

DE NEONATALE HIELPRIKSCREENING

MONITOR 2019

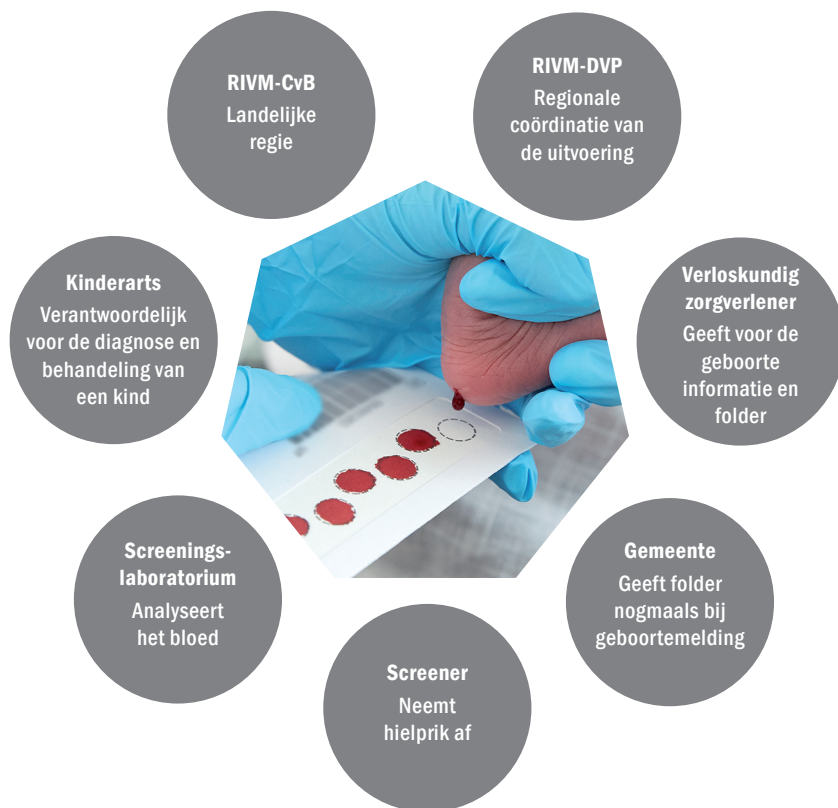


TNO innovation
for life

De Neonatale Hielprik Screening (NHS) is in 1974 in Nederland ingevoerd en wordt gecoördineerd door het RIVM-Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB). Het doel van de neonatale hielprikscreening is het vroegtijdig opsporen van een aantal ernstige, zeldzame, aangeboren aandoeningen bij pasgeborenen. Als deze vroeg worden ontdekt, kan door tijdige behandeling met bijvoorbeeld geneesmiddelen of een dieet onherstelbare gezondheidsschade worden voorkomen of beperkt.

De landelijke monitor met kerncijfers van de NHS voor Europees Nederland wordt jaarlijks uitgevoerd door TNO in opdracht van het RIVM-CvB. Zo is te zien of de NHS-programma-onderdelen goed functioneren en of er misschien maatregelen genomen moeten worden om het programma beter te laten presteren. Over de hielprikscreening in Caribisch Nederland wordt een [aparte monitor](#) gemaakt.

De partijen die betrokken zijn bij de hieprikscreening zijn in Figuur 1 weergegeven. De hiepriek wordt afgenomen door een medewerker van de jeugdgezondheidszorg (JGZ), een kraamverzorgende of de verloskundige. Verblijft het kind in het ziekenhuis in de eerste week na de geboorte, dan wordt de hiepriek door een ziekenhuismedewerker uitgevoerd.



Figuur 1
Partijen betrokken bij de uitvoering van de hieprikscreening

SAMENVATTING

- De resultaten van de meeste indicatoren vallen binnen de gestelde streef- of signaalwaarden en de meeste indicatoren liggen in lijn met de resultaten uit voorgaande jaren.
- De **deelnamegraad** voor de hieprikscreening was 99,3% in 2019 (n=170.065) en ligt daarmee boven de signaalwaarde van 99,0%. Vanaf 2014 tot en met 2018 was er een afname van de deelname aan de NHS van 99,4% naar 99,1%. De stijging in 2019 wordt gedeeltelijk (naar schatting 0,1%) veroorzaakt door een optimalisatie van de berekening van de deelnamegraad.
- Er zijn 500 kinderen verwezen vanuit de NHS (0,3%). Van hen hadden ten minste 211 (42% van 500 verwezen kinderen en 0,12% van totaal aantal deelnemers) één van de doelziekten.
- De **streefwaarde voor tijdigheid** van de **eerste hiepriek** is **niet gehaald**: 98,4% is binnen 168 uur gescreend, terwijl de streefwaarde 99,0% is. Dit is lager dan in 2017 en 2018 (respectievelijk 98,8% en 98,6%). Ook in de jaren 2011-2016, met uitzondering van 2013, lag dit percentage onder de 99%. 38% van de hieprikken is in de aanbevolen periode van 72-96 uur na de geboorte uitgevoerd.
- Van alle in 2019 afgenomen hieprikken zijn er 94,9% tijdig (≤ 3 dagen na afname) door het laboratorium in ontvangst genomen.
- In 2019 is de streefwaarde van het percentage kinderen dat een **herhaalde eerste hiepriek** moest krijgen voor alle aandoeningen behaald.
- **CH**: Veel indicatoren zijn opnieuw berekend voor **2018**, omdat vorig jaar de diagnostische gegevens incompleet waren. Opvallend is dat het **detectiecijfer erg laag** is in 2018 (0,034%) in vergelijking met de afgelopen vijf jaren (gemiddeld: 0,041%). In 2019 ligt het detectiecijfer weer rond het gemiddelde (0,042%).
- Het totale screeningsprogramma heeft in 2019 een **detectiecijfer** van 1,241 per 1000 gescreende kinderen, een **positief voorspellende waarde** van 48%, een **sensitiviteit** van 98% en een **specificiteit** van 99,865%. De positief voorspellende waarde is hoger dan in 2014-2018 (tussen 24% en 42%).

- Voor alle aandoeningen wordt voldaan aan de streefwaarden die gesteld zijn aan de **specificiteit** en de **positief voorspellende waarde** van elke screening. Er zijn vier kinderen geboren in 2019 als fout-negatief gemeld (3x voor CH, 1x voor VLCAD). De streefwaarden voor sensitiviteit van CH en VLCAD zijn daarmee niet behaald.
- **GALT:** In 2019 heeft de wijziging in de afkapping voor GALT geleid tot een lager verwijscijfer en een hogere specificiteit.
- De streefwaarde voor **tijdigheid van de diagnostiek (≥90%)** is in 2019 niet gehaald bij AGS (86%), CH (86%) en CF (58%).
- Het aantal ouders dat **bezwaar** maakt tegen het gebruik van het restant bloed voor anoniem wetenschappelijk onderzoek is in 2019 6,6%. In 2014 was dit nog 4,9%.
- De **screeningskosten** per kind (exclusief diagnostisch onderzoek) zijn in 2019 €100 en vertonen een stijgende trend, met name door indexering van de tarieven voor bloedafname en laboratoriumanalyses en toevoeging van extra aandoeningen aan de screening.

AANBEVELINGEN

Nieuwe aanbevelingen:

- Verbetering van de **tijdigheid van de diagnostiek** bij AGS, CH en CF, en van de registratie van de leeftijd bij het eerste consult bij de kinderarts.

Bestaande aanbevelingen die nog geldig zijn:

- Het handhaven of intensiveren van de acties om de **tijdigheid van de eerste hielprik** te verbeteren.
- Nagaan waarom ouders bezwaar maken tegen het **gebruik van het restant bloed** voor wetenschappelijk onderzoek.
- Blijvende aandacht voor **tijdige en duidelijke registratie** van diagnostische gegevens.

GEGEVENSBRONNEN

De screeningsgegevens in deze monitor zijn afkomstig uit het registratiesysteem Praeventis van het RIVM. De diagnostische gegevens zijn afkomstig uit het registratiesysteem NEORAH van het RIVM (<http://www.neorah.nl>).¹

Voorheen werden de CH-diagnostiekgegevens geregistreerd bij en door TNO; vanaf 2018 registreren de kinderartsen CH-diagnostiekgegevens ook in NEORAH. De gegevens met betrekking tot metabole ziekten (MZ) in NEORAH zijn ontleend aan de Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (www.ddrmd.nl). Meldingen van het Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde (NSCK) zijn tot 1 januari 2020 gebruikt voor het opsporen van mogelijk gemiste kinderen.² Deze monitor gaat over **kinderen die geboren zijn in 2019** (peildatum Praeventis: 19-3-2020 of later³, NEORAH: 11-6-2020 of later⁴).

LEESWIJZER

Er wordt in deze monitor steeds onderscheid gemaakt tussen een 1e hielprik, een herhaalde 1e hielprik, een 2e hielprik en een herhaalde 2e hielprik:

- 1e hielprik: de eerste hielprik die wordt afgenomen;
- Herhaalde 1e hielprik: het opnieuw uitvoeren van de hielprik omdat er op de hielprikkaart te weinig bloed is verzameld om alle laboratoriumanalyses te kunnen uitvoeren ('onvoldoende vulling') of het materiaal onbetrouwbaar is (door contaminatie), omdat de eerste hielprik te vroeg is afgenomen (binnen 48 uur na geboorte), of omdat een kind minder dan 24 uur voor afname van de hielprik een bloedtransfusie kreeg. Na een bloedtransfusie met rode bloedcellen moet na 91 dagen de hielprik herhaald worden voor de test op hemoglobopathieën (HbP);

¹ Voorjaar 2019 hebben NVK en RIVM een nieuwe samenwerkingsverklaring ondertekend waarin RIVM als verantwoordelijke voor Neorah is aangemerkt.

² Gemiste patiënten die na 1 januari 2020 zijn ontdekt, behoren door de kinderartsen, al dan niet via de voorzitter van de ANS, bij het RIVM gemeld te worden. De NSCK-signalering (die tot 1-1-2020 is gebruikt) is opgeheven.

³ De peildatum was 16-4-2020 voor CPT1, HbP, OCTN2 en VLCAD

⁴ De peildatum was 29-6-2020 voor PA en MMA, 22-7-2019 voor CPT1, 7-9-2020 voor CH, 21-9-2020 voor AGS en 13-11-2020 voor MCADD.



- 2e hielprik: indien er bij de 1e hielprik sprake is van een niet-conclusieve laboratoriumuitslag wordt een 2e hielprik verricht;
- Herhaalde 2e hielprik: hetzelfde als bij de herhaalde 1e hielprik.

In deze monitor wordt met behulp van kleuren (groen en rood) aangegeven of uitkomsten voldoen aan vooraf opgestelde signaal- of streefwaarden.

- Waarden die binnen de grenzen vallen worden weergegeven met groen.
- Wanneer een grens overschreden is, wordt dat aangegeven met rood. Indien mogelijk kan een verbeteractie in gang gezet worden om deze waarde weer binnen de signaal- of streefwaarden te laten vallen.
- Voor trends bestaan geen signaal- of streefwaarden. Trends die waakzaamheid vereisen worden aangeduid met oranje. Trends die stabiel zijn worden weergegeven met groen.

AANPASSINGEN T.O.V. VORIGE MONITORS

Per 1 januari 2019 zijn de afkapgrenzen voor de GALT-screening gewijzigd; de uitslag is 'afwijkend' bij $GALT \leq 2,0$ U/dl bloed én $TGAL \geq 1600$ $\mu\text{mol/l}$ bloed (TGAL was ≥ 1100 $\mu\text{mol/l}$).

Per 1 april 2019 zijn officieel de afkapgrenzen voor de aandoening MSUD gewijzigd (Valine en Leucine van ≥ 400 $\mu\text{mol/l}$ naar ≥ 340 $\mu\text{mol/l}$).

Per 1 april 2019 zijn de afkapgrenzen gewijzigd voor de aandoeningen PKU (van $\text{Phe} \geq 200$ $\mu\text{mol/l}$ naar $\text{Phe} \geq 180$ $\mu\text{mol/l}$), TYR-1 (van $\text{SA} \geq 0,90$ $\mu\text{mol/l}$ naar $\text{SA} \geq 0,60$ $\mu\text{mol/l}$) en GA-1 (van $\text{C5DC} \geq 0,70$ $\mu\text{mol/l}$ naar $\text{C5DC} \geq 0,35$ $\mu\text{mol/l}$).

Per 15 april 2019 zijn de afkapgrenzen gewijzigd voor de aandoeningen MCADD (van $\text{C8} \geq 0,50$ $\mu\text{mol/l}$ naar $\text{C8} \geq 0,43$ $\mu\text{mol/l}$) en IVA (van $\text{C5} \geq 1,0$ $\mu\text{mol/l}$ naar $\text{C5} \geq 0,8$ $\mu\text{mol/l}$).

Per 1 oktober 2019 zijn de screenings op CPT1, PA en MMA ingevoerd.

OP WELKE AANDOENINGEN WORDT ER GESCREEND?

- Adrenogenitaal syndroom (AGS)
- Taaislijmziekte of cystic fibrosis (CF)
- Congenitale hypothyreoïdie (CH)
- Hemoglobinoopathieën (HbP):
 - Sikkelcelziekte (SZ)
 - HbH-ziekte (HbH), een vorm van alfa-thalassemie
 - Bèta-thalassemie major (bTM)
- Metabole Ziekten (MZ):
 - 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie (3-MCC)¹
 - Biotinidase deficiëntie (BIO)
 - Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 1 (CPT1)²
 - Galactosemie (GALT, voorheen GAL genoemd)
 - Glutaaracidurie type 1 (GA-1)
 - HMG-CoA-lyase deficiëntie (HMG)¹
 - Isovaleriaan-acidurie (IVA)
 - Maple syrup urine disease (MSUD)
 - Medium-chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie (MCADD)
 - Methylmalonacidurie (MMA)²
 - Multipole CoA carboxylase deficiëntie (MCD)¹
 - Phenylketonurie (PKU)
 - Propionacidemie (PA)²
 - Trifunctional Protein deficiëntie / Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (TFP/LCHAD)
 - Tyrosinemie type 1 (TYR-1)
 - Very-long-chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie (VLCAD)
 - Carnitine transporter deficiëntie (OCTN2)³

Meer informatie over deze ziektes is te vinden op de RIVM website:

<https://www.pns.nl/hielprik>

¹ Deze drie aandoeningen worden in de rapportage samengenomen onder de term 3-MHM, deze aandoeningen hebben dezelfde merker.

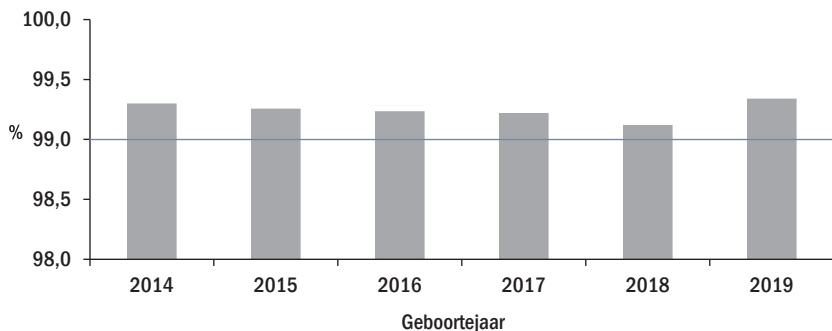
² Deze aandoeningen zijn per 1-10-2019 toegevoegd aan het screeningsprogramma.

³ OCTN2-deficiëntie behoort niet tot het screeningsprogramma; het is een nevenbevinding.



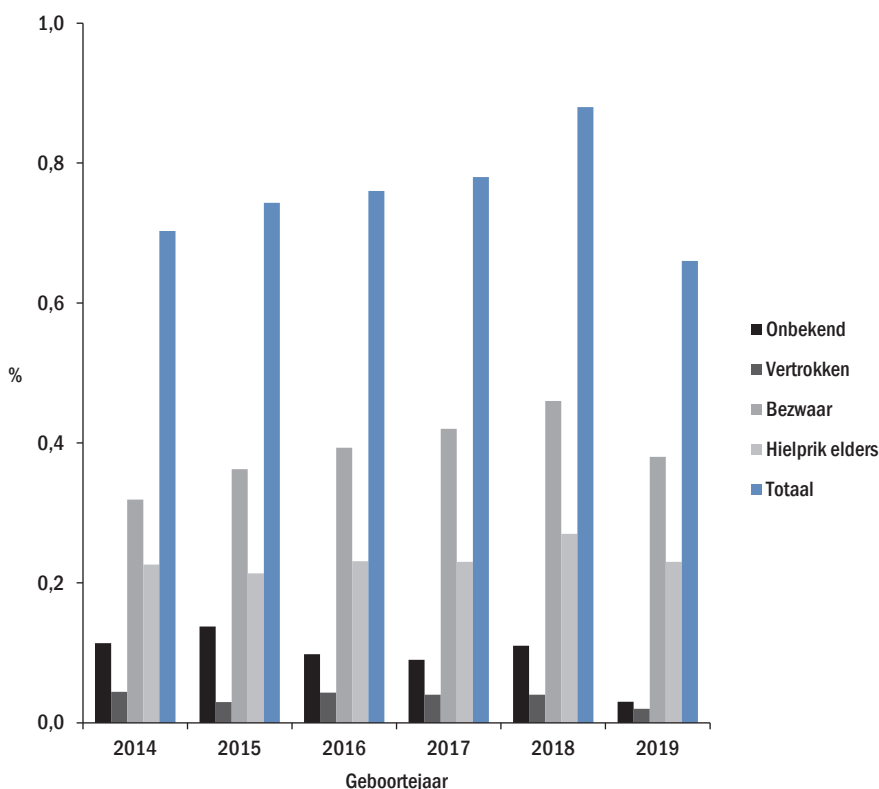
DEELNAME

In 2019 kwamen 171.195 kinderen in aanmerking voor een hielprik. Bij 170.065 kinderen is een hielprik uitgevoerd. De deelname aan de hielprikscreening in 2019 komt hiermee op 99,3% en ligt daarmee hoger dan de signaalwaarde van 99,0% en ook hoger dan in de periode 2014 tot en met 2018 (figuur 2). De stijging komt gedeeltelijk (naar schatting: 0,1%) door een optimalisatie van de berekening.¹



Figuur 2
Deelname aan de screening naar geboortejaar (2014-2019); in verband met de leesbaarheid begint de Y-as bij 98%; de blauwe lijn is de signaalwaarde

In figuur 3 is te zien dat ouders minder vaak bezwaar maken (0,38% in 2019 versus 0,46% in 2018) en dat het percentage kinderen dat om onbekende reden niet heeft deelgenomen is gedaald (2019: 0,03%, 2018: 0,11%). Deze daling wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een optimalisatie van de berekening.¹

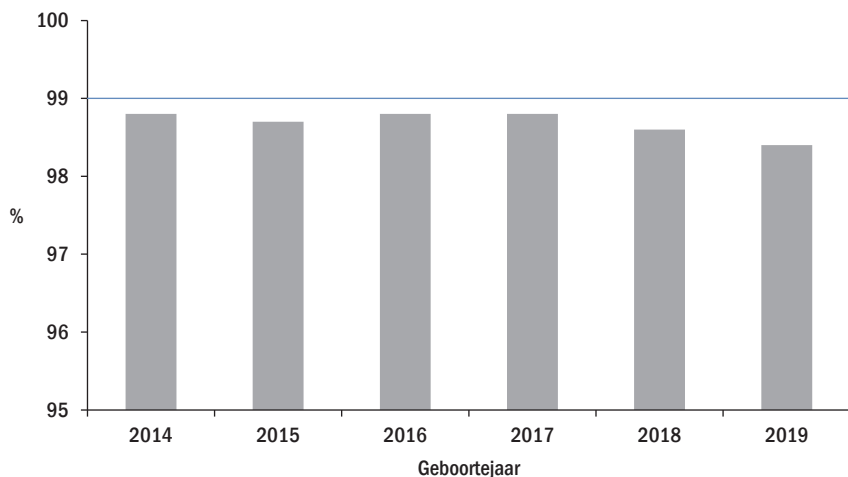


Figuur 3
Redenen van niet-deelname aan de screening naar geboortejaar (2014-2019)

¹ Kinderen met tweemaal een eerste hielprik zijn extra gecontroleerd in 2019. Zie het rapport 'Evaluatie van de neonatale hielprikscreening bij kinderen geboren in 2019' voor details.

TIJDIGHEID HIELPRIK

De hielprik wordt idealiter 72 tot 96 uur na de geboorte uitgevoerd door een screener, maar in ieder geval binnen 168 uur (7 dagen). Het percentage eerste hielprikken dat in 2019 is uitgevoerd binnen 168 uur na de geboorte is 98,4%. Dit is lager dan in 2017 (98,8%) en 2018 (98,6%). De streefwaarde van minimaal 99,0% is net zoals in voorgaande jaren niet gehaald (figuur 4). Bij 38% van de kinderen is de hielprik uitgevoerd in de aanbevolen periode tussen 72 uur en 96 uur na de geboorte.



Figuur 4
Tijdigheid van afname van de hielprik naar geboortejaar (2014-2019), exclusief kinderen die in het buitenland zijn geboren (de blauwe lijn is de signaalwaarde; in verband met de leesbaarheid begint de Y-as bij 95%)

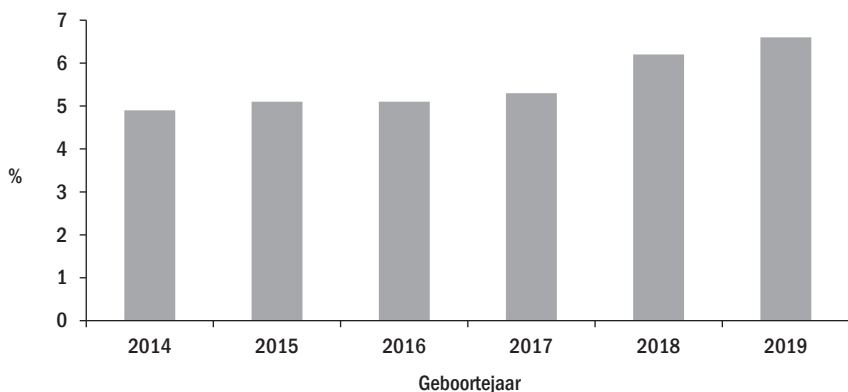
TIJDIGHEID ONTVANGST HIELPRIKKAARTEN IN LABORATORIUM

Vanaf 2019 wordt het percentage tijdig in het laboratorium ontvangen hielprikkaarten gerapporteerd, omdat het een belangrijke randvoorwaarde is om de analyse en later eventueel de verwijzing, diagnostiek en behandeling tijdig in te zetten. Het gewenste interval tussen afname van de hielprik en ontvangst in het laboratorium is drie dagen of minder.

Van alle in 2019 afgenomen hielprikken zijn er 94,9% tijdig (≤ 3 dagen na afname) door het laboratorium in ontvangst genomen.

BEZWAAR BEWAREN HIELPRIKMATERIAAL

In 2019 maakte 6,6% van de ouders bezwaar tegen het bewaren van het restant bloed voor (niet herleidbaar) wetenschappelijk onderzoek. Dit percentage toont een stijgende trend van 4,9% in 2014 naar 6,6% in 2019 (figuur 5).



Figuur 5
Bezwaar van ouders tegen het bewaren van restant bloed voor anoniem wetenschappelijk onderzoek naar geboortejaar (2014-2019)

HERHAALDE EERSTE HIELPRIK

In 2019 moest een aantal van de eerste hielprikken worden herhaald, bijvoorbeeld omdat er onvoldoende bloed was verzameld op de hielprikkaart. Vanaf 2016 is er een dalende trend in het percentage herhaalde eerste hielprikken bij de meeste aandoeningen. In 2019 zijn de streefwaarden weer voor alle aandoeningen behaald.

Tabel 1

Herhaalde eerste hielprik* naar geboortjaar (2014-2019)

% herhaalde 1e hielprikken	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Aantal in 2019	Streefwaarde
AGS	0,10	0,09	0,10	0,09	0,08	0,06	108	≤0,50
CH	0,38	0,56	0,55	0,503	0,42	0,27	465	≤0,50
CF	0,48	0,58	0,61	0,52	0,42	0,30	511	≤0,50
HbP	0,71	0,82	0,82	0,70	0,59	0,47	798	≤0,80
MZ								
3-MHM	0,17	0,20	0,22	0,20	0,18	0,18	299	≤0,50
BIO	0,42	0,51	0,54	0,46	0,37	0,29	494	≤0,50
CPT1						0,15	70	≤0,50
GALT	0,31	0,31	0,27	0,23	0,18	0,15	249	≤0,50
GA-1	0,17	0,20	0,22	0,20	0,18	0,18	299	≤0,50
IVA	0,17	0,20	0,22	0,20	0,18	0,18	299	≤0,50
MSUD	0,14	0,18	0,18	0,17	0,14	0,12	207	≤0,50
MCADD	0,17	0,20	0,22	0,20	0,18	0,18	299	≤0,50
MMA						0,15	69	≤0,50
PA						0,15	68	≤0,50
PKU	0,14	0,14	0,18	0,17	0,14	0,12	207	≤0,50
TFP/LCHAD	0,17	0,20	0,22	0,20	0,18	0,18	299	≤0,50
TYR-1	0,14	0,18	0,18	0,17	0,14	0,12	207	≤0,50
VLCAD	0,17	0,20	0,22	0,20	0,18	0,18	299	≤0,50
OCTN2	0,14	0,18	0,18	0,17	0,14	0,12	205	≤0,50

*Op basis van uitslag 'niet-classificeerbaar', i.e. onvoldoende/onbetrouwbaar bloed of <24 uur na bloedtransfusie. Te vroeg geprikte kinderen (n=22 in 2019) zijn niet meegeteld.

TWEDE HIELPRIK

In 2019 gaf 0,042% van de AGS-uitslagen van de eerste hielprik aanleiding voor een tweede hielprik. De streefwaarde voor deze indicator (≤0,09%) is daarmee opnieuw gehaald (tabel 2).

In 2019 gaf 0,36% van de CH-uitslagen van de eerste hielprik aanleiding voor een tweede hielprik. Ook de streefwaarde voor deze indicator (≤0,50%) is gehaald.

Tabel 2

Tweede hielprikken naar geboortjaar (2014-2019)

% 2e hielprikken	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Aantal in 2019	Streefwaarde
AGS	0,070	0,079	0,078	0,065	0,072	0,042	(72)	≤0,09
CH	0,74	0,82	0,53	0,21	0,36	0,36	(609)	≤0,50
OCTN2¹			0,034	0,032	0,045	0,054	(92)	≤0,04

¹ OCTN2 is een nevenbevinding, maar een afwijkend CO-gehalte kan veroorzaken dat andere metabole ziekten gemist worden. Daarom wordt bij een niet-conclusieve uitslag voor OCTN2 ook een tweede hielprik uitgevoerd. In de tabel is een stijging te zien van het percentage tweede hielprikken in 2018 en 2019. De streefwaarde (≤0,04%) is in 2019 niet behaald. In de jaren ervoor werd nog geen streefwaarde gebruikt.

VERWIJSCIJFER

In 2019 vonden in totaal 500 verwijzingen plaats naar aanleiding van de hieprikuitslag (tabel 3). Dit is inclusief 24 verwijzingen voor de nevenbevinding OCTN2.¹ Dit leidt tot een totaal verwijzingscijfer van 0,29% van het aantal gescreende kinderen in 2019. Dit is vergelijkbaar met 2017 en 2018.

Het verwijzingscijfer voor GALT is in 2019 laag in vergelijking met vorige jaren. Deze gunstige daling kan mogelijk verklaard worden door een wijziging van de afkapgrenzen voor GALT per 1-1-2019.

Tabel 3
Verwijzingen naar geboortjaar (2014-2019)

% verwijzingen	2014	2015	2016	2017	2018	2019 ⁶	Aantal in 2019	Trend	
AGS	0,013	0,015	0,015	0,016	0,016	0,012	(21)	stabiel	
CH	0,22	0,31	0,21	0,13	0,15	0,15	(251)	fluctueert	
CF	0,019	0,020	0,026 ¹	0,016	0,021	0,022	(38)	fluctueert	
HbP²	0,040	0,027	0,035	0,023	0,032	0,032	(54)	stabiel	
	SZ ²			0,014	0,018	0,024	(40)		
	HbH ²			0,005	0,007	0,006	(11)		
	bTM ²			0,004	0,007	0,002	(3)		
MZ	3-MHM	0,004	0,004	0,003	0,005	0,009	0,006	(10)	stabiel
	BIO	0,007	0,011	0,010	0,018	0,013	0,010	(17)	fluctueert
	CPT1 ⁴					0,002	(1)	-	
	GALT	0,035	0,041	0,019 ³	0,021	0,025	0,004 ³	(7)	2019 laag ³
	GA-1	0,001	0,001	0,001	0,001	0	0,002	(4)	stabiel
	IVA	0,002	0,001	0,004	0,002	0,002	0,002 ⁷	(3)	stabiel
	MSUD	0,005	0,007	0,012	0,010	0,002	0,003 ⁷	(5)	fluctueert
	MCADD	0,012	0,011	0,012	0,011	0,012	0,013	(22)	stabiel
	MMA ⁴					0,013	(6)		
	PA ⁴					0,009	(4)		
	PKU	0,011	0,012	0,012	0,008	0,010	0,008 ⁷	(14)	stabiel
	TFP/LCHAD	0,001	0,001	0	0,001	0,001	0,002	(3)	stabiel
	TYR-1	0,001	0,002	0,002	0,002	0,001	0,002	(4)	stabiel
	VLCAD	0,003	0,011	0,005	0,011	0,008	0,007	(12)	fluctueert
	OCTN2 ⁵	0,006	0,005	0,012	0,009	0,011	0,014	(24)	fluctueert
Totaal verwijzingscijfer	0,38	0,48	0,37	0,29	0,31	0,29	(500)		

¹ CF: mogelijk a.g.v. wijziging afkapgrenzen voor CF per 1-7-2016.

² HbP: t/m 2016: Betreft zowel HPLC-patronen passend bij sikkelcelziekte, als andere HPLC-patronen, passend bij alfa-thalassemie en bèta-thalassemie. Vanaf 1-1-2017 behoren naast sikkelcelziekte ook HbH-ziekte en bèta-thalassemie major tot de doelziekten van de screening. Deze worden vanaf 2017 apart van elkaar gerapporteerd.

³ GALT: mogelijk a.g.v. wijziging afkapgrenzen voor GALT per 1-7-2015 en 1-1-2019.

⁴ Per 1 oktober 2019 zijn deze metabole aandoeningen aan de screening toegevoegd. De noemer bij de berekening van het verwijzingscijfer betreft dus slechts 3 maanden.

⁵ OCTN2: is geen doelziekte van het screeningsprogramma, maar wordt voor totaal verwijzingscijfer wel meegerekend.

⁶ In 2019 is geen enkel kind met een afwijkende uitslag overleden voordat een verwijzing kon plaatsvinden.

⁷ Vanaf 1-1-2018 gebruiken de screeningslaboratoria nieuwe apparatuur en analysekits. Uit voorzorg is tot april 2019 (om zeker geen patiënten te missen) in een gebied net onder de afkapgrens gekeken of verwijzing aangewezen was. Dit leverde 3 extra verwijzingen op in 2019 (voor PKU, MSUD en IVA elk één). De aantallen zijn inclusief deze verwijzingen.

¹ OCTN2 is geen doelziekte van het screeningsprogramma, maar is een nevenbevinding. Het CO-gehalte wordt desondanks bij elk kind bepaald, omdat een mogelijke deficiëntie het acylcarnitineprofiel onbetrouwbaar maakt waardoor kinderen met de metabole aandoeningen MCADD, VLCAD, TFP/LCHAD, IVA, GA-I en 3-MHM gemist kunnen worden.

UITKOMSTEN DIAGNOSTIEK

In 2019 zijn in totaal 476 kinderen (exclusief 24 verwijzingen voor OCTN2) verwezen voor een doelziekte van het screeningsprogramma, waarvan bij 211 (44%) een van de aandoeningen is gediagnostiseerd waarop gescreend wordt (tabel 4). Dit is hoger dan in 2018 (37%).¹ Kinderen met (een verwijzing voor) OCTN2-deficiëntie (24 verwezen, waarvan twee keer OCTN2 is gediagnostiseerd) zijn geëxcludeerd, omdat deze aandoening geen doelziekte van het programma is, maar als nevenbevinding gerapporteerd wordt.

In 2019 zijn er drie kinderen met een fout-negatieve uitslag voor CH gemeld en één fout-negatieve uitslag voor VLCAD (tabel 4). Er is ook melding gemaakt van mogelijke fout-negatieve uitslagen bij vijf kinderen geboren in de periode 2013-2018 (1 met CH, 1 met klassieke AGS niet-zoutverliezende vorm, 1 met zowel CF als CH² en 2 met CF). Bij bijna alle kinderen is de fout-negatieve uitslag bevestigd: bij het kind met AGS wordt de uitslag niet als fout-negatief beschouwd, omdat in 2017 (toen het kind geboren was) alleen klassieke AGS met de zoutverliezende vorm tot de doelziekte behoorde.

Tabel 4
Uitkomst diagnostiek bij kinderen geboren in 2019¹

2019	Verwezen	Diagnose bevestigd	Geen doelziekte	Diagnose (nog) onbekend	Fout-negatief (onterecht niet verwezen)	Gemist/overig
AGS	21	12 ²	6	3	0	0
CH	251	72	154	25 ³	3	0
CF	38	31 ⁴	7	0	0	0
HbP						
	SZ	40	0	0	0	0
	HbH	11	6	5 ⁵	0	0
	bTM	3	2	1 ⁶	0	0
MZ						
	3-MHM	10	5	5	0	0
	BIO	17	4	12	1	0
	CPT1 ⁷	1	0	0	1	0
	GALT	7	4	3	0	0
	GA-1	4	0	4	0	0
	IVA	3	0	3	0	0
	MSUD	5	0	5	0	0
	MCADD	22	21	1	0	0
	MMA ⁷	6	1	4	1	0
	PA ⁷	4	1	2	1	0
	PKU	14	10	2	2	0
	TFP/LCHAD	3	0	3	0	0
	TYR-1	4	0	3	1	0
	VLCAD	12	2	9	1	0
Totaal	476	211	229	36	4	0

¹ In deze tabel zijn verwijzingen voor OCTN2-deficiëntie (n=24, waarvan twee bevestigd) niet opgenomen. Sinds 2018 behoren zowel de klassieke zoutverliezende vorm als de klassieke niet-zoutverliezende vorm van AGS tot de doelziekte.

² AGS: 11 kinderen hebben de klassieke zoutverliezende vorm en één kind de klassieke niet-zoutverliezende vorm.

³ CH: waarvan bij 16 kinderen (nog) geen conclusie mogelijk is en bij 9 kinderen de diagnostische gegevens ontbreken in NEORAH.

⁴ CF: inclusief 4 kinderen met een meconium ileus.

⁵ HbH: milde vorm van alfa-thalassemie.

⁶ bTM: milde vorm van bèta-thalassemie (HBEE).

⁷ Per 1-10-2019 zijn de aandoeningen CPT1, MMA en PA toegevoegd aan de hielprikscreening. De definitie van de doelziekte wordt bij MMA nog nader bezien: mogelijk veranderen deze uitkomsten nog.

¹ Voorgaand jaar ontbraken er veel diagnostische gegevens over CH (n=112, 45%). Daardoor was het percentage van alle verwijzingen met bevestigde diagnose (29%) niet goed te interpreteren. Dit jaar zijn de gegevens over CH uit 2018 grotendeels aangevuld (94%) en is het percentage voor 2018 opnieuw berekend.

² Dit kind (met een fout-negatieve uitslag voor zowel CH als CF) uit 2017 is al in 2018 ontdekt, maar stond om (nog) onbekende redenen niet geregistreerd in Neorah. Daarom is het kind pas dit verslagjaar genoemd.



DETECTIECIJFER EN VALIDITEIT

Tabel 5 geeft de detectiecijfers (per 1000 gescreenden), de positief voorspellende waarde (PVW), de sensitiviteit (Sens) en specificiteit (Spec) van het programma.

De detectiecijfers over 2019 zijn voor de meeste aandoeningen vergelijkbaar met die in voorgaande jaren (sinds 2015 stabiel). In 2018 ontbraken veel diagnostische gegevens voor CH, waardoor de validiteit niet goed geïnterpreteerd kon worden. Met de nu aangevulde gegevens is er een nieuwe berekening gemaakt. Opvallend is dat het detectiecijfer in 2018 erg laag is (0,338, niet in tabel) in vergelijking met de afgelopen vijf jaren (gemiddeld: 0,411). In 2019 ligt het detectiecijfer weer rond het gemiddelde (0,423).

De streefwaarden voor de PVW van AGS (>15%), CH (>15%), CF (>65%), SZ (>90%), PKU (>60%) en MCADD (>70%) zijn gehaald in 2019. De totale PVW (48%) is hoger dan in de periode 2015-2018 (tussen 24% en 42%). Het verschil komt vooral doordat er in 2019 veel minder verwijzingen en fout-positieve uitslagen waren voor GALT. De PVW van GALT lag tussen de 1 en 7% in de periode 2015-2018 en in 2019 was dit 57%. Ook een hogere PVW bij AGS, CH, CF en SZ hebben bijgedragen aan een hogere totale PVW.

In 2019 zijn de streefwaarden voor sensitiviteit niet behaald voor CH vanwege drie fout-negatieve uitslagen en voor VLCAD vanwege één fout-negatieve uitslag. De streefwaarden voor specificiteit zijn wel voor alle aandoeningen behaald. Ook zijn er nieuwe fout-negatieve uitslagen gerapporteerd van kinderen geboren in de periode 2015-2018 voor CH (1x) en CF (3x), waardoor de sensitiviteit lager dan de streefwaarde van 100% is.

Tabel 5

Detectiecijfer, positief voorspellende waarde (PVW), sensitiviteit (Sens) en specificiteit (Spec) bij kinderen geboren in 2019 en de periode 2015-2019^{1,2}

	2019				2015-2019 ³				Trend detectiecijfer 2015-2019
	Detectiecijfer (per 1000)	PVW ³ (%)	Sens (%)	Spec (%)	Detectiecijfer (per 1000)	PVW (%)	Sens (%)	Spec (%)	
AGS	0,070	67	100	99,996	0,052	38	100	99,992	stabiel
CH	0,423	32	96	99,909 ⁴	0,411	24	98,592	99,871	stabiel
CF excl. MI	0,159	79	100	99,996	0,124	68	92,983	99,994	stabiel
incl. MI	0,182	82	100	99,996	0,151	72	94,161	99,994	stabiel
HbP									
SZ	0,235	100	100	100	0,175	98	100	100	stabiel
HbH^{3,6}	0,035		100	99,997	0,018	29	100	99,996	stabiel ³
bTM^{3,6}	0,012		100	99,999	0,024	57	100	99,998	stabiel ³
MZ									
3-MHM⁶	0,029		100	99,997	0,020	39	100	99,997	stabiel
CPT1^{4,5}	-		-	-	-	-	-	-	-
BIO⁶	0,024		100	99,993	0,021	17	100	99,990	stabiel
GALT⁶	0,024		100	99,998	0,011	5	100	99,979	stabiel
GA-1⁶	0		-	99,998	0,001	11	100	99,999	stabiel
IVA⁶	0		-	99,998	0,013	65	100	99,999	stabiel
MSUD⁶	0		-	99,997	0,005	7	100	99,994	stabiel
MCADD	0,123	95	100	99,999	0,110	94	100	99,999	stabiel
MMA⁴	0,022	20	100	99,991	-	-	-	-	-
PA⁴	0,022	33	100	99,996	-	-	-	-	-
PKU	0,059	83	100	99,999	0,085	90	100	99,999	stabiel
TFP/LCHAD⁶	0		-	99,998	0,002	22	100	99,999	stabiel
TYR-1	0		-	99,998	0,005	25	100	99,999	stabiel
VLCAD	0,012	18	67	99,995	0,026	33	95,652	99,995	stabiel
Totaal	1,241	48	98	99,865	1,104	36	98,543	99,803	

¹ Sinds 2018 worden de PVW, Sens en Spec ook over een periode van vijf jaar berekend, omdat bij sommige aandoeningen slechts kleine aantallen kinderen per jaar gevonden worden. Voor deze aandoeningen geeft een berekening over meerdere jaren een meer stabiele uitkomst.

² In deze tabel is de nevenbevinding OCTN2 niet opgenomen.

³ De gegevens behorende bij HbH-ziekte en bTM zijn van de periode 2017-2019. Deze aandoeningen zijn in 2017 aan het screeningsprogramma toegevoegd.

⁴ Per 1-10-2019 zijn de aandoeningen CPT1, MMA en PA toegevoegd aan de hielprikscreening. Deze zijn nog niet meegeteld in het 5-jaarsgemiddelde. De definitie van de doelziekte wordt bij MMA nog nader bezien: mogelijk veranderen deze uitkomsten nog.

⁵ In 2019 was er één verwijzing voor CPT1, maar de diagnose is (nog) onbekend.

⁶ Bij HbH, bTM en veel van de MZ worden slechts enkele kinderen per jaar verwezen. Er zijn daarom geen streefwaarden voor de PVW. Vanwege de kleine aantallen wordt de PVW weggelaten.

TIJDIGHEID DIAGNOSTIEK

De tijdigheid van diagnostiek wordt berekend uitgaande van alle verwezen kinderen.

Voor de aandoeningen AGS, CH en CF zijn de streefwaarden in 2019 niet gehaald (tabel 6). Bij CF is in 2019 sprake van een sterke daling van kinderen die tijdig zijn gezien. Voor MZ is de streefwaarde voor het eerst sinds 2017 behaald.

Tabel 6
Tijdigheid leeftijd bij eerste diagnostiek bij verwezen kinderen geboren in 2019

Screening	2017	2018	2019	Streefwaarde
AGS	81	77	86	≥90% <15 dagen
CH	85	84	86	≥90% <15 dagen
CF alle verwijzingen	85	77	58	≥90% <30 dagen
excl. MI ¹	86	74	53	≥90% <30 dagen
HbP²	97	91	100	≥90% ≤12,0 weken
MZ³	74	76	91	≥90% <10 dagen (meeste MZ) of <14 d (PA/MMA)

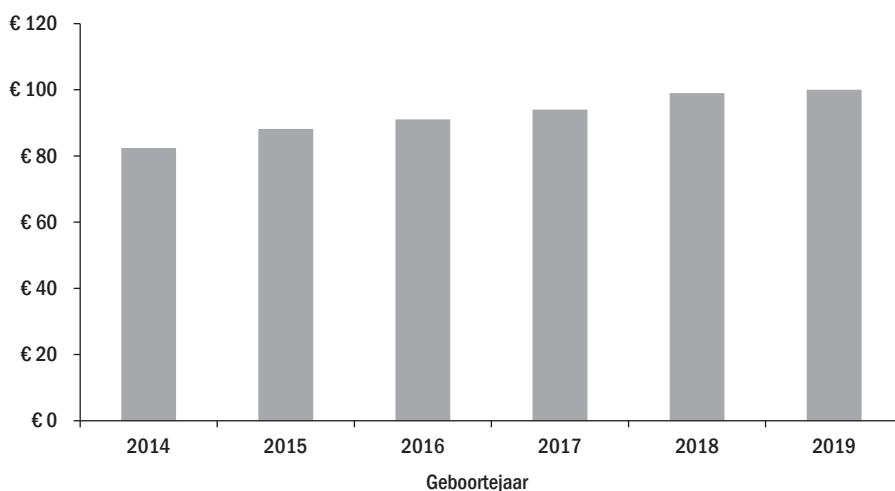
¹ Berekend over alle voor CF verwezen kinderen exclusief kinderen met meconium ileus (MI).

² Alle kinderen verwezen voor HPLC-patronen passend bij sikkelcelziekte, HbH-ziekte en bèta-thalassemie.

³ Exclusief OCTN2-deficiëntie.

KOSTEN

De kosten van het screeningsprogramma (exclusief diagnostiek) waren in 2019 ongeveer 17,1 miljoen euro (Bron: Eindafrekening NHS, RIVM-CvB, exclusief de kosten voor Caribisch Nederland). Daarmee zijn de kosten per gescreend kind circa 100 euro. Sinds 2015 zijn de kosten per gescreend kind gestegen met ongeveer 3,3% per jaar. Deze stijging komt met name door indexering van de tarieven voor bloedafname, de hiepriksset en laboratoriumanalyses, en door toevoeging van drie nieuwe aandoeningen (CPT1, MMA en PA) aan de hieprikscreening.



Figuur 6
Kosten van het screeningsprogramma per gescreend kind naar geboortjaar (2014-2019)

> December 2020

AUTEURS

Sophie Wins
Kitty van der Ploeg
Paul H. Verkerk

PROJECTNUMMER

060.42170

RAPPORTNUMMER

TNO 2020 R11378

OPDRACHTGEVER

RIVM

TNO.NL

EARTH, LIFE & SOCIAL SCIENCES

Schipholweg 77-89
2316 ZL Leiden

Postbus 3005
2301 DA Leiden

www.tno.nl
www.tno.nl/eerste1000dagen

T +31 88 866 90 00