsduur  $\leq 36+0$  weken) onder de verwezen kinderen in 2008 relatief laag is, namelijk 10%. Alleen in 2001 was het eerder zo laag. Voor de periode 1998 tot en met 2007 varieerde het van 10 tot 18%. Het aantal kinderen met een laag geboortegewicht ( $\leq 2500$  gram) is hoog in vergelijking met afgelopen jaren, namelijk 16% in 2008. In de periode 1998 tot en met 2007 varieerde dit van 10 tot 14%.

Onder de verwezen kinderen is het percentage jongens hoog, net als in voorgaande jaren. De man/vrouw ratio was in 2008 1,8 (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	2008
<b>Geslacht</b>											
Jongen	64	64	65	64	61	56	61	64	59	62	64
Meisje	36	36	35	36	39	44	39	36	41	38	36
<b>Prematuur<sup>^</sup></b>											
Ja	4	5	4	5	5	4	3	3	5	4	4
Nee	96	95	96	95	95	96	97	97	95	96	96
<b>Geboortegewicht</b>											
≤ 2500 gram											
Ja	11	13	13	12	12	11	11	10	14	13	16
Nee	89	87	87	88	88	89	89	90	86	87	84
<b>Zwangerschapsduur</b>											
≤ 36 weken											
Ja	18	18	13	10	15	16	16	15	14	14	10
Nee	82	82	87	90	86	84	84	85	86	86	90
<b>Overleden</b>											
Ja	4,2	4,0	4,9	4,6	5,9	3,5	3,3	5,9	4,2	7,1	7,3
Nee/onbekend	95,8	96	95,1	95,4	94,1	96,5	96,7	94,1	95,8	92,9	92,6

<sup>^</sup> 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.

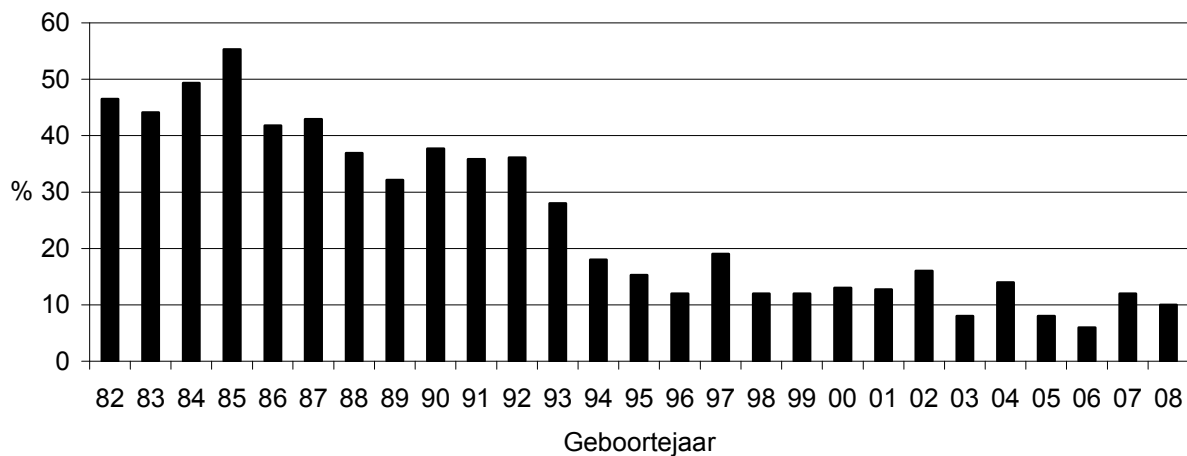
De gegevens over de verschillende trajecten van dit jaar zullen vergeleken worden met die van voorgaande jaren. Verder wordt nagegaan of er verschillen zijn tussen de regio's. Omdat we met name geïnteresseerd zijn hoe de trajecten zijn voor kinderen die ten tijde van de hielprik thuis zijn, hebben we bij alle analyses kinderen met een lage geboortegewicht (≤ 2500 gram; 49 kinderen) buiten beschouwing gelaten. Verder speelt mee dat door wijzigingen in de verwijscriteria het percentage kinderen met een laag geboortegewicht onder de verwezen kinderen de laatste jaren aanzienlijk lager is dan in



de eerste jaren van de screening het geval was. Weglaten van deze groep maakt dat de populaties beter vergelijkbaar zijn.

### Interval tussen de eerste en tweede hielprik

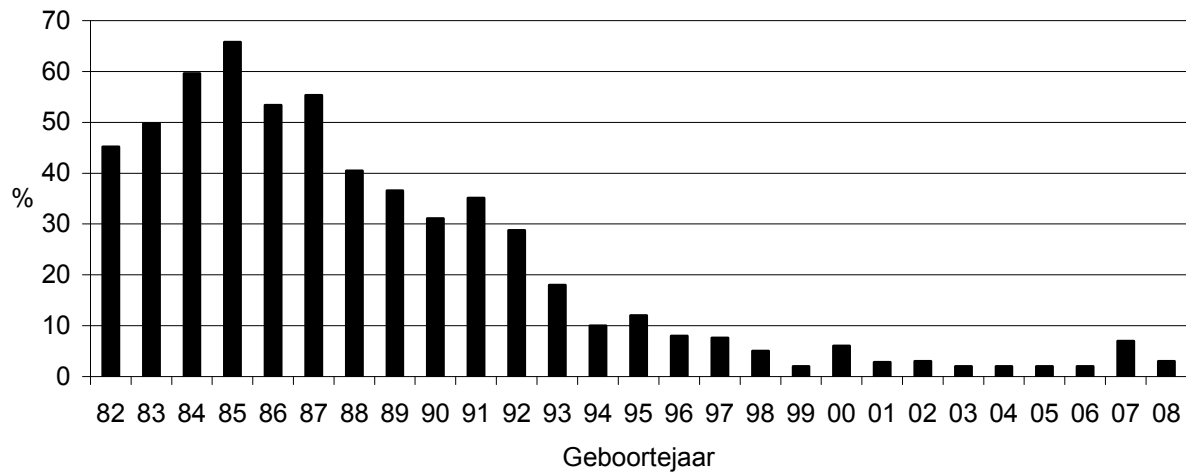
Het 90%-haalbaarheidsinterval voor het traject van eerste tot tweede hielprik is gesteld op 10 dagen. In 2008 hebben 115 kinderen een 2<sup>de</sup> hielprik gekregen. Van al deze kinderen zijn de data van de eerste en de tweede hielprik bekend. Van de 115 kinderen hadden 90 een geboortegewicht hoger dan 2500 gram. Voor deze kinderen duurde het in 9 (10%) van de gevallen langer dan 10 dagen, waarmee de streefwaarde exact is gehaald. Vanaf 2003 is dit streven daarmee al vier keer gehaald (figuur 4.5). Voor 2003 is dit streven in geen enkel jaar gehaald.



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

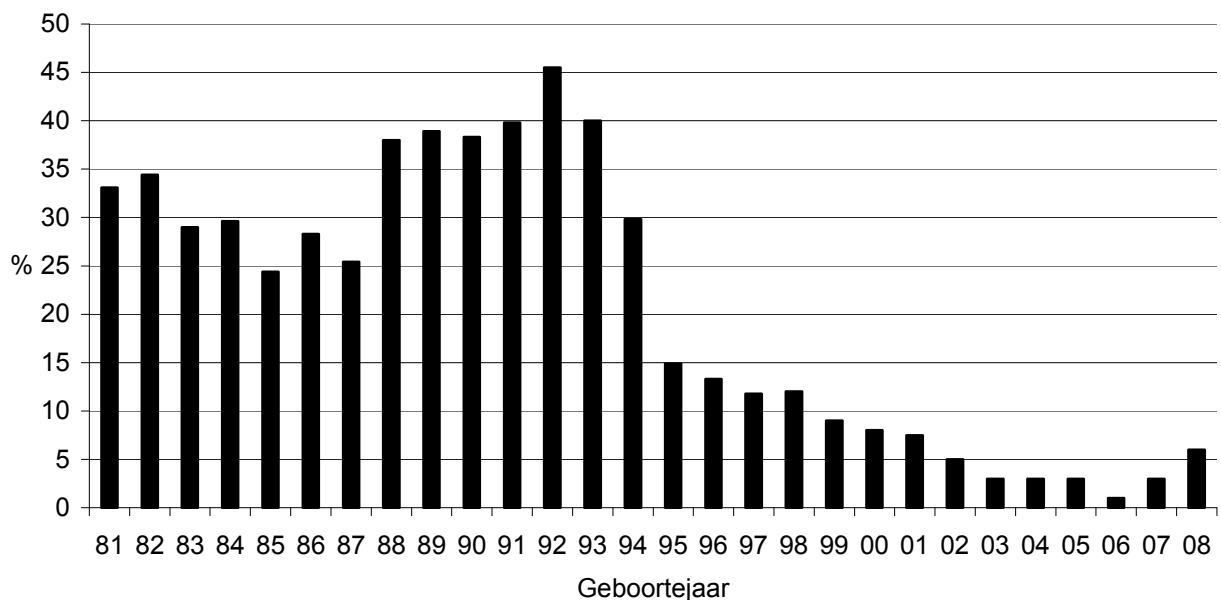
Indien een kind verwezen moet worden naar een kinderarts meldt de RCP-vestiging dit aan de huisarts. Bij het berekenen van de tijd tussen hielprik en melding aan de huisarts is bij kinderen die na de tweede hielprik zijn verwezen, uitgegaan van de datum van de tweede hielprik. Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen hielprik en melding aan de huisarts is gesteld op 7 dagen. Van 217 kinderen is de datum van verwijzing bekend. Van deze 217 kinderen duurde dit traject in 6 (3%) gevallen langer dan 7 dagen. Dit is ruim beneden de norm. In 2007 was dit percentage 7%. Vanaf 1995 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 geboortejaar

#### 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. Van 248 kinderen is de datum van het diagnostisch onderzoek bekend, van 207 kinderen is zowel de datum van het onderzoek als van de verwijzing bekend. In 2008 heeft het bij 12 kinderen (6%) langer dan drie dagen geduurd (tabel 4.6). Dit is iets hoger in vergelijking met de afgelopen vijf jaar, maar nog ruim onder de 90%-norm (figuur 4.7).



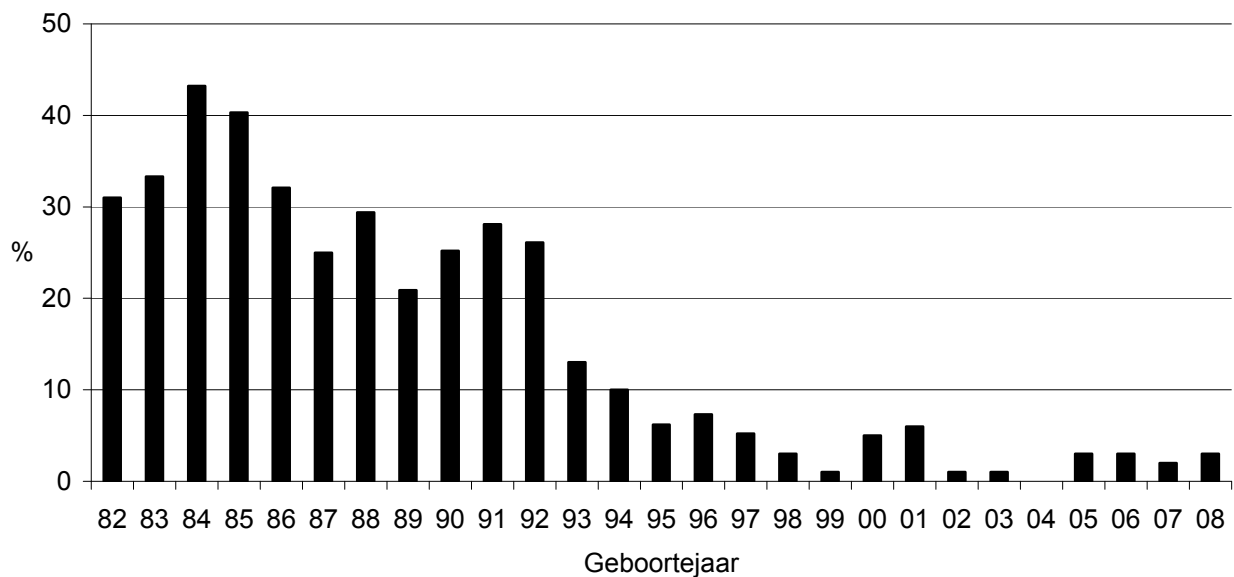
Figuur 4.7 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek langer dan 3 dagen bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortejaar.

Tabel 4.6 Interval tussen de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek bij kinderen geboren in 2008 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram.

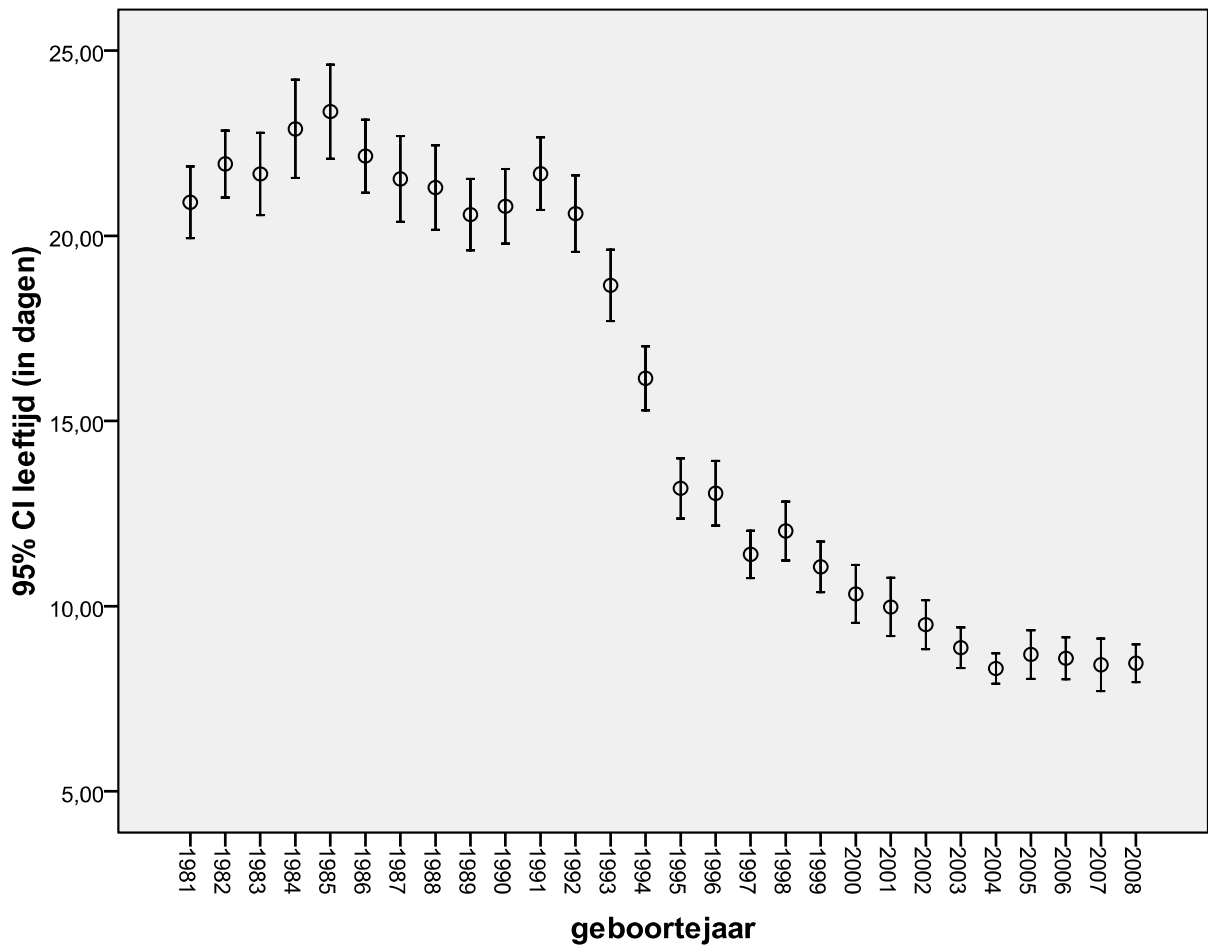
Interval (dagen)	N	%
≤ 1	188	91
2	3	1
3	4	2
4	4	2
> 4	8	4
Totaal	207	100

### Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Van de kinderen die direct na de eerste hielprik werden verwezen is 3% 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). Van de kinderen die na een 2<sup>de</sup> hielprik zijn verwezen zijn 14% 3 weken of ouder ten tijde van het diagnostisch onderzoek.



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 313 naar een kinderarts verwezen kinderen verzameld. Hiervan zijn er uiteindelijk 90 (29%) gediagnosticeerd met permanente CH, waarvan 76 met CH-T en 14 met CH-C.

De volgende diagnostische conclusies werden geregistreerd:

PERMANENTE CH		90
CH-T (voorheen primaire CH)	76	
CH-C (voorheen secundaire/tertiaire CH)	14	
PASSAGERE CH		5
GEEN CH		176
(NOG) GEEN CONCLUSIE MOGELIJK		34
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK BEKEND		8
Totaal		313

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 2008 is 76. De prevalentie is dan 1:2400 pasgeborenen. Vanuit andere westerse landen worden meestal prevalenties van 1:3000 tot 1:4000 gemeld. In 2008 werden er 14 patiënten met CH-C opgespoord. In 2007 zijn om vooralsnog onduidelijke redenen geen kinderen met CH-C opgespoord. Mogelijk is dit slechts een toevalsbevinding geweest.

### Man/vrouw-ratio

Onder de 76 patiënten met CH-T waren 30 jongens en 46 meisjes (man/vrouw-ratio 0,7). Onder de 14 patiënten met CH-C waren 8 jongens en 6 meisjes (man/vrouw-ratio 1,3).

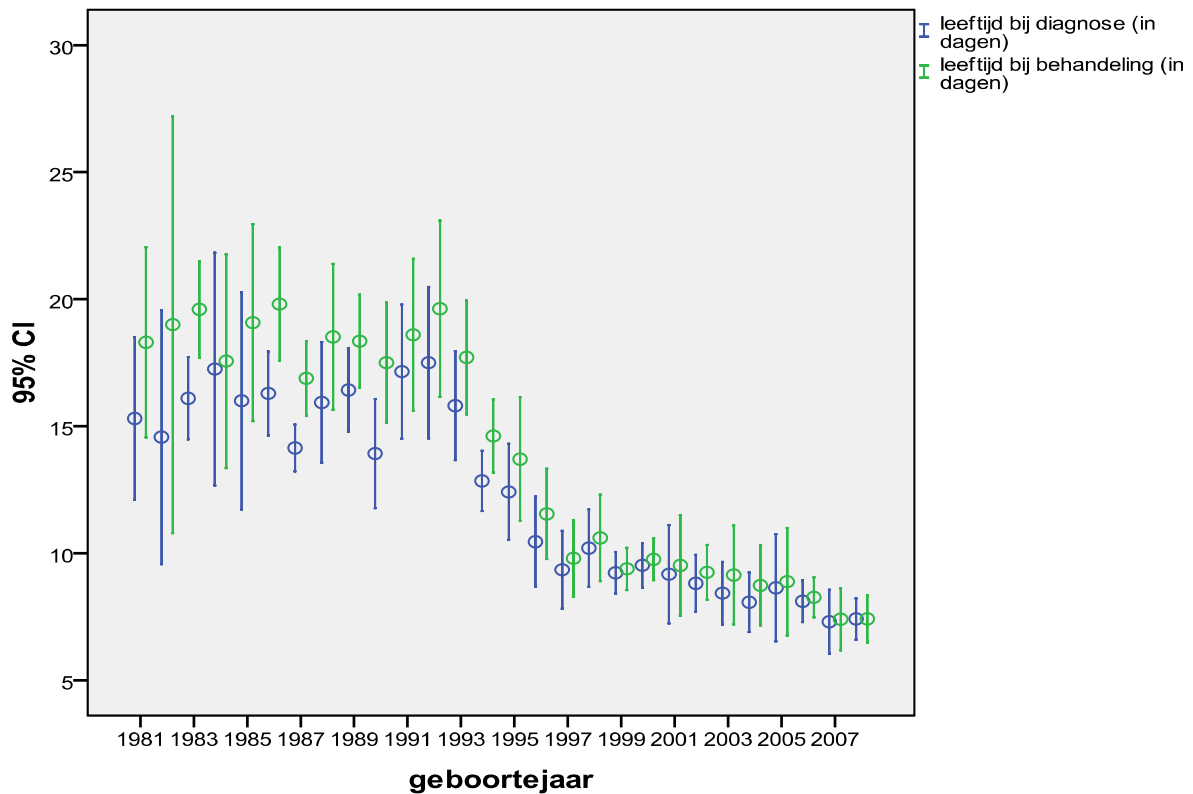
### Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling

Bij het invoeren van de screening werd er naar gestreefd dat alle patiënten voor de 21e levensdag behandeld zouden worden. In 2008 is dit in 12 (13%) gevallen niet gelukt (tabel 4.7). 1 (1%) patiënt kwam pas na 20e levensdag bij de kinderarts voor diagnostisch onderzoek (tabel 4.7). De 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 14 dagen. De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CH is 7 dagen (range: 6-13 dagen) (figuur 4.9).

Tabel 4.7 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van CH-patiënten over het geboortejaar 2008

Leeftijd (in dagen)	Eerste diagnostisch onderzoek		Behandeling	
	N	cum %	N	cum %
0-13	73	83	64	71
14-20	14	99	14	87
>20	1	100	12	100
Totaal	88*	100	90	100

\* van 2 kinderen ontbreken deze gegevens



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

### Klinische symptomatologie

Bij 69 patiënten hebben de kinderartsen aangegeven of er sprake is van symptomen bij eerste diagnostisch onderzoek. Van de 69 hadden 49 (71%) geen en 20 (29%) wel symptomen.

### CH-T

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

### Aanlegstoornis

Van de patiënten met CH-T is bij 15 kinderen sprake van agenesie, bij 12 ectopie en bij 1 dysgenesie (tabel 4.8). Waarschijnlijk neemt dit aantal nog toe met enkele patiënten uit de groep van CH-T met (nu nog) onbekende subclassificatie.

### Dyshormonogenese

Bij 11 patiënten is een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, allen met een organificatie-defekt. 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**

Bij 36 patiënten is de subclassificatie nog niet vastgesteld. Dit is hoog vergeleken met afgelopen jaar, in 2007 waren dit er 3.

**CH-C**

In 2008 werden 14 patiënten met CH-C opgespoord (tabel 4.8).

Tabel 4.8 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CH geboren in 2008

Subclassificatie	N
CH-T	
Aanlegstoornis	
agenesie	15
ectopie	12
dysgenesie	1
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	11
Tg-synthese-defekt	0
dejodase-defekt	0
CH en Down-syndroom	1
Geen subclassificatie	36
CH-C	14
TOTAAL	90

**Passagère CH**

Bij kinderen met passagère CH passen de laboratoriumwaarden bij een tijdelijk verminderde functie/regulatie van de schildklier. Er werden 5 kinderen met passagère CH aangemeld. Het waren 4 jongens en 1 meisje. Één kind is behandeld met schildklierhormoon.

**Sterk verhoogde TSH-waarden bij screening**

Er zijn in 2008 58 kinderen met een TSH  $\geq$  22 mE/l bloed bij de eerste hielprik geregistreerd. Bij 54 kinderen was er sprake van CH-T, 1 kind dat geen CH bleek te hebben en 3 kinderen waarbij (nog) geen conclusie mogelijk was.

**(Nog) geen conclusie mogelijk**

Deze groep bevat 36 kinderen. Voor zover bekend zijn 12 van hen overleden.

**Geen CH**

Bij 176 van de 313 verwezen kinderen is na diagnostisch onderzoek geconcludeerd dat er geen sprake is van CH.

**Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend**

Van de 313 kinderen die verwezen zijn naar de kinderarts hebben we van 8 (3%), ondanks herhaald rappelleren bij de kinderarts, geen bericht gekregen over het diagnostisch onderzoek. In 1992 tot en met 2007 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 88 van de 90 patiënten met permanente CH is bekend dat zij schildklierhormoon gesuppleerd kregen. Geen enkel kind werd volgens onze gegevens niet gesuppleerd. Van de 176 kinderen die (achteraf) geen CH bleken te hebben is van 5 bekend dat zij behandeld zijn 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 2008

Regio	Permanente CH	Passagère CH	Geen CH	(nog) Geen conclusie mogelijk	Onbekend	Totaal
Groningen	1	0	12	0	1	14
Friesland	5	0	7	2	0	14
Drenthe	3	0	1	2	0	6
Overijssel	7	0	9	1	0	17
Flevoland	3	1	7	2	1	14
Gelderland	7	1	26	5	1	40
Utrecht	5	0	10	2	2	19
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	12	1	16	4	1	34
Amsterdam	8	0	8	5	1	22
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	14	2	28	5	0	49
Rotterdam	3	0	11	1	0	15
Zeeland	1	0	2	0	0	3
Noord-Brabant	13	0	29	4	0	46
Limburg	8	0	9	0	1	18
Buitenland						
Onbekend	0	0	1	1	0	2
<b>Totaal</b>	<b>90</b>	<b>5</b>	<b>176</b>	<b>34</b>	<b>8</b>	<b>313</b>

## 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 zijn tot op heden 2 patiënten geboren in 2008 bekend die gemist zijn bij de screening. Deze kinderen zijn gemeld met CH, terwijl de screeningsuitslag niet afwijkend was. Bij beiden werd centrale CH vastgesteld. Bij het ene kind was de uitslag negatief, de T4-uitslag gaf geen aanleiding tot het inzetten van een TBG-bepaling. Van het andere kind was de T4/TBG-ratio dubieus, maar omdat het kind prematuur was werd het alleen beoordeeld op basis van de TSH-uitslag. De sensitiviteit van de hiehprik is daarmee 98% (90/92) in 2008. Inclusief bovengenoemde patiënten zijn er vanaf de start van de screening in 1981 tot nu 69 kinderen aangemeld als mogelijk gemist bij de



screening. 48 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 2008 van de 185.744 gescreende kinderen, 185.652 kinderen zonder CH; (tabel 4.11). De specificiteit is in 2008 99,88% (185.429/185.652). Van de 313 verwezen kinderen hebben 90 kinderen CH. De positief voorspellende waarde is 29% (90/313). Ter vergelijking, vanaf 1988 tot 2007 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 2008

Verwijzing geïndiceerd	CH		
	Ja	Nee	Totaal
Ja	90	223	313
Nee	2	185.429	185.431
Totaal	92	185.652	185.744



## 5 Screening op metabole aandoeningen

In dit hoofdstuk beschrijven we de screening op metabole aandoeningen voor kinderen geboren in 2008. 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 <sup>^</sup>	TYR-I
Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie	VLCAD

\* in Nederland worden sinds 1974 pasgeborenen gescreend op phenylketonurie.

<sup>^</sup> met ingang van 1 maart 2007 opgeschort in afwachting van een geschikte testmethode. Deze screening is m.i.v. 1 oktober 2008 weer gestart.

Carnitine deficiëntie (C0-deficiëntie) behoort niet tot de aandoeningen waarvan de Gezondheidsraad heeft vastgesteld dat ze in aanmerking komen voor screening en valt daarom niet onder het screeningsprogramma (Gezondheidsraad 2005). 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 na een tweede hielprik nog steeds onder het afkappunt blijft. De ratio hierachter is dat C0-deficiëntie analyse van het acylcarnitine profiel onbetrouwbaar maakt waardoor kinderen met bepaalde aandoeningen (acylcarnitines) gemist kunnen worden. De groep van de acylcarnitines betreft: MCAD, VLCAD, TFP/LCHAD, IVA, GA-I en 3-MHM.

Laag carnitine kan leiden tot opsporing van andere metabole defecten waarop in Nederland niet wordt gescreend ('bijvangst,' waaronder maternale C0-deficiëntie, MADD).

Conform de andere hoofdstukken gaan we eerst in op de uitslagen van de screening in 2008 (5.1). Paragraaf 5.2 beschrijft de tijdsduren van de verschillende stappen in het screeningsproces. Paragraaf 5.3 geeft de diagnosen die vastgesteld zijn en in paragraaf 5.4 wordt de validiteit beschreven.

## 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 drie categorieën uitslagen mogelijk: afwijkend, dubieus en negatief. PKU zal om twee redenen apart beschreven worden. Ten eerste, deze screening loopt al vanaf 1974, terwijl de screeningsprocedure op de overige metabole aandoeningen pas in 2007 gestart zijn. Ten tweede, de screeningsprocedure op PKU bestaat uit twee seriële testen (tweetrapscreening), terwijl bij de overige metabole aandoeningen slechts één test wordt uitgevoerd (zie afkapgrenzen).

### Afkapgrenzen

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 en wel afwijkend, dubieus en negatief. De tabellen 5.1a en 5.1b geven de afkapgrenzen bij de screening op PKU. Indien bij PKU de eerste hielprik dubieus is wordt een tweede hielprik afgenomen. Is deze wederom dubieus of afwijkend dan is verwijzing alsnog geïndiceerd. De tabellen 5.1c en 5.1d geven de afkapgrenzen voor de overige metabole aandoeningen.

Tabel 5.1a Afkapgrenzen bij de screening op PKU bij de eerste hielprik

Phenylalanineconcentratie ( $\mu\text{mol/l}$ bloed)	uitslag	actie
$\geq 480^*$	afwijkend	verwijzen
$\geq 240^\wedge$ en $< 480^*$	dubieus	tweede hielprik
$< 240^\wedge$	negatief	geen
Phenylalanine/tyrosine afkapratio $\geq 3$	wordt niet meegenomen voor verwijzing	

\* vanaf 1-10-08 is deze afkapgrens gewijzigd van 480 naar 400  $\mu\text{mol/l}$  bloed

^\wedge vanaf 1-10-08 is deze afkapgrens gewijzigd van 240 naar 200  $\mu\text{mol/l}$  bloed

Tabel. 5.1b Afkapgrenzen bij de screening op PKU bij de tweede hielprik

Phenylalanineconcentratie ( $\mu\text{mol/l}$ bloed)	uitslag	actie
$\geq 480^*$	afwijkend	verwijzen
$\geq 240^{\wedge}$ en $< 480^*$	dubieus	verwijzen
$< 240^{\wedge}$	negatief	geen

\* en  $\wedge$  zie tabel 5.1a

Tabel 5.1c Afkapgrenzen bij de screening op biotinidase-deficiëntie, galactosemie 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 $^{\circ}$ $\geq 700$  $^{\circ}$ 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	sa	$\geq 1,5$ (tot 1-7-09) $\geq 1,2$ (vanaf 1-7- 09)	Afwijkend
MSUD	Maple syrup urine disease	leu val	$\geq 400$ $\geq 400$	Afwijkend Afwijkend alleen verwijzing als beide merkers afwijkend zijn
HCY	Homocystinurie	met	$\geq 80$	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  $\geq 700$  microgram per liter bloed werden verwezen naar de kinderarts. Daar dit er veel meer waren dan verwacht, en bovendien bijna alle patiënten na onderzoek door de kinderarts geen galactosemie bleken te hebben werd op 16-4-2007 overgegaan op de in de tabel genoemde afkapgrenzen

\*\* tot 1-3-2007 was de merker tyr. De screening op tyrosinemie type I is opgeschort ivm de lage validiteit van de merker tyr; vanaf 1-10-2008 is de screening hervat met als merker succinylaceton (sa)

Tabel 5.1d Afkapgrenzen bij aandoeningen waarvoor de screening is gebaseerd op de bepaling van acylcarnitines

Afkorting	Aandoening	Merker	Afkapgrens (µmol/l bloed)	Interpretatie
C0-def. <sup>#</sup>	Carnitine-deficiëntie	C0	≤ 4 (tot 1-7-09) ≤ 5 (vanaf 1-7-09)	Dubieus Tweede hielprik
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. + multiple CoA carboxylase def.	C5OH	≥ 1,0	Afwijkend

<sup>^</sup> sec is 'secundaire' merkers; de gemeten waarden van deze 'secundaire' merkers zijn (nog) niet van invloed op de interpretatie van de uitslagen

<sup>#</sup> C0-deficiëntie behoort niet tot het screeningsprogramma

## Screeningsuitslagen

### PKU

Tabel 5.2 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste en tweede hielprik in vergelijking met de afgelopen jaren. Het promillage dubieuze en afwijkende uitslagen komt in 2008 overeen met voorgaande jaren (fig 5.1 en 5.2). In de eerste jaren van het screeningsprogramma was het aantal dubieuze uitslagen bij de eerste hielprik het hoogst. In 1975 lag de top (fig. 5.1). Toen had bijna 0,4% van de gescreenden een dubieuze uitslag. De laatste jaren ligt dit percentage aanzienlijk lager. Het promillage afwijkende uitslagen vertoont geen duidelijke trend (figuur 5.2).

In totaal zijn 25 kinderen verwezen naar een kinderarts. Hiervan hadden 24 kinderen PKU. Vooralsnog is de sensitiviteit 100%, de specificiteit 99,999% en de PVW 96% (zie ook tabel 5.6).

In 2007 en 2008 is het promillage kinderen dat "te vroeg geprikt" is lager dan in voorgaande jaren. Deze daling komt waarschijnlijk voor een belangrijk deel doordat met ingang van 2007 de definitie 'te vroeg geprikt' is gewijzigd van 'geprikt voor of op de derde dag na de geboorte' naar 'geprikt binnen 48 uur na de geboorte'.

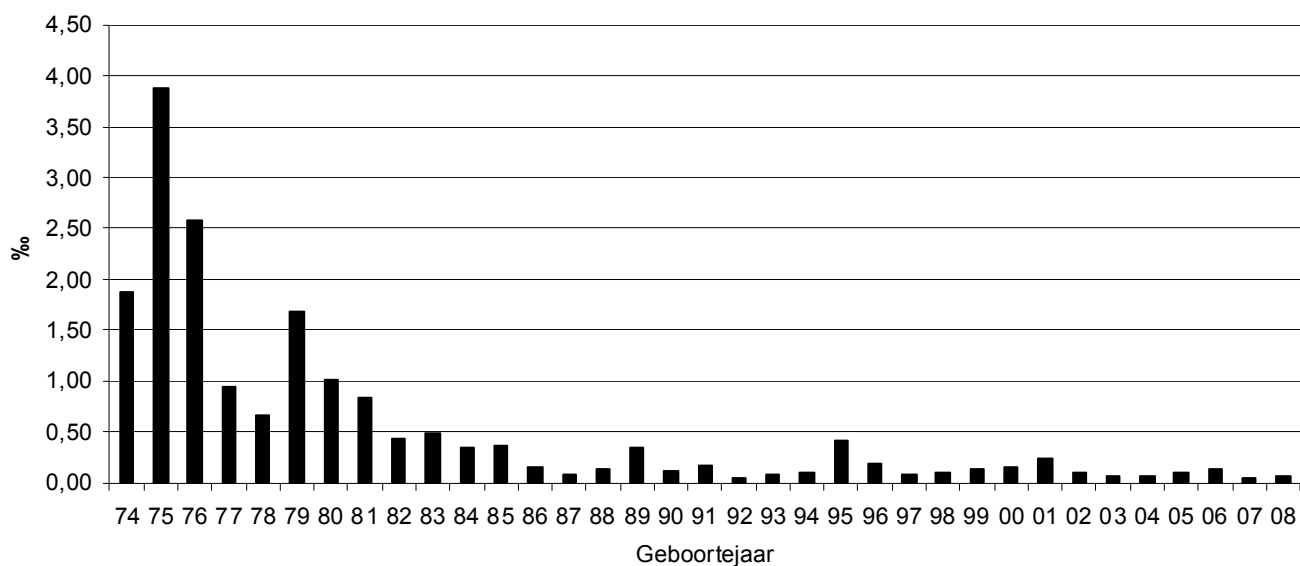
Tabel 5.2 Uitslagen en verwijzingen PKU na de eerste en tweede hielprik van 2001 tot en met 2008

Uitslag	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
	‰	‰	‰	‰	‰	‰	N	‰*
Na 1e hielprik:								
-Negatief	994,90	995,38	995,30	992,87	987,69	987,10	183.510	987,98
-Dubieus	0,10	0,06	0,07	0,10	0,13	0,05	12	0,06
-Afwijkend	0,08	0,06	0,07	0,08	0,07	0,04	18	0,10
-Onvoldoende vulling <sup>^</sup>	4,56	4,02	4,09	4,21	3,56	2,07	405	2,18
-Te vroeg geprikt	0,36	0,51	0,48	1,70	3,14	0,09	24	0,13
-“Missing” <sup>#</sup>						5,64	907	4,88
-Onbekend <sup>@</sup>						5,00	866	4,66
Verwezen na 1 of 2 hielprikken	0,12	0,08	0,10	0,11	0,12	0,09	25	0,13
Gescreend	201.837	200.635	194.781	186.168	184.568	182.306	185.742	

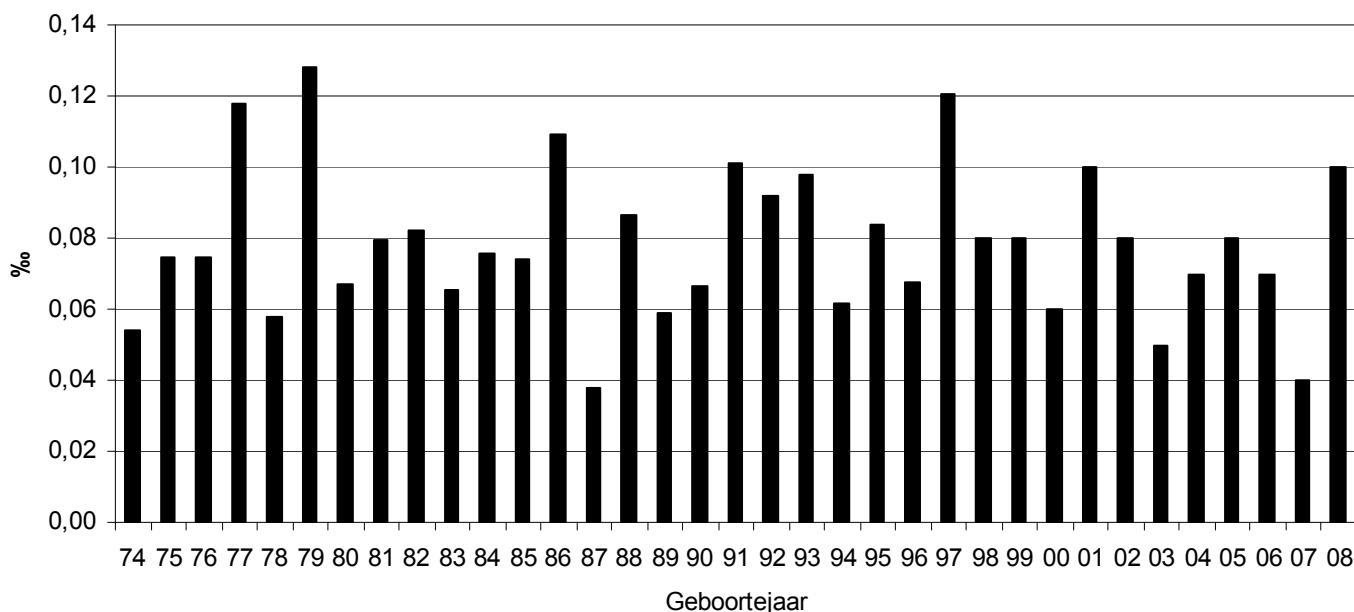
<sup>^</sup> vanaf 2007 inclusief kinderen waarvan de uitslag niet-classificeerbaar is vanwege een bloedtransfusie

<sup>#</sup> nieuwe categorie sinds 2006. Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen TNO en het RIVM inventariseren momenteel welke kinderen het betreft. Inmiddels is uit een steekproef al gebleken dat het voornamelijk de volgende twee groepen betreft: overleden kinderen en in het buitenland al gescreende kinderen. Er wordt actie ondernomen om deze groep preciezer te definiëren en te registreren

<sup>@</sup> onbekend: er is niet voldoende informatie beschikbaar voor het laboratorium om een uitslag te interpreteren. Dit is bijvoorbeeld het geval, wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden voor de bloedafname



Figuur 5.1 'Dubieuze' screeningsuitslagen bij de screening op PKU naar geboortjaar (1974-2008)

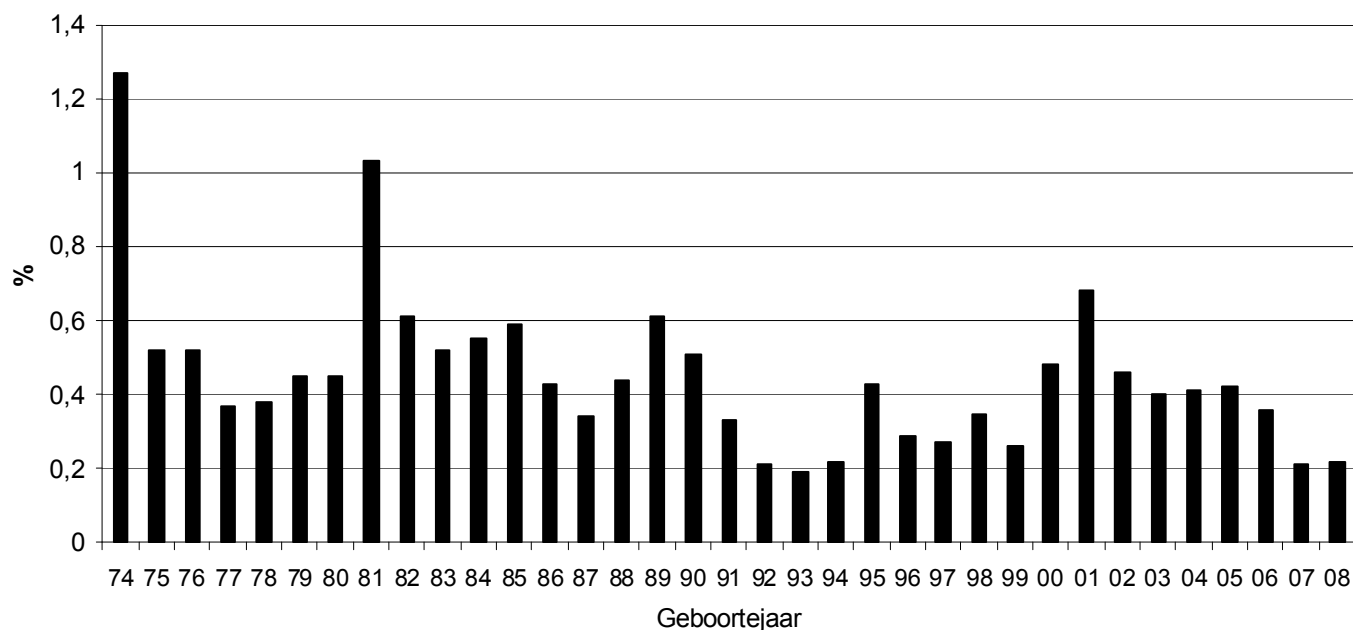


Figuur 5.2 'Afwijkende' screeningsuitslagen bij de screening op PKU naar geboortejaar (1974-2008)

### Onvoldoende vullingen bij de screening op PKU

Figuur 5.3 geeft het verloop van het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de screening op PKU. In 2008 is het percentage 'onvoldoende vulling' 0,22% (tabel 5.2). Dit is vergelijkbaar met 2007 en lager dan in voorgaande jaren het geval was (fig. 5.3). In ons vorige evaluatierapport bevatte de categorie onvoldoende vulling ook de kinderen waarbij er onvoldoende informatie was voor het laboratorium om de uitslag te interpreteren. Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden. Deze categorie is nu apart weergegeven. Geconcludeerd kan worden dat de uitbreiding van de screening niet heeft geleid tot een toename van het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU-screening. Vooral 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. In 2002 werd de AGS-screening landelijk ingevoerd. 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.





Figuur 5.3 Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de screening op PKU naar geboortjaar (1974-2008)

### Overige metabole aandoeningen

Tabel 5.3 geeft een overzicht van de uitslagen van de hielprik voor de metabole aandoeningen met uitzondering van PKU. Het aantal afwijkende uitslagen varieert tussen 0 (TFP/LCHAD) en 85 (BIO). Het percentage onvoldoende vullingen varieert tussen 0,20% en 0,29% en komt overeen met het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU-screening.

#### *Bijzondere casus*

Bij controle van de Praeventisgegevens door TNO is 1 kind gevonden met een afwijkende 3-MHM-uitslag welke niet bij TNO bekend was. Bij navraag bij de RCP werd meegedeeld dat dit kind niet verwezen is. Het laboratorium heeft destijds de medisch adviseur meegedeeld dat bij dit kind drie bepalingen uit hetzelfde monster zijn afgenomen, waarvan slechts één een afwijkende uitslag liet zien. De beide andere uitslagen waren weliswaar hoog, maar niet afwijkend. De afwijkende uitslag kon volgens het laboratorium buiten beschouwing worden gelaten. Toch is de afwijkende uitslag wel in Praeventis vastgelegd. De exacte toedracht is inmiddels uitgezocht door het RIVM. Het kind is ten onrechte niet verwezen en dit is door het RIVM gemeld aan de IGZ. Inmiddels is actie ondernomen om het verwijlsbeleid bij een dergelijke onduidelijke uitslag te verbeteren.

Tabel 5.3b Uitslagen na eerste hielprik voor metabole aandoeningen (voor PKU zie tabel 5.2) in 2008

	gescreend	negatief		afwijkend		Onvoldoende vulling		te vroeg geprikt		Missing <sup>^</sup>		onbekend	
	N*	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
3-MHM <sup>#</sup>	185.745	183.478	98,78	5	0,003	463	0,25	24	0,01	910	0,49	865	0,47
BIO	185.744	183.528	98,8	85	0,046	539	0,29	24	0,01	910	0,49	658	0,35
GAL	185.743	183.579	98,8	45	0,024	494	0,27	24	0,01	909	0,49	692	0,37
GA-I	185.745	183.463	98,8	21	0,011	463	0,25	24	0,01	909	0,49	865	0,47
HCY	185.743	183.516	98,8	26	0,014	403	0,22	24	0,01	908	0,49	866	0,47
IVA	185.743	183.482	98,78	2	0,001	463	0,25	24	0,01	908	0,49	864	0,47
MSUD	185.742	183.534	98,8	5	0,003	404	0,22	24	0,01	907	0,49	868	0,47
MCAD	185.743	183.463	98,8	24	0,013	461	0,25	24	0,01	908	0,49	863	0,47
TFP/ LCHAD	185.743	183.485	98,78	0	0,000	462	0,25	24	0,01	908	0,49	864	0,47
TYR-I <sup>§</sup>	47.651	47.084	98,8	1	0,002	96	0,20	7	0,01	284	0,60	179	0,38
VLCAD	185.761	183.487	98,8	3	0,002	500	0,27	24	0,01	918	0,49	829	0,45
C0-def <sup>@</sup>	185.745	183.484	98,78	56**	0,03**	404	0,22	24	0,01	910	0,49	867	0,47

\* Het aantal gescreenden varieert van 185.742 tot 185.761. De reden hiervoor is dat TNO voor elke aandoening een apart bestand krijgt. Deze bestanden verschillen enigszins van elkaar.

\*\* Voor C0-def betekent dit het aantal en percentage *dubieuze* uitslagen.

<sup>#</sup> 3-MHM is een verzamelnaam voor 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie, HMG-CoA lyase deficiëntie en multipiele CoA carboxylase deficiëntie. Deze drie aandoeningen hebben dezelfde merker.

<sup>@</sup> Co-deficiëntie behoort niet tot het screeningsprogramma

<sup>^</sup> TNO en het RIVM inventariseren momenteel welke kinderen het betreft. Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen. Inmiddels is uit een steekproef al gebleken dat het voornamelijk de volgende twee groepen betreft: overleden kinderen en in het buitenland al gescreende kinderen. Er wordt actie ondernomen om deze groep preciezer te definiëren en te registreren.

<sup>§</sup> Het lage aantal gescreenden komt omdat de screening op tyrosinemie type I miv 1-3-2007 is opgeschort ivm de lage validiteit van de merker tyr; vanaf 1-10-2008 is de screening hervat met als merker succinylaceton (sa)

## 5.2 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de eerste hielprik (of bij twee 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 hielprik en melding aan de huisarts

Bij TNO zijn 257 kinderen bekend die bij de screening op metabole aandoeningen zijn verwezen, waarvan 8 met een 2 maal dubieuze C0-uitslag. Deze 8 kinderen hebben we bij het berekenen van de tijdsduren buiten beschouwing gelaten. Van 194 van de 249 (78%) kinderen is bekend hoe lang het interval tussen de afname van de hielprik en de telefonische melding van de RCP aan de huisarts heeft geduurd. Bij 184 (95%) kinderen vond melding aan de huisarts binnen 1 week plaats. Bij 10 (5%) kinderen duurde het

langer dan 1 week. In 2007 duurde dit interval bij 8% van de kinderen langer dan één week.

#### **Leeftijd bij melding aan de huisarts**

De datum van telefonische melding aan de huisarts door de medisch adviseur is bekend van 195 (78%) van de 249 kinderen. Van deze kinderen zijn 68 (35%) gemeld voor dag 8, 124 (64%) van dag 8 tot dag 15 en 3 (2%) op dag 15 of later. In 2007 werd 43% gemeld voor dag 8, 53% tussen dag 8 en 15 en 4% op dag 15 of later.

#### **Interval tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek**

Van slechts 88 (35%) kinderen is bekend hoe lang het interval tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek heeft geduurd. Bij 78 (89%) kinderen duurde dit interval 1 dag of korter, bij 5 (6%) 2 dagen en eveneens bij 5 (6%) kinderen langer dan 2 dagen. In 2007 zijn slechts van 9 kinderen gegevens over dit interval bekend. Bij 1 (11%) duurde dit interval meer dan 2 dagen.

#### **Leeftijd bij diagnostisch onderzoek**

Van 105 (42%) kinderen is de leeftijd bij diagnostisch onderzoek bekend. Diagnostisch onderzoek heeft bij 93% van de kinderen plaats gevonden voordat het kind 2 weken oud was; 6% op de leeftijd van 14 t/m 20 dagen en 1% op de leeftijd van 3 weken of ouder. In 2007 zijn slechts van 13 kinderen gegevens over dit interval bekend. Bij 8% duurde dit interval 3 weken of langer.

### **5.3 Diagnosen**

In 2008 zijn 257 kinderen verwezen. Hiervan zijn acht kinderen verwezen in verband met een tweemaal dubieuze carnitine-uitslag bij de screening. Onder deze acht kinderen zijn geen patiënten die behoren tot de metabole aandoeningen waarop gescreend wordt. Wel hebben vier van deze kinderen een carnitine-deficiëntie waarvoor behandeling nodig is (tabel 5.4). Bij 97 is een metabole aandoening vastgesteld waarop gescreend wordt. Van twee kinderen is geen conclusie bekend omdat ze al waren overleden voordat diagnostisch onderzoek kon worden ingezet. Beide kinderen zijn verwezen bij de screening op HCY. Het overlijden van deze twee kinderen heeft volgens de kinderarts geen relatie met de afwijkende screeningsuitslagen.

Tabel 5.4 Diagnosen vastgesteld bij de kinderen die in 2008 bij de screening op metabole ziekten zijn verwezen

Wel metabole aandoening waarop gescreend wordt		97
Geen metabole aandoening waarop gescreend wordt		158
w.v. carnitine-deficiëntie	4	
(Nog) geen conclusie		2 <sup>^</sup>
Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend		0
Totaal		257

<sup>^</sup> betreft 2 kinderen verwezen bij de screening op HCY die al waren overleden voor het diagnostisch onderzoek gestart kon worden

Tabel 5.5 toont de diagnoses van de in 2008 bij de screening verwezen kinderen naar regio.

Tabel 5.5 Diagnosen naar regio van de woonplaats van de kinderen verwezen bij de screening op metabole ziekten<sup>^</sup> in 2008

Regio	Metabole Ziekte	Geen metabole ziekte	(nog) Geen conclusie mogelijk	Totaal
Groningen	4	6	0	10
Friesland	0	15	0	15
Drenthe	6	2	0	8
Overijssel	4	7	0	11
Flevoland	1	13	0	14
Gelderland	10	8	0	18
Utrecht	6	8	0	14
Noord-Holland (excl. A'dam)	11	26	0	37
Amsterdam	6	15	2	23
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	18	11	0	29
Rotterdam	3	5	0	8
Zeeland	2	3	0	5
Noord-Brabant	20	22	0	42
Limburg	6	8	0	14
Onbekend	0	1	0	1
<b>Totaal</b>	<b>97</b>	<b>150</b>	<b>2</b>	<b>249</b>

<sup>^</sup> exclusief 8 kinderen verwezen obv C0-deficiëntie

## 5.4 Validiteit

Het screeningsprogramma op metabole aandoeningen bestaat uit 14 afzonderlijke screenings. Voor ieder van deze screenings is het van belang de testkarakteristieken sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde na te gaan (zie tabel 5.6). Beschouwt men de screening op de 14 metabole aandoeningen gemakshalve als een screening op één aandoening (“metabole ziekte”) dan is de sensitiviteit 99%, de specificiteit 99,91% en de positief voorspellende waarde 38% (97/255). Als gevolg van verscheidene maatregelen is de positief voorspellende waarde nu hoger dan het geval was in 2007. Toen was de positief voorspellende waarde namelijk 15%.

Voor zover nu bekend zijn er in 2008 twee kinderen gemist bij de screening op metabole ziekten. Eén kind heeft de diagnose TFP/LCHAD en één kind heeft de diagnose tyrosinemie. Het kind met TFP/LCHAD had bij screening een C16OH van 0,11  $\mu\text{mol/l}$  bloed. Dit is een “negatieve” (normale) uitslag. C16OH uitslagen worden pas als afwijkend beschouwd indien ze 0,20  $\mu\text{mol/l}$  bloed of groter zijn. Van het kind met tyrosinemie heeft het RCP nooit een uitslag ontvangen van het laboratorium. Volgens de ouders is hun kind wel gescreend, hetgeen ook blijkt uit de envelop van het hielpriksetje dat ze bewaard hebben. Er moet daarom iets misgegaan zijn in het traject van screener tot en met RCP. Misschien heeft de screener het setje vergeten te posten,

misschien is het setje niet aangekomen bij het laboratorium, misschien is het zoekgeraakt in het laboratorium etc. Vanuit het RCP is gerappelleerd naar de betreffende thuiszorgorganisatie (TZO). De TZO gaf bij de rappels aan dat er wel degelijk een hielprik is afgenomen, waarop het RCP onterecht geen verdere actie heeft ondernomen. Dit is door het RIVM gemeld aan de IGZ. Inmiddels wordt gewerkt aan verbetering van de rappelprocedure door het RCP, zodat dit in de toekomst niet meer voorkomt.

Bij het vaststellen van de sensitiviteit dient onderscheid gemaakt te worden tussen testsensitiviteit (in vervolg sensitiviteit genoemd) en programmasensitiviteit. Onder de sensitiviteit verstaan we de kans dat degene met de gezochte ziekte een positieve testuitslag heeft. Hoe hoger deze kans hoe minder patiënten door de screeningstest gemist worden. De programmasensitiviteit geeft de kans dat degene met de gezochte ziekte opgespoord wordt door het screeningsprogramma. De programmasensitiviteit is een functie van de deelname aan de verschillende fasen in het screeningsproces, de sensitiviteit van de screeningstest en de sensitiviteit van de diagnostische procedure. De programmasensitiviteit kan daarom nooit hoger zijn dan de sensitiviteit. De gemiste patiënt met tyrosinemie kan beschouwd worden als fout-negatieve uitslag bij het berekenen van de programmasensitiviteit. Bij het berekenen van de sensitiviteit dient deze patiënt buiten beschouwing te worden gelaten omdat er geen testuitslag is. Deze patiënt staat om die reden dan ook niet vermeld in tabel 5.6.

Tabel 5.6 geeft de validiteit weer van de verschillende metabole aandoeningen waarop gescreend wordt. Gezien de veelal kleine aantallen dienen met name de sensitiviteit en positief voorspellende waarde voorzichtig geïnterpreteerd te worden. Opvallend is het relatief hoge aantal patiënten (34) dat gevonden is bij de screening op BIO ten opzichte van het verwachte aantal (2). Hierbij dient aangetekend te worden dat de diagnose BIO lastig te stellen is en dat de huidige opgaven van het aantal terecht-positieve uitslagen nog onbetrouwbaar is. Pas wanneer van alle patiënten DNA-analyse heeft plaatsgevonden kan een definitieve uitspraak gedaan worden.

Bij controle van de gegevens ontdekte TNO dat een patiënt met een afwijkende 3-MHM uitslag niet verwezen was. Bij dit kind is mogelijk sprake geweest van miscommunicatie tussen de medisch adviseur en het laboratorium. Het laboratorium heeft bij dit kind 3 hoge uitslagen bepaald. Echter, slechts één van deze uitslagen was afwijkend. Bij het ter perse gaan van dit rapport was nog niet bekend hoe het met dit kind gaat. Nader onderzoek naar de oorzaak van deze fout is gewenst.

Voor de meeste aandoeningen geldt dat de testkarakteristieken er gunstig uitzien. Uitzonderingen zijn de screenings op GA-I en HCY. Bij GA-I is de positief voorspellende waarde tamelijk laag. Dit is veroorzaakt door een analytisch probleem. Om onterechte verwijzingen te voorkomen wordt nu bij kinderen met een verhoogde waarde de bepaling herhaald. Nader onderzoek naar het probleem is ingesteld door het RIVM. Voor HCY geldt dat zowel in 2008 als in 2007 er geen patiënten gevonden zijn, terwijl de verwachting is dat er 1-2 patiënten per jaar worden opgespoord. Ook op grond van theoretische overwegingen is nu twijfel of de merker die bij de screening gebruikt wordt wel geschikt is. Nader onderzoek naar deze merker loopt inmiddels.

Tabel 5.6 Terecht-positieven (TP), fout-positieven (FP), fout-negatieven (FN), terecht-negatieven (TN), sensitiviteit (sens), specificiteit (spec) en positief voorspellende waarde (PVW) van de screeningstest die voor de verschillende metabole aandoeningen wordt gebruikt

Aandoening	verwachte aantal patiënten per jaar	TP	FP	FN	TN	sens	spec	PVW
		N	N	N	N	%	%	%
3-MHM <sup>#</sup>	?	3	1 <sup>^</sup>	0	185.741	100	99,999	75
BIO	2	34	52	0	185.658	100	99,972	40
GAL	6	7	41	0	185.695	100	99,978	15
GA-I	1	1	21 <sup>^</sup>	0	185.723	100	99,989	5
HCY	1-2	0	28	0	185.715	- **	99,985	0
IVA	3	2	0 <sup>^</sup>	0	185.741	100	100,000	100
MSUD	1	0	4	0	185.738	- **	99,998	0
MCAD	15-17	22	2 <sup>^</sup>	0	185.719	100	99,999	92
PKU	11	24	1	0	185.717	100	99,999	96
TFP/ LCHAD	?	0	0 <sup>^</sup>	1	185.742	0	100,000	- **
TYR-I <sup>§</sup>	2	1	0	0	47.650	100	100,000	100
VLCAD	?	3	0 <sup>^</sup>	0	185.758	100	100,000	100

Opm: de som van TP, FP, FN en TN verschilt enigszins van elkaar. De reden hiervoor is dat TNO voor elke aandoening een apart bestand krijgt. Deze bestanden verschillen enigszins van elkaar.

<sup>^</sup> exclusief 8 kinderen die verwezen zijn ivm tweemaal een dubieuze carnitine-uitslag.

<sup>#</sup> 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

<sup>\*\*</sup> onbepaald (delen door 0)

<sup>§</sup> het lage aantal gescreenden komt omdat de screening op tyrosinemie type I miv 1-3-2007 is opgeschort ivm de lage validiteit van de merker tyr; vanaf 1-10-2008 is de screening hervat met als merker succinylaceton (sa)

## 6 Screening op sikkelcelziekte

Dit hoofdstuk geeft een voorlopig overzicht van de screening op sikkelcelziekte (SCZ) bij kinderen geboren in 2008. De neonatale hielprikscreening is een doorlopend proces. Hier beschrijven we de stand van zaken op het moment van schrijven van het rapport (november 2009). 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 sikkelcelziekte opgespoord kunnen worden, maar ook de kinderen waarbij vermoeden bestaat op dragerschap van HbS, andere SCZ gerelateerde mutanten (HbC, E, D, O, e.a.) of op andere hemoglobinopathiën zoals  $\alpha$  of  $\beta$  thalassemie en eventueel ook op beta thalassemie dragerschap (Mantikou 2009).

Bij de screening worden de gevonden patronen weergegeven als een serie letters. (tabel 6.1). 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  $\beta$   $+$ -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 tweede oorzaak kan zijn een bloedtransfusie voor de afname van de hielprik. Een derde oorzaak kan een gamma thalassemie zijn. 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  $\alpha$ -ketens kunnen 4 gamma-ketens een tetrameer vormen (HbBart's). 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. Hiermee worden ook dragers van  $--/\alpha\alpha$  deletie-defecten opgespoord bij ouders die eventueel "at risk" zijn een kind te krijgen met hydrops foetalis en HbH-ziekte.

Dragers van HbC, HbD, HbE, etc 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	$\beta$ -thalassemie major of delta beta thalassemie (of HPFH)
FE	Afwijkend	Verwijzing	$\beta$ -thalassemie major of $\beta$ -thalassemie minor
FL	Afwijkend	Verwijzing	$\beta$ -thalassemie intermedia
FAB	Afwijkend	Verwijzing	$\alpha$ -thalassemie
FX	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 2008 zijn 86 (0,46%) kinderen verwezen in verband met een afwijkende uitslag. Dit is hoger dan in 2007 het geval was (0,35%). Het hogere aantal verwijzingen is veroorzaakt door een toename van het aantal verwijzingen met het HPLC-patroon FAB. Dit patroon past bij kinderen die alfa-thalassemie hebben (tabel 6.1). Er zijn in 2008 veel kinderen met een milde alfa-thalassemie verwezen, wat onwenselijk is. Dit is veroorzaakt door een analytisch probleem, dat inmiddels is opgelost. In de categorie 'onvoldoende vulling' vallen de monsters die niet analyseerbaar zijn voor SCZ. Het monster kan onvoldoende of onbetrouwbaar materiaal bevatten ('onvoldoende vulling') of de uitslag is niet-classificeerbaar vanwege een bloedtransfusie. In 2008 is bij 4,5% van de kinderen sprake van 'onvoldoende vulling'.



Tabel 6.2 Uitslagen en verwijzingen bij de screening op SCZ in 2008

Uitslagen eerste hielprik:	2007	2008	
	% <sup>*</sup>	N	% <sup>*</sup>
Afwijkend	0,35	86	0,46
Negatief	986,97	183.119	985,90
Onvoldoende vulling <sup>^</sup>	4,68	839	4,52
Te vroeg geprikt <sup>**</sup>	0,07	24	0,13
“Missing” <sup>#</sup>	5,72	907	4,88
Onbekend <sup>&amp;</sup>	2,21	763	4,11
Gescreend	182.302	185.738	

\* van het totale aantal gescreende kinderen,

<sup>^</sup> inclusief de kinderen waarvan de uitslag niet-classificeerbaar is vanwege een bloedtransfusie

<sup>\*\*</sup> 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 namelijk geen rol. De screening kan namelijk zelfs al uitgevoerd worden met behulp van navelstrengbloed.

<sup>#</sup> TNO en het RIVM inventariseren momenteel welke kinderen het betreft. Inmiddels is uit een steekproef al gebleken dat het voornamelijk de volgende twee groepen betreft: overleden kinderen en in het buitenland al gescreende kinderen. Er wordt actie ondernomen om deze groep preciezer te definiëren en te registreren.

<sup>&</sup> er is niet voldoende informatie beschikbaar voor het laboratorium om een uitslag te interpreteren. Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden voor de bloedafname

## 6.2 Rapportage HbS dragerschap

Er zijn 849 (4,57%) kinderen gerapporteerd aan de huisarts, in verband met een vermoedelijk dragerschap van HbS, de meest frequente veroorzaker van SCZ (tabel 6.3). De vermoedelijke dragers van SCZ vanwege HbS bevinden zich vooral in Amsterdam (prevalentie 13%), Rotterdam (prevalentie 13%) en Flevoland (prevalentie 10%). De laagste prevalenties worden gevonden in Friesland (2%), Drenthe (2%) en Gelderland (2%) (tabel 6.3).

Tabel 6.3 Prevalentie van vermoedelijk dragerschap van HbS naar regio bij kinderen geboren in 2008

Regio	Gescreend	Vermoedelijk dragerschap SCZ			
	N	Geen drager		Drager	
		N	%	N	%
Groningen	5923	5901	99,6	22	0,4
Friesland	7046	7031	99,8	15	0,2
Drenthe	4958	4947	99,8	11	0,2
Overijssel	13428	13391	99,7	37	0,3
Flevoland	5143	5093	99,0	50	1,0
Gelderland	21713	21673	99,8	40	0,2
Utrecht	15795	15745	99,7	50	0,3
Noord-Holland (excl. A'dam)	20396	20322	99,6	74	0,4
Amsterdam	10644	10505	98,7	139	1,3
Zuid-Holland (excl. R'dam)	34256	34050	99,4	206	0,6
Rotterdam	7073	6984	98,7	89	1,3
Zeeland	3862	3849	99,7	13	0,3
Noord-Brabant	26054	25978	99,7	76	0,3
Limburg	9447	9420	99,7	27	0,3
Nederland	185.738	184889	99,5	849	0,5

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 2008 hadden 86 kinderen een afwijkende uitslag (tabel 6.2). Zij zijn verwezen naar een kinderarts. Volgens de richtlijnen moeten de kinderen verwezen worden naar een kinderarts-hematoloog. Dit is gebeurd bij 78 (91%) van de 86 kinderen. Dit is gunstiger dan in 2007. Toen werd slechts 85% van de kinderen verwezen naar een kinderarts-hematoloog.

### 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 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

De verstreken tijd tussen de hielprik en het moment waarop de RCP-vestiging de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden is van 82 (95%) kinderen bekend. De tijdsduur van dit traject is bij 53 (65%) kinderen korter dan of gelijk aan 7 dagen. In 29 (35%) van de gevallen duurde het langer dan 7 dagen.

### Leeftijd bij melding aan de huisarts

De leeftijd bij melding aan de huisarts is bekend van 82 (95%) van de 86 kinderen. Van deze kinderen zijn er 12 (15%) gemeld voor dag 8, 51 (62%) van dag 8 tot dag 15 en 19 (23%) op dag 15 of later.

### Interval tussen melding aan de huisarts en eerste consult bij de kinderarts-hematoloog

Dit interval is bekend van 56 (64%) kinderen. In het draaiboek voor de neonatale hielprikscreening wordt gesteld dat het wenselijk is dat dit interval niet langer dan 4 weken duurt. In 2008 was dit interval bij 26 (46%) ook daadwerkelijk 4 weken of minder. Bij 30 (54%) kinderen duurde het langer dan 4 weken.

### Leeftijd waarop het eerste consult bij de kinderarts-hematoloog plaatsvond

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<sup>e</sup> week na de geboorte plaats zal vinden. Bij 30 van de 36 kinderen met sikkelcelziekte is de leeftijd waarop het eerste consult plaatsvond bekend. Bij 71% van de kinderen vond het eerste consult na de 4<sup>e</sup> levensweek plaats (tabel 6.4a). Tabel 6.4a laat zien dat een deel van de kinderen pas zeer laat bij de kinderarts-hematoloog terecht komt. Het gaat in de meeste gevallen om kinderen van ouders die herhaalde malen niet op de poliklinische afspraak komen. Tabel 6.4b geeft de leeftijd bij eerste consult van de kinderen waarbij geen sikkelcelziekte is vastgesteld door de kinderarts.

Tabel 6.4a Leeftijd bij eerste consult bij de kinderarts-hematoloog bij kinderen met sikkelcelziekte geboren in 2008

Interval (weken)	N*	%	Cum %
≤ 4	7	29	29
5 t/m 8	8	33	62
9 t/m 12	4	17	79
13 t/m 16	3	13	92
17 t/m 20	1	4	96
21 t/m 24	1	4	100
>24	0	0	100

\* van de 30 kinderen met SCZ ontbrak bij 6 de data van het eerste consult

Tabel 6.4b Leeftijd bij eerste consult bij de kinderarts-hematoloog bij kinderen zonder sikkelcelziekte geboren in 2008

Interval (weken)	N*	%	Cum %
≤ 4	8	23	23
5 t/m 8	15	44	67
9 t/m 12	5	15	82
13 t/m 16	4	12	94
17 t/m 20	2	6	100
21 t/m 24	0	0	100
>24	0	0	100

\* van de 56 kinderen zonder gediagnosticeerde SCZ ontbrak bij 22 de data van het eerste consult

## 6.5 Diagnosen

Bij 30 van de 185.738 gescreenden werd de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ gesteld. De prevalentie van SCZ was in 2008 1: 6.191 (0,16‰). In 2007 was de prevalentie hoger (1 : 4.400). Onder de 30 patiënten met SCZ bevonden zich 17 (57%) jongens en 13 (43%) meisjes. (man/vrouwratio 1,3). Tabel 6.6. geeft de overige waarschijnlijkheidsdiagnosen.

Tabel 6.5 geeft het aantal patiënten met de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ naar regio voor kinderen geboren in 2008. Het aandeel kinderen met de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ is het hoogst in Rotterdam (0,7‰), gevolgd door Flevoland (0,6‰), Amsterdam (0,4‰) en Zuid-Holland (0,3‰).

Tabel 6.5 Kinderen geboren in 2008 met de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ naar regio

Regio	Gescreend	Waarschijnlijkheidsdiagnose			
		Geen SCZ		SCZ	
	N	N	%	N	%
Groningen	5923	5921	99,97	2	0,03
Friesland	7046	7045	99,99	1	0,01
Drenthe	4958	4958	100	0	0,00
Overijssel	13428	13428	100	0	0,00
Flevoland	5143	5140	99,94	3	0,06
Gelderland	21713	21711	99,99	2	0,01
Utrecht	15795	15793	99,99	2	0,01
Noord-Holland (excl. A'dam)	20396	20395	100	1	0,00
Amsterdam	10644	10640	99,96	4	0,04
Zuid-Holland (excl. R'dam)	34256	34247	99,97	9	0,03
Rotterdam	7073	7068	99,93	5	0,07
Zeeland	3862	3862	100	0	0,00
Noord-Brabant	26054	26053	100	1	0,00
Limburg	9447	9447	100	0	0,00
Nederland	185.738	185.708	99,98	30	0,02

### Thalassemie

Bij de screening op SCZ zijn in 2008, naast 30 met de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ, 36 kinderen opgespoord met  $\alpha$ -thalassemie en 2 kinderen met de waarschijnlijkheids diagnose  $\beta$ -thalassemie major of intermedia (tabel 6.6). Bovendien is bij 5 kinderen met SCZ tevens een vorm van  $\alpha$ -thalassemie geconstateerd. Bij de 36 kinderen met  $\alpha$ -thalassemie, is bij 6 sprake van  $\alpha\alpha/\alpha$ -thalassemie, bij 26 is sprake van  $\alpha\alpha/--$ thalassemie en bij 3 kinderen van  $\alpha-/ \alpha$  -thalassemie. Bij de 5 kinderen met  $\alpha$ -thalassemie waarbij tevens SCZ was gediagnosticeerd is bij 3 kinderen sprake van  $\alpha\alpha/\alpha$ -thalassemie, bij 1 kind van  $\alpha-/ \alpha$  -thalassemie en bij 1 kind van  $\alpha/-$  -thalassemie. Geconcludeerd kan worden dat een relatief groot aantal kinderen dat verwezen is naar de kinderarts om een mogelijk ernstige vorm van alfa-thalassemie tijdig te herkennen achteraf gezien slechts een zeer milde vorm bleek te hebben.

Opvallend is dat bij 1 kind met een HPLC-patroon FS geen SCZ is vastgesteld maar heterozygote  $\beta$ -thalassemie.

### Andere vorm van ernstige hemoglobinopathie

Bij geen van de 86 verwezen kinderen was de waarschijnlijkheidsdiagnose een andere vorm van een ernstige hemoglobinopathie.

### (Nog) geen conclusie mogelijk

Bij 7 kinderen was op het moment van schrijven van dit rapport nog geen waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld of bekend. Het merendeel hiervan, 5 kinderen, wordt verdacht van  $\alpha$  thalassemie (FAB). Bij twee overige kinderen is er mogelijk sprake van SCZ (HPLC-patroon FS en FSC).

**Geen hemoglobinopathie**

Bij 10 kinderen met een HPLC-patroon FAB is geen  $\alpha$  thalassemie of andere vorm van hemoglobinopathie vastgesteld.

**6.6 Validiteit**

Momenteel is het doel van de screening het opsporen van alle patiënten met SCZ. Daarom zal onder een positieve testuitslag worden verstaan: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is met een HPLC-patroon passend bij SCZ. De gebruikte screeningsmethode spoort echter ook andere vormen van HbP op. Kinderen met een uitslag passend bij thalassemie dienen naar de mening van de Gezondheidsraad ook verwezen te worden ondanks het feit dat nog niet bewezen is dat vroegdiagnostiek gezondheidsschade kan voorkomen. De Gezondheidsraad (2005) verwoordt het als volgt: “Zoals vermeld brengt screening op sikkelcelziekte door onderzoek van abnormale hemoglobines ook bepaalde vormen van thalassemie aan het licht. De commissie acht dit, hoewel de voordelen daarvan voor de betrokkenen beperkt zijn, geen overwegend bezwaar tegen de screening op sikkelcelziekte.” Het opsporen van patiënten met thalassemie is voorlopig niet het primaire doel van de screening. Dit kan zich echter wijzigen. Zo wordt door sommigen gesteld dat een deel van de kinderen met thalassemie wel degelijk baat heeft bij screening.

Tabel 6.6 geeft een overzicht van het HPLC-patroon waarop de verwijzing is gebaseerd naar waarschijnlijkheidsdiagnose. Van de 33 kinderen met een HPLC-patroon passend bij SCZ hadden 30 tevens de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ. Bij twee kinderen is de waarschijnlijkheidsdiagnose onbekend, en bij 1 kind is geen SCZ maar heterozygote  $\beta$ -thalassemie vastgesteld.

Zover bekend is in 2008 geen patiënt met SCZ gemist bij de screening. De sensitiviteit is daarom vooralsnog 100%. De specificiteit is bijna 100%, er is namelijk maar 1 kind dat een fout-positieve uitslag had. De positief voorspellende waarde is  $30/31 * 100\% = 97\%$ .

Zover nu bekend is er één patiënt met  $\beta$ -thalassemie major in 2008 niet herkend bij de screening. Omdat de screening niet als doel heeft kinderen met  $\beta$ -thalassemie major op te sporen kan niet gesproken worden van een fout-negatieve uitslag. Sinds april 2009 zijn de afkapgrenzen voor beta-thalassemie overigens aangepast, waardoor de sensitiviteit van deze test voor beta-thalassemie toeneemt.

Er zijn in 2008 51 kinderen verwezen op grond van het HPLC-patroon FAB. Van deze 51 kinderen is bij 36  $\alpha$  thalassemie vastgesteld. Geen van deze 36 kinderen heeft drie deleties. Een deel van deze 51 verwijzingen is het gevolg geweest van een tijdelijk analytisch probleem. Daarnaast wordt nu nog bekeken hoe de screening aangepast kan worden. Hierbij is het doel minder kinderen te verwijzen waarbij achteraf moet worden vastgesteld dat het een onschuldige vorm van  $\alpha$ -thalassemie betreft.

Tabel 6.6 HPLC-patroon van verwezen kinderen naar waarschijnlijkheidsdiagnose in 2008

HPLC-patroon	Patroon passend bij:	Waarschijnlijkheidsdiagnose					Onbekend	Totaal
		SCZ	$\beta$ -thal.	$\alpha$ -thal.	Overig	Geen HbP		
FS	SCZ	17*	0	0	1^	0	1	19
FSC	SCZ	12&	0	0	0	0	1	13
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	$\beta$ -thalassemie major of $\beta$ -thalassemie intermedia	0	2	0	0	0	0	2
FE	HbE/ E of HbE / $\beta$ -thalassemie	0	0	0	0	0	0	0
FL	$\beta$ -thalassemie major	0	0	0	0	0	0	0
FAB	$\alpha$ -thalassemie	0	0	36^^	0	10	5	51#
FX of F	Hemoglobinopathie nog nader te specificeren	0	0	0	0	0	0	0
<b>Totaal</b>		<b>30</b>	<b>2</b>	<b>36</b>	<b>1</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>86</b>

\* 4 kinderen met HPLC-patroon FS en SCZ hadden tevens  $\alpha$ -thalassemie (2 met aa/a-, 1 met a-/a-, 1 met a/- -)

& 1 kind met HPLC-patroon FSC en SCZ had tevens  $\alpha$ -thalassemie (aa/a-)

^ 1 kind met HPLC-patroon FS had geen sikkelcelziekte maar is gediagnosticeerd met heterozygote  $\beta$ -thalassemie

^^ geen van deze 36 kinderen heeft de klinisch relevante vorm met drie deleties

# het hoge aantal verwijzingen met het patroon FAB in 2008 is het gevolg van een analytisch probleem (overgang op een nieuwe batch "hars" in de HPLC kolom). Dit probleem is opgelost

## 7 Literatuur

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

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; 30:978.

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

MANTIKOU E, et al. A brief review on newborn screening methods for hemoglobinopathies and preliminary results selecting beta thalassemia carriers at birth by quantitative estimation of the HbA fraction. *Clin Biochem* 2009 sept 3 Epub ahead of print.

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 Geneesk* 2002;146:246-9.

VERKERK PH. Twintig jaar landelijke screening op fenylketonurie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:2302-5.



## Bijlagen

### 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 $\alpha$ -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<sup>e</sup> tot 3<sup>e</sup> 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 $\beta$ -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 hypothalamie/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, insulsten, 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, insulsten, 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.

#### *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, insulten, 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 hypoglycëmie 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.

#### *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 insulden, 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.

#### *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 1 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  $\alpha$  en 2  $\beta$  ketens. Bij SCZ verschilt in de  $\beta$  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 O<sub>2</sub> spanning niet veel aan de hand, bij lage O<sub>2</sub> 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,  $\alpha^+$  thalassemieheterozygoten of -homozygoten,  $\alpha^0$ -thalassemieheterozygoten en  $\beta$ -thalassemieheterozygoten, zijn doorgaans gezond en vertonen vaak normale bloedparameters, alleen herkenbaar door een microcytair bloedbeeld, zonder ijzergetekort en dus ook niet reagerend op ijzertherapie. De HbS heterozygoten hebben in het algemeen geen anemie tenzij er tevens een dragerschap van  $\alpha$  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.

### *$\beta$ Thalassemie*

Voor de vorming van de postnatale HbA zijn 2  $\beta$ -ketens nodig die door 2  $\beta$ -genen worden gecodeerd. In het geval van  $\beta$ -thalassemie major zijn de beide beta genen niet actief. En worden ook geen  $\beta$ -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  $\beta$ -thalassemie, werkt één locus niet waardoor minder  $\beta$ -globine wordt aangemaakt (dragers  $\beta$ -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.

### *$\alpha$ Thalassemie*

Er zijn 2  $\alpha$ -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  $\alpha-/α-$  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  $\alpha/--$  kan krijgen)

Indien er 3 loci niet werken is er sprake van  $\alpha$ -/-- 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  $\alpha$ -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 2003

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 2003. 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 B1)

Van de 357 kinderen die naar een kinderarts zijn verwezen hebben bij het derde meetpunt 79 kinderen permanente CH.

De voornaamste wijzigingen ten opzichte van het eerste en tweede meetpunt zijn: Van de 83 kinderen die destijds geclassificeerd waren als permanente CH, bleken 7 toch geen CH (waarvan 6 met passagère CH) te hebben. Van de 17 kinderen waarbij destijds nog geen conclusie mogelijk was, bleken 3 wel CH te hebben. Zover bekend is er 1 patiënt gemist geboren in 2003. De sensitiviteit, specificiteit en PVW over 2003 uitgaande van de gegevens van het derde meetpunt zijn resp. 99%, 99,86% en 22%.

Tabel B1 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CH geboren in 2003

Subclassificatie	N
CH-T	
Aanlegstoornis	
Agenesie	24
Ectopie	12
Dysgenesie	2
Dyshormonogenese	
Organificatie-defect	14
Tg-synthese-defect	2
Dejodase-defect	0
Trapping -defect	0
Subclassificatie onbekend	11
CH-C	14
TOTAAL	79