

Earth, Life & Social Sciences

Schipholweg 77-89

2316 ZL Leiden

Postbus 3005

2301 DA Leiden

www.tno.nl

T +31 88 866 90 00

TNO-rapport**TNO/CH 2015 R10742****Evaluatie van de neonatale hielprikscreening
bij kinderen geboren in 2013**

Datum	Juni 2015
Auteur(s)	A. Rijpstra Y. Schönbeck P.H. Verkerk
Aantal pagina's	80
Opdrachtgever	RIVM
Projectnummer	060.07794

Alle rechten voorbehouden.

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, 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 belanghebbenden is toegestaan.

© 2015 TNO

Afkortingen en begrippen

3-MCC	3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie
3-MHM	3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie, HMG-CoA lyase deficiëntie en Holocarboxylase synthase deficiëntie worden samen aangeduid als 3-MHM
Afwijkende uitslag	Duidelijk afwijkende uitslag, die direct aanleiding geeft tot verwijzing
AGS	Adrenogenitaal syndroom
BIO	Biotinidase deficiëntie
C0-def	Oude term voor carnitine deficiëntie, is gewijzigd in carnitine transporter (OCTN2)deficiëntie
CF	Cystische fibrose ofwel taaislijmziekte
CH	Congenitale hypothyreoïdie
CH-C	Centrale CH, ook wel genoemd secundaire/tertiaire CH. CH waarvan de oorzaak gelegen is in de hypothalame/hypofysaire/schildklier-as
CH-T	Thyroidale CH, ook wel genoemd primaire CH. CH door stoornis in de aanleg van de schildklier of in de synthese van schildklierhormoon
DDRMD	Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases
Dubieuze uitslag	Een licht afwijkende uitslag
DVP	Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's
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
Hb	Hemoglobine
HCD	Holocarboxylase synthase deficiëntie
HCY	Homocystinurie
HEH	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
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography

HTH	Herhaalde tweede hielprik
IVA	Isovaleriaan acidurie
MCAD	Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie
MSUD	Maple syrup urine disease
MZ	Metabole ziekten
Negatieve uitslag	Uitslag die noch afwijkend, noch dubieus is
NSCK	Nederlands SignaleringsCentrum Kindergeneeskunde
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
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 werden de Landelijke Vereniging van Entadministraties (LVE) en de regionale entadministraties onderdeel van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Dit onderdeel heette Regionale Coördinatie Programma's (RCP). Sinds 1 januari 2014 is de naam veranderd in RIVM-DVP (Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's)
RIVM-CvB	RIVM Centrum voor Bevolkingsonderzoek
RIVM-IDS	RIVM Centrum voor Infectieziekten, Diagnostiek en Screening
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
Tweede hiehprik	Indien bij de eerste hiehprik sprake is van een dubieuze uitslag wordt een tweede hiehprik verricht
TYR-I	Tyrosinemie type I
VLCAD	Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie

Samenvatting

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de evaluatie van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CH), enkele metabole aandoeningen, sikkelcelziekte (SCZ) en cystische fibrose (CF ofwel taaislijmziekte) bij Nederlandse kinderen geboren in 2013. Dit evaluatierapport betreft met name het deel van de screening vanaf verwijzing tot en met het diagnostisch onderzoek. In een eerder afzonderlijk monitorrapport over 2013 is ingegaan op het deel van de screening tot aan de verwijzing naar de kinderarts. De landelijke regie, waaronder ook de verantwoordelijkheid voor de monitor en evaluatie van het programma neonatale hielprikscreening is in handen van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM. Het CvB heeft een Programmacommissie Neonatale Hielprikscreening (PNHS) ingesteld die het CvB adviseert. In opdracht van het CvB voert TNO jaarlijks een monitoring en evaluatie uit. Doel hiervan is onder meer de kwaliteit van het screeningsprogramma te bewaken en waar mogelijk verder te verbeteren.

Deelname en leeftijd eerste hielprik

Wanneer de kinderen die overleden zijn voordat de hielprik uitgevoerd kon worden ($n=441$) buiten beschouwing worden gelaten dan is $171.562/(173.118-441)=99,35\%$ gescreend.

De eerste hielprik moet worden afgenomen tussen 72 en 168 uur na de geboorte, maar bij voorkeur zo spoedig mogelijk na 72 uur. Van de (eerste) hielprikken is in 2013 98,6% binnen 168 uur afgenomen. De gemiddelde leeftijd bij afname van de (eerste) hielprik is in 2013 113 uur (4,7 dagen).

Verwijzingen en opgespoorde patiënten

In 2013 zijn in totaal 597 kinderen verwezen, waarvan 183 (31%) een ziekte hebben waarop gescreend wordt (tabel 1).

Tabel 1: Aantallen kinderen verwezen bij de screening op AGS, CH, metabole ziekten (MZ), sikkcelziekte en CF alsmede aantallen opgespoorde patiënten* in 2013. In 2013 is bij 171.562 kinderen een hielprik afgenomen

Aandoening	Verwezen kinderen	Opgespoorde patiënten*
AGS	41	8 ^{&}
CH	332	72 [^]
MZ	148	47
3-MHM ^{\$\$}	5	2
BIO	11	5
GAL	52	2
GA-I	3	1
HCY ^{**}		.
IVA	2	1
MSUD	8	0
MCAD	21	21
PKU	15	11
TFP/LCHAD	1	0
TYR-I	1	1
VLCAD	15	3
OCTN2-def ^{##}	14	0
Sikkelcelziekte	40 ^{\$}	35 [#]
CF	36	21 ^{^^}
Totaal	597	183

[&] met de klassieke zout-verliezende vorm van AGS

[^] met permanente CH

^{\$\$} betreft 3 ziekten

^{**} de screening is vanaf 1-10-2010 opgeschort

^{##} behoort in 2013 niet tot het officiële programma

^{\$} met een HPLC-patroon passend bij sikkcelziekte, daarnaast zijn nog 36 kinderen verwezen met andere HPLC-patronen

[#] van 5 kinderen is de diagnose nog niet bekend of niet geregistreerd

^{*} niet bij alle verwezen kinderen is de diagnose al bekend

^{^^} met klassieke CF

AGS

Doel van de screening is op AGS is het opsporen van patiënten met de klassieke zout-verliezende vorm. In 2013 is bij 42 kinderen een afwijkende screeningsuitslag gevonden. Hiervan zijn 41 voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts verwezen (tabel 1). Eén kind is niet verwezen. Dit kind had bij de eerste hielprik een “dubieuze” uitslag en de tweede hielprik viel zowel in de categorie “niet-classificeerbaar” als in de categorie “dubieus”. De conclusie was daarom strikt genomen “afwijkend” (namelijk 2x dubieus) en niet “niet-classificeerbaar”. Er is nu een herhaalde tweede hielprik verricht en hiervan was de uitslag “negatief”. Op basis van deze “negatieve” uitslag is besloten het kind niet te verwijzen. Bij 10 kinderen is AGS vastgesteld, waarvan 8 de klassieke zout-verliezende vorm hebben. In 2013 zijn zover bekend geen kinderen gemist bij de screening. In 2014 kon één kind met een (genetisch bevestigde) klassieke zout-verliezende vorm al erg vroeg opgespoord worden en wel voordat de hielprik was afgenomen. De vroege behandeling heeft waarschijnlijk geleid tot een negatieve hielprikuitslag. De screeningsuitslag wordt daarom niet beschouwd als fout-negatief. In 2013 zijn de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde respectievelijk 100%, 99,981% en 20%.

Van de indicatoren is in 2013 het streefcijfer bij leeftijd eerste diagnostiek niet gehaald. Van de patiënten met een klassieke zout-verliezen vorm is 80% door de kinderarts gezien voor de leeftijd van 15 dagen, terwijl het streefcijfer 90% is.

CH

In 2013 zijn 332 kinderen verwezen naar een kinderarts (tabel 1). Hiervan hebben 72 kinderen CH, waarvan 59 thyroïdale (primaire) CH, 8 centrale (secundaire/tertiaire) CH en van 5 is deze indeling niet bekend. Van de patiënten met een ernstige vorm van CH is 92% behandeld vóór de leeftijd van 15 dagen.

In 2013 zijn twee kinderen met primaire CH gemist bij de screening. Beide kinderen hadden fout-negatieve screeningsuitslagen. Het betreft twee zeer vroeggeboren kinderen met de thyroïdale vorm van CH. De sensitiviteit van de screening is 97% in 2013. De specificiteit is 99,85% en de positief voorspellende waarde 22%.

Voor alle indicatoren geldt dat de streefcijfers gehaald zijn, met uitzondering van de indicator 'fout-negatieven' en de daarmee samenhangende indicator 'sensitiviteit'.

Metabole ziekten

In Nederland wordt vanaf 2007 op 14 metabole ziekten gescreend en vanaf 1-10-2010 op 13. De screening op HCY is namelijk vanaf 1-10-2010 opgeschort. In 2013 werden 148 kinderen naar een kinderarts verwezen in verband met verdenking op een metabole ziekte (tabel 1). Bij 47 kinderen is een ziekte vastgesteld waarop gescreend wordt.

Per 1-1-2013 zijn de verwijscriteria bij de screening op PKU aangepast. Zo is onder andere de categorie "dubieus" komen te vervallen. Het aantal verwijzingen bij de screening op PKU in 2013 (0,009%) komt overeen met de afgelopen jaren. In de periode 2005-2012 varieerde dit percentage van 0,007%-0,013%.

Het screeningsprogramma op metabole ziekten bestaat uit 13 ziekten waarop gescreend wordt. Voor ieder van deze screenings is het van belang de testkarakteristieken sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde (PVW) na te gaan. Voor de meeste aandoeningen, met uitzondering van galactosemie (GAL), geldt dat de testkarakteristieken er gunstig uitzien in 2013. Bij de screening op GAL is de positief voorspellende waarde laag. Hierop is inmiddels actie ondernomen. Per 1-7-2014 zijn de afkappunten bij de screening op GAL gewijzigd. Beschouwt men de 13 screenings op metabole aandoeningen gemakshalve als een screening op één aandoening ("metabole ziekte") dan is de sensitiviteit 98%, de specificiteit 99,95% en de positief voorspellende waarde 34%. In 2013 is een gemiste patiënt met VLCAD, geboren in 2013 gemeld. Het betreft een kind van een familie bekend met VLCAD.

Bij drie indicatoren zijn de streefcijfers niet gehaald: leeftijd eerste diagnostiek (bij 77% van de verwezen patiënten is diagnostiek verricht binnen 10 dagen terwijl het streefcijfer 90% is), fout-negatieven (1 patiënt met VLCAD is gemist) en daarmee samenhangend de sensitiviteit.

Sikkelcelziekte

In 2013 zijn 76 kinderen verwezen naar een kinderarts (tabel 1), waarvan 40 met een HPLC-patroon passend bij sikkelcelziekte (SCZ), 35 met een patroon passend bij α -thalassemie en één met een patroon passend bij β -thalassemie. Van de 40

kinderen verwezen met een HPLC-patroon passend bij SCZ is bij 35 ook SCZ vastgesteld en van 5 kinderen is de diagnose nog niet bekend of geregistreerd. Van de 35 kinderen die verwezen zijn met een HPLC-patroon passend bij α -thalassemie hebben 2 de klinisch relevante vorm van α -thalassemie met 3 deleties (HbH-ziekte). Bij het kind, dat verwezen is met een HPLC-patroon passend bij β -thalassemie, is HbEE vastgesteld (een milde vorm van β -thalassemie). Daarnaast zijn 836 (4,87%) kinderen gerapporteerd aan de huisarts, in verband met een vermoedelijk dragerschap.

In 2013 zijn 35 en in 2012 zijn 37 kinderen in verband met FAB verwezen. Het aantal kinderen met een klinisch relevante α -thalassemie is veel lager dan het aantal kinderen dat verwezen wordt. Het verdient daarom aanbeveling om onderzoek te doen of de afkapgrens voor de FAST peak aangepast kan worden.

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 β -thalassemie major te verkleinen. Als gevolg van deze wijziging is het aantal verwijzingen in verband met mogelijk beta-thalassemie ook toegenomen. In 2012 en 2013 is het aantal verwijzingen echter weer opvallend laag. Dit verdient aandacht, omdat een te laag aantal verwijzingen kan leiden tot het missen van patiënten.

Er is één kind met SCZ geboren in 2013 dat gemist is bij de screening als gevolg van een fout in Praeventis. Omdat de uitslag van het screeningslaboratorium correct was, betreft het geen fout-negatieve uitslag. De fout in Praeventis is inmiddels hersteld.

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 2013 zowel de sensitiviteit, de specificiteit als de positief voorspellende waarde 100%.

Bij alle indicatoren is het streefcijfer gehaald, met uitzondering van de indicator "gemiste patiënten". Er is 1 kind met SCZ gemist als gevolg van een fout in Praeventis.

CF

De screening op cystische fibrose (CF ofwel taaislijmziekte), is op 1 mei 2011 landelijk ingevoerd. In 2013 zijn 36 kinderen naar een CF-centrum verwezen in verband met een afwijkende CF-uitslag (tabel 1). Bij 21 van de verwezen kinderen is de diagnose klassieke CF gesteld. Eén kind heeft de niet-klassieke vorm van CF, bij vier is nog geen conclusie mogelijk of bekend en bij 10 kinderen is vastgesteld dat ze geen CF hebben.

Sinds de start van de screening zijn 16 patiënten gemeld met klassieke CF die gemist zijn bij de screening als gevolg van fout-negatieve screeningsuitslagen. Er zijn drie patiënten bekend met als fout-negatieve screeningsuitslag "drager". Daarom worden vanaf 9-4-2013 ook alle dragers (kinderen met slechts 1 herkende afwijkende mutatie en uiteraard hoge IRT en PAP uitslagen) verwezen naar een CF-centrum. De overige 13 fout-negatieven zijn gemist als gevolg van niet afwijkende IRT of PAP-uitslagen. Er is inmiddels een commissie ingesteld die

nagaat hoe de afkappunten aangepast zouden kunnen worden zodat minder patiënten gemist gaan worden.

In 2013 zijn 8 patiënten geboren met een klassieke vorm van CF die een fout-negatieve screeningsuitslag hadden. Hiervan hadden drie een meconium ileus (MI). Laten we de drie met een MI buiten beschouwing dan is in 2013 de sensitiviteit 81%, de specificiteit is 99,994% en de positief voorspellende waarde 66%.

Bij twee indicatoren is in 2013 het streefcijfer niet gehaald. Het betreft het aantal (5) fout-negatieven (exclusief meconium ileus en niet-klassieke vormen) en daarmee samenhangend ook de sensitiviteit.

Aanbevelingen

Indicatoren en streefcijfers

- Het verdient aanbeveling na te gaan waarom sommige streefcijfers niet gehaald zijn en of verbeteringen mogelijk zijn.
- Het verdient aanbeveling om behalve de indicatoren ook de streefcijfers op te nemen in het Draaiboek.

Praeventis

- In Praeventis wordt nu alleen bij de eerste hielprik vastgelegd wat de redenen zijn van niet-deelname. Het verdient aanbeveling deze redenen ook vast te leggen bij de eventuele vervolghielprikken.

Hielprik

- 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 een afwijkende of dubieuze uitslag heeft dan dient de dubieuze of afwijkende uitslag ook als dubieus of als afwijkend in Praeventis geregistreerd te worden en niet als "onbekend" of "niet-classificeerbaar". Alleen als er sprake is van negatieve uitslagen in combinatie met onduidelijkheden rondom een bloedtransfusie worden deze geregistreerd als "onbekend" of "niet-classificeerbaar".

Dezelfde aanpak dient gevolgd te worden bij "te vroeg geprikt". Het verdient aanbeveling de software aan te passen zodat dit automatisch gebeurt.

HbP/Sikkelcelziekte

- De huidige nomenclatuur die de screeningslaboratoria hanteren bij het afgeven van de uitslagen bij de screening op sikkelcelziekte wordt door de leden van de ANHS-SIKK als onduidelijk ervaren. Het verdient aanbeveling dat beide partijen gezamenlijk een nomenclatuur formuleren die door alle betrokkenen als helder en eenduidig wordt gezien.
- In 2013 en 2012 zijn meer kinderen met FAB dan in 2011 verwezen. Mogelijk hangt dit samen met de wijziging van de gradiënt in de methode per 1-10-2011. Door deze wijziging moest het afkappunt aangepast worden. Het aantal kinderen met een klinisch relevante α -thalassemie is veel lager dan het aantal kinderen dat verwezen wordt. Mogelijk is het nieuwe afkappunt van 16% toch iets te laag gekozen. Het verdient aanbeveling onderzoek te doen naar de juiste afkappunten voor α -thalassemie.
- Met ingang van 09-04-2009 is de afkappunten 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 β -thalassemie major te verkleinen. Als gevolg van deze wijziging is het aantal verwijzingen in verband met mogelijk β -thalassemie sindsdien ook toegenomen. In 2012 en 2013 is het aantal verwijzingen echter weer opvallend laag. Dit verdient aandacht, omdat een te laag aantal verwijzingen kan leiden tot het missen van patiënten.

CF

- Bij de screening op CF is de leeftijd waarop de hielprik wordt verricht van belang omdat de IRT-concentratie in bloed afneemt naarmate het kind ouder is. Kinderen met CF die op oudere leeftijd gescreend worden lopen daarom de kans gemist te worden. Het verdient aanbeveling, net als in andere landen, beleid vast te stellen hoe met deze groep laat gescreenden omgegaan dient te worden.
- Bepaalde deletie-mutaties kunnen niet gevonden worden met de methoden zoals die nu bij de CF-screening gebruikt worden. Hiervoor is een aanvullende analyse (MLPA-onderzoek) nodig die nu niet wordt verricht. Aanbevolen wordt na te gaan of MLPA-onderzoek toegevoegd zou kunnen worden aan het CF-screeningsprotocol.
- Ga na of de afkappunten van IRT en PAP zodanig aangepast kunnen worden dat de sensitiviteit duidelijk toeneemt zonder dat dit al te zeer ten koste gaat van de specificiteit. Verder dient ernaar gestreefd te worden dat het aantal dragers dat extra verwezen moet worden beperkt blijft. Daarnaast dienen de kosten van de wijziging meegenomen te worden. Inmiddels is er een commissie ingesteld die dit gaat onderzoeken.

Neorah

- De leeftijd van eerste consult bij de kinderarts ontbreekt vaak in Neorah, waardoor niet goed bepaald kan worden in hoeverre de diagnostiek tijdig wordt verricht. Verbetering van de registratie is wenselijk.

Inhoudsopgave

	Afkortingen en begrippen	2
	Samenvatting	5
1	Inleiding	13
1.1	Kader	13
1.2	Opdracht	14
1.3	Leeswijzer.....	14
1.4	Dank	15
2	Deelname en leeftijd bij de eerste hielprik	16
2.1	Deelname	16
2.2	Leeftijd bij eerste hielprik	17
3	Screening op AGS	19
3.1	Analysemethode, afkappunten en screeningsuitslagen	19
3.2	Verwijzingen	22
3.3	Tijdsduren	22
3.4	Diagnose.....	23
3.5	Validiteit	25
3.6	Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie	26
4	Screening op CH	29
4.1	Analysemethoden, afkappunten en screeningsuitslagen	29
4.2	Verwijzingen	32
4.3	Tijdsduren	33
4.4	Diagnose en behandeling	38
4.5	Validiteit	41
4.6	Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie	41
5	Screening op metabole aandoeningen	44
5.1	Methode, afkappunten en screeningsuitslagen	45
5.2	Verwijzingen	49
5.3	Tijdsduren	50
5.4	Diagnose	50
5.5	Validiteit	51
5.6	Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie	54
6	Screening op sikkelcelziekte	58
6.1	Analysemethode, interpretatie van patronen en screeningsuitslagen.....	58
6.2	Verwijzingen	63
6.3	Tijdsduren	63
6.4	Diagnose.....	64
6.5	Validiteit	65
6.6	Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie	68
7	Screening op Cystische fibrose (CF)	71
7.1	Analysemethode, afkappunten en screeningsuitslagen	71
7.2	Verwijzingen	74

7.3	Tijdsduren	74
7.4	Diagnose.....	75
7.5	Validiteit	76
7.6	Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie	78

1 Inleiding

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CH), verscheidene metabole ziekten (MZ), sikkelcelziekte (SCZ) en cystische fibrose (CF) bij Nederlandse kinderen die in 2013 geboren zijn. Dit evaluatierapport betreft met name het deel van de screening vanaf verwijzing tot en met het diagnostisch onderzoek. In een afzonderlijk monitorrapport wordt ingegaan op het deel van de screening tot aan de verwijzing naar een kinderarts. Screening op phenylketonurie (PKU) vindt in Nederland plaats sinds 1974. In 1981 is daaraan de screening op congenitale hypothyreoïdie (CH) toegevoegd. Na een uitgebreid pilotonderzoek is de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS) medio 2000 opgenomen in het bestaande programma. Op

1-1-2007 werd de screening uitgebreid met 13 metabole ziekten 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 sikkelcelziekte. De screening op homocystinurie (HCY), één van de metabole ziekten, is met ingang van 1-10-2010 opgeschort. De screening op CF ofwel taaislijmziekte is op 1 mei 2011 landelijk ingevoerd.

1.1 Kader

De landelijke regie van het programma neonatale hielprikscreening is in handen van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM. Als onderdeel van de regie is CvB verantwoordelijk voor monitoring en evaluatie van het programma. Het CvB heeft een Programmacommissie Neonatale Hielprikscreening (PNHS) ingesteld die het CvB adviseert. Daarnaast heeft de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) Adviescommissies Neonatale Screening (ANS) ingesteld voor de verschillende aandoeningen waarop gescreend wordt (ANS-CH voor Congenitale hypothyreoïdie, ANS-AGS voor Adrenogenitaalsyndroom, ANS-MZ voor Metabole Ziekten, ANS-SIKK voor SCZ). De adviescommissies hebben een taak bij het verbeteren van de kwaliteit van de diagnostiek en de behandeling en adviseren over de kwaliteit van de screening.

Er zijn 5 screeningslaboratoria in het land waar het bloedonderzoek voor het hielprik programma wordt uitgevoerd. Eén van deze laboratoria is het RIVM-IDS. Het RIVM-IDS is als referentielaboratorium verder onder andere verantwoordelijk voor de kwaliteitsbewaking van het laboratoriumonderzoek. De DVP-vestigingen (voorheen Regionale Coördinatie Programma's en vanaf januari 2014 RIVM-DVP genoemd) 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 DVP-vestiging heeft een goed zicht op de doelpopulatie omdat zij elke werkdag de gegevens van alle pasgeborenen krijgt via de gemeentelijke basisadministratie (GBA).

Wanneer in het screeningsprogramma een afwijkend resultaat wordt gevonden wordt vervolgonderzoek ingezet en eventueel start van een behandeling. Vervolgonderzoek vindt plaats in het ziekenhuis (een academisch centrum bij

verdenking op een metabole ziekte, een kinderendocrinologisch centrum in geval van verdenking op AGS, een algemeen kinderarts bij verdenking op CH, een CF-centrum bij verdenking op CF of een kinderhematologisch centrum bij verdenking op SCZ).

1.2 Opdracht

TNO voert jaarlijks een monitor en evaluatie uit ten behoeve van het RIVM, de PNHS en de Adviescommissies. De monitor en evaluatie vindt plaats in opdracht van het CvB en wordt door het CvB aangeboden aan het ministerie van VWS. Doel is de kwaliteit van het screeningsprogramma te bewaken en waar mogelijk verder te verbeteren.

1.3 Leeswijzer

De wijze van verslaglegging is afgeleid van de rapporten uit voorgaande jaren. In hoofdstuk 2 wordt ingegaan op de deelname aan de screening. Tevens wordt ingegaan op de leeftijd van het kind bij de eerste hielprik. In de hoofdstukken 3 tot en met 7 worden de resultaten van de screening op AGS, CH, metabole ziekten, SCZ en CF 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. Bijzonderheden die zich in het screeningsproces hebben voorgedaan en de snelheid van het screeningsproces komen aan bod (procesmonitoring en/of evaluatie). Verder wordt de populatie verwezen kinderen beschreven. Bovendien wordt ingegaan op de kwaliteit van de methode van screening.

De resultaten worden samengevat in een set indicatoren die voor de jaarlijkse monitoring en evaluatie van de screening, na advies van de PNHS, door het CvB zijn vastgesteld.

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

Voor de evaluatie worden alle uit de screening voortkomende verwijzingen op congenitale hypothyreoïdie (CH) naar de kinderarts door de DVP-vestigingen aan TNO gemeld. TNO vraagt vervolgens de uitslagen van diagnostische onderzoeken en de diagnose op bij de behandelend kinderartsen. Bij de overige aandoeningen voeren de kinderartsen de diagnostische gegevens zelf in en wel in NEORAH. Bij TNO vindt koppeling plaats van de diagnostische gegevens met de screeningsgegevens uit Praeventis. De 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 gebruik gemaakt van het Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde (NSCK) 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.

1.4 Dank

Ten slotte willen we hier allen bedanken die meewerkten aan het hiepriksprogramma: uitvoerders van de hiepriks, verloskundig hulpverleners, medewerkers en medisch adviseurs van de DVP-vestigingen; medewerkers van screeningslaboratoria; huisartsen, kinderartsen; leden van de adviescommissies neonatale hieprikscreening (ANHS-AGS, ANHS-CH, ANHS-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 ziekten alsmede de programmacommissie neonatale hieprikscreening (PNHS).

2 Deelname en leeftijd bij de eerste hielprik

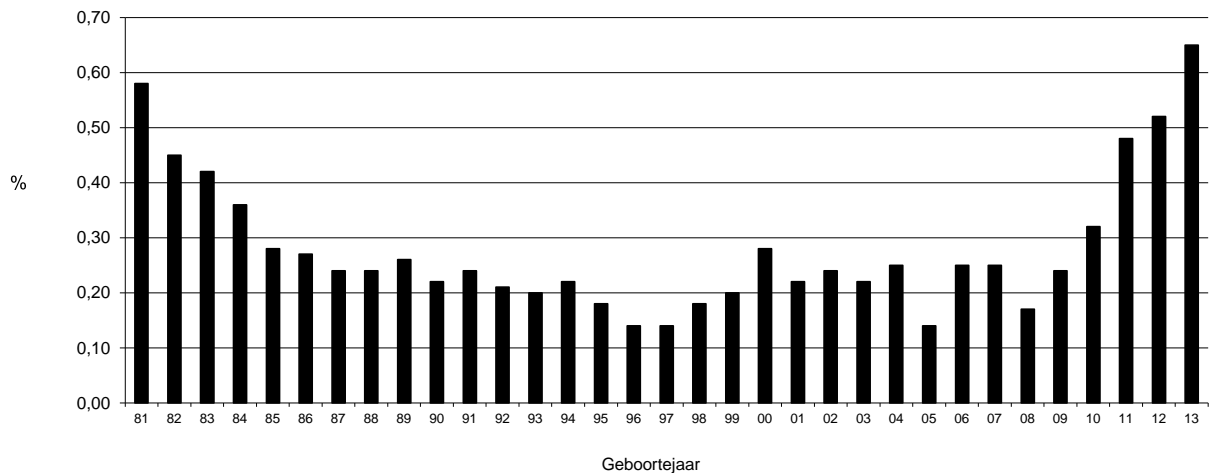
In dit hoofdstuk wordt summier ingegaan op de deelname (2.1) en de leeftijd waarop de hielprik wordt afgenomen (2.2). Voor nadere informatie over deze aspecten verwijzen we naar het TNO-rapport “Neonatale hielprikscreening – monitor 2013”.

De hielprik wordt onder verantwoordelijkheid van de Jeugdgezondheidszorg uitgevoerd door een medewerker van een thuiszorgorganisatie of GGD, of ‘uitbested’ aan kraamcentrum, ziekenhuis, verloskundige of huisarts.

2.1 Deelname

De gegevens uit dit hoofdstuk zijn afkomstig uit het Praeventissysteem. Dit systeem wordt beheerd door de DVP-vestigingen. Voor iedere aandoening waarop gescreend wordt, krijgt TNO per jaar een apart bestand. In dit hoofdstuk baseren we ons op de bestanden waarin de gegevens van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS) zijn geregistreerd.

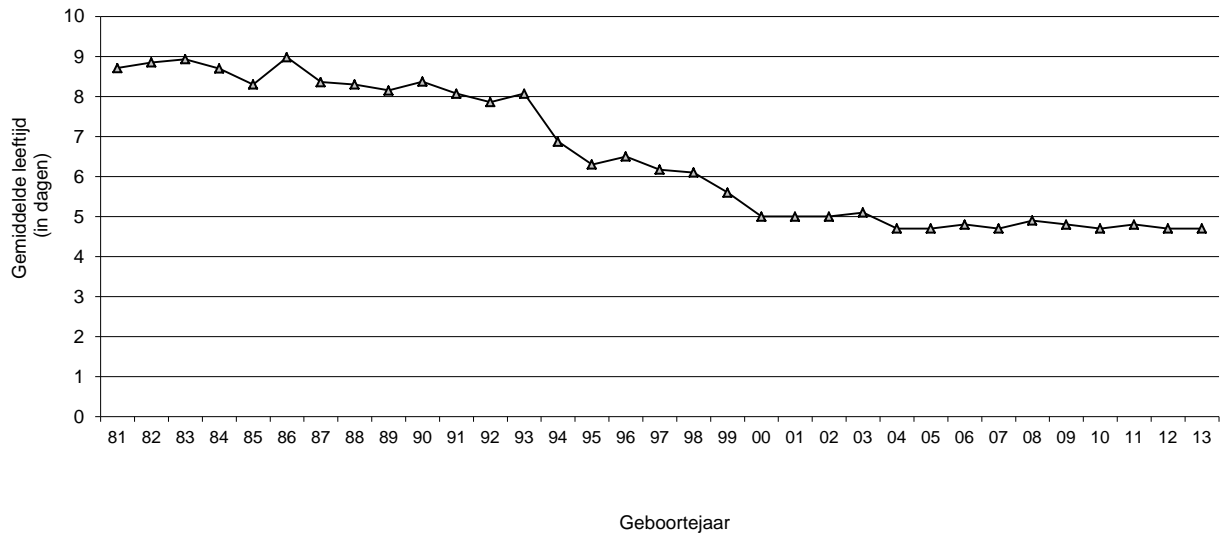
In 2013 bedroeg het aantal kinderen in Praeventis dat voor de screening in aanmerking kwam 173.118. In 2013 is bij 171.562 pasgeborenen een hielprik afgenomen. Wanneer de kinderen die overleden zijn voordat de hielprik uitgevoerd kon worden ($n=441$) buiten beschouwing worden gelaten dan is $171.562/(173.118-441)=99,35\%$ gescreend. De niet-deelname is de afgelopen jaren toegenomen (figuur 2.1). Deze toename is in ieder geval voor een deel het gevolg van een registratieartefact. Waarschijnlijk lag de echte niet-deelname in voorgaande jaren hoger dan in figuur 2.1 wordt getoond. Oftewel in andere woorden: het is aannemelijk dat de echte deelname in de afgelopen jaren lager was.



Figuur 2.1: Geregistreeerde niet-deelname aan de screening naar geboortejaar. Alle percentages zijn berekend na exclusie van overleden kinderen.

2.2 Leeftijd bij eerste hiepruk

In 2013 is de hiepruk gemiddeld 4,7 dagen na de geboorte afgenomen (figuur 2.2). Dit komt overeen met voorgaande jaren. In de periode 1981 tot en met 1993 schommelde de gemiddelde leeftijd bij de hiepruk tussen 8 en 9 dagen.



Figuur 2.2: Gemiddelde leeftijd bij eerste hiepruk van 1981 tot en met 2013

Sinds 2007 wordt de leeftijd waarop de hiepruk wordt verricht uitgedrukt in uren. De eerste hiepruk dient tussen 72 en 168 uur na de geboorte afgenomen te worden, maar bij voorkeur zo spoedig mogelijk na 72 uur. Soms zal screening binnen 72 uur nodig zijn, bijvoorbeeld als er een bloedtransfusie moet plaatsvinden.

De hieprukscreening wordt vaak gecombineerd met de gehoorscreening. De gehoorscreening mag echter pas na 96 uur na de geboorte worden afgenomen. In het geval van een gecombineerde screening (gelijktijdige uitvoer hiepruk en gehoorscreening) vindt deze dus zo spoedig mogelijk na 96 uur na de geboorte plaats. In 2013 wordt de (eerste) hiepruk gemiddeld 113 uur na de geboorte afgenomen (tabel 2.1). Van de pasgeborenen is 98,6% voor de leeftijd van 168 uur (de 7^e levensdag) gescreend.

Van de pasgeborenen die in Nederland geboren zijn is 98,6% voor de leeftijd van 168 uur (de 7^e levensdag) gescreend. Van de pasgeborenen die in het buitenland geboren zijn is 26,1% voor de leeftijd van 168 uur (de 7^e levensdag) gescreend.

Er is een verschil in leeftijd waarop zorgorganisaties de eerste hiepruk afnemen (tabel 2.1). In ziekenhuizen is de tijdsduur vanaf de geboorte tot het moment waarop de (eerste) hiepruk wordt afgenomen gemiddeld het kortst (94 uur). Bij GGD-medewerkers (130 uur) is de periode van geboorte tot (eerste) hiepruk gemiddeld het langst.

Tabel 2.1: Leeftijd bij (eerste) hielprik in uren naar type screener in 2013

Leeftijd bij (eerste) hielprik	< 72 uur	< 96 uur	< 120 uur	< 168 uur	gemiddeld
Screener	n	%	%	%	uren
JGZ [@]	8.571	0,1	36,0	74,2	112
GGD	18.966	0,2	24,6	59,2	130
Huisarts	88	1,1	30,7	68,2	108
Thuiszorg	83.463	0,3	33,2	68,5	118
Verloskundige	33.605	0,8	52,0	89,7	105
Ziekenhuis	17.858	2,8	68,3	93,7	94
Totaal	162.551 [^]	0,6	40,1	74,9	113

[@] GGD of thuiszorg

[^] van sommige kinderen ontbreekt de datum van hielprik

In Nederland komen kinderen tot de leeftijd van 6 maanden in aanmerking voor een hielprik. In 2013 werden echter 360 kinderen (0,2%) nog na de leeftijd van 6 maanden gescreend (tabel 2.2).

Tabel 2.2: Leeftijd bij eerste hielprik bij kinderen geboren in 2013

Leeftijd bij (eerste) hielprik	n	%	cum %
< 7 dagen (168 uur)	160.314	98,6	98,6
7 - 30 dagen	1.495	0,9	99,5
31 - 60 dagen	157	0,1	99,6
61 - 90 dagen	122	0,1	99,7
91 - 120 dagen	39	0,0	99,7
121 - 150 dagen	35	0,0	99,8
150 - 180 dagen	29	0,0	99,8
>= 181 dagen	360	0,2	100,0
Totaal	162.551 [^]	100,0	

[^] van sommige kinderen ontbreekt de datum van hielprik

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 2013. Paragraaf 3.1 gaat in op de analysemethode, afkappunten en screeningsuitslagen. In paragraaf 3.2 worden de kinderen beschreven die verwezen zijn naar de kinderarts. In paragraaf 3.3 gaan we in op de tijdsduren, in 3.4 op de diagnose, in 3.5 op de validiteit en in 3.6 worden de indicatoren beschreven.

3.1 Analysemethode, afkappunten en screeningsuitslagen

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

Analysemethode en afkappunten

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

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

In de tabellen 3.1a en 3.1b staan de huidige afkapwaarden bij de eerste hielprik. De interpretatie van de uitslag van de hielprik is gebaseerd op zwangerschapsduur, en indien onbekend, op geboortegewicht.

Tabel 3.1a: 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 3.1b: Interpretatie van de AGS-uitslag bij de eerste hielprik indien de zwangerschapsduur onbekend is, geldend vanaf 1-7-2008

Geboortegewicht (gram)	17OHP (nmol/l bloed)				
	0-24	25-54	55-104	105-199	≥ 200
≤ 2100	negatief	negatief	negatief	negatief	dubieus
2101 t/m 2500	negatief	negatief	negatief	dubieus	afwijkend
2501 t/m 2700	negatief	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend
≥ 2701 of onbekend	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend	afwijkend

Tabel 3.2: Actie bij de AGS-uitslag bij de eerste hielprik

Uitslag 1 ^e hielprik	Actie
Afwijkend	Verwijzing zo spoedig mogelijk
Dubieus	Aanvraag tweede hielprik. Dag van afname wordt als volgt bepaald: <ul style="list-style-type: none"> 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 glucocorticoïden dan hielprik pas op dag 7-9 na stoppen van glucocorticoïden.
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. In tabel 3.2 staat op welke dag deze moet worden 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.

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

Tabel 3.3a: Interpretatie van de AGS-uitslag bij de tweede hielprik, 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 3.3b: 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 3.3c: Actie bij de AGS-uitslag bij de tweede hielprik

Uitslag 2 ^e hielprik	Actie
Afwijkend	Verwijzing zo spoedig mogelijk
Negatief	Bericht aan ouders

Screeningsuitslagen

Tabel 3.4 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik. De categorie "missing" bestaat uit 68 (0,40‰) kinderen waarbij de screeningsuitslagen ontbreken en waarvan de reden van het ontbreken van deze uitslagen ook niet is geregistreerd in Praeventis. In de voorgaande jaren was dit promillage aanzienlijk hoger. Deze afname komt door een betere registratie bij de DVP's.

De categorie "onbekend" betreft 65 (0,38‰) 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.

Voor meer informatie over de screeningsuitslagen verwijzen we naar het TNO-rapport "Neonatale hielprikscreening – monitor 2013".

Tabel 3.4: Uitslagen en verwijzingen naar de kinderarts bij de AGS-screening in 2006 tot en met 2013

Conclusie	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	n
	%o	%o	%o	%o	%o	%o	%o	%o	
Na 1e hielprik:									
- Negatief	991,06	992,22	989,18	991,74	994,15	996,37	996,29	997,10	171.065
- Dubieus	0,87	0,68	0,75	0,76	1,03	1,00	0,83	0,96	164
- Afwijkend	0,16	0,08	0,10	0,09	0,11	0,08	0,07	0,11	19
- Onvold. vulling [^]	0,99	1,47	1,23	1,10	1,43	1,15	0,84	0,87	149
- Te vroeg geprikt	3,15	0,09	0,13	0,22	0,15	0,17	0,20	0,11	19
- "Missing" [#]	4,07	4,69	4,90	4,97	2,96	1,10	1,18	0,40	68
- Onbekend [@]		0,77	3,71	1,04	0,10	0,06	0,51	0,38	65
- Niet uitgevoerd [§]				0,08	0,08	0,08	0,07	0,08	13
Afwijkend na 1 of meer hielprikken	0,31	0,20	0,18	0,13	0,22	0,17	0,14	0,24	42
Gescreend (N)	184.568	182.303	185.743	186.128	185.037	180.603	176.455	171.562	

[^] vanaf 2007 bevat deze categorie ook kinderen waarvan de uitslag niet-classificeerbaar is vanwege een bloedtransfusie. Dit wordt sinds 1-1-2007 aangegeven op het hielprikkaartje

[#] nieuwe categorie sinds 2006. Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen

[@] 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 de categorie 'niet uitgevoerd' apart weergegeven

3.2 Verwijzingen

In 2013 hadden 42 (0,24%) kinderen afwijkende screeningsuitslagen (tabel 3.4). Hiervan zijn 41 voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts verwezen. Eén kind is niet verwezen. Dit kind had bij de eerste hielprik een dubieuze uitslag (17OHP was 26 nmol/l bloed), de tweede hielprik viel in de categorie "niet-classificeerbaar". Omdat het 17OHP bij de tweede hielprik opnieuw in de dubieuze range viel (17OHP was wederom 26 nmol/l bloed) had de conclusie strikt genomen "afwijkend" moeten zijn en niet "niet-classificeerbaar". Er is nu een herhaalde tweede hielprik verricht en hiervan was de uitslag "negatief" (17OHP was 18 nmol/l bloed). Op basis van deze "negatieve" uitslag is besloten het kind niet te verwijzen.

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 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 21 kinderen die na twee hielprikken zijn verwezen voor diagnostisch onderzoek is het interval tussen eerste en tweede hielprik bekend. Het aanbevolen interval tussen de eerste en tweede hielprik voor kinderen met een

zwangerschapsduur > 33 weken is 7 tot 9 dagen, en voor kinderen met een zwangerschapsduur ≤ 33 weken is dat 14 tot 16 dagen. Van de 21 kinderen hadden er zeven kinderen een zwangerschapsduur ≤ 33 weken. Bij zes hier van werd, conform het aanbevolen interval, de tweede hielprik 14, 15 of 16 dagen na de eerste afgenomen, bij één na 17 dagen. De andere 14 kinderen hadden een zwangerschapsduur > 33 weken. Hiervan zijn dertien kinderen binnen 7 tot 9 dagen opnieuw geprikt. Eén kind werd pas na elf dagen weer geprikt. De tweede hielprik is dus bij 19 kinderen op tijd verricht, en bij twee kinderen te laat.

Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

De verstreken tijd tussen de hielprik (bij twee hielprikken is uitgegaan van de tweede hielprik) en het moment waarop de DVP-vestiging de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden is van 35 kinderen bekend. De tijdsduur van dit traject is bij alle kinderen kleiner of gelijk aan 7 dagen.

Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek

De verstreken tijd tussen het moment waarop de DVP-vestiging de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden en de datum waarop het 17OHP werd bepaald door de kinderarts is bekend van 18 (44%) van de 41 kinderen. Bij 16 (89%) kinderen is dit interval 1 dag of minder; bij twee kinderen (11%) duurde het langer, namelijk drie respectievelijk tien dagen. Beide kinderen waarbij dit traject langer duurde dan 1 dag hadden geen AGS.

Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond

Bij 20 (49%) van de 41 kinderen is de leeftijd waarop het diagnostisch onderzoek (= de dag waarop het 17OHP geprikt werd) plaatsvond bekend.

Van de 5 patiënten met de klassieke zout-verliezende vorm is bij 4 (80%) vóór de leeftijd van 15 dagen diagnostiek ingesteld. Dit is lager dan het streefcijfer van 90%.

Tabel 3.5: Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond bij kinderen verwezen na 1 of 2 hielprikken bij de screening op AGS geboren in 2013

Leeftijd (dagen)	Klassieke zout-verliezende vorm		Overige vormen/ subcl. onbekend/ geen AGS		Totaal*	Cum %
	verwezen na 1 ^e hp	verwezen na 2 ^e hp	verwezen na 1 ^e hp	verwezen na 2 ^e hp		
≤ 7	1	0	6	0	7	35
8-11	0	1	2	0	3	50
12-14	1	1	0	1	3	65
≥15	0	1	0	6	7	100
Totaal	2	3	8	7	20	100

*bij 21 kinderen ontbrak de datum van het diagnostisch onderzoek

3.4 Diagnose

Van de 41 kinderen die naar de kinderarts verwezen zijn hebben er 10 AGS, waarvan 8 met de klassieke zout-verliezende vorm (tabel 3.6).

Tabel 3.6: Diagnosen gesteld bij de kinderen die bij de screening op AGS verwezen zijn naar een kinderarts, geboren in 2013

Diagnose	N	n
AGS	10	
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke zout-verliezende vorm		8
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke niet-zout-verliezende vorm		1
21 hydroxylase deficiëntie, niet klassieke vorm		1
Andere enzymdeficiëntie		0
Nog onbekend		0
GEEN AGS	27	
(NOG) GEEN CONCLUSIE	0	
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK VERRICHT OF BEKEND	4*	

* het betreft één kind waarvan de kinderarts bij navraag aangaf dat de diagnose AGS onwaarschijnlijk is, één kind dat rechtstreeks bleek te zijn verwezen naar een algemeen ziekenhuis met een cc aan het dichtstbijzijnde universitair medisch centrum, alwaar geen diagnose bekend is, en twee overleden kinderen.

AGS

Het aantal AGS patiënten in 2013 bedraagt 10. Vijf na de eerste en vijf na de tweede hiel prik verwezen. Drie van de 10 hadden een $\text{Na}^+ < 135 \text{ mmol/l}$ (referentiewaarden Na^+ : 135-145 mmol/l serum) bij diagnostisch onderzoek. De prevalentie van AGS in 2013 is uitgaande van de kinderen die bij de screening zijn gevonden 1: 17.156.

Van de tien patiënten met AGS hebben er acht de klassieke zout-verliezende vorm van AGS, één heeft de klassieke niet-zout-verliezende vorm en één heeft de niet klassieke vorm. Bij twee van de tien AGS patiënten is de diagnose al prenataal gesteld.

Geen AGS

In 2013 bleken 27 (66%) van de 41 verwezen kinderen geen AGS te hebben. Van alle 27 kinderen zijn zwangerschapsduur én geboortegewicht bekend. Tabel 3.7 toont de verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur van deze kinderen. Negen van deze kinderen hebben een zwangerschapsduur ≤ 36 weken.

Tabel 3.7: Verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur bij kinderen geboren in 2013 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	6 (22%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	7 (26%)
2101-2500 g	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	3 (11%)	4 (15%)
2501-2700 g	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (11%)	3 (11%)
$\geq 2701 \text{ g}$	0 (0%)	0 (0%)	2 (7%)	11 (41%)	13 (48%)
Totaal	6 (22%)	0 (0%)	3 (11%)	18 (67%)	27 (100%)

Diagnose naar regio

Tabel 3.8 toont de diagnosen van de in 2013 bij de screening verwezen kinderen naar provincie of grote stad.

Tabel 3.8: Diagnose naar regio van de woonplaats van de bij AGS verwezen kinderen geboren in 2013

Regio/stad	AGS	Geen AGS	(Nog) geen conclusie mogelijk	Onbekend	Totaal
Groningen	0	0	0	1	1
Friesland	0	5	0	0	5
Drenthe	0	1	0	0	1
Overijssel	1	4	0	0	5
Flevoland	0	1	0	0	1
Gelderland	1	4	0	0	5
Twente	0	0	0	0	0
Utrecht	0	1	0	0	1
Noord-Holland (excl. A'dam)	0	3	0	0	3
Amsterdam	1	0	0	0	1
Zuid-Holland (excl. R'dam)	3	3	0	3	9
Rotterdam	2	2	0	0	4
Zeeland	0	0	0	0	0
Noord-Brabant	1	2	0	0	3
Limburg	1	1	0	0	2
Totaal	10	27	0	4	41

3.5 Validiteit

In het geval van de AGS-screening zal onder een positieve testuitslag worden verstaan: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is. Doel van de screening is het opsporen van alle patiënten met de klassieke zout-verliezende vorm. Het aantal terecht-positieven is daarom 8.

In 2014 is een kinderen met AGS geboren dat niet bij de screening is gevonden. Het betreft nummer 10 in tabel 3.10. Dit kind heeft een (genetisch bevestigde) klassieke zout-verliezende vorm en is buiten de hiepriek om gevonden. De vroege behandeling heeft waarschijnlijk geleid tot een negatieve hiepriekuitslag. De screeningsuitslag wordt daarom niet beschouwd als fout-negatief.

In 2013 is de positief voorspellende waarde 20% (8/41) (tabel 3.9). In 2012 was dit 32%, in 2011 16%, in 2010 18% en in 2009 29%.

In 2013 is de sensitiviteit (voorlopig) 100% (8/8) en de specificiteit 99,981% (171.521/171.554).

Tabel 3.9: Diagnose naar verwijsindicatie bij de screening op AGS in 2013

Verwijzing geïndiceerd	AGS (klassieke zout-verliezer)		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	8	33	41
Nee	0	171.521	171.521
Totaal	8	171.554	171.562

Tabel 3.10: Niet door de screening opgespoorde patiënten met AGS bij TNO en/of het NSCK gemeld sinds de landelijke start van de screening in 2002

Nr.	geb. jaar	gevonden in:	m/v	17OHP screening nmol/l	17OHP diagn. Ond. 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	2010	m	82	859	niet klassieke vorm	negatief
005*	2011	2011	m	547	?	klassieke vorm zoutverliezer	afwijkend
006	2003	2011	?	?	?	niet-klassieke vorm	?
007	2005	2011	m	88	491	klassieke niet-zoutverliezer	negatief
008	2009	2013	m	43	43	niet klassieke vorm	negatief
009	2012	2012	m	52	134	klassieke niet-zoutverliezer	negatief
010 [§]	2014	2014	v	?	?	klassieke vorm zoutverliezer	negatief

* Tijd tussen hielprik en aankomst lab 6 dagen. Kind was al bij kinderarts voordat de hielprik uitslag bekend was.

Omdat de screeningsuitslag afwijkend was betreft het geen fout-negatieve uitslag

[§] Al gediagnosticeerd voor de hielprik. Het betreft een genetisch bevestigde klassieke zout-verliezende vorm. De vroege behandeling heeft waarschijnlijk geleid tot een negatieve hielprikuitslag, daarom wordt dit niet als een fout-negatieve screeningsuitslag beschouwd

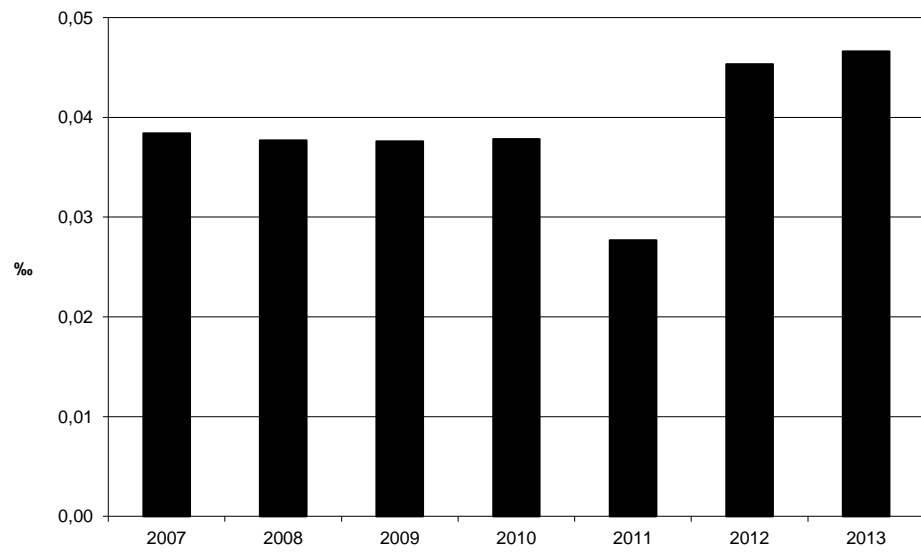
3.6 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie

In deze paragraaf wordt een samenvatting gegeven van de indicatoren die voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op AGS vastgesteld zijn (tabel 3.11). Bij de indicator "leeftijd 1ste diagnostiek" is in 2013 de streefwaarde niet gehaald.

Tabel 3.11: Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse evaluatie van de screening op AGS in 2013 en tussen haakjes in 2012.

Processtap	Streef- en signaalwaarden	2013 (2012)
Diagnostiek		
Leeftijd 1 ^{ste} diagnostiek (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) AGS het 1 ^{ste} diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd, exclusief niet-klassieke vorm van AGS)	<15 dagen → ≥ 90%	80%* (100%)
Overig		
Detectiecijfer (% kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose AGS (excl. niet-klassieke vorm van AGS))	Vergelijking in de tijd	0,05‰ (0,05‰) (Zie figuur 3.1)
Gemiste patiënten (aantal klassieke zout-verliezers die niet via de screening zijn opgespoord, waarbij er ergens iets is mis gegaan in het proces en wat niet toe te schrijven is aan de test	0	0 (0)
Fout-negatieven (aantal klassieke zout-verliezers die niet via de screening zijn opgespoord maar wel hebben deelgenomen aan de screening. Dit gaat specifiek over die kinderen die niet door de screeningstest zijn opgespoord. Gemiste patiënten om andere redenen (bijvoorbeeld administratief) vallen onder de indicator gemiste patiënten	0	0 (0)
Sensitiviteit (alleen klassieke vorm van AGS) (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) x 100%	100%	100% (100%)
Specificiteit (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)	> 99,98%	99,981% (99,99%)
Positief voorspellende waarde (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-positieven) (x100%)	> 15%	20% (32%)

* streefcijfer niet gehaald (de streefwaarden in 2013 zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als in de voorliggende jaren)



Figuur 3.1: Detectiecijfer AGS (alleen klassieke zoutverliezende vorm) van 2007 t/m 2013

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

De screening op CH is in 1981 landelijk ingevoerd. Een beschrijving van de aandoening wordt gegeven op de website van het RIVM (zie: <http://www.rivm.nl/hielprik/aandoeningen>). Dit hoofdstuk is als volgt ingedeeld. Eerst wordt ingegaan op de analysemethoden, afkappunten en screeningsuitslagen (4.1). Paragraaf 4.2 geeft een beschrijving van de kinderen die in 2013 naar de kinderarts zijn verwezen. Vervolgens wordt ingegaan op de tijdsduren (4.3), de gestelde diagnoses (4.4), de validiteit (4.5) en indicatoren (4.6). In de bijlage van dit rapport worden de resultaten vermeld van het *derde* meetpunt bij kinderen geboren in 2008. 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 Analysemethoden, afkappunten en screeningsuitslagen

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

Analysemethode 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 analyses. 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 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 t/m 4.1d).

Per 1-7-2012 is de 'TBG-regel' ingevoerd: kinderen met een afwijkende T4SD-waarde (≤ -3.0) worden niet meer verwezen indien het TBG ≤ 40 nmol/l bloed is (zie tabel 4.1c en 4.1d).

Tabel 4.1a: Interpretatie bij *eerste* hielprik van de CH-uitslag (geen prematuren) tot 1-7-2012

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

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

Tabel 4.1b: Interpretatie bij *tweede* hielprik van de CH-uitslag (geen prematuren) tot 1-7-2012

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

* zie tabel 4.1a

Tabel 4.1c: Interpretatie bij *eerste* hielprik van de CH-uitslag (geen prematuren) vanaf 1-7-2012

T4 (SD) en TBG en T4/TBG-ratio (SD/ μ mol l bloed)*	TSH (mE/l bloed)		
	'afwijkend' (≥ 22)	'dubieus' (8 t/m 21)	'negatief' (≤ 7)
'afwijkend' ($T4 \leq -3,0$ èn $TBG > 40$ nmol/l bloed)	afwijkend	afwijkend	afwijkend
'dubieus' ($T4 -2,9$ t/m $-1,6$ èn $T4/TBG$ -ratio ≤ 17)	afwijkend	dubieus	dubieus
'negatief' ($T4 \leq -3,0$ èn $TBG \leq 40$ nmol/l) of ($T4 -2,9$ t/m $-1,6$ èn $T4/TBG$ -ratio > 17) of ($T4 > -1,6$)	afwijkend	dubieus	negatief

* zie tabel 4.1a

Tabel 4.1d: Interpretatie bij *tweede* hielprik van de CH-uitslag (geen prematuren) vanaf 1-7-2012

T4 (SD) en TBG en T4/TBG-ratio (SD/ μ mol l bloed)*	TSH (mE/l bloed)		
	'afwijkend' (≥ 22)	'dubieus' (8 t/m 21)	'negatief' (≤ 7)
'afwijkend' ($T4 \leq -3,0$ èn $TBG > 40$ nmol/l bloed)	afwijkend	afwijkend	afwijkend
'dubieus' ($T4 -2,9$ t/m $-1,6$ èn $T4/TBG$ -ratio ≤ 17)	afwijkend	afwijkend	afwijkend
'negatief' ($T4 \leq -3,0$ èn $TBG \leq 40$ nmol/l) of ($T4 -2,9$ t/m $-1,6$ èn $T4/TBG$ -ratio > 17) of ($T4 > -1,6$)	afwijkend	afwijkend	negatief

* 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 4.1e en f). In alle gevallen wordt bij prematuren en laat gescreende kinderen ook een T4 bepaald. De waarde van T4 speelt echter geen rol bij de verwijzing.

Tabel 4.1e: Interpretatie bij *eerste* hielprik 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
≥ 22	afwijkend
8 t/m 21	dubieus
≤ 7	negatief

Tabel 4.1f : Interpretatie bij *tweede* hielprik 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
≥ 22	afwijkend
8 t/m 21	afwijkend
≤ 7	negatief

Screeningsuitslagen

Tabel 4.2 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik. De categorie "missing" bestaat uit 68 (0,04%) kinderen waarbij de screeningsuitslagen ontbreken en waarvan de reden van het ontbreken van deze uitslagen ook niet is geregistreerd in Praeventis. In de voorgaande jaren was dit promillage aanzienlijk hoger. Deze afname komt door een betere registratie bij de DVP's.

De categorie "onbekend" betreft 65 (0,04%) 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. Voor meer informatie over de screeningsuitslagen verwijzen we naar het TNO-rapport "Neonatale hielprikscreening – monitor 2013".

Tabel 4.2: Uitslagen en verwijzingen bij de CH-screening naar geboortjaar in 2006 tot en met 2013

Conclusie	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	
	%	%	%	%	%	%	%	%	n
Na 1e hielprik:									
- Negatief	98,27	98,92	98,52	98,56	98,65	98,91	98,90	99,00	169.840
- Dubieus	0,26	0,19	0,38	0,51	0,52	0,47	0,53	0,55	950
- Afwijkend	0,10	0,07	0,10	0,08	0,10	0,09	0,09	0,06	110
- Onvold. vulling [^]	0,41	0,24	0,26	0,28	0,39	0,36	0,29	0,29	497
- Te vroeg geprikt	0,30	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	20
- 'Missing' [#]	0,58	0,48	0,49	0,50	0,30	0,11	0,12	0,04	68
- Onbekend [@]		0,09	0,24	0,05	0,02	0,02	0,05	0,04	65
- Niet uitgevoerd [§]				0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	12
Afwijkend na 1 of meer hielprikken	0,16	0,12	0,17	0,17	0,19	0,18	0,20	0,19	332
Gescreend (N)	184.568	182.307	185.744	186.128	185.036	180.602	176.455	171.562	

[^] vanaf 2007 bevat deze categorie ook kinderen waarvan de uitslag niet-classificeerbaar is vanwege een bloedtransfusie. Dit wordt sinds 1-1-2007 aangegeven op het hielprikkaartje

[#] nieuwe categorie sinds 2006. Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen

[@] 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 de categorie 'niet uitgevoerd' apart weergegeven

4.2 Verwijzingen

In 2013 zijn 332 (0,19%) kinderen naar een kinderarts verwezen vanwege verdenking op CH (tabel 4.2).

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 is het aantal verwezen 'prematuuren' verder afgenomen. In 2013 was het aantal prematuren onder de verwezen kinderen 3,0%. Onder de verwezen kinderen is het percentage jongens hoog, net als in voorgaande jaren. De man/vrouw ratio was in 2013 1,6 (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 voorkomen.

Tabel 4.3: Geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur en mortaliteit in de groep kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH in percentages naar geboortjaar in 2000 t/m 2013

Kenmerk	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Geslacht														
Jongen	65	64	61	56	61	64	59	62	64	64	60	60	60	61
Meisje	35	36	39	44	39	36	41	38	36	36	40	40	40	39
Prematuur[^]														
Ja	4	5	5	4	3	3	5	4	4	2	1	3	2	3
Nee	96	95	95	96	97	97	95	96	96	98	99	97	98	97
Geboortegewicht														
≤ 2500 gram														
Ja	13	12	12	11	11	10	14	13	16	10	12	11	16	17
Nee	87	88	88	89	89	90	86	87	84	90	88	89	84	83
Zwangerschapsduur														
≤ 36 weken														
Ja	13	10	15	16	16	15	14	14	10	10	9	9	9	13
Nee	87	90	85	84	84	85	86	86	90	90	91	91	91	87
Overleden														
Ja	4,9	4,6	5,9	3,5	3,3	5,9	4,2	7,1	7,3	3,8	4,2	5,3	3,8	4,1
Nee/Onbekend	95,1	95,4	94,1	96,5	96,7	94,1	95,8	92,9	92,6	96,2	95,8	94,7	96,2	95,9

[^]geboortegewicht ≤ 2500 gram én zwangerschapsduur ≤ 36 weken

4.3 Tijdsduren

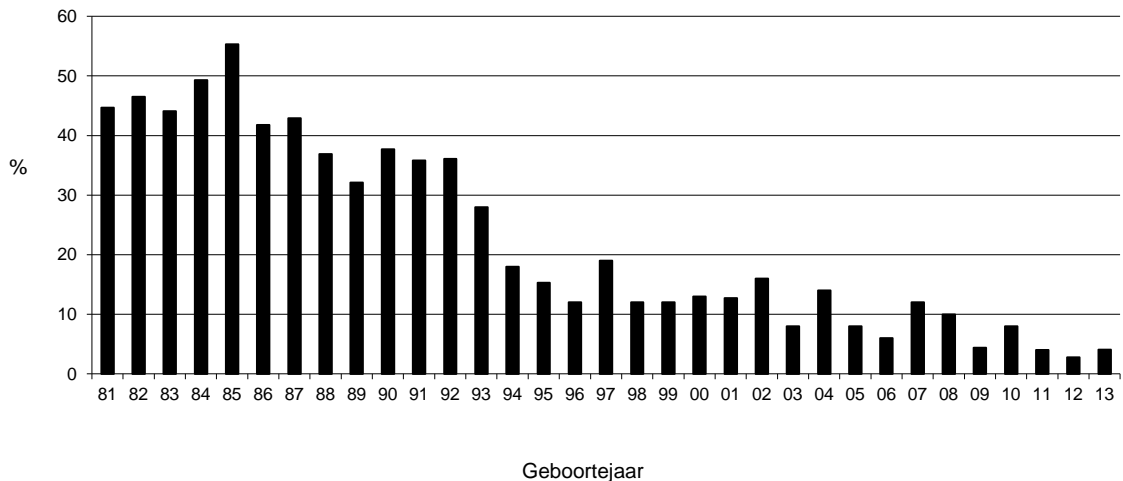
In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

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

De gegevens over de verschillende trajecten van dit jaar zullen vergeleken worden met die van voorgaande jaren. Verder wordt nagegaan of er verschillen zijn tussen de regio's. Omdat we met name geïnteresseerd zijn hoe de trajecten zijn voor kinderen die ten tijde van de hielprik thuis zijn, hebben we bij alle analyses kinderen met een laag geboortegewicht (≤ 2500 gram) buiten beschouwing gelaten. Door wijzigingen in de verwijscriteria is het percentage kinderen met een laag geboortegewicht onder de verwezen kinderen de laatste jaren aanzienlijk lager dan in de eerste jaren (en dan met name 1981 en 1982) van de screening het geval was. Het excluseren van deze groep heeft verder als voordeel dat de populaties van de verschillende jaren beter vergelijkbaar zijn. Verder beperken we ons tot de groep kinderen die uiteindelijk verwezen is.

Interval tussen de eerste en tweede hielprik

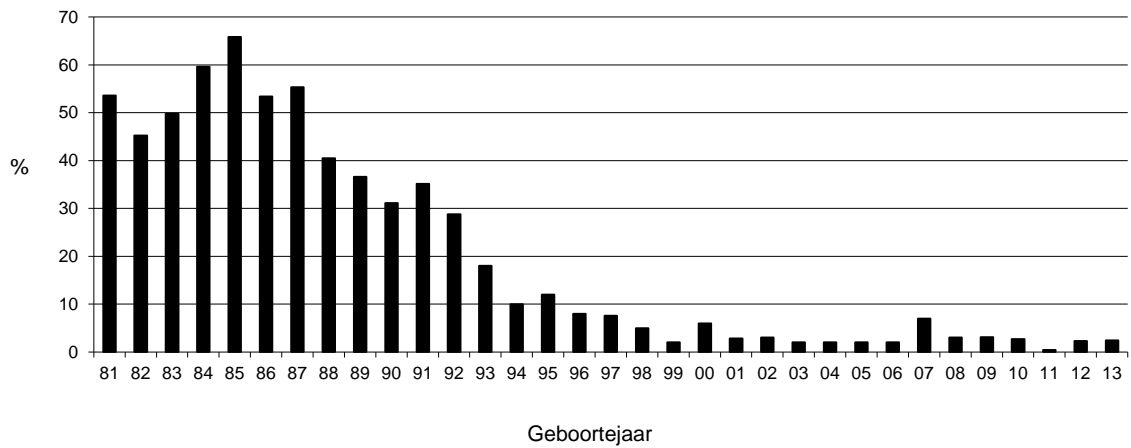
Pas sinds enkele jaren ontvangt TNO de screeningsgegevens van alle kinderen die een tweede hielprik hebben gekregen. Daarvoor waren deze gegevens alleen bekend van de verwezen kinderen. Vanwege de vergelijkbaarheid tussen de jaren is bij deze analyse uitgegaan van de groep die uiteindelijk verwezen is. Van 172 kinderen met een geboortegewicht hoger dan 2500 gram zijn de data van de eerste en tweede hielprik bekend. Van deze 172 kinderen was bij 7 (4,1%) dit interval langer dan 10 dagen (figuur 4.1). In de beginjaren was dit percentage aanzienlijk hoger.



Figuur 4.1: Percentage interval tussen de eerste en tweede hielprik groter dan 10 dagen bij kinderen die verwezen zijn bij de screening op CH met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar (1981-2013)

Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

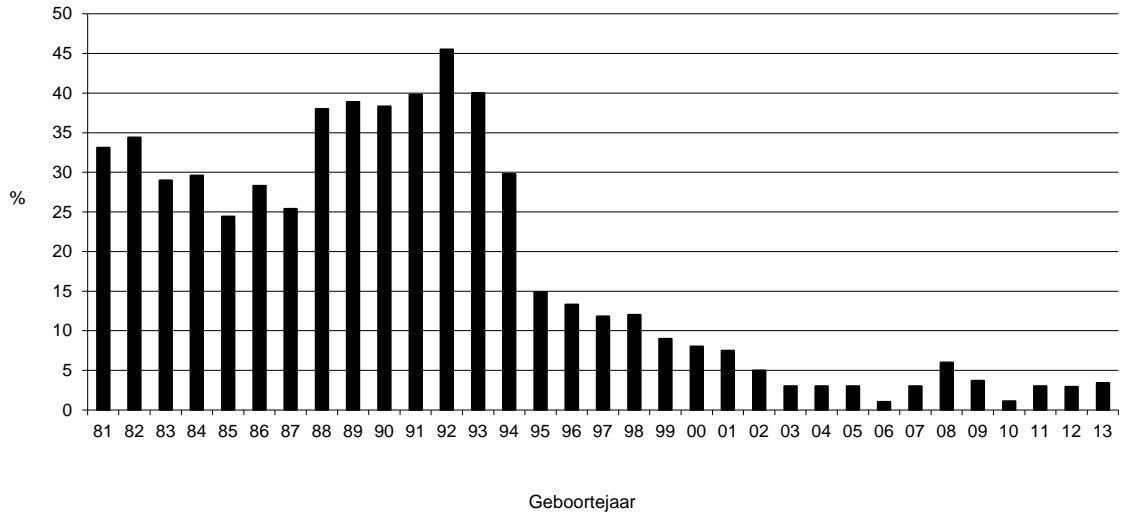
Indien een kind verwezen moet worden naar een kinderarts meldt de DVP-vestiging dit aan de huisarts. Bij het berekenen van de tijd tussen hielprik en melding aan de huisarts is bij kinderen die na de tweede hielprik zijn verwezen, uitgegaan van de datum van de tweede hielprik. Van 245 kinderen is de datum van hielprik en datum van verwijzing bekend en is het geboortegewicht hoger dan 2500 gram. Van deze 245 kinderen duurde dit traject in 6 (2,4%) gevallen langer dan 7 dagen (figuur 4.2).



Figuur 4.2: Percentage interval tussen de heelprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen die verwezen zijn bij de screening op CH met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar (1981-2013)

Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek

Van 237 kinderen met een geboortegewicht hoger dan 2500 gram is zowel de datum van het onderzoek als van de verwijzing bekend. In 2013 heeft dit interval bij 8 kinderen (3,4%) langer dan drie dagen geduurd (tabel 4.4 en figuur 4.3).



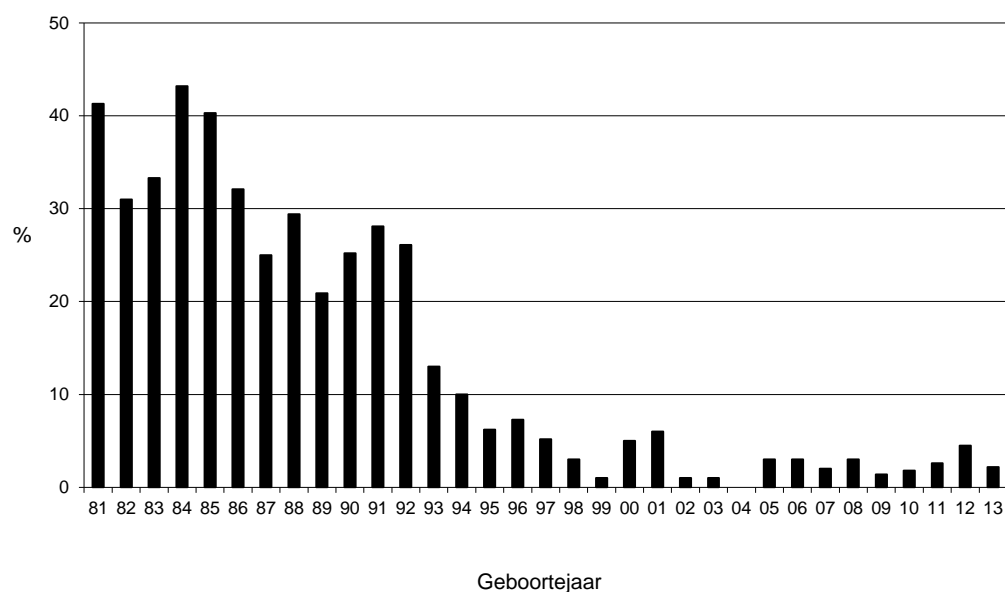
Figuur 4.3: Percentage interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek groter dan 3 dagen bij kinderen die verwezen zijn bij de screening op CH met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar (1981-2013)

Tabel 4.4: Interval tussen de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek bij kinderen geboren in 2013 die verwezen zijn bij de screening op CH met een geboortegewicht groter dan 2500 gram.

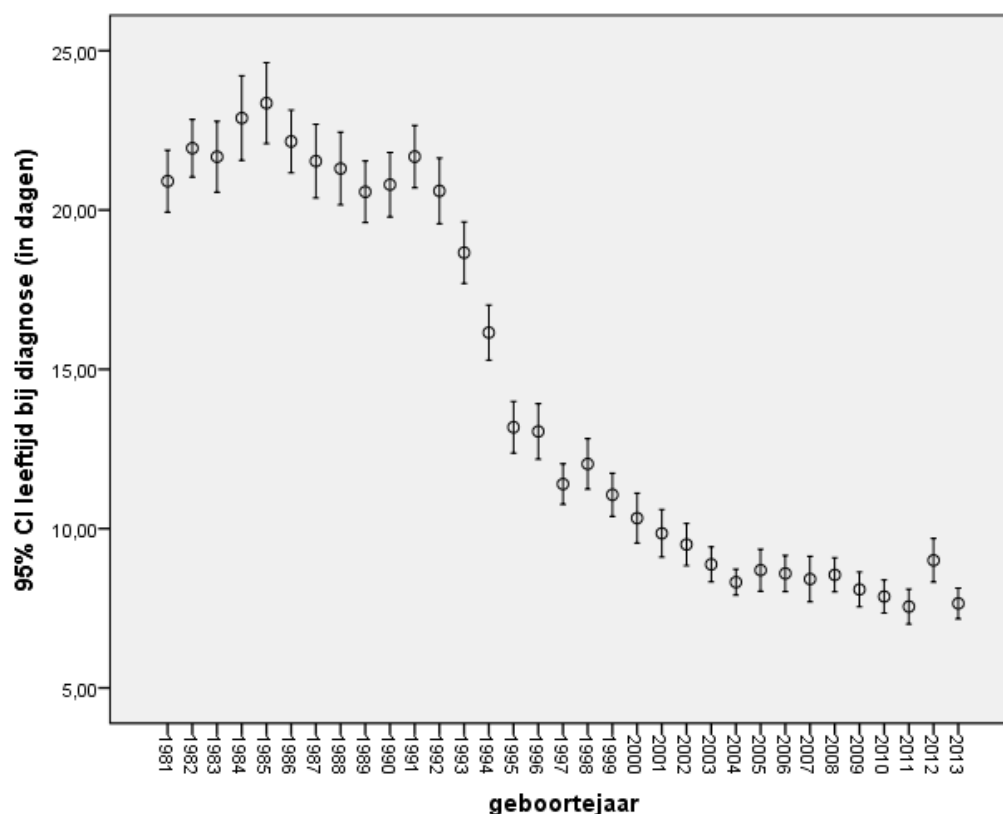
Interval (dagen)	n	%
≤ 1	217	91,6
2	5	2,1
3	7	3,0
4	0	0,0
> 4	8	3,4
Totaal	237	100

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Uitgaande van alle kinderen die direct na de eerste hielprik zijn verwezen is bij 2,2% diagnostisch onderzoek verricht op de leeftijd van drie weken of ouder (figuur 4.4). Van de kinderen die na een 2^{de} hielprik zijn verwezen is 14,3% 3 weken of ouder ten tijde van het diagnostisch onderzoek. De gemiddelde leeftijd bij diagnostisch onderzoek bij kinderen die direct na de eerste hielprik zijn verwezen naar de kinderarts is de afgelopen jaren aanzienlijk lager dan in de eerste jaren van het screeningsprogramma (figuur 4.5).



Figuur 4.4: Percentage kinderen met een leeftijd bij diagnostisch onderzoek van drie weken of ouder en een geboortegewicht groter dan 2500 gram die direct na de eerste hielprik zijn verwezen bij de screening op CH naar geboortjaar (1981-2013)



Figuur 4.5: Gemiddelde leeftijd in dagen (en 95% betrouwbaarheidsinterval) bij diagnostisch onderzoek bij kinderen die direct na de eerste hielprik zijn verwezen bij de screening op CH in 1981 t/m 2013

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling bij CH-patiënten

Uitgaande van alle patiënten heeft 88% het eerste diagnostisch onderzoek voor de leeftijd van 15 dagen gekregen (tabel 4.6a). Uitgaande van de patiënten met een *ernstige vorm van CH* (gedefinieerd als een vrij T4 kleiner dan 5 pmol/l serum of een totaal T4 kleiner dan 43 nmol/l serum), was dit 92% (tabel 4.6b). De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CH is in 2013 7 dagen (figuur 4.6).

Tabel 4.6a: Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van CH-patiënten geboren in 2013

Leeftijd (in dagen)	Eerste diagnostisch onderzoek		Behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0-14	60	88	54	86
15-21	6	97	5	94
>21	2	100	4	100
Totaal	68 *		63 **	

* van 4 kinderen ontbreekt dit gegeven

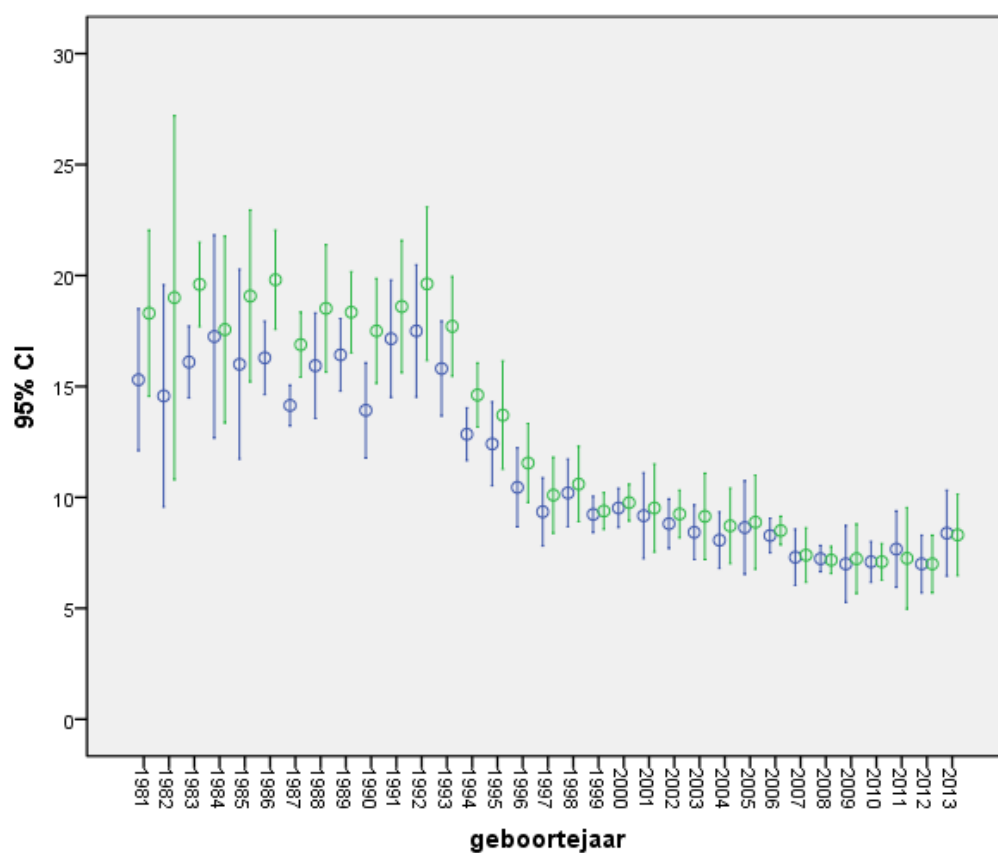
** van 9 kinderen ontbreekt dit gegeven.

Tabel 4.6b: Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van CH-patiënten met ernstige CH geboren in 2013

Leeftijd (in dagen)	Eerste diagnostisch onderzoek		Behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0-14	12	92	15 [^]	100
>14	1 [^]	100	0	100
Totaal	13 ^{**}		15	

** van 2 kinderen ontbreekt dit gegeven

[^] bij 1 patiënt is geregistreerd dat de datum van behandeling (14 dagen) 1 dag voor de datum van eerste diagnostiek zou liggen (15 dagen)



Figuur 4.6: Gemiddelde leeftijd (in dagen) en 95% betrouwbaarheidsinterval bij eerste diagnostiek (blauw) en behandeling (groen) bij patiënten met ernstige CH naar geboortjaar (1981 t/m 2013)

4.4 Diagnose en behandeling

In het TNO-databestand zijn de gegevens van 332 naar een kinderarts verwezen kinderen geregistreerd (tabel 4.5). Van 319 (96%) kinderen is een diagnostische conclusie bekend. Hiervan is bij 72 (23%) kinderen permanente CH vastgesteld, waarvan 59 met CH-T (voorheen aangeduid met primaire CH), 8 met CH-C (voorheen aangeduid met secundaire/tertiaire CH) en bij 5 is de indeling in CH-T of CH-C niet bekend.

Tabel 4.5: Diagnosen gesteld bij de kinderen die bij de screening op CH verwezen zijn naar een kinderarts, geboren in 2013

Diagnose	n	n
PERMANENTE CH	72	
CH-T (primaire CH)		59
CH-C (secundaire/tertiaire CH)		8
CH-T of CH-C		5
PASSAGERE CH	7	
GEEN CH	231	
(NOG) GEEN CONCLUSIE MOGELIJK	9 [#]	
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK BEKEND	13 [*]	
Totaal	332	

[#] waarvan 1 overleden

^{*} waarvan 8 overleden

Subclassificatie

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

CH-T

CH-T wordt veroorzaakt door een stoornis in de aanleg van de schildklier of een stoornis in de synthese van schildklierhormoon. Van de patiënten met een stoornis in de aanleg is bij 9 kinderen sprake van agenesie, bij 9 van ectopie en bij 7 van dysgenese (tabel 4.7).

Bij 14 patiënten is een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon (dys-hormonogenese) gevonden. Alle 14 kinderen hebben een organificatie-defect. Het stellen van de oorzakelijke diagnose is bij dys-hormonogenese van belang om de ouders een gefundeerd erfelijkheidsadvies te kunnen geven. De meeste vormen van dys-hormonogenese 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 2013 zijn 8 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 2013

Subclassificatie	N	n
CH-T	59	
Aanlegstoornis		
agenesie		9
ectopie		9
dysgenesie		7
Dyshormonogenese		
organificatie-defect		14
Tg-synthese-defect		0
deiodase-defect		0
CH en Down-syndroom		0
Anders		0
Geen subclassificatie		19
Missing		1
CH-C	8	
CH-T of CH-C	5	
Totaal	72	

Diagnose naar regio

In tabel 4.8 worden de diagnoses weergegeven naar provincie/stad.

Tabel 4.8: Diagnosen naar regio van de woonplaats van de kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH geboren in 2013

Regio/stad	Permanente CH	Passagère CH	Geen CH	(nog) Geen conclusie mogelijk	Onbekend	Totaal
Groningen	2	1	19	0	0	22
Friesland	2	0	12	0	0	14
Drenthe	0	1	5	0	0	6
Overijssel	2	0	18	0	0	20
Flevoland	3	0	0	0	0	3
Gelderland	9	1	19	0	1	30
Utrecht	7	0	21	2	1	31
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	13	0	18	0	1	32
Amsterdam	0	0	1	0	0	1
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	15	0	46	3	1	65
Rotterdam	0	0	4	0	0	4
Zeeland	0	0	14	1	0	15
Noord-Brabant	13	2	27	1	1	44
Limburg	5	1	20	1	1	28
Onbekend	1	1	7	1	7	17
Totaal	72	7	231	9	13	332

4.5 Validiteit

Via het NSCK zijn twee kinderen, geboren in 2013, met primaire CH gemeld als gemist bij de screening op CH (tabel 4.9 en 4.10). De sensitiviteit van de screening is 97% (72/74) in 2013.

Indien we de 22 kinderen waarvan de diagnose niet bekend is buiten beschouwing laten is de specificiteit 99,85% (171.206/171.466) en de positief voorspellende waarde 22% (72/332). Ter vergelijking, vanaf 1988 tot en met 2012 varieerde de positief voorspellende waarde van 6% (in 1988 en 1991) tot 30% (2001). Het detectiecijfer is 0,042% (72/171.540).

Tabel 4.9: Diagnose naar verwijzindicatie bij kinderen die direct verwezen zijn vanwege verdenking op CH geboren in 2013

Verwijzing geïndiceerd	CH		
	Ja	Nee	Totaal
Ja	72	260	332
Nee	2	171.206	171.208
Totaal	74	171.466	171.540 [^]

[^]excl 22 kinderen waarvan de diagnose niet bekend is

Tabel 4.10: Bij TNO aangemelde kinderen via het NSCK die mogelijk niet door de screening zijn opgespoord

TNO nr.	geb. jaar	gevonden in:	m/v	Geb. gewicht gram	Zw. duur weken	eerste hielprik			Scr. uitslag	Diagnose
						T4	T4/TBG	TSH		
						SD	ratio	nmol/l bloed		
10360	2010	2011	v	2775	37	-0,30	?	?	negatie f	CH-C
10361	2010	2011	m	3170	41	-0.90	?	<1	negatie f	CH-C
11162	2011	2011	m	1346	35	-1,40	?	2	negatie f	CH
11323	2011	2012	v	3360	36	-2,50	14,2	1	negatie f	Geen CH
11326 [^]	2011	2012	?	?	?	?	?	?	?	Geen CH
11327	2011	2012	?	?	?	?	?	?	?	CH-T
13315*	2013	2013	m	895	25,6	-3.6	8,7	2	negatie f	CH-T
13316*	2013	2013	v	600	28,2	-1,7	16,9	8	dubieu s	CH-T

[^] abusievelijk gemeld via het NSCK

* abusievelijk in eerste instantie gemeld als gemiste AGS; uitslagen 2^e hielprik: T4 -2,4, T4/TBG 16,5, TSH 7.

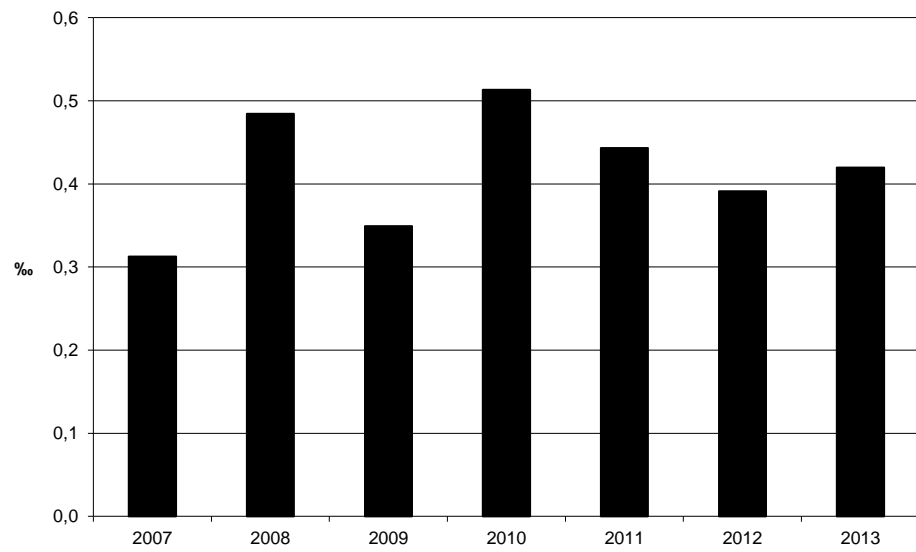
4.6 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie

In deze paragraaf wordt een samenvatting van de indicatoren gegeven die voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op CH vastgesteld zijn (tabel 4.11). Bij twee indicatoren is het streefcijfer niet gehaald. Het betreft de indicator 'fout-negatieven' en de daarmee samenhangende indicator 'sensitiviteit'.

Tabel 4.11: Samenvatting van de indicatoren voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op CH in 2013 en tussen haakjes in 2012

Processtap	Streef- en signaalwaarden	2013 (2012)
Diagnostiek		
Leeftijd 1 ^{ste} diagnostiek (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) CH waarbij het 1 ^{ste} diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd)	<15 dagen → ≥ 90% (voor ernstige vormen, d.w.z. vrij T4<5 pmol/l bloed)	92% (100%)
Overig		
Detectiecijfer (% of ‰ kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose CH)	Vergelijking in de tijd	0,42‰ (0,39‰) (zie figuur 4.7)
Gemiste patiënten (aantal CH patiënten die niet via de screening zijn opgespoord, waarbij er ergens iets is mis gegaan in het proces en wat niet toe te schrijven is aan de test)	0	0 (0)
Fout-negatieven (aantal klassieke CH-patiënten die niet via de screening zijn opgespoord maar wel hebben deelgenomen aan de screening. Dit gaat specifiek over die kinderen die niet door de screeningstest zijn opgespoord. Gemiste patiënten om andere redenen (bijvoorbeeld administratief) vallen onder de indicator gemiste patiënten)	0	2* (0)
Sensitiviteit (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) x 100%	100%	97*% (100%)
Specificiteit (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)	> 99,84%	99,85 (99,8%)
Positief voorspellende waarde (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-positieven) (x100%)	> 15%	22% (20%)

* streefcijfer niet gehaald (de streefwaarden in 2013 zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als in de voorliggende jaren)



Figuur 4.7: Detectiecijfer CH van 2007 t/m 2013.

Literatuur

Boelen A, van Veen M, Verkerk PH, Diependaal G, Loeber G, Elvers B, Endert E. Measuring free thyroxine levels in neonatal heel-prick samples. Clin Chim Acta 2013; 23: 51-5.

5 Screening op metabole aandoeningen

De screening op PKU vindt plaats sinds 1974, terwijl de screeningen op de andere metabole ziekten (MZ) in 2007 landelijk zijn ingevoerd. In dit hoofdstuk beschrijven we de screening op metabole aandoeningen voor kinderen geboren in 2013. In tabel 5.1 zijn de metabole aandoeningen waarop in Nederland wordt gescreend weergegeven. Het programma neonatale hielprikscreening beoogt ernstige aandoeningen bij de pasgeborene op te sporen om zo aanzienlijke, onherstelbare gezondheidsschade bij het kind te voorkomen. Meer informatie over onderstaande aandoeningen vindt u op de website van het RIVM

(<http://www.rivm.nl/hielprik/aandoeningen/>). De diagnostische gegevens zijn verkregen via de Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (www.ddrmd.nl), waarvoor dank.

Tabel 5.1: Metabole aandoeningen in het programma

Aandoening	Mnemonic
3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie	3-MCC [^]
Biotinidase deficiëntie	BIO
Galactosemie	GAL
Glutaar acidurie type I	GA-I
HMG-CoAlyase deficiëntie	HMG [^]
Homocystinurie*	HCY
Isovaleriaan acidurie	IVA
Maple syrup urine disease	MSUD
Medium-chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie	MCAD
Multipele CoA carboxylase deficiëntie	MCD [^]
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

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

[^] drie aandoeningen worden in de rapportage samengenomen onder de mnemonic 3-MHM, Deze aandoeningen hebben dezelfde merker.

Carnitine transporter (OCTN2) deficiëntie behoort *niet* tot de aandoeningen waarvan de Gezondheidsraad heeft vastgesteld dat ze in aanmerking komen voor screening en valt daarom niet onder het screeningsprogramma (Gezondheidsraad 2005). Toch wordt in elk monster dat wordt afgenomen in het kader van de neonatale hielprikscreening carnitine (C0) bepaald. Ook hiervoor is een afkappunt vastgesteld en worden er kinderen verwezen als het C0-gehalte na een tweede hielprik nog steeds onder het afkappunt blijft. De ratio hierachter is dat een laag C0 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-CoAlyase deficiëntie + Multipele CoA Carboxylase

deficiëntie). Laag carnitine kan daarnaast 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 methode, afkapgrenzen en screeningsuitslagen van de screening in 2013 (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. Paragraaf 5.5 geeft een overzicht van de door de PNHS vastgestelde indicatoren voor jaarlijks evaluatie van de screening op metabole aandoeningen.

5.1 Methode, afkapgrenzen en screeningsuitslagen

Na een beschrijving van de afkapgrenzen worden de uitslagen van de (eerste) hielprik gepresenteerd. Voor alle aandoeningen geldt dat er sinds 1-1-2013 uitsluitend afwijkende en negatieve ("normale") uitslagen mogelijk zijn. Bij PKU waren tot 1-1-2013 drie categorieën uitslagen mogelijk: afwijkend, dubieus en negatief. De classificatie 'dubieus' is vanaf 1-1-2013 vervallen.

Methode en afkapgrenzen

PKU

Vóór 1 januari 1995 werd de phenylalanineconcentratie 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 phenylalanine door het enzym phenylalanine 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 (tyr) bepaald. Per 1-10-2008 zijn de afkapgrenzen voor phenylalanine aangepast in verband met de overgang op de nieuwe MSMS-kit NeoBase.

Tot 1-1-2013 waren bij PKU 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 tot 1-1-2013. Indien bij PKU de eerste hielprik dubieus is wordt een tweede hielprik afgenomen. Is deze wederom dubieus of afwijkend dan is verwijzing alsnog geïndiceerd.

Tabel 5.1c geeft de afkapgrenzen bij de screening op PKU vanaf 1-1-2013. De tabellen 5.1d en 5.1e geven de afkapgrenzen voor de overige metabole aandoeningen.

Tabel 5.1a: Afkapgrenzen bij de screening op PKU bij de *eerste* hielprik in tot 1-1-2013

Phenylalanineconcentratie ($\mu\text{mol/l}$ bloed)	Uitslag	Actie
$\geq 400^*$	afwijkend	verwijzen
$\geq 200^\wedge$ en $< 400^*$	dubieus	tweede hielprik
$< 200^\wedge$	negatief	geen
Phenylalanine/tyrosine afkopratio ≥ 3	wordt niet meegenomen voor verwijzing	

* voor 1-10-08 was deze afkoprans 480 $\mu\text{mol/l}$ bloed

\wedge voor 1-10-08 was deze afkoprans 240 $\mu\text{mol/l}$ bloed

Tabel 5.1b: Afkapgrenzen bij de screening op PKU bij de *tweede* hielprik tot 1-1-2013

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

Vanaf 1-1-2013 zijn de beslissingscriteria voor PKU gewijzigd. De classificatie 'dubieus' is vervallen (afkoprans ≥ 200 $\mu\text{mol/l}$ bloed en de phenylalanine/tyrosine-ratio is als primaire merker toegevoegd (afkoprans $\geq 1,0$) Voor afwijkend moet aan beide voorwaarden worden voldaan.

Tabel 5.1c: Afkapgrenzen bij de screening op PKU vanaf 1-1-2013

Phenylalanineconcentratie ($\mu\text{mol/l}$ bloed) en Phenylalanine/tyrosine-ratio	Uitslag	Actie
phenylalanineconcentratie ($\mu\text{mol/l}$ bloed) ≥ 200 én phenylalanine/tyrosine-ratio $\geq 1,0$	afwijkend	verwijzen
In alle andere gevallen	negatief	geen

Overige metabole aandoeningen

Tabel 5.1d: Afkappgrenzen bij de screening op biotinidase-deficiëntie, galactosemie en aandoeningen waarvoor de screening is gebaseerd op de bepaling van *aminozuren*

Mnemonic	Aandoening	Merker	Afkappgrens	Interpretatie [^]
BIO	Biotinidase deficiëntie	BIOT	≤ 30% (tot 1-7-2012) ≤ 20% (vanaf 1-7-2012)	Afwijkend
GAL*	Galactosemie	GALT	BIOT wordt uitgedrukt als % en niet als concentratie	
			≤ 20% tov run (tot 1-7-12)	Afwijkend
		TGAL	≤ 15% tov run (vanaf 1-7-12 tot 1-7-2014)	Afwijkend
			≤ 2,7 U/dl bloed (vanaf 1-7-14)	Afwijkend
			≥ 700 µmol/l bloed (tot 1-7-14)	<i>Afwijkend</i>
≥ 900 µmol/l bloed (vanaf 1-7-14)	<i>Afwijkend</i>			
GALT werd tot 1-7-2014 uitgedrukt als % en daarna als U/dl bloed				<i>alleen verwijzing als beide merkers afwijkend zijn</i> NB: bij onvoldoende materiaal voor TGAL verwijzen o.b.v. enkel de afwijkende GALT
TYR-I	Tyrosinemie type I	sa	≥ 1,5 µmol/l bloed (tot 1-7-2009)	Afwijkend
			≥ 1,2 µmol/l bloed (vanaf 1-7-2009)	Afwijkend
			tot 1-3-2007 was de merker tyr De screening op tyrosinemie type I is van 1-2-07 tot 1-10-08 opgeschort i.v.m. de lage validiteit van de merker tyr Vanaf 1-10-2008 is de screening hervat met als merker succinylaceton (sa)	
MSUD	Maple syrup urine disease	leu	≥ 400 µmol/l bloed	Afwijkend
		val	≥ 400 µmol/l bloed	Afwijkend
				<i>alleen verwijzing als beide merkers afwijkend zijn</i>
HCY	Homocystinurie	met	≥ 80 µmol/l bloed screening is opgeschort met ingang van 1-10-2010	Afwijkend

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

[^] Is de uitslag afwijkend dan wordt een kind direct verwezen naar een kinderarts

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

Mnemonic	Aandoening	Merker	Afkapgrens ($\mu\text{mol/l}$ bloed) of ratio	Interpretatie^^
OCTN2-def [#]	Carnitine transporter deficiëntie	C0	≤ 4 (tot 1-7-09) ≤ 5 (vanaf 1-7-09)	Dubieus (tweede) hielprik*
MCAD	Medium-chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie	C8	$\geq 0,5$	Afwijkend
VLCAD	Very long chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie	C8/C10 (sec ^)	$\geq 5,0$	n.v.t.
		C14:1	$\geq 0,80$ (tot 1-10-10) $\geq 0,60$ (vanaf 1-10-10)	Afwijkend Afwijkend
		C14:1/C2	$\geq 0,023$ (vanaf 1-7-13)	Afwijkend <i>alleen verwijzing als één van beide merkers afwijkend is</i>
		C14:1/C16 (sec ^)	$\geq 0,25$	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 acidurie	C5	$\geq 1,0$	Afwijkend
		C5/C2 (sec ^)	$\geq 0,06$	n.v.t.
GA-I	Glutaar acidurie type I	C5DC	$\geq 0,1$ (tot 1-1-12) $\geq 0,7$ (vanaf 1-1-12 i.v.m. de overgang op een andere interne standaard)	Afwijkend
3-MHM	3-Methylcrotonyl-CoA-carboxylase def. + HMG-CoAlyase def. + Multipele CoA carboxylase def.	C5OH	$\geq 1,0$	Afwijkend

[#] OCTN2-deficiëntie (voorheen aangeduid met C0-def) behoort niet tot het screeningsprogramma

^{^^} Is de uitslag afwijkend dan wordt een kind direct verwezen naar een kinderarts

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

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

Screeningsuitslagen

Tabel 5.3 geeft een overzicht van de uitslagen van de eerste hielprik voor de metabole aandoeningen. Het aantal afwijkende uitslagen varieert tussen 1 (TYR-I) en 51 (GAL). Het percentage onvoldoende vullingen varieert tussen 0,11% (MSUD, PKU, TYR-I en OCTN2-def) en 0,29% (BIO). Voor alle aandoeningen werd er 20 keer te vroeg geprikt, behalve voor MSUD (7 keer). Deze discrepantie is gemeld aan het RIVM en wordt uitgezocht. Het percentage 'missing' en 'onbekend' was voor alle aandoeningen 0,04%. Het percentage niet uitgevoerde hielprikken

varieerde per aandoening tussen 0,008% en 0,011%. Per 1-1-2013 zijn de verwijscriteria bij de screening op PKU aangepast (tabel 5.1c). Het aantal verwijzingen in 2013 (0,009%) komt overeen met de periode 2005-2012 toen het varieerde van 0,007%-0,013%). Voor meer informatie over de screeningsuitslagen verwijzen we naar het TNO-rapport "Neonatale hieprikscreening – monitor 2013".

Tabel 5.3: Uitslagen na eerste hiepriek voor metabole aandoeningen (voor PKU zie tabel 5.2) in 2013

Aandoening (mnemonic)	Geschr. N	Negatief		Afwijkend*		Onvold. vulling		Te vroeg geprikt		Missing [^]		Onbekend [§]		Niet uitgevoerd	
		n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
3-MHM [#]	171.562	171.110	99,74	5	0,003	275	0,16	20	0,01	68	0,04	66	0,04	18	0,010
BIO	171.562	170.894	99,61	11	0,006	491	0,29	20	0,01	68	0,04	65	0,04	13	0,008
GAL	171.562	170.944	99,64	51 ^{^^}	0,030	401	0,23	20	0,01	68	0,04	64	0,04	14	0,008
GA-I	171.562	171.111	99,74	3	0,002	277	0,16	20	0,01	68	0,04	65	0,04	18	0,010
HCY ^{**}															
IVA	171.562	171.114	99,74	2	0,001	276	0,16	20	0,01	68	0,04	64	0,04	18	0,010
MSUD	171.562	171.208	99,79	8	0,005	189	0,11	7 %	0,00	68	0,04	64	0,04	18	0,010
MCAD	171.562	171.094	99,73	22	0,013	276	0,16	20	0,01	68	0,04	64	0,04	18	0,010
PKU	171.562	171.188	99,78	15	0,009	189	0,11	20	0,01	68	0,04	64	0,04	18	0,010
TFP/LCHAD	171.562	171.113	99,74	2	0,001	276	0,16	20	0,01	68	0,04	64	0,04	19	0,011
TYR-I	171.562	171.202	99,79	1	0,001	189	0,11	20	0,01	68	0,04	64	0,04	18	0,010
VLCAD ^{&}	171.562	171.138	99,75	16	0,009	238	0,14	20	0,01	69	0,04	63	0,04	18	0,010
OCTN2-def [@]	171.562	171.115	99,74	87 [*]	0,051 [*]	189	0,11	20	0,01	68	0,04	64	0,04	19	0,011

* voor OCTN2-def (voorheen aangeduid met C0-def) is het aantal en het percentage *dubieuze* uitslagen weergegeven. Van de 87 zijn 14 kinderen verwezen, allen bij de 2^e hiepriek (2 keer dubieus)

[^] deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen. Er wordt actie ondernomen door de DVP 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.

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

[&] per 1-7-2013 is de afkappgrens voor VLCAD gewijzigd; classificatie afwijkend indien C14:1≥0.60 μmol/l bloed of ratio C14:1/C2≥0.023. Secundaire merker C14:1/C16 vervalt

^{**} screening is opgeschort met ingang van 1-10-2010

[%] betreft geen typefout, deze discrepantie is gemeld aan het RIVM en wordt uitgezocht

[@] OCTN2-deficiëntie behoort *niet* tot het screeningsprogramma

^{^^} oorspronkelijk 55, maar van 4 is een hertest gedaan door ander lab (RIVM had niet meer juiste testkit en heeft vermoedelijk omgerekend naar GALT 15%). Hertest was negatief. Verder was er 1 kind verwezen na *herhaalde* 1^e hiepriek

5.2 Verwijzingen

In 2013 waren er 151 verwijzingen in verband met een afwijkende screeningsuitslag voor een metabole ziekte. Vier kinderen waren in eerste instantie afwijkend getest op galactosemie (GAL). Bij deze kinderen werd een hertest gedaan door ander lab en het percentage GALT in de hertest was zodanig dat de uitslag negatief was, dus er was geen verwijzing nodig. Sommige kinderen hadden meer dan één afwijkende uitslag en wel 1 kind met een afwijkende PKU en MSUD uitslag en 1 kind met een

afwijkende MCAD, VLCAD en LCHAD uitslag. In totaal ging het om 148 kinderen met één of meer afwijkende uitslagen.

5.3 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

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

Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

Van alle verwijzingen is bekend hoe lang dit interval heeft geduurd. Bij alle verwijzingen vond melding aan de huisarts binnen 1 week (d.w.z. voor dag 8) plaats. In 2012 duurde dit interval bij 3% van de verwijzingen langer dan één week, in 2011 bij 6% in 2010 bij 3%, in 2009 bij 4%, in 2008 bij 5% en in 2007 bij 8%.

Leeftijd bij melding aan de huisarts

De leeftijd bij telefonische melding aan de huisarts door de medisch adviseur is bekend van alle verwijzingen. Van deze verwijzingen zijn 94 (62%) gemeld voor dag 8, 56 (37%) van dag 8 tot dag 15 en 1 (1%) op dag 15 of later. In 2012 werd 55% gemeld voor dag 8, 45% van dag 8 tot dag 15 en 1% op dag 15 of later.

Interval tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek

Van 80 verwijzingen is bekend hoe lang het interval tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek heeft geduurd. Bij 69 (86%) verwijzingen duurde dit interval 1 dag of korter, bij 5 (6%) 2 dagen en bij 6 (8%) langer dan 2 dagen.

Leeftijd bij 1e diagnostisch onderzoek

Van 80 verwijzingen is de leeftijd bij diagnostisch onderzoek bekend. Diagnostisch onderzoek heeft bij 84% plaats gevonden voordat het kind 10 dagen oud is.

5.4 Diagnose

In 2013 zijn 148 kinderen verwezen. Bij 47 kinderen is een metabole aandoening vastgesteld waarop gescreend wordt. Van 9 kinderen is de diagnose nog niet bekend. Eén kind met een afwijkende PKU-screeningsuitslag is naar Gent verwezen. De DVP heeft hierover ook een fax ontvangen vanuit Gent. De diagnose van dit kind is (nog) niet bekend.

Van de 148 verwezen kinderen zijn 14 kinderen verwezen met een (2x) dubieuze carnitine-uitslag (C0). 13 van deze kinderen hadden voor zover bekend geen OCTN2-deficiëntie (tabel 5.5), van 1 kind was de uitslag nog onbekend.

Tabel 5.5: Diagnosen vastgesteld bij de kinderen die in 2013 bij de screening op metabole ziekten zijn verwezen[§]

Diagnose	n
Wel metabole aandoening waarop gescreend wordt	47
Geen metabole aandoening waarop gescreend wordt	92
w.v. verwezen ivm 2x dubieuze carnitine-uitslag	14 [#]
(Nog) geen conclusie	0
Diagnostisch onderzoek nog niet bekend	9
Totaal	148

[§] gebaseerd op de Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (www.ddrmd.nl)

[#] van deze kinderen hadden 13 kinderen geen OCTN2-deficiëntie en van 1 was de uitslag nog onbekend

Tabel 5.6 toont de diagnose van de in 2013 bij de screening verwezen kinderen naar regio.

Tabel 5.6: Diagnose naar regio van de woonplaats van de kinderen verwezen bij de screening op metabole ziekten in 2013

Regio/stad	Metabole ziekte	Geen metabole ziekte	(Nog) geen conclusie mogelijk	Missing	Totaal
Groningen	1	2	0	0	3
Friesland	2	2	0	0	4
Drenthe	2	0	0	0	2
Overijssel	3	6	0	0	9
Flevoland	1	1	0	0	2
Gelderland	4	13	0	0	17
Utrecht	5	12	0	0	17
Noord-Holland (excl. A'dam)	6	9	0	0	15
Amsterdam	2	5	0	0	7
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	7	18	0	5	30
Rotterdam	1	2	0	1	4
Zeeland	0	4	0	1	5
Noord-Brabant	6	13	0	2	21
Limburg	7	5	0	0	12
Onbekend	0	0	0	0	0
Totaal	47	92	0	9	148

5.5 Validiteit

Het screeningsprogramma op metabole aandoeningen bestaat nu uit 13 afzonderlijke screenings (de screening op HCY is opgeschort). Voor ieder van deze screenings is het van belang de testkarakteristieken sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde na te gaan (zie tabel 5.7). Beschouwt men de 13 metabole aandoeningen gemakshalve als een screening op één aandoening ("metabole ziekte") dan is de sensitiviteit 98%, de specificiteit 99,95% en de positief voorspellende waarde 34%. Bij het berekenen van de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde hebben we de kinderen bij wie de diagnose nog niet

bekend is buiten beschouwing gelaten. De positief voorspellende waarde was in 2012 31%, in 2011 29%, in 2010 25%, in 2009 36%, in 2008 38% en in 2007 15%.

Tabel 5.7 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. Voor de meeste aandoeningen, met uitzondering van galactosemie (GAL), geldt dat de testkarakteristieken er gunstig uitzien. Bij de screening op GAL is de positief voorspellende waarde laag. Per 1-7-2014 zijn de afkappunten bij de screening op GAL gewijzigd.

Gemiste patiënten via het NSCK

Via het NSCK zijn de afgelopen jaren drie patiënten gemeld die gemist zijn bij de screening:

- In 2011 is een patiënt met HCY, geboren in het voorjaar van 2009, gemeld (zie de rapportage over 2010).
- In 2012 een patiënt met HCY gemeld geboren in 2008 (al gemeld in de rapportage over 2011). Deze patiënt is verwezen in verband met verdenking psychomotore retardatie. Uitslag van de screening: met is 21 $\mu\text{mol/l}$ bloed). Het betreft dus een patiënt met een fout-negatieve uitslag.
- In 2013 is een gemiste patiënt met VLCAD, geboren in 2013 gemeld. Het betreft een jongen met een familie die bekend is met VLCAD. Het kind heeft twee afwijkende mutaties, echter de metabolieten zijn niet afwijkend.

Tabel 5.7: Terecht-positieven (TP), fout-positieven (FP), fout-negatieven (FN), terecht-negatieven (TN), sensitiviteit (sens), specificiteit (spec) en positief voorspellende waarde (PVW) van de screeningstesten die voor de verschillende metabole aandoeningen wordt gebruikt in 2013

Aandoening	Verwachte aantal patiënten volgens de Gezondheidsraad (2005)	verwachte aantal patiënten volgens de DDRMD [§]	TP n	FP n	FN n	TN N	sens %	spec %	PVW %
3-MHM [#]	?	2 per jaar	2	3	0	171.557	100	99,998	40
BIO	2 per jaar	1-2 per jaar	5	6	0	171.551	100	99,997	45
GAL	6 per jaar	4-8 per jaar	2	47	0	171.513	100	99,973	4
GA-I	1 per jaar	1 per 2 jaar	1	2	0	171.559	100	99,999	33
HCY*	1-2 per jaar	1-2 per jaar
IVA	3 per jaar	1 per 3 jaar	1	1	0	171.560	100	99,999	50
MSUD	1 per jaar	1 per 2 jaar ^{^^}	0	6	0	171.556	-**	99,997	0
MCAD	15-17 per jaar	7-9 per jaar	21	1	0	171.540	100	99,999	95
PKU	11 per jaar	10-14 per jaar	11	2	0	171.549	100	99,999	85
TFP/LCHAD	?	1 per 2 jaar	0	2	0	171.560	-**	99,999	0
TYR-I	2 per jaar	1 per 2 jaar	1	0	0	171.561	100	100,000	100
VLCAD	?	1 per 2 jaar	3	12	1	171.547	75	99,993	20
Totaal			47	82 ^{&}	1	171.433	97,917	99,952	36

[§] Dutch Diagnosis Registry Metabolic Diseases

[#] 3-MHM is een verzamelnaam voor 3-methylcrotonyl-CoA Carboxylase (3-MCC) deficiëntie, HMG-CoA lyase deficiëntie en multipele CoA carboxylase deficiëntie. Deze drie aandoeningen hebben dezelfde merker

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

^{^^}aangepast t.o.v. vorige rapportages waarin vermeld werd dat er 1-2 patiënten per jaar verwacht werden

** onbepaald (i.v.m. delen door 0)

[&] exclusief 13 kinderen die verwezen zijn op grond van een laag C0

Vanaf 2012 is het aantal opgespoorde patiënten bij de screening op biotinidase deficiëntie (BIO) beduidend lager dan in de voorgaande jaren (tabel 5.8 en figuur 5.2). Omstreeks 2012 is door de kinderartsen vastgesteld dat kinderen met een enzymactiviteit >20% geen behandeling nodig hebben. Deze kinderen worden nu niet meer als patiënt gediagnosticeerd. Oftewel een belangrijk deel van de voor 2012 opgespoorde patiënten heeft een zodanig mild beeld dat behandeling, achteraf gezien, niet nodig was. Oftewel het aantal opgespoorde patiënten met BIO is vanaf 2012 lager dan in voorgaande jaren door aanscherping van de diagnosecriteria. Verder kon hierdoor ook het afkapcriterium bij de screening op BIO aangepast worden. Vanaf 1-7-2012 wordt een strenger criterium gehanteerd, waardoor ook het aantal verwijzingen is afgenomen.

Tabel 5.8: Terecht-positieven (TP) en positief voorspellende waarde (PVW) van de screeningstesten die voor de verschillende metabole aandoeningen wordt gebruikt van 2008* tot en met 2013

Aandoening	2008		2009		2010		2011		2012		2013	
	TP	PVW	TP	PVW	TP	PVW	TP	PVW	TP	PVW	TP	PVW
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
3-MHM	3	75	5	50	4	36	1	11	4	33	2	40
BIO	34	40	33	56	13	32	25	43	6	32	5	45
GAL	7	15	0	0	6	8	2	3	6	12	2	4
GA-I	1	5	1	8	1	5	3	20	0	0	1	33
HCY**	0	0	2	22	1	11
IVA	2	100	3	60	2	50	1	50	2	50	1	50
MSUD	0	0	0	0	1	5	0	0	0	0	0	0
MCAD	22	92	19	70	18	78	24	96	19	83	21	95
PKU	24	96	21	95	12	67	9	69	12	75	11	85
TFP/LCHAD	0	0	1	100	0	0	3	20	1	20	0	0
TYR-I	1	100	2	33	1	25	1	100	0	**	1	100
VLCAD	3	100	0	0	2	67	1	33	1	25	3	20
Totaal	97	39	87	41	61	26	71	29	51	31	47	36

* in 2007 toen de screeningen startten, werden geen gegevens van de kinderartsen ontvangen

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

5.6 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie

In deze paragraaf wordt een samenvatting gegeven van de indicatoren die voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op MZ vastgesteld zijn (tabel 5.9). Bij drie indicatoren is het streefcijfer niet gehaald: Leeftijd 1^o diagnostiek, aantal fout-negatieven met VLCAD (1) en daarmee samenhangend de sensitiviteit bij VLCAD.

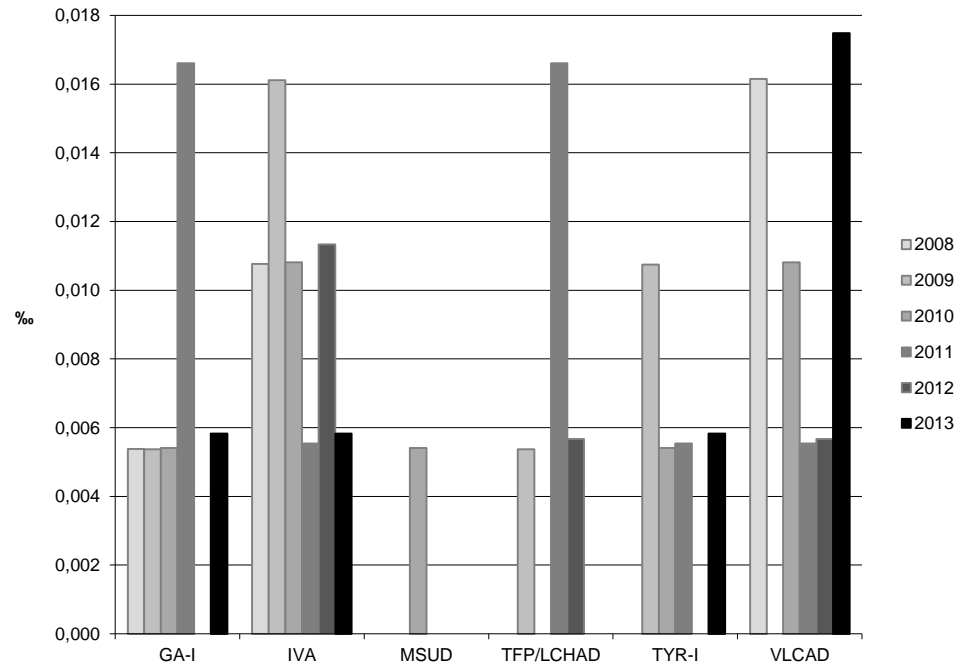
Tabel 5.9: Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse evaluatie van de screening op metabole aandoeningen in 2013 en tussen haakjes 2012

Processtap	Streef- en signaalwaarden	2013 (2012)
Diagnostiek		
Leeftijd 1 ^{ste} diagnostiek (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) een specifieke MZ het 1 ^{ste} diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd)	GA-I, IVA, MSUD, TYR-I, HCY, 3-MHM, PKU, MCAD, LCHAD, VLCAD, BIO, GAL, OCTN2 ^{&} : <10 dagen → ≥ 90%	77%* (geen gegevens)
Overig		
Detectiecijfer (% of ‰ kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose van een specifieke MZ)	Vergelijking in de tijd	3-MHM: 0,012 (0,023)‰ BIO: 0,029 (0,034)‰ GAL: 0,012 (0,034)‰ GA-I: 0,006 (0)‰ IVA: 0,006 (0,011)‰ MSUD: 0 (0)‰ MCAD: 0,122 (0,108)‰ PKU: 0,064 (0,068)‰ TFP/LCHAD: 0 (0,006)‰ TYR-I : 0,006 (0)‰ VLCAD: 0,017 (0,006)‰ (Zie figuren 5.1 en 5.2)
Gemiste patiënten (aantal patiënten met MZ die niet via de screening zijn opgespoord, waarbij er ergens iets is mis gegaan in het proces en wat niet toe te schrijven is aan de test)	Elk van de MZ: 0	Alle MZ 0 (0)
Fout-negatieven (aantal patiënten met MZ die niet via de screening zijn opgespoord maar wel hebben deelgenomen aan de screening. Dit gaat specifiek over die kinderen die niet door de screeningstest zijn opgespoord. Gemiste patiënten om andere redenen (bijvoorbeeld administratief) vallen onder de indicator gemiste patiënten)	Elk van de MZ: 0	Alle MZ, behalve VLCAD: 0 (0) VLCAD: 1* (0)
Sensitiviteit (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) (x100%)	Elk van de MZ: 100%	Alle MZ, behalve VLCAD: 100 (100)% VLCAD: 75* (100)%
Specificiteit (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)	GAL > 99,97% BIO > 99,97% Overige MZ > 99,99%	3-MHM: 99,998 (99,995)% BIO: 99,997 (99,993)% GAL: 99,973 (99,975)% GA-I: 99,999 (99,996)% IVA: 99,999 (99,999)% MSUD: 99,997 (99,997)% MCAD: 99,999 (99,998)% PKU: 99,999 (99,998)% TFP/LCHAD: 99,999 (99,998)% TYR-I : 100 (100)% VLCAD: 99,993 (99,998)%

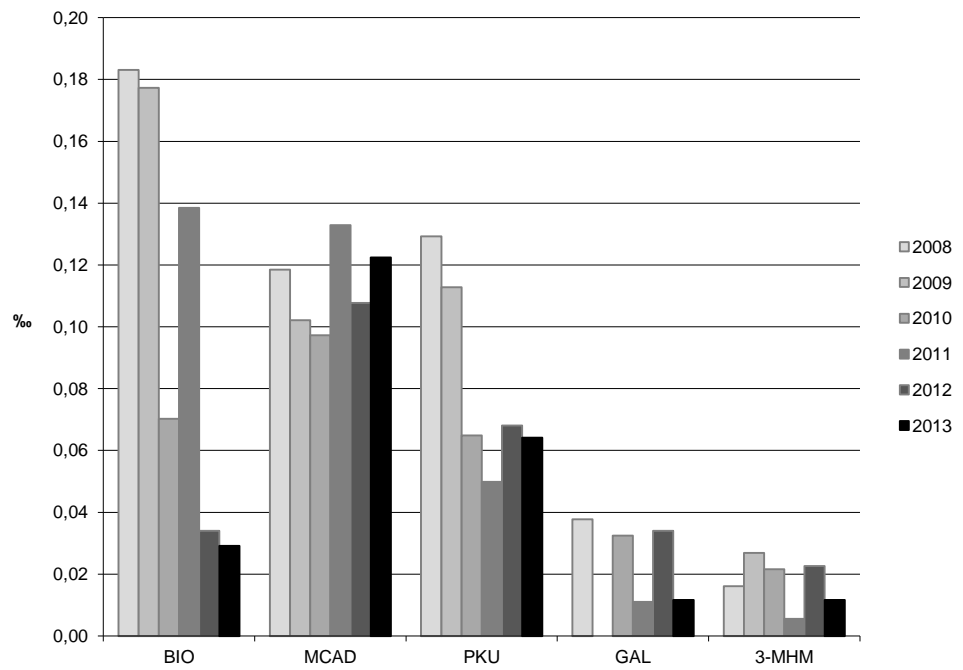
Processtap	Streef- en signaalwaarden	2013 (2012)
Positief voorspellende waarde (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-positieven) (x100%)	PKU > 60%; MCAD > 70% , overige MZ per aandoening geen signaalwaarde i.v.m. veelal kleine aantallen positieve uitslagen per jaar	PKU 85 (75)% MCAD 95 (83)%

* streefcijfer niet gehaald (de streefwaarden in 2013 zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als in de voorliggende jaren)

& voorheen aangeduid met C0-def



Figuur 5.1: Detectiecijfer GA-I, IVA, MSUD, TFP/LCHAD, TYR-I en VLCAD van 2008 t/m 2013 (in 2007 werden geen gegevens van de kinderartsen ontvangen)



Figuur 5.2 Detectiecijfer BIO, MCAD, PKU, GAL en 3MHM van 2008 t/m 2013 (in 2007 werden geen gegevens van kinderartsen ontvangen)

6 Screening op sikkelcelziekte

De screening op sikkelcelziekte (SCZ) is in 2007 landelijk ingevoerd. Dit hoofdstuk geeft een voorlopig overzicht van de screening op sikkelcelziekte (SCZ) bij kinderen geboren in 2013. De neonatale hielprikscreening is een doorlopend proces. Hier beschrijven we de stand van zaken op het moment van schrijven van het rapport. In paragraaf 6.1 van dit hoofdstuk beschrijven we de analysemethode en de screeningsuitslagen. In paragraaf 6.2 t/m 6.4 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 6.5 beschrijft de validiteit van de screeningsprocedure en in paragraaf 6.6 worden de indicatoren besproken. Op de website van het RIVM (<http://www.rivm.nl/hielprik/aandoeningen>) worden de in dit hoofdstuk genoemde aandoeningen nader beschreven.

6.1 Analysemethode, interpretatie van patronen en screeningsuitslagen

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 SCZ 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 α - of β -thalassemie en eventueel ook op β -thalassemie dragerschap (Mantikou 2009). Kinderen met een uitslag passend bij thalassemie dienen naar de mening van de Gezondheidsraad (2005) ook verwezen te worden ondanks het feit dat nog niet bewezen is dat vroegdiagnostiek gezondheidsschade kan voorkomen (zie voor verdere toelichting paragraaf 6.5).

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 β -thalassemie major 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 Hb β ⁺-thalassemia, 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 vóór 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. Per 1-1-2010 worden ook de patronen FEa, FACB, FADB, FAEB en FASB als afwijkend beschouwd en per 01-01-2012 wordt de kleine letter 'b' niet langer in het hemoglobinepatroon voor de screening op SCZ opgenomen.

Indien er een verminderde productie is van de α -ketens kunnen 4 gamma-ketens een tetrameer vormen (HbBart's). Dit is in het HPLC patroon te herkennen als een FAST piek. Bij de start van de screening is besloten 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 (HbH-ziekte) direct na de geboorte. Per 1-1-2010 is deze grens gewijzigd van 20% naar 22,5% en per 1-10-2011 van 22,5% naar 16% (in verband met wijziging van de gradiënt in de HPLC-methode).

Tabel 6.1 Interpretatie van patronen van de HPLC-test en actie bij screening op SCZ, waarbij ook andere vormen van hemoglobinoopathie gevisualiseerd worden

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 [^]	Afwijkend	Verwijzing + rapportage dragerschap [§]	α -thalassemie + drager HbC
FADB [^]	Afwijkend	Verwijzing + rapportage dragerschap [§]	α -thalassemie + drager HbD
FAEB [^]	Afwijkend	Verwijzing + rapportage dragerschap [§]	α -thalassemie + drager HbE
FASB [^]	Afwijkend	Verwijzing + rapportage dragerschap [§]	α -thalassemie + drager SCZ
FEa [^]	Afwijkend	Verwijzing	β -thalassemie major of β thalassemie minor
F	Afwijkend	Verwijzing	β -thalassemie major of delta β thalassemie (of HPFH)
FE	Afwijkend	Verwijzing	β -thalassemie major of β - thalassemie minor
FL ^{&}	Afwijkend	Verwijzing	β -thalassemie intermedia
FAB	Afwijkend	Verwijzing	α -thalassemie
FX	Afwijkend	Verwijzing	Hemoglobinoopathie nog nader te specificeren
FAS	Afwijkend	Rapportage dragerschap [§]	Dragerschap SCZ
AF	Negatief	Geen*	
FA en overige patronen	Negatief	Geen	

[^] sinds 1-1-2010, maar ook al eind 2009 gebruikt.

* 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'

[§] zie hieronder bij 'Rapportage HbS-dragerschap' voor meer informatie

[&] tot 1-3-2013 in het hemoglobinepatroon opgenomen

Screeningsuitslagen

Tabel 6.2a geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik. In 2013 zijn 77 (0,45%) kinderen met een vermoeden op een ernstige vorm van hemoglobinoopathie direct verwezen na de eerste hielprik. Dit wijkt niet af van voorgaande jaren. Van deze 77 zijn 40 (0,23%) verwezen in verband met een HPLC-patroon passend bij SCZ (tabel 6.2b). Met ingang van 1-1-2010 is de screening enigszins aangepast waardoor er minder kinderen met het patroon FAB worden verwezen. Het patroon FAB past bij kinderen die een vorm van α -thalassemie kunnen hebben (tabel 6.1). Deze wijziging heeft effect gehad (tabel 6.2b). Echter in 2012 en 2013 zijn weer meer kinderen met FAB verwezen. Mogelijk hangt dit samen met de wijziging van de gradiënt in de methode per 1-10-2011. Door deze wijziging moest het afkappunt aangepast worden. Het aantal kinderen

met een klinisch relevante α -thalassemie is veel lager dan het aantal kinderen dat verwezen wordt. Mogelijk is het nieuwe afkappunt van 16% voor de FAST-piek (zie boven) toch iets te laag gekozen. Gezien het relatief hoge aantal verwijzingen met de uitslag FAB verdient het aanbeveling om onderzoek te doen naar de juiste afkapgrens voor α -thalassemie.

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 β -thalassemie major te verkleinen. Als gevolg van deze wijziging is het aantal verwijzingen in verband met mogelijk β -thalassemie toegenomen (tabel 6.2b). De laatste jaren is het aantal verwijzingen weer laag. Dit verdient aandacht, omdat een te laag aantal verwijzingen kan leiden tot het missen van patiënten.

Voor meer informatie over de screeningsuitslagen verwijzen we naar het TNO-rapport "Neonatale hielprikscreening – monitor 2013".

Tabel 6.2a: Uitslagen en verwijzingen bij de screening op SCZ in de periode 2007 t/m 2013

Conclusie	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	n
	%o	%o	%o	%o	%o	%o	%o	
Negatief	986,97	985,90	982,95	983,86	985,73	986,73	987,92	169.490
Afwijkend	0,35	0,46	0,53	0,51	0,34	0,42	0,45	77
HbS dragerschap				4,67	4,63	4,75	4,87	836
Onvoldoende vulling [^]	4,68	4,52	5,17	7,69	7,88	6,14	5,79	994
Te vroeg geprikt ^{**}	0,07	0,13	0,22	0,15	0,17	0,20	0,12	20
"Missing" [#]	5,72	4,88	4,96	2,94	1,10	1,17	0,40	68
Onbekend ^{&}	2,21	4,11	1,76	0,10	0,07	0,52	0,37	64
Niet uitgevoerd [§]			0,10	0,09	0,09	0,07	0,08	14
Gescreend (N)	182.302	185.738	186.128	185.034	180.602	176.454	171.562	

[^] inclusief de kinderen waarvan de uitslag niet-classificeerbaar is vanwege een bloedtransfusie

^{**} 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 echter geen rol. De screening kan zelfs al uitgevoerd worden met behulp van navelstrengbloed

[#] nieuwe categorie sinds 2006. Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen

[&] onbekend: er is niet voldoende informatie beschikbaar voor het laboratorium om de 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 de categorie 'niet uitgevoerd' apart weergegeven

Tabel 6.2b: Verwijzingen bij de screening op SCZ en andere vormen van ernstige hemoglobinopathie in de periode 2007 t/m 2013

HPLC-patroon	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013	
	n	‰	n	‰	n	‰	n	‰	n	‰	n	‰	n	‰
SCZ (FS, FSC, FSD, FSE, FSO, FSL, FSa)	41	0,22	33	0,18	31	0,17	42	0,23	39	0,22	38	0,22	40	0,23
β-thalassemie major (F, FE, FL) (FEa, vanaf 1-1-2010)	0	0,00	2	0,01	8	0,04	7	0,04	6	0,03	3	0,02	1	0,01
Een vorm van α-thalassemie (FAB)	18	0,10	51	0,27	60	0,32	47	0,25	19	0,11	37	0,21	36	0,21
HbP (FX)	5	0,03	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Overig (FACB, FADB, FAEB, FASB, nieuw vanaf 1-1-2010)	0	0,00	0	0,00	1	0,01	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Gescreend (N)	182.302		185.738		186.128		185.034		180.602		176.454		171.562	

Rapportage HbS dragerschap

Er zijn 836 (4,87‰) kinderen gerapporteerd aan de huisarts, in verband met een vermoedelijk dragerschap van HbS (tabel 6.3). In 2012, 2011, 2010, 2009, 2008 en 2007 ging het om respectievelijk 4,75‰, 4,63‰, 4,68‰, 4,37‰, 4,57‰ en 4,42‰ van de kinderen. De vermoedelijke dragers van SCZ vanwege HbS bevinden zich vooral in Rotterdam (prevalentie 1,5%), Amsterdam (prevalentie 1,2%) en Flevoland (prevalentie 1,2%). De laagste prevalenties (0,2%) zijn gevonden in Friesland, Gelderland en Limburg (tabel 6.3).

Tabel 6.3: Prevalentie van vermoedelijk dragerschap van HbS naar provincie/stad bij kinderen geboren in 2013

Provincie/stad	Gescreend N	Vermoedelijk dragerschap			
		Geen drager		Drager	
		n	%	n	%
Groningen	5.283	5.257	99,5	26	0,5
Friesland	6.279	6.267	99,8	12	0,2
Drenthe	4.227	4.213	99,7	14	0,3
Overijssel	12.145	12.110	99,7	35	0,3
Flevoland	4.713	4.658	98,8	55	1,2
Gelderland	19.748	19.700	99,8	48	0,2
Utrecht	14.415	14.361	99,6	54	0,4
Noord-Holland (excl. A'dam)	18.518	18.434	99,5	84	0,5
Amsterdam	10.584	10.458	98,8	126	1,2
Zuid-Holland (excl. R'dam)	32.192	32.015	99,5	177	0,5
Rotterdam	7.301	7.193	98,5	108	1,5
Zeeland	3.482	3.470	99,7	12	0,3
Noord-Brabant	23.682	23.615	99,7	67	0,3
Limburg	8.993	8.975	99,8	18	0,2
Nederland	171.562	170.726	99,5	836	0,5

Over de snelheid en de uitkomsten van het deeltraject rondom vermoedelijk dragerschap van HbS, zoals het gesprek tussen huisarts en ouders en de mate waarin ouders zich laten testen zijn geen gegevens beschikbaar.

6.2 Verwijzingen

Van 76 van de 77 kinderen is bekend dat ze verwezen zijn naar een kinderarts. Er was één kind, met het patroon FAB, dat niet in Neorah is terechtgekomen. Op verzoek van de DVP heeft de huisarts verscheidene keren geprobeerd de ouders te bewegen nader onderzoek te laten verrichten. De ouders waren daartoe niet bereid. Zij zeiden de ziekte te kennen.

Volgens de richtlijnen moeten de kinderen verwezen worden naar een kinderarts-hematoloog in een academisch ziekenhuis en bijvoorbeeld niet naar een algemeen kinderarts. In 2013 werden alle kinderen, waarvan het ziekenhuis bekend was, verwezen naar een kinderarts-hematoloog in een academisch ziekenhuis. Van 1 kind was het ziekenhuis onbekend.

6.3 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 minder belang dan bij de andere aandoeningen waarop gescreend wordt.

Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

De verstreken tijd tussen de hielprik en het moment waarop de DVP-vestiging de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden is van 74 (97%) kinderen bekend. De tijdsduur van dit traject is bij 52 (70%) kinderen korter dan of gelijk aan 7 dagen. Bij de 30% overige kinderen varieerde dit traject van 8 tot en met 39 dagen.

Leeftijd bij melding aan de huisarts

De leeftijd van de kinderen bij de melding aan de huisarts is bekend van 74 (97%) van de 76 kinderen. Van deze kinderen zijn er 12 (16%) gemeld op of voor dag 7, 48 (65%) van dag 8 tot en met dag 14 en 14 (19%) op dag 15 of later.

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

Dit interval is bekend van 67 (88%) kinderen. In 2013 was dit interval bij 41 (61%) kinderen ook daadwerkelijk 4 weken of minder. Bij 26 (39%) kinderen duurde het langer dan 4 weken.

Leeftijd waarop het eerste consult bij de kinderarts-hematoloog plaatsvond

De leeftijd van het eerste consult is bekend van 68 (90%) kinderen. Afgesproken is dat het eerste consult in 90% van de gevallen verdacht van SCZ voor de leeftijd van

12 weken dient plaats te vinden. Bij 91% van de kinderen met een uitslag passend bij sikkelcelziekte vond het consult voor de 12^e levensweek plaats (tabel 6.4a). Tabel 6.4b geeft de leeftijd bij eerste consult van de overige kinderen (oftewel de kinderen met uitslagen passend bij thalassemie) die naar een kinderarts verwezen zijn.

Tabel 6.4a: Leeftijd bij eerste consult bij de kinderarts-hematoloog bij kinderen verwezen met een uitslag passend bij sikkelcelziekte, geboren in 2013

Leeftijd (weken)	n	%	cum %
≤ 4	10	30,3	30,3
5 tot 8	17	51,5	81,8
8 tot 12	3	9,1	90,9
12 tot 16	2	6,1	97,0
16 tot 20	0	0	97,0
21 t/m 24	0	0	97,0
> 24 weken	1	3,0	100
Totaal	33	100	

Tabel 6.4b: Leeftijd bij eerste consult bij de kinderarts-hematoloog bij kinderen verwezen met uitslagen passend bij thalassemie, geboren in 2013

Leeftijd (weken)	n	%	cum %
≤ 4	11	31,4	31,4
5 tot 8	14	40,0	71,4
8 tot 12	4	11,4	82,9
12 tot 16	4	11,4	94,3
16 tot 20	0	0	94,3
21 t/m 24	0	0	94,3
> 24 weken	2	5,7	100
Totaal	35	100	

6.4 Diagnose

Er zijn in 2013 40 kinderen verwezen naar een kinderarts met een patroon passend bij SCZ. Bij 35 is de diagnose SCZ bevestigd van 5 is de diagnose nog onbekend. Tabel 6.5 geeft het aantal patiënten met de (waarschijnlijkheids)diagnose SCZ naar regio voor kinderen geboren in 2013. De prevalentie is het hoogst in Amsterdam (0,11%).

Tabel 6.5: Kinderen geboren in 2013 met de (waarschijnlijkheids)diagnose sikkelcelziekte naar provincie/stad

Provincie/stad	Gescreend		(waarschijnlijkheids)diagnose		
	N	n	Geen SCZ/onbekend		SCZ
	N	n	%	n	%
Groningen	5.283	5.283	100,00	0	0,00
Friesland	6.279	6.278	99,98	1	0,02
Drenthe	4.227	4.227	100,00	0	0,00
Overijssel	12.145	12.144	99,99	1	0,01
Flevoland	4.713	4.711	99,96	2	0,04
Gelderland	19.748	19.746	99,99	2	0,01
Utrecht	14.415	14.415	100,00	0	0,00
Noord-Holland (excl. A'dam)	18.518	18.515	99,98	3	0,02
Amsterdam	10.584	10.572	99,89	12	0,11
Zuid-Holland (excl. R'dam)	32.192	32.186	99,98	6	0,02
Rotterdam	7.301	7.299	99,97	2	0,03
Zeeland	3.482	3.481	99,97	1	0,03
Noord-Brabant	23.682	23.679	99,99	3	0,01
Limburg	8.993	8.991	99,98	2	0,02
Nederland	171.562	171.527	99,98	35	0,02

Thalassemie

Bij de screening zijn in 2013 35 (0,20%) kinderen met het HPLC-patroon FAB (passend bij een vorm van α -thalassemie) verwezen naar de kinderarts (tabel 6.6). Hiervan zijn 2 kinderen gemeld met HbH-ziekte, 2 HbAdana en 2 met HbIcaria. Daarnaast is een kind verwezen met het patroon FE. Bij dit kind is een milde vorm van beta-thalassemie vastgesteld (HbEE).

Geen diagnose bekend

Bij 6 verwezen kinderen was op het moment van schrijven van dit rapport geen (waarschijnlijkheids)diagnose bekend. Bij screening waren de HPLC-patronen van deze kinderen als volgt: 1 FAB, 2 FCS en 3 FS.

6.5 Validiteit

Het doel van de screening is het opsporen van alle patiënten met SCZ. In de programmacommissie neonatale hielprikscreening (PNHS) die het CvB adviseert is afgesproken dat onder een positieve testuitslag worden verstaan: Alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is met een HPLC-patroon passend bij SCZ. De gebruikte screeningsmethode spoort echter ook andere vormen van hemoglobinopathieën (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 SCZ 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 SCZ." 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 (waarschijnlijkheids)diagnose. 35 van de 40 kinderen met een HPLC-patroon passend bij SCZ hadden tevens de (waarschijnlijkheids)diagnose SCZ, van de andere 5 is de diagnose onbekend.

Er werd één kind met SCZ geboren in 2013 gemeld als gemist bij de screening (tabel 6.7). Oorzaak van het missen betrof een combinatie van factoren. Praeventis noteerde een verkeerde waarde en de handmatige controle conform het kwaliteitssysteem werd niet volledig gevolgd. In Praeventis werd door een fout in het registratiesysteem een kleine a gewijzigd in een grote A. De uitslag werd FSA in plaats van FSa. De DVP beschouwde het kind daarom als drager, terwijl het een uitslag was die wees op SCZ. Het laboratorium heeft daarom geen fout gemaakt. De screeningsuitslag kan daarom niet als fout-negatief beschouwd worden. Wel is er mogelijk bij het overdragen van de uitslagen niet gehandeld volgens het Draaiboek. In versie 10.0 staat hierover: "Het laboratorium meldt dagelijks: • 'niet-negatieve' uitslagen (onvoldoende materiaal, dubieuze, afwijkende en dragerschap uitslagen) direct na het bekend worden telefonisch aan het RIVM-DVP doorgegeven. Daarna worden deze uitslagen nog gefaxt naar het RIVM-DVP". Oftewel strikt genomen had dit incident niet hoeven plaatsvinden. Het is wenselijk de procedures wat betreft het doorgeven van uitslagen van kinderen met een afwijkende uitslag nog eens na te lopen en zo nodig aan te scherpen. De fout in Praeventis is inmiddels hersteld.

De screening op SCZ heeft in 2013 een sensitiviteit van 100%, een specificiteit van 100% en een positief voorspellende waarde van 100% (bij deze berekening zijn kinderen waarvan de diagnose onbekend is geëxcludeerd).

Tabel 6.6: HPLC-patroon van verwezen kinderen naar (waarschijnlijkheids)diagnose in 2013

HPLC-patroon	Patroon passend bij:	(waarschijnlijkheids)diagnose					Totaal	
		SCZ	β -thal	α -thal	Overig HbP	Geen HbP		Onbekend
FS	SCZ	24 ¹	0	0	0	0	3	27
FSC	SCZ	9 ²	0	0	0	0	2	11
FSD	SCZ	1 ³	0	0	0	0	0	1
FSE	SCZ	0	0	0	0	0	0	0
FSO ^{&}	SCZ	0	0	0	0	0	0	0
FSL ^{&}	SCZ	0	0	0	0	0	0	0
FSa	SCZ	1 ⁴	0	0	0	0	0	1
FEa	β -thalassemie major of β -thalassemie minor	0	0	0	0	0	0	0
FACB	α -thalassemie + drager C	0	0	0	0	0	0	0
FADB	α -thalassemie + drager D	0	0	0	0	0	0	0
FAEB	α -thalassemie + drager E	0	0	0	0	0	0	0
FASB	α -thalassemie + drager SCZ	0	0	0	0	0	0	0
F	β -thalassemie major of β -thalassemie intermedia	0	0	0	0	0	0	0
FE	HbE/ E of HbE / β -thalassemie	0	1 ⁵	0	0	0	0	1
FL ^{&}	β -thalassemie major	0	0	0	0	0	0	0
FAB	α -thalassemie	0	0	34 ⁶	0	0	1	35
FX	Hemoglobinopathie nog nader te specificeren	0	0	0	0	0	0	0
Totaal		35	1	34	0	0	6	76

¹ 6 kinderen HbSS ,9 'sikkelcelziekte' , 1 HbS homozygoot of hemizyoot, 1 HbSS of HbS β -thalassemie, 3 homozygoot en 4 niet gespecificeerd

² 6 kinderen HbSC en 3 kinderen 'sikkelcelziekte'

³ HbSD

⁴ sikkelcelziekte + α -thalassemie

⁵ HbEE

⁶ 2 kinderen HbH (met de klinisch relevante vorm met drie deleties), 2 HbAdana, 2 HbIcaria homozygoot, 7 heterozygoot type1, 1 kind homozygoot type2 en 3 dragerschap

[&] tot 1-3-2013 in het hemoglobinepatroon opgenomen

Tabel 6.7: Bij TNO aangemelde kinderen als (mogelijk) niet door de screening opgespoorde patiënt sinds de start van de screening (1-1-2007)

Pat. Nr.	geboorte jaar	gevonden in:	HPLC-patroon	(Waarschijnlijkheids)diagnose	Foutnegatief
1	2007	2008	HbFS	SCZ	-
2	2007	2008	FCS	SCZ	-
3	2007	2008	?	$\beta 0/ \beta +$ -thal	-
4	2007	2008	HbSS	SCZ	+
5	2007	2008	?	Homozygote β -thal.	-
6	2010	2011	?	Heterozygote α -thal type 2	-
7	2010	2011	?	Heterozygote α -thal type 2	-
8	2003	2012	?	β -thal	-
9	2004	2012	?	β -thal	-
10	2012	2012	?	HbSc	-
11*	2013	2013	FSa	SCZ	-

* oorzaak missen was een fout in Praeventis. Daardoor werd de screeningsuitslag veranderd. Een kleine a werd grote A, dus FSA i.p.v. de correcte FSa uitslag. De DVP beschouwde het kind als drager, terwijl de oorspronkelijke en correcte uitslag wees op SCZ. Het kind is wel gemist, maar heeft geen fout-negatieve uitslag

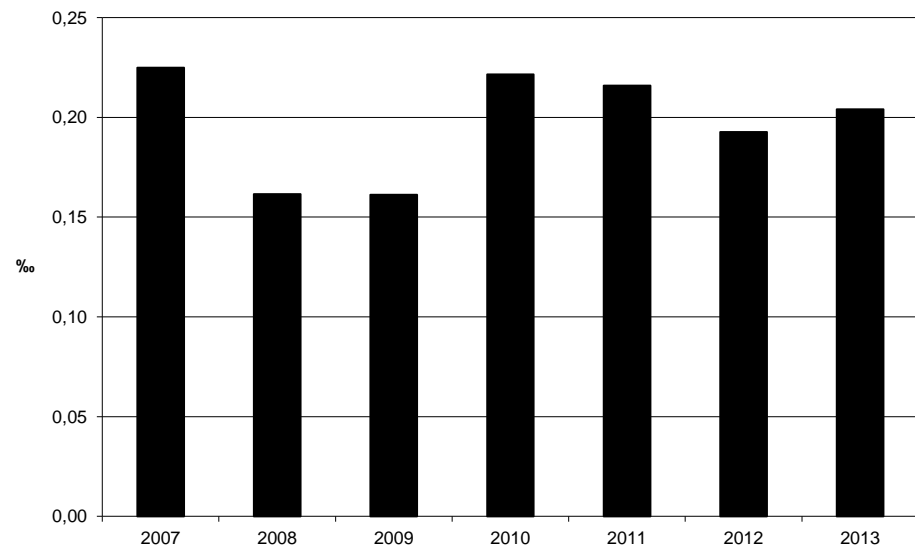
6.6 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie

In deze paragraaf wordt een samenvatting gegeven van de indicatoren die voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op SCZ vastgesteld zijn (tabel 6.8). Bij alle indicatoren is het streefcijfer gehaald, met uitzondering van de indicator "gemiste patiënten". Er is 1 kind met SCZ gemist als gevolg van een fout in Praeventis.

Tabel 6.8: Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse evaluatie van de screening op SCZ in 2013 en tussenhaakjes in 2012

Processtap	Streef- en signaalwaarden	2013 (2012)
Leeftijd bij diagnostiek		
Leeftijd 1 ^{ste} diagnostiek (excl. thalassemie) (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) SCZ het 1 ^{ste} diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd)	<12 weken → ≥ 90%	91% (91%)
Behandeling		
Behandeling in academisch ziekenhuis (excl. thalassemie) (% verwezen kinderen dat onder behandeling is genomen in een academisch ziekenhuis)	≥ 95%	100% (92%*)
Overig		
Detectiecijfer (excl. thalassemie) (% of ‰ kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose SCZ)	Vergelijking in de tijd	0,20‰ (0,19‰) (Zie figuur 6.1)
Gemiste patiënten (excl. thalassemie) (aantal patiënten die niet via de screening zijn opgespoord, waarbij er ergens iets is mis gegaan in het proces en wat niet toe te schrijven is aan de test)	0	1* (0)
Fout-negatieven (excl. thalassemie) (aantal patiënten die niet via de screening zijn opgespoord maar wel hebben deelgenomen aan de screening. Dit gaat specifiek over die kinderen die niet door de screeningstest zijn opgespoord. Gemiste patiënten om andere redenen (bijvoorbeeld administratief) vallen onder de indicator gemiste patiënten)	0	0 (0)
Sensitiviteit (excl. thalassemie) (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) x 100%	100%	100% (100%)
Specificiteit (excl. thalassemie) (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)	> 99,99%	100% (100%)
Positief voorspellende waarde (excl. thalassemie) (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-positieven) (x100%)	> 90%	100% (100%)

* streefcijfer niet gehaald (de streefwaarden in 2013 zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als in de voorliggende jaren)



Figuur 6.1: Detectiecijfer SCZ van 2007 t/m 2013.

7 Screening op cystische fibrose (CF)

De screening op CF ofwel taaislijmziekte is op 1 mei 2011 landelijk ingevoerd. CF is een van de meest voorkomende autosomaal recessief overervende aandoeningen in Nederland. De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het Cystic Fibrosis Conductance Transmembrane Regulator (CFTR) – gen. Deze mutaties leiden tot een afgenomen chloridetransport, waardoor de mucus in meerdere organen dikker en taaier is dan normaal. Dit dikke, taaie slijm leidt tot recidiverende en later chronische luchtweginfecties. Blokkade van de afvoerkanalen van de pancreas veroorzaakt malabsorptie en daardoor ondervoeding. Pasgeborenen kunnen een ileus hebben door droog en dik meconium.

Dankzij neonatale screening kunnen patiënten met CF door vroege behandeling een bijna gelijke groei en voedingstoestand hebben als gezonde kinderen. Ook behouden zij langer een goede longfunctie dan het geval geweest zou zijn zonder screening. Verder biedt screening ouders de mogelijkheid van gezinsplanning. Een nadere beschrijving van de aandoening wordt gegeven op de website van het RIVM (zie:

http://www.rivm.nl/Onderwerpen/H/Hielprik/Voor_professionals/Toolkit_CF/Cystic_fy_brosis). Er wordt onderscheid gemaakt tussen een ernstige vorm, 'klassieke CF', en een mild verlopende vorm, 'niet-klassieke CF'. Kinderen met niet-klassieke vorm van CF hebben meestal een niet-afwijkende of dubieuze zweetestuitslag. Ook hebben zij vaak geen klachten of slechts geringe klachten op latere leeftijd.

Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de screening in 2013. Paragraaf 7.1 gaat in op de analysemethode, afkappunten en screeningsuitslagen. Paragraaf 7.2 geeft een beschrijving van de kinderen die naar de kinderarts zijn verwezen. In paragraaf 7.3 worden de tijdsduren gegeven die gepaard gaan met de uitvoering van de screening. In paragraaf 7.4 gaan we in op de gestelde diagnoses van kinderen verwezen naar een CF-centrum en in 7.5 beschrijven we de validiteit van de screeningsprocedure. 7.6 geeft een samenvatting van de indicatoren voor jaarlijks evaluatie die door de Programmacommissie Neonatale Hielprik Screening (PNHS) zijn vastgesteld voor de screening op CF.

7.1 Analysemethode, afkappunten en screeningsuitslagen

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

Analysemethode en afkappunten

De screening op CF is gebaseerd op een vier-stapsstrategie. Stap 1 en 2 bestaan uit twee immunochemische testen, namelijk voor de bepaling van Immunoreactief Trypsinogeen (IRT; stap 1) en Pancreatitis Associated Proteïen (PAP; stap 2). IRT komt vrij na schade aan de pancreas en is verhoogd bij pasgeborenen met CF. De pancreassecretie van PAP is stress geïnduceerd. Stap 3 betreft DNA-mutatieanalyse. De vierde stap is het sequencen van het gehele CFTR-gen. Deze laatste stap wordt aangeduid als EGA-onderzoek (Extended Gene Analysis; ook EGA betreft DNA-onderzoek). Het resultaat van de eerste stap 'IRT' bepaalt of de tweede stap 'PAP' wordt uitgevoerd. Afhankelijk van het resultaat van 'PAP' wordt

de derde stap 'DNA' en eventueel nog de vierde stap 'EGA' uitgevoerd. Hieronder geven we de afkappunten voor elk van de stappen.

Stap 1. IRT

Voor IRT geldt één afkappgrens, namelijk 60 µg/l bloed. Een IRT-concentratie < 60 µg/l bloed wordt als negatief beschouwd. In alle hielprrikmonsters met een IRT ≥ 60 µg/l bloed (ongeveer 1% van de monsters) wordt als tweede stap het eiwit PAP bepaald (tabel 7.1).

Tabel 7.1: Afkappgrenzen voor IRT bij de screening op CF

IRT (µg/l bloed)	Interpretatie	Actie
< 60	Negatief	Geen
≥ 60	Afwijkend	Bepaling van PAP

Stap 2. PAP

Voor PAP zijn twee afkappgrenzen vastgesteld, die afhangen van de hoogte van de IRT-concentratie. Deze zijn weergegeven in tabel 7.2.

Tabel 7.2: Afkappgrenzen voor PAP bij de screening op CF

PAP (µg/l bloed)	IRT (µg/l bloed)	Interpretatie	Actie
< 1,6	Niet van belang	Negatief	Geen
≥ 1,6 - < 3,0 en	< 100	Negatief	Geen
	≥ 100	Afwijkend	DNA-mutatieanalyse
≥ 3,0 en	≥ 60	Afwijkend	DNA-mutatieanalyse

Stap 3. DNA-mutatieanalyse

Als zowel IRT als PAP afwijkend zijn volgt DNA-mutatieanalyse. Met behulp van de Line Probe Assay (LiPA) van Innogenetics wordt gescreend op 35 mutaties waarvan bekend is dat ze CF kunnen veroorzaken. Hierbij kunnen 0, 1 of 2 mutaties worden gevonden. De interpretatie en actie zijn mede afhankelijk van de IRT-concentratie (tabel 7.3). Bij een hoge IRT (≥ 100 µg/l bloed) en een PAP ≥ 1,6 wordt altijd EGA-onderzoek gedaan, ook als via DNA geen mutaties gevonden zijn. Dit is de *failsafe*-procedure. Dit wordt gedaan om te zien of er toch mutaties zijn, die niet in het DNA-mutatiepanel zitten.

Tabel 7.3: Interpretatie en actie na DNA-mutatieanalyse bij de screening op CF

Aantal mutaties	IRT (µg/l bloed)	Interpretatie	Actie
0	< 100	Negatief	Geen
	≥ 100	Nog onbekend	EGA
1	-----	Nog onbekend	EGA
2 ^	-----	Afwijkend	Verwijzen

^Classificatie van mutaties A+A, A+O of O+O; zie hieronder en zie tabel 7.4

Niet alle mutaties zijn klinisch relevant. Daarnaast is de klinische relevantie van sommige mutaties onbekend. De relevantie wordt met een letter code aangegeven: A (afwijkend) betekent klinisch relevant; N (negatief) betekent klinisch niet relevant; en bij O (onbekend) is de klinische relevantie onbekend.

Stap 4. EGA-onderzoek

Als laatste stap kan het CFTR-gen worden gesequenced. Ook hier zijn 0, 1 of 2 mutaties mogelijk. Bij 0 mutaties bij zowel DNA als EGA wordt de uitslag van de

screening als CF-negatief beschouwd (geen actie). Ook hier hebben we te maken met de klinische relevantie van de mutaties (letter code A, N of O). De uiteindelijke interpretatie en actie op basis van DNA en/of EGA-onderzoek staat in tabel 7.4.

Tabel 7.4: Interpretatie en actie na DNA-mutatieanalyse en/of EGA-onderzoek bij de screening op CF

Mutatie 1	Mutatie 2 ^	Interpretatie	Actie
N	-	Negatief	Geen
N	N	Negatief	Geen
N	O	Negatief	Geen
A	-	Afwijkend	Verwijzen^^
A	N	Afwijkend	Verwijzen^^
A	A	Afwijkend	Verwijzen
A	O	Afwijkend	Verwijzen
O	O	Afwijkend	Verwijzen
O	-	Negatief	Geen

^ classificatie van mutaties: A (afwijkend) = klinisch relevant; N (negatief) = klinisch niet relevant; O (onbekend) = klinische relevantie onbekend, - = geen 2^e mutatie gevonden

^^ tot 9-4-2013 werd informatie over CF-dragerschap gegeven, vanaf 9-4-2013 worden ook deze kinderen verwezen naar de kinderarts. Dit betreft alleen dragers met een hoge IRT- en PAP-uitslag, want alleen zij krijgen de DNA-mutatieanalyse en evt. EGA. Deze dragers vormen slechts een klein deel van alle CF-dragers

Afhankelijk van gevonden resultaten luidt de uitslag van de screening: 'negatief' (geen CF) of 'afwijkend' (kind heeft waarschijnlijk CF). Als de screeningsuitslag afwijkend is wordt het kind verwezen naar een kinderlongarts, werkzaam in één van de CF-centra.

Tot 9-4-2013 werd ook de uitslag dragerschap gehanteerd (tabel 7.4), vanaf die tijd is dit niet meer het geval en worden alle kinderen met hoge IRT en PAP uitslagen ook als zij slechts 1 klinisch relevante mutatie hebben verwezen naar een CF-centrum.

Screeningsuitslagen

Tabel 7.5 geeft een overzicht van de uitslagen bij de screening op CF in 2013. Het totaal aantal uitslagen dat na DNA-mutatieanalyse of EGA-onderzoek als afwijkend werd aangemerkt was 34 (0,20%).

Voor meer informatie over de screeningsuitslagen verwijzen we naar het TNO-rapport "Neonatale hielprikscreening – monitor 2013".

Tabel 7.5: Uitslagen hielprik en verwijzingen naar de kinderlongarts bij de CF-screening in 2011 (1-5-2011 t/m 31-12-2011), 2012 en 2013

Conclusie	2011*	2012	2013	
	%o	%o	%o	n
Na 1 ^e hielprik:				
- Negatief	993,37	994,32	995,51	170.791
- CF-drager	0,06	0,05	0,03	4 ^{^^}
- CF-afwijkend	0,22	0,21	0,19	35 ^{^^}
- Onvoldoende vulling [^]	4,83	3,41	3,28	562
- Te vroeg geprikt	0,17	0,20	0,12	20
- Onbekend [@]	0,17	0,51	0,37	64
- Niet uitgevoerd	0,26	0,12	0,10	18
- Missing [#]	0,94	1,18	0,40	68
Afwijkend na 1 of meer hielprikken	0,22	0,22	0,20	36 ^{&}
Gescreend (N)	125.415	176.455		171.562

* de landelijke CF-screening is op 1 mei 2011 ingevoerd

^{^^} In 2013 zijn 6 kinderen gevonden met slechts 1 klinisch relevante mutatie (4 zijn gevonden voor 9-4-13 en 2 er na, de laatste 2 zijn als afwijkend geregistreerd)

[^] inclusief de kinderen waarbij de uitslag niet-classificeerbaar is vanwege een bloedtransfusie

[@] 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

[#] deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen

[&] 1 kind afwijkend na herhaalde 1e hielprik

7.2 Verwijzingen

In 2013 zijn 36 (0,21%) kinderen naar een kinderlongarts verwezen in verband met een afwijkende CF-uitslag (tabel 7.5). Dit is inclusief de 2 dragers, die na 9-4-2013 als afwijkend werden beschouwd en verwezen werden.

7.3 Tijdsduren

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

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

Leeftijd bij melding aan de huisarts

De datum waarop de huisarts is geïnformeerd door de DVP dat een kind verwezen moet worden is geregistreerd bij alle 36 kinderen. Van de 36 kinderen zijn er 31 (86%) gemeld voor of op de 30ste dag na de geboorte. De overige vijf kinderen zijn gemeld op dag 32,33,38,42 en dag 96.

Leeftijd bij eerste diagnostiek

Bij 32 (89%) van de 36 kinderen is de leeftijd waarop het eerste consult van de kinderlongarts plaatsvond bekend. Van de patiënten met een klassieke vorm van CF zonder meconium ileus is 90% binnen 30 dagen gezien (tabel 7.6). Hiermee wordt net voldaan aan het streefcijfer van 90%.

Tabel 7.6: Leeftijd bij eerste diagnostiek van kinderen verwezen bij de screening op CF geboren in 2013

Leeftijd (in dagen)	Klassieke CF		Niet klassieke CF	Geen CF	Onbekend	Totaal
	Zonder meconium ileus	Met meconium ileus [^]				
≤ 21 dagen	13 (65%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (11%)	0 (0%)	15(47%)
> 21 en < 30	5 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (22%)	1 (50%)	8 (25%)
≥ 30	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (67%)	1 (50%)	9 (28%)
Totaal	20	0	1	9	2 (100%)	32

[^] In Neorah is bij geen van de kinderen met CF geregistreerd of zij wel of geen meconium ileus (MI) hebben. We hebben aangenomen dat geen van de patiënten een MI heeft.

7.4 Diagnose

Bij 21 van de 36 (58%) kinderen die naar een kinderarts zijn verwezen is CF vastgesteld (tabel 7.7). In Neorah kan nog niet geregistreerd worden of een kind een klassieke vorm of een niet klassieke vorm heeft. Deze indeling is gedaan op basis van de mutaties die gevonden zijn bij de screening. De zweetttest wordt beschouwd als de gouden standaard voor de diagnose CF. De gegevens van de zweetttest zoals die nu ingevoerd worden in Neorah worden nog als te onbetrouwbaar beschouwd om de indeling klassiek versus niet klassiek mee te maken.

Tabel 7.7: Diagnosen bij de kinderen die verwezen zijn naar een kinderarts, geboren in 2013

Diagnose	n
Klassieke CF	21
Zonder meconium ileus	21
Met meconium ileus	0 [^]
Niet klassieke CF	1
(Nog) geen conclusie	3
Geen CF	10
(Nog) onbekend ^{^^}	1
Totaal	36

[^] Op 0 gesteld, TNO ontvangt geen gegevens over meconium ileus uit Neorah

^{^^} gegevens over de diagnose ontbreken

CF

In 2013 zijn 22 CF-patiënten opgespoord met de screening (tabel 7.7). Eén van deze kinderen heeft de niet-klassieke vorm van CF. Bij meconium ileus wordt de diagnose CF vaak al op basis van klinische symptomen gesteld en is daarom meestal al voor de hiepruitslag bekend. In de PNHS is afgesproken bij het berekenen van het detectiecijfer de patiënten met een meconium ileus buiten beschouwing te laten. Het detectiecijfer (het aantal patiënten met klassieke CF (exclusief de patiënten met een meconium ileus (n=0)) gedeeld door het aantal levendgeborenen dat gescreend is (exclusief de patiënten met een meconium ileus (n=0) en niet-klassieke CF (n=1)) is $21/(171.562 - 1) = 0,12\%$. Hiermee wordt voldaan aan de streefcijfers (0,08 – 0,21%).

Van slechts 1 kind was de datum bij behandeling geregistreerd. Dit maakt analyse van dit gegeven niet mogelijk.

Geen CF

Bij 10 van de verwezen kinderen is in het CF-centrum geconcludeerd dat er geen sprake was van CF (tabel 7.7). Hierbij zit 1 drager.

Diagnose naar regio

Tabel 7.8 toont de diagnose van de in 2013 bij de screening verwezen kinderen naar regio van de woonplaats.

Tabel 7.8: Diagnose naar regio van de woonplaats van kinderen geboren in 2013

Regio/stad	Diagnose					Totaal
	Klassieke CF*	Niet-klassieke CF	(nog) geen conclusie mogelijk	Geen CF	Nog onbekend	
Groningen	1	0	1	0	0	2
Friesland	1	1	1	0	0	1
Drenthe	2	0	0	0	0	2
Overijssel	4	0	1	1	0	6
Flevoland	0	0	2	0	0	2
Gelderland	1	0	0	1	0	2
Utrecht	3	0	2	0	0	5
Noord-Holland (excl. A'dam)	1	0	1	0	0	2
Amsterdam	1	0	1	0	0	2
Zuid-Holland (excl. R'dam)	5	0	0	0	1	6
Rotterdam	0	0	0	0	0	0
Zeeland	0	0	0	0	0	0
Noord-Brabant	2	0	0	0	0	2
Limburg	0	0	0	0	0	0
Totaal	21	1	3	10	1	36

7.5 Validiteit

In het geval van de CF-screening zal onder een positieve testuitslag worden verstaan: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is (n=36). Bij meconium ileus wordt de diagnose CF vaak al op basis van klinische symptomen gesteld en is daarom meestal al voor de hiepkuitslag bekend. In de PNHS is afgesproken bij het berekenen van de validiteit de patiënten met een meconium ileus buiten beschouwing te laten. Daarnaast is bij de start van de screening afgesproken ook kinderen met een niet-klassieke vorm van CF buiten beschouwing te laten. Recent is echter besloten kinderen, die verwezen zijn naar een kinderarts en die de niet-klassieke vorm blijken te hebben, als fout-positief te beschouwen.

In dit rapport laten we naast de kinderen met een meconium ileus (n=0) nog buiten beschouwing evenals kinderen waarbij nog geen conclusie mogelijk of bekend is (n=4). Het aantal kinderen met een afwijkende uitslag is dan 32. De positief voorspellende waarde is 66% (21/32) (tabel 7.9).

Sinds de start van de screening is van 16 patiënten bekend dat ze gemist zijn, waarvan 4 met een meconium ileus (tabel 7.10)). Daarnaast is nog een patiënt met

een niet-klassieke vorm van CF gemeld. De doelgroep van de screening is klassieke CF, met andere woorden de patiënt met niet-klassieke CF dient niet als gemist beschouwd te worden en is daarom niet vermeld in tabel 7.11.

Nadat twee patiënten, die door de screening als “drager” waren afgegeven, op grond van klinische symptomen zijn opgespoord is besloten alle “dragere” die gevonden zijn vanaf de invoering van de screening in 1-5-2011 alsnog op te roepen voor nader onderzoek. Hierdoor is nog een derde patiënt opgespoord. Het betreft de kinderen met nr. 4-6 in tabel 7.10. Bij alle drie de patiënten bleek naast de mutatie die gevonden was bij screening ook sprake te zijn van een bepaald type deletie-mutatie die niet gevonden kan worden met de methoden zoals die nu bij de screening gebruikt worden. Hiervoor is een aanvullende analyse (MLPA-onderzoek) nodig, die thans niet wordt verricht. Aangezien 3 van de 19 “dragere” toch CF bleken te hebben is besloten de screeningscriteria te herzien. Vanaf 9-4-2013 worden ook alle kinderen met slechts 1 afwijkende mutatie (en uiteraard hoge IRT en PAP uitslagen) verwezen naar een CF-centrum.

Zover bekend zijn 8 kinderen met klassieke CF geboren in 2013 gemist bij de screening (nr 6 t/m 13 in tabel 7.10). Hiervan hadden er 3 meconium ileus. De sensitiviteit in 2013 is voorlopig 81% (21/26), de specificiteit 99,994% (171.518/171.529) en de positief voorspellende waarde is 66%.

Tabel 7.9: Validiteit van de screening op CF van kinderen geboren in 2013

Verwijzing geïndiceerd	Sprake van klassieke CF		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	21	11	32
Nee	5	171.518	171.523
Totaal	26	171.529	171.555 [^]

[^] excl. 7 kinderen (3 gemiste patiënten met een meconium ileus en 4 kinderen waarbij de diagnose niet bekend is)

Tabel 7.10: Bij TNO aangemelde kinderen met klassieke CF die sinds de landelijke start van de screening op 1 mei 2011 niet zijn opgespoord

Nr.	Geb.jaar	gevonden in:	IRT (µg/l bloed)	PAP (µg/l bloed)	Screenings uitslag	Diagnose	Mutaties1	Mutaties2	Meconium ileus
1*	2011	2012	106	1,5	Negatief	CF	F508del	F508del	+
2**	2011	2012	45	0.08	Negatief	CF	F508del	N1303K	-
3*	2012	2012	123	1,3	Negatief	CF	F508del	R553X	-
4#	2011	2013	305	5,6	CF-Drager	CF	F508del	Del exon 17a/b	-
5#	2011	2013	160	14,3	CF-Drager	CF	711+1G>T	Del exon 11	-
6#	2013	2013	300	10,1	CF-Drager	CF	F508del	Del exon 19	-
7*	2013	2013	76	1,5	Negatief	CF	F508del	F508del	-
8**	2013	2013	27	2.7^^	Negatief	CF	F508del	F508del	+\$
9*	2013	2013	78	1,6	Negatief	CF	F508del	F508del	+\$
10**	2013	2013	41	4.3	Negatief	CF	F508del	F508del	?
11*	2013	2014	122	1.2	Negatief	CF	F508del	G542X	-
12**	2013	2014	36	71.8	Negatief	CF	F508del	F508del	+
13	2013	2014	89	3.6	Negatief	CF	1259insA	S1159F	?
14**	2014	2014	57	10,6	Negatief	CF	F508del	N1303K	-
15*	2014	2014	174	1,3	Negatief	CF	F508del	F508del	?
16	2014	2014	317	0.7	Negatief	CF^	F508del	F508del	-

* gemist door PAP < afkappunt

** gemist door IRT < afkappunt

gemist doordat er alleen sequencing en geen MLPA wordt verricht bij screening

\$ betreft identieke tweeling

^^ dd 24-7-14 vastgesteld

^ via prenatale diagnostiek reeds vastgesteld

7.6 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie

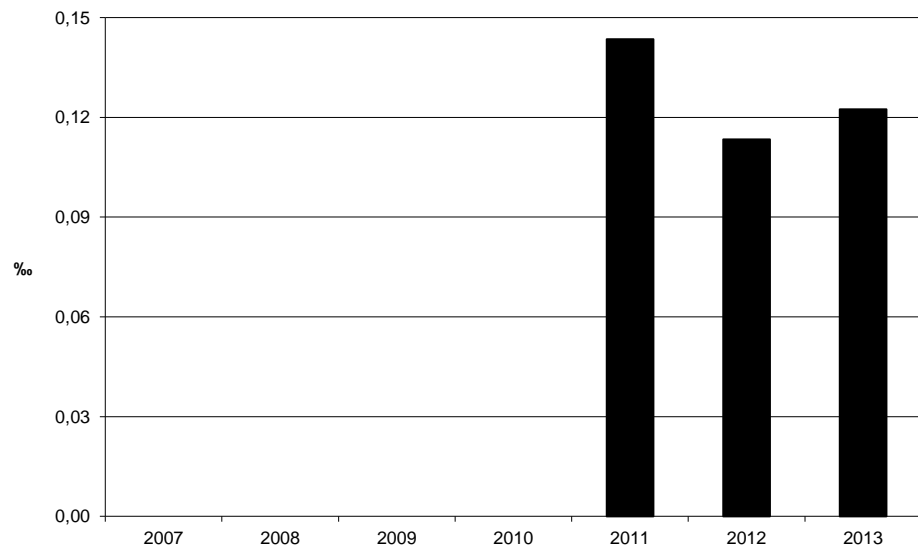
In deze paragraaf worden een samenvatting gegeven van de indicatoren die voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op CF vastgesteld zijn (tabel 7.11). Bij twee indicatoren is in 2013 het streefcijfer niet gehaald. Het betreft het aantal (5) fout-negatieven (excl. meconium ileus en niet-klassieke vormen) en daarmee ook de sensitiviteit.

Tabel 7.11: Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse evaluatie van de screening op CF in 2013 en tussen haakjes in 2012

Processtap	Streef- en signaalwaarden	2013 (2012)
Diagnostiek		
Leeftijd 1 ^{ste} diagnostiek (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) CF dat het 1 ^{ste} diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd)	Bij $\geq 90\%$ van de CF-patiënten met klassieke CF (excl. Meconium ileus) eerste consult binnen 30 dagen na geboorte	90% (86%*)
Overig		
Detectiecijfer (% of ‰ kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose klassieke CF (excl. meconium ileus))	Vergelijking in de tijd	0,12‰ (0,11‰) (Zie figuur 7.1)
Gemiste patiënten met klassieke CF (excl. meconium ileus) (aantal patiënten die niet via de screening zijn opgespoord, waarbij er ergens iets is mis gegaan in het proces en wat niet toe te schrijven is aan de test)	0	0 (0)
Fout-negatieven met klassieke CF (excl. meconium ileus) (aantal patiënten die niet via de screening zijn opgespoord maar wel hebben deelgenomen aan de screening. Dit gaat specifiek over die kinderen die niet door de screeningstest zijn opgespoord. Gemiste patiënten om andere redenen (bijvoorbeeld administratief) vallen onder de indicator gemiste patiënten)	0	5* (1*)
Sensitiviteit (uitgaande van klassieke CF en excl. meconium ileus) (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) x 100%	100%	81%* (95%*)
Specificiteit [§] (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)	> 99,99%	99,994 (99,998%)
Positief voorspellende waarde [§] (excl. meconium ileus) (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-positieven) (x100%)	> 65%	66% (83%)

* streefcijfer niet gehaald (de streefwaarden in 2013 zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als in de voorliggende jaren)

§ kinderen met niet-klassieke CF worden als fout-positief beschouwd



Figuur 7.1: Detectiecijfer CF van 2011 t/m 2013 (voor 2011 werd er niet op CF gescreend).