

Wassenaarseweg 56  
2333 AL Leiden  
Postbus 2215  
2301 CE Leiden

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

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

## TNO-rapport

**TNO/CH 2013 R10545**

# Monitor en evaluatie van de neonatale hieprikscreening bij kinderen geboren in 2011

Datum	April 2013
Auteur(s)	C.I. Lanting A. Rijpstra P.H. Verkerk
Aantal pagina's	119 (incl. bijlagen)
Aantal bijlagen	2
Opdrachtgever	RIVM
Projectnummer	051.02544/01.01
ISBN nummer	978-90-5986-425-2

Alle rechten voorbehouden.

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, foto-kopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van TNO.

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

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

© 2013 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	Adrenogenaal syndroom
BIO	Biotinidase deficiëntie
C0-def	Carnitine deficiëntie
CF	Cystic Fibrosis
CH	Congenitale hypothyreoïdie
CH-C	Centrale CH, ook wel genoemd secundaire/tertiaire CH. CH waarvan de oorzaak gelegen is in de hypothalamus/hypofysaire/schildklier-as
CH-T	Thyreoidale CH, ook wel genoemd primaire CH. CH door stoornis in de aanleg van de schildklier of in de synthese van schildklierhormoon
Dubieuze uitslag	Een licht afwijkende uitslag
Fout-negatief	Een kind dat de betreffende aandoening wel heeft, maar dat op grond van de screeningsuitslagen niet voor verwijzing in aanmerking komt
Fout-positief	Een kind dat de betreffende aandoening niet heeft, maar dat op grond van de screeningsuitslagen wel voor verwijzing in aanmerking komt.
GA-I	Glutaaracidurie type I
GAL	Galactosemie
HCD	Holocarboxylase synthase deficiëntie
HCY	Homocystinurie
HEH	Herhaalde eerste hielprik
Herhaalde eerste hielprik	Indien er sprake is van 'onvoldoende vulling' of indien er minder dan 48 uur tussen bloedtransfusie en hielprik is, dient de hielprik herhaald te worden. Om verwarring met de term 'tweede hielprik' te voorkomen wordt in dergelijke gevallen gesproken van een herhaalde eerste hielprik. NB. Er kan ook sprake zijn van een herhaalde tweede hielprik
HMG	HMG-CoA-lyase deficiëntie
HTH	Herhaalde 2e hielprik
IVA	Isovaleriaanacidemie
MCAD	Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie
MSUD	Maple syrup urine disease
MZ	Metabole ziekten
Negatieve uitslag	Uitslag die noch afwijkend, noch dubieus is

Onvoldoende vulling	Van onvoldoende vulling is sprake indien op het filtreerpapier van een hielpriksetje te weinig bloed is verzameld. Tevens wordt deze aanduiding gebruikt indien het bloedmonster tijdens of na afname aan omstandigheden blootgesteld is geweest, zodat een betrouwbare screeningsuitslag niet mogelijk is.
PKU	Phenylketonurie
Programmasensitiviteit	De programmasensitiviteit geeft de kans dat degene met de gezochte ziekte opgespoord wordt door het screeningsprogramma. De programmasensitiviteit is een functie van de deelname aan de verschillende fasen in het screeningsproces, de sensitiviteit van de screeningstest en de sensitiviteit van de diagnostische procedure. De programmasensitiviteit kan daarom nooit hoger zijn dan de sensitiviteit
PVW	Positief voorspellende waarde. De kans op ziekte indien de testuitslag positief is
RCP-vestiging	Per 1 januari 2008 zijn de Landelijke Vereniging van Entadministraties (LVE) en de regionale entadministraties onderdeel van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). De organisaties gaan verder onder een nieuwe naam: Regionale Coördinatie Programma's (RCP)
RIVM-CvB	RIVM Centrum voor Bevolkingsonderzoek
RIVM-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: Onterrechte verwijzing
Terecht-negatieven	Kinderen die niet werden verwezen en waarbij ook geen sprake was van de aandoening
Terecht-positieven	Kinderen die werden verwezen en waarbij ook sprake was van de aandoening
TFP/LCHAD	Trifunctional Protein deficiëntie/ Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase. De aandoening heet TFP, LCHAD maakt hier onderdeel van uit
TNO-KvL	TNO Kwaliteit van Leven
Tweede hielprik	Indien bij de eerste hielprik sprake is van een dubieuze uitslag wordt een tweede hielprik verricht
TYR-I	Tyrosinemie type I
VLCAD	Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie

## Samenvatting

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CH), enkele metabole aandoeningen, sikkelcelziekte (SCZ) en CF ofwel taaislijmziekte bij Nederlandse kinderen die in 2011 geboren zijn. 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

In 2011 heeft 99,52% van de kinderen deelgenomen aan de screening. Dit is iets lager dan in voorgaande jaren het geval was, en ook lager dan het streefcijfer van minimaal 99,7% (tabel 1). Er lijkt met name een lichte stijging te zijn in het percentage ouders dat bezwaar maakt tegen de afname van de hielprik bij hun kind. In absolute zin gaat het echter om een zeer kleine groep (in 2011 376 kinderen, 0,21% van het totaal aantal pasgeborenen). Ook in 2011 is er een groep van een paar honderd kinderen die in Praeventis niet gecodeerd is als “geen deelname”, maar waarbij toch geen screeningsuitslagen geregistreerd zijn. Het betreft onder andere kinderen die overleden zijn en mogelijk kinderen die naar Nederland verhuisd zijn op een leeftijd dat ze niet meer voor screening in aanmerking komen. Het RIVM-RCP onderzoekt wat de precieze redenen zijn waarom deze groep geen screeningsuitslag heeft. Het is namelijk niet uitgesloten dat in deze groep ook kinderen voorkomen die wel in aanmerking hadden moeten komen voor screening.

Op het hielprikkaartje wordt vastgelegd of ouders bezwaar hebben tegen het bewaren van het bloedmonster van hun kind voor anoniem wetenschappelijk onderzoek. 3,9% van de ouders heeft hier bezwaar tegen. Bij de screening op sikkelcelziekte en CF worden dragers gevonden. In 2011 wilde 97,9% van de ouders informatie over dragerschap van hun kind en 2,1% had hier bezwaar tegen. Er is een duidelijk relatie tussen beide variabelen: Ouders die bezwaar hebben tegen het verkrijgen van informatie over dragerschap hebben ruim 5 keer vaker ook bezwaar tegen het bewaren van het bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek dan ouders die geen bezwaar hebben tegen het verkrijgen van informatie over dragerschap.

Van de algemene indicatoren werd bij drie het streefcijfer niet gehaald (tabel 1). Van de (eerste) hielprikken werd in 2011 98,2% binnen 168 uur afgenomen, terwijl het streefcijfer minimaal 99% is. De gemiddelde leeftijd bij afname van de (eerste) hielprik is in 2011 114 uur (4,75 dagen). Er zijn opvallende verschillen in de gemiddelde leeftijden bij screening tussen zorgverleners die de hielprik afnemen (thuiszorg 109 uur, GGD 121 uur en verloskundigen 99 uur, ziekenhuis 94 uur). Ook zijn er verschillen in de gemiddelde leeftijden bij screening tussen RCP-regio's (variërend van 105 uur in regio Noord-Oost tot 128 uur in regio Noord-West).

Het percentage setjes met onvoldoende bloed voor de uitvoering van de verschillende screeningen varieert van 0,12% bij de screening op AGS tot en met 0,79% bij de screening op sikkelcelziekte. Dit laatste percentage voldoet niet aan het streefcijfer van 0,5% (tabel 1).

Tabel 1: Algemene indicatoren voor jaarlijkse monitoring van de hielprikscreening waarbij het streefcijfer niet is gehaald<sup>^</sup>

Afkorting	Processtap*	Streefcijfer	2011
alg_S1m	Deelnamegraad (% levendgeborenen dat is gescreend) <sup>^</sup>	Minimaal 99,7%	<b>99,52%**</b>
alg_S2m	Tijdigheid eerste hielprik (% levendgeborenen dat respectievelijk <72 uur, <96 uur, <120 uur en <168 uur na de geboorte is gescreend)	<72 uur: maximaal 1% <96 uur: minimaal 30% <120 uur: minimaal 70% <168 uur: minimaal 99%	<72 uur: 0,7% <96 uur: 38,5% <120 uur: 73,1% <168 uur: <b>98,2%**</b>
alg_S4m	Onvoldoende bloed (% setjes met voldoende (kwaliteit) bloed voor uitvoering van het screeningsprogramma)	Maximaal 0,5%	AGS 0,12% CH 0,36% MZ 0,23-0,47% <b>SCZ 0,79%**</b> CF 0,48%

\*\* Streefcijfer niet gehaald

<sup>^</sup> Voor een verklaring van de afkortingen zie de lijst met afkortingen en begrippen voor in het rapport

Tabel 2 Aantallen kinderen verwezen bij de screening op AGS, CH, metabole ziekten, sikkelcelziekte en CF alsmede aantallen opgespoorde patiënten in 2011<sup>^</sup>

Aandoening	Verwezen kinderen	Opgespoorde patiënten*
AGS	31	5 &
CH	323	80
MZ	247	71
Sikkelcelziekte	39 \$	39
CF	28	22 <sup>^^</sup>

<sup>^</sup> CF alleen in de periode 1-5-11 t/m 31-12-11

& allen met de klassieke zoutverliezende vorm van AGS

\$ allen met een HPLC-patroon passend bij sikkelcelziekte, daarnaast zijn nog 25 kinderen verwezen met andere HPLC-patronen

\* niet bij alle verwezen kinderen is de diagnose bekend

<sup>^^</sup> waarvan 4 met een meconium ileus

## AGS

Een herhaalde eerste hielprik is afgenomen bij 0,12% van de kinderen omdat het hielprikkaartje onvoldoende met bloed gevuld is of omdat de uitslag niet-classificeerbaar is vanwege een bloedtransfusie. Dit is vergelijkbaar met voorgaande jaren. Het percentage dubieuze uitslagen (0,1%) is in 2011 evenals in 2010 (0,1%) beduidend hoger dan in de beginperiode van de screening (0,04%-0,06% in de periode 2002-2004). Het verdient aanbeveling na te gaan wat hiervan de reden is. Het percentage afwijkende uitslagen (0,008%) komt in 2011 overeen met voorgaande jaren.

In 2011 zijn 31 kinderen verwezen naar een kinderarts (tabel 2). Bij 8 kinderen is AGS vastgesteld. Vijf van hen hadden de klassieke zout-verliezende vorm. Eén kind had de klassieke niet-zout verliezende vorm van AGS, en van twee kinderen was (nog) niet duidelijk welke vorm van AGS het betreft. Bij één kind kwamen de symptomen van AGS (nl. 'failure to thrive', spugen, incident bij hyponatremie) al

aan het licht voordat de uitslag van de hielprik bekend was. Het betrof een kind met de klassieke zout-verliezende vorm van AGS. Bij de hielprikscreening van dit kind was ernstige vertraging opgetreden. Het hielpriksetje heeft er om onbekende reden zes dagen over gedaan om het laboratorium te bereiken. De screeningsuitslag was echter wel afwijkend, met andere woorden er is niet sprake van een fout-negatieve screeningsuitslag.

AGS komt net zo vaak voor bij jongens als meisjes. In 2011 zijn 7 jongens en 1 meisje met AGS opgespoord bij de screening. Ook in voorgaande jaren zijn opvallend meer jongens dan meisjes met AGS opgespoord. De meest aannemelijke verklaring voor dit verschil is dat een deel van de meisjes met AGS in tegenstelling tot jongens met AGS al zeer vroegtijdig op grond van klinische verschijnselen herkend wordt en al snel behandeld wordt. De vroegtijdige behandeling heeft tot gevolg dat de screeningsuitslag "negatief" (normaal) is.

In 2011 zijn drie kinderen met AGS (geboren in 2006, 2003 en 2005) gemeld die niet bij de screening zijn gevonden. Het betreft echter geen fout-negatieve uitslagen omdat geen van deze drie kinderen de klassieke zoutverliezende vorm heeft.

Doel van de screening is het opsporen van patiënten met de klassieke zout-verliezende vorm. In 2011 zijn de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde respectievelijk 100%, 99,99% en 16%.

Bij twee indicatoren worden de streefcijfers niet gehaald (tabel 3). Het betreft:

- Leeftijd bij eerste diagnostiek (75%, 3 van de 4) van de patiënten met de klassieke zout-verliezende vorm van AGS had het eerste consult binnen 15 dagen na geboorte i.p.v. 90% of meer)
- Het detectiecijfer is 0,03‰ (streefcijfers zijn 0,04-0,12‰). Dit lage detectiecijfer wordt mogelijk veroorzaakt doordat een deel van de meisjes met AGS al zeer vroeg en buiten de screening om opgespoord en behandeld worden.

Tabel 3 Indicatoren voor de jaarlijkse monitoring van de screening op AGS waarbij het streefcijfer niet is gehaald.

Afkorting	Processtap	Streefcijfer	2011
spec_D1m	Leeftijd 1 <sup>ste</sup> diagnostiek (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) AGS waarbij het 1 <sup>ste</sup> diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd, exclusief niet-klassieke vormen van AGS)	<15 dagen → ≥ 90%	<b>75%</b>
spec_O1m	Detectiecijfer	0,04‰ – 0,12‰	<b>0,03‰</b>

## CH

Het percentage "dubieuze" uitslagen was in 2011 0,47% en het percentage 'afwijkende' uitslagen was 0,09% bij de eerste hielprik. Dit komt overeen met voorgaande jaren. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde hielprikkaartjes (inclusief de strookjes die niet-classificeerbaar zijn vanwege een bloedtransfusie) is in 2011 0,36%. Dit is vergelijkbaar met voorgaande jaren.

In 2011 werden 323 kinderen verwezen naar een kinderarts vanwege verdenking op CH (tabel 2). Hiervan hadden 80 CH, waarvan 68 met thyroidale (primaire) CH, 8 met centrale (secundaire/tertiaire) CH en van 4 was deze indeling niet bekend. De

patiënten met een ernstigere vorm van CH (gedefinieerd als een totaal T4 kleiner dan 43 nmol/l serum of een vrij T4 kleiner dan 5 pmol/l serum), zijn in 92% van de gevallen behandeld voor de leeftijd van 14 dagen. De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CH is in 2011 9 dagen.

Bij twee indicatoren die met elkaar samenhangen zijn de streefcijfers niet gehaald (tabel 4). Het betreft het aantal gemiste patiënten en de sensitiviteit. Er is één patiënt gemist bij de screening. Het betreffende kind heeft een milde vorm van thyreoidale hypothyreoidie (vrij T4 bij diagnostisch onderzoek 21,3 pmol/l serum; TSH 15,8 mE/l). De sensitiviteit van de hielprik is daarmee 99%. De specificiteit en positief voorspellende waarde zijn in 2011 respectievelijk 99,9% en 25%.

Tabel 4 Indicatoren voor de jaarlijkse monitoring van de screening op CH waarbij het streefcijfer niet is gehaald.

Afkorting	Processtap	Streefcijfer	2011
spec_O2m	Gemiste patiënten (Aantal fout-negatieven)	0	1
spec_O3m	Sensitiviteit (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) x 100%	100%	99%

### 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. Het promillage dubieuze (0,04‰) en afwijkende uitslagen (0,04‰) was bij de screening op PKU in 2011 iets lager dan in voorgaande jaren. In 2011 was het percentage 'onvoldoende vulling' 0,23%. Dertien kinderen werden verwezen naar een kinderarts in verband met verdenking op PKU. Wat betreft de overige metabole aandoeningen varieerde het aantal afwijkende uitslagen tussen 1 (TYR-I) en 79 (GAL). Het percentage onvoldoende vullingen varieerde tussen 0,23% (MSUD en TYR-I) en 0,47% (BIO).

In 2011 werden 247 kinderen naar een kinderarts verwezen in verband met verdenking op een metabole ziekte (tabel 2). Bij 71 kinderen is een metabole aandoening vastgesteld waarop gescreend wordt. Opvallend is het relatief hoge aantal patiënten (25) dat gevonden is bij de screening op biotinidase-deficiëntie (BIO) ten opzichte van het verwachte aantal (1 tot 2 per jaar). Hierbij dient aangetekend te worden dat de diagnose BIO lastig te stellen is en dat de huidige opgaven van het aantal terecht-positieve uitslagen nog onbetrouwbaar is. Bij de screening op MSUD werd in 2011 geen enkele patiënt gevonden (positief voorspellende waarde is 0). In de periode 2008 tot en met 2011 werd in totaal 1 patiënt gevonden. Uitgaande van de DDRMD hadden in de afgelopen 4 jaar 6 patiënten gevonden moeten worden. De kans dat er toch slechts 1 patiënt gevonden wordt terwijl je er 6 verwacht is uitgaande van een poissonverdeling 0,015. Dit kan betekenen dat er patiënten met MSUD gemist worden. Het kan ook zijn dat de schatting van de DDRMD aan de hoge kant is.

Het screeningsprogramma op metabole ziekten bestaat uit 13 screeningen (de screening op HCY is per 1-10-2010 opgeschort). Voor ieder van deze screeningen is het van belang de testkarakteristieken sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde (PVW) na te gaan. Beschouwt men de 14 screeningen op



metabole aandoeningen gemakshalve als een screening op één aandoening ("metabole ziekte") dan is de sensitiviteit 100%, de specificiteit 99,9% en de positief voorspellende waarde (PVW) 29%. De PVW varieerde van 0% (MSUD), 3% (GAL) tot 100% (TYR-I).

Via het NSCK zijn in 2011 twee patiënten gemeld die gemist zijn bij de screening. Beiden hebben de diagnose HCY. In 2011 is een patiënt met HCY, geboren in het voorjaar van 2009, gemeld (zie de rapportage over 2010). Daarnaast is in 2012 een patiënt met HCY gemeld, geboren in 2008.

Bij de volgende indicatoren zijn de streefcijfers niet gehaald (tabel 5):

- Het percentage verwijzingen bij de screening op TFP/LCHAD (0,008%) is hoger dan het streefcijfer (0,005%). Dit hangt samen met een wijziging in de afkappgrens bij de screening op TFP/LCHAD. Per 1-10-2010 zijn de afkappgrenzen voor TFP/LCHAD verlaagd van  $\geq 0,20$  naar  $\geq 0,08$   $\mu\text{mol/l}$  bloed. De streefcijfers zijn gebaseerd op de helft en het dubbele van het verwachte aantal verwijzingen uitgaande van de laatste 5 jaar. In de eerste jaren was het afkappunt hoger en dus het aantal verwijzingen lager. Er is voorlopig geen reden nadere actie te ondernemen op basis van deze indicator.
- Het percentage verwijzingen bij de screening op TYR-I is lager dan het streefcijfer. Bij de screening op TYR-I is zowel de merker als het afkappunt gewijzigd. Met andere woorden net als bij TFP/LCHAD kan geen gebruik worden gemaakt van de gegevens van de laatste 5 jaar. Vanaf 1-10-2008 wordt met een nieuwe merker (succinylaceton (sa)) gescreend. Verder is ook het afkappunt van sa gewijzigd met ingang van 1-7-2009, namelijk van  $\geq 1,5$  naar  $\geq 1,2$   $\mu\text{mol/l}$  bloed. Vergelijken we het jaar 2011 met 2010 dan is er geen reden aan te nemen dat er iets wezenlijks veranderd is wat betreft het percentage verwijzingen bij deze screening. Nadere actie lijkt voorlopig niet nodig.
- Het detectiecijfer bij de screening op MCAD (0,13‰) is hoger dan het streefcijfer (0,12‰). Er worden dus meer patiënten gevonden dan verwacht. Het is aan te bevelen de bovengrens van het detectiecijfer los te laten.
- De specificiteit van de screening op GAL is lager dan het streefcijfer (99,957% i.p.v. 99,960% of hoger). De lage specificiteit van de screening op GAL is al eerder onderkend en het afkappunt is daarom met ingang van 1-7-2012 gewijzigd.
- De positief voorspellende waarde van de screening op PKU is lager dan het streefcijfer (69% i.p.v. 75% of meer). Ook een positief voorspellende waarde van 69% kan als zeer hoog beschouwd worden. Het is aan te bevelen het streefcijfer van deze indicator wat te verlagen. Nadere actie op basis van deze indicator lijkt niet nodig te zijn.

Tabel 5 Indicatoren voor jaarlijkse monitoring van de screening op metabole ziekten waarbij het streefcijfer niet is gehaald.

Afkorting	Processtap	Streefcijfer	2011
spec_V1m	Verwijzingen (% of ‰ verwijzingen i.v.m. (verdenking op) een specifieke MZ)	Per MZ tussen de helft en het dubbele van het verwachte aantal verwijzingen uitgaande van de laatste 5 jaar^	
		TFP/ LCHAD: 0,001-0,005%	TFP/ LCHAD: 0,008%
		TYR-I: 0,0013-0,005%	TYR-I: 0,0006%
spec_O1m	Detectiecijfer (% of ‰ kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose van een specifieke MZ	0,04 – 0,12 ‰	MCAD: 0,13‰
spec_O4m	Specificiteit (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout- positieven) (x100%)	Elk van de MZ: ≥ 99,960%	GAL: 99,957
spec_O5m	Positief voorspellende waarde (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-positieven) (x100%)	PKU ≥ 75%	PKU 69%

### Sikkelcelziekte

In 2011 zijn 64 (0,35‰) kinderen verwezen naar een kinderarts, waarvan 39 met het HPLC-patroon passend bij sikkelcelziekte (SCZ). Dit is lager dan in de periode 2008 tot en met 2010 (0,46‰ – 0,53‰). Het lagere aantal verwijzingen in 2011 ten opzichte van 2008-2011 is met name veroorzaakt door een lager aantal verwijzingen met het HPLC-patroon FAB (in 2011 19 kinderen). Deze daling is een het gunstige gevolg van het wijzigen van de afkappunten bij de screening op 1-1-2010 en 1-10-2011.

Bij 39 (0,022%) van de gescreenden is de (waarschijnlijkheids)diagnose SCZ gesteld. Hiervan werd 97% behandeld in een academisch ziekenhuis. Zover bekend is geen patiënt met sikkelcelziekte geboren in 2011 gemist bij de screening.

Kinderen met een uitslag passend bij thalassemie dienen naar mening van de Gezondheidsraad ook verwezen te worden, ondanks het feit dat volgens de Gezondheidsraad nog niet bewezen is dat vroege diagnostiek gezondheidsschade kan voorkomen. Het opsporen van deze groep patiënten behoort daarom niet tot het oorspronkelijke doel van de screening. Bij de screening op SCZ zijn in 2011 25 kinderen verwezen met HPLC-patronen die passen bij thalassemie. Hiervan hadden 5 de klinisch relevante vorm van  $\alpha$ -thalassemie met 3 deleties (HbH-ziekte) en 5  $\beta$ -thalassemie.

Er zijn 837 (4,63‰) kinderen gerapporteerd aan de huisarts, in verband met een vermoedelijk dragerschap van HbS.

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 2011 zowel de sensitiviteit, de specificiteit als de positief voorspellende waarde 100%. De screening op sikkelcelziekte heeft een hoog onderscheidend vermogen.

Bij drie indicatoren (tabel 6) worden de streefcijfers niet gehaald. Het promillage verwijzingen passend bij SCZ was minder dan verwacht (0,22‰ i.p.v. 0,3 – 0,6‰). Verder was de leeftijd bij eerste diagnostiek hoger dan verwacht: 69% van de kinderen met SCZ werden binnen acht weken door de kinderarts gezien, terwijl het streefcijfer 90% of hoger is. Het streven dat alle kinderen met SCZ voor de 12<sup>e</sup> week bij de kinderarts zijn is slechts bij 87% gelukt.

Tabel 6 Indicatoren voor jaarlijkse monitoring van de screening op SCZ waarbij het streefcijfer niet is gehaald.

Afkorting	Processtap	Streefcijfer	2011
spec_V1m	Verwijzingen (‰ verwijzingen i.v.m. (verdenking op) SCZ)	0,3 – 0,6‰	<b>0,22‰</b>
spec_D1m	Leeftijd 1 <sup>ste</sup> diagnostiek (excl. thalassemie) (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) SCZ het 1 <sup>ste</sup> diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd)	<8 weken → ≥90%; <12 weken → 100%	<8 weken → <b>69%</b> ; <12 weken → <b>87%</b>

## CF

De screening op CF ofwel taaislijmziekte is op 1 mei 2011 landelijk ingevoerd. In 2011 zijn 28 (0,22‰) kinderen naar een kinderlongarts verwezen in verband met een afwijkende CF-uitslag. Bij 22 van de verwezen kinderen werd de diagnose klassieke CF gesteld, hiervan was bij 4 sprake van een meconium ileus. Vier kinderen hebben de niet-klassieke vorm van CF. Van twee kinderen is nog geen conclusie mogelijk of bekend.

Het detectiecijfer (het aantal patiënten met CF gedeeld door het aantal levendgeborenen dat gescreend is (exclusief de vier patiënten met een meconium ileus en de vier met niet-klassieke CF) is 0,14‰. Dit valt binnen de marge van de verwachte cijfers voor de screening op CF (0,08 – 0,21 ‰).

In de PNHS is afgesproken bij het berekenen van de validiteit de patiënten met een meconium ileus en de patiënten met een niet-klassieke vorm van CF buiten beschouwing te laten. Laten we ook de twee kinderen waarbij nog geen conclusie mogelijk of bekend is buiten beschouwing, dan is de positief voorspellende waarde 100%.

Bij drie indicatoren worden de streefcijfers niet gehaald (tabel 7). 83% van de CF patiënten zonder meconium ileus had het eerste consult binnen 30 dagen na geboorte i.p.v. het streefcijfer van 90% of meer. Twee kinderen, geboren in 2011, zijn gemeld als fout-negatief. Bij één van hen was sprake van meconium ileus. Dit kind werd daarom niet aangemerkt als een bij de hielprikscreening gemiste CF patiënt. Het tweede kind werd wel aangemerkt als gemist bij de screening. De sensitiviteit is daarmee 95% i.p.v. 100%. De specificiteit voldoet wel aan het streefcijfer en is 100%.

Tabel 7 Indicatoren voor jaarlijkse monitoring van de screening op CF waarbij het streefcijfer niet is gehaald.

Afkorting	Processtap	Streefcijfer	2011
spec_D1m	Leeftijd 1 <sup>ste</sup> diagnostiek (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) CF het 1 <sup>ste</sup> diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd)	Bij $\geq$ 90% van de CF patiënten (excl. meconium ileus en niet- klassieke CF) eerste consult binnen 30 dagen na geboorte	<b>83%</b>
spec_O2m	Gemiste patiënten (Aantal fout-negatieven excl. meconium ileus)	0	<b>1</b>
spec_O3m	Sensitiviteit (excl. meconium ileus en niet-klassieke CF) (Aantal terecht- positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) x 100%	100%	<b>95%</b>

## Aanbevelingen

- Praeventis bevat ook in 2011 een groot aantal (ongeveer 200) kinderen die volgens de registratie hebben deelgenomen aan de screening, maar waarbij de hielprikuitslagen toch ontbreken. In voorgaande jaren was deze groep beduidend groter, met andere woorden de registratie is al verbeterd. Verdere verbetering is wenselijk.
- Ouders die bezwaar hebben tegen het verkrijgen van informatie over dragerschap hebben ruim 5 keer vaker ook bezwaar tegen het bewaren van het bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek dan ouders die geen bezwaar hebben tegen het verkrijgen van informatie over dragerschap. Dit is opvallend omdat het om twee verschillende onderwerpen lijkt te gaan. De verklaring moet gezocht worden bij de ouders of bij de medewerker die de hielprik afneemt. Het is mogelijk dat sommige ouders alleen de screening willen en verder niets. Dat is hun goed recht. Het is echter ook mogelijk dat de medewerkers die de hielprik afnemen en die toestemming moeten vragen hierbij een rol spelen. Het kan zijn dat sommige van deze medewerkers sturend optreden. Het is wenselijk na te gaan of er een cumulatie is van bezwaren bij bepaalde medewerkers die de hielprik afnemen.
- Er is een opvallend verschil in de gemiddelde leeftijd bij screening tussen regio's (variërend van 105 uur in Noord-Oost tot 128 uur in Noord-West). Het verdient aanbeveling na te gaan waardoor dit komt.
- Het percentage setjes met "onvoldoende bloed" is in 2011 0,79% (n=1424) bij de screening op sikkelcelziekte. Dit percentage voldoet niet aan het streefcijfer van 0,5%. Nader evaluatie-onderzoek is wenselijk mede omdat er sprake lijkt te zijn van een toename. Zo waren deze percentages in 2007 (0,47%) en in 2008 (0,45%) aanzienlijk lager.
- Het percentage dubieuze uitslagen bij de AGS-screening is in 2011 (0,1%) evenals in 2010 (0,1%) ongeveer twee maal zo hoog als in de beginperiode van de screening (0,04%-0,06% in de periode 2002-2004). Het is wenselijk het aantal tweede hielprikken zo laag mogelijk te houden omdat dit onder andere leidt tot extra belasting voor het kind en tot extra kosten. Het verdient aanbeveling na te gaan wat de reden is van deze toename.
- 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". Alleen als er sprake is van negatieve uitslagen in combinatie met onduidelijkheden rondom een bloedtransfusie worden deze geregistreerd als conclusie "Onbekend". Dezelfde aanpak dient mutatis mutandis gevolgd te worden bij "te vroeg geprikt". Dit advies is vanaf 2010 ingevoerd. In 2011 waren er bij de screening nog enkele kinderen waarbij dit niet het geval was. Het verdient aanbeveling de medewerkers van het RCP nog eens te attenderen op de correcte wijze van registreren.
- AGS komt net zo vaak voor bij jongens als meisjes. In 2011 zijn 7 jongens en 1 meisje met AGS opgespoord bij de screening. Ook in voorgaande jaren zijn opvallend meer jongens dan meisjes met AGS opgespoord. De meest aannemelijke verklaring voor dit verschil is dat een deel van de meisjes met AGS in tegenstelling tot jongens met AGS al zeer vroegtijdig op grond van

klinische verschijnselen herkend wordt en al snel behandeld wordt. De vroegtijdige behandeling heeft tot gevolg dat de screeningsuitslag "negatief" (normaal) is. Het verdient aanbeveling na te gaan of deze verklaring juist is.

- Bij het formuleren van de streefcijfers van de indicatoren is weinig rekening gehouden met de betrouwbaarheid van de schattingen. Zo wordt bijvoorbeeld in 2011 het streefcijfer wat betreft "Leeftijd bij eerste diagnostiek" bij de screening op AGS niet gehaald. Het gerealiseerde cijfer was echter gebaseerd op slechts 4 patiënten. Het verdient aanbeveling te overwegen of er een minimumeis aan de aantallen bij de streefcijfers gesteld dient te worden.
- Het verdient aanbeveling de streefcijfers van indicatoren die betrekking hebben op het percentage verwijzingen scherper te formuleren. Nu zijn de streefcijfers veelal gebaseerd op de gerealiseerde cijfers in de afgelopen vijf jaar en wordt er geen rekening gehouden met een eventuele wijziging van het afkappunt in de betreffende periode. Het verdient aanbeveling bij het formuleren van streefcijfers wel rekening te houden met wijzigingen in afkappunten.
- Bij de indicator detectiecijfer is zowel een ondergrens als een bovengrens geformuleerd. Het is aan te bevelen de bovengrens van het detectiecijfer los te laten.
- Eén van de criteria die Wilson en Jungner aan een screeningsprogramma stellen is dat er een algemeen aanvaarde strategie moet zijn ten aanzien van de vraag wie men als patiënt zal behandelen. In de praktijk gaat dit criterium in veel screeningsprogramma's niet helemaal op. Zo wordt er bij vrijwel alle screeningsprogramma's wel een relatief kleine groep kinderen opgespoord die op het grensgebied van normaal en afwijkend zitten. Bij de screening op biotinidase-deficiëntie is deze "borderline"-groep echter vrij groot. Zo verwachtte de Gezondheidsraad dat er jaarlijks ongeveer 2 kinderen met biotinidase-deficiëntie zouden worden gevonden. In 2011 zijn 25 kinderen als patiënt geregistreerd. Dit verschil wordt veroorzaakt doordat bij de screening een vrij groot aantal kinderen wordt gevonden met slechts licht afwijkende enzymafwijkingen. Het is nu voor een aantal kinderen onduidelijk welke wel en welke niet behandeld moeten worden. Hiernaar is nader onderzoek gewenst.
- Het detectiecijfer bij de screening op MCAD (0,13‰) is hoger dan het streefcijfer (0,12‰). Er worden dus meer patiënten gevonden dan verwacht. Het is aan te bevelen de bovengrens van het detectiecijfer los te laten. En wel niet alleen voor MCAD, maar voor alle aandoeningen waarop gescreend wordt. Alleen een ondergrens volstaat.
- Er zijn bij een aantal indicatoren streefcijfers vastgesteld die wel erg streng lijken te zijn. Zo is de deelnamegraad bijvoorbeeld vastgesteld op 99,7%, is de positief voorspellend waarde van de screening op PKU 75% of meer en dienen alle (100%) kinderen met sikkelcelziekte voor de 12<sup>e</sup> week bij de kinderarts te zijn. Mogelijk is bij het vaststellen van de streefcijfers uitgegaan van na te streven waarden in plaats van het vaststellen van waarden waarbij de kwaliteit als suboptimaal kan worden beschouwd. Het verdient aanbeveling deze streefcijfers opnieuw te bezien.
- Bij de screening op sikkelcelziekte wordt in versie 8.1 van het Draaiboek gesteld dat de eerste afspraak bij de kinderhematoloog 3 weken na de geboorte van het kind moet plaatsvinden. Dit criterium wordt bij lange na niet gehaald in 2011. Het verdient aanbeveling het criterium in het Draaiboek aan te passen aan het streefcijfer van de indicator.
- Het verdient aanbeveling de indicatoren en de streefcijfers op te nemen in het Draaiboek.

- Bij de screening op CF is de leeftijd waarop de hielprik wordt verricht van belang omdat zowel de IRT-, als de PAP- concentraties in bloed afnemen 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.





# Inhoudsopgave

	<b>Afkortingen en begrippen</b> .....	<b>3</b>
	<b>Samenvatting</b> .....	<b>5</b>
	<b>Aanbevelingen</b> .....	<b>13</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b> .....	<b>19</b>
1.1	Kader .....	19
1.2	Opdracht .....	20
1.3	Leeswijzer.....	20
<b>2</b>	<b>Deelname en leeftijd bij de eerste hielprik</b> .....	<b>23</b>
2.1	Deelname .....	23
2.2	Leeftijd bij eerste hielprik .....	26
2.3	Indicatoren voor jaarlijkse monitoring .....	28
<b>3</b>	<b>Screening op AGS</b> .....	<b>31</b>
3.1	Uitslagen .....	31
3.2	Verwijzingen .....	38
3.3	Tijdsduren .....	38
3.4	Diagnose.....	40
3.5	Validiteit .....	42
3.6	Indicatoren voor jaarlijkse monitoring .....	43
<b>4</b>	<b>Screening op CH</b> .....	<b>45</b>
4.1	Uitslagen .....	45
4.2	Verwijzingen .....	50
4.3	Tijdsduren .....	51
4.4	Diagnosen.....	55
4.5	Validiteit .....	59
4.6	Indicatoren voor jaarlijkse monitoring .....	60
<b>5</b>	<b>Screening op metabole aandoeningen</b> .....	<b>63</b>
5.1	Uitslagen .....	64
5.2	Verwijzingen .....	71
5.3	Tijdsduren .....	72
5.4	Diagnosen.....	73
5.5	Validiteit .....	74
5.6	Indicatoren voor jaarlijkse monitoring .....	76
<b>6</b>	<b>Screening op sikkelcelziekte</b> .....	<b>79</b>
6.1	Uitslagen .....	79
6.2	Verwijzingen .....	83
6.3	Tijdsduren .....	83
6.4	Diagnosen.....	84
6.5	Validiteit .....	85
6.6	Indicatoren voor jaarlijkse monitoring .....	88
<b>7</b>	<b>Screening op Cystic Fibrosis (CF)</b> .....	<b>91</b>

7.1	Uitslagen.....	91
7.2	Verwijzingen .....	94
7.3	Tijdsduren.....	94
7.4	Diagnose.....	95
7.5	Validiteit .....	97
7.6	Indicatoren voor jaarlijkse monitoring.....	97

**Bijlage(n)**

A Derde meetpunt CH 2006

B Achtergrondtabellen screeningsuitslagen

# 1 Inleiding

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CH), enkele metabole ziekten (MZ) en sikkelcelziekte (SCZ) bij Nederlandse kinderen die in 2011 geboren zijn. Screening op fenylketonurie (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 geïncorporeerd 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 sikkelcelanemie. De screening op HCY is met ingang van 1-10-2010 opgeschort. Op 01-01-2007 werd de screening op PKU voortgezet met een andere techniek dan tot dusver, nl MS/MS. 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, waarvan het RIVM-IDS er één is. Het RIVM-IDS is als referentielaboratorium verder onder andere verantwoordelijk voor de kwaliteitsbewaking van het laboratoriumonderzoek. Centraal in het proces staan de RCP-vestigingen (Regionale Coördinatie Programma's. Voorheen: entadministraties). Zij zijn aanvrager van het screeningsonderzoek bij een kind en zijn onder andere verantwoordelijk voor de bewaking van het proces, eventuele verwijzing naar een kinderarts en de administratie. De RCP-vestiging heeft een goed zicht op de doelpopulatie omdat zij elke werkdag de gegevens van alle pasgeborenen krijgt via de gemeentelijke basisadministratie (GBA).

Vervolgonderzoek en eventueel start van een behandeling vindt plaats in het ziekenhuis (een academisch centrum bij verdenking op een metabole ziekte, kinderendocrinologisch centrum in geval van verdenking op AGS, een algemeen kinderarts bij CH, een CF-centrum bij verdenking op CF of een kinderhematologisch centrum bij verdenking op sikkelcelziekte).

## 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 van de evaluatie 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, maar aangepast aan de uitbreiding van de screening. In hoofdstuk 2 wordt ingegaan op de deelname aan de screening. Tevens wordt ingegaan op de gemiddelde leeftijd van het kind bij de eerste hielprik. In de hoofdstukken 3 tot en met 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 in termen van aantal en kenmerken en de prevalentie van de verschillende aandoeningen wordt vastgesteld. Bovendien wordt ingegaan op de kwaliteit van de methode van screening. Een goed inzicht in de validiteit van een screening wordt verkregen door het nagaan van de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde.

De resultaten van de procesevaluatie worden verkort weergegeven in een set algemene en aandoening-specifieke indicatoren die voor de jaarlijkse monitoring van de screening, na advies van de PNHS door het CvB zijn vastgesteld.

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

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

Ten slotte willen we hier allen bedanken die meewerkten aan het tot stand komen van dit rapport: uitvoerders van de hielprik, medewerkers en medisch adviseurs van RCP-vestigingen; medewerkers van screeningslaboratoria; verloskundig hulpverleners; huisartsen, kinderartsen; leden van de adviescommissies neonatale hielprikscreening (ANHS-AGS, ANHS-CH, 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 hielprikscreening (PNHS).



## 2 Deelname en leeftijd bij de eerste hielprik

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de deelname (2.1), de leeftijd waarop de hielprik wordt afgenomen (2.2) en de algemene indicatoren voor de jaarlijkse monitoring (2.3).

### 2.1 Deelname

De gegevens uit dit hoofdstuk zijn afkomstig uit het Praeventissysteem. Dit systeem wordt beheerd door de RCP-vestigingen (voorheen: entadministraties). Voor iedere aandoening waarop gescreend wordt krijgt TNO per kwartaal een apart bestand. In dit hoofdstuk baseren we ons op het bestand waarin de gegevens van de screening op adrenogenaal syndroom (AGS) zijn geregistreerd.

In 2011 bedroeg het aantal pasgeborenen 181.761. In 2011 is bij 180.603 pasgeborenen een hielprik afgenomen. Wanneer de kinderen die overleden zijn voordat de hielprik uitgevoerd kon worden ( $n=287$ ) buiten beschouwing worden gelaten dan is 99,52% gescreend. Figuur 2.1 laat de niet-deelname zien naar geboortjaar. In deze figuur wordt de niet-deelname gepresenteerd omdat hierdoor de verschillen tussen de jaren beter zichtbaar worden dan wanneer de deelname zou worden gegeven. Het percentage niet-deelname (0,48%) is in 2011 iets hoger dan in voorgaande jaren het geval was.

In de jaren 2006 tot en met 2011 blijkt er ieder jaar ook een groep van een paar honderd kinderen te zijn waarbij in Praeventis de variabele "bezwaar" niet gecodeerd is, maar waarbij toch geen screeningsuitslagen geregistreerd zijn. Het betreft kinderen die in de volgende hoofdstukken aangegeven zijn als "missing" (zie bijvoorbeeld tabel 3.4). Eerst werd gedacht dat het om records ging die als gevolg van een fout in het systeem in het bestand terecht waren gekomen. Inmiddels is duidelijk dat het wel degelijk records betreft van bestaande kinderen. Ruim 1/3 deel van deze groep kinderen is geregistreerd als overleden. Daarnaast bevat deze groep mogelijk ook kinderen die pas na de leeftijd van 6 maanden in Nederland zijn gekomen en daarom niet meer voor screening in aanmerking komen. Het RIVM/RCP heeft onderzocht wat de redenen zijn waarom het overige deel van deze groep geen screeningsuitslag heeft. Mede naar aanleiding van dit onderzoek zijn de RCP's beter gaan registreren. Als gevolg van de betere registratie is waarschijnlijk het percentage niet-deelname de laatste jaren ogenschijnlijk toegenomen (figuur 2.1). Anders geformuleerd: de werkelijke niet-deelname was de laatste jaren waarschijnlijk iets hoger dan in figuur 2.1 is weergegeven.

De deelname kan ook berekend worden door na te gaan welk deel van de kinderen niet-gescreend is zoals geregistreerd in Praeventis ( $n=871$ ) inclusief de groep van kinderen waarbij op basis van de hielprikuitslagen geen conclusie getrokken kan worden. Het betreft vooral kinderen waarbij geen screeningsuitslagen geregistreerd zijn (de groep "missing"), maar ook bijvoorbeeld kinderen die te vroeg geprikt zijn en vervolgens geen herhaalde eerste hielprik meer hebben gekregen. Uitgaande van deze benadering is de deelname in 2011 99,43%. In dit rapport gaan we bij de berekening van de deelname voorlopig uit van 99,52%.

De redenen van niet deelname uitgaande van de variabele bezwaar worden hieronder weergegeven in vergelijking met voorgaande jaren (tabel 2.1). Van 376 kinderen is bekend dat ze geen hielprik hebben gehad vanwege medisch of principieel (ouders weigerden) bezwaar. Dit is 0,21% van het totale aantal pasgeborenen. Dit is iets hoger dan in voorgaande jaren het geval was. Mogelijk wordt ook deze toename veroorzaakt door een betere registratie (zie hierboven) en is het slechts een schijnbare toename. In tabel 2.2 is dit bezwaar uitgesplitst naar provincie/grote steden weergegeven. De verschillen tussen de regio's zijn niet relatief wel, maar in absoluut gezien niet groot. In Rotterdam is het percentage bezwaar het hoogst namelijk 0,39% en in Groningen (0,05%), Friesland (0,08%) en Drenthe (0,06%) het laagst.

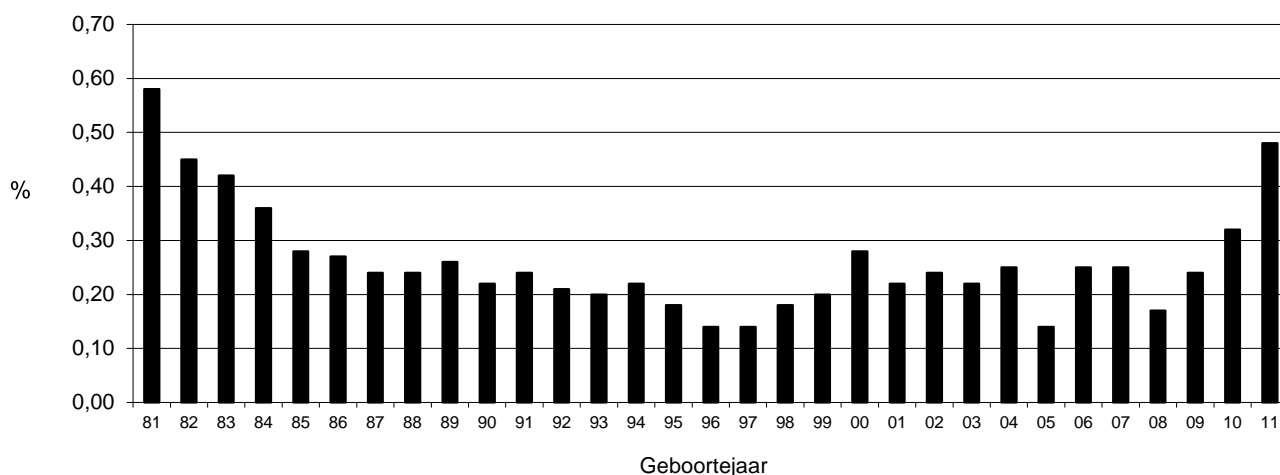
Bij 41 (0,02%) kinderen wordt opgegeven dat geen hielprik verricht is, omdat de ouders vertrokken bleken te zijn. In 2011 werd het onderzoek bij 0,22% van de pasgeborenen in het buitenland uitgevoerd. Daarnaast zijn er nog 57 (0,03%) kinderen waarvan niet bekend is waarom ze niet gescreend zijn. In dit rapport rekenen we de kinderen die elders gescreend zijn tot de groep niet-deelname omdat aangenomen kan worden dat de meeste kinderen niet op alle aandoeningen gescreend zijn waarop we in Nederland screenen.

Tabel 2.1 De redenen van niet-deelname<sup>^</sup> aan de screening in 2002 tot en met 2011

Reden	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2011
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	n
Bezwaar	0,06	0,05	0,08	0,04	0,07	0,07	0,07	0,09	0,14	0,21	376
Vertrokken	0,05	0,04	0,05	0,04	0,00	0,01	0,00	0,01	0,01	0,02	41
Onderzoek elders*	0,13	0,13	0,12	0,06	0,18	0,17	0,10	0,14	0,16	0,22	397
Onbekend									0,01	0,03	57
Totaal	0,24	0,22	0,25	0,14	0,25	0,25	0,17	0,24	0,32	0,48	871

<sup>^</sup> na exclusie van de 287 kinderen die voor screening overleden zijn

\* in 2002 t/m 2009: inclusief bezwaar Niet Classificeerbaar (Onbekend)



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



Tabel 2.2 toont de deelname naar provincie/grote steden in 2011. In Zeeland zijn relatief veel niet-gescreenden, namelijk 1,49%. De reden is ongetwijfeld dat een deel van de zwangere vrouwen uit Zeeland bevalt in België en dat hun kinderen daarom aldaar wordt gescreend. In Friesland en Drenthe is het percentage niet-gescreenden het laagst, namelijk respectievelijk 0,14% en 0,15%.

Tabel 2.2 Deelname<sup>^</sup> aan de neonatale screening naar provincie/grote steden bij kinderen geboren in 2011

Provincie/stad	Geborenen <sup>^</sup>	Gescreend		Niet gescreend		Niet gescreend i.v.m. bezwaar (n=376)*	
		N	n	n	%	n	%
Groningen	5.854	5.839	15	0,26		0,05	
Friesland	6.663	6.654	9	0,14		0,08	
Drenthe	4.654	4.647	7	0,15		0,06	
Overijssel	12.726	12.676	50	0,39		0,14	
Flevoland	5.184	5.163	21	0,41		0,21	
Gelderland	20.643	20.567	76	0,37		0,16	
Utrecht	15.088	15.019	69	0,46		0,23	
Noord-Holland (excl. A'dam)	19.432	19.351	81	0,42		0,20	
Amsterdam	11.124	11.026	98	0,88		0,29	
Zuid-Holland (excl. R'dam)	34.294	34.099	195	0,57		0,31	
Rotterdam	7.472	7.411	61	0,82		0,39	
Zeeland	3.769	3.713	56	1,49		0,24	
Noord-Brabant	25.216	25.149	67	0,27		0,14	
Limburg	9.355	9.289	66	0,71		0,17	
Nederland	181.474	180.603	871	0,48		0,21	

<sup>^</sup> exclusief de 287 kinderen die voor screening overleden zijn

\* Zie tabel 2.1 (m.a.w. excl. de groepen "vertrokken", "onderzoek elders" en "onbekend")

Het geboorteland van de meeste gescreende kinderen is uiteraard Nederland (tabel 2.3), gevolgd door België en Duitsland (respectievelijk 296 en 62 kinderen). Nadere gegevens over deze groep ouders ontbreekt bij TNO. Vermoedelijk betreft het kinderen waarvan de ouders wel in Nederland wonen. Veel van de kinderen waarvan het geboorteland niet Nederland is, zijn elders gescreend. Zo zijn van de 432 kinderen die in België geboren zijn 101 (23%) geregistreerd als "onderzoek elders". Voor de in Duitsland geboren kinderen is dit percentage 51%. Van de kinderen die in Nederland geboren zijn is van slechts 12 (0,01%) vermeld dat ze niet hebben deelgenomen aan de screening in verband met onderzoek elders.

Tabel 2.3 Deelname naar geboorteland in 2011, exclusief de overleden kinderen

Geboorteland	Geborenen <sup>^</sup>	Gescreend	Niet gescreend	Niet gescreend
			(i.v.m. bezwaar, vertrokken en onbekend)	In Ned (i.v.m. onderzoek elders)
	N	n	n	N
Nederland	178.856	178.668 (99,9%)	176 (0,1%)	12 (0,01%)
België	432	296 (69%)	35 (8%)	101 (23%)
Duitsland	158	62 (39%)	16 (10%)	80 (51%)
Overig	994	598 (60%)	192 (19%)	204 (21%)
Onbekend	1.034	979 (95%)	55 (5%)	0 (0%)
Totaal	181.474	180.603 (99,5%)	474 (0,26%)	397 (0,22%)

<sup>^</sup> excl. overleden kinderen

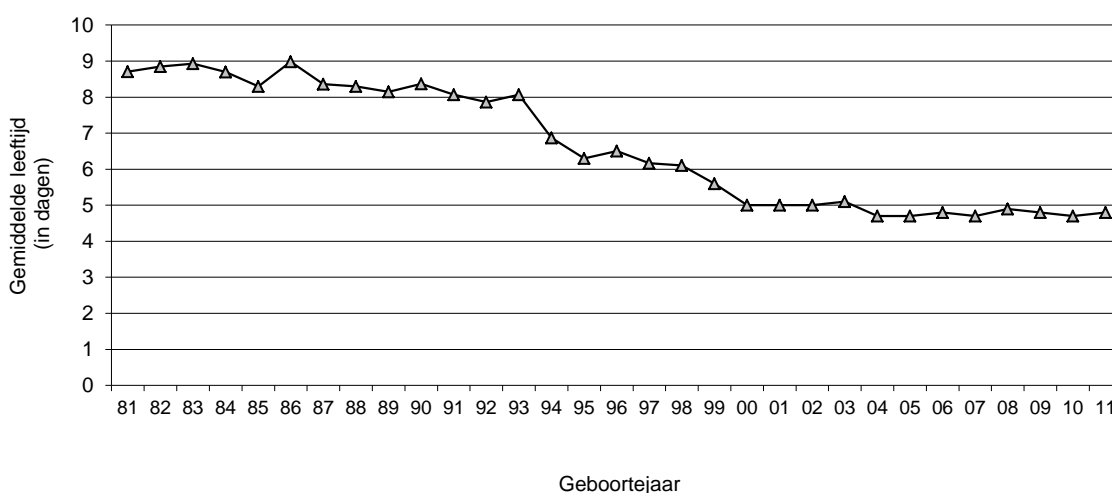
Op het hielprikkaartje wordt vastgelegd of de ouders bezwaar hebben tegen het bewaren van het bloedmonster van hun kind voor anoniem wetenschappelijk onderzoek. 3,9% van de ouders heeft hier bezwaar tegen. In 2010 betrof het 3,5% van de ouders. Bij de screeningen op sikkelcelziekte en CF worden dragers gevonden. Het merendeel van de ouders (176.838, 97,9%) wil weten of hun kind drager is (tabel 2.4). In 2010 betrof het 97,8% van de ouders. Er is een sterke (statistisch significante) relatie tussen beide variabelen. Ouders die bezwaar hebben tegen het verkrijgen van informatie over dragerschap hebben ruim vijf keer vaker bezwaar tegen het bewaren van het bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek dan ouders die geen bezwaar hebben tegen het verkrijgen van informatie over dragerschap, namelijk 18,9% vs. 3,6%.

Tabel 2.4 Bezwaar tegen het verstrekken van informatie over dragerschap naar bezwaar tegen bewaren bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek in 2011

Bezwaar tegen informatie over dragerschap	Bezwaar tegen het bewaren bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek							
	Nee		Ja		Onbekend		Totaal	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nee	170.516	96,4	6.322	3,6	0	0,0	176.838	100
Ja	2.846	81,1	663	18,9	1	0,0	3.510	100
Onbekend	0	0	2	0,8	253	99,2	255	100
Totaal	173.362	96,0	6.987	3,9	254	0,1	180.603	100

## 2.2 Leeftijd bij eerste hielprik

In 2011 is de hielprik gemiddeld 4,8 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 hielprik tussen 8 en 9 dagen. Vanaf 1993 is de gemiddelde leeftijd geleidelijk lager geworden.



Figuur 2.2 Gemiddelde leeftijd bij eerste hielprik van 1981 tot en met 2011

Sinds 2007 wordt de leeftijd waarop de hielprik wordt verricht uitgedrukt in uren. De eerste hielprik 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 hielprik screening 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 hielprik en gehoorscreening) vindt deze dus zo spoedig mogelijk na 96 uur na de geboorte plaats. In 2011 wordt de (eerste) hielprik gemiddeld 114 uur na de geboorte afgenomen. 1,8% van de geboren werd na de leeftijd van 168 uur (de 7<sup>e</sup> levensdag) gescreend. In 2010 was dit 1,4%, in 2009 1,8%, in 2008 2,3% , in 2007 1,6% en in 2006 2,1%.

De hielprik wordt onder verantwoordelijkheid van de Jeugdgezondheidszorg uitgevoerd door een medewerker van een thuiszorgorganisatie of GGD, kraamcentrum of ziekenhuis, of door een verloskundige of huisarts. Er is een verschil in leeftijd waarop zorgverleners de eerste hielprik afnemen (tabel 2.5). Bij ziekenhuizen is de tijdsduur vanaf de geboorte tot het moment waarop de (eerste) hielprik wordt afgenomen gemiddeld het kortst (94 uur). Bij GGD-medewerkers (121 uur) en bij huisartsen (113 uur) is de periode van geboorte tot (eerste) hielprik gemiddeld het langst.

Tabel 2.5 Leeftijd bij (eerste) hielprik in uren naar type screener in 2011

Screener	Leeftijd bij (eerste) hielprik < 72 uur < 96 uur < 120 uur < 168 uur gemiddeld					uren
	n	(%)	(%)	(%)	(%)	
GGD	26.935	0,1	18,5	50,1	96,2	121
Huisarts	145	1,4	25,5	71,0	95,2	113
Thuiszorg	90.134	0,3	34,6	70,2	98,4	109
Verloskundige	33.981	0,8	49,0	87,9	99,1	99
Ziekenhuis	18.461	2,9	67,8	93,3	99,0	94
Totaal	169.656	0,7	38,5	73,1	98,2	114

Ook op regionaal niveau zijn er verschillen; in de regio Noord-Oost is de periode tussen de geboorte en de (eerste) hiehprik het laagst (gemiddeld 105 uur) en in de regio Noord-West het hoogst (gemiddeld 128 uur) (tabel 2.6). Dit is vergelijkbaar met 2010.

Tabel 2.6 Leeftijd bij eerste hiehprik in uren naar regio bij kinderen geboren in 2011

Leeftijd bij (eerste) hiehprik < 72 uur < 96 uur < 120 uur < 168 uur gemiddeld						
Regio	n	(%)	(%)	(%)	(%)	uren
Noord-Oost	27.428	0,8	52,5	82,1	99,5	105
Midden	33.349	0,5	31,6	67,3	98,1	116
Noord-West	33.244	0,5	25,4	55,8	95,9	128
Zuid-West	43.951	1,2	45,5	83,3	98,9	109
Zuid-Oost	31.700	0,2	37,8	75,2	98,9	113
Nederland	169.672	0,7	38,5	73,1	98,2	114

Een indeling in provincie en de twee grote steden laat zien dat in de meeste regio's meer dan 98% van de kinderen voor 168 uur wordt gescreend. Uitzondering zijn Noord-Holland, Utrecht en Amsterdam (resp. 94,6%, 96,6% en 97,4%) (tabel 2.7).

Tabel 2.7 Leeftijd bij eerste hiehprik in uren naar provincie/grote steden bij kinderen geboren in 2011

Leeftijd bij (eerste) hiehprik < 72 uur < 96 uur < 120 uur < 168 uur					
Provincie	N	(%)	(%)	(%)	(%)
Groningen	5.280	0,4	43,1	77,8	99,5
Friesland	6.064	0,5	54,4	81,6	99,6
Drenthe	4.209	0,2	40,0	75,8	99,5
Overijssel	11.875	1,3	60,0	86,5	99,4
Flevoland	4.934	0,4	30,9	69,2	98,1
Gelderland	19.192	0,4	37,7	76,6	99,2
Utrecht	14.157	0,6	23,2	54,9	96,6
Noord-Holland (excl. A'dam)	18.040	0,5	22,5	49,2	94,6
Amsterdam	10.270	0,7	27,7	61,0	97,4
Zuid-Holland (excl. R'dam)	33.337	1,2	45,1	83,4	99,0
Rotterdam	7.198	1,5	53,4	88,0	98,7
Zeeland	3.416	0,3	32,7	71,5	98,3
Noord-Brabant	23.242	0,2	37,0	74,2	98,9
Limburg	8.458	0,2	39,9	77,7	99,0
Nederland	169.672	0,7	38,5	73,1	98,2

### 2.3 Indicatoren voor jaarlijkse monitoring

In deze paragraaf worden de algemene indicatoren uitgewerkt die voor de jaarlijkse monitoring vastgesteld zijn. In tabel 2.5 worden de in totaal zes indicatoren weergegeven, evenals de streefcijfers en de gerealiseerde uitkomsten van 2011 (tabel 2.8).

Bij drie indicatoren wordt het streefcijfer niet gehaald. Het betreft:

- De deelnamegraad is 99,52% in plaats van het streefcijfer van minimaal 99,7%.
- Tijdigheid eerste hielprik: 98,2% van de (eerste) hielprikken wordt in 2011 binnen 168 uur afgenomen, terwijl het streefcijfer minimaal 99% is.
- Onvoldoende bloed bij de screening op sikkelcelziekte (SCZ) is 0,79%, terwijl het streefcijfer maximaal 0,5% is.

Tabel 2.8 Samenvatting van de algemene indicatoren voor jaarlijkse monitoring

Afkorting	Processtap*	Streefcijfer	2011
alg_S1m	Deelnamegraad (% levendgeborenen dat is gescreend) <sup>^</sup>	Minimaal 99,7%	<b>99,52%**</b>
alg_S2m	Tijdigheid eerste hielprik (% levendgeborenen dat respectievelijk <72 uur, <96 uur, <120 uur en <168 uur na de geboorte is gescreend)	– <72 uur: maximaal 1% – <96 uur: minimaal 30% – <120 uur: minimaal 70% – <168 uur: minimaal 99%	– <72 uur: 0,7% – <96 uur: 38,5% – <120 uur: 73,1% – <168 uur: <b>98,2%**</b>
alg_S3m	Volledigheid setjes (% setjes waarop de gegevens volledig zijn ingevuld)	Minimaal 95%	Geen gegevens bekend
alg_S4m	Onvoldoende bloed (% setjes met onvoldoende (kwaliteit) bloed voor uitvoering van het screeningsprogramma)	Maximaal 0,5%	AGS 0,12% CH 0,36% MZ 0,23-0,47% <b>SCZ 0,79%**</b> CF 0,35%
alg_S5m	Keuze dragerschap uitslag (% ouders dat volgens het aankruisvakje op de kaart informatie wil over dragerschap bij het kind)	Geen streefwaarde	97,9%
alg_S6m	Bezwaar gebruik restant (% ouders dat bezwaar maakt tegen gebruik restant bloed)	Geen streefwaarde	3,9%

\* Voor de processtappen Uitnodigen, Terugkoppeling van de uitslag, Verwijzing, Diagnostiek, Start behandeling en Overig zijn geen algemene indicatoren vastgesteld.

<sup>^</sup> Geïnccludeerd bij teller en noemer: kinderen met een leeftijd van 6 maanden of jonger die in Nederland wonen, en kinderen met een leeftijd van 6 maanden of jonger die in het buitenland wonen en van wie de Nederlandse ouders zelf een verzoek hebben ingediend. Geëxcludeerd bij teller en noemer: kinderen die zijn overleden vóór het moment van afname van de hielprik.

\*\* Streefcijfer niet gehaald



### 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 2011. Paragraaf 3.1 gaat in op de uitslagen. In paragraaf 3.2 worden de kinderen beschreven die verwezen zijn naar de kinderarts. In paragraaf 3.3 gaan we in op de tijdsduren, in 3.4 op de diagnoses, in 3.5 op de validiteit en in 3.6 worden de indicatoren beschreven.

#### 3.1 Uitslagen

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

##### Analysemethode en afkappunten

In het laboratorium wordt de concentratie 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron (17OHP) bepaald met behulp van de 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.

Tabel 3.1a: Afkappgrenzen van 1-1-1998 tot 1-1-2002 bij de screening op AGS

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

Tot 1-1-2002 werd de uitslag van de hielprik geclassificeerd als 'negatief' dan wel 'afwijkend' (tabel 3.1a), waarbij dit laatste gold als een indicatie tot directe verwijzing naar een kinderarts. Vanaf 1-1-2002 is daar de categorie 'dubieus' aan toegevoegd (tabel 3.1b tot en met 3.1e). Kinderen met een 'dubieuze' uitslag komen in aanmerking voor een tweede hielprik. Vanaf 1-1-2007 worden de uitslagen vermeld in nmol/l bloed in plaats van in nmol/l serum. Op 1-7-2008 zijn de afkapwaarden van de interpretatie van de AGS uitslag veranderd in verband met de overgang op een nieuw antiserum in de voor de screening gebruikte kit. In de tabellen 3.2a en 3.2b wordt de interpretatie van de uitslag van de eerste hielprik gegeven geldend t/m 30-6-2008. In de tabellen 3.2c en 3.2d staan de nieuwe afkapwaarden bij de eerste hielprik, geldend vanaf 1-7-2008. De interpretatie van de uitslag van de hielprik is gebaseerd op zwangerschapsduur, en indien onbekend, op geboortegewicht.

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

Zwangerschapsduur (weken)	17OHP (nmol/l serum)				
	< 89	90-149	150-274	275-499	≥ 500
≤ 33+0	negatief	negatief	negatief	Negatief	dubieus
33+1 t/m 35+0	negatief	negatief	negatief	Dubieus	afwijkend
35+1 t/m 36+0	negatief	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend
≥ 36+1	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend	afwijkend

Tabel 3.1c Interpretatie van de AGS-uitslag bij de eerste hielprik indien de zwangerschapsduur onbekend is van 1-1-2002 tot 1-1-2007

Geboortegewicht (gram)	17OHP (nmol/l serum)				
	< 89	90-149	150-274	275-499	≥ 500
≤ 2100	negatief	negatief	negatief	negatief	dubieus
2101 t/m 2500	negatief	negatief	negatief	dubieus	afwijkend
2501 t/m 2700	negatief	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend
≥ 2701 of onbekend	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend	afwijkend

Tabel 3.1d Interpretatie van de AGS-uitslag bij de tweede hielprik van 1-1-2002 tot 1-1-2007

Zwangerschapsduur (weken)	17OHP (nmol/l serum)			
	< 89	90-149	150-274	≥ 275
≤ 33+0	negatief	negatief	negatief	afwijkend
33+1 t/m 35+0	negatief	negatief	afwijkend	afwijkend
35+1 t/m 36+0	negatief	afwijkend	afwijkend	afwijkend
≥ 36+1	negatief	afwijkend	afwijkend	afwijkend

Tabel 3.1e Interpretatie van de AGS-uitslag en actie bij de tweede hielprik indien de zwangerschapsduur onbekend is van 1-1-2002 tot 1-1-2007

Geboortegewicht (gram)	17OHP (nmol/l serum)			
	< 89	90-149	150-274	≥ 275
≤ 2100	negatief	negatief	negatief	afwijkend
2101 t/m 2500	negatief	negatief	afwijkend	afwijkend
2501 t/m 2700	negatief	afwijkend	afwijkend	afwijkend
≥ 2701 of onbekend	negatief	afwijkend	afwijkend	afwijkend



Tabel 3.2a Interpretatie van de AGS-uitslag bij de eerste hielprik, geldend van 1-1-2007 tot en met 30-6-2008

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

Tabel 3.2b Interpretatie van de AGS-uitslag bij de eerste hielprik indien de zwangerschapsduur onbekend is, geldend van 1-1-2007 tot en met 30-6-2008

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

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

Zwangerschapsduur (weken)	17OHP (nmol/l bloed)				
	0-24	25-54	55-104	105-199	≥ 200
≤ 33+0	negatief	negatief	negatief	negatief	dubieus
33+1 t/m 35+0	negatief	negatief	negatief	dubieus	afwijkend
35+1 t/m 36+0	negatief	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend
≥ 36+1	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend	afwijkend

Tabel 3.2d Interpretatie van de AGS-uitslag bij de eerste hielprik indien de zwangerschapsduur onbekend is, geldend vanaf 1-7-2008

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

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

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

Bij een afwijkende eerste hielprikuitslag dient dezelfde dag verwijzing naar een kinderendocrinologisch centrum plaatst te vinden. Een dubieuze eerste hielprikuitslag is een indicatie voor een tweede hielprik. Bij kinderen met een zwangerschapsduur groter dan 33+0 weken wordt de tweede hielprik 7-9 dagen na de eerste hielprik afgenomen. Bij kinderen met een zwangerschapsduur kleiner dan of gelijk aan 33+0 weken wordt de tweede hielprik 14-16 dagen na de eerste afgenomen.

Het gebruik van glucocorticoïden (bijv. (hydro)cortison, predniso(lo)n, dexamethason) zorgt ervoor dat de 17OHP-concentratie in het bloed verlaagd wordt. Dit kan dus resulteren in een fout-negatieve screeningsuitslag voor AGS. De kinderarts dient hierop bedacht te zijn. Kortdurend antenataal gebruik van glucocorticoïden door moeder ten behoeve van longrijping bij het kind heeft geen effect op de screeningsuitslag voor AGS. Indien afname van een tweede hielprik voor AGS nodig is bij een kind dat reeds is opgenomen in een ziekenhuis, dan wordt de behandelend kinderarts expliciet gevraagd rekening te houden met glucocorticoïdgebruik: als het kind glucocorticoïdmedicatie heeft, dan wordt de tweede hielprik pas afgenomen 7-9 dagen na stoppen van deze medicatie, om invloed van glucocorticoïden op de uitslag te vermijden.

Ook voor de tweede hielprik zijn de afkapwaarden aangepast in 1-7-2008. De tabellen 3.3a en 3.3b geven de interpretatie van de AGS-uitslag bij de tweede hielprik, geldend t/m 30-6-2008. In de tabellen 3.3c en 3.3d staan de nieuwe afkapwaarden bij de tweede hielprik, geldend vanaf 1-7-2008. Een afwijkende uitslag bij de tweede hielprik is een indicatie voor verwijzing binnen 24 uur naar een kinderendocrinologisch centrum. Bij een negatieve uitslag is, behalve het informeren van de ouders hierover, geen verdere actie geïndiceerd.

Tabel 3.3a Interpretatie van de AGS-uitslag bij de tweede hielprik, geldend van 1-1-2007 tot en met 30-6-2008

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

Tabel 3.3b Interpretatie van de AGS-uitslag en actie bij de tweede hielprik indien de zwangerschapsduur onbekend is, geldend van 1-1-2007 tot en met 30-6-2008

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

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

Zwangerschapsduur (weken)	17OHP (nmol/l bloed)			
	0-24	25-54	55-104	≥105
≤ 33+0	negatief	negatief	negatief	afwijkend
33+1 t/m 35+0	negatief	negatief	afwijkend	afwijkend
35+1 t/m 36+0	negatief	afwijkend	afwijkend	afwijkend
≥ 36+1	negatief	afwijkend	afwijkend	afwijkend

Tabel 3.3d Interpretatie van de AGS-uitslag en actie bij de tweede hielprik indien de zwangerschapsduur onbekend is, geldend vanaf 1-7-2008

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

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

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

### Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 3.4 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik. Het promillage dubieuze uitslagen (1,0) is in 2011 vergelijkbaar met dat van 2010, maar met uitzondering van 2005 hoger dan in de periode ervoor (tabel 3.4a; figuur 3.1). Het gebruik van een andere kit voor 17OHP-bepaling die in eerste instantie systematisch hoger bleek te meten verklaart de hoge promillages in 2005 en 2006. Halverwege 2006 is een correctiefactor ingevoerd zodat de uitslagen van de nieuwe kit vanaf die datum weer overeenkomen met het niveau van de oude kit. De promillages dubieuze uitslagen liggen in 2007-2011 echter nog steeds hoger dan voor de invoering van de nieuwe kit (figuur 3.1). Zo was dit promillage in de periode 2002-2004 ongeveer de helft lager (0,41‰ tot 0,56‰). Het is wenselijk het aantal tweede hielprikken zo laag mogelijk te houden omdat dit onder andere leidt tot extra belasting van het kind en extra kosten. Het verdient daarom aanbeveling na te gaan wat de oorzaak is van deze toename in de afgelopen jaren.

Het percentage afwijkende uitslagen bij de eerste hielprik is in 2011 0,08‰. Dit is vergelijkbaar met 2007, 2008, 2009 en 2010.

Bij de vergelijking van de gegevens van de laboratoria en die uit Praeventis uit 2007 bleken er enkele kinderen te zijn met een afwijkende AGS-uitslag die niet als "Afwijkend" maar als "Onbekend" geboekt waren in Praeventis. Dat kwam omdat de RCP nog geen duidelijkheid had of bij deze kinderen een bloedtransfusie was uitgevoerd. Conform de richtlijnen zijn deze kinderen wel meteen verwezen en is er niet een 2e hielprik aangevraagd. Om misverstanden en zelfs mogelijke vertraging te voorkomen hebben we toen de volgende aanpak geadviseerd: Indien van een kind niet bekend is of er een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden of de datum/tijd van de bloedtransfusie is niet bekend en indien dit kind 1 of meer afwijkende of dubieuze uitslagen heeft dan worden de dubieuze of afwijkende uitslagen ook

meteen als dubieus of afwijkend in Praeventis geregistreerd. Dezelfde aanpak dient mutatis mutandis gevolgd te worden bij "te vroeg geprikt". Ondanks het feit dat de kans op een fout-positieve uitslag bij de AGS-screening toeneemt bij te vroeg prikken adviseerden we toch om ook bij te vroeg geprikte kinderen de conclusie te boeken als "Dubieus" of als "Afwijkend" als er sprake is van dergelijke uitslagen. Immers bij dergelijke uitslagen is ook de kans op een terecht-positieve uitslag aanzienlijk groter dan bij een "negatieve" uitslag. Er wordt gehandeld zoals hoort bij een dubieuze of afwijkende uitslag. Alleen als er sprake is van negatieve uitslagen worden deze geregistreerd als conclusie "Onbekend", "Niet-classificeerbaar" of "Te vroeg geprikt" en wordt er gehandeld zoals hoort bij deze conclusies. Dit advies is overgenomen door de PNHS en het RIVM en is vanaf 2010 ingevoerd. Dit advies geldt niet alleen voor de AGS-screening maar ook voor de andere aandoeningen waarop gescreend wordt.

In 2011 waren er nog 3 kinderen met een "dubieuze" uitslag die niet als "Dubieus" maar als "Niet classificeerbaar" geboekt stonden in Praeventis. In 2010 betrof het 2 kinderen. Daarnaast waren er 6 kinderen met een dubieuze uitslag die geboekt stonden met de conclusie "Te vroeg geprikt" in plaats van de conclusie "Dubieus". In 2010 betrof dit 2 kinderen. Het verdient aanbeveling de medewerkers van de RCP's nog eens te attenderen op de correcte werkwijze.

Het percentage onvoldoende met bloed gevulde hielprikkaartjes bij de screening op AGS was in 2011 1,15‰ (tabel 3.4 en fig. 3.1). Dit is lager dan in 2010, maar nog wel vergelijkbaar met 2008 en 2009. In de loop van 2006 werd een nieuwe prikker ingevoerd; er wordt nu voor bloedafname een klein sneetje door de huid gemaakt, voorheen werd er geprikt. Deze nieuwe prikker heeft weinig effect gehad op het percentage "onvoldoende vullingen" bij de AGS-screening.

Bij sommige kinderen dient de hielprik herhaald te worden omdat ze te vroeg geprikt zijn. Dit percentage 'te vroeg geprikte kinderen' was in 2011 laag in vergelijking met 2005-2006 en vergelijkbaar met 2007-2010. Met ingang van 2007 is de definitie van 'te vroeg geprikt' gewijzigd van 'geprikt op de derde dag na de geboorte of vroeger (met geboortedag als dag 0)' naar 'geprikt binnen 48 uur na de geboorte'. Sinds die tijd is dit percentage beduidend lager geworden.

De categorie "missing" bestaat uit 199 (1,10‰) kinderen waarbij de screeningsuitslagen ontbreken. In voorgaande jaren was dit promillage aanzienlijk hoger. Deze afname komt mogelijk door een betere registratie bij de RCPs. Strikt genomen zou echter geen van de kinderen geboekt moeten zijn als "missing". Uit een steekproef is gebleken dat het deels overleden kinderen, kinderen die na de leeftijd van 6 maanden naar Nederland verhuisd zijn en kinderen die al in het buitenland gescreend zijn betreft. Nader onderzoek naar deze groep is wenselijk.

De categorie "onbekend" betreft 10 (0,06‰) kinderen waarbij niet voldoende informatie beschikbaar is voor het laboratorium om een uitslag te interpreteren. Dat is bijvoorbeeld het geval wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden voor de bloedafname.

In 2011 zijn er 14 kinderen waarbij de conclusie bij de eerste hielprik "Niet-uitgevoerd" is. Van deze 14 hebben 7 nog een hielprik gehad waarbij de conclusie "Negatief" was. Van de overige 7 is in Praeventis niet geregistreerd dat er nog een hielprik verricht is. Navraag bij het RIVM leverde op dat deze laatste 7 kinderen

geregistreerd hadden moeten worden bij de categorie “bezwaar” met als reden “onbekend” (zie tabel 2.1).

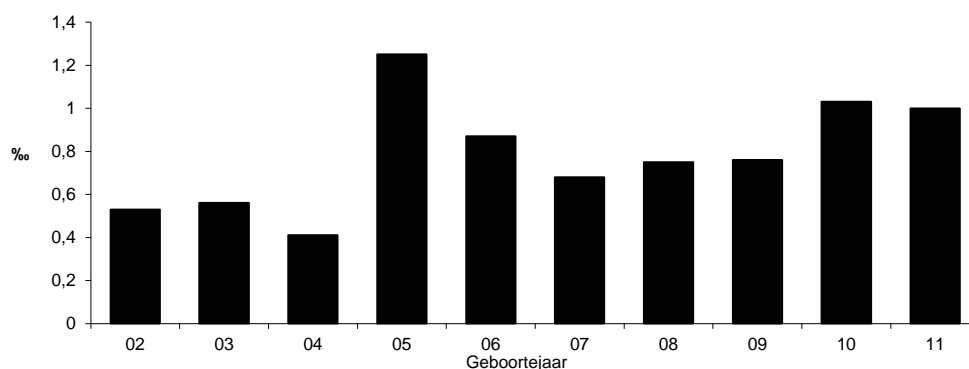
Tabel 3.4 Uitslagen en verwijzingen naar de kinderarts bij de AGS-screening in 2004 tot en met 2011.

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2011
	‰	‰	‰	‰	‰	‰	‰	‰	N
Uitslag na 1e hielprik:									
- Negatief	997,83	995,75	991,06	992,22	989,18	991,74	994,15	996,37	179.948
- Dubieus	0,41	1,25	0,87	0,68	0,75	0,76	1,03	1,00	180
- Afwijkend	0,05	0,20	0,16	0,08	0,10	0,09	0,11	0,08	14
- Onvold. vulling <sup>^</sup>	1,23	1,04	0,99	1,47	1,23	1,10	1,43	1,15	208
- Te vroeg geprikt	0,48	1,73	3,15	0,09	0,13	0,22	0,15	0,17	30
- “Missing” #			4,07	4,69	4,90	4,97	2,96	1,10	199
- Onbekend <sup>@</sup>				0,77	3,71	1,04	0,10	0,06	10
- Niet uitgevoerd						0,08	0,08	0,08	14
Verwijzingen (na 1 of meer hielprikken)	0,11	0,42	0,31	0,20	0,18	0,13	0,22	0,17	31
Gescreend (N)	194.772	186.168	184.568	182.303	185.743	186.128	185.037		180.603

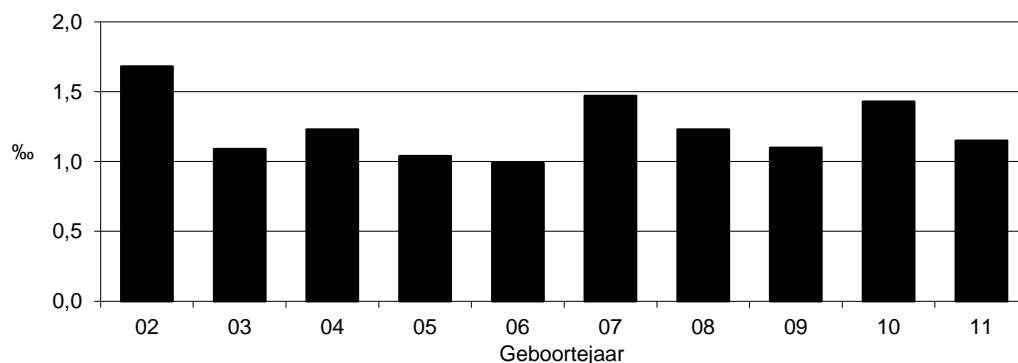
<sup>^</sup> sinds 1-1-07 wordt op het hielprikaartje vastgelegd of er een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden. Vanaf 2007 bevat deze categorie ook kinderen waarvan de uitslag niet-classificeerbaar is vanwege een bloedtransfusie

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

<sup>@</sup> onbekend: er is niet voldoende informatie beschikbaar voor het laboratorium om een uitslag te interpreteren. Dat is bijvoorbeeld het geval, wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden voor de bloedafname. In 2007 en 2008 zat hier ook de categorie ‘niet uitgevoerd’ bij, maar in 2009, 2010 en 2011 is deze apart weergegeven



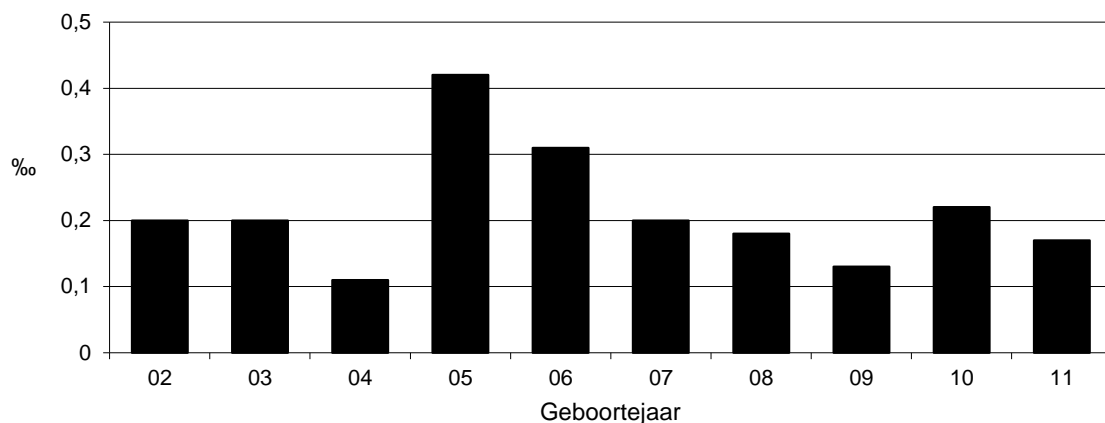
Figuur 3.1 Promillage dubieuze uitslagen bij de screening op AGS naar geboortejaar (2002-2011)



Figuur 3.2 Promillage onvoldoende met bloed gevulde en niet classificeerbare hielprikkaartjes bij de screening op AGS naar geboortejaar (2002-2011)

### 3.2 Verwijzingen

In 2011 zijn 31 (0,17%) kinderen voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts verwezen (tabel 3.4). Dit is vergelijkbaar met voorgaande jaren (figuur 3.3). Alleen in 2005 en 2006 werden relatief veel kinderen verwezen. Dit kwam doordat de laboratoria toen zijn overgegaan op een nieuwe kit. Deze kit bleek systematisch hoger te meten dan de vorige kit. Per april 2006 werd hiervoor door alle laboratoria gecorrigeerd met een correctiefactor (0,8) zodat de uitslagen van de nieuwe kit vanaf die datum weer ongeveer overeenkomen met het niveau van de oude kit.



Figuur 3.3 Promillage verwijzingen naar de kinderarts bij de screening op AGS naar geboortejaar (2002-2011)

### 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 16 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 zestien kinderen hadden er drie kinderen een zwangerschapsduur ≤ 33 weken. Bij alle drie kinderen met een zwangerschapsduur ≤ 33 weken werd de tweede hielprik 14 of 15 dagen na de eerste afgenomen, conform het aanbevolen interval. Van de zestien kinderen die na twee hielprikken verwezen werden hadden er 13 een zwangerschapsduur >33 weken. Hiervan zijn tien kinderen binnen 7 tot 9 dagen opnieuw geprikt. Twee kinderen werden te vroeg geprikt, namelijk na zes dagen. Eén kind werd te laat geprikt, namelijk op dag 14. De tweede hielprik is dus bij 13 kinderen op tijd verricht. Bij twee kinderen werd de tweede hielprik te vroeg verricht en bij één kind te laat.

**Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts**

De verstreken tijd tussen de hielprik (bij 2 hielprikken is uitgegaan van de tweede hielprik) en het moment waarop de RCP-vestiging de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden is van 29 (94%) van de 31 kinderen bekend. De tijdsduur van dit traject is bij 26 (90%) kinderen kleiner of gelijk aan 7 dagen. Bij één kind was het interval tussen de laatste hielprik en melding aan de huisarts gelijk aan 8 dagen, bij één kind was het interval 9 dagen en één kind was het interval 33 dagen.

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

De verstreken tijd tussen het moment waarop de RCP-vestiging de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden en de datum waarop het 17OHP werd bepaald door de kinderarts is bekend van 19 (61%) van de 31 kinderen. Bij 17 (90%) kinderen is dit interval 1 dag of minder; bij twee kinderen (10%) duurde het langer, namelijk zes (één kind) of vijftien dagen (één kind). Eén kind waarbij dit traject langer duurde dan 1 dag had geen AGS, het andere kind had wel AGS.

**Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond**

Bij 21 (68%) van de 31 kinderen is de leeftijd waarop het diagnostisch onderzoek (= de dag waarop het 17OHP geprikt werd) plaatsvond bekend.

Van de patiënten met de klassieke zout-verliezende vorm werd bij 75% (3 van de 4) voor de leeftijd van 15 dagen diagnostiek ingesteld. Dit is lager dan het streefcijfer van 90%.

Zes kinderen hebben één hielprik gekregen en vijftien kinderen kregen twee hielprikken (tabel 3.5). Bij drie (14%) heeft diagnostisch onderzoek plaatsgevonden voor dag 8, alle drie na alleen een 1<sup>e</sup> hielprik. Eén kind had de klassieke zout-verliezende vorm van AGS. Bij drie (14%) kinderen heeft het diagnostisch onderzoek plaatsgevonden na dag 7 maar voor dag 12, alle drie na alleen een 1<sup>e</sup> hielprik. Eén van deze kinderen had de klassieke zout-verliezende vorm van AGS. Bij vier (19%) kinderen is het interval tussen de 12 en 14 dagen, alle vier na twee hielprikken. Eén van hen kreeg de diagnose klassieke zout-verliezende vorm van AGS. Bij elf (52%) van de kinderen is dit interval langer dan 14 dagen geweest, alle elf kregen twee hielprikken. Eén kind had de klassieke zout-verliezende vorm van AGS.

Tabel 3.5 Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond bij kinderen geboren in 2011 en verwezen na 1 of 2 hielprikken bij de screening op AGS

Interval (dagen)	Klassieke zout-verliezende vorm		Overige vormen/ subcl. onbekend/ geen AGS		Totaal*	Cum %
	verwezen na 1 <sup>e</sup> hp	verwezen na 2 <sup>e</sup> hp	verwezen na 1 <sup>e</sup> hp	verwezen na 2 <sup>e</sup> hp		
≤ 7	1	0	2	0	3	14
8-11	1	0	2	0	3	28
12-14	0	1	0	3	4	48
> 14	0	1	0	10	11	100
Totaal	2	2	4	13	21	100

\* bij 10 kinderen ontbrak de datum van het diagnostisch onderzoek

### 3.4 Diagnose

Van de 31 kinderen die naar de kinderarts verwezen zijn hebben er 8 AGS, waarvan 5 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 in 2011

Diagnose	n
AGS	8
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke zout-verliezende vorm	5
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke niet-zout-verliezende vorm	1
21 hydroxylase deficiëntie, niet klassieke vorm	0
Andere enzymdeficiëntie	0
Nog onbekend	2
GEEN AGS	16
(NOG) GEEN CONCLUSIE	4
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK VERRICHT OF BEKEND	3

#### AGS

Het aantal AGS patiënten in 2011 bedraagt 8. De prevalentie van AGS in 2011 is uitgaande van de kinderen die bij de screening zijn gevonden 1: 22.575.

In 2011 zijn 7 jongens en 1 meisje met AGS opgespoord bij de screening. Ook in voorgaande jaren zijn opvallend meer jongens dan meisjes met AGS opgespoord. Dit is opvallend omdat AGS net zo vaak voorkomt bij jongens als bij meisjes. De meest aannemelijke verklaring voor dit verschil is dat een deel van de meisjes met AGS al zeer vroegtijdig op grond van klinische verschijnselen herkend wordt en al snel behandeld wordt. De vroegtijdige behandeling leidt er dan toe dat de screeningsuitslag "negatief" (normaal) is. Een deel van de meisjes met AGS wordt daarom waarschijnlijk niet met de screening opgespoord. In de totale groep verwezen kinderen (n=31) bevonden zich 18 (58%) jongens en 13 (42%) meisjes.

Van de acht patiënten met AGS hebben er vijf de klassieke zout-verliezende vorm van AGS, één heeft de klassieke niet-zout-verliezende vorm en van twee kinderen is nog onbekend welke vorm het betreft. Bij zeven van de acht AGS patiënten is aangegeven of zij door de screening werden opgespoord: Zes kinderen met AGS



werden dankzij de screening opgespoord. Bij één kind kwamen de symptomen van AGS (nl. failure to thrive, spugen, incident bij hyponatremie) al aan het licht voordat de uitslag van de hielprik bekend was. Het betrof een kind met de klassieke zout-verliezende vorm van AGS. Bij de hielprikscreening van dit kind was ernstige vertraging opgetreden. Het hielpriksetje heeft er om onbekende reden zes dagen over gedaan om het laboratorium te bereiken.

Bij 1 (14%) kind is de behandeling op of voor dag 7 gestart en bij één kind op dag 8. Beide kinderen hadden de klassieke zout verliezende vorm van AGS. Bij één kind met de klassieke zout verliezende vorm van AGS werd op de achttiende dag met de behandeling gestart. Dit kind had twee hielprikken gehad. Bij het kind dat de klassieke niet-zout verliezende vorm van AGS had werd op dag 55 met de behandeling gestart. Bij één kind met een (milde) klassieke zout verliezende vorm van AGS werd op dag 59 pas gestart met de behandeling.

### Geen AGS

In 2011 bleken 16 (52%) van de 31 verwezen kinderen geen AGS te hebben. Het betreft 6 jongens en 10 meisjes. Van alle 16 kinderen zijn zwangerschapsduur én geboortegewicht bekend. Tabel 3.7 toont de verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur van deze kinderen. Zes van deze kinderen hebben een zwangerschapsduur  $\leq 36$  weken.

Tabel 3.7 Verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur bij kinderen geboren in 2011 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	3 (19%)	2 (13%)	0 (0%)	1 (4%)	5 (31%)
2101-2500 g	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
2501-2700 g	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (8%)	3 (19%)
$\geq 2701$ g	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	5 (28%)	6 (38%)
Totaal	3 (19%)	2 (13%)	1 (6%)	9 (52%)	16 (100%)

### Diagnosen naar provincie

Tabel 3.8 toont de diagnosen van de in 2011 bij de screening verwezen kinderen naar regio.

Tabel 3.8 Diagnosen naar regio van de woonplaats van de bij AGS verwezen kinderen geboren in 2011.

Regio/stad	AGS	Geen AGS	(Nog) geen conclusie mogelijk	Onbekend	Totaal
Groningen	0	1	0	0	1
Friesland	1	1	0	0	2
Drenthe	0	0	0	0	0
Overijssel	0	2	0	0	2
Flevoland	0	1	0	0	1
Gelderland	0	1	0	0	1
Twente	0	0	0	0	0
Utrecht	2	1	2	0	5
Noord-Holland (excl. A'dam)	0	5	0	0	5
Amsterdam	1	0	1	2	4
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	1	1	1	0	3
Rotterdam	2	1	0	0	3
Zeeland	0	1	0	0	1
Noord-Brabant	1	1	0	1	3
Limburg	0	0	0	0	0
Totaal	8	16	4	3	31

### 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 5. Tabel 3.9 geeft een overzicht van de diagnose naar verwijsindicatie. Nemen we aan dat bij de kinderen, waarbij nog geen conclusie mogelijk is of waarvan de uiteindelijke diagnose onbekend is, geen sprake is van AGS, dan is het aantal fout-positieven 26 (31 – 5).

In 2011 zijn 3 kinderen met AGS (geboren in 2006, 2003 en 2005) via het NSCK gemeld die niet bij de screening zijn gevonden. Het betreft de nummers 4, 6 en 7 uit tabel 3.10. Geen van had de klassieke zoutverliezende vorm en daarom had geen van deze drie een fout-negatieve uitslag. Twee van hen hebben de niet-klassieke vorm van AGS, één heeft de klassieke niet-zout verliezende vorm van AGS. Daarnaast is nog een vierde patiënt gemeld in 2011 (nr. 5 in tabel 3.10) die al bij de kinderarts bekend was voordat de screeningsuitslag bekend was. Dit kind heeft de klassieke vorm van AGS. Ruim voordat de afwijkende screeningsuitslag bekend was, was dit kind al bij de kinderarts gearriveerd. Bij dit kind is er opvallend veel tijd verstreken tussen de afname van de hielprik en de aankomst van het setje in het laboratorium (6 dagen). De oorzaak van deze lange termijn is (nog) niet bekend. Omdat de screeningsuitslag wel afwijkend was van dit kind is er geen sprake van een fout-negatieve uitslag. Dit kind maakt het inmiddels goed. Zover bekend is er nog geen kind met de klassieke zout-verliezende vorm die een negatieve screeningsuitslag heeft gehad.

In totaal zijn er acht kinderen met AGS opgespoord. Vijf van hen hebben de klassieke zout-verliezende vorm van AGS. Eén kind heeft de klassieke niet-zout

verliezende vorm van AGS, en van twee kinderen was (nog) niet duidelijk welke vorm van AGS het betreft. Nemen we aan dat de zeven kinderen waarbij nog geen conclusie mogelijk is of waarbij geen diagnostisch onderzoek bekend is alle zeven geen AGS hebben, dan is in 2011 de positief voorspellende waarde 16% (5/31). Dit is vergelijkbaar met 2010 (18%) en lager dan in 2009 (29%).

In 2011 zijn 180.603 kinderen gescreend. Het aantal terecht-negatieven is 180.572 (tabel 3.9). In 2011 is de sensitiviteit (voorlopig) 100% (5/5), de specificiteit 99,99% (180.572/180.598).

Tabel 3.9 Diagnose naar verwijzindicatie bij de screening op AGS in 2011

Verwijzing geïndiceerd	AGS (klassieke zout-verliezer)		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	5	26	31
Nee	0	180.572	180.572
Totaal	5	180.598	180603

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

nr.	geb. jaar	gevonden in:	m/v	17OHP screening nmol/l serum	17OHP diagn. onderz nmol/l	Diagnose	Screenings uitslag
001	2000	2004	v	37	237	niet-klassieke vorm	negatief
002	2004	2004	v	80	342	klassieke niet-	negatief
003	2006	2009	v	84	40	klassieke niet-	negatief
004	2006	2011	m	82	859	niet klassieke vorm	negatief
005	2011	2011	m	547*	?	klassieke	afwijkend
006	2003	2011	?	?	?	niet-klassieke vorm	?
007	2005	2011	m	88	491	klassieke niet-	negatief

\* nmol/l bloed. 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.

### 3.6 Indicatoren voor jaarlijkse monitoring

In deze paragraaf worden de indicatoren uitgewerkt die voor de jaarlijkse monitoring van de screening op AGS vastgesteld zijn. Het betreft in totaal zeven indicatoren, waarvan één uitsluitend van toepassing is bij de screening op sikkelcelziekte (tabel 7.11). In de tabel worden tevens de streefcijfers weergegeven.

Bij twee indicatoren worden de streefcijfers niet gehaald. Het betreft:

- Leeftijd bij eerste diagnostiek (75% van de patiënten met de klassieke zout-verliezende vorm van AGS had het eerste consult binnen 15 dagen na geboorte, terwijl het streefcijfer 90% of meer is)
- Het detectiecijfer is 0,03‰ (streefcijfers zijn 0,04-0,12‰). Dit lage detectiecijfer wordt mogelijk veroorzaakt doordat een deel van de meisjes met AGS al zeer vroeg en buiten de screening om opgespoord en behandeld worden (zie 3.4).

Tabel 3.11 Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse monitoring.

Afkorting	Processtap	Streefcijfer	2011
	<b>Verwijzen *</b>		
spec_V1m	Verwijzingen (‰ verwijzingen i.v.m. (verdenking op) AGS)	0,1 - 0,25‰	0,17‰
	<b>Diagnostiek</b>		
spec_D1m	Leeftijd 1 <sup>ste</sup> diagnostiek (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) AGS het 1 <sup>ste</sup> diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd, exclusief niet-klassieke vorm van AGS)	<15 dagen → ≥ 90%	<b>75%**</b>
	<b>Start behandeling</b>		
spec_B1m	Behandeling in academisch ziekenhuis (% kinderen dat onder behandeling is genomen in een academisch ziekenhuis, voor SCZ)	N.v.t.	N.v.t.
	<b>Overig</b>		
spec_O1m	Detectiecijfer (‰ kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose AGS (excl. niet-klassieke vorm van AGS))	0,04 – 0,12 ‰	<b>0,03‰**</b>
spec_O2m	Gemiste patiënten (alleen klassieke vorm van AGS) (Aantal fout-negatieven)	0	0
spec_O3m	Sensitiviteit (alleen klassieke vorm van AGS) (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) x 100%	100%	100%
spec_O4m	Specificiteit (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)	≥ 99,98%	99,99%
spec_O5m	Positief voorspellende waarde (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-positieven) (x100%)	≥ 15%	16%

\* Voor de processtappen Uitnodigen, Screenen, Terugkoppeling van de uitslag en Behandelen zijn geen indicatoren vastgesteld.

\*\* Streefcijfer niet gehaald

### Literatuur

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

## 4 Screening op CH

Dit hoofdstuk is als volgt ingedeeld. Eerst wordt ingegaan op de uitslagen (4.1). Paragraaf 4.2 geeft een beschrijving van de kinderen die naar de kinderarts zijn verwezen. Vervolgens wordt ingegaan op de gestelde diagnoses (4.3), de validiteit (4.4) en indicatoren (4.5). In de bijlage van dit rapport worden de resultaten vermeld van het derde meetpunt bij kinderen geboren in 2006. Het derde meetpunt wordt afgenomen op de leeftijd van vier tot vijf jaar. Hierbij wordt nogmaals bij de behandelend kinderarts geïnformeerd naar de diagnose en subclassificatie bij die subgroep van kinderen waarbij de diagnose nog ontbreekt en de kinderen met CH waarvan de subclassificatie nog niet bekend was.

### 4.1 Uitslagen

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

#### Analyse methode en afkappunten

Van alle binnengekomen bloedmonsters wordt in de vijf screeningslaboratoria de thyroxine (T4)-concentratie bepaald; deze wordt uitgedrukt in standaarddeviatie (SD) ten opzichte van het daggemiddelde. Eerst wordt het T4 bepaald. Bij een T4 > 0,8 SD volgen geen verdere 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 de screening. Het TBG wordt alleen bepaald bij die kinderen van wie de T4-uitslag  $\leq -1,6$  SD is (in ongeveer 5% van de monsters). Wanneer de T4-, respectievelijk TSH-waarden, sterk afwijkend zijn ('afwijkende' waarden) is dit een indicatie voor verwijzing naar de kinderarts.

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

Tabel 4.1a Interpretatie bij eerste hielprik van de CH-uitslag (geen prematuren)

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

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

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

Tabel 4.1b Interpretatie bij tweede hielprik van de CH-uitslag (geen prematuren)

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

\* en \*\* zie tabel 4.1a

### Uitzonderingspositie prematuren en laat gescreende kinderen

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

Tabel 4.1c Interpretatie bij eerste hielprik van de CH-uitslag bij kinderen die voldoen aan de prematurenregeling en/of kinderen die 60 dagen of ouder zijn

TSH (mE/l bloed)	Uitslag
$\geq 22$	afwijkend
8 t/m 21	dubieus
$\leq 7$	negatief

Tabel 4.1d Interpretatie bij tweede 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
$\geq 22$	afwijkend
8 t/m 21	afwijkend
$\leq 7$	negatief

### Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 4.2 geeft de screeningsuitslagen na de eerste hielprik en het aantal verwijzingen weer. Van de gescreende kinderen heeft in 2011 0,47% een 'dubieuze' uitslag. Vanaf 1995 is de TBG-bepaling toegevoegd aan de screening. Dankzij de TBG-bepaling kon het aantal 'dubieuze' uitslagen sterk verminderd worden. In 2010 was het percentage 'dubieuze' uitslagen het hoogst sinds de introductie van TBG, maar in 2011 is het percentage 'dubieuze' uitslagen weer iets gedaald (figuur 4.1). Het percentage 'afwijkende' uitslagen (0,09%) komt overeen met voorgaande jaren (tabel 4.2 en figuur 4.2).

In de categorie 'onvoldoende vulling' vallen de monsters die niet analyseerbaar zijn voor CH. Het monster kan onvoldoende materiaal bevatten ('onvoldoende vulling'). Deze categorie bevat verder ook de monsters waarbij sprake is van een

bloedtransfusie bij een kind ('niet-classificeerbaar'). Bij de CH-screening worden drie bepalingen verricht. T4 bij alle kinderen, TSH bij die kinderen waarvan het T4 tot de 20% laagste waarden van een dag behoort en TBG bij die kinderen waarvan het T4 tot de 5% laagste waarden van een dag behoort. Setjes die voldoende bloed bevatten voor een T4 en TSH-bepaling, maar onvoldoende voor een TBG-bepaling zullen daarom in slechts 5% van de gevallen op grond van deze definitie als 'onvoldoende gevuld' geregistreerd worden. In 2011 was het percentage 'onvoldoende vulling/niet-classificeerbaar' gelijk aan 0,36% (tabel 4.2). Dit komt overeen met het percentage van 2010 (0,39%). De invoering van een nieuwe prikker in de loop van 2006 lijkt voor een tijdelijke afname te hebben gezorgd (fig.4.3).

Het percentage kinderen met de conclusie 'te vroeg geprikt' (0,02%) is in 2011 vergelijkbaar met de percentages in de periode 2007-2010 en lager dan in 2005 en 2006. Dit komt waarschijnlijk doordat met ingang van 2007 de definitie van 'te vroeg geprikt' is gewijzigd van 'geprikt op of voor de derde dag na de geboorte (met geboortedag als dag 0)' naar 'geprikt binnen 48 uur na de geboorte'.

De categorie 'missing' bevat kinderen met veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen. TNO en het RIVM inventariseren momenteel welke kinderen het betreft. Uit een steekproef is gebleken dat het deels de volgende groepen betreft: overleden kinderen, kinderen die na de leeftijd van 6 maanden naar Nederland verhuisd zijn en in het buitenland gescreende kinderen. Er wordt actie ondernomen om deze groep preciezer te definiëren en te registreren. Zo zal een deel van deze kinderen ondergebracht moeten worden bij de groep niet-gescreenden. Het percentage kinderen met 'missing' (0,11%) is in 2011 beduidend lager dan in voorgaande jaren het geval was. Dit wijst er op dat de RCP's deze groep beter zijn gaan registreren.

In 2011 zijn er 27 kinderen waarbij de conclusie bij de eerste hielprik "niet-uitgevoerd" is. Dit is opvallend omdat kinderen waarbij de eerste hielprik niet is uitgevoerd in Praeventis geregistreerd horen te worden bij de categorie 'niet-deelname' (zie hoofdstuk 2).

### **Bijzonderheden in 2011**

Bijzonderheid in 2011 was dat één kind bij TNO gemeld werd met een dubieuze uitslag bij zowel de eerste als de tweede hielprik, maar waarbij er geen sprake was van verwijzing. Navraag leerde dat het kind vanuit België naar Nederland verhuisd was. De hielprik in België was negatief. Overprikken na 60 dagen liet ook in Nederland een negatieve uitslag zien.

Nog een bijzonderheid in 2011 is dat bij één kind zowel zwangerschapsduur en geboortegewicht onjuist geregistreerd werden en bij een ander kind het geboortegewicht onjuist geregistreerd werd, waardoor de CH uitslagen verkeerd geïnterpreteerd werden. Het eerste kind viel daardoor ten onrechte buiten de prematurenregeling en werd geclassificeerd als 'dubieus', waarna een tweede (onnodige) hielprik volgde. Het andere kind viel door de fout ten onrechte buiten de prematurenregeling en werd daardoor als 'afwijkend' geclassificeerd terwijl dat bij juiste registratie niet het geval zou zijn.

Tabel 4.2 Uitslagen en verwijzingen bij de CH-screening naar geboortjaar in 2003 tot en met 2011

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2011
	%	%	%	%	%	%	%	%	N
Na 1e hielprik:									
- Negatief	98,96	98,32	98,27	98,92	98,52	98,56	98,65	98,91	178.637
- Dubieus	0,34	0,42	0,26	0,19	0,38	0,51	0,52	0,47	854
- Afwijkend	0,13	0,11	0,10	0,07	0,10	0,08	0,10	0,09	171
- Onvoldoende vulling <sup>^</sup>	0,51	0,47	0,41	0,24	0,26	0,28	0,39	0,36	656
- Te vroeg geprikt	0,05	0,17	0,30	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	30
- 'Missing' <sup>#</sup>			0,58	0,48	0,49	0,50	0,30	0,11	198
- Onbekend <sup>@</sup>				0,09	0,24	0,05	0,02	0,02	29
- Niet uitgevoerd <sup>\$</sup>						0,01	0,01	0,01	27
Verwezen na 1 of meer hielprikken	0,18	0,20	0,16	0,12	0,17	0,17	0,19	0,18	323
Gescreend (N)	194.781	186.168	184.568	182.307	185.744	186.128	185.036	180.602	

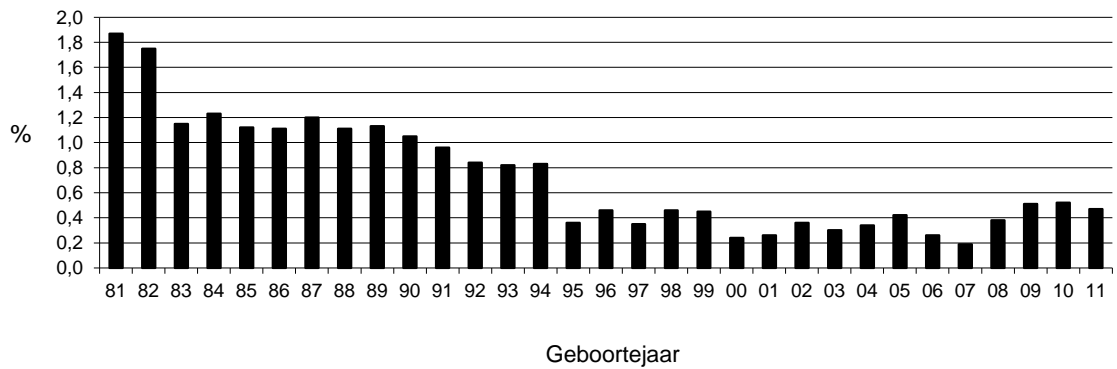
<sup>^</sup> sinds 1-1-2007 wordt nagegaan op het hielprikkaartje of en zo ja wanneer een kind een bloedtransfusie heeft gehad. Vanaf 2007 bevat deze categorie ook de kinderen waarvan de uitslag niet-classificeerbaar is vanwege een bloedtransfusie

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

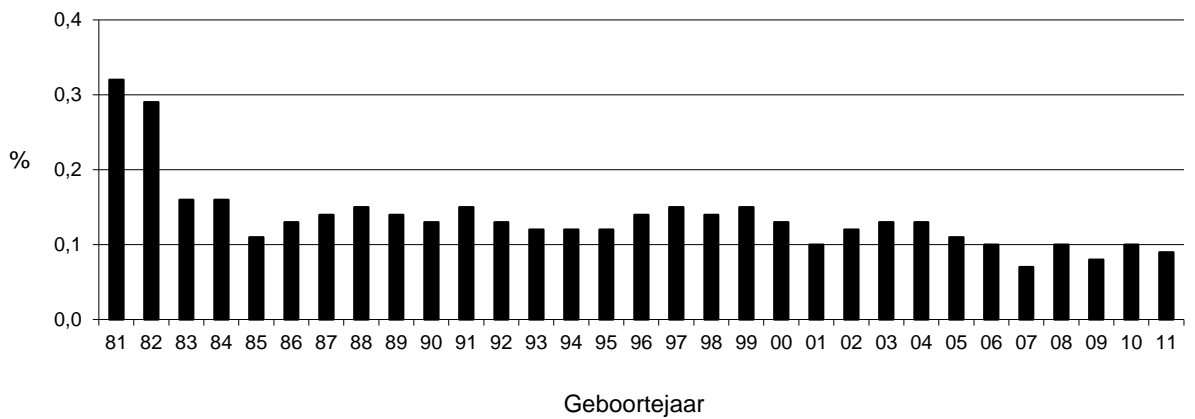
<sup>@</sup> onbekend: er is niet voldoende informatie beschikbaar voor het laboratorium om een uitslag te interpreteren. Dit is bijvoorbeeld het geval, wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden voor de bloedafname. In 2007 en 2008 zat hier ook de categorie 'niet uitgevoerd' bij.

<sup>\$</sup> Vanaf 2009 wordt de categorie 'niet uitgevoerd' apart weergegeven

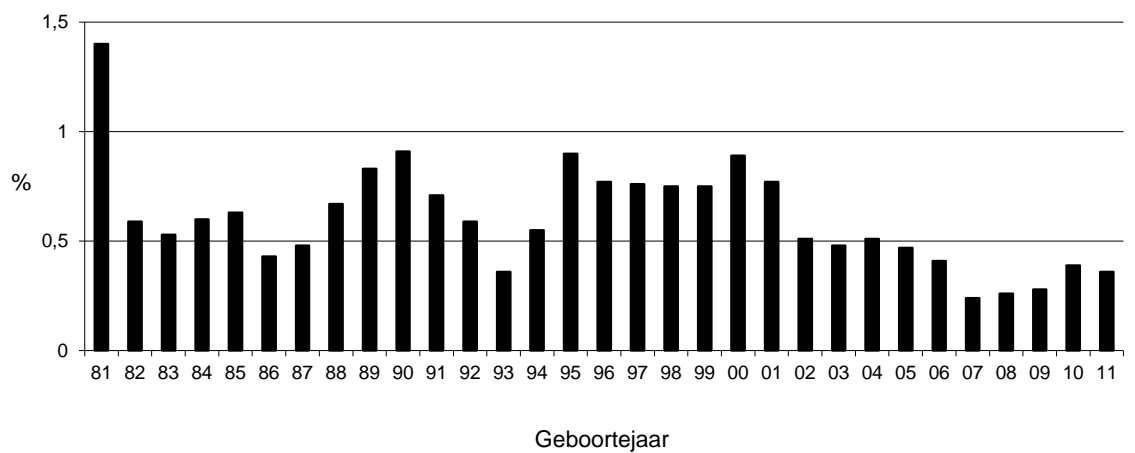




Figuur 4.1 Percentage 'dubieuze' screeningsuitslagen bij de screening op CH naar geboortejaar



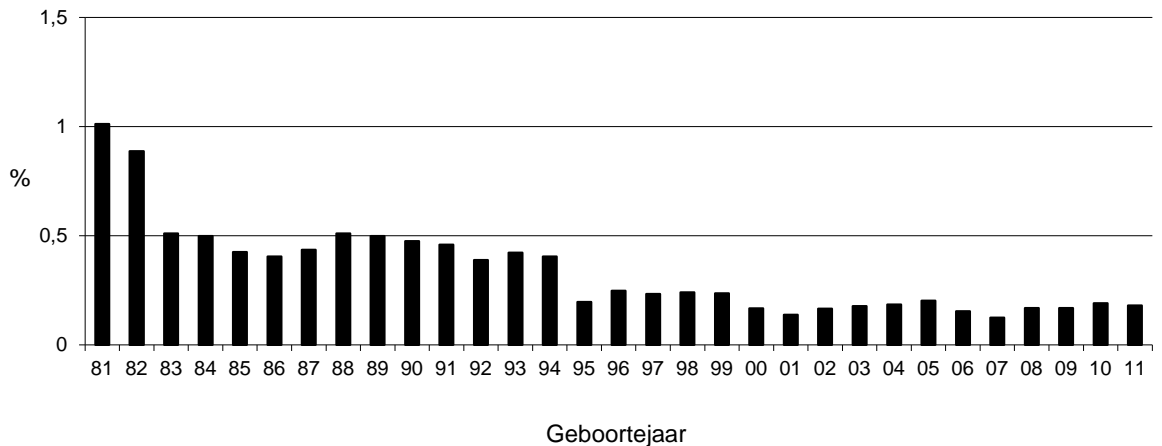
Figuur 4.2 Percentage 'afwijkende' screeningsuitslagen bij de screening op CH naar geboortejaar



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

## 4.2 Verwijzingen

In 2011 zijn 323 (0,18%) kinderen naar een kinderarts verwezen vanwege verdenking op CH (tabel 4.2). Het percentage verwezen kinderen is in 2011 vergelijkbaar met die van de afgelopen jaren (figuur 4.4).



Figuur 4.4 Percentage verwezen kinderen bij de screening op CH naar geboortejaar

### Kenmerken van de verwezen kinderen

In het eerste jaar van de screening was onder de verwezen kinderen het percentage prematuren zeer hoog. Medio 1982 werden de criteria voor deze groep daarom herzien. Hoewel het aantal verwezen kinderen hierdoor aanzienlijk daalde, bleef het percentage prematuren hoog. Door de wijziging van de prematurenregeling per 1 januari 1993 (zie 4.1.1) is het aantal verwezen 'prematuuren' verder afgenomen. In 2011 was het aantal prematuren onder de verwezen kinderen 3%. Dit is vergelijkbaar met afgelopen jaren. In de algemene populatie is het percentage vroeggeborenen 5%.

Onder de verwezen kinderen is het percentage jongens hoog, net als in voorgaande jaren. De man/vrouw ratio was in 2011 1,5 (tabel 4.3). Deze scheve man/vrouw-ratio wordt voornamelijk veroorzaakt doordat bij de screening veel kinderen met een TBG-deficiëntie verwezen worden. Dit is een recessieve aandoening die via het X-chromosoom wordt doorgegeven en dus vaker bij jongens voorkomt. Verder is het percentage overleden kinderen hoog omdat lage T4-concentraties vaker bij zeer zieke kinderen vóórkomen.

Tabel 4.3 Geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur en mortaliteit in de groep kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH naar geboortjaar (percentages) in 2000 t/m 2011

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

<sup>^</sup> geboortegewicht ≤ 2500 gram en 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.

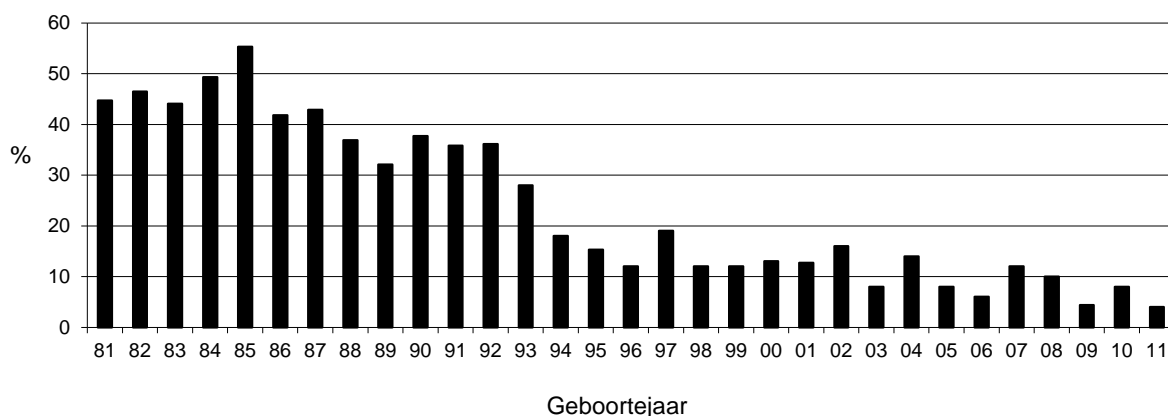
Om een beter inzicht te krijgen waar vertraging optreedt in het tijdpad wordt met zogenaamde '90%-haalbaarheidsintervallen' gewerkt. Onder een 90%-haalbaarheidsinterval verstaan we een deeltraject met een zodanige duur, dat het haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen c.q. informatie van de kinderen (hielpriksetje, uitslagen) het traject kan afleggen. In overleg met de medisch adviseurs van de RCP-vestigingen is de duur van de verschillende intervallen bepaald. Zo is enige jaren geleden het traject van geboorte tot hielprik op 8 dagen gesteld. Met andere woorden het wordt aannemelijk geacht dat het cumulatieve percentage kinderen dat geprikt is op dag 8 90% is. Een lager percentage dan 90% op een '90%-haalbaarheidsinterval' wijst erop dat nog verbetering mogelijk is. Recent is een deel van deze criteria aangepast, zie hoofdstuk 4.5.

De gegevens over de verschillende trajecten van dit jaar zullen vergeleken worden met die van voorgaande jaren. Verder wordt nagegaan of er verschillen zijn tussen de regio's. Omdat we met name geïnteresseerd zijn hoe de trajecten zijn voor kinderen die ten tijde van de hielprik thuis zijn, hebben we bij alle analyses kinderen

met een lage geboortegewicht ( $\leq 2500$  gram; 36 kinderen) 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 van de screening het geval was. Weglaten van deze groep maakt dat de populaties beter vergelijkbaar zijn.

### Interval tussen de eerste en tweede hielprik

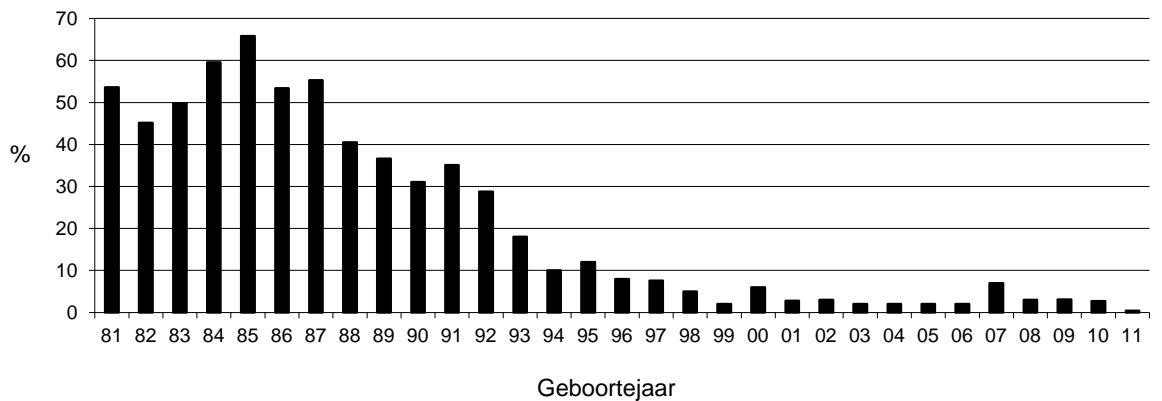
Het 90%-haalbaarheidsinterval voor het traject van eerste tot tweede hielprik is gesteld op 10 dagen. In 2011 hebben 151 kinderen een 2<sup>de</sup> hielprik gekregen. Van al deze kinderen zijn de data van de eerste en de tweede hielprik bekend. Van de 151 kinderen hadden 130 een geboortegewicht hoger dan 2500 gram. Van deze kinderen hadden 5 (4%) een interval van meer dan 10 dagen. De streefwaarde is dus ruimschoots gehaald. Vanaf 2003 is dit streven daarmee al zes keer gehaald (figuur 4.5). Voor 2003 is dit streven in geen enkel jaar gehaald.



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

### Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

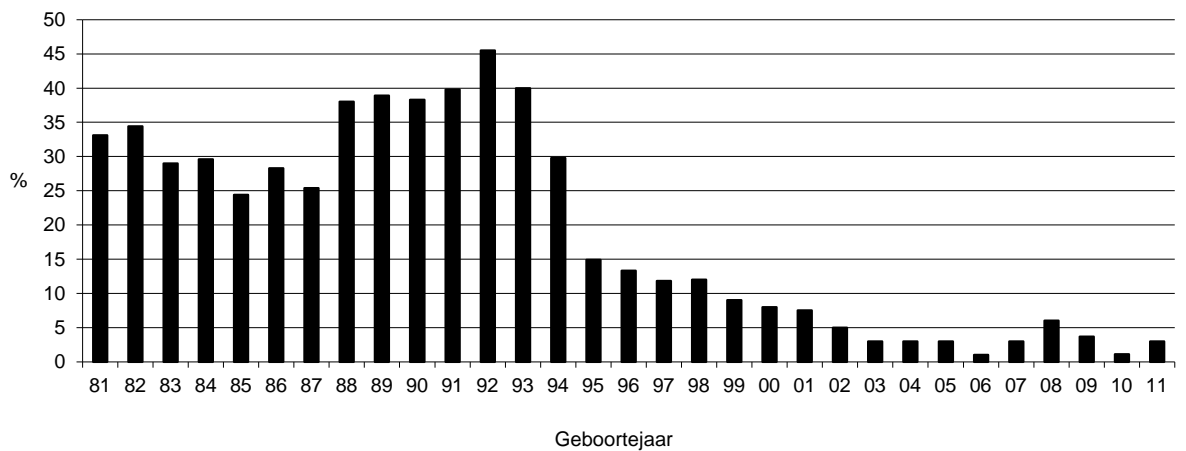
Indien een kind verwezen moet worden naar een kinderarts meldt de RCP-vestiging dit aan de huisarts. Bij het berekenen van de tijd tussen hielprik en melding aan de huisarts is bij kinderen die na de tweede hielprik zijn verwezen, uitgegaan van de datum van de tweede hielprik. Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen hielprik en melding aan de huisarts is gesteld op 7 dagen. Van 268 kinderen is de datum van verwijzing bekend. Van deze 268 kinderen duurde dit traject in 1 (0,4%) geval langer dan 7 dagen. Dit is ruim binnen de norm. In 2010 was dit 3%. Vanaf 1995 zijn de percentages steeds lager dan 10% (figuur 4.6).



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

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

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek is gesteld op drie dagen. Van 277 kinderen is de datum van het diagnostisch onderzoek bekend, van 262 kinderen is zowel de datum van het onderzoek als van de verwijzing bekend. In 2011 heeft het bij 8 kinderen (3%) langer dan drie dagen geduurd (tabel 4.4). Dit ruim onder de 90%-norm (figuur 4.7).



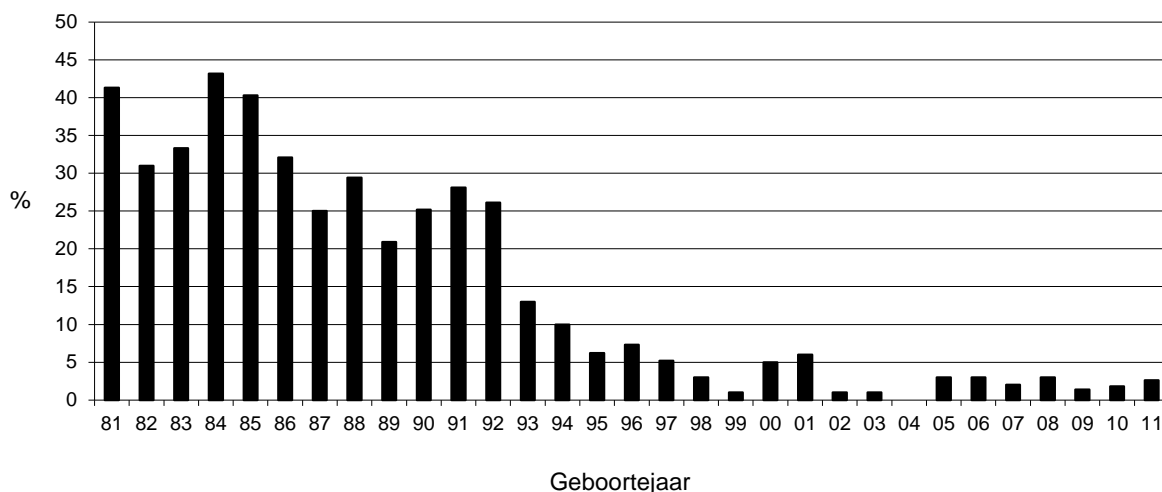
Figuur 4.7: Percentage interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek langer dan 3 dagen bij kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar.

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

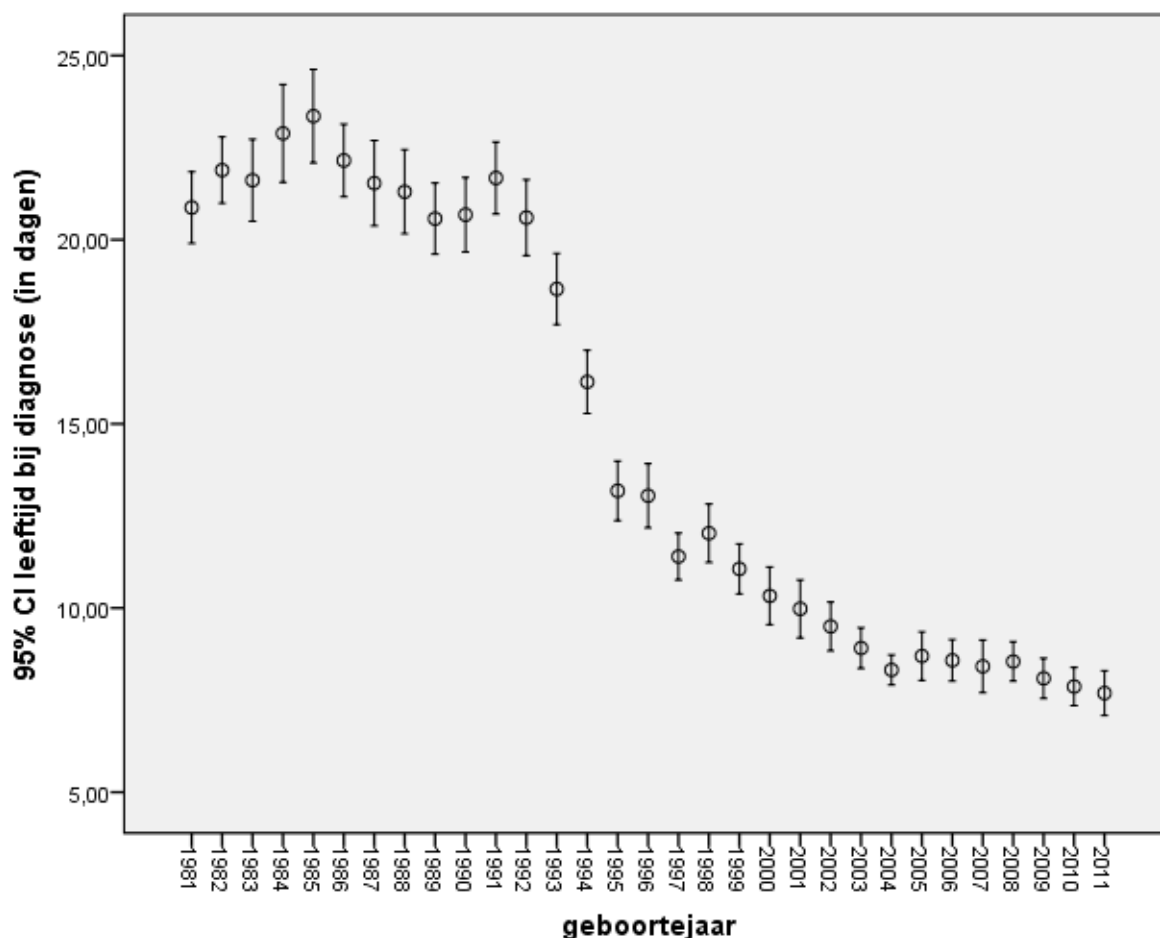
Interval (dagen)	N	%
≤ 1	244	93
2	7	3
3	3	1
4	1	<1
> 4	7	3
Totaal	262	100

#### Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Van de kinderen die direct na de eerste hielprik zijn verwezen is 2,6% bij diagnostisch onderzoek drie weken of ouder (figuur 4.8a). Van de kinderen die na een 2<sup>de</sup> hielprik zijn verwezen zijn 13% 3 weken of ouder ten tijde van het diagnostisch onderzoek. De gemiddelde leeftijd bij diagnostisch onderzoek bij kinderen, die direct zijn verwezen naar de kinderarts, is de afgelopen jaren aanzienlijk lager dan in de eerste jaren van het screeningsprogramma (figuur 4.8b), maar sinds 2002 niet verbeterd.



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



Figuur 4.8b: Gemiddelde leeftijd in dagen (en 95% betrouwbaarheidsinterval) bij diagnostisch onderzoek bij kinderen die direct verwezen zijn vanwege verdenking op CH in 1981 t/m 2011

#### 4.4 Diagnosen

In het TNO-databestand zijn de gegevens van 323 naar een kinderarts verwezen kinderen verzameld (tabel 4.5). Hiervan zijn er uiteindelijk 80 (25%) gediagnosticeerd met permanente CH, waarvan 68 met CH-T (voorheen primaire CH), 8 met CH-C (voorheen secundaire/tertiaire CH) en bij 4 is de indeling in CH-T of CH-C nog niet bekend.

Tabel 4.5: Diagnostische conclusies

PERMANENTE CH	80	
CH-T (primaire CH)		68
CH-C (secundaire/tertiaire CH)		8
CH-T of CH-C		4
PASSAGERE CH	7	
GEEN CH	220	
(NOG) GEEN CONCLUSIE MOGELIJK	9	
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK BEKEND	7	
Totaal	323	

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

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

### Prevalentie

Het aantal opgespoorde patiënten met CH-T in 2011 is 68. De prevalentie is dan 1:2656 pasgeborenen. Vanuit andere westerse landen worden meestal prevalenties van 1:3000 tot 1:4000 gemeld. In 2011 werden 8 patiënten met CH-C opgespoord (prevalentie 1:22.575).

### Man/vrouw-ratio

Onder de 68 patiënten met CH-T waren 24 jongens en 44 meisjes (man/vrouw-ratio 0,6). Onder de 8 patiënten met CH-C waren 5 jongens en 3 meisjes (man/vrouw-ratio 1,7).

### Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling

Bij het invoeren van de screening werd er naar gestreefd dat alle patiënten voor de 21e levensdag behandeld zouden worden. In 2011 is dit in 6 (8%) gevallen niet gelukt (tabel 4.6). 1 (1%) patiënt kwam pas na 20e levensdag bij de kinderarts voor diagnostisch onderzoek (tabel 4.7). Van de 12 patiënten met een ernstigere vorm van CH (gedefinieerd als een totaal T4 kleiner dan 43 nmol/l serum of een vrij T4 kleiner dan 5 pmol/l serum) was de leeftijd bij diagnostisch onderzoek bij 11 (92%) kleiner dan 15 dagen. Eveneens 11 (92%) van de 12 patiënten met een ernstige vorm van CH werden behandeld voor de leeftijd van 15 dagen. Eén patiënt met ernstige CH werd op dag 15 behandeld. De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CH is in 2011 9 dagen (figuur 4.9).

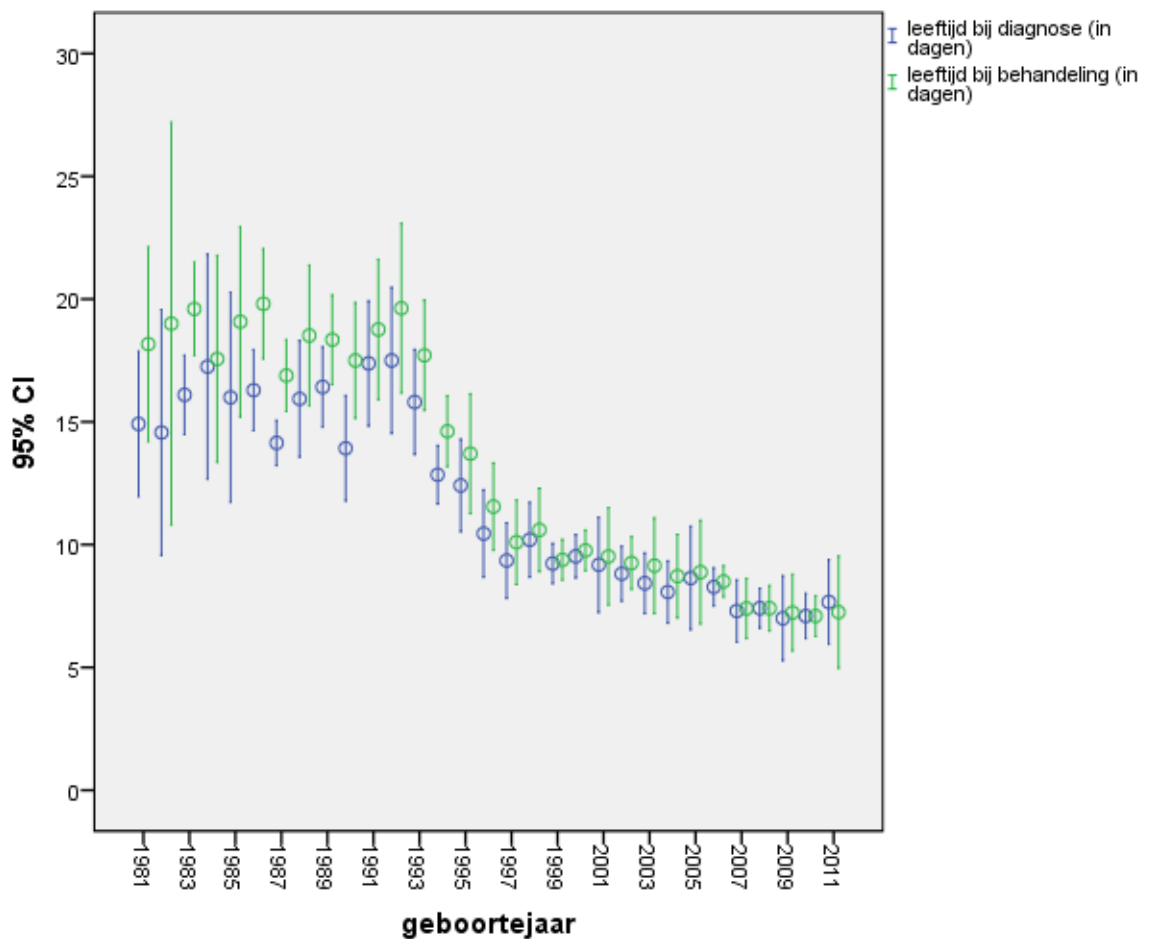
Tabel 4.6 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van CH-patiënten die verwezen zijn vanwege verdenking op CH geboren in 2011

Leeftijd (in dagen)	Eerste diagnostisch onderzoek		Behandeling	
	N	cum %	N	cum %
0-13	65	82	57	75
14-20	13	99	13	92
>20	1	100	6	100
Totaal	79 *	100	76 **	100

\* van 1 kind ontbreekt dit gegeven

\*\* van 4 kinderen ontbreekt dit gegeven.





Figuur 4.9: Gemiddelde leeftijd bij eerste diagnostiek en behandeling van patiënten met ernstige CH naar geboortjaar in 1981 t/m 2011

### Klinische symptomatologie

Bij 60 van de 80 patiënten hebben de kinderartsen aangegeven of er sprake is van symptomen bij eerste diagnostisch onderzoek. Van de 60 hadden 41 (68%) geen en 19 (32%) wel symptomen.

### CH-T

CH-T wordt veroorzaakt door een stoornis in de aanleg van de schildklier of stoornis in de hormoonstofwisseling. Van de patiënten met CH-T is bij 10 kinderen sprake van agenesie, bij 7 ectopie en bij 6 dysgenesie (tabel 4.7).

Bij 10 patiënten is een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, alle 10 met een organificatie-defekt. Het stellen van de oorzakelijke diagnose is van belang om de ouders een gefundeerd erfelijkheidsadvies te kunnen geven. De meeste vormen van dyshormonogenese zijn familiair. Veelal is de wijze van overerving autosomaal recessief, waarbij in één gezin de kans op een volgend kind met de aandoening 25% bedraagt.

### CH-C

In 2011 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 2011

Subclassificatie	N	n
CH-T	68	
Aanlegstoornis		
agenesie		10
ectopie		7
dysgenesie		6
Dyshormonogenese		
organificatie-defekt		10
Tg-synthese-defekt		0
dejodase-defekt		0
CH en Down-syndroom		0
Geen subclassificatie		35
CH-C	8	
CH-T of CH-C	4	
TOTAAL	80	

#### Passagère CH

Bij kinderen met passagère CH passen de laboratoriumwaarden bij een tijdelijk verminderde functie/regulatie van de schildklier. Er werden 7 kinderen met passagère CH aangemeld. Het waren 5 jongens en 2 meisjes. Eén van deze kinderen is behandeld met schildklierhormoon.

#### Sterk verhoogde TSH-waarden bij screening

Er zijn in 2011 50 kinderen met een TSH  $\geq$  22 mE/l bloed bij de eerste hielprik geregistreerd. Bij 48 kinderen is er sprake van CH-T en 2 kinderen blijken geen CH te hebben.

#### (Nog) geen conclusie mogelijk

Deze groep bevat 9 kinderen. Voor zover bekend zijn 2 van hen overleden.

#### Geen CH

Bij 220 van de 323 verwezen kinderen is na diagnostisch onderzoek geconcludeerd dat er geen sprake is van CH.

Als bijzonderheid dient vermeld te worden dat één kind geboren in 2011 bij TNO aangemeld werd omdat het ondanks een negatieve uitslag bij de hielprikscreening toch behandeld werd. Navraag door TNO bij de kinderarts leerde dat het betreffende kind een wat traag werkend schildklier had, mogelijk door perinatale asfyxie. Uiteindelijk is dit kind toch gediagnosticeerd als 'geen CH'.

#### Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend

Van de 323 kinderen die verwezen zijn naar de kinderarts hebben we van 7 (2,2%), ondanks herhaald rappelleren bij de kinderarts, geen bericht gekregen over het diagnostisch onderzoek. In 1992 tot en met 2010 varieerden deze percentages van 1% tot 4%.

### Diagnose naar RCP-vestiging

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

Tabel 4.8 Diagnosen naar RCP-vestiging van de woonplaats van de kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH geboren in 2011

Regio	Permanente CH	Passagère CH	Geen CH	(nog) Geen conclusie mogelijk	Onbekend	Totaal
Groningen	2	0	8	1	0	11
Friesland	3	0	10	0	0	13
Drenthe	2	0	10	0	0	12
Overijssel	4	0	14	1	0	19
Flevoland	5	0	7	2	0	14
Gelderland	10	1	29	1	1	42
Utrecht	8	0	16	1	1	26
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	3	3	18	0	0	24
Amsterdam	9	0	7	0	0	16
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	12	1	36	0	3	52
Rotterdam	5	0	17	0	0	22
Zeeland	3	0	5	0	0	8
Noord-Brabant	11	1	30	2	1	45
Limburg	1	1	13	1	0	16
Onbekend	2	0	0	0	1	3
<b>Totaal</b>	<b>80</b>	<b>7</b>	<b>220</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>323</b>

### 4.5 Validiteit

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

Er is tot op heden één patiënt geboren in 2011 bekend die gemist is bij de screening op CH. Het betreft het kind met TNO nr. 11162 in tabel 4.10. Het kind heeft een milde vorm van thyreoidale hypothyreoidie (vrij T4 bij diagnostisch onderzoek 21,3 pmol/l serum; TSH 15,8 mE/l). De sensitiviteit van de hielprik is daarmee 99% (80/81) in 2011.

Nemen we aan dat onder de verwezen kinderen waarbij de diagnose (nog) niet bekend is geen patiënten met CH voorkomen dan zijn er in 2011 van de 180.602 gescreende kinderen, 180.521 kinderen zonder CH (tabel 4.9). De specificiteit is in 2011 99,9% (180.278/180.521). Van de 323 verwezen kinderen hebben 80 kinderen CH. De positief voorspellende waarde is 25% (80/323). Ter vergelijking, vanaf 1988 tot en met 2010 varieerde de positief voorspellende waarde van 6 (1988 en 1991) tot 30% (2001).

Tabel 4.9 Diagnose naar verwijfsindicatie bij kinderen die direct verwezen zijn vanwege verdenking op CH in 2011

Verwijfsindicatie	CH		
	Ja	Nee	Totaal
Ja	80	243	323
Nee	1	180.278	180279
Totaal	81	180.521	180.602

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	Zw. duur	eerste hieiprik			Screenings uitslag	Diagnose
						T4	T4/TBG	TSH		
						gram	weken	SD		
								ratio		
10360	2010	2011	v	2775	37	-	?	?	negatief	CH-C
10361	2010	2011	m	3170	41	-	?	<1	negatief	CH-C
11162	2011	2011	m	1346	35	-	?	2	negatief	CH
11323	2011	2012	v	3360	36	-2,5	14.2	1	negatief	Geen CH
11325	2011	2012	m	?	?	?	?	?	negatief	Geen
11326	2011	2012	?	?	?	?	?	?	?	?

\* nmol/l bloed.

\*\* Onterechte melding, kind is terecht verwezen bij de screening op CF

#### 4.6 Indicatoren voor jaarlijkse monitoring

In deze paragraaf worden de indicatoren uitgewerkt die voor de jaarlijkse monitoring van de screening op CH vastgesteld zijn. Het betreft in totaal zeven indicatoren, waarvan één uitsluitend van toepassing is bij de screening op sikkelcelziekte (tabel 7.11).

Bij twee indicatoren die met elkaar samenhangen zijn de streefcijfers niet gehaald. Het betreft het aantal gemiste patiënten en de sensitiviteit. Er is één patiënt gemist bij de screening. De sensitiviteit is 99% in plaats van het streefcijfer van 100%. Voor de andere indicatoren geldt dat de streefcijfers wel gehaald zijn.

Tabel 4.11 Samenvatting van de indicatoren voor de jaarlijkse monitoring van de screening op CH

Afkorting	Processtap	Streefcijfer	2011
<b>Verwijzen *</b>			
spec_V1m	Verwijzingen (% of ‰ verwijzingen i.v.m. (verdenking op) CH)	0,10 - 0,22%	0,18%
<b>Diagnostiek</b>			
spec_D1m	Leeftijd 1 <sup>ste</sup> diagnostiek (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) CH waarbij het 1 <sup>ste</sup> diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd)	<15 dagen □□ □0% (voor ernstige vormen, d.w.z. vrij T4<5 pmol/l serum)	92%
<b>Start behandeling</b>			
spec_B1m	Behandeling in academisch ziekenhuis (% kinderen dat onder behandeling is genomen in een academisch ziekenhuis, voor SCZ)	N.v.t.	N.v.t.
<b>Overig</b>			
spec_O1m	Detectiecijfer (% of ‰ kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose CH)	0,27 – 0,45 ‰	0,44‰.
spec_O2m	Gemiste patiënten (Aantal fout-negatieven)	0	1**
spec_O3m	Sensitiviteit (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) x 100%	100%	99%**
spec_O4m	Specificiteit (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)	≥ 99,84%	99,9%
spec_O5m	Positief voorspellende waarde (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-positieven) (x100%)	≥ 15%	25%

\* Voor de processtappen Uitnodigen, Screenen, Terugkoppeling van de uitslag en Behandelen zijn geen indicatoren vastgesteld.

\*\* Streefcijfer niet gehaald



## 5 Screening op metabole aandoeningen

In dit hoofdstuk beschrijven we de screening op metabole aandoeningen voor kinderen geboren in 2011. 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 het Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases ([www.ddrmd.nl](http://www.ddrmd.nl)), waarvoor dank.

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

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

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

Carnitine deficiëntie (C0-deficiëntie) behoort niet tot de aandoeningen waarvan de Gezondheidsraad heeft vastgesteld dat ze in aanmerking komen voor screening en valt daarom niet onder het screeningsprogramma (Gezondheidsraad 2005). Toch wordt in elk monster dat wordt afgenomen in het kader van de neonatale hielprikscreening C0 bepaald. Ook hiervoor is een afkappunt vastgesteld en worden er kinderen verwezen als het C0-gehalte na een tweede hielprik nog steeds onder het afkappunt blijft. De ratio hierachter is dat C0-deficiëntie analyse van het acylcarnitine profiel onbetrouwbaar maakt waardoor kinderen met bepaalde aandoeningen (de groep die wordt gevonden door screening op acylcarnitines) gemist kunnen worden. De groep van de acylcarnitines betreft: MCAD, VLCAD, TFP/LCHAD, IVA, GA-I en 3-MHM (3-Methylcrotonyl-CoA-carboxylase deficiëntie + HMG-CoA carboxylase deficiëntie + Multipele CoA Carboxylase deficiëntie). Laag carnitine kan 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 uitslagen van de screening in 2011 (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 Uitslagen

Na een beschrijving van de afkapgrenzen worden de uitslagen van de (eerste) hielprik gepresenteerd. Voor alle aandoeningen, met uitzondering van PKU, geldt dat er uitsluitend afwijkende en negatieve ("normale") uitslagen mogelijk zijn. Bij PKU zijn drie categorieën uitslagen mogelijk: afwijkend, dubieus en negatief. PKU zal om twee redenen apart beschreven worden. Ten eerste, deze screening loopt al vanaf 1974, terwijl de screeningen op de overige metabole aandoeningen pas in 2007 gestart zijn. Ten tweede, de screeningsprocedure op PKU bestaat uit twee seriële testen (tweetrapscreening), terwijl bij de overige metabole aandoeningen slechts één test wordt uitgevoerd (zie afkapgrenzen).

### Afkapgrenzen

Vóór 1 januari 1995 werd de fenylalanineconcentratie in het hielprikbloed bepaald met behulp van een microbiologische en semi-kwantitatieve test volgens Guthrie (1963). Vanaf 1 januari 1995 zijn de laboratoria overgegaan op een analysemethode die gebaseerd is op de enzymatische omzetting van het fenylalanine door het enzym fenylalanine de-hydrogenase en het co-enzym NAD. Hierbij wordt NADH gevormd, dat vervolgens met behulp van een kleurreactie (colorimetrisch) bepaald wordt. Vanaf 1-1-2007 wordt de Tandem Massa Spectrometrie (MS/MS) gebruikt voor het bepalen van het phenylalanine (phe) in het bloed. Daarnaast wordt als 'secundaire' merker de ratio van phenylalanine en tyrosine (tyr) bepaald. <sup>1</sup> Per 1-10-2008 zijn de afkapgrenzen voor phenylalanine aangepast in verband met de overgang op de nieuwe MSMS-kit NeoBase.

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

---

<sup>1</sup> Tot 1-1-2013 werden op basis van de phe/tyr ratio geen beslissingen genomen ten aanzien van aanvragen van een tweede hielprik of verwijzing. Vanaf 1-1-2013 is de screening op PKU aangepast: de phe/tyr-ratio is de primaire merker en de classificatie "dubieus" is komen te vervallen.



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

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 afkaperatio $\geq 3$	wordt niet meegenomen voor verwijzing	

\* voor 1-10-08 was deze afkapergrens 480  $\mu\text{mol/l}$  bloed $\wedge$  voor 1-10-08 was deze afkapergrens 240  $\mu\text{mol/l}$  bloed

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

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

\* en  $\wedge$  zie tabel 5.1a

Tabel 5.1c Afkapgrenzen bij de screening op biotinidase-deficiëntie, galactosemie en aandoeningen waarvoor de screening is gebaseerd op de bepaling van aminozuren

Mnemonic	Aandoening	Merker	Afkapergrens ( $\mu\text{mol/l}$ bloed)	Interpretatie <sup>^</sup>
BIO	Biotinidase deficiëntie	BIOT	$\leq 30\%$ (tot 1-7-2012) $\leq 20\%$ (vanaf 1-7-2012)	Afwijkend
GAL*	Galactosemie	GALT	$\leq 20\%$ tov run (tot 1-7-2012) $\leq 15\%$ tov run (vanaf 1-7-2012)	Afwijkend
		TGAL	$\geq 700$	Afwijkend alleen verwijzing
			GALT wordt uitgedrukt als % en niet als concentratie	als beide merkers afwijkend zijn;
				NB: bij onvoldoende materiaal voor TGAL verwijzen o.b.v. enkel de afwijkende GALT
TYR-I	Tyrosinemie type I	sa	$\geq 1,5$ (tot 1-7-09) $\geq 1,2$ (vanaf 1-7-09)	Afwijkend
			tot 1-3-2007 was de merker tyr. De screening op tyrosinemie type I is van 1- 2-07 tot 1-10-08 opgeschort	

Mnemonic	Aandoening	Merker	Afkappgrens ( $\mu\text{mol/l}$ bloed)	Interpretatie <sup>^</sup>
			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 val	$\geq 400$ $\geq 400$	Afwijkend Afwijkend alleen verwijzing als beide merkers afwijkend zijn
HCY	Homocystinurie	met	$\geq 80$	Afwijkend
			screening is opgeschort met ingang van 1-10-2010	

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

<sup>^</sup> Is de uitslag afwijkend dan wordt een kind direct verwezen naar een kinderarts

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

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

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

# C0-deficiëntie behoort niet tot het screeningsprogramma

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

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

## PKU

Tabel 5.2 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste en tweede hielprik in vergelijking met de afgelopen jaren. In totaal zijn in 2011 13 kinderen verwezen naar een kinderarts in verband met verdenking op PKU. Het promillage dubieuze (0,04‰) en afwijkende uitslagen (0,04‰) is in 2011 iets lager dan in voorgaande jaren (tabel 5.2).

De figuren 5.1 en 5.2 laten het verloop van het aantal dubieuze en afwijkende uitslagen in de tijd zien. In de eerste jaren van het screeningsprogramma was het aantal dubieuze uitslagen bij de eerste hielprik het hoogst. In 1975 lag de top (figuur 5.1). Toen had bijna 4‰ van de gescreenden een dubieuze uitslag. De laatste jaren ligt dit percentage aanzienlijk lager. Het promillage afwijkende uitslagen vertoont geen duidelijke trend (figuur 5.2).

In 2007 t/m 2011 is het promillage kinderen dat “te vroeg geprikt” lager dan in de jaren ervoor (tabel 5.2). Deze daling komt waarschijnlijk voor een belangrijk deel doordat met ingang van 2007 de definitie ‘te vroeg geprikt’ is gewijzigd van ‘geprikt voor of op de derde dag na de geboorte’ naar ‘geprikt binnen 48 uur na de geboorte’. Het promillage kinderen met de uitslag “missing” is in 2011 aanzienlijk lager dan in voorgaande jaren (namelijk 1,1‰). Het promillage “onbekend” was in 2010 al aanzienlijk lager dan in de jaren daarvoor (namelijk 0,10‰). Deze dalende trend zette zich in 2011 door. Het promillage in 2011 was 0,07‰.

Tabel 5.2 Uitslagen en verwijzingen PKU naar geboortjaar van 2004 tot en met 2011&

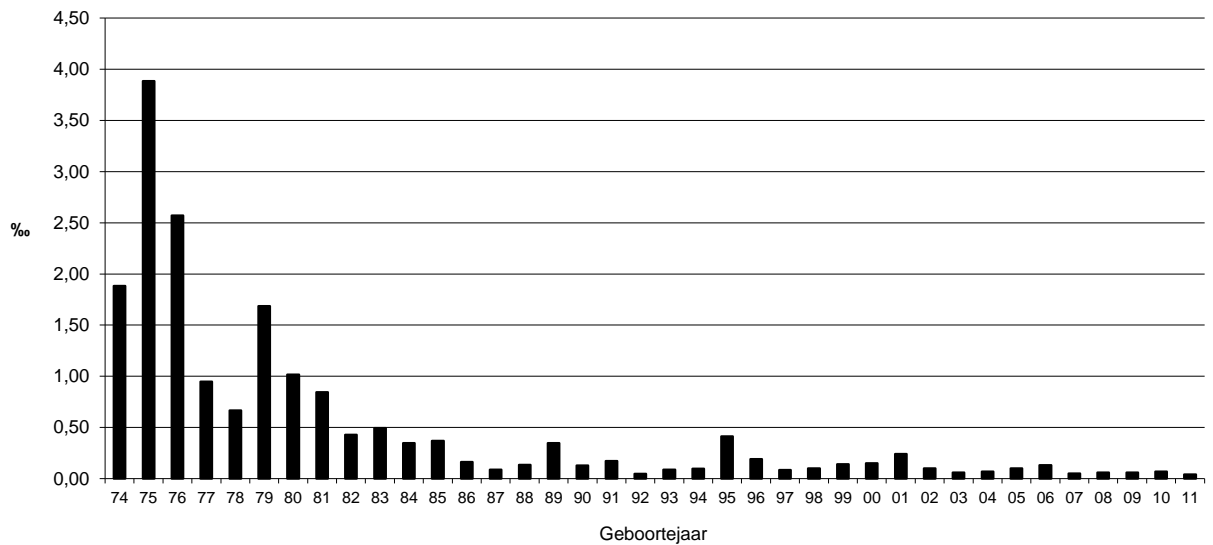
Conclusie	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2011
	‰	‰	‰	‰	‰	‰	‰	‰	N
Na 1e hielprik:									
- Negatief	995,30	992,87	987,69	987,10	987,98	991,49	993,16	996,18	179.913
- Dubieus	0,07	0,10	0,13	0,05	0,06	0,06	0,07	0,04	8
- Afwijkend	0,07	0,08	0,07	0,04	0,10	0,08	0,05	0,04	7
- Onvoldoende vulling ^	4,09	4,21	3,56	2,07	2,18	2,20	3,44	2,34	422
- Te vroeg geprikt	0,48	1,70	3,14	0,09	0,13	0,22	0,15	0,17	30
- ‘Missing’ #				5,64	4,88	4,96	2,94	1,10	198
- Onbekend @				5,00	4,66	0,91	0,10	0,07	12
- Niet uitgevoerd						0,09	0,09	0,07	12
Verwezen na 1 of meer hielprikken	0,10	0,11	0,12	0,09	0,13		0,10	0,07	13
Gescreend (N)	194.781	186.168	184.568	182.306	185.742	186.128	185.033	180.602	

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

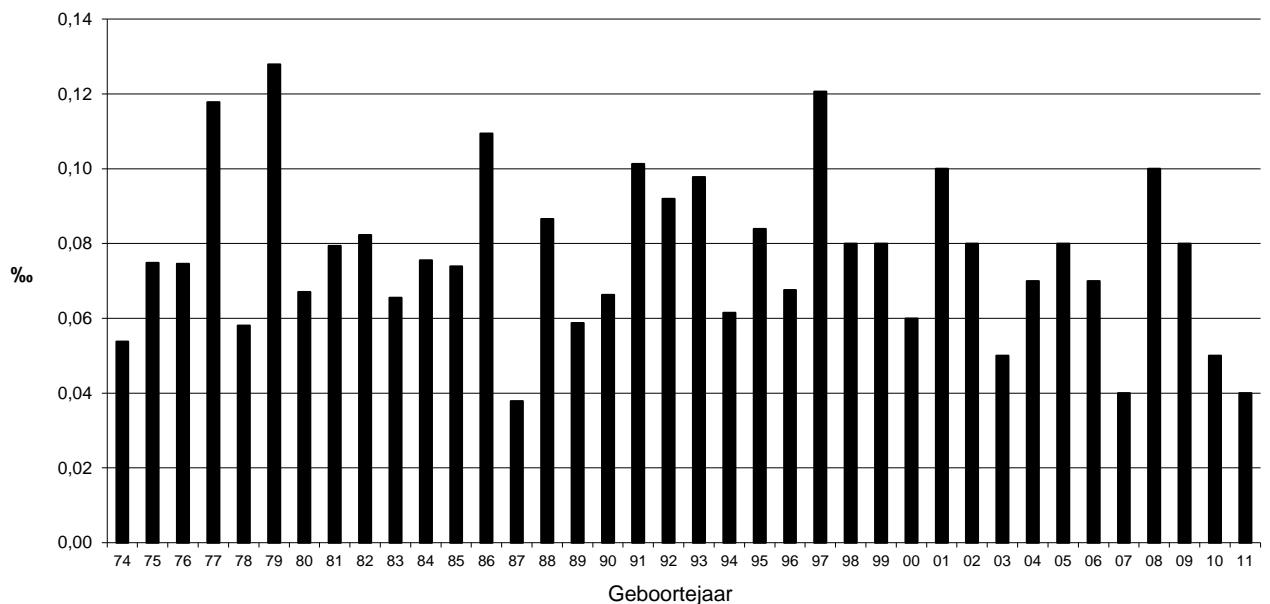
# nieuwe categorie sinds 2006. Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen TNO en het RIVM inventariseren momenteel welke kinderen het betreft. Inmiddels is uit een steekproef al gebleken dat het voornamelijk de volgende twee groepen betreft: overleden kinderen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

@ onbekend: er is niet voldoende informatie beschikbaar voor het laboratorium om een uitslag te interpreteren. Dit is bijvoorbeeld het geval, wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden voor de bloedafname. In 2007 en 2008 zat hier ook de categorie ‘niet uitgevoerd’ bij. Vanaf 2009 wordt deze categorie apart weergegeven

& gebaseerd op Praeventis



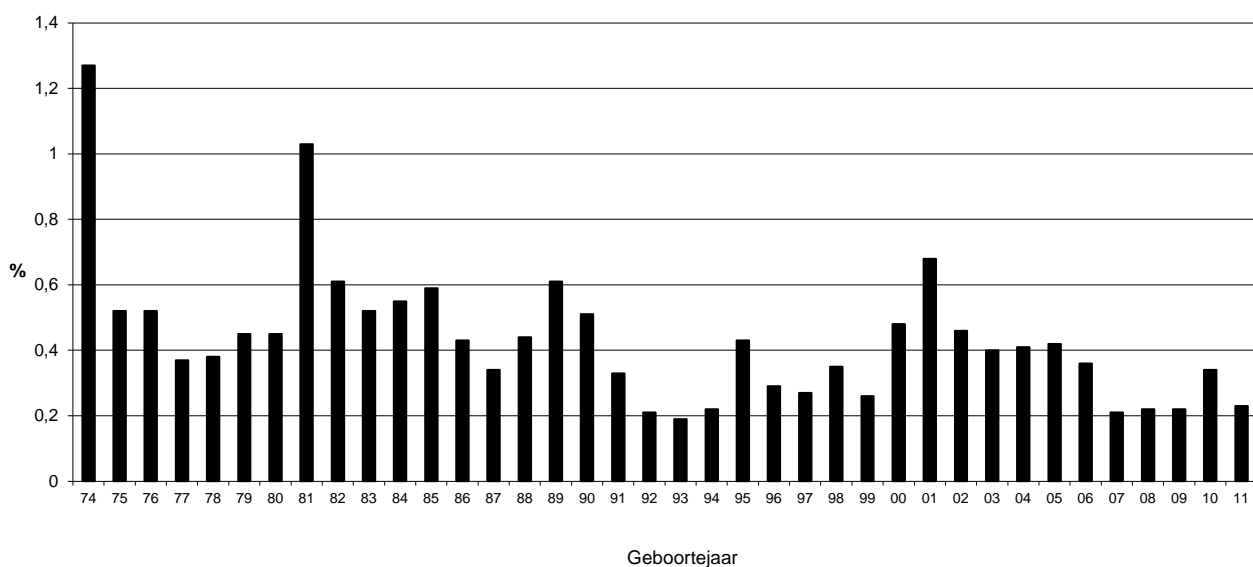
Figuur 5.1: 'Dubieuze' screeningsuitslagen bij de screening op PKU naar geboortejaar (1974-2011)



Figuur 5.2 'Afwijkende' screeningsuitslagen bij de screening op PKU naar geboortejaar (1974-2011)

Figuur 5.3 geeft het verloop van het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de screening op PKU. In 2010 was het percentage 'onvoldoende vulling' 3,44‰ (tabel 5.2). Dit was hoger dan de jaren 2007 t/m 2009, maar nog steeds lager (gunstiger) dan in de jaren daarvoor (fig. 5.3). In 2011 was het percentage 'onvoldoende vulling' 2,34‰ en daarmee weer vergelijkbaar met de promillages van 2007 t/m 2009. De uitbreiding van de screening in 2007 heeft dus niet geleid tot een toename van het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU-screening, en dat is

gunstig. In het verleden hebben wijzigingen in het screeningsprotocol wel tot toename van het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de PKU-screening geleid. Vooral in 1981 was, waarschijnlijk veroorzaakt door de invoering van de CH-screening in dat jaar, het percentage 'onvoldoende vullingen' hoog. Ook in 2000 en 2001 waren de percentages wat hoger dan in de voorgaande jaren, waarschijnlijk door de invoering van de screening op AGS. In 2002 werd de AGS-screening landelijk ingevoerd, daarvoor liep een pilotstudie. Voor de start van de screening op AGS was de prioriteit van de uitvoering van de bepalingen eerst PKU, dan CH. Na invoering van de AGS-screening werd dat aangepast naar eerst AGS, dan CH en ten slotte PKU.



Figuur 5.3: Onvoldoende met bloed gevulde hielprikkaartjes bij de screening op PKU naar geboortejaar (1974-2011)

#### Overige metabole aandoeningen

Tabel 5.3 geeft een overzicht van de uitslagen van de hielprik voor de metabole aandoeningen met uitzondering van PKU. Het aantal afwijkende uitslagen varieert tussen 1 (TYR-I) en 79 (GAL). Het percentage onvoldoende vullingen varieert tussen 0,23% (MSUD, TYR-I en C0-def) en 0,47% (BIO). Voor alle aandoening behalve voor MSUD werd er 30 keer te vroeg geprikt. Het percentage 'missing' was voor alle aandoeningen 0,11%. Ook het percentage 'onbekend' was voor het zelfde, namelijk 0,01%. Het percentage niet uitgevoerde hielprikken varieerde per aandoening tussen 0,007% (n=12) en 0,009% (n=17).

In 2011 werden 247 kinderen naar een kinderarts verwezen in verband met verdenking op een metabole aandoening, waarvan 13 in verband met PKU.

Tabel 5.3 Uitslagen na eerste hielprik voor metabole aandoeningen (voor PKU zie tabel 5.2) in 2011&amp;

Aandoening (mnemonic)	Gescreend	Negatief		Afwijkend*		Onvoldoende vulling		Te vroeg geprik		Missing^		Onbekend §		Niet uitgevoerd	
	N	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
3-MHM#	180.602	179.864	99,59	8	0,004	478	0,27	30	0,02	199	0,11	11	0,01	12	0,007
BIO	180.602	179.449	99,36	59	0,033	840	0,47	30	0,02	199	0,11	10	0,01	15	0,008
GAL	180.602	179.575	99,43	79	0,044	694	0,38	30	0,02	198	0,11	9	0,01	17	0,009
GA-I	180.603	179.859	99,59	15	0,008	478	0,27	30	0,02	198	0,11	11	0,01	12	0,007
HCY**															
IVA	180.603	179.871	99,60	2	0,001	478	0,27	30	0,02	198	0,11	12	0,01	12	0,007
MSUD	180.602	179.940	99,63	13	0,007	422	0,23	6	0,00	198	0,11	11	0,01	12	0,007
MCAD	180.603	179.849	99,58	25	0,014	478	0,27	30	0,02	198	0,11	11	0,01	12	0,007
TFP/ LCHAD	180.602	179.859	99,59	14	0,008	478	0,27	30	0,02	198	0,11	11	0,01	12	0,007
TYR-I	180.602	179.927	99,63	1	0,001	422	0,23	30	0,02	198	0,11	12	0,01	12	0,007
VLCAD	180.602	179.870	99,60	3	0,002	478	0,27	30	0,02	198	0,11	11	0,01	12	0,007
C0-def@	180.602	179.873	99,60	56*	0,031*	421	0,23	30	0,02	198	0,11	11	0,01	13	0,007

\* Voor C0-def betekent dit het aantal en het percentage *dubieuze* uitslagen. Van de 56 zijn 13 kinderen verwezen, waarvan 11 bij de 2<sup>e</sup> hielprik en 2 kinderen al na de 1<sup>e</sup> (dubieuze) hielprik, omdat het al voor een andere metabole aandoeningen was verwezen

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

@ C0-deficiëntie behoort niet tot het screeningsprogramma

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

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

& gebaseerd op Praeventis

## 5.2 Verwijzingen

Tabel 5.4 geeft een overzicht van het aantal verwijzingen bij de screening op metabole ziekten voor de periode 2007 tot en met 2011. Opvallend is het zeer hoge aantal verwijzingen in 2007 bij de screening op GAL. Van 1-1-2007 tot en met 15-4-2007 werd bij de screening op GAL met een colorimetrische methode de hoeveelheid galactose in het bloed gemeten (totaal galactose: TGAL). Alle kinderen met een hoeveelheid van  $\geq 700$  microgram per liter bloed werden verwezen naar de kinderarts. Dit waren er veel meer waren dan verwacht, en bovendien bleken bijna alle patiënten na onderzoek door de kinderarts geen galactosemie te hebben (fout-positief). Daarom werd op 16-4-2007 overgegaan op de in de tabel 5.1.c genoemde afkapgrenzen. Het percentage verwijzingen is daardoor aanzienlijk gedaald, van 0,13% in 2007 tot 0,02% in 2008. Maar in 2010 en 2011 was het percentage verwijzingen weer gestegen tot respectievelijk 0,041% en 0,044%.

Voor de screening op HCY zijn in de tabel alleen gegevens tot en met 2010 te lezen, en het aantal verwijzingen in 2010 is lager dan in voorgaande jaren. De reden hiervoor is dat de met ingang van 1-10-2010 screening op HCY is opgeschort in verband met de lage validiteit van de screening op HCY.

Verder valt op dat op dat het aantal verwijzingen voor TFP/LCHAD in 2011 relatief hoog is (14 kinderen in 2011 vs. 2 – 4 kinderen per jaar in 2007 t/m 2010). Dit hangt samen met een wijziging in de afkappgrens bij de screening op TFP/LCHAD. Per 1-10-2010 zijn de afkappgrenzen voor TFP/LCHAD verlaagd van  $\geq 0,20$  naar  $\geq 0,08$   $\mu\text{mol/l}$  bloed (zie tabel 5.1d).

Ook de afkappgrens bij de screening op VLCAD werd per 1-1-2010 verlaagd (van  $\geq 0,80$  naar  $\geq 0,60$   $\mu\text{mol/l}$  bloed; zie tabel 5.1d). Dat heeft niet geresulteerd in een toegenomen aantal verwijzingen. In 2011 werden 3 kinderen verwezen en in de periode 2007-2010 varieerde dit van 1 tot 3.

Tabel 5.4 Aantal verwijzingen voor metabole aandoeningen (voor PKU zie tabel 5.2) van 2007 tot en met 2011&

Aandoening (mnemonic)	2007		2008		2009		2010		2011	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
3-MHM	9	0.005	5	0.003	9	0.005	11	0.006	8	0.004
BIO	70	0.038	85	0.046	57	0.031	41	0.022	59	0.033
GAL	233	0.128	45	0.024	53	0.028	76	0.041	79	0.044
GA-I	2	0.001	21	0.011	13	0.007	21	0.011	15	0.008
HCY**	58	0.032	26	0.014	12	0.006	8	0.004	.	.
IVA	3	0.002	2	0.001	5	0.003	3	0.002	2	0.001
MSUD	11	0.006	5	0.003	5	0.003	18	0.010	13	0.007
MCAD	32	0.018	24	0.013	27	0.015	24	0.013	25	0.014
TFP/ LCHAD	2	0.001	0	0.000	1	0.001	4	0.002	14	0.008
TYR-I	12	0.007	1	0.001	6	0.003	4	0.002	1	0.001
VLCAD	1	0.001	3	0.002	2	0.001	3	0.002	3	0.002
Gescreend (N)	182303		185743		186128		185037		180602	

\*\* screening is opgeschort met ingang van 1-10-2010  
& gebaseerd op Praeventis

### 5.3 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de eerste hielprik (of bij twee hielprikken de tweede hielprik) en melding aan de huisarts dat een kind verwezen dient te worden;
- de geboorte en de melding aan de huisarts dat een kind verwezen dient te worden.

Sinds de start van de screening werden ook het interval tussen de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts en het interval tussen de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts berekend. Omdat TNO geen gegevens heeft ontvangen over de leeftijden waarop diagnostische onderzoeken in 2011 plaatsvonden kunnen deze intervallen voor 2011 niet worden berekend.



### Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

Bij TNO zijn 247 kinderen bekend die bij de screening op metabole aandoeningen zijn verwezen, waarvan 13 met PKU en 13 op grond van C0 (10 met een 2 maal dubieuze C0-uitslag en 3 met 1 maal dubieuze C0-uitslag). Van 237 van de 247 (96%) kinderen is bekend hoe lang het interval tussen de afname van de hielprik en de telefonische melding van de RCP aan de huisarts heeft geduurd. Bij 222 (94%) kinderen vond melding aan de huisarts binnen 1 week (d.w.z. voor dag 8) plaats. Bij 15 (6%) kinderen duurde het langer dan 1 week. In 2010 duurde dit interval bij 3% van de kinderen langer dan één week, 2009 bij 4% van de kinderen, in 2008 bij 5% en in 2007 bij 8%.

### Leeftijd bij melding aan de huisarts

De datum van telefonische melding aan de huisarts door de medisch adviseur is bekend van 237 (96%) van de 247 kinderen. Van deze kinderen zijn 114 (48%) gemeld voor dag 8, 116 (49%) van dag 8 tot dag 15 en 7 (3,0%) op dag 15 of later. In 2010 werd 51% gemeld voor dag 8, 48% van dag 8 tot dag 15 en 0,4% op dag 15 of later. In 2009 was dat, respectievelijk 41%, 54% en 5%.

## 5.4 Diagnosen

In 2011 zijn 247 kinderen verwezen. Bij 71 is een metabole aandoening vastgesteld waarop gescreend wordt. Van 1 kind is (nog) geen conclusie bekend. Van de 247 verwezen kinderen zijn 13 kinderen verwezen met een dubieuze carnitine-uitslag (C0). Eén van deze kinderen had een carnitine-deficiëntie waarvoor behandeling nodig was (tabel 5.5).

Tabel 5.5 Diagnosen vastgesteld bij de kinderen die in 2011 bij de screening op metabole ziekten zijn verwezen&

Diagnose	n
Wel metabole aandoening waarop gescreend wordt	71
Geen metabole aandoening waarop gescreend wordt	174
w.v. carnitine-deficiëntie	13
(Nog) geen conclusie	1 <sup>^</sup>
Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	1 <sup>^</sup>
Totaal	247

<sup>^</sup> betreft in beide gevallen een kind verwezen bij de screening op BIO

& gebaseerd op de DDRMD ([www.ddrmd.nl](http://www.ddrmd.nl))

Tabel 5.6 toont de diagnosen van de in 2011 bij de screening verwezen kinderen naar regio.

Tabel 5.6 Diagnosen naar regio van de woonplaats van de kinderen verwezen bij de screening op metabole ziekten in 2011

Regio	Metabole Ziekte <sup>a</sup>	Geen metabole ziekte	(Nog) geen conclusie mogelijk	Missing	Totaal
Groningen	1	11	0	0	12
Friesland	4	8	0	0	12
Drenthe	3	3	0	0	6
Overijssel	8	23	0	0	31
Flevoland	2	3	0	0	5
Gelderland	9	11	0	0	20
Utrecht	6	13	0	0	19
Noord-Holland (excl. A'dam)	8	15	0	0	23
Amsterdam	3	5	0	1	9
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	9	22	1	0	32
Rotterdam	4	7	0	0	11
Zeeland	4	4	0	0	8
Noord-Brabant	9	41	0	0	50
Limburg	1	8	0	0	9
Onbekend	0	0	0	0	0
Totaal	71	174	1	1	247

## 5.5 Validiteit

Het screeningsprogramma op metabole aandoeningen bestaat uit 14 afzonderlijke screenings. Voor ieder van deze screenings is het van belang de testkarakteristieken sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde na te gaan (zie tabel 5.7). Beschouwt men de screening op de 14 metabole aandoeningen gemakshalve als een screening op één aandoening ("metabole ziekte") dan is de sensitiviteit 100%, de specificiteit 99,9% en de positief voorspellende waarde 29% (71/247). Bij het berekenen van de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde hebben we aangenomen dat de kinderen bij wie de diagnose nog niet bekend is, geen metabole ziekte hebben. De positief voorspellende waarde was in 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 geldt dat de testkarakteristieken er gunstig uitzien.

Opvallend is het relatief grote aantal patiënten (25) dat gevonden is bij de screening op biotinidase deficiëntie (BIO) ten opzichte van het verwachte aantal (1 tot 2 per jaar). Ook in voorgaande jaren was het aantal patiënten veel hoger dan verwacht (tabel 5.8). Hierbij dient aangetekend te worden dat de diagnose BIO lastig te stellen is en dat de huidige opgaven van het aantal terecht-positieve uitslagen nog onbetrouwbaar is. Pas wanneer van alle patiënten DNA-analyse heeft plaatsgevonden kan een definitieve uitspraak gedaan worden.

In tabel 5.7 vallen ook de resultaten van de screening op GAL op. Deze screening heeft in 2011 een lage positief voorspellende waarde, namelijk 3%. In voorgaande jaren varieerde de positief voorspellende waarde van 0% (2009) tot 15% (2008) (tabel 5.8).

Bij de screening op MSUD werd in 2011 geen enkele patiënt gevonden (positief voorspellende waarde is 0). In de periode 2008 tot en met 2011 werd in totaal 1 patiënt gevonden. Bij aanvang van de screening werden er 1-2 patiënten per jaar verwacht (tabel 5.7). Uitgaande van de DDRMD hadden in de afgelopen 4 jaar 6 patiënten gevonden moeten worden. Uiteraard is dit slechts een schatting. De kans dat er toch slechts 1 patiënt gevonden wordt terwijl je 6 verwacht is uitgaande van een poissonverdeling 0,015. Dit kan betekenen dat er patiënten met MSUD gemist worden. Het kan ook zijn dat de schatting van de DDRMD aan de hoge kant is.

#### *Gemiste patiënten via het NSCK*

Via het NSCK zijn inmiddels twee patiënten gemeld die gemist zijn bij de screening. Beiden hebben de diagnose HCY. In 2011 is een patiënt met HCY, geboren in het voorjaar van 2009, gemeld (zie de rapportage over 2010). Daarnaast is in 2012 een patiënt met HCY gemeld geboren in 2008.

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 2011.

Aandoening	Verwachte aantal patiënten volgens de Gezondheidsraad (2005)	verwachte aantal patiënten volgens de DDRMD §	TP	FP	FN	TN	sens	spec	PVW%
			N	N	N	N	%	%	
3-MHM#	?	2 per jaar	1	8	0	180593	100	99.995	11
BIO	2 per jaar	1-2 per jaar	25	33	0	180544	100	99.968	43
GAL	6 per jaar	4-8 per jaar	2	76	0	180524	100	99.957	3
GA-I	1 per jaar	1 per 2 jaar	3	12	0	180588	100	99.992	20
HCY***	1-2 per jaar	1-2 per jaar	.	.	.	.	.	.	.
IVA	3 per jaar	1 per 3 jaar	1	1	0	180601	100	99.999	50
MSUD	1 per jaar	1-2 per jaar	0	13	0	180589	**	99.993	0
MCAD	15-17 per jaar	7-9 per jaar	24	1	0	180578	100	99.986	96
PKU	11 per jaar	10-14 per jaar	9	4	0	180589	100	99.993	69
TFP/	?	1 per 2 jaar							
LCHAD			3	12	0	180587	100	99.992	20
TYR-I	2 per jaar	1 per 2 jaar	1	0	0	180601	100	99.999	100
VLCAD	?	1 per 2 jaar	1	2	0	180599	100	99.998	33
Totaal			71	174	0	180357	100	99.864	29

exclusief 13 kinderen die verwezen zijn op grond van C0-def

# 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

\*\* onbepaald (ivm delen door 0)

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

§ Dutch Diagnosis Registry Metabolic Diseases

Tabel 5.8 Terecht-positieven (TP) en positief voorspellende waarde (PVW) van de screeningstesten die voor de verschillende metabole aandoeningen wordt gebruikt vanaf de start van de screening in 2007 tot en met 2011.

Aandoening	2007*		2008		2009		2010		2011	
	TP	PVW	TP	PVW	TP	PVW	TP	PVW	TP	PVW
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
3-MHM	.	.	3	75	5	50	4	36	1	11
BIO	.	.	34	40	33	56	13	32	25	43
GAL	.	.	7	15	0	0	6	8	2	3
GA-I	.	.	1	5	1	8	1	5	3	20
HCY**	.	.	0	0	2	22	1	11	.	.
IVA	.	.	2	100	3	60	2	50	1	50
MSUD	.	.	0	0	0	0	1	5	0	0
MCAD	.	.	22	92	19	70	18	78	24	96
PKU	.	.	24	96	21	95	12	67	9	69
TFP/ LCHAD	.	.	0	0	1	100	0	0	3	20
TYR-I	.	.	1	100	2	33	1	25	1	100
VLCAD	.	.	3	100	0	0	2	67	1	33
Totaal	.	.	97	39	87	41	61	26	71	29

\* In 2007 werden geen gegevens van de kinderartsen ontvangen.

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

## 5.6 Indicatoren voor jaarlijkse monitoring

In deze paragraaf worden de indicatoren uitgewerkt die voor de jaarlijkse monitoring van de screening op MZ vastgesteld zijn (tabel 5.9). Het betreft in totaal zeven indicatoren die relevant zijn. Bij niet alle indicatoren zijn de streefcijfers gehaald:

- Het percentage verwijzingen bij de screening op TFP/LCHAD is hoger dan het streefcijfer
- Het percentage verwijzingen bij de screening op TYR-I is lager dan het streefcijfer
- Het detectiecijfer bij de screening op MCAD is hoger dan het streefcijfer (0,13‰).
- De specificiteit van de screening op GAL is lager dan het streefcijfer (99,957% i.p.v. 99,960% of hoger)
- De positief voorspellende waarde van de screening op PKU is lager dan het streefcijfer (69% i.p.v. 75% of meer)

Ad 1) Dit hogere streefcijfer wordt veroorzaakt doordat de afkappgrens van TFP/LCHAD per 1-10-2010 verlaagd is van  $\geq 0,20 \mu\text{mol/l}$  bloed naar  $\geq 0,08 \mu\text{mol/l}$  bloed. De streefcijfer zijn gebaseerd op de helft en het dubbele van het verwachte aantal verwijzingen uitgaande van de laatste 5 jaar. In de eerste jaren was het afkappunt hoger en dus het aantal verwijzingen lager. Het is aan te bevelen de definitie van de streefcijfers als volgt aan te passen: "Per MZ tussen de helft en het dubbele van het verwachte aantal verwijzingen uitgaande van de laatste 5 jaar vanaf de laatste wijziging van het afkappunt." Er is voorlopig geen reden nadere actie te ondernemen op basis van deze indicator.

Ad 2) Bij de screening op TYR-I is zowel de merker als het afkappunt gewijzigd. Met andere woorden net als bij TFP/LCHAD kan geen gebruik worden gemaakt van

de gegevens van de laatste 5 jaar. Vanaf 1-10-2008 wordt met een nieuwe merker (succinylaceton (sa)) gescreend. Verder is ook het afkappunt van sa gewijzigd met ingang van 1-7-2009, namelijk van  $\geq 1,5$  naar  $\geq 1,2$   $\mu\text{mol/l}$  bloed. Vergelijken we het jaar 2011 met 2010 dan is er geen reden aan te nemen dat er iets wezenlijks veranderd is wat betreft het percentage verwijzingen bij deze screening. Nadere actie lijkt voorlopig niet nodig.

Ad 3) Het detectiecijfer van MCAD ligt iets boven de bovengrens van de streefcijfers. Er worden dus meer patiënten gevonden dan verwacht. Dit kan moeilijk als een probleem gezien worden. Het is aan te bevelen de bovengrens van het detectiecijfer los te laten.

Ad 4) De specificiteit van de screening op GAL was in 2011 en ook in voorgaande jaren laag. Dit is al onderkend en het afkappunt is daarom met ingang van 1-7-2012 gewijzigd (zie tabel 5.1c).

Ad 5) Ook een positief voorspellende waarde van 69% kan als zeer hoog beschouwd worden. Het is aan te bevelen het streefcijfer van deze indicator wat te verlagen. Nadere actie op basis van deze indicator lijkt niet nodig te zijn.

Tabel 5.9 Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse monitoring

Afkorting	Processtap	Streefcijfer	2011**
<b>Verwijzen*</b>			
spec_V1m	Verwijzingen (% of ‰ verwijzingen i.v.m. (verdenking op) een specifieke MZ)	Per MZ tussen de helft en het dubbele van het verwachte aantal verwijzingen uitgaande van de laatste 5 jaar^	
		3-MHM: 0.002-0.009%	3-MHM: 0,004%
		BIO: 0.017-0.068%	BIO: 0,033%
		GAL: 0.026-0.110%	GAL: 0,044%
		GA-I: 0.004-0.016%	GA-I: 0,008%
		IVA: 0.001-0.003%	IVA: 0,001%
		MSUD: 0.003-0.011%	MSUD: 0,007%
		MCAD: 0.007-0.029%	MCAD: 0,014%
		TFP/ LCHAD: 0.001-0.005%	<b>TFP/ LCHAD:</b>
		PKU: 0.006-0.022%	<b>0,008%^^</b>
		TYR-I: 0.0013-0.005%	PKU: 0,007%
		VLCAD: 0.001-0.003%	<b>TYR-I: 0,0006%^^</b>
		C0-def: 0.010-0.040%	VLCAD: 0,002%
			C0-def: 0,031%
<b>Diagnostiek</b>			
spec_D1m	Leeftijd 1 <sup>ste</sup> diagnostiek (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) een specifieke MZ het 1 <sup>ste</sup> diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd)	GA-I, IVA, MSUD, TYR-I, HCY, 3-MCC, PKU, MCAD, LCHAD, VLCAD, HMG, MCD, BIO, GAL, C0-def: <10 dagen → ≥ 90%	Gegevens niet beschikbaar

<b>Start behandeling</b>			
spec_B1m	Behandeling in academisch ziekenhuis (% kinderen dat onder behandeling is genomen in een academisch ziekenhuis, voor SCZ)	Alleen relevant voor SCZ	N.v.t.
<b>Overig</b>			
spec_O1m	Detectiecijfer (% of ‰ kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose van een specifieke MZ)	Omdat de prevalentie van PKU en MCAD in dezelfde orde ligt als van AGS, zal het streefcijfer ook in dezelfde orde liggen (0,04 – 0,12 ‰). Voor de overige MZ zijn de aantallen te klein om streefcijfers te maken.	PKU: 0,050‰; MCAD: 0,13‰ <sup>^^</sup>
spec_O2m	Gemiste patiënten (Aantal fout-negatieven met een specifieke MZ)	Elk van de MZ: 0	Alle MZ: 0
spec_O3m	Sensitiviteit (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) (x100%)	Elk van de MZ: 100%	Alle MZ: 100%
spec_O4m	Specificiteit (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)	Elk van de MZ: ≥ 99,960%	3-MHM: 99.995 BIO: 99.968 GAL: 99.957 <sup>^</sup> GA-I: 99.992 IVA: 99.999 MSUD: 99.993 MCAD: 99.986 PKU: 99.993 TFP/ LCHAD: 99.992 TYR-I : 99.999 VLCAD: 99.998
spec_O5m	Positief voorspellende waarde (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-positieven) (x100%)	PKU ≥ 75%; MCAD ≥ 60% , overige MZ per aandoening geen streefwaarde i.v.m. veelal kleine aantallen positieve uitslagen per jaar	PKU 69% <sup>^^</sup> ; MCAD 96%

\* Voor de processtappen Uitnodigen, Screenen, Terugkoppeling van de uitslag en Behandelen zijn geen indicatoren vastgesteld.

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

<sup>^</sup> in 2011 vanaf de start van de screening in 2007.

<sup>^^</sup> Streefcijfer niet gehaald

## 6 Screening op sikkelcelziekte

Dit hoofdstuk geeft een voorlopig overzicht van de screening op sikkelcelziekte (SCZ) bij kinderen geboren in 2011. De neonatale hielprikscreening is een doorlopend proces. Hier beschrijven we de stand van zaken op het moment van schrijven van het rapport (februari 2013). In paragraaf 6.1 van dit hoofdstuk beschrijven we de analysemethode en de screeningsuitslagen. In paragraaf 6.2 t/m 6.5 gaan we in op het aantal en de kenmerken van de kinderen waarbij sprake is van vermoedelijk dragerschap en de kinderen die verwezen zijn naar de kinderarts-hematoloog. Paragraaf 6.6 beschrijft de validiteit van de screeningsprocedure en in paragraaf 6.7 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 Uitslagen

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

#### Analysemethode en patronen

De bloedspots worden in de screeningslaboratoria geanalyseerd met behulp van de HPLC (High Performance Liquid Chromatography) techniek. Deze techniek is zo nauwkeurig, dat niet alleen de kinderen met verdenking op 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  $\alpha$  of  $\beta$  thalassemie en eventueel ook op  $\beta$  thalassemie dragerschap (Mantikou 2009). 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 (zie voor verdere toelichting paragraaf 6.6).

Met ingang van 09-04-2009 is de afkapgrens voor een laag %HbA gewijzigd van 1% naar 2,5% voor kinderen met een zwangerschapsduur groter dan 32 weken. Deze wijziging is ingevoerd om de kans op het missen van een patiënt met  $\beta$ -thalassemie te verkleinen (voor nadere toelichting zie paragraaf 6.6).

Bij de screening worden de gevonden patronen weergegeven als een serie letters. (tabel 6.1). Een normaal patroon voor een pasgeborene is 'FA'. 'F' staat voor hemoglobine F (foetaal) en A voor hemoglobine A (adult). De letters in de patronen kunnen in wisselende volgorde verschijnen; deze volgorde wordt bepaald door de hoogte van de hemoglobine-pieken. Bij FSE bijvoorbeeld is de S-piek groter dan de E-piek; bij FES geldt het omgekeerde. Dit geldt ook t.a.v. het patroon FAS respectievelijk FSA; beide patronen passen bij dragerschap voor SCZ in de heterozygote HbA/S vorm. Er zijn echter twee uitzonderingen: het patroon FSa en het patroon AF.

Het patroon FSa (kleine letter 'a') wordt verkregen als de ratio van A/S kleiner dan 0,5 is; de A-piek is dan veel kleiner dan de S-piek; dit patroon kan passen bij een  $\beta$  +-thal/HbS, een vorm van SCZ. Het patroon AF betekent dat de A-piek groter is dan de F-piek.

Het patroon AF wordt o.a. gevonden bij kinderen bij wie de hielprik veel later dan in de eerste levensweek wordt uitgevoerd, bijvoorbeeld bij adoptiekinderen. Een

tweede oorzaak kan zijn een bloedtransfusie voor de afname van de hielprik. Een derde oorzaak kan een gamma thalassemie zijn. Als de hielprik binnen 3 maanden na bloedtransfusie heeft plaatsgevonden wordt het setje als 'niet classificeerbaar' voor SCZ aangemerkt.

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

De afkapgrens voor HbH-ziekte is per 1-1-2010 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).

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

Tabel 6.1 Interpretatie van patronen en actie bij screening op SCZ

HPLC-patroon	Classificatie	Actie	Patroon passend bij:
FS	Afwijkend	Verwijzing	SCZ
FSC	Afwijkend	Verwijzing	SCZ
FSD	Afwijkend	Verwijzing	SCZ
FSE	Afwijkend	Verwijzing	SCZ
FSO	Afwijkend	Verwijzing	SCZ
FSL	Afwijkend	Verwijzing	SCZ
FSa	Afwijkend	Verwijzing	SCZ
FACB <sup>^</sup>	Afwijkend	Verwijzing + Rapportage dragerschap	$\alpha$ -thalassemie + drager HbC
FADB <sup>^</sup>	Afwijkend	Verwijzing + Rapportage dragerschap	$\alpha$ -thalassemie + drager HbD
FAEB <sup>^</sup>	Afwijkend	Verwijzing + Rapportage dragerschap	$\alpha$ -thalassemie + drager HbE
FASB <sup>^</sup>	Afwijkend	Verwijzing + Rapportage dragerschap	$\alpha$ -thalassemie + drager SCZ
FEa <sup>^</sup>	Afwijkend	Verwijzing	$\beta$ -thalassemie major of $\beta$ thalassemie minor
F	Afwijkend	Verwijzing	$\beta$ -thalassemie major of delta $\beta$ thalassemie (of HPFH)
FE	Afwijkend	Verwijzing	$\beta$ -thalassemie major of $\beta$ - thalassemie minor
FL	Afwijkend	Verwijzing	$\beta$ -thalassemie intermedia
FAB	Afwijkend	Verwijzing	$\alpha$ -thalassemie
FX	Afwijkend	Verwijzing	Hemoglobinopathie nog nader te specificeren
FAS	Afwijkend	Rapportage dragerschap	Dragerschap SCZ
AF		Geen*	
FA en overige patronen	Negatief	Geen	

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

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



### Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 6.2a geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik. In 2011 zijn 61 (0,34‰) kinderen direct verwezen na de eerste hielprik, daarnaast zijn nog 3 kinderen verwezen naar een kinderarts bijvoorbeeld na een herhaalde eerste hielprik (in totaal zijn dus 64 (0,35‰) kinderen verwezen). Dit is lager dan in de periode 2008 tot en met 2010, en vergelijkbaar met 2007 (0,35‰). Van deze 64 zijn 39 (0,22‰) verwezen in verband met een HPLC-patroon passend bij SCZ (tabel 6.2b). Met ingang van 1-1-2010 en 1-10-2011 is de screening enigszins aangepast waardoor er minder kinderen met het patroon FAB worden verwezen. Het patroon FAB past bij kinderen die alfa-thalassemie kunnen hebben (tabel 6.1). Deze wijziging heeft effect gehad (tabel 6.2b).

In de categorie 'onvoldoende vulling' vallen de monsters die niet analyseerbaar zijn voor SCZ. Het monster kan onvoldoende of onbetrouwbaar materiaal bevatten ('onvoldoende vulling') of de uitslag is niet-classificeerbaar vanwege een bloedtransfusie. In 2011 is bij 7,88‰ van de kinderen sprake van 'onvoldoende vulling'. Dit is vergelijkbaar met 2010, maar hoger dan in de jaren 2007 tot en met 2009 het geval was.

Tabel 6.2a Uitslagen bij de screening op SCZ bij 1<sup>e</sup> hielprik in de periode 2007 t/m 2011

Uitslagen 1e hielprik:	2007	2008	2009	2010	2011	
	‰*	‰*	‰*	‰*	‰*	N
Afwijkend	0,35	0,46	0,53	0,51	0,34	61
Drager				4,67	4,63	837
Negatief	986,97	985,90	982,95	983,86	985,73	178.025
Onvoldoende vulling <sup>^</sup>	4,68	4,52	5,17	7,69	7,88	1424
Te vroeg geprikt <sup>**</sup>	0,07	0,13	0,22	0,15	0,17	30
"Missing" <sup>#</sup>	5,72	4,88	4,96	2,94	1,10	198
Onbekend <sup>&amp;</sup>	2,21	4,11	1,76	0,10	0,07	12
Niet uitgevoerd			0,10	0,09	0,09	16
Gescreend (N)	182.302	185.738	186.128	185.034	180.602	

\* van het totale aantal gescreende kinderen

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

<sup>\*\*</sup> het betreft hierbij kinderen die te vroeg geprikt zijn in verband met de andere aandoeningen waarop gescreend wordt. Bij de screening op SCZ speelt te vroeg prikken namelijk geen rol. De screening kan namelijk zelfs al uitgevoerd worden met behulp van navelstrengbloed

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

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

Tabel 6.2: Verwijzingen bij de screening op SCZ in de periode 2007 t/m 2011

HPLC-patroon	2007		2008		2009		2010		2011	
	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
β-thalassemie (F, FE, FL) (FEa, vanaf 1-1-2010)	0	0,00	2	0,01	8	0,04	7	0,04	6	0,03
α-thalassemie (FAB)	18	0,10	51	0,27	60	0,32	47	0,25	19	0,11
HbP (FX)	5	0,03	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Overig (FACB, FADB, FAEB, FASB, nieuw vanaf 1-1-2010, maar ook al eind 2009 gebruikt)	0	0,00	0	0,00	1	0,01	0	0,00	0	0,00
Gescreend	182.302		185.738		186.128		185.034		180.602	

### Rapportage HbS dragerschap

Er zijn 837 (4,63‰) kinderen gerapporteerd aan de huisarts, in verband met een vermoedelijk dragerschap van HbS, de meest frequente veroorzaker van SCZ (tabel 6.3). In 2010, 2009, 2008 en 2007 ging het om respectievelijk 4,68‰, 4,37‰, 4,57‰ en 4,42‰ van de kinderen. De vermoedelijke dragers van SCZ vanwege HbS bevinden zich vooral in Amsterdam (prevalentie 1,4%), Rotterdam (prevalentie 1,4%) en Flevoland (prevalentie 1,3%). 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 2011

Provincie/stad	Gescreend N	Vermoedelijk dragerschap SCZ			
		Geen drager		Drager	
		n	%	n	%
Groningen	5.839	5.823	99,7	16	0,3
Friesland	6.654	6.641	99,8	13	0,2
Drenthe	4.647	4.631	99,7	16	0,3
Overijssel	12.676	12.644	99,7	32	0,3
Flevoland	5.163	5.096	98,7	67	1,3
Gelderland	20.567	20.531	99,8	36	0,2
Utrecht	15.019	14.975	99,7	44	0,3
Noord-Holland (excl. A'dam)	19.351	19.265	99,6	86	0,4
Amsterdam	11.026	10.868	98,6	158	1,4
Zuid-Holland (excl. R'dam)	34.098	33.928	99,5	170	0,5
Rotterdam	7.411	7.307	98,6	104	1,4
Zeeland	3.713	3.703	99,7	10	0,3
Noord-Brabant	25.149	25.086	99,7	63	0,3
Limburg	9.289	9.267	99,8	22	0,2
Nederland	180.602	179.765	99,5	837	0,5

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

## 6.2 Verwijzingen

In 2011 zijn 64 kinderen verwezen naar een kinderarts. Volgens de richtlijnen moeten de kinderen verwezen worden naar een kinderarts-hematoloog in een academisch ziekenhuis en bijvoorbeeld niet naar een algemeen kinderarts. In 2011 werden 60 (94%) van de 64 kinderen verwezen naar een kinderarts-hematoloog in een academisch ziekenhuis. Van de vier kinderen die naar een algemeen ziekenhuis werden verwezen had er één HPLC-patroon passend bij SCZ, één kind had een patroon passend bij  $\alpha$ -thalassemie en twee kinderen hadden een patroon passend bij  $\beta$ -thalassemie.

Van de 39 kinderen met een HPLC-patroon passend bij SCZ werden er 38 (97%) verwezen naar een academisch ziekenhuis.

## 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 veel van 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 RCP-vestiging de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden is van 56 (88%) kinderen bekend. De tijdsduur van dit traject is bij 42 (75%) kinderen korter dan of gelijk aan 7 dagen. In 14 (25%) van de gevallen duurde het langer dan 7 dagen.

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

De leeftijd bij melding aan de huisarts is bekend van 63 (98%) van de 64 kinderen. Van deze kinderen zijn er 10 (16%) gemeld op of voor dag 7, 45 (71%) van dag 8 tot en met dag 14 en 8 (13%) op dag 15 of later.

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

Dit interval is bekend van 60 (94%) kinderen. In de 6<sup>e</sup> uitgave van het draaiboek voor de neonatale hielprikscreening uit 2007 wordt gesteld dat het wenselijk is dat dit interval niet langer dan 4 weken duurt. In 2011 was dit interval bij 32 (53%) kinderen ook daadwerkelijk 4 weken of minder. Bij 28 (47%) kinderen duurde het langer dan 4 weken. In de 7<sup>e</sup> uitgave van het draaiboek (maart 2010) is dit interval aangescherpt tot 3 weken. Bij 24 (40%) kinderen was dit interval 3 weken of minder.

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

De leeftijd van het eerste consult is bekend van 62 (97%) kinderen. Afgesproken is dat het eerste consult in 90% van de gevallen verdacht voor SCZ voor de leeftijd van 8 weken dient plaats te vinden. Bij 69% van de kinderen vond het consult voor

de 8<sup>e</sup> levensweek plaats (tabel 6.4a). Tabel 6.4b geeft de leeftijd bij eerste consult van de overige kinderen die naar een kinderarts verwezen zijn.

Tabel 6.4a Leeftijd bij eerste consult bij de kinderarts-hematoloog bij kinderen *met* sikkelcelziekte geboren in 2011

Leeftijd (weken)	N*	%	Cumulatief %
≤ 4	8	20,5	20,5
5 tot 8	19	48,7	69,2
8 tot 12	7	17,9	87,2
12 tot 16	2	5,1	92,3
16 tot 20	3	7,7	100
Totaal	39	100	

Tabel 6.4b Leeftijd bij eerste consult bij de kinderarts-hematoloog bij kinderen *zonder* SCZ geboren in 2011

Leeftijd (weken)	N*	%	Cumulatief %
≤ 4	9	39,1	39,1
5 tot 8	11	47,8	86,9
8 tot 12	3	13,0	100
12 tot 16	0	0	100
16 tot 20	0	0	100
Totaal	23	100	

## 6.4 Diagnosen

Er zijn in 2011 39 kinderen verwezen naar een kinderarts met een patroon passend bij SCZ. Bij al deze 39 (0,02%) is ook de (waarschijnlijkheids)diagnose SCZ gesteld. Tabel 6.5 geeft het aantal patiënten met de (waarschijnlijkheids)diagnose SCZ naar regio voor kinderen geboren in 2011. De prevalentie is het hoogst in Amsterdam (0,11%). Tabel 6.6. geeft de overige (waarschijnlijkheids)diagnosen.

Tabel 6.5 Kinderen geboren in 2011 met de (waarschijnlijkheids)diagnose SCZ naar provincie/stad

Regio	Gescreend	(waarschijnlijkheids)diagnose			
	N	Geen SCZ		SCZ	
	N	N	%	N	%
Groningen	5839	5838	99.98	1	0.02
Friesland	6654	6654	100.00	0	0.00
Drenthe	4647	4646	99.98	1	0.02
Overijssel	12676	12675	99.99	1	0.01
Flevoland	5163	5160	99.94	3	0.06
Gelderland	20567	20566	100.00	1	0.00
Utrecht	15019	15016	99.98	3	0.02
Noord-Holland (excl. A'dam)	19351	19349	99.99	2	0.01
Amsterdam	11026	11014	99.89	12	0.11
Zuid-Holland (excl. R'dam)	34098	34092	99.98	6	0.02
Rotterdam	7411	7405	99.92	6	0.08
Zeeland	3713	3712	99.97	1	0.03
Noord-Brabant	25149	25148	99.99	1	0.01
Limburg	9289	9288	99.99	1	0.01
Nederland	180602	180563	99.98	39	0.02

### Thalassemie

Bij de screening op SCZ zijn in 2011 19 (0,11‰) kinderen met het HPLC-patroon FAB (passend bij  $\alpha$ -thalassemie) verwezen naar de kinderarts (tabel 6.6). Hiervan hebben 5 kinderen de klinisch relevante vorm met 3 deleties (HbH-ziekte). Bij 6 kinderen werd de (waarschijnlijkheids)diagnose  $\beta$ -thalassemie gesteld (tabel 6.6).

### (Nog) geen conclusie mogelijk

Bij alle verwezen kinderen was op het moment van schrijven van dit rapport een (waarschijnlijkheids)diagnose gesteld of bekend.

## 6.5 Validiteit

Momenteel is het doel van de screening het opsporen van alle patiënten met SCZ. In de programmacommissie neonatale hieprikscreening (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. Alle 39 kinderen met een HPLC-patroon passend bij SCZ hadden tevens de (waarschijnlijkheids)diagnose SCZ. Er werden geen kinderen met SCZ geboren in 2011 gemeld als gemist bij de screening (tabel 6.7).

De screening op SCZ heeft in 2011 een sensitiviteit van 100%, een specificiteit van 100% en een positief voorspellende waarde van 100% (39/39).

Er zijn in 2011 19 kinderen verwezen op grond van het HPLC-patroon FAB. Vijf van deze kinderen hebben de klinisch relevante vorm van  $\alpha$ -thalassemie met drie deleties (HbH-ziekte), hiervan had één kind HbH ziekte bij intact HbA1 gen. Eén kind had een heterozygote mutatie (HbS $\beta$ -thalassemie en  $\alpha$ -thalassemie met twee deleties), en één kind had geen HbP.

Tabel 6.6 HPLC-patroon van verwezen kinderen naar (waarschijnlijkheids-) diagnose in 2011

HPLC-patroon	Patroon passend bij:	(waarschijnlijkheids)diagnose					Totaal	
		SCZ	$\beta$ -thal.	$\alpha$ -thal.	Overig HbP	Geen HbP		Onbekend
FS	SCZ	29 <sup>1</sup>	0	0	0	0	0	29
FSC	SCZ	9 <sup>2</sup>	0	0	0	0	0	9
FSD	SCZ	0	0	0	0	0	0	0
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	0	0	0	0	0	1
FEa	$\beta$ -thalassemie major of $\beta$ -thalassemie minor	0	1 <sup>3</sup>	0	0	0	0	1
FACB	$\alpha$ -thalassemie + drager C	0	0	0	0	0	0	0
FADB	$\alpha$ -thalassemie + drager D	0	0	0	0	0	0	0
FAEB	$\alpha$ -thalassemie + drager E	0	0	0	0	0	0	0
FASB	$\alpha$ -thalassemie + drager SCZ	0	0	0	0	0	0	0
F	$\beta$ -thalassemie major of $\beta$ -thalassemie intermedia	0	4 <sup>4</sup>	0	0	0	0	4
FE	HbE/ E of HbE / $\beta$ -thalassemie	0	0	0	1 <sup>5</sup>	0	0	1
FL	$\beta$ -thalassemie major	0	0	0	0	0	0	0
FAB	$\alpha$ -thalassemie	0	0	17 <sup>7</sup>	1 <sup>8</sup>	1 <sup>6</sup>	0	19
FX	Hemoglobinopathie nog nader te specificeren	0	0	0	0	0	0	0
Totaal		39	6	16	2	1	0	64

<sup>1</sup> 26 kinderen HbSS, 9 kinderen HbSC, 4 kinderen HbS $\beta$ -thalassemie en 1 overige SCZ (HbEE).

<sup>2</sup> 9 kinderen met HPLC-patroon FS hadden tevens  $\alpha$ -thalassemie (8 met aa/a- en 1 met a-/a-).

<sup>3</sup> allen HbSC. 1 kind met HPLC-patroon FSC had tevens  $\alpha$ -thalassemie (aa/a-)

<sup>4</sup> HbAE dragerschap (heterozygoot HbE en HbQ)

<sup>5</sup> allen (homozygote)  $\beta$ -thalassemie.

<sup>6</sup> kind met HbE/ E.

<sup>7</sup> onderzoek loopt nog (het betreft geen  $\alpha$ -thalassemie; deletie in het  $\alpha$ -2 gen?)

<sup>8</sup> 4 van deze 16 kinderen hebben de klinisch relevante vorm met drie deleties.

<sup>8</sup> kind met HbH ziekte bij intact HbA1 gen

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 $\beta$ -thal.	-
6	2010	2011	?	Heterozygote $\alpha$ -thal type 2	-
7	2010	2011	?	Heterozygote $\alpha$ -thal type 2	-
8	2003	2012	?	$\beta$ -thal	-
9	2004	2012	?	$\beta$ -thal	-
10	2012	2012	?	HbSc	-

## 6.6 Indicatoren voor jaarlijkse monitoring

In deze paragraaf worden de indicatoren uitgewerkt die voor de jaarlijkse monitoring van de screening op SCZ vastgesteld zijn. Het betreft in totaal acht indicatoren (tabel 6.8). Voor de berekening van alle indicatoren, behalve de indicator verwijzingen, dient opgemerkt te worden dat dit exclusief thalassemie is (teller en noemer).

Bij drie indicatoren worden de streefcijfers niet gehaald:

- 1) Het promillage verwijzingen was minder dan het streefcijfer: 0,22‰ i.p.v. 0,3 – 0,6‰.
- 2) De leeftijd bij eerste diagnostiek was hoger dan verwacht: 69% van de kinderen met de (waarschijnlijkheids)diagnose SCZ werden binnen acht weken door de kinderarts gezien, terwijl het streefcijfer 90% of hoger is.
- 3) Verder is het streven om bij alle kinderen met de (waarschijnlijkheids)diagnose SCZ het diagnostisch onderzoek te starten voor de 12<sup>e</sup> week niet gehaald; slechts bij 87% is dit gelukt.

Ad 2) In versie 8.1 van het Draaiboek wordt zelfs gesteld dat de eerste afspraak bij de kinderhematoloog 3 weken na de geboorte van het kind moet plaats te vinden. Dit criterium wordt bij lange na niet gehaald. Het verdient aanbeveling het criterium in het Draaiboek aan te passen aan het streefcijfer van de indicator.



Tabel 6.8 Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse monitoring

Afkorting	Processtap	Streefcijfer	2011
<b>Verwijzen *</b>			
spec_V1m	Verwijzingen (%o verwijzingen i.v.m. (verdenking op) SCZ)	0,3 – 0,6%o	<b>0,22%o**</b>
<b>Diagnostiek</b>			
spec_D1m	Leeftijd 1 <sup>ste</sup> diagnostiek (excl. thalassemie) (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) SCZ het 1 <sup>ste</sup> diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd)	<8 weken → ≥90%; <12 weken → 100%	<8 weken → <b>69%**</b> ; <12 weken → <b>87%**</b>
<b>Start behandeling</b>			
spec_B1m	Behandeling in academisch ziekenhuis (excl. thalassemie) (% verwezen kinderen dat onder behandeling is genomen in een academisch ziekenhuis)	≥ 95%	97%
<b>Overig</b>			
spec_O1m	Detectiecijfer (excl. thalassemie) (% of %o kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose SCZ)	0,11 – 0,23 %o	0,2%o
spec_O2m	Gemiste patiënten (excl. thalassemie) (Aantal fout-negatieven)	0	0
spec_O3m	Sensitiviteit (excl. thalassemie) (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) x 100%	100%	100%
spec_O4m	Specificiteit (excl. thalassemie) (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)	≥ 99,99%	100%
spec_O5m	Positief voorspellende waarde (excl. thalassemie) (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-positieven) (x100%)	≥ 80%	100%

\* Voor de processtappen Uitnodigen, Screenen, Terugkoppeling van de uitslag en Behandelen zijn geen indicatoren vastgesteld.

\*\* Streefcijfer niet gehaald



## 7 Screening op Cystic Fibrosis (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 droge, dikke 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/hielprik/aandoeningen>). 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 2011. Paragraaf 7.1 gaat in op de screeningsuitslagen. In paragraaf 7.2 worden de tijdsduren gegeven die gepaard gaan met de uitvoering van de screening. In paragraaf 7.3 gaan we in op de gestelde diagnoses van kinderen verwezen naar een CF-centrum en in 7.4 beschrijven we de validiteit van de screeningsprocedure. 7.5 geeft een samenvatting van de indicatoren voor jaarlijks monitoring die door de Programmacommissie Neonatale HielprikScreening (PNHS) werden vastgesteld voor de screening op CF.

### 7.1 Uitslagen

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 sequensen van het gehele CFTR-gen. Deze laatste stap wordt aangeduid als EGA-onderzoek (Extended Gene Analysis). 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 afkapgrens, namelijk 60 µg/l bloed. Een IRT-concentratie < 60 µg/l bloed wordt als negatief beschouwd. In alle hielprikmonsters 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 Afkapgrenzen 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 afkapgrenzen vastgesteld, die afhangen van de hoogte van de IRT-concentratie. Deze zijn weergegeven in tabel 7.2.

Tabel 7.2 Afkapgrenzen 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) wordt toch EGA-onderzoek gedaan. Dit is de *failsafe*-procedure. Dit wordt gedaan om te zien of er toch mutaties zijn, die niet in het DNA-mutatiepaneel 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 <sup>1</sup>	-----	Afwijkend	Verwijzen

<sup>1</sup> classificatie van mutaties A+A, A+O of O+O (zie onder)

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 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 <sup>1</sup>	Mutatie 2 <sup>1</sup>	Interpretatie	Actie
N	-	Negatief	Geen
N	N	Negatief	Geen
N	O	Negatief	Geen
A	-	Afwijkend	Info CF-dragerschap
A	N	Afwijkend	Info CF-dragerschap
A	A	Afwijkend	Verwijzen
A	O	Afwijkend	Verwijzen
O	O	Afwijkend	Verwijzen
O	-	-	Geen

<sup>1</sup> classificatie van mutaties A+A, A+O of O+O (zie onder)

Afhankelijk van gevonden resultaten luidt de uitslag van de screening: 'negatief' (geen CF), 'drager' (kind is niet ziek maar is drager van een CF-mutatie) of 'afwijkend' (kind heeft waarschijnlijk CF). Als blijkt dat de pasgeborene drager is van CF kan de huisarts de ouders doorverwijzen naar een afdeling klinische genetica voor erfelijkheidsvoorlichting en –onderzoek. Als de screeningsuitslag afwijkend is wordt het kind verwezen naar een kinderlongarts, werkzaam in één van de CF-centra.

### Screeningsuitslagen

Tabel 7.5 geeft een overzicht van de uitslagen bij de screening op CF in 2011. Het totaal aantal uitslagen vanaf de start van de screening op 1 mei 2011 tot en met 31 december 2011 dat na DNA-mutatieanalyse of EGA-onderzoek als afwijkend werd aangemerkt was 28 (0,22‰). Een afwijkende uitslag betekent dat er sprake is van 2 mutaties bij DNA-mutatieanalyse of bij EGA-analyse (classificatie van mutaties A+A, A+O of O+O). Bij 7 (0,06‰) pasgeborenen was er sprake van dragerschap.

Het percentage hielprikkaartjes met onvoldoende bloed was in 2011 4,83‰ (tabel 7.5). Bij sommige kinderen dient de hielprik herhaald te worden omdat ze te vroeg geprikt zijn. Het promillage 'te vroeg geprikte kinderen' was in 2011 0,17‰.

De categorie "onbekend" betreft 21 (0,17‰) kinderen waarbij niet voldoende informatie beschikbaar is voor het laboratorium om een uitslag te interpreteren. Dat is bijvoorbeeld het geval wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden voor de bloedafname.

In 2011 zijn er vanaf de start van de screening op CF 32 (0,26‰) kinderen waarbij de conclusie bij de eerste hielprik "niet-uitgevoerd" is. Nagegaan zal moeten worden of deze kinderen niet geregistreerd horen te worden bij de categorie 'niet-deelname' (zie verder hoofdstuk 2).

Het promillage kinderen waarbij de uitslag van de hielprik geregistreerd staat als "missing" is in 2011 0,94‰. Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen. Het RIVM-RCP gaat na welke kinderen het betreft. Er wordt actie ondernomen om deze groep preciezer te definiëren en te registreren

Tabel 7.5 Uitslagen hielprik en verwijzingen naar de kinderlongarts bij de CF-screening in 2011<sup>\$</sup>

2011		
	%	N
1 <sup>e</sup> Hielprik:		
- Negatief	993,37	124.582
- CF-drager	0,06	7
- CF-afwijkend	0,22	28
- Onvoldoende vulling	4,83	606
- Te vroeg geprikt	0,17	21
- Onbekend <sup>@</sup>	0,17	21
- Niet uitgevoerd	0,26	32
- Missing <sup>#</sup>	0,94	118
Totaal gescreend		125.415

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

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

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

<sup>\$</sup> 01-05-2011 t/m 31-12-2011

## 7.2 Verwijzingen

In 2011 zijn 28 (0,22%) kinderen naar een kinderlongarts verwezen in verband met een afwijkende CF-uitslag. Bij vier van de 28 verwezen kinderen was er sprake van een meconium ileus. Deze kinderen zouden ook zonder screening wel zijn opgespoord. Bij 1 kind is een zweettest gedaan voordat de uitslag van de screening bekend was.

De indicator "verwijzingen" wordt berekend op basis van het aantal verwijzingen (n=28) minus de kinderen met een meconium ileus (n=4) en de kinderen met niet-klassieke CF (n=4) (teller en noemer exclusief kinderen met meconium ileus en niet-klassieke CF). In 2011 bedraagt deze indicator (20/(125.413-8)) 0,16%. Bij de CF-screening wordt verwacht dat het promillage kinderen dat wordt verwezen naar een kinderarts ligt tussen de 0,15 en 0,3%. Het daadwerkelijk in 2011 gevonden promillage kinderen met een afwijkende CF-uitslag voldoet hieraan.

## 7.3 Tijdsduren

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

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

### Interval tussen de geboorte en de hielprik

Van alle 28 kinderen die na de hielprik zijn verwezen voor diagnostisch onderzoek is de leeftijd waarop de hielprik werd uitgevoerd bekend. Bij geen van de verwezen kinderen werd de hielprik te vroeg verricht. Van de 28 verwezen kinderen kregen er 18 een hielprik op de 4<sup>e</sup> levensdag. Zeven kregen de hielprik op levensdag 5 tot en met 7. Twee kinderen werden te laat geprikt, namelijk op dag 8 en dag 16.

### Leeftijd bij melding aan de huisarts

De datum van melding is geregistreerd van 27 (96%) van de 28 kinderen. Van de 28 kinderen zijn er 23 (82%) gemeld voor of op de 30ste dag na geboorte. De overige vijf kinderen werden gemeld op dag 31 tot en met dag 47.

### Leeftijd bij eerste diagnostiek

Bij 22 (79%) van de 28 kinderen is de leeftijd waarop het eerste consult van de kinderlongarts plaatsvond bekend. Bij 12 (55%) heeft het eerste consult plaatsgevonden op of voor dag 21. Bij zes (27%) kinderen heeft het eerste consult plaatsgevonden na dag 21 maar voor dag 30. Bij vier (18%) kinderen, waarvan 1 met een meconium ileus, was dit interval langer dan 30 dagen.

Het streven is dat bij  $\geq 90\%$  van de CF patiënten zonder meconium ileus het eerste consult binnen 30 dagen plaatsvindt. In 2011 is dit streven niet gehaald. Bij 15 van de 18 CF patiënten zonder meconium ileus (83%) is dit gelukt.

Tabel 7.6 Leeftijd bij eerste diagnostiek

Leeftijd (in dagen)	CF		Totaal
	Zonder meconium ileus	Met meconium ileus	
$\leq 21$ dagen	9 (50%)	3 (75%)	12 (55%)
$> 21$ en $< 30$	6 (33%)	0 (0%)	6 (27%)
$\geq 30$	3 (17%)	1 (25%)	4 (18%)
Totaal	18 (100%)	4 (100%)	22 (100%)

## 7.4 Diagnose

Bij 22 van de 28 (79%) kinderen die naar een kinderarts zijn verwezen is klassieke CF vastgesteld op basis van 2 ernstige CF-mutaties.

Tabel 7.7 Diagnosen bij de kinderen die verwezen zijn naar een kinderarts

Diagnose	aantal
KLASSIEKE CF	22
ZONDER MECONIUM ILEUS	18
MET MECONIUM ILEUS	4
NIET KLASSIEKE CF	4
(NOG) GEEN CONCLUSIE	2

### CF

In 2011 zijn 26 CF patiënten opgespoord met de screening. Vier van deze kinderen hebben de niet-klassieke vorm van CF. Het detectiecijfer (het aantal patiënten met klassieke CF gedeeld door het aantal levendgeborenen dat gescreend is (exclusief de patiënten met een meconium ileus ( $n=4$ ) en niet-klassieke CF ( $n=4$ )) is  $(18)/(125.413 - 8) = 0,14\%$ . Dit valt binnen de streefcijfers (0,08 – 0,21%).

### Geen CF

Bij één van de 28 verwezen kinderen werd in het CF-centrum geconcludeerd dat er geen sprake was van CF; de hiepriek uitslagen waren: IRT 121 µg/L; PAP 2,3 µg/L; DNA mutatie 1 A455E (klasse A); DNA mutatie 2 R117H-7T-9T (klasse O). De ANS-CF beschouwt dit kind als niet-klassieke CF, conform de internationale standaard.

### Leeftijd bij behandeling

Van 21 van de 22 (95%) kinderen met CF was de datum waarop met de behandeling werd gestart bekend. Bij 4 (19%) kinderen is de behandeling op of voor dag 7 gestart (tabel 7.8). Bij 3 van de kinderen waarbij de behandeling voor dag 7 werd gestart kon de diagnose direct postnataal gesteld worden op basis van meconium ileus. Bij 17 (81%) is de behandeling na dag 7 gestart, waarvan 13 (62%) voor de 30<sup>e</sup> dag en 4 na de 30<sup>e</sup> dag.

Tabel 7.8 Leeftijd bij start behandeling

Interval (in dagen)	CF		
	Zonder meconium ileus	Met meconium ileus	Totaal
≤ 7 dagen	1 (6%)	3 (75%)	4 (19%)
> 7 en < 30	13 (76%)	0 (0%)	13 (62%)
≥ 30	3 (18%)	1 (25%)	4 (19%)
Totaal	17 (100%)	4 (100%)	21 (100%)

### Diagnosen naar regio

Tabel 7.9 toont de diagnosen van de in 2011 bij de screening verwezen kinderen naar regio van de woonplaats.

Tabel 7.9 Diagnosen naar regio van de woonplaats van kinderen geboren in 2011.

Regio/stad	Diagnose		Totaal
	Klassieke CF*	Niet-klassieke CF of (nog) geen conclusie mogelijk	
Groningen	0	1	1
Friesland	0	0	0
Drenthe	0	0	0
Overijssel	1	0	1
Flevoland	0	0	0
Gelderland	2	0	2
Utrecht	1	0	1
Noord-Holland (excl. A'dam)	1	1	2
Amsterdam	1	0	1
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	3	2	5
Rotterdam	2	1	3
Zeeland	3	0	3
Noord-Brabant	7	1	8
Limburg	1	0	1
Totaal	22*	6	28

\* Incl. 4 patiënten met meconium ileus.



## 7.5 Validiteit

In het geval van de CF-screening zal onder een positieve testuitslag worden verstaan: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is (n=28). Bij meconium ileus wordt de diagnose CF op basis van klinische symptomen gesteld en is meestal voor de hieprikuitslag bekend. In de PNHS is daarom afgesproken bij het berekenen van de validiteit de patiënten met een meconium ileus buiten beschouwing te laten. Ook is afgesproken de patiënten met een niet-klassieke vorm van CF buiten beschouwing te laten. Laten we naast de kinderen met een meconium ileus (n=4) en niet-klassieke CF (n=4) ook de kinderen waarbij nog geen conclusie mogelijk of bekend is (n=2) buiten beschouwing, dan is het aantal kinderen met een positieve uitslag 18. De positief voorspellende waarde is 100% (18/18) (tabel 7.10). Het streefcijfer voor de positief voorspellende waarde bij de screening op CF is  $\geq 65\%$ .

Twee kinderen, geboren in 2011, zijn gemeld als mogelijk fout-negatief. Bij één van hen (patiënt nr 1 in tabel 7.11, prematuur; geboorte gewicht 2100 gram) was sprake van meconium ileus. Dit kind werd conform de afspraken niet aangemerkt als een bij de hieprikscreening gemiste CF patiënt. Het tweede kind werd wel aangemerkt als gemist bij de screening (patiënt nr. 2 in tabel 7.11; zwangerschapsduur 26,1 wk).

De sensitiviteit is 95% (18/19) en de specificiteit 100% (125.386/125.386).

Tabel 7.10 Validiteit van de screening op CF in 2011

Verwijzing geïndiceerd	Sprake van klassieke CF		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	18	0	18
Nee	1	125.386	125.387
Totaal	19	125.386	125.405 <sup>^</sup>

<sup>^</sup> excl. 10 patiënten (4 patiënten met een meconium ileus, 4 met niet-klassieke CF, en 2 kinderen waarbij nog geen conclusie mogelijk is of bekend).

Tabel 7.11 Bij TNO aangemelde kinderen als (mogelijk) niet door de screening opgespoorde patiënt met CF sinds de landelijke start van de screening (1 mei 2011).

Pat. Nr.	geboorte. jaar	gevonden in:	IRT ( $\mu\text{g/l}$ bloed)	PAP ( $\mu\text{g/l}$ bloed) I	Screeningsuitslag	Diagnose	Mutaties1	Mutatie2	Meconium ileus
1	2011	2012	106	1,5	Negatief	CF	?	?	+
2	2011	2012	45	nd	Negatief	CF	F508del	N1313K	-
3	2012	2012	123	1,3	Negatief	CF	F508del	R553X	?

## 7.6 Indicatoren voor jaarlijkse monitoring

In deze paragraaf worden de indicatoren uitgewerkt die voor de jaarlijkse monitoring van de screening op CF vastgesteld zijn. Het betreft in totaal zeven indicatoren, waarvan één uitsluitend van toepassing is bij de screening op sikkelcelziekte (tabel 7.12). In de tabel worden tevens de streefcijfers weergegeven.

Bij drie indicatoren worden de streefcijfers niet gehaald. Het betreft:

- Leeftijd bij eerste diagnostiek (83% van de CF patiënten zonder meconium ileus had het eerste consult binnen 30 dagen na geboorte .i.p.v. 90% of meer)
- Aantal gemiste patiënten (er werd 1 patiënt gemist bij de screening)
- De sensitiviteit van de screening (95% i.p.v. 100%). NB: Dit hangt samen met de gemiste patiënt.

Tabel 7.12 Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse monitoring.

Afkorting	Processtap	Streefcijfer	2011
<b>Verwijzen *</b>			
spec_V1m	Verwijzingen (excl. meconium ileus en niet-klassieke CF) (% verwijzingen i.v.m. (verdenking op) CF)	0,15 - 0,30‰	0,16‰
<b>Diagnostiek</b>			
spec_D1m	Leeftijd 1 <sup>ste</sup> diagnostiek (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) CF het 1 <sup>ste</sup> diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd)	Bij ≥ 90% van de CF patiënten (excl. meconium ileus en niet-klassieke CF) eerste consult binnen 30 dagen na geboorte	<b>83%**</b>
<b>Start behandeling</b>			
spec_B1m	Behandeling in academisch ziekenhuis (% kinderen dat onder behandeling is genomen in een academisch ziekenhuis, voor SCZ)	N.v.t.	N.v.t.
<b>Overig</b>			
spec_O1m	Detectiecijfer (% of ‰ kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose CF (excl. meconium ileus en niet-klassieke CF)	0,08 – 0,21 ‰	0,14‰
spec_O2m	Gemiste patiënten (Aantal fout-negatieven excl. meconium ileus)	0	<b>1**</b>
spec_O3m	Sensitiviteit (excl meconium ileus en niet-klassieke CF) (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) x 100%	100%	<b>95%**</b>
spec_O4m	Specificiteit (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)	≥ 99,99%	100%
spec_O5m	Positief voorspellende waarde (excl. meconium ileus en niet-klassieke CF) (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-positieven) (x100%)	≥ 65%	100%

\* Voor de processtappen Uitnodigen, Screenen, Terugkoppeling van de uitslag en Behandelen zijn geen indicatoren vastgesteld.

\*\* Voldoet niet aan de streefcijfers

## A Derde meetpunt CH 2006

In deze paragraaf wordt verslag uitgebracht over het derde meetpunt bij de screening op CH. Het betreft kinderen die verwezen naar de kinderarts i.v.m. verdenking op CH en die geboren zijn in 2006. Omdat de precieze diagnose van enkele kinderen nog niet vaststaat bij de jaarlijkse rapportages is besloten om in het jaar dat de kinderen vier jaar zijn geweest een derde meetpunt in te stellen. De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten. Bij het derde meetpunt wordt, bij de behandelend kinderarts, nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CH of waarbij nog geen conclusie mogelijk was. Kinderartsen die gemeld hebben dat er geen conclusie mogelijk is, omdat de betreffende patiënt overleden is, worden niet opnieuw benaderd. Indien de subclassificatie al bekend is bij het eerste of tweede meetpunt wordt ook geen verdere navraag gedaan. De diagnoses zijn van belang omdat zij de 'gouden standaard' vormen waaraan de screeningsprocedure getoetst wordt.

Voor een uitvoerig verslag verwijzen we naar een eerdere rapportage over dit geboorte-cohort.

Het derde meetpunt heeft geleid tot enkele verschuivingen (zie de tabel 1).

Tabel 1 Diagnosen gesteld bij de kinderen verwezen bij de screening op CH geboren in 2006

Diagnose	1e meetpunt (N)	3e meetpunt (N)
PERMANENTE CH	83	79
CH-T (voorheen primaire CH)	77	73
CH-C (voorheen secundaire/tertiaire CH)	6	6
PASSAGERE CH	10	13
GEEN CH	170	173
(NOG) GEEN CONCLUSIE MOGELIJK	12	13
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK BEKEND	9	6
Totaal	284	284



## B Achtergrondtabellen screeningsuitslagen

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

Tabel 3 geeft de uitslagen van alle hielprikken die bij de screening op AGS zijn afgenomen. Om het aantal combinaties enigszins overzichtelijk te houden zijn alle conclusies die niet A(fwijkend), D(ubieus) of N(egatief) zijn samengevat met een "E". De tabel laat zien dat na een 'dubieuze' hielprik veelal een 'negatieve' uitslag volgt. Zo waren er in 2011 151 kinderen met het patroon "D-N", oftewel een 'dubieuze' eerste hielprik gevolgd door een 'negatieve' tweede hielprik.

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

Tabel 3 Uitslagen van alle afgenomen hiepriksen bij de screening op AGS in 2011

AGS 2011		
	Uitslagen^	n
in leven	A	12
	A-N	2
	D-A	15
	D-E	3
	D-E-N	1
	D-N	151
	D-N-A	1
	D-N-N	1
	E	149
	E-D-E	2
	E-D-N	2
	E-E	7
	E-E-N	3
	E-E-N-E	1
	E-N	211
	E-N-E	9
	E-N-N	1
	N	179.486
	N-D-N	1
	N-E	173
N-E-E	2	
N-N	68	
N-N-N	1	
	Subtotaal	180.302
overleden na 1 of meer hiepriksen	D	1
	D-E	3
	D-E-E	1
	D-E-N	1
	D-N	2
	E	67
	E-E	5
	E-N	4
	N	215
N-E	2	
	Subtotaal	301
	Totaal	180.603

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

**CH (zie ook hoofdstuk 4)**

Tabel 4 geeft de uitslagen van alle afgenomen hielprikken. Om het aantal combinaties enigszins overzichtelijk te houden zijn alle conclusies die niet A(fwijkend), D(ubieus) of N(egatief) zijn samengevat met een "E". De tabel laat onder andere zien dat bij sommige kinderen, zoals het kind met het uitslagenpatroon "D-E-E-E-N" en "E-E-N-E-N", 5 hielprikken zijn uitgevoerd. Ook zijn er kinderen met uitslagen waarbij de screening niet afgerond is. Het betreft de kinderen met het patroon 'D-E' (n=28), 'E-D-E' (n=1), 'D-A-E' (n=2). Bij deze kinderen speelt in het algemeen iets bijzonders. Zekerheidshalve worden al deze kinderen door TNO gerapporteerd aan het CvB van het RIVM om na te gaan of ze niet toch verwezen hadden moeten worden. Het verdient aanbeveling de registratie bij deze kinderen aan te passen. Dit is al opgepakt door het RIVM. Verder laat de tabel zien dat een groot deel van de kinderen na een tweede hielprik niet verwezen hoeft te worden. Zo waren er in 2011 673 kinderen met een 'dubieuze' eerste hielprik die bij de tweede hielprik een 'negatieve' uitslag hadden (hierbij zijn kinderen met herhaalde hielprikken buiten beschouwing gelaten).

Tabel 4 Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op CH in 2011

CHT 2011		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	154
	A-A	2
	A-E	3
	A-N	1
	D-A	137
	D-A-E	2
	D-E	20
	D-E-A	1
	D-E-E-E-N	1
	D-E-N	2
	D-N	668
	D-N-A	1
	D-N-N	1
	E	170
	E-A	1
	E-D-A	5
	E-D-E	1
	E-D-N	11
	E-E	10
	E-E-D-N	1
	E-E-N	9
	E-E-N-E-N	1
	E-N	639
	E-N-E	13
	E-N-N	5
	N	178188
	N-A	1
	N-D-N	2
	N-E	186
	N-E-E	1
	N-E-N	1
	N-N	62
	N-N-N	1
	Subtotaal	180.301
overleden na 1 of meer hielprikken	A	9
	A-A	1
	A-E	1
	D	3
	D-A	4
	D-E	8
	D-E-N	1
	D-N	5
	E	67
	E-D-N	1
	E-E	4
E-N	2	
N	193	
N-E	2	
	Subtotaal	301
	Totaal	180.602

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



### Metabole aandoeningen (zie ook hoofdstuk 5)

Tabel 5a tot en met 5m geven de uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op metabole aandoeningen. Tabel 5a laat onder andere zien dat maximaal 3 hielprikken zijn uitgevoerd bij de screening op PKU. Er zijn geen kinderen waarbij de screening niet afgerond is.

Tabel 5a Uitslagen van *alle* afgenomen hielprikken bij de screening op PKU in 2011

PKU 2011		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	6
	D-A	5
	D-N	1
	E	150
	E-E	5
	E-E-N	6
	E-N	426
	E-N-E	10
	E-N-N	1
	N	179.460
	N-E	161
	N-E-E	1
	N-N	67
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	180.301
overleden na 1 of meer hielprikken	A	1
	D-A	1
	D-N	1
	E	67
	E-E	5
	E-N	4
	N	219
N-E	3	
	Subtotaal	301
	Totaal	180.602

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

Tabel 5b Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op 3MHM in 2011

3MHM 2011		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	8
	E	150
	E-A	1
	E-E	18
	E-E-E	1
	E-E-N	6
	E-N	467
	E-N-E	10
	E-N-N	1
	N	179.408
	N-E	161
	N-E-E	1
	N-N	67
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	180.301
overleden na 1 of meer hielprikken	E	67
	E-E	5
	E-N	4
	N	222
	N-E	3
	Subtotaal	301
	Totaal	180.602

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

\* betreft 1 kinderen met 2x een dubieuze C0-def, daarnaast zijn er nog 12 kinderen verwezen op grond van C0-def

Tabel 5c Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op BIO in 2011

BIO 2011		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	56
	E	151
	E-A	1
	E-E	10
	E-E-E	1
	E-E-N	9
	E-E-N-E	1
	E-N	831
	E-N-E	12
	E-N-N	2
	N	179.000
	N-A	1
	N-E	159
	N-E-E	1
	N-N	65
	N-N-N	1
	Subtotaal	180.301
overleden na 1 of meer hielprikken	A	3
	E	67
	E-E	5
	E-N	4
	N	219
	N-E	3
	Subtotaal	301
	Totaal	180.602

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

Tabel 5d Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op GAL in 2011

GAL 2011		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	79
	E	150
	E-E	13
	E-E-E	1
	E-E-N	10
	E-E-N-E	1
	E-N	685
	E-N-E	11
	E-N-N	1
	N	179.114
	N-E	167
	N-E-E	2
	N-N	65
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	180.301
overleden na 1 of meer hielprikken	E	67
	E-E	5
	E-N	4
	N	222
	N-E	3
	Subtotaal	301
	Totaal	180.602

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

Tabel 5e Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op GA-I in 2011

GA-I 2011		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	15
	E	149
	E-E	18
	E-E-E	1
	E-E-N	6
	E-E-N-E	1
	E-N	468
	E-N-E	9
	E-N-N	1
	N	179.403
	N-E	161
	N-E-E	1
	N-N	67
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	180.302
overleden na 1 of meer hielprikken	E	67
	E-E	5
	E-N	4
	N	222
	N-E	3
	Subtotaal	301
	Totaal	180.603

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

Tabel 5f Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op HCY in 2011

HCY 2011		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	E	136.321
	E-E	243
	E-E-E	8
	Subtotaal	136.572
overleden na 1 of meer hielprikken	E	242
	E-E	10
	Subtotaal	252
	Totaal	136.824

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

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

Tabel 5g Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op IVA in 2011

IVA 2011		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	2
	E	150
	E-E	18
	E-E-E	1
	E-E-N	6
	E-E-N-E	1
	E-N	468
	E-N-E	9
	E-N-N	1
	N	179.415
	N-E	161
	N-E-E	1
	N-N	67
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	180.302
overleden na 1 of meer hielprikken	E	67
	E-E	5
	E-N	4
	N	222
	N-E	3
	Subtotaal	301
	Totaal	180.603

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

Tabel 5h Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op MSUD in 2011

MSUD 2011		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	11
	A-N	1
	E	149
	E-E	3
	E-E-N	6
	E-N	407
	E-N-E	9
	E-N-N	1
	N	179.462
	N-E	163
	N-E-E	1
	N-N	85
	N-N-E	2
	N-N-N	1
	Subtotaal	180.301
overleden na 1 of meer hielprikken	A	1
	E	66
	E-E	4
	E-N	4
	N	222
	N-E	4
	Subtotaal	301
	Totaal	180.602

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



Tabel 5i Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op MCAD in 2011

MCAD 2011		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	25
	E	149
	E-E	18
	E-E-E	1
	E-E-N	6
	E-N	468
	E-N-E	10
	E-N-N	1
	N	179.393
	N-E	161
	N-E-E	1
	N-N	67
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	180.302
overleden na 1 of meer hielprikken	E	67
	E-E	5
	E-N	4
	N	222
	N-E	3
	Subtotaal	301
	Totaal	180.603

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

Tabel 5j Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op TFP/LCHAD in 2011

TFP/LCHAD 2011		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	11
	E	149
	E-E	18
	E-E-E	1
	E-E-N	6
	E-N	468
	E-N-E	10
	E-N-N	1
	N	179.406
	N-E	161
	N-E-E	1
	N-N	67
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	180.301
overleden na 1 of meer hielprikken	A	3
	E	67
	E-E	5
	E-N	4
	N	219
	N-E	3
	Subtotaal	301
	Totaal	180.602

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

Tabel 5k Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op TYR in 2011

TYR 2011		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	1
	E	150
	E-E	5
	E-E-N	6
	E-N	426
	E-N-E	10
	E-N-N	1
	N	179.470
	N-E	162
	N-E-E	1
	N-N	67
	N-N-E	1
	N-N-N	1
		Subtotaal
overleden na 1 of meer hielprikken	E	67
	E-E	5
	E-N	4
	N	222
	N-E	3
	Subtotaal	301
	Totaal	180.602

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

Tabel 5I Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op VLCAD in 2011

VLCAD 2011		
	Uitslagen^	n
in leven	A	3
	E	149
	E-E	18
	E-E-E	1
	E-E-N	6
	E-N	468
	E-N-E	10
	E-N-N	1
	N	179.414
	N-E	161
	N-E-E	1
	N-N	67
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	180.301
overleden na 1 of meer hielprikken	E	67
	E-E	5
	E-N	4
	N	222
	N-E	3
	Subtotaal	301
	Totaal	180.602

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

Tabel 5m Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op C0-def in 2011

C0-def 2011		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	D-A	12
	D-A-E	1
	D-N	43
	E	150
	E-E	5
	E-E-N	6
	E-E-N-E	1
	E-N	425
	E-N-E	9
	E-N-N	1
	N	179.417
	N-E	162
	N-E-E	1
	N-N	66
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	Subtotaal	180.301
overleden na 1 of meer hielprikken	E	67
	E-E	5
	E-N	4
	N	222
	N-E	3
	Subtotaal	301
	Totaal	180.602

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

**Sikkelcelziekte (zie ook hoofdstuk 6)**Tabel 6 Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op sikkelcelziekte in 2011 *exclusief 837 dragers*

SZ 2011		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	60
	A-E	1
	E	153
	E-A	7
	E-E	133
	E-E-E	28
	E-E-E-E	1
	E-E-N	51
	E-E-N-E	7
	E-N	1090
	E-N-E	79
	E-N-E-E	2
	E-N-E-E-E	1
	E-N-N	3
	N	177.636
	N-E	150
	N-E-E	2
	N-E-N	1
N-N	59	
N-N-N	1	
	Subtotaal	179.465
overleden na 1 of meer hielprikken	E	70
	E-E	51
	E-E-E	2
	E-N	1
	N	174
	N-E	1
N-E-E	1	
	Subtotaal	300
	Totaal	179.765

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

**Cystic Fibrosis (zie ook hoofdstuk 7)**Tabel 7 Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op cystic fibrosis in 2011 *exclusief 7 dragers*

CF 2011		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	26
	E	138
	E-E	14
	E-E-N	7
	E-E-N-E	1
	E-N	603
	E-N-E	5
	E-N-N	2
	N	124.280
	N-A	1
	N-E	99
	N-N	53
		Subtotaal
overleden na 1 of meer hielprikken	A	1
	E	23
	E-E	3
	E-N	2
	N	149
	Subtotaal	178
	Totaal	125.407

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