

Wassenaarseweg 56  
2333 AL Leiden  
Postbus 2215  
2301 CE Leiden

[www.tno.nl](http://www.tno.nl)

T +31 88 866 90 00  
F +31 88 866 06 10  
[infodesk@tno.nl](mailto:infodesk@tno.nl)

## TNO-rapport

**TNO/CH 2012.004**

# Evaluatie van de neonatale hielprikscreening bij kinderen geboren in 2010

Datum	Januari 2012
Auteur(s)	A. Rijpstra C.I. Lanting J.M. Breuning-Boers P.H. Verkerk
Aantal pagina's	91 (incl. bijlagen)
Aantal bijlagen	2
Opdrachtgever	RIVM
Projectnummer	051.01329/01.01
ISBN-nummer	978-90-5986-397-2.

Alle rechten voorbehouden.

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, foto-kopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande 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 opdrachten aan TNO, dan wel de betreffende terzake tussen de partijen gesloten overeenkomst.

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

© 2012 TNO

## Begrippen

3-MCC	3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie
3-MHM	3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie, HMG-CoA lyase deficiëntie en holocarboxylase synthase deficiëntie worden samen aangeduid als 3-MHM
Afwijkende uitslag	Duidelijk afwijkende uitslag, die direct aanleiding geeft tot verwijzing
AGS	Adrenogenaal syndroom
BIO	Biotinidase deficiëntie
C0-def	Carnitine deficiëntie
CH	Congenitale hypothyreoïdie
CH-C	Centrale CH, ook wel genoemd secundaire/tertiaire CH. CH waarvan de oorzaak gelegen is in de hypothalamus/hypofyse/schildklier-as
CH-T	Thyroïdale 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 2010. In 2007 is de screening uitgebreid met 14 aandoeningen: 13 metabole aandoeningen en sikkelcelziekte. Werd voorheen slechts gescreend op drie aandoeningen (AGS, CH en PKU). In 2010 is gescreend op 17 aandoeningen.

### Deelname en bezwaar

De uitbreiding van de screening in 2007 heeft niet geleid tot een afname in de deelnamebereidheid. In 2010 heeft 99,7% van de kinderen deelgenomen aan de screening. Dit is iets lager dan in voorgaande jaren het geval was. Er lijkt met name een lichte stijging te zijn in het percentage ouders dat bezwaar maakt tegen de afname van de hielprik bij hun kind. In absolute zin gaat het echter om een zeer kleine groep (0,14%). Ook in 2010 is er een groep van een paar honderd kinderen waarbij de variabele "bezwaar" in Praeventis gecodeerd is als "geen bezwaar", maar waarbij geen screeningsuitslagen geregistreerd zijn. Het betreft onder andere kinderen die overleden zijn en kinderen die naar Nederland verhuisd zijn op een leeftijd dat ze niet meer voor screening in aanmerking komen. Het RIVM onderzoekt wat de precieze redenen zijn waarom deze groep geen screeningsuitslag heeft. Het is namelijk niet uitgesloten dat in deze groep ook kinderen voorkomen die wel in aanmerking komen voor screening.

Op het hielprikkaartje wordt vastgelegd of ouders bezwaar hebben tegen het bewaren van het bloedmonster van hun kind voor anoniem wetenschappelijk onderzoek. 3,5% van de ouders heeft hier bezwaar tegen. Bij de screening op sikkelcelziekte kan vastgesteld worden of een kind drager is. Sommige ouders willen dit niet weten. In 2010 ging het om de ouders van 3466 (1,9%) kinderen. Er is een sterke statistisch significante relatie tussen beide variabelen. Ouders die bezwaar hebben tegen het verkrijgen van informatie over dragerschap hebben bijna zes keer vaker ook bezwaar tegen het bewaren van het bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek dan ouders die geen bezwaar hebben tegen het verkrijgen van informatie over dragerschap.

### Tijdsduren

Enige jaren geleden is gesteld dat in de groep gescreende kinderen ten minste 90% op of voor de leeftijd van 168 uur (zeven dagen) de hielprik moet zijn afgenomen. De laatste jaren wordt dit streven ruimschoots gehaald. In 2010 is dit bij 99% van de kinderen gelukt (tabel 1); 1% van de kinderen is na de leeftijd van zeven dagen gescreend. De staking van TNT-post in december 2010 heeft niet geleid tot verschuiving van de leeftijd van screening. Wel is van 1 kind geboren in december 2010 bekend dat de hielprikkaart een maand onderweg is geweest naar het laboratorium. Verwijzing vond daardoor in een zeer laat stadium plaats.

De mediane leeftijd bij afname van de hielprik is in 2010 102 uur. Er zijn verschillen in de mediane leeftijden bij screening tussen zorgverleners die de hielprik afnemen (thuiszorg 104 uur, GGD 117 uur en verloskundigen 97 uur, ziekenhuis 91 uur). Ook zijn er opvallende verschillen in de mediane leeftijden bij screening tussen provincies (variërend van 93 uur in Overijssel tot 120 uur in Noord-Holland). Het traject van afname van de hielprik tot het 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 screeningen op AGS (100%), CH (97%) en metabole aandoeningen (97%). Bij de screening op sikkelcelziekte is dit 64%. Hierbij dient aangetekend te worden dat snelle verwijzing bij sikkelcelziekte minder belangrijk is dan bij de andere aandoeningen.

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 2010 is dit gelukt bij 99% van de verwezen kinderen (tabel 1). Indien uitgegaan wordt van een termijn van 1 dag dan voldoet 94%. Bij de AGS-screening en de screening op metabole ziekten wordt gestreefd naar een duur van één dag op dit traject. Bij de AGS-screening is het percentage 80% en bij de screening op metabole aandoeningen 90%.

AGS-patiënten zijn in 2010 in acht van de negen gevallen behandeld voor de streefnorm van 14 dagen. De AGS-patient waarbij behandeling later, d.w.z. na 16 dagen, plaats vond had gelukkig niet de klassieke zoutverliezende vorm, maar de klassieke niet-zoutverliezende vorm. Patiënten met CH zijn in 91% van de gevallen binnen 3 weken na de geboorte onder behandeling. Uitgaande van een duur van <14 dagen voldoet 73% aan deze termijn. De laatste jaren worden patiënten met CH aanzienlijk vroeger behandeld dan in de eerste jaren na invoering van de screening. Zo werden patiënten met een ernstige vorm van CH in de eerste jaren pas behandeld op de gemiddelde leeftijd van 16 dagen en in 2010 al bij 7 dagen.

Tabel 1: Percentage kinderen dat een bepaald interval heeft afgelegd bij de neonatale screening in 2010 (streefnorm is 90%)

Interval	Duur	AGS	CH	Metabole aandoeningen	Sikkelcelziekte	Totaal
Geboorte – afname eerste hielprik	≤7 dagen					99%
Afname hielprik – huisarts &	≤7 dagen	100%	97%	97%	64%#	
Huisarts & – 1e diagnostisch onderzoek	≤1 dag	80%	94%	90%		
	≤3 dagen		99%			
Geboorte - behandeling	≤13 dagen	89%	73%	98%^	n.v.t.	
	≤20 dagen		91%		n.v.t.	
	≤28 dagen				57%*	

& 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

\* In de 7<sup>e</sup> uitgave van het Draaiboek (maart 2010) dient deze termijn zelfs slechts 3 weken te zijn. 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

Tabel 2: Aantallen kinderen verwezen bij de screening op AGS, CH, metabole ziekten en sikkelcelziekte alsmede aantallen opgespoorde patiënten in 2010

Aandoening	Verwezen kinderen	Opgespoorde patiënten*
AGS	40	9
CH	356	95
MZ	243	61
Sikkelcelziekte	96 <sup>^</sup>	41

<sup>^</sup> waarvan 42 met een patroon passend bij sikkelcelziekte

\* niet bij alle verwezen kinderen is de diagnose bekend

### AGS

Een herhaalde eerste hielprik is afgenomen bij 0,14% van de kinderen omdat het hielprikkaartje onvoldoende met bloed gevuld is of omdat de uitslag niet-classificeerbaar is vanwege een bloedtransfusie. Dit is vergelijkbaar met voorgaande jaren. Het percentage dubieuze uitslagen is wat hoger dan in voorgaande jaren. Het percentage afwijkende uitslagen (0,011%) komt in 2010 overeen met voorgaande jaren.

In 2010 zijn 40 kinderen verwezen naar een kinderarts (tabel 2). Bij 9 kinderen is AGS vastgesteld, waarvan 7 met de klassieke zout-verliezende vorm.

AGS komt net zo vaak voor bij jongens als meisjes. In 2010 zijn 6 jongens en 3 meisjes opgespoord bij de screening. Ook in voorgaande jaren zijn opvallend meer jongens dan meisjes met AGS opgespoord. De meest aannemelijke verklaring voor dit verschil is dat een deel van de meisjes met AGS in tegenstelling tot jongens met AGS al zeer vroegtijdig op grond van klinische verschijnselen herkend wordt en al snel behandeld wordt. De vroegtijdige behandeling heeft tot gevolg dat de screeningsuitslag "negatief" (normaal) is.

In 2011 zijn 2 kinderen (geboren in 2003 en 2006) met AGS gemeld die niet bij de screening zijn gevonden. Eén heeft de niet-klassieke vorm van AGS en van de ander zijn nog geen nadere gegevens bekend. Daarnaast is nog een derde patiënt gemeld in 2011 die buiten de screening om ontdekt is. Dit kind heeft de klassieke vorm van AGS. Al ruim voordat de screeningsuitslag bekend was, was dit kind bij de kinderarts gearriveerd in verband met klinische symptomen. Bij dit kind is er opvallend veel tijd verstreken tussen de afname van de hielprik en de aankomst van het setje in het laboratorium (6 dagen). De oorzaak van deze lange termijn is (nog) niet bekend. De screeningsuitslag was wel afwijkend van dit kind. Er is daarom geen sprake van een fout-negatieve uitslag.

Doel van de screening is het opsporen van patiënten met de klassieke zout-verliezende vorm. In 2010 is de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde respectievelijk 100%, 99,98% en 18%.

### CH

Het percentage "dubieuze" uitslagen (0,52%) is in 2010, evenals in 2009, hoger dan de afgelopen jaren. In de periode 2000 t/m 2008 varieerde dit percentage van 0,19 tot 0,42%. Het percentage "afwijkende" uitslagen (0,10%) is in 2010 vergelijkbaar met voorgaande jaren. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde hielprikkaartjes (inclusief de strookjes die niet-classificeerbaar zijn vanwege een bloedtransfusie) is in 2010 0,39%. Dit is vergelijkbaar met voorgaande jaren.

In 2010 zijn 356 kinderen verwezen naar een kinderarts vanwege verdenking op CH (tabel 2). Hiervan hebben 95 CH, 7 passagère CH en bij 236 zijn geen

afwijkingen vastgesteld. Verder zijn er nog 16 kinderen waarbij nog geen conclusie mogelijk is en van 2 is de uitslag van het diagnostisch onderzoek (nog) niet bekend. Het percentage verwezen kinderen (0,19%) is vergelijkbaar met de voorgaande jaren, tussen 2000 en 2009 varieerde dit percentage van 0,12 tot 0,20%. Van de 95 kinderen met CH hebben 80 kinderen thyroïdale (primaire) CH, 13 kinderen centrale (secundaire/tertiaire) CH en bij 2 kinderen met CH is deze indeling niet bekend. Bij 34 van de 80 patiënten met thyroïdale CH is de subclassificatie nog onduidelijk. Uitgaande van alle patiënten is 91% voor de streefdatum van 21 dagen behandeld. Voor zover bekend zijn er in 2010 geen kinderen met CH gemist bij de screening. Wel is in 2011 via het NSCK een gemiste patiënt met CH, geboren in 2011, gemeld. De sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde zijn in 2010 respectievelijk 100%, 99,86% en 27%.

### **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. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde hielprikkaartjes varieert afhankelijk van de gescreende aandoening tussen 0,32% en 0,50%. Het percentage afwijkende uitslagen varieerde tussen 0,002% (IVA, TFP/LCHAD, TYR-I en VLCAD) en 0,041% (GAL). In 2010 zijn 61 patiënten opgespoord met een metabole aandoening.

De afkapgrens voor de marker van TFP/LCHAD is per 1-10-2010 verlaagd van  $\geq 0,2$  naar  $\geq 0,08$ . Er zijn 4 verwijzingen TFP/LCHAD in 2010, allen na en door verlaging van de afkapgrens. Alle 4 zijn fout-positief. Zou de verlaging van de afkapgrens al in 1-1-2010 zijn ingegaan dan zouden 8 kinderen in 2010 zijn verwezen. TFP/LCHAD is een zeer zeldzame aandoening (1 per 2 jaar). Het nieuwe afkappunt zou daarom weleens kunnen leiden tot een erg lage positief voorspellende waarde. De afkapgrens voor de marker van VLCAD is per 1-10-2010 verlaagd van  $\geq 0,8$  naar  $\geq 0,6$ . Er zijn 3 verwijzingen bij de screening op VLCAD in 2010, allen met uitslag boven de oude afkapgrens. 1 is terecht positief en 2 zijn fout-positief. Als de grens per 1-1-2010 verlaagd zou zijn dan zou er 1 verwijzing meer zijn geweest. De screening op HCY is per 1-10-2010 opgeschort.

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 (PVW) na te gaan (zie hiervoor tabel 5.6). Beschouwt men de 14 screenings op metabole aandoeningen gemakshalve als een screening op één aandoening ("metabole ziekte") dan is de sensitiviteit 100%, de specificiteit 99,91% en de positief voorspellende waarde (PVW) 25%. De PVW in 2010 is lager dan in 2009 (39%) en 2008 (38%). In 2007 was de PVW nog veel lager (15%). Vanaf 2007 zijn een aantal maatregelen genomen waardoor sinds die tijd de PVW hoger is. Opvallend is het relatief hoge aantal patiënten (13) dat gevonden is bij de screening op biotinidase-deficiëntie (BIO) ten opzichte van het verwachte aantal (1-2 per jaar). 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. Verder valt op dat in 2010, evenals in enkele voorgaande jaren, het aantal opgespoorde patiënten met PKU aanzienlijk hoger is dan in de beginjaren van de screening. Waarschijnlijk is deze toename slechts een registratiefenomeen. Zo wordt de laatste jaren niet meer het onderscheid gemaakt tussen de diagnose PKU en HPA (een milde vorm van PKU, waarbij behandeling met het fenylalanine-beperkte dieet niet altijd nodig is). Voorheen werd de diagnose HPA wel vaak

gesteld. Het is aannemelijk dat patiënten met HPA nu geregistreerd worden met de diagnose PKU.

De positief voorspellende waarde van de screening op GA-I en MSUD is niet alleen laag in 2010 (beide 5%), maar ook in voorgaande jaren.

Via het NSCK is in februari 2011 een gemiste patiënt met HCY, geboren in het voorjaar van 2009, gemeld. De patiënt heeft waarschijnlijk de klassieke vorm van HCY. De patiënt heeft een motorische achterstand. Twee oudere zussen van dit kind hebben dezelfde aandoening. Bij neonatale screening was het methionine 23  $\mu\text{mol/l}$  bloed en dus negatief (het afkappunt is groter dan of gelijk aan 80  $\mu\text{mol/l}$  bloed). Het betreft daarom een kind met een fout-negatieve screeningsuitslag. De kinderarts heeft de ouders wel geadviseerd ook dit kind nader te laten onderzoeken. Omdat de screening negatief was hebben de ouders hiermee geen haast gemaakt.

### **Sikkelcelziekte**

Bij 0,51‰ van de kinderen is in 2010 een afwijkende uitslag vastgesteld bij de eerste hiepriek. Dit is vergelijkbaar met 2009 (0,53‰), maar wat hoger dan in 2008 (0,46‰) en in 2007 (0,35‰) het geval was. Volgens de richtlijnen dienen kinderen verwezen te worden naar een kinderarts-hematoloog. Dit is in 2010 gebeurd bij 91% van de verwezen kinderen, de overige kinderen zijn naar een kinderarts verwezen die geen hematoloog is. In 2009 is 93%, in 2008 is 91% en in 2007 is 85% naar een kinderarts-hematoloog verwezen.

Bij 41 kinderen is de waarschijnlijkheidsdiagnose sikkelcelziekte gesteld (prevalentie 1:4.513). Van deze 41 kinderen is bij 1 kind (met HPLC-patroon FSC) ook een vorm van alfa-thalassemie gevonden die klinisch relevant is (HbH-ziekte). De prevalentie van sikkelcelziekte is met name hoog in Amsterdam. Zover bekend is geen patiënt met sikkelcelziekte geboren in 2010 gemist bij de screening. In de 6<sup>e</sup> uitgave van het draaiboek voor de neonatale hieprikscreening uit 2007 wordt gesteld dat het wenselijk is dat het interval tussen melding aan de huisarts en eerste consult bij de kinderarts-hematoloog niet langer dan 4 weken duurt. In 2010 was bij slechts 57% van de kinderen dit interval ook daadwerkelijk 4 weken of minder. In de 7<sup>e</sup> uitgave van het draaiboek (maart 2010) is dit interval nog verder aangescherpt tot 3 weken. Uitgaande van deze termijn voldeed slechts 44% van de kinderen aan deze termijn.

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 2010 zes kinderen opgespoord waarbij de waarschijnlijkheidsdiagnose  $\beta$ -thalassemie major of intermedia is. Er zijn 47 kinderen verwezen op verdenking van alfa-thalassemie. Van deze 47 kinderen is bij 2 kinderen een vorm van alfa-thalassemie gevonden die klinisch relevant is (HbH-ziekte).

De afkapgrens voor HbH-ziekte (SZ-screening) is per 1-1-2010 gewijzigd van 20% naar 22,5%. In 2010 is het promillage verwijzingen op grond van het patroon FAB (0,25‰) inderdaad iets lager dan in 2009 (0,32‰) het geval was.

Per 1-1-2010 worden ook de patronen FEa, FACB, FADB, FAEB en FASB als afwijkend beschouwd. Dit heeft in 2010 niet geleid tot extra verwijzingen.

Er zijn 866 (prevalentie 4,7‰) kinderen gerapporteerd aan de huisarts in verband met een vermoedelijk dragerschap van HbS. Dit komt overeen met de periode 2007-2009. De vermoedelijke dragers van sikkelcelziekte vanwege HbS bevinden



zich vooral in Amsterdam (prevalentie 1,6%), Rotterdam (1,5%) en Flevoland (1,1%). De laagste prevalentie komt voor in Drenthe (0,1%).

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 2010 de sensitiviteit van de methode 100%. De specificiteit is 100% en de positief voorspellende waarde is ook 100%. Geconcludeerd kan worden dat de screening op sikkelcelziekte een hoog onderscheidend vermogen heeft.

## Aanbevelingen

- Er is een opvallend verschil in de mediane leeftijd bij screening tussen provincies (variërend van 93 uur in Overijssel tot 120 uur in Noord-Holland). Het verdient aanbeveling gerichte acties te ondernemen in die regio's waar laat gescreend wordt.
- Praeventis bevat ook in 2010 een groot aantal kinderen (ruim 500) die volgens de registratie hebben deelgenomen aan de screening, maar waarbij de hiepruitslagen toch ontbreken. De registratie van deze groep dient verbeterd te worden.
- Bij de screening op AGS worden meer jongens dan meisjes met AGS opgespoord, terwijl er net zoveel jongens als meisjes zijn met AGS. De meest aannemelijke verklaring voor dit verschil is dat een deel van de meisjes met AGS al zeer vroegtijdig op grond van klinische verschijnselen herkend wordt en al snel behandeld wordt. De vroegtijdige behandeling heeft tot gevolg dat de screeningsuitslag "negatief" (normaal) is. Dit gegeven onderstreept nog eens dat het belangrijk is een goede registratie te hebben van patiënten die niet bij de screening zijn opgespoord.
- Eén 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 2010 zijn 13 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.
- De afkapgrens voor de marker van TFP/LCHAD is per 1-10-2010 verlaagd van  $\geq 0,2$  naar  $\geq 0,08$ . Er zijn 4 verwijzingen bij de screening op TFP/LCHAD in 2010. Al deze kinderen zijn verwezen als gevolg van de verlaging van de afkapgrens. Alle 4 zijn fout-positief. Zou de verlaging van de afkapgrens al in 1-1-2010 zijn ingegaan dan zouden 8 kinderen in 2010 zijn verwezen. TFP/LCHAD is een zeer zeldzame aandoening (1 per 2 jaar). Het nieuwe afkappunt zou daarom weleens kunnen leiden tot een lage positief voorspellende waarde. Mogelijk dient dit afkappunt weer wat aangescherpt te worden.
- De positief voorspellende waarde van de screening op GA-I en MSUD is niet alleen laag in 2010 (beide 5%), maar ook in voorgaande jaren. Er dient overwogen te worden deze afkappunten aan te passen.
- Bij kinderen met sikkelcelziekte dient volgens de 7<sup>e</sup> uitgave van het Draaiboek de termijn tussen melding aan de huisarts en eerste consult van de kinderarts 3 weken te zijn. Echter, in de praktijk voldoet hieraan slechts 44% van de verwezen kinderen. Er dienen maatregelen genomen te worden zodat meer kinderen aan deze termijn voldoen.

- De afkapgrens voor HbH-ziekte (SCZ-screening) is per 1-1-2010 gewijzigd van 20% naar 22,5%. In 2010 is het promillage verwijzingen op grond van het patroon FAB (0,25‰) inderdaad iets lager dan in 2009 (0,32‰) het geval was. Veel effect heeft deze wijziging echter niet gehad. Het verdient aanbeveling na te gaan of deze grens nog wat meer aangescherpt kan worden. Alvorens dit te doen is het wenselijk na te gaan in welke mate de kans op het missen van een patiënt met HbH ziekte hierdoor zal toenemen.
- In Praeventis dient de registratie van ontbrekende gegevens verbeterd te worden. Zo is in 2010 bijvoorbeeld de tijd bij datum van afname van de hielprik niet geregistreerd bij bijna 1000 kinderen. Daarnaast is er een groot aantal kinderen (bijna 13.000) waarbij deze tijd van afname geregistreerd is als 00.00h. Op zich is het mogelijk dat de hielprik om middernacht is afgenomen, echter de grote aantallen doen vermoeden dat het hier (deels) om fictieve gegevens gaat. Niet alleen voor de tijd van afname van de hielprik, maar voor alle gegevens In Praeventis is het wenselijk dat er een speciale code komt waarmee door het RCP aangegeven kan worden dat een bepaald gegeven ontbreekt. Zo zou de code voor het ontbreken van de tijd van afname van de hielprik 99.99 kunnen zijn.
- In Praeventis is het nu mogelijk om bij de eerste hielprik aan te geven wat de reden is dat een kind deze hielprik niet heeft gekregen. Bij een deel van de kinderen moeten echter meerdere hielprikken worden afgenomen. Bij deze vervolghielprikken kan wel in Praeventis worden aangegeven dat een hielprik niet is uitgevoerd, echter de reden van niet uitvoeren kan niet worden aangegeven. Het is wenselijk Praeventis hierop aan te passen.

# Inhoudsopgave

	<b>Begrippen .....</b>	<b>2</b>
	<b>Samenvatting .....</b>	<b>4</b>
	<b>Aanbevelingen .....</b>	<b>10</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding .....</b>	<b>13</b>
1.1	Organisatie .....	13
1.2	Leeswijzer .....	13
<b>2</b>	<b>Deelname en leeftijd bij de eerste hielprik .....</b>	<b>15</b>
2.1	Deelname en bezwaar .....	15
2.2	Leeftijd bij eerste hielprik .....	18
<b>3</b>	<b>Screening op AGS .....</b>	<b>23</b>
3.1	Uitslagen .....	23
3.2	Verwijzingen .....	30
3.3	Tijdsduren .....	31
3.4	Diagnose .....	32
<b>4</b>	<b>Screening op CH .....</b>	<b>37</b>
4.1	Uitslagen .....	37
4.2	Verwijzingen .....	42
4.3	Diagnosen .....	47
<b>5</b>	<b>Screening op metabole aandoeningen .....</b>	<b>52</b>
5.1	Uitslagen .....	53
5.2	Tijdsduren .....	59
5.3	Diagnosen .....	60
<b>6</b>	<b>Screening op sikkelcelziekte .....</b>	<b>63</b>
6.1	Uitslagen .....	63
6.2	Rapportage HbS dragerschap .....	66
6.3	Verwijzingen van vermoedelijk aangedane kinderen .....	67
6.4	Tijdsduren .....	67
6.5	Diagnosen .....	68
6.6	Validiteit .....	69
	<b>Bijlage(n)</b>	
	A Derde meetpunt CH 2005	
	B Achtergrondtabellen screeningsuitslagen	

# 1 Inleiding

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CH), enkele metabole aandoeningen en sikkelcelziekte (SCZ) bij Nederlandse kinderen die in 2010 geboren zijn. Screening op fenyketonurie (PKU) vindt in Nederland plaats sinds 1974. In 1981 is daaraan de screening op CH 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 sikkelcelziekte. 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 hieprikscreening is in handen van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM. Het CvB heeft een Programmacommissie Neonatale Hieprikscreening (PNHS) ingesteld die het CvB adviseert. Daarnaast heeft de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) Adviescommissies Neonatale Hieprikscreening (ANHS) ingesteld voor de verschillende aandoeningen waarop gescreend wordt (ANHS-CH voor Congenitale Hypothyreoïdie, ANHS-AGS voor Adrenogenitaalsyndroom, ANS-MZ voor Metabole Ziekten, ANHS-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 sikkelcelziekte).

## 1.2 Leeswijzer

TNO voert jaarlijks een procesevaluatie 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 hiepriek. 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 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. Verder wordt het 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: uitvoerders van de hielprik, medewerkers en medisch adviseurs van RCP-vestigingen; medewerkers van screeningslaboratoria; verloskundig hulpverleners; huisartsen, kinderartsen; leden van de adviescommissies neonatale hielprikscreening (ANHS-AGS, ANHS-CH, ANS-MZ, ANHS-SIKK), het Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases voor het aanleveren van de diagnostische gegevens van de kinderen verwezen naar een kinderarts op grond van een afwijkende uitslag bij de screening op metabole aandoeningen alsmede de programmacommissie neonatale hielprikscreening (PNHS).

## 2 Deelname en leeftijd bij de eerste hielprik

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

### 2.1 Deelname en bezwaar

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 per kwartaal een apart bestand. In dit hoofdstuk baseren we ons op het AGS-bestand.

In 2010 bedroeg het aantal pasgeborenen 185.675. Dit is vergelijkbaar met 2010. Hiervan is een aantal kinderen overleden voor afname van de hielprik. In 2010 is bij 185.037 pasgeborenen een hielprik afgenomen. Wanneer de kinderen die overleden zijn voordat de hielprik uitgevoerd kon worden ( $n=47$ ) buiten beschouwing worden gelaten dan is 99,68% gescreend. De niet-deelname van 0,32% in 2010 is wat hoger dan voorgaande jaren (figuur 2.1).

In de jaren 2006 tot en met 2010 blijkt er ieder jaar ook een groep van een paar honderd kinderen te zijn waarbij de variabele bezwaar weliswaar gecodeerd is als "geen bezwaar", maar waarbij toch geen screeningsuitslagen geregistreerd zijn. Eerst werd gedacht dat het om records ging die als gevolg van een fout in het systeem in het bestand terecht waren gekomen. Inmiddels is duidelijk dat het wel degelijk records betreft van bestaande kinderen. Ruim 1/3 deel van deze groep kinderen is geregistreerd als overleden. Op dit moment onderzoekt het RIVM/RCP wat de redenen zijn waarom het overige deel van deze groep geen screeningsuitslag heeft. De niet-deelname kan ook berekend worden door na te gaan bij welk deel van de kinderen er geen conclusie getrokken kan worden. Het betreft uiteraard alle kinderen waarbij geen screeningsuitslagen geregistreerd zijn, maar ook bijvoorbeeld kinderen die te vroeg geprikt zijn en vervolgens geen herhaalde eerste hielprik meer hebben gekregen. Uitgaande van deze benadering is de niet-deelname in 2010 0,47%. In 2009 ging het om 0,71%. Deze schatting van de niet-deelname is waarschijnlijk een overschatting. Zo is het bijvoorbeeld mogelijk dat in deze groep ook kinderen zitten die verhuisd zijn naar Nederland op een leeftijd dat ze niet meer in aanmerking komen voor de hielprik. Deze kinderen moeten uiteraard bij de berekening van de deelname geëxcludeerd worden. De werkelijke niet-deelname zal daarom in 2010 liggen tussen 0,32% en 0,47%. In dit rapport gaan we bij de berekening van de niet-deelname naar geboortjaar en regio voorlopig uit van de zekere ondergrens van 0,32%.

De redenen van niet deelname uitgaande van de variabele bezwaar worden hieronder weergegeven in vergelijking met voorgaande jaren (tabel 2.1). Van 257 kinderen is bekend dat ze geen hielprik hebben gehad vanwege medisch of principiële (ouders weigerden) bezwaar. Dit is 0,14% van het totale aantal pasgeborenen. Dit is hoger dan in voorgaande jaren. In tabel 2.2 is dit bezwaar uitgesplitst naar provincie/grote steden weergegeven. In Zeeland en Amsterdam is het percentage bezwaar het hoogst namelijk respectievelijk 0,32% en 0,26%.

Bij 21 kinderen wordt opgegeven dat geen hielprik verricht is, omdat de ouders vertrokken bleken te zijn. In 2010 werd het onderzoek bij 0,16% van de pasgeborenen in het buitenland uitgevoerd (verder bevat deze categorie nog 13 kinderen, waarvan

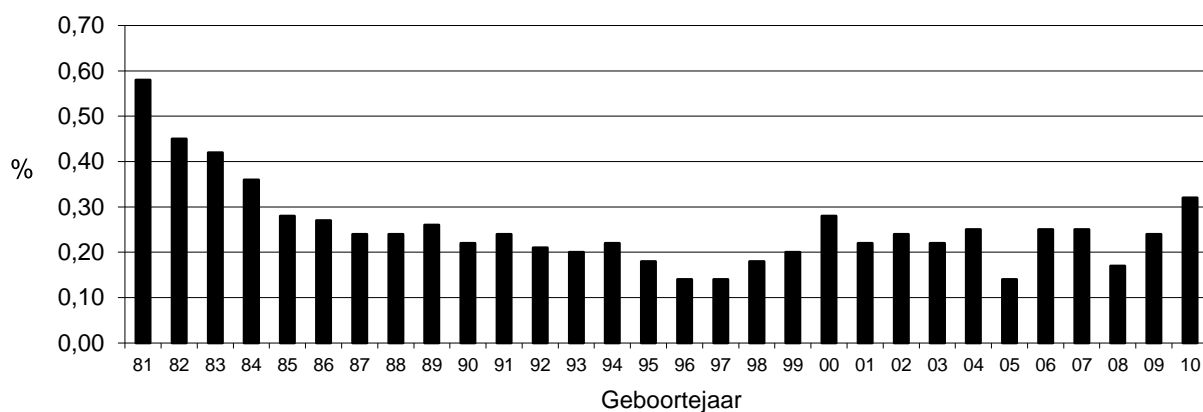
niet bekend is waarom ze niet gescreend zijn). In dit rapport rekenen we de kinderen die elders gescreend zijn tot de groep niet-deelname omdat aangenomen kan worden dat de meeste kinderen niet op alle aandoeningen gescreend zijn waarop we in Nederland screenen.

Tabel 2.1: De redenen van niet-deelname<sup>^</sup> aan de screening in 2002 tot en met 2010

Reden	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2010
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	N
Bezwaar	0,06	0,05	0,08	0,04	0,07	0,07	0,07	0,09	0,14	257
Vertrokken	0,05	0,04	0,05	0,04	0,00	0,01	0,00	0,01	0,01	21
Onderzoek elders*	0,13	0,13	0,12	0,06	0,18	0,17	0,10	0,14	0,17	313
Totaal	0,24	0,22	0,25	0,14	0,25	0,25	0,17	0,24	0,32	591

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

\* inclusief bezwaar Niet Classificeerbaar (Onbekend)



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 provincie/grote steden in 2010. In Zeeland zijn relatief veel niet-gescreenden, namelijk 1,32%. De reden is ongetwijfeld dat een deel van de kinderen uit deze provincie gescreend is in België. In Friesland en Drenthe is het percentage niet-gescreenden het laagst, namelijk respectievelijk 0,03% en 0,02%.



Tabel 2.2 Deelname<sup>^</sup> aan de neonatale screening naar provincie/grote steden bij kinderen geboren in 2010

Provincie/stad	Geborenen <sup>^</sup>	Gescreend	Niet gescreend	Niet gescreend ivm bezwaar*	
	N	n	n	%	%
Groningen	5.752	5.744	8	0,14	0,09
Friesland	7.004	7.002	2	0,03	0,03
Drenthe	4.767	4.766	1	0,02	0,02
Overijssel	13.284	13.259	25	0,19	0,06
Flevoland	5.378	5.363	15	0,28	0,13
Gelderland	21.177	21.123	54	0,25	0,16
Utrecht	15.750	15.703	47	0,30	0,16
Noord-Holland (excl. A'dam)	20.376	20.325	51	0,25	0,11
Amsterdam	11.360	11.297	63	0,55	0,26
Zuid-Holland (excl. R'dam)	34.346	34.238	108	0,31	0,13
Rotterdam	7.405	7.370	35	0,47	0,20
Zeeland	3.725	3.676	49	1,32	0,32
Noord-Brabant	25.615	25.531	84	0,33	0,11
Limburg	9.689	9.640	49	0,51	0,12
Nederland	185.628	185.037	591	0,32	0,14

<sup>^</sup> exclusief de 47 kinderen die voor screening overleden zijn

\* Zie tabel 2.1

Het geboorteland van de meeste gescreende kinderen is uiteraard Nederland (tabel 2.3). Op rang 2 en 3 staan België en Duitsland (respectievelijk 260 en 72 kinderen). Veel van de kinderen waarvan het geboorteland niet Nederland is, zijn elders gescreend. Zo zijn van de 352 kinderen die in België geboren zijn 81 (23%) elders onderzocht. Voor de in Duitsland geboren kinderen is dit percentage 36%. Van de kinderen die in Nederland geboren zijn is van 19 (0,01%) vermeld dat ze niet hebben deelgenomen aan de screening in verband met onderzoek elders.

Tabel 2.3: Deelname naar geboorteland in 2010, exclusief de overleden kinderen

Geboorteland	Geborenen	Gescreend	Niet gescreend	
			(ivm bezwaar# en vertrokken)	In Ned (ivm onderzoek elders)
	N	n	n	n (%)
België	352	260	11	81 (23%)
Nederland	183.116	182.917	180	19 (0%)
Duitsland	129	72	11	46 (36%)
Overig	685	450	85	150 (22%)
Onbekend	1.346	1.338	4	4 (0%)
Totaal	185.628	185.037	291	300 (0%)

# en reden niet-deelname onbekend

Op het hielprikkaartje wordt vastgelegd of de ouders bezwaar hebben tegen het bewaren van het bloedmonster van hun kind voor anoniem wetenschappelijk

onderzoek. 3,5% van de ouders heeft hier bezwaar tegen. In 2009 betrof het 2,8% van de ouders. Bij de screening op sikkelcelziekte kan vastgesteld worden of een kind drager is. Sommige ouders willen niet weten dat hun kind drager is. In 2010 ging het om de ouders van 3.466 (1,9%) kinderen (tabel 2.4). In 2009 betrof het eveneens 1,9%. Er is een sterke (statistisch significante) relatie tussen beide variabelen. Ouders die bezwaar hebben tegen het verkrijgen van informatie over dragerschap hebben bijna 6 keer vaker bezwaar tegen het bewaren van het bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek dan ouders die geen bezwaar hebben tegen het verkrijgen van informatie over dragerschap.

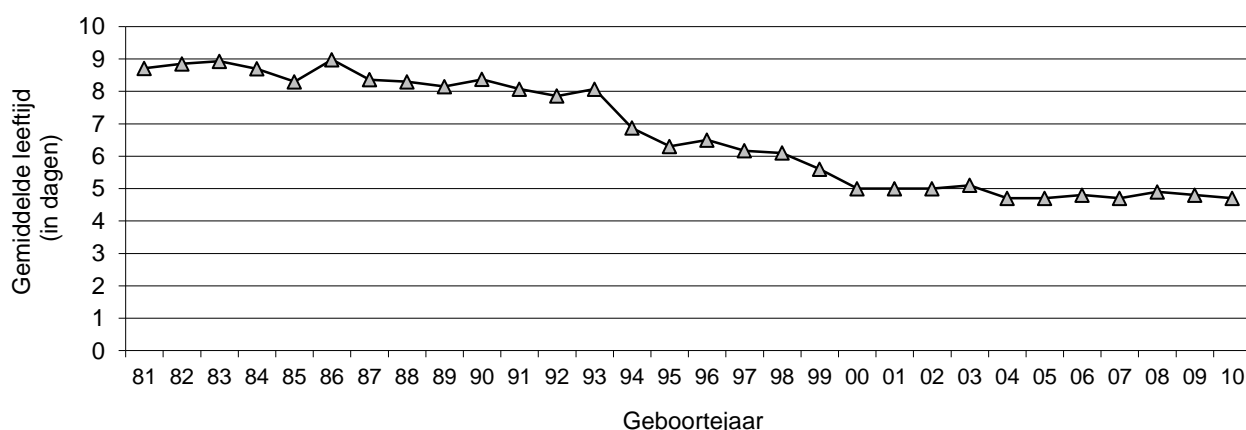
Tabel 2.4: Bezwaar tegen het verstrekken van informatie over dragerschap naar bezwaar tegen bewaren bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek

Bezwaar tegen informatie over dragerschap	Bezwaar tegen het bewaren bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek							
	Nee		Ja		Onbekend		Totaal	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Nee	175.052	96,7	5.892	3,3	1	0,0	180.945	100
Ja	2.801	80,8	661	19,1	4	0,1	3.466	100
Onbekend	0	0	5	0,8	621	99,2	626	100
Totaal	177.853	96,1	6.558	3,5	626	0,3	185.037	100

## 2.2 Leeftijd bij eerste hielprik

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 spoedig mogelijk na 72 uur. De gehoorscreening mag echter pas na 96 uur na de geboorte worden afgenomen. In het geval van een gecombineerde screening (gelijktijdige uitvoer hielprik en gehoorscreening) vindt deze dus zo spoedig mogelijk na 96 uur na de geboorte plaats.

Vanaf de tweede helft van 2005 leveren de RCP-vestigingen aan TNO de datum waarop de hielprik is verricht bij alle gescreende kinderen. Vanaf 2007 wordt ook het tijdstip van geboorte en afname hielprik meegegeven. In 2010 is de hielprik gemiddeld 112 uur (4,7 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 2010 werd 1,4% na 168 uur (de 7<sup>e</sup> levensdag) gescreend. In 2009 was dit 1,8%, in 2008 was dit 2,3% , in 2007 was dit 1,6% en in 2006 2,1%.



Figuur 2.2: Gemiddelde leeftijd bij eerste hielprik van 1981 tot en met 2010

De hielprik wordt onder verantwoordelijkheid van de Jeugdgezondheidszorg uitgevoerd door een medewerker van een thuiszorgorganisatie, kraamcentrum, ziekenhuis of GGD, of door een verloskundige of huisarts. De geboortedatumtijd staat nog steeds onevenredig vaak (4,2%) op de (fictieve) tijd 23.59h. We gaan ervan uit dat de geboortedatum dan onbekend is. Van de eerste hielprikscreeningen is 962 keer (0,5%) de afnametijd onbekend en 12.516 keer (6,8%) is de tijd bij afname (fictief) als 00.00h geregistreerd. Bij registratie als 00.00h zijn we ervan uitgegaan dat de afnametijd onbekend is. Er is een verschil in leeftijd waarop zorgverleners de eerste hielprik afnemen (tabel 2.5). Bij ziekenhuizen is de P50 het laagst (91 uur) en bij GGD-medewerkers (117 uur) en huisartsen (114 uur) het hoogst. Ook op regionaal niveau zijn er verschillen; in de regio Noord-Oost is de P50 het laagst (95 uur) en in de regio Noord-West het hoogst (116 uur) (tabel 2.6). Een indeling in provincie en de twee grote steden laat zien dat alle regio's minder dan 2% kinderen hebben die gescreend zijn na 168 uur, met uitzondering van Noord-Holland, Utrecht en Amsterdam (resp. 4,1%, 3,2% en 2,6%) (tabel 2.7). Ook uitgaande van de P50 zijn er opvallende verschillen tussen de regio's. In Overijssel lukt het om de helft van de kinderen voor de leeftijd van 93 uur te screenen, terwijl in Noord-Holland pas op de leeftijd van 120 uur de helft van de kinderen gescreend is. Deze gegevens laten zien dat eerder screenen wel degelijk mogelijk is. Er is nauwelijks verschil met 2009. Het verdient aanbeveling gerichte acties te ondernemen in die regio's waar later gescreend wordt. Figuur 2.3 geeft de verdeling van de leeftijd in uren en figuur 2.4 geeft de verdeling van de gecategoriseerde leeftijd.

Tabel 2.5: Leeftijd bij eerste hielprik in uren naar screener bij kinderen geboren in 2010

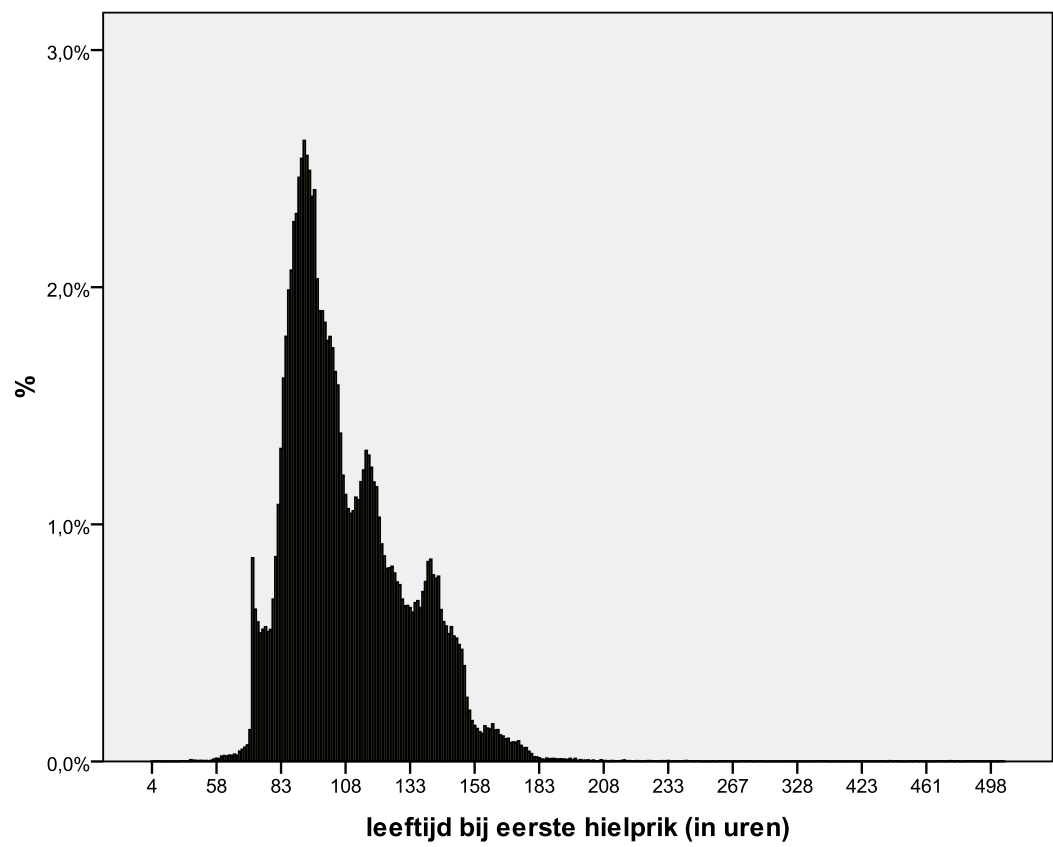
Screener	P50	P75	≤ 168 uur		> 168 uur	
			n	(%)	N	(%)
GGD	117	139	36.585	(97,1)	1089	(2,9)
Huisarts	114	125	190	(98,4)	3	(1,6)
Thuiszorg	104	125	79.629	(98,6)	1.120	(1,4)
Verloskundige	97	112	31.302	(99,2)	254	(0,8)
Ziekenhuis	91	99	17.563	(99,1)	155	(0,9)
<b>Totaal</b>	<b>102</b>	<b>123</b>	<b>165.272</b>	<b>(98,4)</b>	<b>2.621</b>	<b>(1,6)</b>

Tabel 2.6: Leeftijd bij eerste hiepprik in uren naar regio bij kinderen geboren in 2010

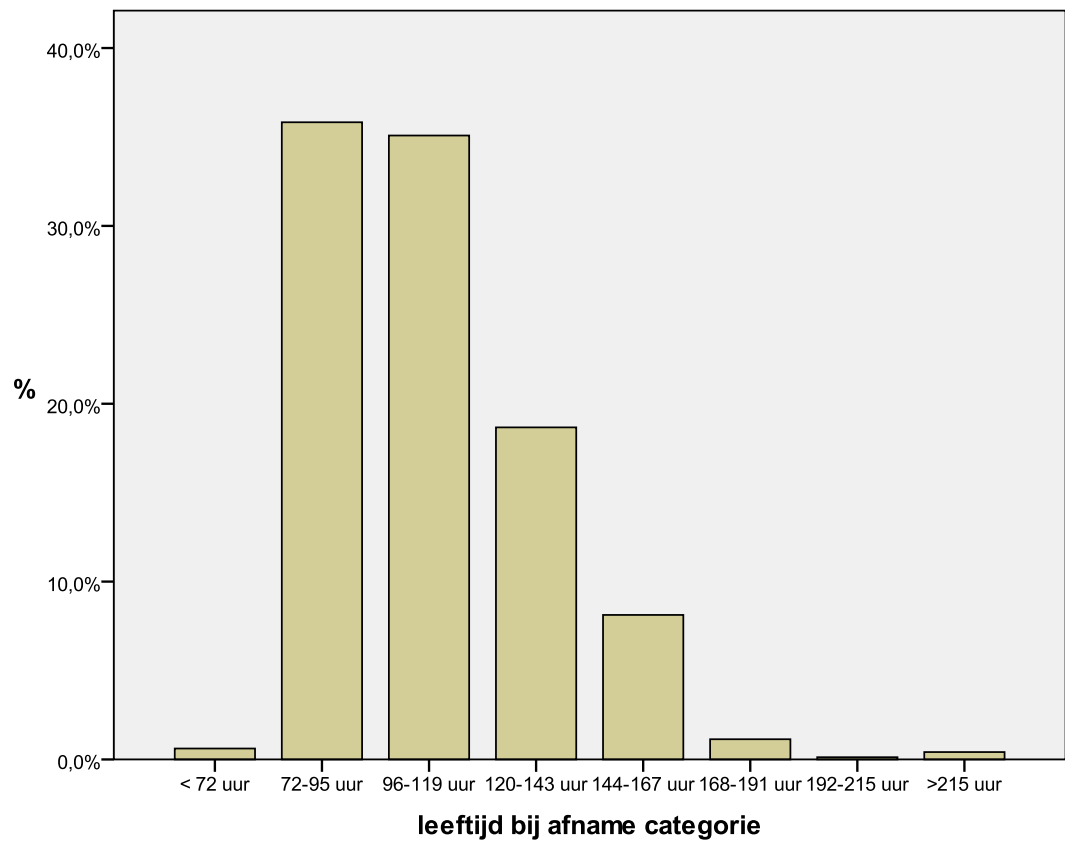
Regio-indeling van de screenings-laboratoria	P50	P75	≤ 168 uur		> 168 uur	
			n	(%)	n	(%)
Noord-Oost	95	112	26.658	(99,6)	112	(0,4)
Midden	108	129	33.152	(98,0)	688	(2,0)
Noord-West	116	139	33.010	(96,8)	1.105	(3,2)
Zuid-West	99	116	41.040	(99,0)	413	(1,0)
Zuid-Oost	100	118	31.416	(99,0)	303	(1,0)
Nederland	102	123	165.276	(98,4)	2.621	(1,6)

Tabel 2.7: Leeftijd bij eerste hiepprik in uren naar provincie/grote steden bij kinderen geboren in 2010

Provincie/stad-indeling van de screenings-laboratoria	P50	P75	≤ 168 uur		> 168 uur	
			n	(%)	n	(%)
Groningen	99	117	5.068	(99,6)	22	(0,4)
Friesland	96	115	6.218	(99,6)	23	(0,4)
Drenthe	98	117	3.428	(99,5)	16	(0,5)
Overijssel	93	104	11.944	(99,6)	51	(0,4)
Flevoland	107	127	4.957	(98,5)	77	(1,5)
Gelderland	103	121	18.965	(98,9)	213	(1,1)
Utrecht	116	138	14.187	(96,8)	475	(3,2)
Noord-Holland (excl. A'dam)	120	142	17.988	(95,9)	762	(4,1)
Amsterdam	112	136	10.065	(97,4)	266	(2,6)
Zuid-Holland (excl. R'dam)	100	116	31.241	(99,1)	281	(0,9)
Rotterdam	95	111	6.593	(98,8)	80	(1,2)
Zeeland	103	125	3.206	(98,4)	52	(1,6)
Noord-Brabant	101	119	22.953	(99,1)	217	(0,9)
Limburg	99	117	8.463	(99,0)	86	(1,0)
Nederland	102	123	165.276	(98,4)	2.621	(1,6)



Figuur 2.3 Verdeling leeftijd in uren bij eerste hiehprik bij kinderen geboren in 2010



Figuur 2.4: Verdeling leeftijdscategorieën bij eerste hiepruk bij kinderen geboren in 2010

### 3 Screening op AGS

De screening op AGS is op 1 juli 2002 landelijk ingevoerd. Een beschrijving van de aandoening wordt gegeven op de website van het RIVM (zie: <http://www.rivm.nl/hielprik/aandoeningen>). Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de screening in 2010. 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 AutoDELFIAMethode. 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 3.1a: Afkappunten van 1-1-1998 tot 1-1-2002 bij de screening op AGS

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

Tot 1-1-2002 werd de uitslag van de hieiprik geclassificeerd als 'negatief' dan wel 'afwijkend' (tabel 3.1a), waarbij dit laatste gold als een indicatie tot direct verwijzing naar een kinderarts. Vanaf 1-1-2002 is daar de categorie 'dubieus' aan toegevoegd (tabel 3.1b tot en met 3.1e). Kinderen met een 'dubieuze' uitslag komen in aanmerking voor een tweede hieiprik. 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 hieiprik gegeven geldend t/m 30-6-2008. In de tabellen 3.2c en 3.2d staan de nieuwe afkapwaarden bij de eerste hieiprik, geldend vanaf 1-7-2008. De interpretatie van de uitslag van de hieiprik is gebaseerd op zwangerschapsduur, en indien onbekend, op geboortegewicht.

Tabel 3.1b: Interpretatie van de AGS-uitslag bij de eerste hieiprik van 1-1-2002 tot 1-1-2007

Zwangerschapsduur (weken)	17OHP (nmol/l serum)				
	< 89	90-149	150-274	275-499	≥ 500
≤ 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 3.1c: Interpretatie van de AGS-uitslag bij de eerste hieiprik indien de zwangerschapsduur onbekend is van 1-1-2002 tot 1-1-2007

Geboortegewicht (gram)	17OHP (nmol/l serum)				
	< 89	90-149	150-274	275-499	≥ 500
≤ 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 3.1d: Interpretatie van de AGS-uitslag bij de tweede hieiprik van 1-1-2002 tot 1-1-2007

Zwangerschapsduur (weken)	17OHP (nmol/l serum)			
	< 89	90-149	150-274	≥ 275
≤ 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 3.1e: Interpretatie van de AGS-uitslag en actie bij de tweede hieiprik indien de zwangerschapsduur onbekend is van 1-1-2002 tot 1-1-2007

Geboortegewicht (gram)	17OHP (nmol/l serum)			
	< 89	90-149	150-274	≥ 275
≤ 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 3.2a: Interpretatie van de AGS-uitslag bij de eerste hielprik, geldend van 1-1-2007 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 van 1-1-2007 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 3.2e: 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: Zwangerschapsduur > 33+0 weken: tweede hielprik op dag 7-9 na eerste hielprik. Zwangerschapsduur ≤ 33+0 weken: tweede hielprik op dag 14-16 na eerste hielprik. Indien gebruik van glucocorticoiden dan hielprik pas op dag 7-9 na stoppen van glucocorticoiden.
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 van 1-1-2007 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 van 1-1-2007 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 3.3e: 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 (1,03) is in 2010 hoger dan in voorgaande jaren (tabel 3.4; figuur 3.1). Het gebruik van een andere kit voor 17OHP-bepaling die in eerste instantie systematisch hoger bleek te meten verklaart de hoge promillages in 2005 en 2006. 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, 2008 en 2009 echter nog steeds wat hoger dan voor de invoering van de nieuwe kit. Dat geldt zeker ook voor het promillage in 2010 dat nog uitstijgt boven het promillage dubieuzen in 2006.

Het percentage afwijkende uitslagen bij de eerste hielprik is in 2010 0,11%. Dit is vergelijkbaar met 2007, 2008 en 2009.

Bij de vergelijking van de gegevens van de laboratoria en die uit Praeventis uit 2007 bleken er enkele kinderen te zijn met een afwijkende AGS-uitslag die niet als "Afwijkend" maar als "Onbekend" geboekt waren in Praeventis. Dat kwam omdat de RCP nog geen duidelijkheid had of 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 hebben we toen de volgende aanpak geadviseerd: 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 wel geregistreerd als "Onbekend" of als "Niet-classificeerbaar" en er wordt navraag gedaan hoe het zit met een eventuele bloedtransfusie. Deze aanpak was in 2009 nog niet ingevoerd en ook in 2010 waren er nog 2 kinderen met een "dubieuze" uitslag die niet als "Dubieus" maar als "Niet classificeerbaar" geboekt staan in Praeventis. Daarnaast zijn er ook 2 kinderen met een dubieuze uitslag die geboekt staan als "Te vroeg geprikt". Ondanks het feit dat de kans op een fout-positieve uitslag bij de AGS-screening toeneemt bij te vroeg prikken adviseren we toch om ook bij deze groep de uitslag te boeken als "Dubieus" of als "Afwijkend". Immers bij dergelijke uitslagen is ook de kans op een terecht-positieve uitslag aanzienlijk hoger dan bij een "negatieve" uitslag. Dit advies geldt niet alleen voor de AGS-screening maar ook voor de andere aandoeningen waarop gescreend wordt.

Het percentage onvoldoende met bloed gevulde hielprikkaartjes bij de screening op AGS was in 2010 1,43‰ (tabel 3.4 en fig. 3.1). Dit is iets hoger maar nog wel vergelijkbaar met voorgaande jaren. 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. Deze nieuwe prikker heeft weinig effect gehad op het percentage “onvoldoende vullingen” bij de AGS-screening.

Bij sommige kinderen dient de hielprik herhaald te worden omdat ze te vroeg geprikt zijn. Dit percentage ‘te vroeg geprikte kinderen’ was in 2010 laag in vergelijking met 2005-2006 en vergelijkbaar met 2007, 2008 en 2009. Met ingang van 2007 is de definitie van ‘te vroeg geprikt’ 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’. Sinds die tijd is het percentage te vroeg geprikt beduidend lager geworden.

De categorie “missing” bestaat uit 548 (2,96‰) kinderen waarbij de screeningsuitslagen ontbreken. In voorgaande jaren was dit promillage aanzienlijk hoger. Deze afname komt mogelijk door een betere registratie bij de RCPs. Uit een steekproef is gebleken dat het deels overleden kinderen, kinderen die na de leeftijd van 6 maanden naar Nederland verhuisd zijn en kinderen die al in het buitenland gescreend zijn betreft. Nader onderzoek naar deze groep is wenselijk.

De categorie “onbekend” betreft 19 (0,10‰) kinderen waarbij niet voldoende informatie beschikbaar is 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.

In 2010 zijn er 14 kinderen waarbij de conclusie bij de eerste hielprik “niet-uitgevoerd” is. Nagegaan zal moeten worden of deze kinderen niet geregistreerd horen te worden bij de categorie ‘niet-deelname’ (zie hoofdstuk 2).

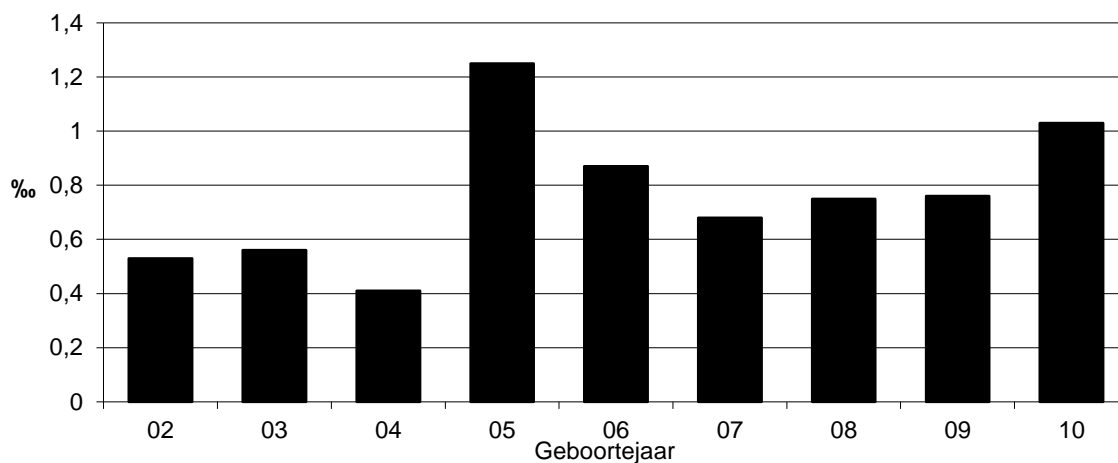
Tabel 3.4: Uitslagen en verwijzingen naar de kinderarts bij de AGS-screening in 2003 tot en met 2010

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2010
	%o	%o	%o	%o	%o	%o	%o	%o	N
Uitslag na 1e hielprik:									
- Negatief	997,77	997,83	995,75	991,06	992,22	989,18	991,74	994,15	183.955
- Dubieus	0,56	0,41	1,25	0,87	0,68	0,75	0,76	1,03	190
- Afwijkend	0,17	0,05	0,20	0,16	0,08	0,10	0,09	0,11	20
- Onvoldoende vulling <sup>^</sup>	1,09	1,23	1,04	0,99	1,47	1,23	1,10	1,43	264
- Te vroeg geprikt	0,40	0,48	1,73	3,15	0,09	0,13	0,22	0,15	27
- "Missing" <sup>#</sup>				4,07	4,69	4,90	4,97	2,96	548
- Onbekend <sup>@</sup>					0,77	3,71	1,04	0,10	19
- Niet uitgevoerd							0,08	0,08	14
Verwijzingen naar kinderarts (na 1 of meer hielprikken)	0,20	0,11	0,42	0,31	0,20	0,18	0,13	0,22	40
Gescreend (N)	200.635	194.772	186.168	184.568	182.303	185.743	186.128		185.037

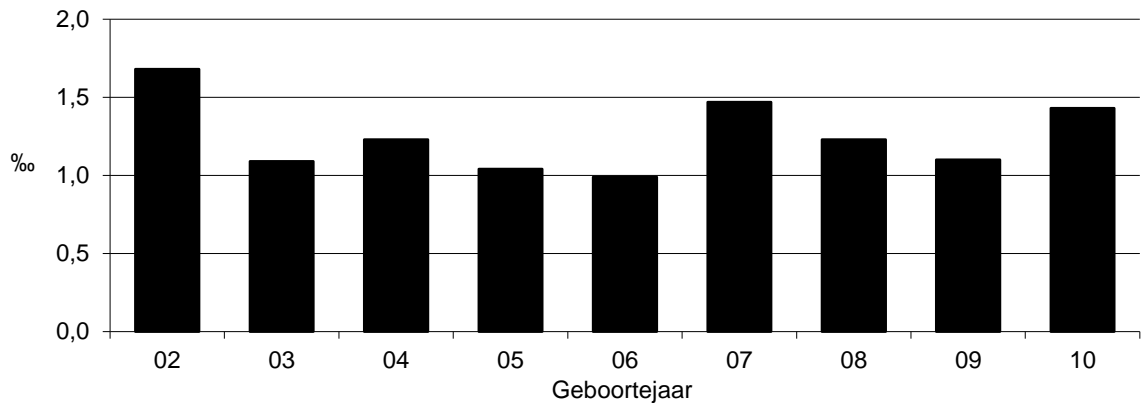
<sup>^</sup> sinds 1-1-07 wordt op het hielprikkaartje vastgelegd of er een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden. Vanaf 2007 bevat deze categorie ook kinderen waarvan de uitslag niet-classificeerbaar is vanwege een bloedtransfusie

<sup>#</sup> nieuwe categorie sinds 2006. Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen

<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. In 2007 en 2008 zat hier ook de categorie 'niet uitgevoerd' bij, maar in 2009 en 2010 is deze apart weergegeven



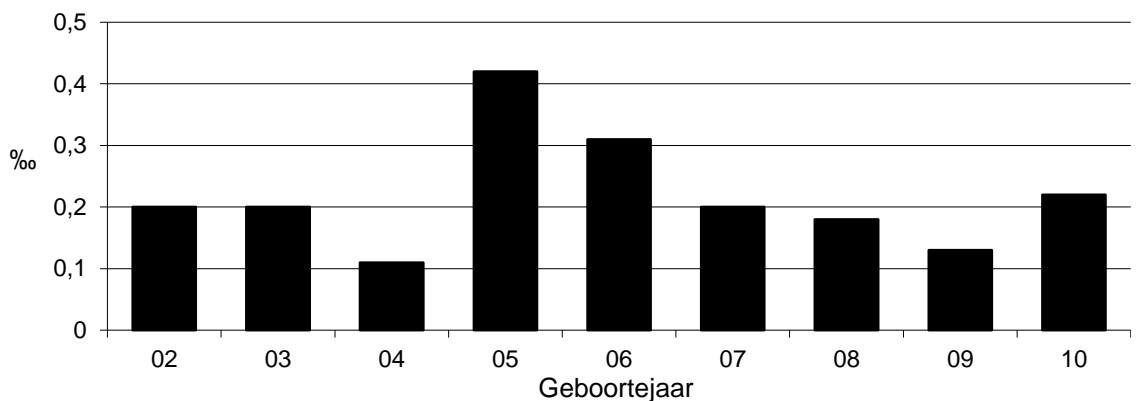
Figuur 3.1: Promillage dubieuze uitslagen bij de screening op AGS naar geboortejaar (2002-2010)



Figuur 3.2: Promillage onvoldoende met bloed gevulde en niet classificeerbare hielprikkaartjes bij de screening op AGS naar geboortejaar (2002-2010)

### 3.2 Verwijzingen

In 2010 zijn 40 (0,22‰) kinderen voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts verwezen (tabel 3.4). Dit is vergelijkbaar met voorgaande jaren (figuur 3.3). Alleen in 2005 en 2006 werden relatief veel kinderen verwezen. Dit kwam 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 (2002-2010)

### 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 20 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 twintig kinderen hadden er drie kinderen een zwangerschapsduur ≤ 33 weken. Bij alle drie kinderen met een zwangerschapsduur ≤ 33 weken werd de tweede hielprik 15 of 16 dagen na de eerste afgenomen, conform het aanbevolen interval. Van de twintig hadden er 17 een zwangerschapsduur >33 weken. Hiervan zijn vijftien kinderen na zeven dagen en één kind na acht dagen voor de 2<sup>e</sup> maal geprikt. Eén kind werd te vroeg geprikt, namelijk op dag 5. De tweede hielprik is dus bij 19 kinderen op tijd en bij één kind te vroeg verricht. Wat betreft het interval tussen de eerste en tweede hielprik werd geen enkel kind te laat geprikt.

#### **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 33 (83%) van de 40 kinderen bekend. De tijdsduur van dit traject is bij alle kinderen kleiner of gelijk aan de streefnorm van 7 dagen.

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

De datum van melding is geregistreerd van 33 (85%) van de 40 kinderen. De reden dat deze datum soms 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 33 kinderen waarvan de datum wel geregistreerd is, hebben 18 kinderen één hielprik gekregen en 15 kinderen twee hielprikken. Van de 33 kinderen zijn er negen (27%) gemeld voor dag 8, allen na alleen een 1<sup>e</sup> hielprik. Zestien (48%) kinderen werden gemeld van dag 8 tot dag 15, acht na alleen een 1<sup>e</sup> hielprik en 8 na twee hielprikken. Acht (24%) kinderen werden op dag 15 of later gemeld, één na alleen een 1<sup>e</sup> hielprik en zeven na twee hielprikken. Vijf van de kinderen die op dag 15 of later werden gemeld bleken geen AGS te hebben, van één kind is de diagnose (nog) onbekend. Eén kind dat werd gemeld op dag 19 kreeg de diagnose AGS.

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

De verstreken tijd tussen het moment waarop de RCP-vestiging de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden en de datum waarop het 17OHP werd bepaald door de kinderarts is bekend van 20 (50%) van de 40 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 16 (80%) is dit interval 1 dag of minder, gelijk aan de streefnorm; bij vier kinderen (20%) duurde het langer, namelijk twee (één kind), drie (twee kinderen) of vijf dagen (één kind). Alle vijf kinderen waarbij de streefnorm niet gehaald werd hadden geen AGS.

### Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond

Bij 30 (75%) van de 40 kinderen is de leeftijd waarop het diagnostisch onderzoek (= de dag waarop het 17OHP geprikt werd) plaatsvond bekend. 15 kinderen hebben één hielprik gekregen en 15 kinderen twee hielprikken (tabel 3.5). Bij 5 (17%) heeft diagnostisch onderzoek plaatsgevonden voor dag 8, alle vijf na alleen een 1<sup>e</sup> hielprik. Vier bleken de klassieke zout-verliezende vorm te hebben. Bij negen (30%) kinderen heeft het diagnostisch onderzoek plaatsgevonden na dag 7 maar voor dag 12, alle negen na alleen een 1<sup>e</sup> hielprik. Twee van deze kinderen had de klassieke zout-verliezende vorm van AGS. Bij vijf (17%) kinderen is het interval tussen de 12 en 14 dagen, één na een 1<sup>e</sup> hielprik en vier na twee hielprikken. Al deze kinderen hadden geen AGS. Bij elf (37%) van de kinderen is dit interval langer dan 14 dagen, allen na twee hielprikken. Geen van deze elf kinderen had de klassieke zout-verliezende vorm van AGS.

Tabel 3.5: Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond bij kinderen geboren in 2010 en verwezen na 1 of 2 hielprikken bij de screening op AGS

Interval (dagen)	Klassieke zout-verliezende vorm		Overige vormen/ subcl. onbekend/ geen AGS		Totaal*	Cum %
	verwezen	verwezen	verwezen	verwezen		
	na 1 <sup>e</sup> hp	na 2 <sup>e</sup> hp	na 1 <sup>e</sup> hp	na 2 <sup>e</sup> hp		
≤ 7	4	0	1	0	5	17
8-11	2	0	7	0	9	47
12-14	0	0	1	4	5	63
> 14	0	0	0	11	11	100
Totaal	6	0	9	15	30	100

\* van de 40 kinderen ontbraken er bij 10 (waarvan 1 kind met de klassieke zout-verliezende vorm van AGS) de datum van het diagnostisch onderzoek

## 3.4 Diagnose

Van de 40 kinderen die naar de kinderarts verwezen zijn hebben er 9 AGS, waarvan 7 met de klassieke zout-verliezende vorm:

Diagnose	n
AGS	9
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	1
GEEN AGS	25
(NOG) GEEN CONCLUSIE	3
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK VERRICHT OF BEKEND	3



## AGS

Het aantal AGS patiënten in 2010 bedraagt 9. De prevalentie van AGS in 2010 is uitgaande van de kinderen die bij de screening zijn gevonden 1: 20.560.

In 2010 zijn 6 jongens en 3 meisjes opgespoord bij de screening. In de totale groep verwezen kinderen (n=40) bevonden zich 22 (55%) jongens en 18 (45%) meisjes. Ook in voorgaande jaren zijn opvallend meer jongens dan meisjes met AGS opgespoord: in de periode 2002 tot en met 2009 was de verhouding jongens en meisjes vergelijkbaar (respectievelijk 66% en 34%;  $p=0,001$ ). Dit is opvallend omdat AGS net zo vaak voorkomt bij jongens als bij meisjes. De meest aannemelijk verklaring voor dit verschil is dat een deel van de meisjes met AGS al zeer vroegtijdig op grond van klinische verschijnselen herkend wordt en al snel behandeld wordt. De vroegtijdige behandeling leidt er dan toe dat de screeningsuitslag "negatief" (normaal) is.

Van de negen patiënten met AGS hebben er zeven de klassieke zout-verliezende vorm van AGS, één heeft de klassieke niet-zout-verliezende vorm en van één kind is nog onbekend welke vorm het betreft. Bij acht van de negen AGS patiënten is aangegeven of zij door de screening werden opgespoord: vier hiervan werden dankzij de screening opgespoord en vier niet. Deze kinderen waren al snel post partum verdacht vanwege een ambigue genitaal. Het betrof twee kinderen met de klassieke zoutverliezende vorm, één kind met de klassieke niet-zoutverliezende vorm en één kind waarbij de subclassificatie (nog) onbekend is.

Om verstoring van de elektrolythuishouding te voorkomen zou idealiter al op dag 8 met de behandeling gestart moeten worden (van der Kamp, 2001). Van zeven van de in totaal negen kinderen met AGS is bekend wanneer met de behandeling gestart is.

Bij 4 (57%) kinderen is de behandeling op of voor dag 7 gestart (tabel 3.6), bij één kind is de behandeling op dag 8 gestart, bij één kind werd de behandeling op dag negen gestart. Het kind waarbij op dag 16 gestart werd met de behandeling had de klassieke niet-zoutverliezende vorm van AGS.

Tabel 3.6: Leeftijd waarop de behandeling is gestart bij kinderen met AGS geboren in 2010

Leeftijd start behandeling	n	Cumulatief %
1	0	0
2	0	0
3	1	14
4	0	14
5	0	14
6	2	43
7	1	57
8	1	71
>8	2	100
Totaal	7*	100

\* Van zeven van de in totaal negen kinderen met AGS is bekend wanneer met de behandeling gestart is

### Geen AGS

In 2010 bleken 25 (63%) van de 40 verwezen kinderen geen AGS te hebben. Het betreft 12 jongens en 13 meisjes. Van alle 25 kinderen zijn zwangerschapsduur én geboortegewicht bekend. Tabel 3.7 toont de verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur van deze kinderen. Ongeveer de helft van de kinderen valt in de categorie  $\leq 36$  weken.

Tabel 3.7: Verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur bij kinderen geboren in 2010 die verwezen zijn voor nader diagnostisch onderzoek en waarbij geen sprake is van AGS

Geboortegewicht (gram)	Zwangerschapsduur (weken)				Totaal
	$\leq 33+0$	33+1 t/m 35+0	35+1 t/m 36+0	$\geq 36+1$	
< 2100 g	2 (8%)	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)	6 (24%)
2101-2500 g	0 (0%)	3 (12%)	1 (4%)	3 (12%)	7 (28%)
2501-2700 g	0 (0%)	0 (0%)	3 (12%)	2 (8%)	5 (20%)
$\geq 2701$ g	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (28%)	7 (28%)
Totaal	2 (8%)	5 (20%)	5 (20%)	13 (52%)	25 (100%)

### Diagnosen naar provincie

Tabel 3.8 toont de diagnosen van de in 2010 bij de screening verwezen kinderen naar regio.

Tabel 3.8: Diagnosen naar regio van de woonplaats van de bij AGS verwezen kinderen geboren in 2010

Regio/stad	AGS	Geen AGS	(Nog) geen conclusie mogelijk	Onbekend	Totaal
Groningen	1	4	0	0	5
Friesland	1	1	0	0	2
Drenthe	0	0	0	0	0
Overijssel	1	2	0	0	3
Flevoland	0	0	0	1	1
Gelderland	2	2	2	0	6
Twente	0	0	0	0	0
Utrecht	0	0	1	0	1
Noord-Holland (excl. A'dam)	0	3	0	1	4
Amsterdam	1	1	0	0	2
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	1	7	0	0	8
Rotterdam	0	0	0	0	0
Zeeland	1	0	0	0	1
Noord-Brabant	1	4	0	1	6
Limburg	0	1	0	0	1
Totaal	9	25	3	3	40

### 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 verwijfsindicatie. 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 33 (40 – 7).

In 2011 zijn 2 kinderen met AGS gemeld die niet bij de screening zijn gevonden. Het betreft de nummers 4 en 6 uit tabel 3.10. Eén heeft de niet-klassieke vorm van AGS en van de ander zijn nog geen nadere gegevens bekend. Daarnaast is nog een derde patiënt gemeld in 2011 die buiten de screening om ontdekt is. Dit kind heeft de klassieke vorm van AGS. Al ruim voordat de screeningsuitslag bekend was, was dit kind bij de kinderarts gearriveerd. Bij dit kind is er opvallend veel tijd verstreken tussen de afname van de hiepriek en de aankomst van het setje in het laboratorium (6 dagen). De oorzaak van deze lange termijn is (nog) niet bekend. De screeningsuitslag was wel afwijkend van dit kind. Er is daarom geen sprake van een fout-negatieve uitslag. Zover bekend is er nog geen kind met de klassieke zout-verliezende vorm die een negatieve screeningsuitslag heeft gehad.

In 2010 zijn 185.037 kinderen gescreend. Het aantal terecht-negatieven is 184.997 (tabel 3.9). In 2010 is de sensitiviteit (voorlopig) 100% (7/7), de specificiteit 99,98% (184.997/185.030).

Nemen we aan dat de zes kinderen waarbij nog geen conclusie mogelijk is en waarbij geen diagnostisch bekend is geen AGS hebben, dan is in 2010 de positief voorspellende waarde 18% (7/40). Dit is vergelijkbaar met 2007 (19%) en, 2008 (21%), en iets lager dan in 2009 (29%).

Van de zeven terecht-positieven met de klassieke zout-verliezende vorm van AGS werden er twee kinderen al snel post partum verdacht vanwege een ambigue genitaal. Dat zelfde gold ook voor twee andere kinderen, maar bij deze kinderen was er sprake van de klassieke niet-zoutverliezende vorm van AGS en een onbekende subclassificatie. Als we uitgaan van vijf dankzij de screening opgespoorde patiënten met de klassieke zout-verliezende vorm van AGS en de twee patiënten met ambigue genitaal buiten beschouwing laten, dan wordt de positief voorspellende waarde 13% (5/38).

Tabel 3.9: Diagnose naar verwijfsindicatie bij de screening op AGS in 2010

Verwijzing geïndiceerd	AGS (klassieke zout-verliezer)		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	7	33	40
Nee	0	184.997	184.997
Totaal	7	185.030	185.037

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	gevonden in:	m/v	17OHP screening nmol/l serum	17OHP diagn. onderz nmol/l	Diagnose	Screenings uitslag
001	2000	2004	v	37	237	niet-klassieke vorm	negatief
002	2004	2004	v	80	342	klassieke niet-zoutverliezer	negatief
003	2006	2009	v	84	40	klassieke niet-zoutverliezer	negatief
004	2006	2011	m	82	859	niet klassieke vorm	negatief
005	2011	2011	m	547*	?	klassieke zoutverliezer	afwijkend
006	2003	2011	?	?	?	?	?

\* nmol/l bloed. Tijd tussen hielprik en aankomst lab 6 dagen. Kind was al bij kinderarts voordat de hielprik uitslag bekend was. Kind maakt het inmiddels goed.

### Literatuur

Kamp HJ, Noordam C, Elvers LH, Baarle W van, Otten BJ, Verkerk PH. Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in the Netherlands. *Pediatrics* 2001; 108:1320-1324.

## 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 de bijlage van dit rapport worden de resultaten vermeld van het derde meetpunt bij kinderen geboren in 2005. 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 hielprikkaartje het gehalte van het thyreoïd 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 hielprik. Indien daarbij de uitslag wederom 'dubieus' dan wel 'afwijkend' is, volgt alsnog verwijzing naar een kinderarts (zie tabel 4.1a en 4.1b).

Tabel 4.1a: Interpretatie bij eerste hielprik van de CH-uitslag (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 $-1,6$ 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 hiel prik van de CH-uitslag (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 hiel prik van de CH-uitslag 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 hiel prik van de CH-uitslag 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 hiel prik en het aantal verwijzingen weer. Van de gescreende kinderen heeft in 2010 0,52% een 'dubieuze' uitslag. Vanaf 1995 is de TBG-bepaling toegevoegd aan de screening. Dankzij de TBG-bepaling kon het aantal 'dubieuze' uitslagen sterk verminderd worden. In 2010 is het percentage 'dubieuze' uitslagen het hoogst sinds de introductie van TBG (figuur 4.1). Het percentage 'afwijkende' uitslagen (0,10%) komt overeen met voorgaande jaren (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 worden drie bepalingen 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 2010 was het percentage 'onvoldoende vulling/niet-classificeerbaar' gelijk aan 0,39% (tabel 4.2). Dit komt overeen met de voorgaande jaren, hoewel de invoering van een nieuwe prikker in de loop van 2006 voor een tijdelijke afname lijkt te hebben gezorgd (fig.4.3).

Het percentage kinderen met de conclusie 'te vroeg geprikt' is in 2010 vergelijkbaar met 2009, 2008 en 2007 en lager dan in de jaren voor 2007. 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'.

De categorie 'missing' bevat kinderen met 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 deels de volgende groepen betreft: overleden kinderen, kinderen die na de leeftijd van 6 maanden naar Nederland verhuisd zijn en in het buitenland gescreende kinderen. Er wordt actie ondernomen om deze groep preciezer te definiëren en te registreren. Zo zal een deel van deze kinderen ondergebracht moeten worden bij de groep niet-gescreenden. Het percentage kinderen met 'missing' (0,3%) is in 2010 lager dan in voorgaande jaren het geval was.

In 2010 zijn er 13 kinderen waarbij de conclusie bij de eerste hielprik "niet-uitgevoerd" is. Dit is opvallend. Nagegaan zal moeten worden of deze kinderen niet geregistreerd horen te worden bij de categorie 'niet-deelname' (zie hoofdstuk 2).

Als bijzonderheid in 2010 dient te worden vermeld een kind met een afwijkende uitslag op de eerste hielprik waarbij uit de registratie niet naar voren kwam dat het verwezen is naar een kinderarts (TNO nr. 10166). Nader uitzoeken leerde ons dat het kind in Suriname geboren was. Daar werd het ook gezien door een kinderarts. Diagnostisch onderzoek door de kinderarts wees uit dat er geen sprake was van CH bij dit kind.

Tabel 4.2: Uitslagen en verwijzingen bij de CH-screening naar geboortjaar in 2003 tot en met 2010

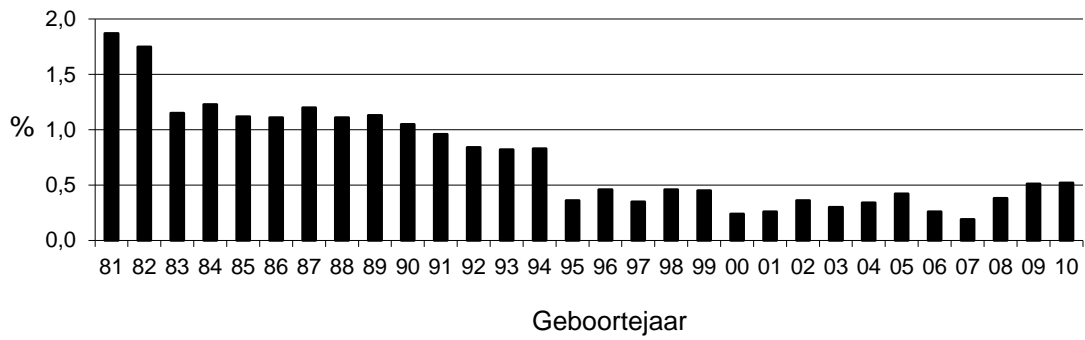
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2010
	%	%	%	%	%	%	%	%	N
Na 1e hielprik:									
- Negatief	99,06	98,96	98,32	98,27	98,92	98,52	98,56	98,65	182.536
- Dubieus	0,30	0,34	0,42	0,26	0,19	0,38	0,51	0,52	957
- Afwijkend	0,13	0,13	0,11	0,10	0,07	0,10	0,08	0,10	188
- Onvoldoende vulling <sup>^</sup>	0,48	0,51	0,47	0,41	0,24	0,26	0,28	0,39	728
- Te vroeg geprikt	0,04	0,05	0,17	0,30	0,01	0,01	0,02	0,02	27
- 'Missing' <sup>#</sup>				0,58	0,48	0,49	0,50	0,30	547
- Onbekend <sup>@</sup>					0,09	0,24	0,05	0,02	40
- Niet uitgevoerd							0,01	0,01	13
Verwezen na 1 of meer hielprikken	0,18	0,18	0,20	0,16	0,12	0,17	0,17	0,19	356
Gescreend (N)	200.635	194.781	186.168	184.568	182.307	185.744	186.128		185.036

<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

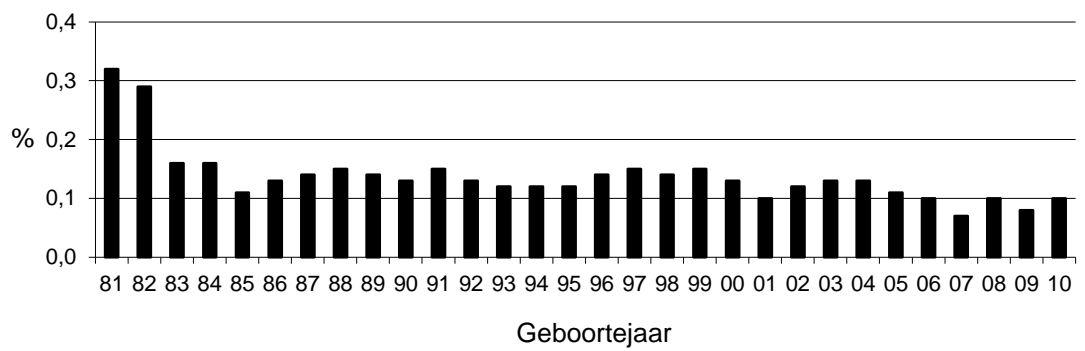
<sup>#</sup> nieuwe categorie sinds 2006. Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen

<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. In 2007 en 2008 zat hier ook de categorie 'niet uitgevoerd' bij, maar in 2009 en 2010 is deze apart weergegeven

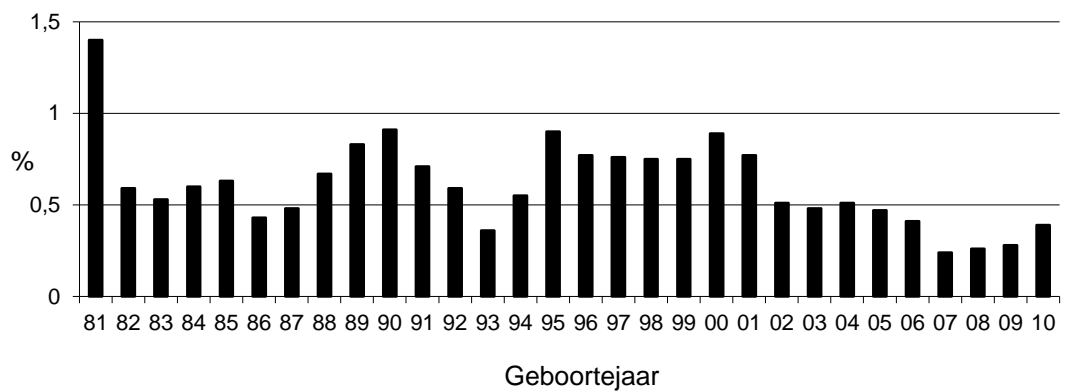




Figuur 4.1 Percentage 'dubieuze' screeningsuitslagen bij de screening op CH naar geboortejaar



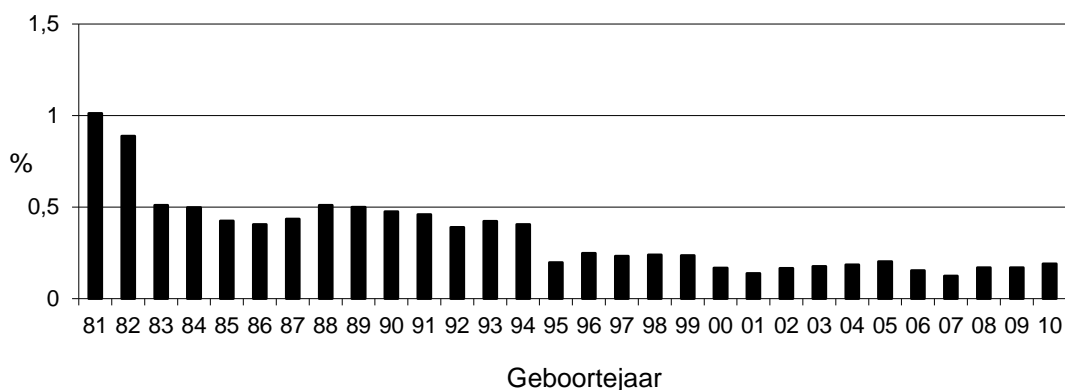
Figuur 4.2 Percentage 'afwijkende' screeningsuitslagen bij de screening op CH naar geboortejaar



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

## 4.2 Verwijzingen

In 2010 zijn 356 (0,19%) kinderen naar een kinderarts verwezen vanwege verdenking op CH (tabel 4.2). Het percentage verwezen kinderen is in 2010 vergelijkbaar met die van de afgelopen jaren (figuur 4.4).



Figuur 4.4 Percentage verwezen kinderen bij de screening op CH 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 'prematuuren' verder afgenomen. In 2010 was het aantal prematuren onder de verwezen kinderen 1%. Dit is lager dan in de afgelopen jaren het geval was. In de algemene populatie is het percentage vroeggeborenen 5%.

Onder de verwezen kinderen is het percentage jongens hoog, net als in voorgaande jaren. De man/vrouw ratio was in 2010 1,5 (tabel 4.3). Deze scheve man/vrouw-ratio wordt voornamelijk veroorzaakt doordat bij de screening veel kinderen met een TBG-deficiëntie verwezen worden. Dit is een recessieve aandoening die via het X-chromosoom wordt doorgegeven en dus vaker bij jongens voorkomt. Verder is het percentage overleden kinderen hoog omdat lage T4-concentraties vaker bij zeer zieke kinderen vóórkomen.

Tabel 4.3: Geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur en mortaliteit in de groep kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH naar geboortjaar (percentages) in 2000 t/m 2010

Kenmerk	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
<b>Geslacht</b>											
Jongen	65	64	61	56	61	64	59	62	64	64	60
Meisje	35	36	39	44	39	36	41	38	36	36	40
<b>Prematuur<sup>^</sup></b>											
Ja	4	5	5	4	3	3	5	4	4	2	1
Nee	96	95	95	96	97	97	95	96	96	98	99
<b>Geboortegewicht</b>											
≤ 2500 gram											
Ja	13	12	12	11	11	10	14	13	16	10	12
Nee	87	88	88	89	89	90	86	87	84	90	88
<b>Zwangerschapsduur</b>											
≤ 36 weken											
Ja	13	10	15	16	16	15	14	14	10	10	9
Nee	87	90	86	84	84	85	86	86	90	90	91
<b>Overleden</b>											
Ja	4,9	4,6	5,9	3,5	3,3	5,9	4,2	7,1	7,3	3,8	4,2
Nee/Onbekend	95,1	95,4	94,1	96,5	96,7	94,1	95,8	92,9	92,6	96,2	95,8

<sup>^</sup> geboortegewicht ≤ 2500 gram en zwangerschapsduur ≤ 36 weken

### Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de eerste hiepriek en de tweede hiepriek;
- de eerste hiepriek (of bij twee hieprieken, de tweede hiepriek) 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 (hieprieksetje, 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 hiepriek 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.

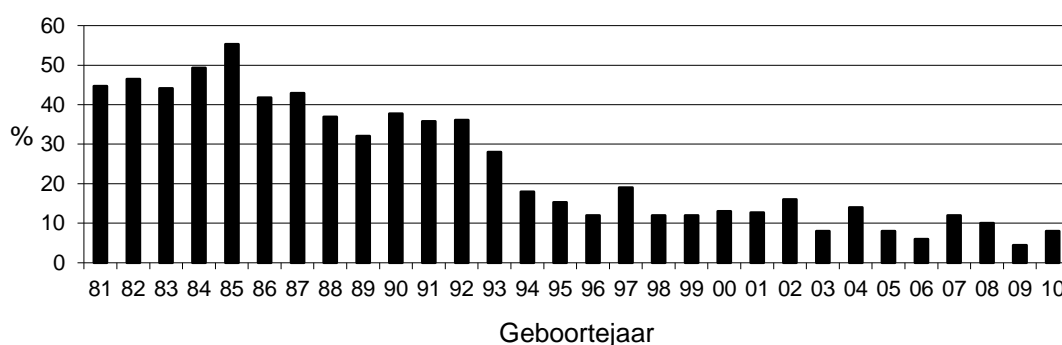
De gegevens over de verschillende trajecten van dit jaar zullen vergeleken worden met die van voorgaande jaren. Verder wordt nagegaan of er verschillen zijn tussen de regio's. Omdat we met name geïnteresseerd zijn hoe de trajecten zijn voor kinderen die ten tijde van de hiepriek thuis zijn, hebben we bij alle analyses kinderen met een laag geboortegewicht (≤ 2500 gram; 41 kinderen) buiten beschouwing gelaten. Door wijzigingen in de verwijscriteria het percentage kinderen met een laag geboortegewicht

onder de verwezen kinderen de laatste jaren aanzienlijk lager 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 2010 hebben 163 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 163 kinderen hadden 138 een geboortegewicht hoger dan 2500 gram. Van deze kinderen hadden 11 (8%) een interval van meer dan 10 dagen. De streefwaarde is dus ruimschoots gehaald. Vanaf 2003 is dit streven daarmee al vijf keer gehaald (figuur 4.5). Voor 2003 is dit streven in geen enkel jaar gehaald.

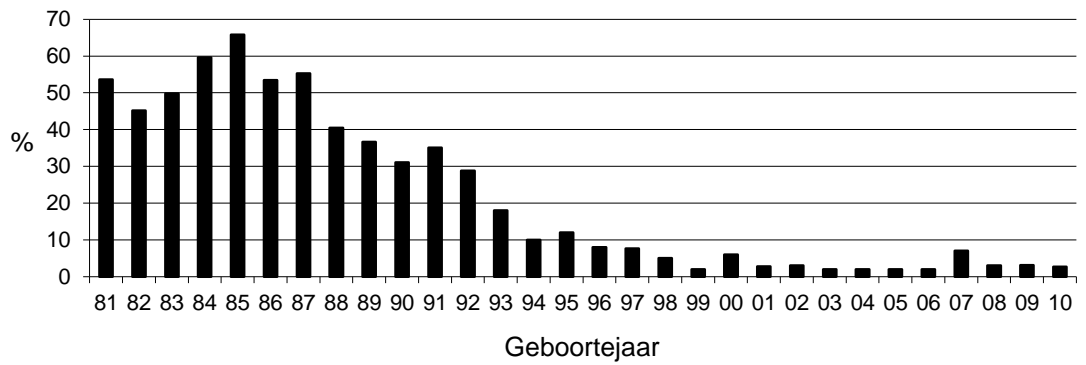
Bij 1 van de 11 kinderen met een interval van meer dan 10 dagen bleek de hielprikkaart een maand onderweg geweest te zijn voordat het bij het laboratorium is aangekomen. Het betrof een kind geboren op 1-12-2010, waarna de eerste hielprik werd afgenomen op 5-12-2010. Op 6-01-2011 kwam het kaartje aan bij het laboratorium. De uitslag was dubieus. Nog dezelfde dag heeft de verloskundige een tweede hielprik afgenomen, deze uitslag was op 13-01-2011 wederom dubieus. Daarna is het kind verwezen naar de kinderarts. Uit diagnostisch onderzoek kwam naar voren dat er geen sprake was van CH. Op 8, 9, 10 en 15 december 2010 werd er door TNT-post gestaakt.



Figuur 4.5: Percentage interval tussen de eerste en tweede hielprik langer dan 10 dagen bij kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar

### Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

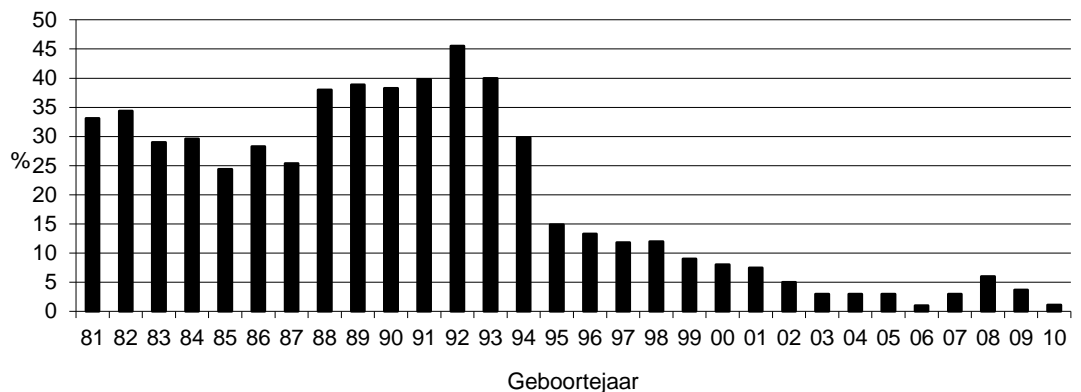
Indien een kind verwezen moet worden naar een kinderarts meldt de RCP-vestiging dit aan de huisarts. Bij het berekenen van de tijd tussen hielprik en melding aan de huisarts is bij kinderen die na de tweede hielprik zijn verwezen, uitgegaan van de datum van de tweede hielprik. Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen hielprik en melding aan de huisarts is gesteld op 7 dagen. Van 294 kinderen is de datum van verwijzing bekend. Van deze 294 kinderen duurde dit traject in 8 (3%) gevallen langer dan 7 dagen. Dit is ruim beneden de norm. In 2009 en 2008 was dit ook 3% en in 2007 was dit percentage 7%. Vanaf 1995 zijn de percentages steeds lager dan 10% (figuur 4.6).



Figuur 4.6: Percentage interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar

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

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek is gesteld op drie dagen. Van 303 kinderen is de datum van het diagnostisch onderzoek bekend, van 285 kinderen is zowel de datum van het onderzoek als van de verwijzing bekend. In 2010 heeft het bij 3 kinderen (1%) langer dan drie dagen geduurd (tabel 4.4). Dit is weer gunstiger dan in 2009 en 2008 het geval was en ruim onder de 90%-norm (figuur 4.7).



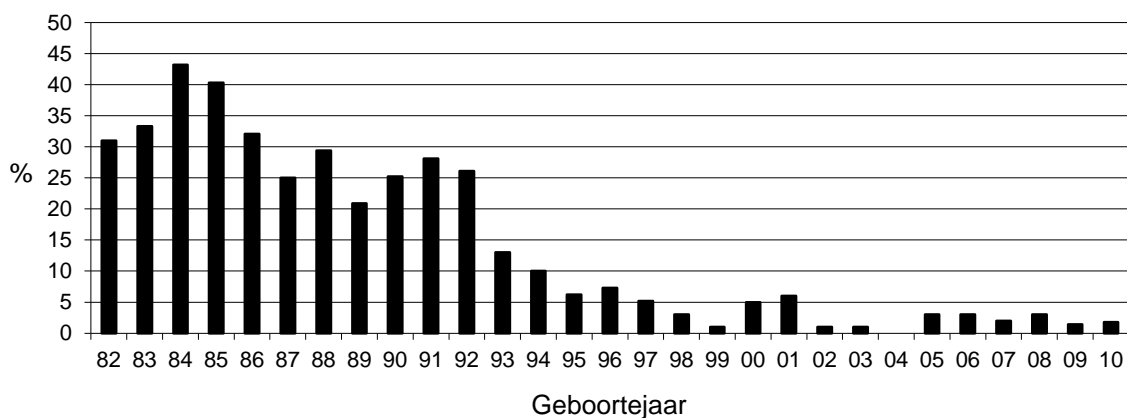
Figuur 4.7: Percentage interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek langer dan 3 dagen bij kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar.

Tabel 4.4: Interval tussen de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek bij kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH geboren in 2010 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram.

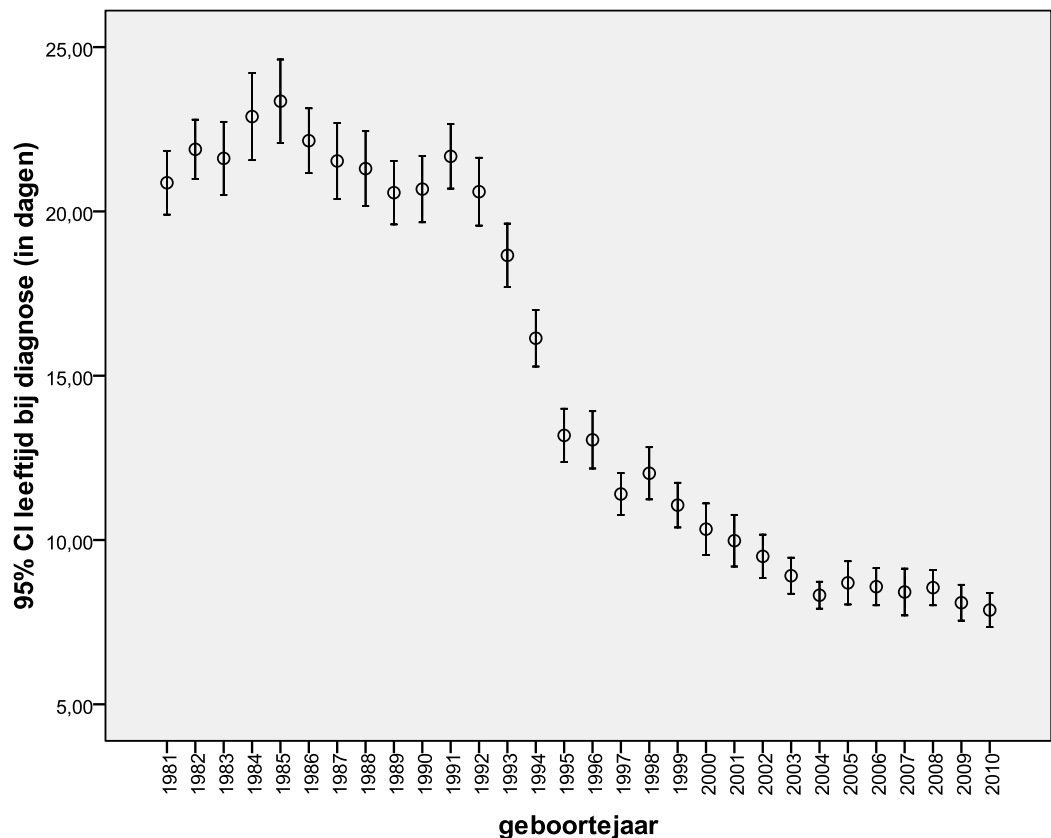
Interval (dagen)	N	%
≤ 1	268	94
2	7	2
3	7	2
4	2	1
> 4	1	1
Totaal	285	100

#### Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Van de kinderen die direct na de eerste hielprik werden verwezen is 1,8% bij diagnostisch onderzoek drie weken of ouder (figuur 4.8a). Van de kinderen die na een 2<sup>de</sup> hielprik zijn verwezen zijn is 13% 3 weken of ouder ten tijde van het diagnostisch onderzoek. 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), maar sinds 2002 niet verbeterd.



Figuur 4.8a: Percentage leeftijd bij diagnostisch onderzoek drie weken of ouder bij direct verwezen kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar



Figuur 4.8b: Gemiddelde leeftijd in dagen (en 95% betrouwbaarheidsinterval) bij diagnostisch onderzoek bij kinderen die direct verwezen zijn vanwege verdenking op CH in 1981 t/m 2010

### 4.3 Diagnosen

In het TNO-databestand zijn de gegevens van 356 naar een kinderarts verwezen kinderen verzameld (tabel 4.5). Hiervan zijn er uiteindelijk 95 (27%) gediagnosticeerd met permanente CH, waarvan 80 met CH-T (voorheen primaire CH), 13 met CH-C (voorheen secundaire/tertiaire CH) en bij 2 is de indeling in CH-T of CH-C nog niet bekend.

Tabel 4.5: Diagnostische conclusies

PERMANENTE CH	95	
CH-T (primaire CH)		80
CH-C (secundaire/tertiaire CH)		13
CH-T of CH-C		2
PASSAGERE CH	7	
GEEN CH	236	
(NOG) GEEN CONCLUSIE MOGELIJK	16	
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK BEKEND	2	
<b>Totaal</b>	<b>356</b>	

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 2010 is 80. De prevalentie is dan 1:2321 pasgeborenen. Vanuit andere westerse landen worden meestal prevalenties van 1:3000 tot 1:4000 gemeld. In 2010 werden 13 patiënten met CH-C opgespoord (prevalentie 1:14.283).

### Man/vrouw-ratio

Onder de 80 patiënten met CH-T waren 35 jongens en 45 meisjes (man/vrouw-ratio 0,8). Onder de 13 patiënten met CH-C waren 11 jongens en 2 meisjes (man/vrouw-ratio 5,5).

### Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling

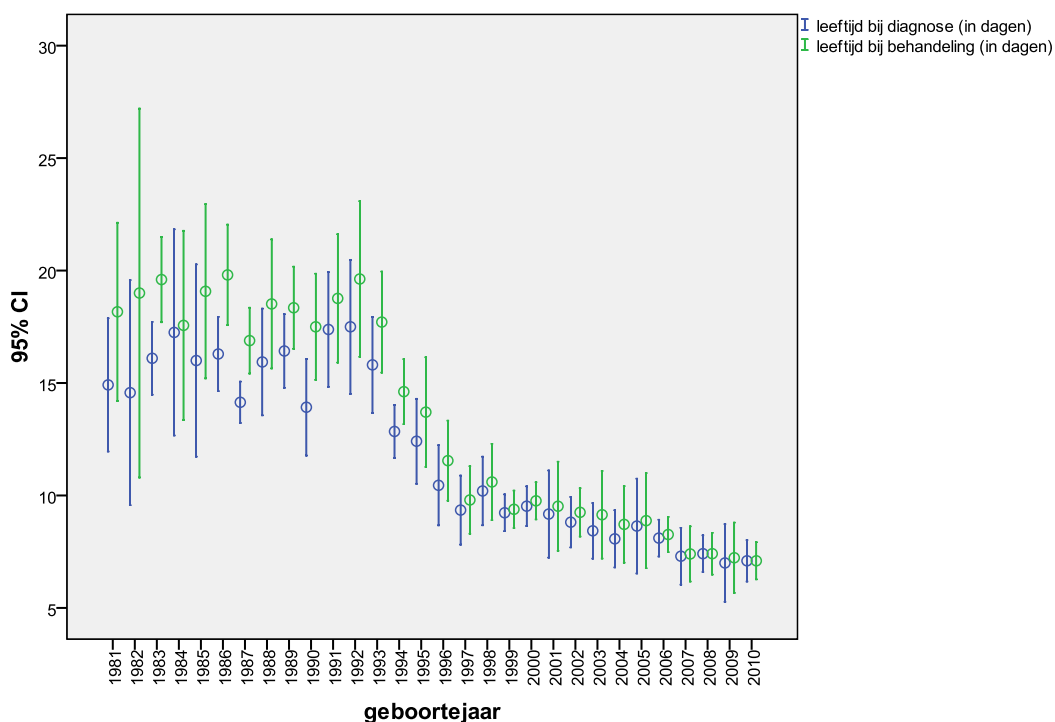
Bij het invoeren van de screening werd er naar gestreefd dat alle patiënten voor de 21e levensdag behandeld zouden worden. In 2010 is dit in 8 (9%) gevallen niet gelukt (tabel 4.6). 1 (2%) patiënt kwam pas na 20e levensdag bij de kinderarts voor diagnostisch onderzoek (tabel 4.7). De patiënten met een 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 (figuur 4.9).

Tabel 4.6: Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van CH-patiënten die verwezen zijn vanwege verdenking op CH geboren in 2010

Leeftijd (in dagen)	Eerste diagnostisch onderzoek		Behandeling	
	N	cum %	N	cum %
0-13	80	84	68	73
14-20	14	99	17	91
>20	1	100	8	100
Totaal	95	100	93*	100

\* van 2 kinderen ontbreekt dit gegeven





Figuur 4.9: Gemiddelde leeftijd bij eerste diagnostiek en behandeling van patiënten met ernstige CH naar geboortjaar in 1981 t/m 2010

### Klinische symptomatologie

Bij 65 patiënten hebben de kinderartsen aangegeven of er sprake is van symptomen bij eerste diagnostisch onderzoek. Van de 65 hadden 47 (72%) geen en 18 (28%) wel symptomen.

### CH-T

CH-T wordt veroorzaakt door een stoornis in de aanleg van de schildklier of stoornis in de hormoonstofwisseling. Van de patiënten met CH-T is bij 16 kinderen sprake van agenesie, bij 13 ectopie en bij 8 dysgenesie (tabel 4.7).

Bij 9 patiënten is een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, 8 met een organificatie-defekt en één met een deiodase-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-C

In 2010 zijn 13 patiënten met CH-C opgespoord (tabel 4.7).

Tabel 4.7: Subclassificatie van kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH met permanente CH geboren in 2010

Subclassificatie	N	n
CH-T	80	
Aanlegstoornis		
agenesie		16
ectopie		13
dysgenesie		8
Dyshormonogenese		
organificatie-defekt		8
Tg-synthese-defekt		0
deiodase-defekt		1
CH en Down-syndroom		0
Geen subclassificatie		34
CH-C	13	
CH-T of CH-C	2	
TOTAAL	95	

### Passagère CH

Bij kinderen met passagère CH passen de laboratoriumwaarden bij een tijdelijk verminderde functie/regulatie van de schildklier. Er werden 7 kinderen met passagère CH aangemeld. Het waren 6 jongens en 1 meisje. Twee van deze kinderen zijn behandeld met schildklierhormoon.

### Sterk verhoogde TSH-waarden bij screening

Er zijn in 2010 62 kinderen met een TSH  $\geq 22$  mE/l bloed bij de eerste hielprik geregistreerd. Bij 59 kinderen was er sprake van CH-T en 3 kinderen bleken geen CH te hebben.

### (Nog) geen conclusie mogelijk

Deze groep bevat 16 kinderen. Voor zover bekend zijn 6 van hen overleden.

### Geen CH

Bij 236 van de 356 verwezen kinderen is na diagnostisch onderzoek geconcludeerd dat er geen sprake is van CH.

### Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend

Van de 356 kinderen die verwezen zijn naar de kinderarts hebben we van 2 (0,6%), ondanks herhaald rappelleren bij de kinderarts, geen bericht gekregen over het diagnostisch onderzoek. In 1992 tot en met 2009 varieerden deze percentages van 1% tot 4%.

### Diagnose naar RCP-vestiging

In tabel 4.8 worden de diagnoses weergegeven naar RCP-vestiging.

Tabel 4.8: Diagnosen naar RCP-vestiging van de woonplaats van de kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH geboren in 2010

Regio	Permanente CH	Passagère CH	Geen CH	(nog) Geen conclusie mogelijk	Onbekend	Totaal
Groningen	3	0	4	1	0	8
Friesland	4	0	3	0	0	7
Drenthe	3	0	3	1	0	7
Overijssel	6	1	17	5	0	29
Flevoland	4	0	4	0	0	8
Gelderland	7	0	29	2	0	38
Utrecht	12	0	23	2	0	37
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	12	2	29	0	1	44
Amsterdam	6	0	12	1	0	19
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	16	2	46	3	0	67
Rotterdam	5	0	16	0	0	21
Zeeland	5	0	4	0	1	10
Noord-Brabant	6	0	29	0	0	35
Limburg	5	2	15	0	0	22
W-over	1	0	0	0	0	1
Onbekend	0	0	2	1	0	3
<b>Totaal</b>	<b>95</b>	<b>7</b>	<b>236</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>356</b>

### 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 geen patiënten geboren in 2010 bekend die gemist zijn bij de screening. De sensitiviteit van de hiepriek is daarmee 100% (95/95) in 2010. In 2011 is via het NSCK wel een gemiste patient met CH gemeld geboren in 2011. Het betreft een jongen met een zwangerschapsduur van 35+6 weken en een geboortegewicht van 1346 gram. Bij de screening was het T4 -1,6 SD en het TSH 4 mE/l bloed.

Nemen we aan dat onder de verwezen kinderen waarbij de diagnose (nog) niet bekend is geen patiënten met CH voorkomen dan zijn er in 2010 van de 185.036 gescreende kinderen, 184.941 kinderen zonder CH (tabel 4.9). De specificiteit is in 2010 99,86% (184.680/184.941). Van de 356 verwezen kinderen hebben 95 kinderen CH. De positief voorspellende waarde is 27% (95/356). Ter vergelijking, vanaf 1988 tot 2009 varieerde de positief voorspellende waarde van 6 (1988 en 1991) tot 30% (2001).

Tabel 4.9: Diagnose naar verwijzingsindicatie bij kinderen die direct verwezen zijn vanwege verdenking op CH in 2010

Verwijzing geïndiceerd	CH		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	95	261	356
Nee	0	184.680	184.680
<b>Totaal</b>	<b>95</b>	<b>184.941</b>	<b>185.036</b>

## 5 Screening op metabole aandoeningen

In dit hoofdstuk beschrijven we de screening op metabole aandoeningen voor kinderen geboren in 2010. In tabel 5.1 zijn de metabole aandoeningen waarop in Nederland wordt gescreend weergegeven. Het programma neonatale hieprikscreening beoogt ernstige aandoeningen bij de pasgeborene op te sporen om zo aanzienlijke, onherstelbare gezondheidsschade bij het kind te voorkomen. Meer informatie over onderstaande aandoeningen vindt u op de website van het RIVM (<http://www.rivm.nl/hieprikscreening/aandoeningen/>). De diagnostische gegevens zijn verkregen via het Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases ([www.ddrmd.nl](http://www.ddrmd.nl)), waarvoor dank.

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

Aandoening	Mnemonic
3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie	3-MCC
Biotinidase deficiëntie	BIO
Galactosemie	GAL
Glutaaracidurie type I	GA-I
HMG-CoA-lyase deficiëntie	HMG
Holocarboxylase synthase deficiëntie	HCD
Homocystinurie	HCY
Isovaleriaanacidemie	IVA
Maple syrup urine disease	MSUD
Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie	MCAD
Phenylketonurie*	PKU
Trifunctional Protein deficiëntie/ Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiëntie	TFP/LCHAD
Tyrosinemie type I	TYR-I
Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie	VLCAD

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 hieprikscreening C0 bepaald. Ook hiervoor is een afkappunt vastgesteld en worden er kinderen verwezen als het C0-gehalte na een tweede hieprikscreening 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 (de groep die wordt gevonden door screening op acylcarnitines) gemist kunnen worden. De groep van de acylcarnitines betreft: MCAD, VLCAD, TFP/LCHAD, IVA, GA-I en 3-MHM (3-Methylcrotonyl-CoA-carboxylase deficiëntie + HMG-CoA carboxylase deficiëntie + Multipele CoA Carboxylase deficiëntie).

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 2010 (5.1). Paragraaf 5.2 beschrijft de tijdsduren van de verschillende stappen in het screeningsproces. Paragraaf 5.3 geeft de diagnoses 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, met uitzondering van 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 screeningsprocedures 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 phenylalanine (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 ten aanzien van aanvragen van een tweede hielprik of verwijzing. Per 1-10-2008 zijn de afkapgrenzen voor phenylalanine aangepast in verband met de overgang op de nieuwe MSMS-kit NeoBase.

Bij PKU zijn 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 (µmol/l bloed)	uitslag	actie
≥400*	afwijkend	verwijzen
≥200 <sup>^</sup> en <400*	dubieus	tweede hielprik
<200 <sup>^</sup>	negatief	geen
Phenylalanine/tyrosine afkapratio ≥ 3	wordt niet meegenomen voor verwijzing	

\* voor 1-10-08 was deze afkapgrens 480 µmol/l bloed

<sup>^</sup> voor 1-10-08 was deze afkapgrens 240 µmol/l bloed

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

Phenylalanineconcentratie ( $\mu\text{mol/l}$ bloed)	uitslag	actie
$\geq 400^*$	afwijkend	verwijzen
$\geq 200^{\wedge}$ en $< 400^*$	dubieus	verwijzen
$< 200^{\wedge}$	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

Mnemonic	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 onvoldoende materiaal 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 van 1-2-07 tot 1-10-08 opgeschort ivm de lage validiteit van de merker tyr; vanaf 1-10-2008 is de screening hervat met als merker succinylaceton (sa)

\*\*\* screening is opgeschort met ingang van 1-10-2010

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

Mnemonic	Aandoening	Merker	Afkapgrens ( $\mu\text{mol/l}$ bloed)	Interpretatie
C0-def <sup>#</sup>	Carnitine-deficiëntie	C0	$\leq 4$ (tot 1-7-09) $\leq 5$ (vanaf 1-7-09)	Dubieus (Tweede) hielprik*
MCAD	Medium-chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie	C8 C8/C10 (sec ^)	$\geq 0,5$ $\geq 5,0$	Afwijkend n.v.t.
VLCAD	Very long chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie	C14:1 C14:1/C16 (sec ^)	$\geq 0,80$ (tot 1-10-10) $\geq 0,60$ (vanaf 1-10-10) $\geq 0,25$	Afwijkend n.v.t.
TFP/LCHAD	Trifunctional protein deficiëntie/ Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiëntie	C16OH	$\geq 0,20$ (tot 1-10-10) $\geq 0,08$ (vanaf 1-10-10)	Afwijkend
IVA	Isovaleriaan acidemie	C5 C5/C2 (sec ^)	$\geq 1,0$ $\geq 0,06$	Afwijkend n.v.t.
GA-I	Glutaar acidurie type I	C5DC	$\geq 0,1$	Afwijkend
3-MHM	3-Methylcrotonyl-CoA-carboxylase def. + HMG-CoA carboxylase def. + Multipole CoA carboxylase def.	C5OH	$\geq 1,0$	Afwijkend

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

# C0-deficiëntie behoort niet tot het screeningsprogramma

\* is de tweede hielprik wederom dubieus dan volgt verwijzing naar de kinderarts

## 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 2010 overeen met voorgaande jaren (figuur 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 (figuur 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 19 kinderen verwezen naar een kinderarts in 2010.

In 2007 t/m 2010 is het promillage kinderen dat "te vroeg geprikt" is lager dan in de jaren ervoor. 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'. Het promillage kinderen met de uitslag "missing" en "onbekend" is aanzienlijk lager dan in 2009 het geval was.

De reden hiervoor is mogelijk een gevolg van verbeteracties die door het RIVM zijn ingezet.

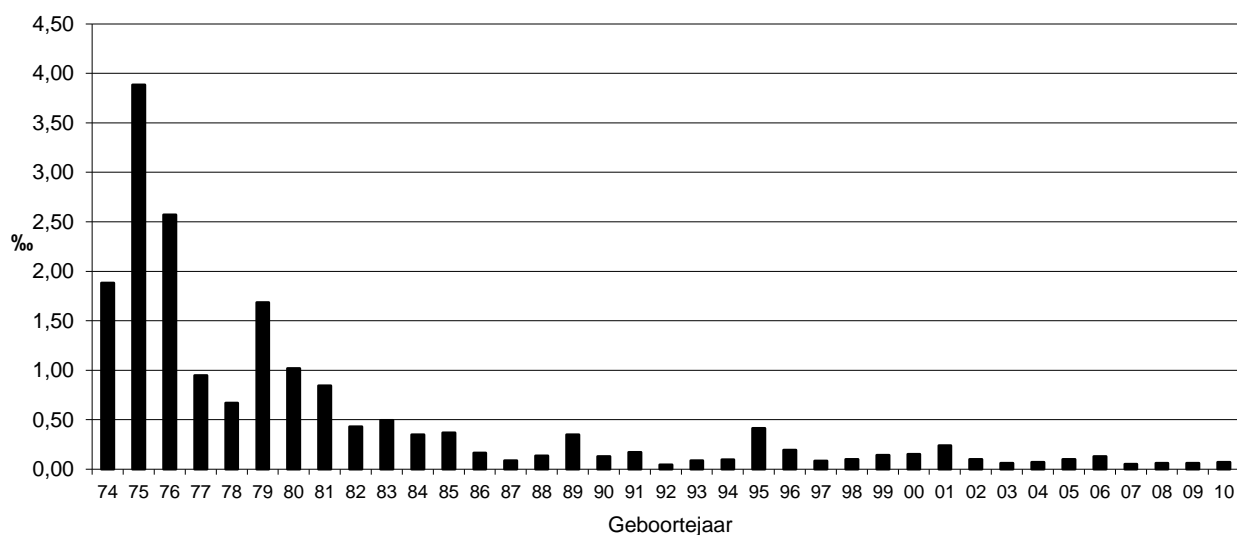
Tabel 5.2: Uitslagen en verwijzingen PKU naar geboortjaar van 2003 tot en met 2010

Conclusie	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2010
	%o	%o	%o	%o	%o	%o	%o	%o	N
Na 1e hielprik:									
- Negatief	995,38	995,30	992,87	987,69	987,10	987,98	991,49	993,16	183.768
- Dubieus	0,06	0,07	0,10	0,13	0,05	0,06	0,06	0,07	13
- Afwijkend	0,06	0,07	0,08	0,07	0,04	0,10	0,08	0,05	9
- Onvoldoende vulling ^	4,02	4,09	4,21	3,56	2,07	2,18	2,20	3,44	636
- Te vroeg geprikt	0,51	0,48	1,70	3,14	0,09	0,13	0,22	0,15	27
- 'Missing' #					5,64	4,88	4,96	2,94	544
- Onbekend @					5,00	4,66	0,91	0,10	19
- Niet uitgevoerd							0,09	0,09	17
Verwezen na 1 of meer hielprikken	0,08	0,10	0,11	0,12	0,09	0,13	0,12	0,10	19
Gescreend (N)	200.635	194.781	186.168	184.568	182.306	185.742	186.128		185.033

^ vanaf 2007 inclusief kinderen waarvan de uitslag niet-classificeerbaar is vanwege een bloedtransfusie

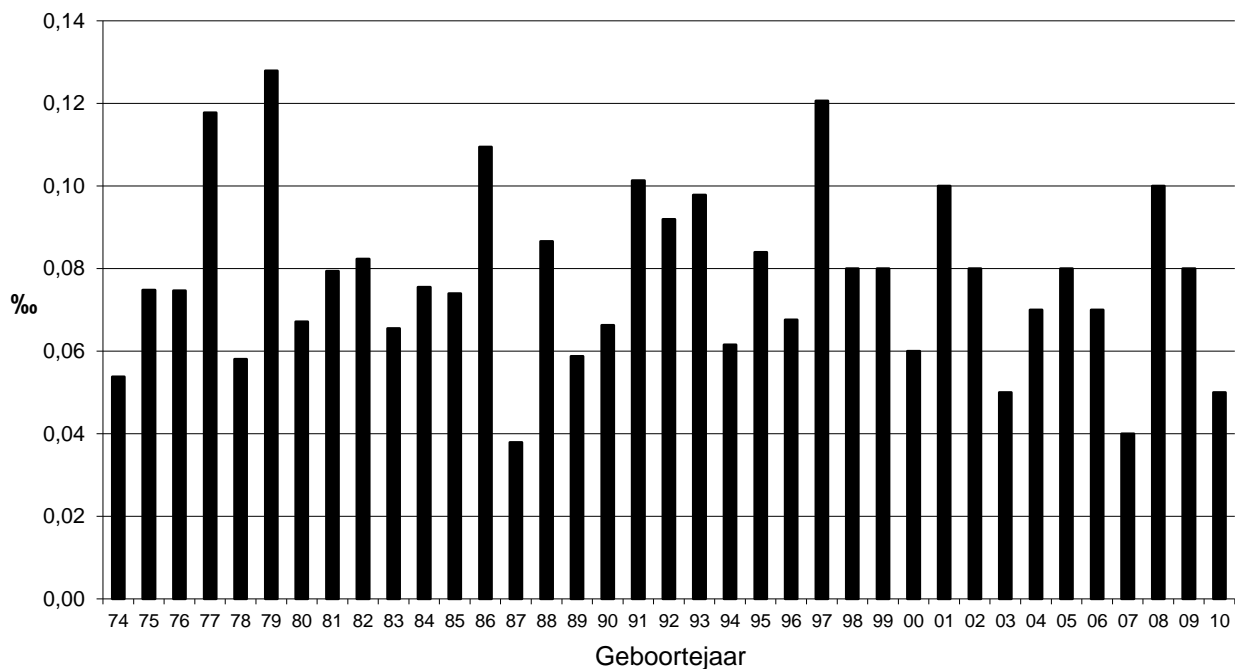
# nieuwe categorie sinds 2006. Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen TNO en het RIVM inventariseren momenteel welke kinderen het betreft. Inmiddels is uit een steekproef al gebleken dat het voornamelijk de volgende twee groepen betreft: overleden kinderen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

@ 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. In 2007 en 2008 zat hier ook de categorie 'niet uitgevoerd' bij. Vanaf 2009 wordt deze categorie apart weergegeven



Figuur 5.1: 'Dubieuze' screeningsuitslagen bij de screening op PKU naar geboortjaar (1974-2010)

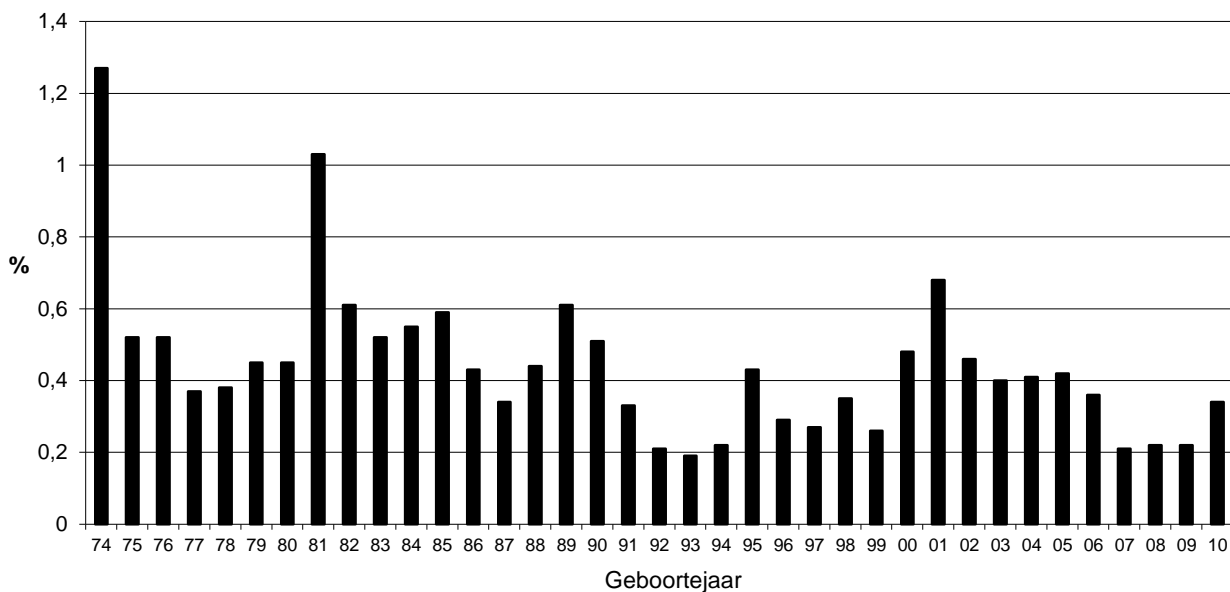




Figuur 5.2 'Afwijkende' screeningsuitslagen bij de screening op PKU naar geboortjaar (1974-2010)

#### Onvoldoende vullingen bij de screening op PKU

Figuur 5.3 geeft het verloop van het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de screening op PKU. In 2010 is het percentage 'onvoldoende vulling' 0,34% (tabel 5.2). Dit is hoger dan de jaren 2007 t/m 2009, maar nog steeds lager (gunstiger) dan in de jaren daarvoor het geval was (fig. 5.3). 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, daarvoor liep een pilot-studie. 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 hielprikkaartjes bij de screening op PKU naar geboortejaar (1974-2010)

#### Overige metabole aandoeningen

Per 1-10-2010 zijn de afkapgrenzen voor TFP/LCHAD en VLCAD gewijzigd:

- afkapgrens voor C14:1 (VLCAD) verlaagd van  $\geq 0,80$  naar  $\geq 0,60$   $\mu\text{mol/l}$  bloed
- afkapgrens voor C16OH (TFP/LCHAD) verlaagd van  $\geq 0,20$  naar  $\geq 0,08$   $\mu\text{mol/l}$  bloed

Er zijn vier verwijzingen bij de screening op TFP/LCHAD in 2010, allen na en allen als gevolg van de verlaging van de afkapgrens. Alle vier kinderen hebben een fout-positieve uitslag. Als de grens al per 1-1-2010 verlaagd zou zijn dan zouden er nog vier verwijzingen meer zijn geweest.

Er zijn drie verwijzingen bij de screening op VLCAD in 2010, allen met uitslagen boven de oude afkapgrens. 1 is terecht positief en 2 zijn fout-positief. Als de grens al per 1-1-2010 verlaagd zou zijn dan zou er 1 verwijzing meer zijn geweest.

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 3 (IVA en VLCAD) en 76 (GAL). Het percentage onvoldoende vullingen varieert tussen 0,32% (HCY) en 0,50% (BIO).

Tabel 5.3: Uitslagen na eerste hielprik voor metabole aandoeningen (voor PKU zie tabel 5.2) in 2010

Aandoening (mnemonic)	Gescreend		Negatief		Afwijkend*		Onvoldoende vulling		Te vroeg geprik		Missing^		Onbekend <sup>§</sup>		Niet uitgevoerd	
	N	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
3-MHM <sup>#</sup>	185.037	183.725	99,29	11	0,006	691	0,37	27	0,01	548	0,30	18	0,01	17	0,009	
BIO	185.036	183.464	99,15	41	0,022	924	0,50	27	0,01	547	0,30	17	0,01	16	0,009	
GAL	185.036	183.555	99,20	76	0,041	796	0,43	27	0,01	547	0,30	17	0,01	18	0,010	
GA-I	185.037	183.714	99,29	21	0,011	693	0,38	27	0,01	548	0,30	17	0,01	17	0,009	
HCY**	138.017	133.685	96,86	8	0,006	436	0,32	16	0,01	415	0,30	13	0,01	11	0,008	
IVA	185.036	183.733	99,30	3	0,002	692	0,37	27	0,01	547	0,30	17	0,01	17	0,009	
MSUD	185.036	183.786	99,33	18	0,010	637	0,34	12	0,01	546	0,30	19	0,01	17	0,009	
MCAD	185.036	183.713	99,29	24	0,013	691	0,37	27	0,01	547	0,30	17	0,01	17	0,009	
TFP/ LCHAD	185.036	183.731	99,30	4	0,002	692	0,37	27	0,01	547	0,30	18	0,01	17	0,009	
TYR-I	185.034	183.789	99,33	4	0,002	636	0,34	27	0,01	545	0,29	17	0,01	16	0,009	
VLCAD	185.034	183.732	99,30	3	0,002	692	0,37	27	0,01	545	0,29	18	0,01	17	0,009	
C0-def <sup>@</sup>	185.036	183.736	99,30	56*	0,030*	635	0,34	27	0,01	547	0,30	17	0,01	18	0,010	

\* Voor C0-def betekent dit het aantal en percentage *dubieuze* uitslagen. Van de 56 zijn 9 kinderen verwezen, waarvan 8 bij de 2<sup>e</sup> hielprik en 1 kind al na de 1<sup>e</sup> (dubieuze) hielprik, omdat het al voor een andere (metabole) aandoening (3MHM) was verwezen

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

@ C0-deficiëntie behoort niet tot het screeningsprogramma

^ 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

\*\* screening is opgeschort met ingang van 1-10-2010

## 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 een kind verwezen dient te worden;
- de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts
- de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts

### Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

Bij TNO zijn 243 kinderen bekend die bij de screening op metabole aandoeningen zijn verwezen, waarvan 8 met een 2 maal dubieuze C0-uitslag en 1 met 1 maal dubieuze C0-uitslag. Van 232 van de 243 (95%) 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 226 (97%) kinderen vond melding aan de huisarts binnen 1 week plaats. Bij 6 (3%) kinderen duurde het langer dan 1 week. In 2009 duurde dit interval bij 4% van de kinderen langer dan één week, in 2008 bij 5% en in 2007 bij 8%.

### Leeftijd bij melding aan de huisarts

De datum van telefonische melding aan de huisarts door de medisch adviseur is bekend van 232 (95%) van de 243 kinderen. Van deze kinderen zijn 119 (51%) gemeld voor dag 8, 112 (48%) van dag 8 tot dag 15 en 1 (0,4%) op dag 15 of later.

In 2009 werd 41% gemeld voor dag 8, 54% van dag 8 tot dag 15 en 5% op dag 15 of later. In 2008 werd 35% gemeld voor dag 8, 64% van dag 8 tot dag 15 en 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 200 (82%) kinderen is bekend hoe lang het interval tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek heeft geduurd. Bij 179 (90%) kinderen duurde dit interval 1 dag of korter, bij 10 (5%) 2 dagen en bij 11 (5%) kinderen langer dan 2 dagen. In 2009 was dit resp. 92%, 1% en 7%, in 2008 resp. 89%, 6% en 6%. In 2007 zijn slechts van 9 kinderen gegevens over dit interval bekend. Bij 1 (11%) duurde dit interval meer dan 2 dagen.

#### **Leeftijd bij 1<sup>e</sup> diagnostisch onderzoek**

Van 210 (86%) kinderen is de leeftijd bij diagnostisch onderzoek bekend. Diagnostisch onderzoek heeft bij 98% van de kinderen plaats gevonden voordat het kind 2 weken oud was, 2% op de leeftijd van 15 t/m 20 dagen en 1 kind (0,5%) op de leeftijd van 3 weken of ouder. In 2009 was dit resp. 93%, 4% en 3%, in 2008 resp. 93%, 6% en 1%. In 2007 waren slechts van 13 kinderen gegevens over dit interval bekend. Bij 8% duurde dit interval 3 weken of langer.

### **5.3 Diagnosen**

In 2010 zijn 243 kinderen verwezen. Bij 61 is een metabole aandoening vastgesteld waarop gescreend wordt. Van 2 kinderen is (nog) geen conclusie bekend. Van de 243 verwezen kinderen zijn 8 kinderen verwezen in verband met een tweemaal dubieuze carnitine-uitslag (C0) bij de screening en 1 kind al na 1 dubieuze carnitine-uitslag. Drie van deze kinderen hebben een carnitine-deficiëntie waarvoor behandeling nodig is (tabel 5.4).

Tabel 5.4: Diagnosen vastgesteld bij de kinderen die in 2010 bij de screening op metabole ziekten zijn verwezen

Diagnose	n
Wel metabole aandoening waarop gescreend wordt	61
Geen metabole aandoening waarop gescreend wordt	180*
w.v. carnitine-deficiëntie	3
(Nog) geen conclusie	2^
Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	0
Totaal	243

\* w.v. 9 verwezen op grond van C0-def

^ betreft 1 kind verwezen bij de screening op PKU (overleden voor diagnostisch onderzoek) en 1 kind verwezen bij de screening op MCAD

Tabel 5.5 toont de diagnosen van de in 2010 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 in 2010

Regio	Metabole Ziekte&	Geen metabole ziekte	(nog) Geen conclusie mogelijk	Missing	Totaal
Groningen	1	3	0	0	4
Friesland	0	8	0	0	8
Drenthe	1	7	0	0	8
Overijssel	5	20	0	0	25
Flevoland	3	4	0	0	7
Gelderland	8	19	0	0	27
Utrecht	6	6	0	0	12
Noord-Holland (excl. A'dam)	6	21	0	0	27
Amsterdam	2	8	1	0	11
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	13	28	0	0	41
Rotterdam	1	9	0	0	10
Zeeland	1	4	0	0	5
Noord-Brabant	14	29	1	0	44
Limburg	3	11	0	0	14
Onbekend	0	0	0	0	0
<b>Totaal</b>	<b>64</b>	<b>177</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>243</b>

incl 3 kinderen met een carnitine-deficiëntie

### 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 100%, de specificiteit 99,9% en de positief voorspellende waarde 25% (61/243). Bij het berekenen van de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde hebben we aangenomen dat de kinderen bij wie de diagnose nog niet bekend is, geen metabole ziekte hebben. De positief voorspellende waarde was in 2009 36%, in 2008 38% en in 2007 15%. Als gevolg van verscheidene maatregelen vanaf 2007 is de positief voorspellende waarde de laatste jaren hoger dan in 2007 het geval was.

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 de positief voorspellende waarde voorzichtig geïnterpreteerd te worden. Opvallend is het relatief hoge aantal patiënten (13) dat gevonden is bij de screening op biotinidase deficiëntie (BIO) ten opzichte van het verwachte aantal (1 tot 2 per jaar). 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.

Voor de meeste aandoeningen geldt dat de testkarakteristieken er gunstig uitzien. Uitzondering zijn de screenings op GA-I en MSUD. Deze screenings hebben een

positief voorspellende waarde van 5%. Ook wanneer de gegevens van de voorgaande jaren meegenomen worden is de positief voorspellende waarde niet hoger dan 5%. Bij de screening op TFP/LCHAD zijn in 2010 geen patiënten gevonden. In voorgaande jaren zijn echter wel patiënten gevonden en wanneer de positief voorspellende waarde over een aantal jaren bekeken wordt is deze van een acceptabel niveau.

#### *Gemiste patiënt met HCY*

Via het NSCK is in februari 2011 een gemiste patiënt met HCY, geboren in het voorjaar van 2009, gemeld. De patiënt heeft waarschijnlijk de klassieke vorm van HCY. De patiënt heeft een motorische achterstand, verder zijn er geen klachten. Twee oudere zussen van dit kind hebben dezelfde aandoening. Bij neonatale screening was het methionine 23  $\mu\text{mol/l}$  bloed en dus negatief (het afkappunt is groter dan of gelijk aan 80  $\mu\text{mol/l}$  bloed). Het betreft daarom een kind met een fout-negatieve screeningsuitslag. De kinderarts heeft de ouders wel geadviseerd ook dit kind nader te laten onderzoeken. Omdat de screening negatief was hebben de ouders hiermee geen haast gemaakt. In maart 2011 heeft het screeningslaboratorium de bepaling nog eens herhaald uit het oorspronkelijke kaartje. De uitslag was toen 1  $\mu\text{mol/l}$  bloed. Methionine is niet stabiel, dus deze lage waarde was te verwachten.

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 in 2010

Aandoening	verwachte aantal patiënten		TP N	FP N	FN N	TN N	sens %	spec %	PVW %
	volgens de Gezondheidsraad (2005)	verwachte aantal patiënten volgens de DDRMD <sup>§</sup>							
3-MHM <sup>#</sup>	?	2 per jaar	4	7	0	185.025	100	99,996	36
BIO	2 per jaar	1-2 per jaar	13	28	0	184.995	100	99,985	32
GAL	6 per jaar	4-8 per jaar	6	69	0	184.961	100	99,963	8
GA-I	1 per jaar	1 per 2 jaar	1	20	0	185.015	100	99,989	5
HCY	1-2 per jaar	1-2 per jaar	1	8	0	138.017	100	99,994	11
IVA	3 per jaar	1 per 3 jaar	2	2	0	185.032	100	99,999	50
MSUD	1 per jaar	1-2 per jaar	1	18	0	185.017	100	99,990	5
MCAD	15-17 per jaar	7-9 per jaar	18	5	0	185.013	100	99,997	78
PKU	11 per jaar	10-14 per jaar	12	6 <sup>^</sup>	0	185.018	100	99,997	67
TFP/ LCHAD	?	1 per 2 jaar	0	4	0	185.032	-**	99,998	0
TYR-I	2 per jaar	1 per 2 jaar	1	3	0	185.032	100	99,998	25
VLCAD	?	1 per 2 jaar	2	1	0	185.033	100	99,999	67
Totaal			61	171	0	184.804	100	99,908	25

exclusief 9 kinderen (0,005%) die verwezen zijn op grond van C0-def

<sup>^</sup> hiervan was 1 kind na dubieuze uitslag PKU toch hiervoor verwezen i.v.m. reeds afwijkende HCY (1 van tweeling, beiden HCY)

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

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

<sup>§</sup> Dutch Diagnosis Registry Metabolic Diseases

## 6 Screening op sikkelcelziekte

Dit hoofdstuk geeft een voorlopig overzicht van de screening op sikkelcelziekte (SCZ) bij kinderen geboren in 2010. De neonatale hielprikscreening is een doorlopend proces. Hier beschrijven we de stand van zaken op het moment van schrijven van het rapport (oktober 2011). 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. Op de website van het RIVM (<http://www.rivm.nl/hielprik/aandoeningen>) worden de 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 hemoglobinopathieën zoals  $\alpha$  of  $\beta$  thalassemie en eventueel ook op beta thalassemie dragerschap (Mantikou 2009).

Met ingang van 09-04-2009 is de afkapgrens voor een laag %HbA gewijzigd van 1% naar 2,5% voor kinderen met een zwangerschapsduur groter dan 32 weken. Deze wijziging is ingevoerd om de kans op het missen van een patiënt met beta-thalassemie te verkleinen.

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 kleiner dan 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.

De afkapgrens voor HbH-ziekte (SZ-screening) is per 1-1-2010 gewijzigd van 20% naar 22,5%.

Per 1-1-2010 worden ook de patronen FEa, FACB, FADB, FAEB en FASB als afwijkend beschouwd.

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
FACB <sup>^</sup>	Afwijkend	Verwijzing + Rapportage dragerschap	$\alpha$ -thalassemie + drager HbC
FADB <sup>^</sup>	Afwijkend	Verwijzing + Rapportage dragerschap	$\alpha$ -thalassemie + drager HbD
FAEB <sup>^</sup>	Afwijkend	Verwijzing + Rapportage dragerschap	$\alpha$ -thalassemie + drager HbE
FASB <sup>^</sup>	Afwijkend	Verwijzing + Rapportage dragerschap	$\alpha$ -thalassemie + drager sikkelcelziekte
FEa <sup>^</sup>	Afwijkend	Verwijzing	$\beta$ -thalassemie major of beta thalassemie minor
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 sikkelcelziekte
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'

<sup>^</sup> Sinds 1-1-2010, maar ook al eind 2009 gebruikt.



### Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 6.2a geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik. In 2010 zijn 94 (0,51‰) kinderen direct verwezen na de eerste hielprik, daarnaast zijn nog 2 kinderen verwezen naar een kinderarts bijvoorbeeld na een herhaalde eerste hielprik (in totaal zijn 96 kinderen verwezen). Dit is vergelijkbaar met 2009 (0,53‰), maar hoger dan in 2008 en 2007 het geval was (respectievelijk 0,46‰ en 0,35‰). Het lagere aantal verwijzingen in 2007 ten opzichte van 2008-2010 is met name veroorzaakt door een lager aantal verwijzingen met het HPLC-patroon FAB (tabel 6.2b). Het patroon FAB past bij kinderen die alfa-thalassemie kunnen hebben (tabel 6.1). 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 2010 is bij 7,69‰ van de kinderen sprake van 'onvoldoende vulling'. Dit is wat hoger dan in voorgaande jaren het geval was.

Tabel 6.2a: Uitslagen bij de screening op SCZ bij 1<sup>e</sup> hielprik in de periode 2007 t/m 2010

Uitslagen 1e hielprik:	2007	2008	2009	2010	
	‰*	‰*	‰*	‰*	N
Afwijkend	0,35	0,46	0,53	0,51	94
Drager				4,67	864
Negatief	986,97	985,90	982,95	983,86	182.048
Onvoldoende vulling <sup>^</sup>	4,68	4,52	5,17	7,69	1422
Te vroeg geprikt <sup>**</sup>	0,07	0,13	0,22	0,15	27
"Missing" <sup>#</sup>	5,72	4,88	4,96	2,94	544
Onbekend <sup>&amp;</sup>	2,21	4,11	1,76	0,10	19
Niet uitgevoerd			0,10	0,09	16
Gescreend (N)	182.302	185.738	186.128		185.034

\* 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

Tabel 6.2b: Verwijzingen bij de screening op SCZ in de periode 2007 t/m 2010

Patroon passend bij (HPLC-patroon)	2007	2008	2009	2010
	N	N	N	N
SCZ (FS, FSC, FSD, FSE, FSO, FSL, FSa)	41	33	31	42
$\beta$ -thalassemie (F, FE, FL) (FEa, vanaf 1-1-2010)	0	2	8	7
$\alpha$ -thalassemie (FAB)	18	51	60	47
HbP (FX)	5	0	0	0
Overig (FACB, FADB, FAEB, FASB, nieuw vanaf 1-1-2010, maar ook al eind 2009 gebruikt)	0	0	1	0
Gescreend	182.302	185.738	186.128	185.034

## 6.2 Rapportage HbS dragerschap

Er zijn 866 (4,68‰) kinderen gerapporteerd aan de huisarts, in verband met een vermoedelijk dragerschap van HbS, de meest frequente veroorzaker van SCZ (tabel 6.3). In 2009, 2008 en 2007 ging het om respectievelijk 4,37‰, 4,57‰ en 4,42‰ van de kinderen. De vermoedelijke dragers van SCZ vanwege HbS bevinden zich vooral in Amsterdam (prevalentie 1,6%), Rotterdam (prevalentie 1,5%) en Flevoland (prevalentie 1,1%). De laagste prevalentie is gevonden in Drenthe (0,1%) (tabel 6.3).

Tabel 6.3: Prevalentie van vermoedelijk dragerschap van HbS naar provincie/stad bij kinderen geboren in 2010

Provincie/stad	Gescreend	Vermoedelijk dragerschap SCZ			
		Geen drager		Drager	
	N	n	%	n	%
Groningen	5.744	5.721	99,6	23	0,4
Friesland	7.002	6.991	99,8	11	0,2
Drenthe	4.766	4.761	99,9	5	0,1
Overijssel	13.259	13.222	99,7	37	0,3
Flevoland	5.362	5.303	98,9	59	1,1
Gelderland	21.122	21.078	99,8	44	0,2
Utrecht	15.701	15.667	99,8	34	0,2
Noord-Holland (excl. A'dam)	20.323	20.255	99,7	68	0,3
Amsterdam	11.298	11.119	98,4	179	1,6
Zuid-Holland (excl. R'dam)	34.235	34.068	99,5	167	0,5
Rotterdam	7.371	7.257	98,5	114	1,5
Zeeland	3.676	3.662	99,6	14	0,4
Noord-Brabant	25.533	25.444	99,7	89	0,3
Limburg	9.642	9.620	99,8	22	0,2
Nederland	185.034	184.168	99,5	866	0,5

Over de snelheid en de uitkomsten van het deeltraject rondom vermoedelijk dragerschap van HbS zijn geen gegevens beschikbaar. Te denken valt bijvoorbeeld aan het tijdsinterval tussen geboorte en uitslagbrief dragerschap en het tijdsinterval tussen geboorte en het gesprek van de ouders met de huisarts.

### 6.3 Verwijzingen van vermoedelijk aangedane kinderen

In 2010 zijn 96 kinderen verwezen naar een kinderarts. Volgens de richtlijnen moeten de kinderen verwezen worden naar een kinderarts-hematoloog in een academisch ziekenhuis en bijvoorbeeld niet naar een algemeen kinderarts. Dit is gebeurd bij 87 (91%) van de 96 kinderen. Dit is vrijwel gelijk aan 2009 (93%) en 2008 (91%), maar hoger dan in 2007 het geval was. Toen werd 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.

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 94 (98%) kinderen bekend (bij de andere 2 kinderen was de huisarts niet ingelicht). De tijdsduur van dit traject is bij 60 (64%) kinderen korter dan of gelijk aan 7 dagen. In 34 (36%) van de gevallen duurde het langer dan 7 dagen. Gemiddeld 8,9 dagen.

#### Leeftijd bij melding aan de huisarts

De leeftijd bij melding aan de huisarts is bekend van 94 (98%) van de 96 kinderen. Van deze kinderen zijn er 12 (13%) gemeld vòòr dag 8, 63 (67%) van dag 8 tot dag 15 en 19 (20%) op dag 15 of later.

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

Dit interval is bekend van 89 (93%) kinderen. In de 6<sup>e</sup> uitgave van het draaiboek voor de neonatale hielprikscreening uit 2007 wordt gesteld dat het wenselijk is dat dit interval niet langer dan 4 weken duurt. In 2010 was dit interval bij 51 (57%) kinderen ook daadwerkelijk 4 weken of minder. Bij 38 (43%) kinderen duurde het langer dan 4 weken. In de 7<sup>e</sup> uitgave van het draaiboek (maart 2010) is dit interval aangescherpt tot 3 weken. Bij 44% was dit interval 3 weken of minder.

#### 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 62% 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 overige kinderen die naar een kinderarts verwezen zijn.

Tabel 6.4a: Leeftijd bij eerste consult bij de kinderarts-hematoloog bij kinderen *met* sikkelcelziekte geboren in 2010

Leeftijd (weken)	N*	%	Cum %
≤ 4	15	38,5	38,5
5 t/m 8	16	41,0	79,5
9 t/m 12	1	2,6	82,1
13 t/m 16	5	12,8	94,9
17 t/m 20	0	0	94,9
21 t/m 24	0	0	94,9
>24	2	5,1	100

Tabel 6.4b: Leeftijd bij eerste consult bij de kinderarts-hematoloog bij kinderen *zonder* sikkelcelziekte geboren in 2010

Leeftijd (weken)	N*	%	Cum %
≤ 4	11	21,2	21,2
5 t/m 8	24	46,2	67,3
9 t/m 12	8	15,4	82,7
13 t/m 16	4	7,7	90,4
17 t/m 20	3	5,8	96,2
21 t/m 24	1	1,9	98,1
>24	1	1,9	100

## 6.5 Diagnosen

Er zijn in 2010 42 kinderen verwezen naar een kinderarts met een patroon passend bij SCZ. Bij 41 van de 185.034 gescreenden is de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ gesteld. De prevalentie van SCZ was in 2010 1 : 4.513. In 2009 1 : 6.204. In 2008 1 : 6.191 en in 2007 1 : 4.400. Tabel 6.6. geeft de overige waarschijnlijkheidsdiagnosen.

Tabel 6.5 geeft het aantal patiënten met de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ naar regio voor kinderen geboren in 2010. De prevalentie is het hoogst in Amsterdam (0,10%).

Tabel 6.5: Kinderen geboren in 2010 met de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ naar provincie/stad

Regio	Gescreend	Waarschijnlijkheidsdiagnose			
		Geen SCZ		SCZ	
	N	N	%	N	%
Groningen	5.744	5.740	99,93	4	0,07
Friesland	7.002	7.001	99,99	1	0,01
Drenthe	4.766	4.766	100,00	0	0,00
Overijssel	13.259	13.258	99,99	1	0,01
Flevoland	5.362	5.358	99,93	4	0,07
Gelderland	21.122	21.121	100,00	1	0,00
Utrecht	15.701	15.700	99,99	1	0,01
Noord-Holland (excl. A'dam)	20.323	20.319	99,98	4	0,02
Amsterdam	11.298	11.287	99,90	11	0,10
Zuid-Holland (excl. R'dam)	34.235	34.228	99,98	7	0,02
Rotterdam	7.371	7.366	99,93	5	0,07
Zeeland	3.676	3.676	100,00	0	0,00
Noord-Brabant	25.533	25.530	99,99	3	0,01
Limburg	9.642	9.641	99,99	1	0,01
Nederland	185.034	184.991	99,98	43	0,02

### Thalassemie

Bij de screening op SCZ zijn in 2010 47 (0,25‰) kinderen (allen met FAB) verwezen met een HPLC-patroon passend bij  $\alpha$ -thalassemie (tabel 6.6). Hiervan hebben 2 kinderen de klinisch relevante vorm met 3 deleties (HbH-ziekte). Met ingang van 1-1-2010 is de screening enigszins aangepast waardoor er naar verwachting minder kinderen met het patroon FAB worden verwezen. In 2010 is het promillage verwijzingen op grond van het patroon FAB (0,25‰) inderdaad iets lager dan in 2009 (0,32‰) het geval was.

Bij 6 kinderen is de waarschijnlijkheidsdiagnose  $\beta$ -thalassemie gesteld (tabel 6.6).

### (Nog) geen conclusie mogelijk

Bij 2 kinderen was op het moment van schrijven van dit rapport nog geen waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld of bekend. Het betreft 1 kind met het HPLC patroon FAB en 1 kind met FS.

## 6.6 Validiteit

Momenteel is het doel van de screening het opsporen van alle patiënten met SCZ. In de PNHS is afgesproken dat 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 42 kinderen met een HPLC-patroon passend bij SCZ hadden 41 tevens de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ. Bij één kind is de waarschijnlijkheidsdiagnose onbekend.

Indien we het kind met het HPLC-patroon FS waarbij de diagnose niet bekend is buiten beschouwing laten dan is de sensitiviteit 100%, de specificiteit is 100% en de positief voorspellende waarde is ook 100% (41/41).

Er zijn in 2010 47 kinderen verwezen op grond van het HPLC-patroon FAB. 2 van deze kinderen hebben de klinisch relevante vorm van  $\alpha$ -thalassemie met drie deleties (HbH-ziekte).

Tabel 6.6: HPLC-patroon van verwezen kinderen naar waarschijnlijkheidsdiagnose in 2010

HPLC-patroon	Patroon passend bij:	Waarschijnlijkheidsdiagnose					Totaal	
		SCZ	$\beta$ -thal.	$\alpha$ -thal.	Overig HbP	Geen HbP		Onbekend
FS	SCZ	31 <sup>1</sup>	0	0	0	0	1	32
FSC	SCZ	9 <sup>2</sup>	0	0	0	0	0	9
FSD	SCZ	0	0	0	0	0	0	0
FSE	SCZ	1 <sup>3</sup>	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
FEa	$\beta$ -thalassemie major of $\beta$ -thalassemie minor	0	0	0	0	0	0	0
FACB	$\alpha$ -thalassemie + drager C	0	0	0	0	0	0	0
FADB	$\alpha$ -thalassemie + drager D	0	0	0	0	0	0	0
FAEB	$\alpha$ -thalassemie + drager E	0	0	0	0	0	0	0
FASB	$\alpha$ -thalassemie + drager SCZ	0	0	0	0	0	0	0
F	$\beta$ -thalassemie major of $\beta$ -thalassemie intermedia	0	5 <sup>4</sup>	0	0	0	0	5
FE	HbE/ E of HbE / $\beta$ -thalassemie	0	1 <sup>6</sup>	0	1 <sup>5</sup>	0	0	2
FL	$\beta$ -thalassemie major	0	0	0	0	0	0	0
FAB	$\alpha$ -thalassemie	0	0	38 <sup>7,8</sup>	1 <sup>9</sup>	7	1	47
FX	Hemoglobinopathie nog nader te specificeren	0	0	0	0	0	0	0
Totaal		41	6	38	2	7	2	96

<sup>1</sup> 25 kinderen HbSS, 4 kinderen HbS $\beta$ -thalassemie (1 met betaC) en 2 overige SCZ (HbS delta  $\beta$ -thalassemie. 10 kinderen met HPLC-patroon FS hadden tevens  $\alpha$ -thalassemie (9 met aa/a- en 1 met a-/a-))

<sup>2</sup> allen HbSC. 5 kinderen met HPLC-patroon FSC hadden tevens  $\alpha$ -thalassemie (4 met aa/a- en 1 met de klinisch relevante vorm met drie deleties)

<sup>3</sup> HbSE geen  $\alpha$ -thalassemie

<sup>4</sup> allen (homozygote)  $\beta$ -thalassemie. 1 kind had tevens de homozygote mutatie voor HPFH (persisterend HbF)

<sup>5</sup> kind met homozygote HbE.

<sup>6</sup> kind met HbE/ $\beta$ -thalassemie (intermediair). Dit kind had tevens  $\alpha$ -thalassemie

<sup>7</sup> kind met 2 deleties en HbAS

<sup>8</sup> 2 van deze 37 kinderen hebben de klinisch relevante vorm met drie deleties. 1 kind was drager delta thalassemie

<sup>9</sup> kind met HbAX-Hbl heterozygoot

## A Derde meetpunt CH 2005

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 2005. 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.

### Diagnose en subclassificatie (tabel 1a en 1b)

Het derde meetpunt heeft geleid tot enkele verschuivingen (zie tabel 1a en 1b).

Tabel 1a: Diagnose van de verwezen kinderen met permanente CH geboren in 2005

Diagnose	1e meetpunt (N)	3e meetpunt (N)
PERMANENTE CH	82	84
CH-T (voorheen primaire CH)	74	75
CH-C (voorheen secundaire/tertiaire CH)	8	9
PASSAGERE CH	13	16
GEEN CH	251	257
(NOG) GEEN CONCLUSIE MOGELIJK	17	13
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK BEKEND	13	7
Totaal	376	376



Tabel 1b: Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CH geboren in 2005

Subclassificatie	1e meetpunt (N)	3e meetpunt (N)
CH-T	74	75
Aanlegstoornis		
Agenesie	21	22
Ectopie	8	9
Dysgenesie	0 <sup>&amp;</sup>	4
Dyshormonogenese		
Organificatie-defect	11	14
Tg-synthese-defect	2	1
Dejodase-defect	0	0
Trapping –defect	0	0
Anders		5
Subclassificatie geen/onbekend	32	20
CH-C	8	9
Totaal	82	84

<sup>&</sup> Deze categorie bestond in 2005 nog niet

## B Achtergrondtabellen screeningsuitslagen

### **AGS (zie ook hoofdstuk 3)**

Tabel 3 geeft de uitslagen van alle hielprikken die bij de screening op AGS zijn afgenomen. Om het aantal combinaties enigszins overzichtelijk te houden zijn alle conclusies die niet A(fwijkend), D(ubieus) of N(egatief) zijn samengevat met een "E". De tabel laat zien dat bij sommige kinderen, zoals het kind met het patroon "D-E-N-A-N", vijf hielprikken zijn uitgevoerd. Verder laat de tabel zien dat na een 'dubieuze' hielprik veelal een 'negatieve' uitslag volgt. Zo waren er in 2010 163 kinderen met het patroon "D-N", oftewel een 'dubieuze' eerste hielprik gevolgd door een 'negatieve' tweede hielprik.

Alle kinderen met een bijzonder patroon, (zoals "D-E") worden door TNO gemeld bij het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM.

Tabel 3.4b: Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op AGS in 2010

AGS 2010		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	19
	D-A	16
	D-A-N	1
	D-E	1
	D-E-N	1
	D-E-N-A-N	1
	D-N	163
	D-N-A	2
	D-N-E	2
	D-N-N	1
	E	359
	E-D-N	3
	E-D-N-N	1
	E-E	7
	E-E-E	1
	E-E-N	4
	E-N	270
	E-N-E	6
	E-N-E-E	1
	E-N-N	1
	N	183.438
	N-D-N	1
	N-E	221
	N-E-E	4
	N-N	82
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	184.608
overleden na 1 of meer hielprikken	A	1
	D-E	2
	E	209
	E-E-N	1
	E-N	9
	N	204
	N-E	2
N-N	1	
	Subtotaal	429
	Totaal	185.037

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies en wel: "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

**CH (zie ook hoofdstuk 4)**

Tabel 4 geeft de uitslagen van alle afgenomen hielprikken. Om het aantal combinaties enigszins overzichtelijk te houden zijn alle conclusies die niet A(fwijkend), D(ubieus) of N(egatief) zijn samengevat met een "E". De tabel laat onder andere zien dat bij sommige kinderen, zoals het kind met het uitslagenpatroon "D-D-A-E", 4 hielprikken zijn uitgevoerd. Ook zijn er kinderen met uitslagen waarbij de screening niet afgerond is. Het betreft de kinderen met het patroon 'D-E' (n=23), 'E-D-E' (n=2), 'N-D-E' (n=2). Bij deze kinderen speelt in het algemeen iets bijzonders. Zekerheidshalve worden al deze kinderen door TNO gerapporteerd aan het CvB van het RIVM om na te gaan of ze niet toch verwezen hadden moeten worden. Het verdient aanbeveling de registratie bij deze kinderen aan te passen. Dit is al opgepakt door het RIVM. Verder laat de tabel zien dat een groot deel van de kinderen na een tweede hielprik niet verwezen hoeft te worden. Zo waren er in 2010 753 kinderen met een 'dubieuze' eerste hielprik die bij de tweede hielprik een 'negatieve' uitslag hadden (hierbij zijn kinderen met herhaalde hielprikken buiten beschouwing gelaten).

Tabel 4: Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op CHT in 2010

CHT 2010		
	Uitslagen^	n
in leven	A	171
	A-E	3
	A-N	1
	D-A	153
	D-A-E	1
	D-D-A-E	1
	D-E	23
	D-E-A	1
	D-E-N	5
	D-E-N-E	1
	D-N	753
	D-N-E	2
	D-N-N	1
	D-N-N-E	1
	E	373
	E-A	1
	E-D-A	4
	E-D-E	2
	E-D-E-A	0
	E-D-N	13
	E-D-N-E	1
	E-E	18
	E-E-E	0
	E-E-N	11
	E-N	698
	E-N-E	11
	E-N-N	3
	N	182.078
	N-A	2
	N-D-A	1
	N-D-E	2
	N-D-N	3
	N-E	188
N-E-E	3	
N-N	77	
N-N-E	1	
	Subtotaal	184.607
overleden na 1 of meer hielprikken	A	12
	A-N	1
	D	4
	D-A	1
	D-E	6
	D-N	4
	E	209
	E-A	1
	E-E	1
	E-E-N	1
	E-N	8
N	179	
N-E	1	
N-N	1	
	Subtotaal	429
	Totaal	185.036

^ A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies en wel: "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

### Metabole aandoeningen (zie ook hoofdstuk 5)

Tabel 5a tot en met 5m geven de uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op metabole aandoeningen. Tabel 5a laat onder andere zien dat bij 1 kind, namelijk het kind met het uitslagenpatroon "E-N-E-E", 4 hielprikken zijn uitgevoerd bij de screening op PKU. Ook zijn er 3 niet overleden kinderen waarbij de screening niet afgerond is. Het betreft het patroon 'D-E'. Het betreft bijvoorbeeld kinderen die naast een dubieuze PKU-uitslag ook 1 of meer afwijkende andere metabole screeningsuitslagen hadden en dus om die reden al verwezen moesten worden. Herhaling van de PKU-uitslag is dan niet meer nodig. Het kan echter ook zijn dat een tweede hielprik wel degelijk nog uitgevoerd moet worden. Daarom worden deze kinderen zekerheidshalve standaard door TNO gemeld aan het CvB van het RIVM.

Tabel 5a: Uitslagen van *alle* afgenomen hielprikken bij de screening op PKU in 2010

PKU 2010		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	8
	D-A	5
	D-E	3
	D-N	3
	E	357
	E-E	10
	E-E-E	1
	E-E-N	8
	E-N	638
	E-N-E	7
	E-N-E-E	1
	E-N-N	2
	N	183.285
	N-A	1
	N-E	190
	N-E-E	3
	N-N	80
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	184.604
overleden na 1 of meer hielprikken	A	1
	D-A	1
	D-E	1
	E	209
	E-E-N	1
	E-N	9
	N	204
	N-E	2
N-N	1	
	Subtotaal	429
	Totaal	185.033

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies en wel: "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

Tabel 5b: Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op 3MHM in 2010

3MHM 2010		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	11
	E	361
	E-A	3*
	E-E	16
	E-E-E	2
	E-E-N	9
	E-N	682
	E-N-E	7
	E-N-N	2
	N	183.239
	N-E	190
	N-E-E	3
	N-N	81
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	184.608
overleden na 1 of meer hielprikken	E	209
	E-E-N	1
	E-N	9
	N	207
	N-E	2
	N-N	1
	Subtotaal	429
	Totaal	185.037

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies en wel: "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

\* betreft 3 kinderen met 2x een dubieuze C0-def, daarnaast zijn er nog 6 kinderen verwezen op grond van C0-def

Tabel 5c: Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op BIO in 2010

BIO 2010		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	39
	A-N	1
	E	358
	E-E	11
	E-E-E	1
	E-E-N	12
	E-N	921
	E-N-E	6
	E-N-E-E	1
	E-N-N	2
	N	182.988
	N-E	184
	N-E-E	3
	N-E-N	1
	N-N	77
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	184.607
overleden na 1 of meer hielprikken	A	1
	E	209
	E-E-N	1
	E-N	9
	N	206
	N-E	2
	N-N	1
	Subtotaal	429
	Totaal	185.036

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies en wel: "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"



Tabel 5d: Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op GAL in 2010

GAL 2010		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	74
	A-E	2
	E	360
	E-E	18
	E-E-E	1
	E-E-N	10
	E-N	787
	E-N-E	7
	E-N-E-E	1
	E-N-N	2
	N	183.067
	N-E	192
	N-E-E	3
	N-N	81
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	184.607
overleden na 1 of meer hielprikken	E	209
	E-E-N	1
	E-N	9
	N	207
	N-E	2
	N-N	1
	Subtotaal	429
	Totaal	185.036

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies en wel: "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

Tabel 5e: Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op GA-I in 2010

GA-I 2010		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	21
	E	360
	E-A	3*
	E-E	16
	E-E-E	2
	E-E-N	9
	E-N	684
	E-N-E	7
	E-N-N	2
	N	183.228
	N-E	190
	N-E-E	3
	N-N	81
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	184.608
overleden na 1 of meer hielprikken	E	209
	E-E-N	1
	E-N	9
	N	207
	N-E	2
	N-N	1
	Subtotaal	429
	Totaal	185.037

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies en wel: "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

\* zie tabel 5b

Tabel 5f: Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op HCY in 2010

HCY 2010		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	6
	E	50.517*
	E-E	110
	E-E-E	2
	E-E-N	6
	E-N	424
	E-N-E	5
	E-N-E-E	1
	N	133.330
	N-A	1
	N-E	146
	N-E-E	3
	N-N	54
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	184.607
overleden na 1 of meer hielprikken	A	2
	E	268
	E-E	1
	E-E-N	1
	E-N	8
	N	146
	N-E	2
	N-N	1
	Subtotaal	429
	Totaal	185.036

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies en wel: "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

\* Uitslag is "onbekend" omdat screening HCY met ingang van 1-10-2010 is opgeschort

Tabel 5g: Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op IVA in 2010

IVA 2010		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	3
	E	359
	E-A	4*
	E-E	16
	E-E-E	2
	E-E-N	9
	E-N	682
	E-N-E	7
	E-N-N	2
	N	183.237
	N-E	198
	N-E-E	4
	N-N	82
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	184.607
overleden na 1 of meer hielprikken	E	209
	E-E-N	1
	E-N	9
	N	207
	N-E	2
	N-N	1
	Subtotaal	429
	Totaal	185.036

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies en wel: "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

\* zie tabel 5b

Tabel 5h: Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op MSUD in 2010

MSUD 2010		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	17
	E	359
	E-A	1
	E-E	9
	E-E-E	1
	E-E-N	6
	E-N	630
	E-N-E	5
	E-N-E-E	1
	E-N-N	2
	N	183.287
	N-E	191
	N-E-E	3
	N-E-N	2
	N-N	89
	N-N-E	2
	N-N-N	1
	Subtotaal	184.606
overleden na 1 of meer hielprikken	A	1
	E	208
	E-E-N	1
	E-N	8
	N	207
	N-E	2
	N-N	2
	Subtotaal	429
	Totaal	185.035

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies en wel: "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

Tabel 5i: Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op MCAD in 2010

MCAD 2010		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	23
	A-A	1*
	E	360
	E-A	3*
	E-E	16
	E-E-E	2
	E-E-N	9
	E-N	681
	E-N-E	7
	E-N-N	2
	N	183.227
	N-E	190
	N-E-E	3
	N-N	81
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	184.607
overleden na 1 of meer hielprikken	E	209
	E-E-N	1
	E-N	9
	N	207
	N-E	2
	N-N	1
	Subtotaal	429
	Totaal	185.036

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies en wel: "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

\* zie tabel 5b

Tabel 5j: Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op TFP/LCHAD in 2010

TFP/LCHAD 2010		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	4
	E	361
	E-A	3*
	E-E	16
	E-E-E	2
	E-E-N	9
	E-N	682
	E-N-E	7
	E-N-N	2
	N	183.245
	N-E	190
	N-E-E	3
	N-N	81
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	184.607
overleden na 1 of meer hielprikken	E	209
	E-E-N	1
	E-N	9
	N	207
	N-E	2
	N-N	1
	Subtotaal	429
	Totaal	185.036

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies en wel: "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

\* zie tabel 5b

Tabel 5k: Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op TYR in 2010

TYR 2010		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	4
	E	357
	E-E	9
	E-E-E	1
	E-E-N	8
	E-N	638
	E-N-E	6
	E-N-E-E	1
	E-N-N	2
	N	183.301
	N-A	2
	N-E	190
	N-E-E	3
	N-N	81
	N-N-E	1
N-N-N	1	
	Subtotaal	184.605
overleden na 1 of meer hielprikken	E	209
	E-E-N	1
	E-N	9
	N	207
	N-E	2
N-N	1	
	Subtotaal	429
	Totaal	185.034

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies en wel: "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"



Tabel 5I: Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op VLCAD in 2010

VLCAD 2010		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	3
	E	359
	E-A	3*
	E-E	16
	E-E-E	2
	E-E-N	9
	E-N	682
	E-N-E	7
	E-N-N	2
	N	183.246
	N-E	190
	N-E-E	3
	N-N	81
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	184.605
overleden na 1 of meer hielprikken	E	209
	E-E-N	1
	E-N	9
	N	207
	N-E	2
	N-N	1
	Subtotaal	429
	Totaal	185.034

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies en wel: "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

\* zie tabel 5b

Tabel 5m:Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op C0-def in 2010

C0-def 2010		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	D	1
	D-A	5
	D-D	3
	D-N	47
	E	358
	E-E	13
	E-E-E	1
	E-E-N	8
	E-N	636
	E-N-E	7
	E-N-N	2
	N	183.250
	N-E	190
	N-E-E	3
	N-N	81
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	184.607
overleden na 1 of meer hielprikken	E	209
	E-E-N	1
	E-N	9
	N	207
	N-E	2
	N-N	1
	Subtotaal	429
	Totaal	185.036

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies en wel: "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

**Sikkelcelziekte (zie ook hoofdstuk 6)**Tabel 6: Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op sikkelcelziekte in 2010 *exclusief 866 dragers*

SZ 2010		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	94
	E	357
	E-A	6
	E-A-E	1
	E-E	326
	E-E-E	22
	E-E-E-E	1
	E-E-E-E-E	1
	E-E-E-N	1
	E-E-E-N-E	1
	E-E-N	35
	E-E-N-E	6
	E-N	970
	E-N-E	39
	E-N-N	4
	N	181.619
	N-E	181
	N-E-E	4
	N-E-N-E	1
	N-N	69
N-N-E	1	
N-N-N	1	
	Subtotaal	183.740
overleden na 1 of meer hielprikken	E	213
	E-E	39
	E-E-E	3
	E-N	1
	N	169
	N-E	3
	Subtotaal	428
	Totaal	184.168

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies en wel: "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"