

## TNO-rapport

TNO/CH 2011.005

# Evaluatie van de neonatale hieprikscreening bij kinderen geboren in 2009

**Behavioural and Societal  
Sciences  
Researchgroup Child  
Health**

Wassenaarseweg 56  
2333 AL Leiden  
PO Box 2215  
2301 CE Leiden

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

T +31 88 86 66 184

F +31 88 86 60 613

Info [paul.verkerk@tno.nl](mailto:paul.verkerk@tno.nl)

Datum	Februari 2011
Auteur(s)	A. Rijpstra J.M. Breuning-Boers P.H. Verkerk
Opdrachtgever	RIVM
Projectnummer	031.20852
Oplage	210
Aantal pagina's	88 (incl. bijlagen)
Aantal bijlagen	1

Alle rechten voorbehouden. Niets uit dit rapport mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van TNO.

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

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

© 2011 TNO



## Begrippen

3-MCC	3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie
3-MHM	3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie, HMG-CoA lyase deficiëntie en holocarboxylase synthase deficiëntie worden samen aangeduid als 3-MHM
Afwijkende uitslag	Duidelijk afwijkende uitslag, die direct aanleiding geeft tot verwijzing
AGS	Adrenogenitaal syndroom
BIO	Biotinidase deficiëntie
C0-def	Carnitine deficiëntie
CH	Congenitale hypothyreoïdie
CH-C	Centrale CH, ook wel genoemd secundaire/tertiaire CH. CH waarvan de oorzaak gelegen is in de hypothalamus/hypofyse/schildklier-as
CH-T	Thyroïdale CH, ook wel genoemd primaire CH. CH door stoornis in de aanleg van de schildklier of in de synthese van schildklierhormoon
Dubieuze uitslag	Een licht afwijkende uitslag
EH	Eerste hielprik
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
HH	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
IVA	Isovaleriaanacidemie
MCAD	Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie
MSUD	Maple syrup urine disease
Negatieve uitslag	Uitslag die noch afwijkend, noch dubieus is

Onvoldoende vulling	Van onvoldoende vulling is sprake indien op het hielprikkaartje te weinig bloed is verzameld. Tevens wordt deze aanduiding gebruikt indien het bloedmonster tijdens of na afname aan omstandigheden blootgesteld is geweest, zodat een betrouwbare screeningsuitslag niet mogelijk is.
PKU	Phenylketonurie
Programmasensitiviteit	De programmasensitiviteit geeft de kans dat degene met de gezochte ziekte opgespoord wordt door het screeningsprogramma. De programmasensitiviteit is een functie van de deelname aan de verschillende fasen in het screeningsproces, de sensitiviteit van de screeningstest en de sensitiviteit van de diagnostische procedure. De programmasensitiviteit kan daarom nooit hoger zijn dan de sensitiviteit
PVW	Positief voorspellende waarde. De kans op ziekte indien de testuitslag positief is
RCP-vestiging	Per 1 januari 2008 zijn de Landelijke Vereniging van Entadministraties (LVE) en de regionale entadministraties onderdeel van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). De organisaties gaan verder onder een nieuwe naam: Regionale Coördinatie Programma's (RCP)
RIVM-CvB	RIVM Centrum voor Bevolkingsonderzoek
RIVM-LIS	RIVM Laboratorium voor Infectieziekten en Screeningen
SCZ	Sikkelcelziekte
Sensitiviteit	De kans dat degene met de gezochte ziekte een positieve testuitslag heeft. Zie ook programmasensitiviteit
Specificiteit	De kans dat degene die de ziekte niet heeft een negatieve testuitslag heeft
Ten onrechte niet verwezen kinderen	Kinderen die op basis van de screeningsuitslagen verwezen hadden moeten worden, maar waarbij dit niet gebeurd is
Ten onrechte verwezen kinderen	Kinderen die werden verwezen, maar die dat volgens de screeningsuitslagen niet hadden moeten worden. Ook wel genoemd: Onterechte verwijzing
Terecht-negatieven	Kinderen die niet werden verwezen en waarbij ook geen sprake was van de aandoening
Terecht-positieven	Kinderen die werden verwezen en waarbij ook sprake was van de aandoening
TFP/LCHAD	Trifunctional Protein deficiëntie/ Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase. De aandoening heet TFP, LCHAD maakt hier onderdeel van uit
TH	Tweede hielprik
THH	Herhaalde 2e hielprik
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 hieprikscreening in 2009. Vanaf 1-1-2007 is de screening uitgebreid met 14 aandoeningen: 13 metabole aandoeningen en sikkelcelziekte. Werd voorheen slechts gescreend op drie aandoeningen (AGS, CH en PKU), nu wordt gescreend op 17 aandoeningen.

### Deelname

De uitbreiding van de screening in 2007 heeft niet geleid tot een afname in de deelnamebereidheid. In 2009 heeft 99,8% van de kinderen deelgenomen aan de screening. Dit komt overeen met de deelname in voorgaande jaren. Ook in 2009 is er een groep van een paar honderd kinderen waarbij de variabele “bezwaar” gecodeerd is als “geen bezwaar”, maar waarbij geen screeningsuitslagen geregistreerd zijn. Het betreft onder andere kinderen die overleden zijn en kinderen die naar Nederland verhuisd zijn op een leeftijd dat ze niet meer voor screening in aanmerking komen. Het RIVM onderzoekt wat de precieze redenen zijn waarom deze groep geen screeningsuitslag heeft. Het is namelijk niet uitgesloten dat in deze groep ook kinderen voorkomen die wel in aanmerking kwamen voor screening.

### Bezwaar

Op het hieprikaartje wordt vastgelegd of ouders bezwaar hebben tegen het bewaren van het bloedmonster van hun kind voor anoniem wetenschappelijk onderzoek. Slechts 2,8% van de ouders heeft hier bezwaar tegen. Bij de screening op sikkelcelziekte kan vastgesteld worden of een kind drager is. Sommige ouders willen dit niet weten. In 2009 ging het om de ouders van 3439 (1,9%) kinderen. Er is een sterke statistisch significante ( $p < 0,001$ ) relatie tussen beide variabelen. Ouders die bezwaar hebben tegen het verkrijgen van informatie over dragerschap hebben zes 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.

### Tijdsduren

Enige jaren geleden is gesteld dat in de groep gescreende kinderen ten minste 90% op of voor de leeftijd van 168 uur (zeven dagen) de hiepriek moet hebben gekregen. De laatste jaren wordt dit streven ruimschoots gehaald. In 2009 is dit bij 98% van de kinderen gelukt (tabel 1). Slechts 2% van de kinderen is na de leeftijd van zeven dagen gescreend. De mediane leeftijd bij afname van de hiepriek is in 2009 103 uur. Er zijn verschillen in de mediane leeftijden bij screening tussen zorgverleners die de hiepriek afnemen (thuiszorg 107 uur, GGD 112 uur en verloskundigen 97 uur). Ook zijn er opvallende verschillen in de mediane leeftijden bij screening tussen provincies (variërend van 93 uur in Overijssel tot 119 uur in Noord-Holland).

Het traject van afname van de hiepriek tot het informeren van de huisarts is gesteld op zeven dagen. Het streven is dat dit traject bij minimaal 90% binnen deze tijdsduur moet zijn afgelegd. Dit is gelukt bij de screeningen op AGS (100%), CH (97%) en metabole aandoeningen (94%). Bij de screening op sikkelcelziekte is dit 66%. Hierbij dient aangetekend te worden dat snelle verwijzing bij sikkelcelziekte minder belangrijk is dan bij de andere aandoeningen.

Het traject van huisarts tot diagnostisch onderzoek is bij de CH-screening gesteld op drie dagen. Het streven is dat binnen drie dagen na informeren van de huisarts ten minste 90% of meer van de kinderen bij de kinderarts is. In 2009 is dit gelukt bij 96% van de verwezen kinderen (tabel 1). Bij de AGS-screening en de screening op metabole

ziekten wordt gestreefd naar een duur van één dag op dit traject. Bij de AGS-screening is het percentage 94% en bij de metabole aandoeningen 92%.

AGS-patiënten zijn in 2009 in alle gevallen behandeld voor de streefnorm van 14 dagen. Patiënten met CH zijn in 84% van de gevallen binnen 3 weken na de geboorte onder behandeling. De laatste jaren worden patiënten met CH aanzienlijk vroeger behandeld dan in de eerste jaren na invoering van de screening. Zo werden patiënten met een ernstige vorm van CH in de eerste jaren pas behandeld op de gemiddelde leeftijd van 16 dagen en in 2009 al bij 7 dagen.

Tabel 1 Percentage kinderen dat een bepaald interval heeft afgelegd bij de neonatale screening in 2009 (streefnorm is 90%)

Interval	Duur	AGS	CH	Metabole aandoeningen	Sikkelcelziekte	Totaal
Geboorte – afname eerste hielprik	≤7 dagen					98%
Afname hielprik – huisarts &	≤7 dagen	100%	97%	94%	66%#	
	≤1 dag	94%		92%		
Huisarts & – 1e diagnostisch onderzoek	≤3 dagen		96%			
	≤28 dagen				42% *	
Geboorte – behandeling	≤13 dagen	100%		93%^	n.v.t.	
	≤20 dagen		84%		n.v.t.	

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

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

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

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

Tabel 2 Aantallen kinderen verwezen bij de screening op AGS, CH, Sikkelcelziekte en metabole ziekten en aantallen opgespoorde patiënten in 2009

Aandoening	Verwezen kinderen	Opgespoorde patiënten*
AGS	24	10
CH	317	65
MZ	225	87
Sikkelcelziekte	100^	30

^ waarvan 31 met een patroon passend bij sikkelcelziekte

\* niet bij alle verwezen kinderen is de diagnose bekend

### AGS

Een herhaalde eerste hielprik is afgenomen bij 0,11% 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. Ook de percentages dubieuze en afwijkende uitslagen komen in 2009 overeen met 2008 en 2007.

Er zijn zes kinderen met een dubieuze of afwijkende AGS-uitslag die in Praeventis geboekt staan met de conclusie “te vroeg geprikt”. Ondanks het feit dat de kans op een fout-positieve uitslag bij de AGS-screening toeneemt bij te vroeg prikken adviseren we bij deze kinderen de conclusie te boeken als “dubieus” of als “afwijkend” en dienovereenkomstig te handelen. Immers bij dergelijke uitslagen is ook de kans op een

terecht-positieve uitslag aanzienlijk hoger dan bij een “negatieve” uitslag. Alleen indien de uitslag “negatief” is en er is te vroeg geprikt dient de conclusie “te vroeg geprikt” te zijn. Dit advies geldt niet alleen voor de AGS-screening maar ook voor de andere aandoeningen waarop gescreend wordt.

In 2009 zijn 24 kinderen verwezen naar een kinderarts (tabel 2). Bij 10 kinderen is AGS vastgesteld, waarvan 7 met de klassieke zout-verliezende vorm.

AGS komt net zo vaak voor bij jongens als meisjes. In 2009 zijn 8 jongens en 2 meisjes opgespoord bij de screening. Dit verschil kan ook door toeval verklaard worden. Echter, ook in voorgaande jaren zijn opvallend meer jongens dan meisjes met AGS opgespoord. In de periode 2002 tot en met 2009 is het percentage jongens en meisjes respectievelijk 66% en 34% ( $p < 0,001$ ). De meest aannemelijke verklaring voor dit verschil is dat een deel van de meisjes met AGS al zeer vroegtijdig op grond van klinische verschijnselen herkend wordt en al snel behandeld wordt. De vroegtijdige behandeling heeft tot gevolg dat de screeningsuitslag “negatief” (normaal) is. Indien we de prevalentie van AGS berekenen op basis van de bij screening opgespoorde patiënten in de periode 2002 tot en met 2009 en op basis van de bekende patiënten die gemist zijn in die periode dan is de prevalentie 1 : 14.723. Corrigeren we deze prevalentie voor de “gemiste” meisjes dan is de prevalentie 1 : 11.176. Deze laatste schatting komt overeen met de prevalentie van 1 : 11.764 zoals die destijds gevonden is in de Nederlandse pilotstudie.

Doel van de screening is het opsporen van patiënten met de klassieke zout-verliezende vorm. In 2009 is de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde respectievelijk 100%, 99,99% en 29%. In voorgaande jaren zijn nu in totaal drie kinderen met AGS gemeld die niet uit de screening kwamen. Geen van deze drie heeft de klassieke zout-verliezende vorm, zodat geconcludeerd kan worden dat er tot op heden geen patiënten zijn met een fout-negatieve uitslag.

## CH

Het percentage “dubieuze” uitslagen (0,51%) is in 2009 hoger dan de afgelopen jaren. In de periode 2000 t/m 2008 varieerde dit percentage van 0,19 tot 0,42%. Het percentage “afwijkende” uitslagen (0,08%) is in 2009 vergelijkbaar met voorgaande jaren. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde hieprikkaartjes (inclusief de strookjes die niet-classificeerbaar zijn vanwege een bloedtransfusie) is in 2009 0,28%. Dit is vergelijkbaar met 2008 en 2007, maar lager in vergelijking met voorgaande jaren.

In 2009 zijn 317 kinderen verwezen naar een kinderarts (tabel 2). Hiervan hebben 65 CH, 9 passagère CH en bij 224 zijn geen afwijkingen vastgesteld. Verder zijn er nog 11 waarbij nog geen conclusie mogelijk is en van 8 is de uitslag van het diagnostisch onderzoek (nog) niet bekend. Het percentage verwezen kinderen (0,17%) is vergelijkbaar met de voorgaande jaren, tussen 2000 en 2007 varieerde dit percentage van 0,12 tot 0,20%. Van de 65 kinderen met CH hebben 50 kinderen thyroïdale (primaire) CH, 12 kinderen centrale (secundaire/tertiaire) CH en bij 3 kinderen met CH is deze indeling niet bekend. Bij 25 van de 50 patiënten met thyroïdale CH is de subclassificatie nog onduidelijk. Uitgaande van alle patiënten is 84% voor de streefdatum van 21 dagen behandeld. Voor zover bekend zijn er geen kinderen met CH gemist bij de screening.

De sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde zijn in 2009 respectievelijk 100%, 99,86% en 21%.

### **Metabole aandoeningen**

In Nederland wordt op 14 metabole aandoeningen gescreend. Op PKU wordt al vanaf 1974 gescreend en op de overige 13 metabole aandoeningen vanaf 2007. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde hielprikkaartjes varieert afhankelijk van de gescreende aandoening tussen 0,22% en 0,30%. Dit is gunstig gezien de ervaringen in voorgaande jaren bij de screening op PKU. Het percentage afwijkende uitslagen varieerde tussen 0,001% (TFP/LCHAD en VLCAD) en 0,031% (BIO). In 2009 zijn 87 patiënten opgespoord met een metabole aandoening.

Het screeningsprogramma op metabole aandoeningen bestaat uit 14 afzonderlijke screeningen. Voor ieder van deze screeningen is het van belang de testkarakteristieken sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde (PVW) na te gaan (zie hiervoor tabel 5.6). Beschouwt men de 14 screeningen op metabole aandoeningen gemakshalve als een screening op één aandoening (“metabole ziekte”) dan is de testsensitiviteit 100%, de specificiteit 99,93% en de positief voorspellende waarde (PVW) 39%. De PVW in 2009 komt overeen met die van 2008. In 2007 was de PVW lager (15%). Sinds die tijd zijn een aantal maatregelen genomen waardoor sinds die tijd de PVW hoger is. Er is in 2009 één kind met MCAD geboren dat al overleden is op dag 2. De diagnose is post mortem gesteld. Het overlijden is vrijwel zeker causaal gerelateerd aan de aandoening. Bij dit kind was terecht nog geen hielprik afgenomen. De hielprik dient namelijk zo spoedig mogelijk na de leeftijd van 72 uur te worden afgenomen, maar niet eerder. Eerder afnemen van de hielprik leidt namelijk tot meer fout-positieve en meer fout-negatieve uitslagen bij de “hielprikscreening”. Geconcludeerd moet worden dat het overlijden van dit kind met MCAD met behulp van de screening niet voorkomen had kunnen worden.

Opvallend is het relatief hoge aantal patiënten (33) dat gevonden is bij de screening op biotinidase-deficiëntie (BIO) ten opzichte van het verwachte aantal (2). Hierbij dient aangetekend te worden dat de diagnose BIO lastig te stellen is en dat de huidige opgaven van het aantal terecht-positieve uitslagen nog onbetrouwbaar is. Verder valt op dat in 2009, evenals in enkele voorgaande jaren, het aantal opgespoorde patiënten met PKU aanzienlijk hoger is dan in de beginjaren van de screening. Mogelijk is deze toename slechts een registratiefenomeen. Zo wordt de laatste jaren niet meer het onderscheid gemaakt tussen de diagnose PKU en HPA (een milde vorm van PKU, waarbij behandeling met het fenylalanine-beperkte dieet niet altijd nodig is). Voorheen werd de diagnose HPA wel vaak gesteld. Het is mogelijk dat patiënten met HPA nu geregistreerd worden met de diagnose PKU.

### **Sikkelcelziekte**

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

Bij 30 kinderen is de waarschijnlijkheidsdiagnose sikkelcelziekte gesteld (prevalentie 1:6.204). De prevalentie van sikkelcelziekte is met name hoog in Amsterdam en Rotterdam. Zover bekend is geen patiënt met sikkelcelziekte geboren in 2009 gemist bij de screening. Het eerste consult van de kinderhematoloog heeft in 2009 bij slechts 20% van de kinderen met sikkelcelziekte plaatsgevonden op of voor de leeftijd van 4 weken. Op de leeftijd van 8 weken gaat het nog maar om 53%.



Kinderen met een uitslag passend bij thalassemie dienen naar mening van de Gezondheidsraad ook verwezen te worden ondanks het feit dat volgens de Gezondheidsraad nog niet bewezen is dat vroege diagnostiek gezondheidsschade kan voorkomen. Het opsporen van deze groep patiënten behoort daarom niet tot het oorspronkelijke doel van de screening. Bij de screening op sikkelcelziekte zijn in 2009 vier kinderen opgespoord waarbij de waarschijnlijkheidsdiagnose  $\beta$ -thalassemie major of intermedia is. Er zijn 60 kinderen verwezen op verdenking van alfa-thalassemie. Van deze 60 kinderen is bij slechts 1 een vorm van alfa-thalassemie gevonden die klinisch relevant is (HbH-ziekte).

Er zijn 814 (prevalentie 4,4‰) kinderen gerapporteerd aan de huisarts in verband met een vermoedelijk dragerschap van HbS. Dit komt overeen met 2008 en 2007. De vermoedelijke dragers van sikkelcelziekte vanwege HbS bevinden zich vooral in Amsterdam (prevalentie 18‰), Rotterdam (14‰) en Flevoland (11‰). De laagste prevalenties komen voor in Drenthe (1‰), Overijssel (1‰) en Zeeland (1‰).

Bij het berekenen van de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde is uitgegaan van de groep die verwezen is op grond van een HPLC-patroon passend bij sikkelcelziekte. Zover bekend is in 2009 de sensitiviteit van de methode 100%. De specificiteit is vrijwel 100% en de positief voorspellende waarde is 97%.

Geconcludeerd kan worden dat de screening op sikkelcelziekte een hoog onderscheidend vermogen heeft.



## Aanbevelingen

- Er is een opvallend verschil in de mediane leeftijd bij screening tussen provincies (variërend van 93 uur in Overijssel tot 119 uur in Noord-Holland). Het verdient aanbeveling gerichte acties te ondernemen in die regio's waar laat gescreend wordt.
- Praeventis bevat per jaar ongeveer 900 tot 1000 "records" van kinderen met een groot aantal ontbrekende gegevens, waaronder de hiepruitslagen. Inmiddels wordt nagegaan welke kinderen het betreft en wordt de registratie van deze groep verbeterd.
- In Praeventis worden kinderen met een dubieuze of afwijkende uitslag die te vroeg geprikt zijn gecodeerd met de conclusie "te vroeg geprikt" en niet met de conclusie "dubieus" of "afwijkend". Deze procedure kan leiden tot onnodige vertraging bij de verwijzing. Het is wenselijk dat deze bijgesteld wordt.
- Van een aantal aandoeningen is bekend dat de screeningsuitslagen gerelateerd zijn aan de zwangerschapsduur. De laatste jaren neemt het aantal (zeer) vroeggeboren kinderen toe. Het is daarom wenselijk nog eens per aandoening na te gaan of de huidige afkappunten voldoen voor deze groep van kinderen.
- Enige jaren geleden zijn streefcijfers ontwikkeld voor tijdsduren tussen uitvoering van de hieprik, verwijzing, start diagnostisch onderzoek en start behandeling. Deze streefcijfers zijn ook opgenomen in de in het programma ontwikkelde indicatorenset. Het verdient aanbeveling om deze streefcijfers te beoordelen en opnieuw vast te stellen voor toekomstige monitoring en evaluatie.
- Bij de screening op AGS worden meer jongens dan meisjes met AGS opgespoord, terwijl er net zoveel jongens als meisjes zijn met AGS. De meest aannemelijke verklaring voor dit verschil is dat een deel van de meisjes met AGS al zeer vroegtijdig op grond van klinische verschijnselen herkend wordt en al snel behandeld wordt. De vroegtijdige behandeling heeft tot gevolg dat de screeningsuitslag "negatief" (normaal) is. Dit gegeven ondersteunt nog eens dat het belangrijk is een goede registratie te hebben van patiënten die niet bij de screening zijn opgespoord.
- Op dit moment wordt bij de screening op CH het TBG alleen gebruikt bij een deel van de patiënten met lage T4-uitslagen. Het is wenselijk na te gaan of en hoe de TBG-uitslag ook een rol kan spelen bij het verwijzen van alle kinderen met lage T4-uitslagen. Mogelijk kan hierdoor het aantal fout-positieve uitslagen bij de CH-screening verminderd worden, zonder dat dit ten koste gaat van meer fout-negatieve uitslagen.
- Bij kinderen met sikkelcelziekte heeft het eerste consult van de kinderhematoloog in 2009 bij slechts 20% plaatsgevonden op of voor de leeftijd van 4 weken. Op de leeftijd van 8 weken gaat het nog maar om 53% van de kinderen. Het is wenselijk na te gaan hoe dit verbeterd kan worden. Zo valt er nog winst te boeken in het traject van hieprik tot het melden van het kind aan de huisarts door het RCP. Verder zit er veel vertraging in het traject van huisarts tot eerste consult van de kinderhematoloog.
- 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 2009 zijn 33 en in 2008 34 kinderen als patiënt geregistreerd. Dit verschil wordt veroorzaakt doordat bij de screening een vrij groot aantal kinderen wordt gevonden met slechts licht afwijkende enzymafwijkingen. Het is nu voor een aantal kinderen onduidelijk welke wel en welke niet behandeld moeten worden. Hiernaar is nader onderzoek gewenst.

- In 2009, evenals in enkele voorgaande jaren, is het aantal opgespoorde patiënten met PKU aanzienlijk hoger dan in de beginjaren van de screening het geval was. Het is wenselijk na te gaan of dit slechts een registratiefenomeen is.

# Inhoudsopgave

	<b>Begrippen.....</b>	<b>3</b>
	<b>Samenvatting.....</b>	<b>5</b>
	<b>Aanbevelingen.....</b>	<b>11</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding.....</b>	<b>15</b>
1.1	Organisatie.....	15
1.2	Leeswijzer.....	15
<b>2</b>	<b>Deelname en leeftijd bij de eerste hiepriek.....</b>	<b>17</b>
2.1	Deelname en bezwaar.....	17
2.2	Leeftijd bij eerste hiepriek.....	20
<b>3</b>	<b>Screening op AGS.....</b>	<b>25</b>
3.1	Uitslagen.....	25
3.2	Verwijzingen.....	33
3.3	Tijdsduren.....	34
3.4	Diagnose.....	35
<b>4</b>	<b>Screening op CH.....</b>	<b>39</b>
4.1	Uitslagen.....	39
4.2	Verwijzingen.....	45
4.3	Diagnosen.....	50
<b>5</b>	<b>Screening op metabole aandoeningen.....</b>	<b>57</b>
5.1	Uitslagen.....	58
5.2	Tijdsduren.....	73
5.3	Diagnosen.....	74
5.4	Validiteit.....	75
<b>6</b>	<b>Screening op sikkelcelziekte.....</b>	<b>79</b>
6.1	Uitslagen.....	79
6.2	Rapportage HbS dragerschap.....	81
6.3	Verwijzingen van vermoedelijk aangedane kinderen.....	82
6.4	Tijdsduren.....	82
6.5	Diagnosen.....	84
6.6	Validiteit.....	84
<b>7</b>	<b>Literatuur.....</b>	<b>87</b>
	<b>Bijlage(n)</b>	
	A Derde meetpunt CH 2004	



# 1 Inleiding

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CH), enkele metabole aandoeningen waaronder fenylketonurie (PKU) en sikkelcelziekte (SCZ) over alle in 2009 in Nederland geboren kinderen. Screening op PKU vindt in Nederland plaats sinds 1974. In 1981 werd daar de screening op CH aan toegevoegd. Na een uitgebreid pilotonderzoek is de screening op AGS medio 2000 geïncorporeerd in het bestaande programma. Op 1-1-2007 werd de screening uitgebreid met 13 metabole aandoeningen en sikkelcelanemie. Dit werd mogelijk door toepassing van een nieuwe techniek bij de screening van metabole aandoeningen: Tandem massaspectrometrie (MS/MS), uitbreiding van bestaande techniek naar andere ziekten (colorimetrie) en toepassing van High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) bij de screening van sikkelcelanemie. Op 01-01-2007 werd de screening op PKU voortgezet met een andere techniek dan tot dusver, nl MS/MS.

## 1.1 Organisatie

De landelijke coördinatie van het programma neonatale hielprikscreening is in handen van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM. Het CvB heeft een Programmacommissie Neonatale Hielprikscreening (PNHS) ingesteld die het CvB adviseert. Daarnaast heeft de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) Adviescommissies Neonatale Screening (ANS) ingesteld voor de verschillende aandoeningen waarop gescreend wordt (ANS-CH voor Congenitale Hypothyreoïdie, ANS-AGS voor Adrenogenitaalsyndroom, ANS-MZ voor Metabole Ziekten, ANS-SIKK voor SCZ). De adviescommissies hebben een taak bij het verbeteren van de kwaliteit van de diagnostiek en de behandeling en adviseren over de kwaliteit van de screening. Er zijn 5 screeningslaboratoria, waarvan het RIVM-LIS er één is. Het RIVM-LIS is als referentielaboratorium verder onder andere verantwoordelijk voor de kwaliteitsbewaking van het laboratoriumonderzoek. Centraal in het proces staan de RCP-vestigingen (Regionale Coördinatie Programma's. Voorheen: entadministraties). Zij zijn aanvrager van het screeningsonderzoek bij een kind en zijn onder andere verantwoordelijk voor de bewaking van het proces, eventuele verwijzing naar een kinderarts en de administratie. De RCP-vestiging heeft een goed zicht op de doelpopulatie omdat zij elke werkdag de gegevens van alle pasgeborenen krijgt via de gemeentelijke basisadministratie (GBA). Vervolgonderzoek en eventueel start van een behandeling vindt plaats in het ziekenhuis (een academisch centrum bij verdenking op een metabole aandoening, kinderendocrinologisch centrum in geval van verdenking op AGS, een algemeen kinderarts bij CH en een kinderhematologisch centrum bij verdenking op sikkelcelanemie).

## 1.2 Leeswijzer

TNO Kwaliteit van Leven, onderdeel Preventie en Zorg, voert jaarlijks een evaluatie uit ten behoeve van het RIVM, de PNHS en de Adviescommissies. De evaluatie vindt plaats in opdracht van het CvB en wordt door het CvB aangeboden aan het ministerie van VWS. Doel van de evaluatie is de kwaliteit van het screeningsprogramma te bewaken en waar mogelijk verder te verbeteren. De wijze van verslaglegging is afgeleid van de rapporten uit voorgaande jaren, maar aangepast aan de uitbreiding van de screening met 14 ziekten (13 metabole aandoeningen en SCZ). In hoofdstuk 2 wordt ingegaan op de deelname aan de screening. Tevens wordt ingegaan op de gemiddelde leeftijd van het kind bij de eerste hielprik. In de hoofdstukken 3 tot en met 6 worden de

resultaten van de screening op AGS, CH, metabole aandoeningen en SCZ afzonderlijk besproken. In deze hoofdstukken gaan we eerst in op de gehanteerde techniek en uitvoering van de screening. Vervolgens beschrijven we de screeningsuitslagen en verwijzingen. Daar waar mogelijk worden vergelijkingen met eerdere jaren gemaakt ('monitoring'). Bijzonderheden die zich in het screeningsproces hebben voorgedaan en de snelheid van het screeningsproces komen aan bod (procesevaluatie). Verder wordt de populatie verwezen kinderen beschreven in termen van aantal en kenmerken en de prevalentie van de verschillende aandoeningen wordt vastgesteld. Bovendien wordt ingegaan op de kwaliteit van de methode van screening. Een goed inzicht in de validiteit van een screening wordt verkregen door het nagaan van de sensitiviteit, programmasensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde. Bij het vaststellen van de sensitiviteit dient onderscheid gemaakt te worden tussen testsensitiviteit (in vervolg sensitiviteit genoemd) en programmasensitiviteit. In de lijst "Afkortingen en begrippen" voor in het rapport worden deze en andere begrippen gedefinieerd.

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

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



## 2 Deelname en leeftijd bij de eerste hielprik

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

### 2.1 Deelname en bezwaar

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

In 2009 bedroeg het aantal pasgeborenen 186.603. Dit is vergelijkbaar met 2008. In voorgaande jaren werd bij de berekening van de deelname uitgegaan van de variabele “bezwaar”. Wordt uitgegaan van deze variabele dan is in 2009 bij 186.128 pasgeborenen een hielprik afgenomen. Wanneer de 21 kinderen waarbij “bezwaar” gecodeerd is met “overleden” buiten beschouwing worden gelaten dan is 99,76% onderzocht. De niet-deelname van 0,24% in 2009 is vergelijkbaar met voorgaande jaren (figuur 2.1).

In de jaren 2006 tot en met 2008 bleek er ieder jaar ook een groep van een paar honderd kinderen te zijn waarbij de variabele “bezwaar” gecodeerd was als “geen bezwaar”, maar waarbij geen screeningsuitslagen geregistreerd waren. 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. Ongeveer 1/3 deel van deze groep kinderen is geregistreerd als overleden. Op dit moment onderzoekt het RIVM/RCP wat de redenen zijn waarom het overige deel van deze groep geen screeningsuitslag heeft. De niet-deelname kan ook berekend worden door na te gaan bij welk deel van de kinderen er geen conclusie getrokken kan worden. Het betreft uiteraard alle kinderen waarbij geen screeningsuitslagen geregistreerd zijn, maar ook bijvoorbeeld kinderen die te vroeg geprikt zijn en vervolgens geen herhaalde eerste hielprik meer hebben gekregen. Uitgaande van deze benadering is de niet-deelname in 2009 0,71%. Deze schatting van de niet-deelname is waarschijnlijk een overschatting. Zo is het bijvoorbeeld mogelijk dat in deze groep ook kinderen zitten die verhuisd zijn naar Nederland op een leeftijd dat ze niet meer in aanmerking komen voor de hielprik. Deze kinderen moeten uiteraard bij de berekening van de deelname geëxcludeerd worden. De werkelijke niet-deelname zal daarom liggen tussen 0,24% en 0,71%. In dit rapport gaan we bij de berekening van de niet-deelname naar geboortjaar en regio voorlopig uit van de zekere ondergrens van 0,24%.

De redenen van niet deelname uitgaande van de variabele bezwaar worden hieronder weergegeven in vergelijking met voorgaande jaren (tabel 2.1). Van 168 kinderen is bekend dat ze geen hielprik hebben gehad omdat de ouders weigerden of omdat er sprake was van een ander bezwaar om de hielprik af te nemen. Dit is 0,09% van het totale aantal pasgeborenen. Dit is wat hoger dan in voorgaande jaren.

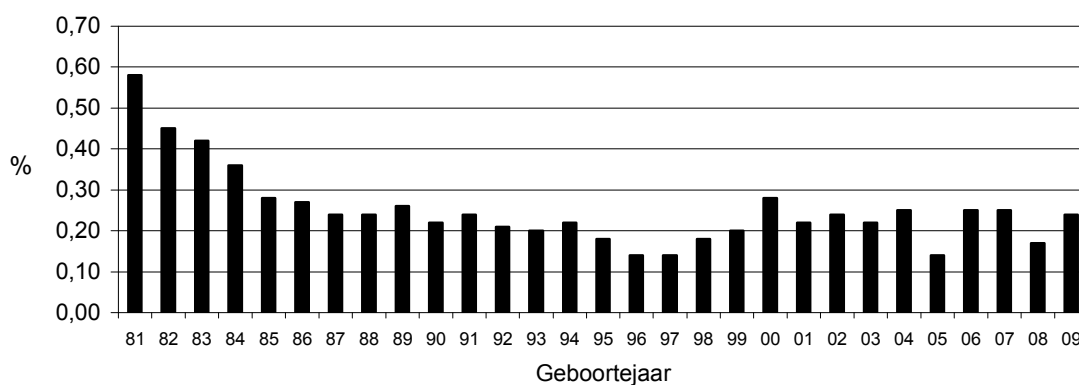
Bij 13 kinderen wordt opgegeven dat geen hielprik verricht is, omdat de ouders vertrokken bleken te zijn. In 2009 werd het onderzoek bij 0,14% van de pasgeborenen in het buitenland uitgevoerd (verder bevat deze categorie nog 9 kinderen, waarvan niet bekend is waarom ze niet gescreend zijn). In dit rapport 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 2001 tot en met 2009

Redenen	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2009
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	N
Bezwaar	0,05	0,06	0,05	0,08	0,04	0,07	0,07	0,07	0,09	168
Vertrokken	0,05	0,05	0,04	0,05	0,04	0,00	0,01	0,00	0,01	13
Onderzoek elders	0,12	0,13	0,13	0,12	0,06	0,18	0,17	0,10	0,14	273
Totaal	0,22	0,24	0,22	0,25	0,14	0,25	0,25	0,17	0,24	454

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



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

Tabel 2.2 toont de deelname naar regio in 2009. In Zeeland zijn relatief veel niet-gescreenden, namelijk 1,33%. De reden is ongetwijfeld dat een deel van de kinderen uit deze provincie gescreend is in België. In Groningen, Friesland, Drenthe en Gelderland is het percentage niet-gescreenden het laagst, namelijk respectievelijk 0,07%, 0%, 0,12% en 0,12%.

Tabel 2.2 Deelname<sup>^</sup> aan de neonatale screening naar regio bij kinderen geboren in 2009

Regio	Geborenen <sup>^</sup>	Gescreend	Niet gescreend	
	N	N	N	%
Groningen	5.935	5.931	4	0,1
Friesland	7.169	7.169	0	0,0
Drenthe	5.089	5.083	6	0,1
Overijssel	13.291	13.270	21	0,2
Flevoland	5.335	5.324	11	0,2
Gelderland	21.452	21.426	26	0,1
Utrecht	15.795	15.761	34	0,2
Noord-Holland (excl. A'dam)	20.595	20.544	51	0,2
Amsterdam	10.950	10.907	43	0,4
Zuid-Holland (excl. R'dam)	34.259	34.174	85	0,2
Rotterdam	7.309	7.294	15	0,2
Zeeland	3.756	3.706	50	1,3
Noord-Brabant	25.790	25.728	62	0,2
Limburg	9.857	9.811	46	0,5
Nederland	186.582	186.128	454	0,24

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

Het geboorteland van de meeste kinderen is uiteraard Nederland (tabel 2.3). Op rang 2 en 3 staan België en Duitsland (respectievelijk 281 en 99 kinderen). Veel van de kinderen waarvan het geboorteland niet Nederland is, zijn elders gescreend. Zo zijn van de 281 kinderen die in België geboren zijn 83 (23%) elders onderzocht. Voor de in Duitsland geboren kinderen is dit percentage 26%. Van de kinderen die in Nederland geboren zijn is van slechts 6 (0%) vermeld dat ze niet hebben deelgenomen aan de screening in verband met onderzoek elders.

Tabel 2.3 Deelname naar geboorteland in 2009, exclusief de overleden kinderen

geboorteland	Gescreend	Niet gescreend	Niet gescreend	Geborenen
		(ivm bezwaar <sup>#</sup> en vertrokken)	(ivm onderzoek elders)	
	n	n	n (%)	N
België	281	4	83 (23%)	368
Nederland	183.627	132	6 (0%)	183.765
Duitsland	99	8	38 (26%)	145
Overig	732	43	133 (15%)	908
Onbekend	1.389	3	4 (0%)	1.396
Totaal	186.128	190	264 (0%)	186.582

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

Op het hielprikkaartje wordt vastgelegd of de ouders bezwaar hebben tegen het bewaren van het bloedmonster van hun kind voor anoniem wetenschappelijk onderzoek. Slechts 2,8% van de ouders heeft hier bezwaar tegen. Bij de screening op sikkelcelziekte kan vastgesteld of een kind drager is. Sommige ouders willen niet weten dat hun kind drager is. In 2009 ging het om de ouders van 3439 (1,9%) kinderen (tabel 2.4). Er is een sterke

(statistisch significante) relatie tussen beide variabelen. Ouders die bezwaar hebben tegen het verkrijgen van informatie over dragerschap hebben zes keer vaker bezwaar tegen het bewaren van het bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek dan ouders die geen bezwaar hebben tegen het verkrijgen van informatie over dragerschap.

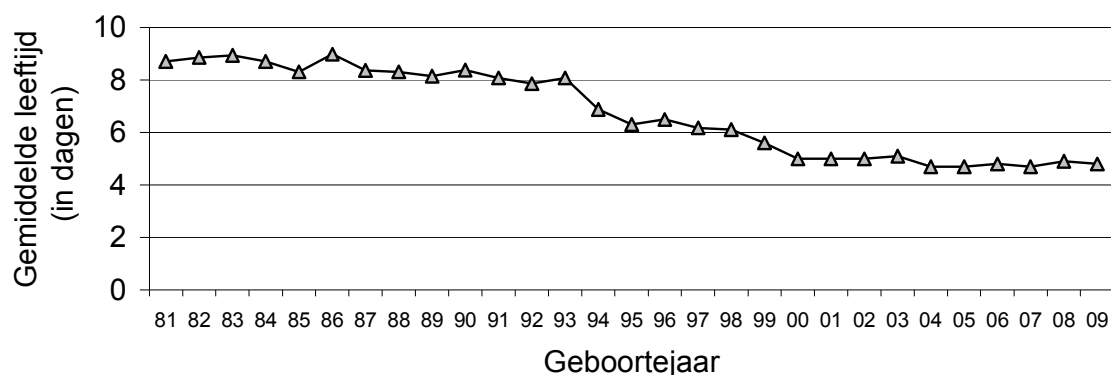
Tabel 2.4 Bezwaar tegen het verstrekken van informatie over dragerschap naar bezwaar tegen bewaren bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek

Bezwaar tegen informatie over dragerschap	Bezwaar tegen het bewaren bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek							
	Nee		Ja		Onbekend		Totaal	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Nee	176.920	97,4	4.711	2,6	0	0	181.631	100
Ja	2.879	83,7	557	16,2	3	0,1	3.439	100
Onbekend	0	0	6	6	1.052	99,4	1.058	100
Totaal	179.799	96,6	5.274	2,8	1.055	0,6	186.128	100

## 2.2 Leeftijd bij eerste hielprik

De aanbevolen leeftijd om de hielprik te verrichten was van 4 tot en met 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Sinds 2007 wordt de leeftijd waarop de hielprik wordt verricht uitgedrukt in uren. De hielprik dient tussen 72 en 168 uur na de geboorte te worden afgenomen, maar bij voorkeur zo snel mogelijk. De gehoorscreening mag echter pas na 96 uur na de geboorte worden afgenomen. In het geval van een gecombineerde screening (gelijktijdige uitvoer hielprik en gehoorscreening) vindt deze dus vanaf 96 uur na de geboorte plaats.

Vanaf de tweede helft van 2005 leveren de RCP-vestigingen (voorheen: entadministraties) aan TNO de datum waarop de hielprik is verricht bij alle gescreende kinderen. Vanaf 2007 wordt ook het tijdstip waarop de geboorte plaatsvond en de hielprik werd afgenomen meegegeven. In 2009 werd de hielprik gemiddeld 115 uur (4,8 dagen) na de geboorte afgenomen. Dit komt overeen met voorgaande jaren (figuur 2.2). In de periode 1981 tot en met 1993 schommelde de gemiddelde leeftijd bij de hielprik tussen 8 en 9 dagen. Vanaf 1993 is de gemiddelde leeftijd geleidelijk lager geworden. In 2009 werd 1,8% na de 7<sup>e</sup> levensdag gescreend. In 2008 was dit 2,3% , in 2007 was dit 1,6% en in 2006 2,1%.



Figuur 2.2 Gemiddelde leeftijd bij eerste hielprik van 1981 tot en met 2009

De hielprik wordt onder verantwoordelijkheid van de Jeugdgezondheidszorg uitgevoerd door een medewerker van een thuiszorgorganisatie, kraamcentrum, ziekenhuis of GGD, of door een verloskundige of huisarts. Van de eerste hielprik screeningen is 1.238 keer de afnamedatumtijd onbekend en 14.775 keer is de tijd bij afname als 00.00h gecodeerd en zijn we ervan uitgegaan dat deze onbekend is. Er is een verschil in leeftijd waarop zorgverleners de eerste hielprik afnemen (tabel 2.5). Bij ziekenhuizen is de P50 het laagst (91 uur) en bij GGD-medewerkers (112 uur) en huisartsen (112 uur) het hoogst. Ook op regionaal niveau zijn er verschillen; in de regio Noord-Oost is de P50 het laagst (96 uur) en in de regio Noord-West het hoogst (116 uur) (tabel 2.6). Een indeling in provincie en de twee grote steden laat zien dat alle regio's minder dan 2% laat gescreende kinderen hebben met uitzondering van Noord-Holland, Utrecht en Amsterdam (resp. 4,5%, 3,5% en 3%) (tabel 2.7). Ook uitgaande van de P50 zijn er opvallende verschillen tussen de regio's. In Overijssel lukt het om de helft van de kinderen voor de leeftijd van 93 uur te screenen, terwijl in Noord-Holland pas op de leeftijd van 119 uur de helft van de kinderen gescreend is. Deze gegevens laten zien dat eerder screenen wel degelijk mogelijk is. Het verdient aanbeveling gerichte acties te ondernemen in die regio's waar laat gescreend wordt. Figuur 2.3 geeft de verdeling van de leeftijd in uren en figuur 2.4 geeft de verdeling van de gecategoriseerde leeftijd.

Tabel 2.5 Leeftijd bij eerste hielprik in uren naar screener bij kinderen geboren in 2009

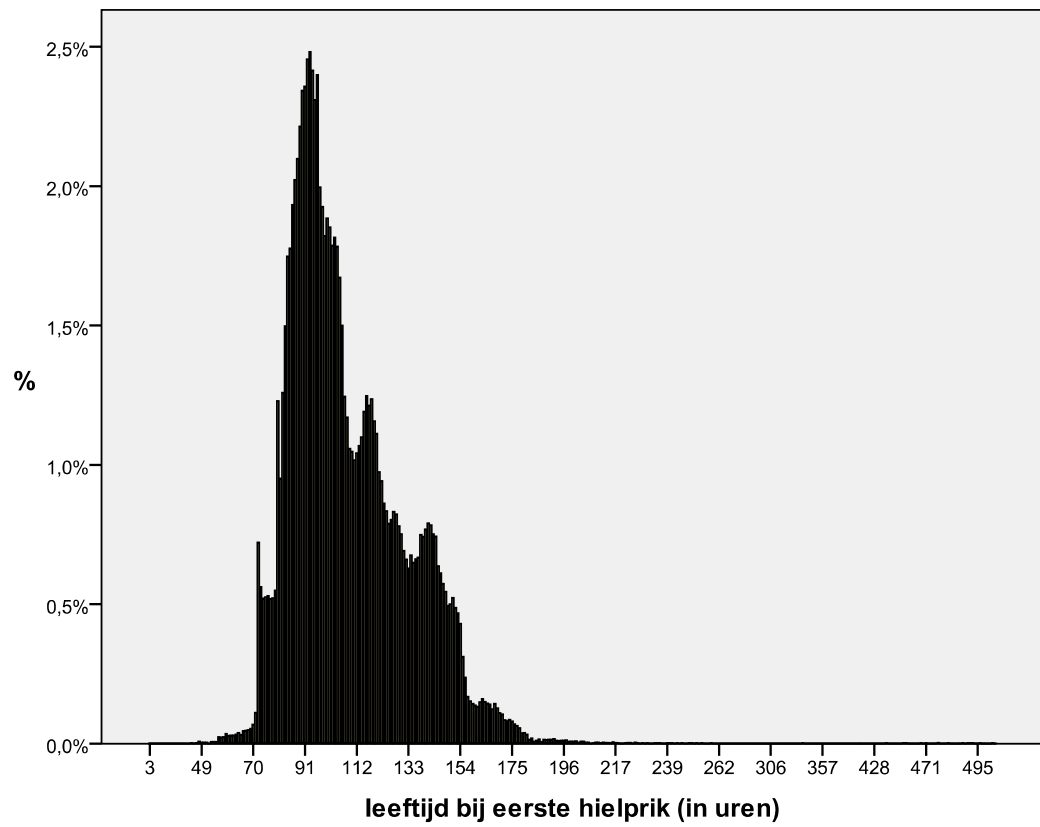
Screener	P50	P75	≤ 168 uur		> 168 uur	
			n	(%)	n	(%)
GGD	112	135	18.156	(97,7)	429	(2,3)
Huisarts	112	129	184	(98,9)	2	(1,1)
Thuiszorg	107	130	98.198	(97,9)	2.138	(2,1)
Verloskundige	97	111	31.679	(99,1)	284	(0,9)
Ziekenhuis	91	101	19.328	(99,0)	190	(1,0)
Totaal	103	123	167.545	(98,2)	3.043	(1,8)

Tabel 2.6 Leeftijd bij eerste hiehprik in uren naar regio bij kinderen geboren in 2009

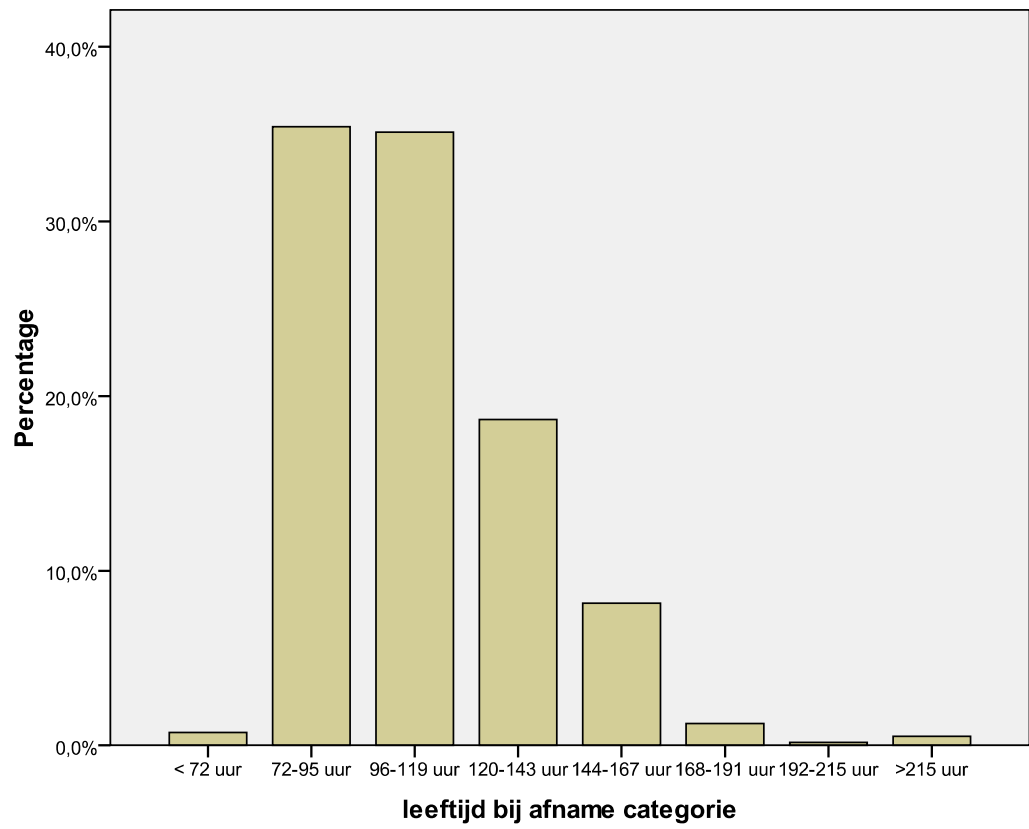
Regio-indeling van de screenings-laboratoria	P50	P75	≤ 168 uur		> 168 uur	
			n	(%)	n	(%)
Noord-Oost	96	113	27.120	(99,3)	182	(0,7)
Midden	107	128	33.897	(97,8)	766	(2,2)
Noord-West	116	139	33.214	(96,3)	1.264	(3,7)
Zuid-West	100	116	41.390	(98,8)	495	(1,2)
Zuid-Oost	100	118	31.929	(99,0)	336	(1,0)
Nederland	103	123	167.550	(98,2)	3.043	(1,8)

Tabel 2.7 Leeftijd bij eerste hiehprik in uren naar provincie/grote steden bij kinderen geboren in 2009

Provincie-indeling van de screenings-laboratoria	P50	P75	≤ 168 uur		> 168 uur	
			n	(%)	n	(%)
Groningen	101	119	5.262	(99,2)	45	(0,8)
Friesland	98	117	6.533	(99,4)	38	(0,6)
Drenthe	97	116	3.226	(99,5)	17	(0,5)
Overijssel	93	105	12.099	(99,3)	82	(0,7)
Flevoland	107	127	4.953	(98,2)	91	(1,8)
Gelderland	104	122	19.569	(98,8)	245	(1,2)
Utrecht	114	136	14.328	(96,5)	521	(3,5)
Noord-Holland (excl. A'dam)	119	142	18.506	(95,5)	868	(4,5)
Amsterdam	114	137	9.755	(97,0)	305	(3,0)
Zuid-Holland (excl. R'dam)	100	117	31.447	(98,9)	352	(1,1)
Rotterdam	96	109	6.618	(98,6)	93	(1,4)
Zeeland	102	122	3.325	(98,5)	50	(1,5)
Noord-Brabant	101	119	23.364	(99,0)	241	(1,0)
Limburg	98	115	8.565	(98,9)	95	(1,1)
Nederland	103	123	167.550	(98,2)	3.043	(1,8)



Figuur 2.3 Verdeling leeftijd in uren bij eerste hulp bij kinderen geboren in 2009



Figuur 2.4 Verdeling leeftijdscategorieën bij eerste hielprík bij kinderen geboren in 2009



### 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 2009. Paragraaf 3.1 gaat in op de uitslagen. In paragraaf 3.2 worden de kinderen beschreven die verwezen zijn naar de kinderarts. In paragraaf 3.3 gaan we in op de gestelde diagnoses en in 3.4 beschrijven we de validiteit van de screeningsprocedure.

#### 3.1 Uitslagen

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

##### Analysemethode en afkappunten

In het laboratorium wordt de concentratie  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron (17OHP) bepaald met behulp van de AutoDELFIAMethode. Dit is een volledig geautomatiseerde, fluoro-immunochemische bepaling.

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

Tabel 3.1a Afkappunten van 1-1-1998 tot 1-1-2002

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 direct verwijzing naar een kinderarts. Vanaf 1-1-2002 is daar de categorie ‘dubieus’ aan toegevoegd (tabel 3.1b tot en met 3.1e). Kinderen met een ‘dubieuze’ uitslag komen in aanmerking voor een tweede 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: Zwangerschapsduur > 33+0 weken: tweede hielprik op dag 7-9 na eerste hielprik. Zwangerschapsduur ≤ 33+0 weken: tweede hielprik op dag 14-16 na eerste hielprik. Indien gebruik van glucocorticoïden dan hielprik pas op dag 7-9 na stoppen van glucocorticoïden.
Negatief	Geen

Bij een afwijkende eerste hielprikuitslag dient dezelfde dag verwijzing naar een kinderendocrinologisch centrum plaats te vinden. Een dubieuze eerste hielprikuitslag is een indicatie voor een tweede hielprik. 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 3.4a geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik. Het promillage dubieuze uitslagen (0,76) is in 2009 vergelijkbaar met dat in 2008 en 2007 (tabel 3.4; figuur 3.1). Het was lager in 2002 – 2004, vanwege het gebruik van een andere kit voor 17OHP-bepaling. De nieuwe kit bleek in eerste instantie systematisch hoger te meten, wat het hoge promillage in 2005 en 2006 verklaart. Halverwege 2006 is een correctiefactor ingevoerd zodat de uitslagen van de nieuwe kit vanaf die datum weer overeenkomen met het niveau van de oude kit. De promillages dubieuze uitslagen liggen in 2007, 2008 en 2009 echter nog steeds wat hoger dan voor de invoering van de nieuwe kit.

Het percentage afwijkende uitslagen bij de eerste hielprik is in 2009 0,09%. Dit is vergelijkbaar met 2008 en 2007.

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

aangezien in 2009 er 2 kinderen zijn met een “dubieuze” uitslag die niet als “Dubieus” maar als “Niet classificeerbaar” geboekt staan in Praeventis. Daarnaast zijn er zes kinderen met een dubieuze of afwijkende uitslag die geboekt staan als “Te vroeg geprikt”. Ondanks het feit dat de kans op een fout-positieve uitslag bij de AGS-screening toeneemt bij te vroeg prikken adviseren we toch om ook bij deze groep de uitslag te boeken als “Dubieus” of als “Afwijkend”. Immers bij dergelijke uitslagen is ook de kans op een terecht-positieve uitslag aanzienlijk hoger dan bij een “negatieve” uitslag. Dit advies geldt niet alleen voor de AGS-screening maar ook voor de andere aandoeningen waarop gescreend wordt.

Het percentage onvoldoende met bloed gevulde hielprikkaartjes bij de screening op AGS was in 2009 1,10‰ (tabel 3.4 en fig. 3.1). Dit is vergelijkbaar met voorgaande jaren. In de loop van 2006 werd een nieuwe prikker ingevoerd; er wordt nu voor bloedafname een klein sneetje door de huid gemaakt, voorheen werd er geprikt. Deze nieuwe prikker heeft weinig effect gehad op het percentage “onvoldoende vullingen” bij de AGS-screening.

Bij sommige kinderen dient de hielprik herhaald te worden omdat ze te vroeg geprikt zijn. Dit percentage ‘te vroeg geprikte kinderen’ was in 2009 laag in vergelijking met 2005-2006 en iets hoger dan in 2007 en 2008. Met ingang van 2007 is de definitie van ‘te vroeg geprikt’ gewijzigd van ‘geprikt op de derde dag na de geboorte of vroeger (met geboortedag als dag 0)’ naar ‘geprikt binnen 48 uur na de geboorte’. Sinds die tijd is het percentage te vroeg geprikt beduidend lager dan in 2005-2006.

De categorie “missing” bestaat uit kinderen waarbij de screeningsuitslagen ontbreken. TNO en het RIVM inventariseren momenteel welke kinderen het betreft. Inmiddels is uit een steekproef al gebleken dat het voornamelijk de volgende groepen betreft: overleden kinderen, kinderen die na de leeftijd van 6 maanden naar Nederland verhuisd zijn en kinderen die al in het buitenland gescreend zijn. Er wordt actie ondernomen om deze groep preciezer te definiëren en te registreren.

De categorie “onbekend” betreft 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 2009 zijn er 15 kinderen waarbij de conclusie bij de eerste hielprik “niet-uitgevoerd” is. Dit is opvallend. Nagegaan zal moeten worden of deze kinderen niet geregistreerd horen te worden bij de categorie ‘niet-deelname’ (zie hoofdstuk 2).

Tabel 3.4b geeft de uitslagen van 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 zien dat bij sommige kinderen, zoals het kind met het patroon “E-E-E-N”, vier hielprikken zijn uitgevoerd. Verder laat de tabel zien dat na een ‘dubieuze’ hielprik veelal een ‘negatieve’ uitslag volgt. Zo waren er in 2009 123 kinderen met het patroon “D-N”, oftewel een ‘dubieuze’ eerste hielprik en een ‘negatieve’ tweede hielprik. Kinderen met een bijzonder patroon, zoals het kind met de uitslagen (“D-E”) worden door TNO gemeld bij het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM.

Tabel 3.4a Uitslagen en verwijzingen naar de kinderarts bij de AGS-screening in 2002 tot en met 2009

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2009
	%o	%o	%o	%o	%o	%o	%o	%o	N
Uitslag na 1e hielprik:									
- Negatief	997,26	997,77	997,83	995,75	991,06	992,22	989,18	991,74	184.591
- Dubieus	0,53	0,56	0,41	1,25	0,87	0,68	0,75	0,76	142
- Afwijkend	0,18	0,17	0,05	0,20	0,16	0,08	0,10	0,09	16
- Onvoldoende vulling <sup>^</sup>	1,68	1,09	1,23	1,04	0,99	1,47	1,23	1,10	204
- Te vroeg geprikt	0,36	0,40	0,48	1,73	3,15	0,09	0,13	0,22	41
- "Missing" <sup>#</sup>					4,07	4,69	4,90	4,97	925
- Onbekend <sup>@</sup>						0,77	3,71	1,04	194
- Niet uitgevoerd								0,08	15
Verwijzingen naar kinderarts (na 1 of meer hielprikken)	0,20	0,20	0,11	0,42	0,31	0,20	0,18	0,13	24
Gescreend (N)	210.837	200.635	194.772	186.168	184.568	182.303	185.743		186.128

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

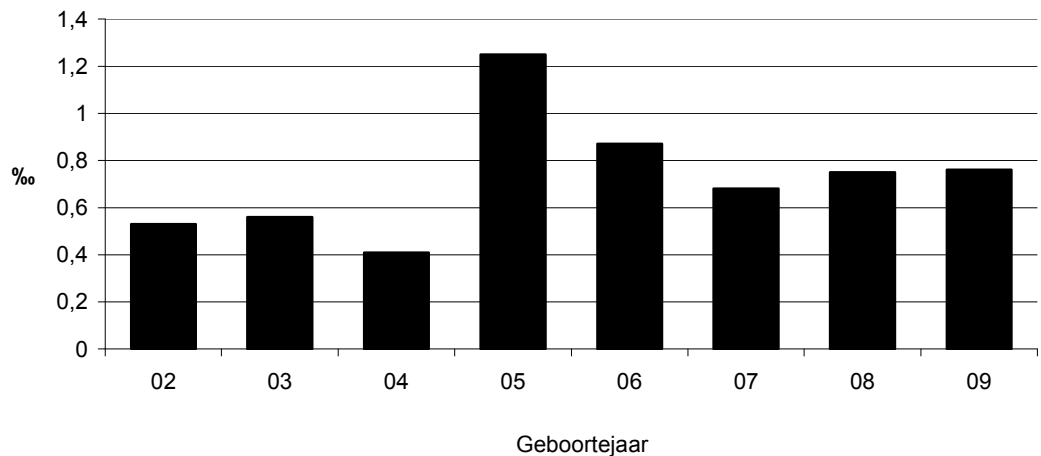
<sup>#</sup> nieuwe categorie sinds 2006. Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen

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

Tabel 3.4b Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op AGS in 2009

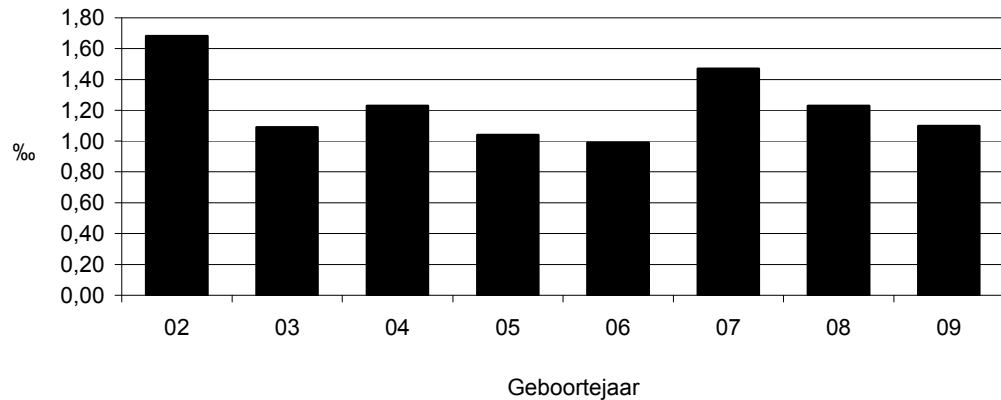
AGS 2009		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	16
	D-A	8
	D-E	1
	D-E-N	5
	D-N	123
	D-N-N	2
	E	860
	E-D-N	1
	E-E	13
	E-E-E-N	1
	E-E-N	9
	E-E-N-N	1
	E-N	191
	E-N-E	6
	N	183.898
	N-E	319
	N-E-E	1
	N-E-N	1
	N-N	118
	N-N-E	1
N-N-N	1	
	Subtotaal	185.576
overleden na 1 of meer hielprikken	D	1
	D-E	2
	E	274
	E-E	7
	E-E-N	2
	E-N	13
	E-N-E	1
	N	249
	N-E	3
	Subtotaal	552
	Totaal	186.128

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



Figuur 3.1 Promillage dubieuze uitslagen bij de screening op AGS naar geboortejaar (2002-2009)

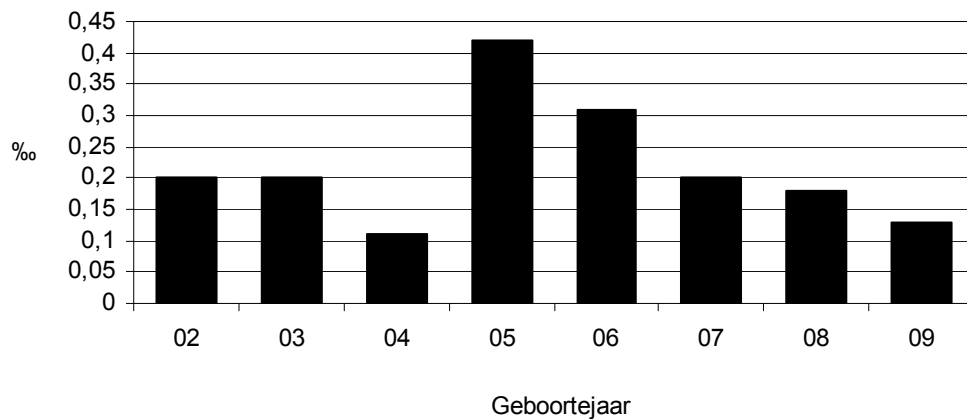




Figuur 3.2 Promillage onvoldoende met bloed gevulde en niet classificeerbare hielprikkaartjes bij de screening op AGS naar geboortejaar (2002-2009)

### 3.2 Verwijzingen

In 2009 zijn 24 (0,13%) kinderen voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts verwezen (tabel 3.4a). Dit is vergelijkbaar met 2007 en 2008 (figuur 3.3). In 2005 en 2006 werden relatief veel kinderen verwezen. Dit is veroorzaakt doordat de laboratoria toen zijn overgegaan op een nieuwe kit. Deze kit bleek systematisch hoger te meten dan de vorige kit. Per april 2006 werd hiervoor door alle laboratoria gecorrigeerd met een correctiefactor (0,8) zodat de uitslagen van de nieuwe kit vanaf die datum weer ongeveer overeenkomen met het niveau van de oude kit.



Figuur 3.3 Promillage verwijzingen naar de kinderarts bij de screening op AGS naar geboortejaar (2002-2009)

### 3.3 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de eerste hielprik en de tweede hielprik;
- de eerste hielprik (of bij 2 hielprikken de tweede hielprik) en melding aan de huisarts dat een kind verwezen dient te worden;
- de geboorte en de melding aan de huisarts dat het kind verwezen dient te worden;
- de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts;
- de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts.

#### **Interval tussen eerste en tweede hielprik**

Van alle 8 kinderen die na 2 hielprikken zijn verwezen voor diagnostisch onderzoek is het interval tussen 1e en 2e hielprik bekend. Het aanbevolen interval tussen de eerste en tweede hielprik voor kinderen met een zwangerschapsduur >33 weken is 7 tot 9 dagen, en voor kinderen met een zwangerschapsduur ≤ 33 weken is dat 14 tot 16 dagen. Alle 8 kinderen hadden een zwangerschapsduur >33 weken. Hiervan zijn drie kinderen na zeven dagen en twee kinderen na acht dagen voor de 2<sup>e</sup> maal geprikt. Drie kinderen zijn geprikt na 10, 14 en 18 dagen.

De tweede hielprik is dus bij 5 kinderen op tijd en bij drie kinderen te laat verricht.

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

De verstreken tijd tussen de hielprik (bij 2 hielprikken is uitgegaan van de tweede hielprik) en het moment waarop de RCP-vestiging de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden is van 19 (79%) van de 24 kinderen bekend. De tijdsduur van dit traject is bij alle kinderen korter dan de streefnorm van 7 dagen.

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

De datum van melding is geregistreerd van 19 (79%) van de 24 kinderen. De reden dat deze datum soms niet geregistreerd is komt omdat veel kinderen die bij de AGS-screening verwezen moeten worden al in het ziekenhuis liggen omdat ze prematuur zijn. Bij hen is de datum van melding aan de huisarts niet van toepassing. Van de 19 kinderen waarvan de datum wel geregistreerd is, hebben 14 kinderen één hielprik gekregen en vijf kinderen twee hielprikken. Van de 19 kinderen zijn er tien (53%) gemeld voor dag 8, vijf (26%) van dag 8 tot dag 15 en vier (21%) op dag 15 of later. De vier kinderen, die op of na dag 15 zijn verwezen, hebben allemaal 2 hielprikken gekregen. Alle vier kinderen die op of na dag 15 zijn verwezen hebben geen AGS.

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

De verstreken tijd tussen het moment waarop de RCP-vestiging de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden en de datum waarop het 17OHP werd bepaald door de kinderarts is bekend van 16 (67%) van de 24 kinderen. De reden dat dit interval vaak niet bepaald kan worden komt omdat de datum van melding aan de huisarts vaak niet geregistreerd is. Dit komt omdat veel kinderen die bij de AGS-screening verwezen moeten worden al in het ziekenhuis liggen omdat ze prematuur zijn. Bij hen is de datum van melding aan de huisarts niet van toepassing. Soms is het onderzoek dan al gestart als het kind nog verwezen moet worden.

Bij 15 (94%) is dit interval 1 dag of minder, gelijk aan de streefnorm; bij één kind (6%) duurde het langer. Dit kind is verwezen na een 1<sup>e</sup> hielprik. Er zaten vier dagen tussen melding en onderzoek. Het kind had wel AGS. Hierbij gaan we er van uit dat de datum waarop het 17OHP voor de eerste maal wordt geprikt ook het eerste contact met de kinderarts/kinderendocrinoloog is.

### Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond

Bij 20 (83%) van de 24 kinderen is de leeftijd waarop het diagnostisch onderzoek (= de dag waarop het 17OHP geprikt werd) plaatsvond bekend, waarvan 13 kinderen één hielprik hebben gekregen en zeven kinderen twee hielprikken (tabel 3.5). Bij 4 (20%) heeft diagnostisch onderzoek plaatsgevonden voor dag 8, allen na alleen een 1<sup>e</sup> hielprik. Twee bleken de klassieke zout-verliezende vorm te hebben, één kind had een andere vorm van enzymdeficiëntie en een kind had geen AGS. Bij elf (55%) kinderen heeft het diagnostisch onderzoek plaatsgevonden na dag 7 maar voor dag 12, negen na alleen een 1<sup>e</sup> hielprik en twee na een 2<sup>e</sup> hielprik. Drie van deze kinderen had de klassieke zout-verliezende vorm van AGS, één had de klassieke niet zout-verliezende vorm en de rest had geen AGS. Bij één (5%) kind is het interval tussen de 12 en 14 dagen, na twee hielprikken. Het kind had geen AGS. Bij vier (20%) van de kinderen is dit interval langer dan 14 dagen, allen na twee hielprikken. Geen van deze vier kinderen had AGS.

Tabel 3.5 Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond bij kinderen geboren in 2009 en verwezen na 1 of 2 hielprikken

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	2	0	2		
8-11	3	0	6	2	11	75
12-14	0	0	0	1	1	80
> 14	0	0	0	4	4	100
Totaal	5	0	8	7	20	100

\* van de 24 kinderen ontbraken er bij 4 (waarvan 3 met AGS) de datum van het diagnostisch onderzoek

## 3.4 Diagnose

Van de 24 kinderen die naar de kinderarts verwezen zijn hebben er 10 AGS, waarvan 7 met de klassieke zout-verliezende vorm:

AGS	10
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke zout-verliezende vorm	7
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke niet-zout-verliezende vorm	1
21 hydroxylase deficiëntie, niet klassieke vorm	0
Andere enzymdeficiëntie	1
Nog onbekend	1
GEEN AGS	13
(NOG) GEEN CONCLUSIE	1
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK VERRICHT OF BEKEND	0

### AGS

Het aantal AGS patiënten in 2009 bedraagt 10. De prevalentie van AGS in 2009 is uitgaande van de kinderen die bij de screening zijn gevonden 1 : 18.613. AGS komt net zo vaak voor bij jongens als meisjes. In 2009 zijn 8 jongens en 2 meisjes opgespoord bij de screening. Dit verschil kan ook door toeval verklaard worden. Echter, ook in voorgaande jaren zijn opvallend meer jongens dan meisjes met AGS opgespoord. In de periode 2002 tot en met 2009 is het percentage jongens en meisjes respectievelijk 66% en 34% (p=0,001). De meest aannemelijk verklaring voor dit verschil is dat een deel

van de meisjes met AGS al zeer vroegtijdig op grond van klinische verschijnselen herkend wordt en al snel behandeld wordt. De vroegtijdige behandeling leidt er dan toe dat de screeningsuitslag “negatief” (normaal) is. Indien we de prevalentie van AGS berekenen op basis van de bij screening opgespoorde patiënten in de periode 2002 tot en met 2009 en op basis van de drie bekende patiënten die gemist zijn dan is de prevalentie 1 : 14.723. Indien we deze prevalentie corrigeren voor de “gemiste” meisjes die nu (nog) niet bekend zijn, dan is de prevalentie 1 : 11.176. Deze laatste schatting komt vrijwel precies overeen met de prevalentie van 1 : 11.764 zoals die destijds gevonden is in de Nederlandse pilotstudie (Van der Kamp et al 2001).

Van negen patiënten is de subclassificatie bekend. Zeven kinderen hebben de klassieke zout-verliezende vorm van AGS, één de klassieke niet-zout-verliezende vorm. Bij zes van de tien patiënten is aangegeven of zij door de screening zijn opgespoord: vijf hiervan werden dankzij de screening opgespoord en één niet. Dit kind werd al snel post partum verdacht vanwege een ambigue genitaal. Vijf van de tien kinderen vertoonden klinische verschijnselen, vier hyperpigmentatie, twee afwijkend genitaal en vier gewichtsverlies.

Om verstoring van de elektrolythuishouding te voorkomen zou idealiter al op dag 8 met de behandeling gestart moeten worden (van der Kamp, 2001). Van alle kinderen met AGS is bekend wanneer met de behandeling gestart is. Bij 4 (40%) kinderen is de behandeling op of voor dag 7 gestart (tabel 3.6), bij twee kinderen is de behandeling op dag 8 gestart. Bij 2 kinderen werd na 9 dagen gestart en bij 2 kinderen na 10 dagen.

Tabel 3.6 Leeftijd waarop de behandeling is gestart bij kinderen met AGS geboren in 2009

Dag start behandeling	N	Cumulatief %
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	1	10
6	0	10
7	3	40
8	2	60
>8	4	100
Totaal	10	100

### Geen AGS

In 2009 bleken 13 (54%) van de 24 verwezen kinderen geen AGS te hebben. Het betreft 9 jongens en 4 meisjes. Van alle 13 kinderen zijn zwangerschapsduur én geboortegewicht bekend. Tabel 3.7 toont de verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur van deze kinderen. Bijna de helft van de gevallen valt in de categorie  $\geq 36+1$  weken, 39% valt in de categorie  $35+1$  t/m  $36+0$  weken.

Tabel 3.7 Verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur bij kinderen geboren in 2009 die verwezen zijn voor nader diagnostisch onderzoek en waarbij geen sprake is van AGS

Geboortegewicht (gram)	Zwangerschapsduur (weken)				Totaal
	≤ 33+0	33+1 t/m 35+0	35+1 t/m 36+0	≥ 36+1	
< 2100 g	0 (0%)	2 (15%)	3 (23%)	0 (0%)	5 (39%)
2101-2500 g	0 (0%)	0 (0%)	2 (15%)	0 (0%)	2 (15%)
2501-2700 g	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)
≥ 2701 g	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (38%)	5 (39%)
Totaal	0 (0%)	2 (15%)	5 (39%)	6 (46%)	13 (100%)

### Diagnosen naar provincie

Tabel 3.8 toont de diagnosen van de in 2009 bij de screening verwezen kinderen naar regio.

Tabel 3.8 Diagnosen naar regio van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 2009

Regio	AGS	Geen AGS	(Nog) geen conclusie mogelijk	Totaal
Groningen	0	2	0	2
Friesland	0	0	0	0
Drenthe	0	0	0	0
Overijssel	1	2	0	3
Flevoland	0	1	0	1
Gelderland	3	1	0	4
Twente	0	1	0	1
Utrecht	0	1	0	1
Noord-Holland (excl. A'dam)	0	1	0	1
Amsterdam	2	1	0	3
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	3	1	1	5
Rotterdam	0	0	0	0
Zeeland	0	0	0	0
Noord-Brabant	1	2	0	3
Limburg	0	0	0	0
Totaal	10	13	1	24

### Validiteit

In het geval van de AGS-screening zal onder een positieve testuitslag worden verstaan: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is. Doel van de screening is het opsporen van alle patiënten met de klassieke zout-verliezende vorm. Het aantal terecht-positieven is daarom 7. Tabel 3.9 geeft een overzicht van de diagnose naar verwijsindicatie. Nemen we aan dat bij de kinderen, waarbij nog geen conclusie mogelijk is of waarvan de uiteindelijke diagnose onbekend is, geen sprake is van AGS, dan is het aantal fout-positieven 17 (24 – 7).

Zover bekend is geen patiënt geboren in 2009 gemist bij de screening. In 2008 is wel een kind gemeld, geboren in 2006, dat waarschijnlijk gemist is bij de screening. In de voorgaande jaren zijn nu drie kinderen met AGS gemeld die niet uit de screening kwamen (tabel 3.10). Geen van deze drie blijkt echter de klassieke zout-verliezende vorm te hebben, zodat geconcludeerd kan worden dat er tot op heden geen patiënten zijn die als fout-negatief beschouwd kunnen worden.

In 2009 zijn 186.128 kinderen gescreend. Het aantal terecht-negatieven is 186.104 (tabel 3.9). In 2009 is de sensitiviteit (voorlopig) 100% (7/7), de specificiteit 99,99% (186.104/186.121).

Nemen we aan dat het kind waarbij nog geen conclusie mogelijk is geen AGS heeft dan is in 2009 de positief voorspellende waarde 29%. Dit is vergelijkbaar met 2007 (19%) en 2008 (21%). Ter vergelijking, in 2004 was de positief voorspellende waarde 48%, in 2003 49% en in 2002 27%. In 2005 was de positief voorspellende waarde 15% en in 2006 8%. De lage positief voorspellende waarden in 2005 en 2006 zijn veroorzaakt door de overgang op een nieuwe laboratoriumkit waarmee het 17OHP wordt bepaald (zie paragraaf 3.1). In 2001 was de positief voorspellende waarde op hetzelfde niveau als in 2006, namelijk 8,1% (Stikkelbroeck et al., 2002). De verbetering van de positief voorspellende waarde na 2001 is het gevolg van de invoering van de classificatie 'dubieus' bij de eerste hielprik.

Tabel 3.9 Diagnose naar verwijsindicatie bij de screening op AGS in 2009

Verwijzing geïndiceerd	AGS (klassieke zout-verliezer)		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	7	17	24
Nee	0	186.104	186.104
Totaal	7	186.121	186.128

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

TNO nr.	Geb. jaar	m/v	17OHP	17OHP	Diagnose
			Screening nmol/l	Diagn. onderzoek nmol/l	
001	2000	v	37	237	niet-klassieke vorm
002	2004	v	80	342	klassieke niet-zoutverliezer
003	2006	v	84		klassieke niet-zoutverliezer

#### Literatuur

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

## 4 Screening op CH

Dit hoofdstuk is als volgt ingedeeld. Eerst wordt ingegaan op de uitslagen (4.1). Paragraaf 4.2 geeft een beschrijving van de kinderen die naar de kinderarts zijn verwezen. Vervolgens wordt ingegaan op de gestelde diagnoses (4.3) en de validiteit (4.4). In de bijlage van dit rapport worden de resultaten vermeld van het derde meetpunt bij kinderen geboren in 2004. Het derde meetpunt wordt afgenomen op de leeftijd van vier tot vijf jaar. Hierbij wordt nogmaals bij de behandelend kinderarts geïnformeerd naar de diagnose en subclassificatie bij die subgroep van kinderen waarbij de diagnose nog ontbreekt en de kinderen met CH waarvan de subclassificatie nog niet bekend was.

### 4.1 Uitslagen

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

#### **Analyse methode en afkappunten**

Van alle binnengekomen bloedmonsters wordt in de vijf screeningslaboratoria de thyroxine (T4)-concentratie bepaald; deze wordt uitgedrukt in standaarddeviatie (SD) ten opzichte van het daggemiddelde. Eerst wordt het T4 bepaald. Bij een  $T4 > 0,8$  SD volgen geen verdere uitslagen. Is de T4-uitslag  $\leq -0,8$  SD (in ongeveer 20% van de monsters), dan wordt uit hetzelfde hielprikkaartje het gehalte van het thyroïd stimulerend hormoon (TSH) bepaald. Vanaf 1-1-1995 wordt eveneens het TBG bepaald bij de screening. Het TBG wordt alleen bepaald bij die kinderen van wie de T4-uitslag  $\leq -1,6$  SD is (in ongeveer 5% van de monsters). Wanneer de T4-, respectievelijk TSH-waarden, sterk afwijkend zijn ('afwijkende' waarden) is dit een indicatie voor verwijzing naar de kinderarts.

Zijn de T4/TBG en/of TSH-waarden in geringe mate afwijkend ('dubieus'), dan volgt een tweede 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 (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 (geen prematuren)

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

\* en \*\* zie tabel 4.1a

### Uitzonderingspositie prematuren en laat gescreende kinderen

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



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

TSH (mE/l bloed)	Uitslag
≥22	afwijkend
8 t/m 21	dubieus
≤7	negatief

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

TSH (mE/l bloed)	Uitslag
≥22	afwijkend
8 t/m 21	afwijkend
≤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 2009 0,51% 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 2009 is het percentage ‘dubieuze’ uitslagen het hoogst sinds de introductie van TBG (figuur 4.1). Het percentage ‘afwijkende’ uitslagen (0,08%) komt overeen met de drie 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 worden verricht. T4 bij alle kinderen, TSH bij die kinderen waarvan het T4 tot de 20% laagste waarden van een dag behoort en TBG bij die kinderen waarvan het T4 tot de 5% laagste waarden van een dag behoort. Setjes die voldoende bloed bevatten voor een T4 en TSH-bepaling, maar onvoldoende voor een TBG-bepaling zullen daarom in slechts 5% van de gevallen op grond van deze definitie als ‘onvoldoende gevuld’ geregistreerd worden. In 2009 was het percentage ‘onvoldoende vulling/niet-classificeerbaar’ gelijk aan 0,28% (tabel 4.2). Dit is vergelijkbaar met 2008 en 2007, maar lager in vergelijking met voorgaande jaren (fig.4.3). In de loop van 2006 is een nieuwe prikker ingevoerd voor de afname van bloed. Mogelijk heeft deze nieuwe prikker geleid tot de lagere percentage ‘onvoldoende vulling’ vanaf 2006.

Het percentage kinderen met de conclusie ‘te vroeg geprikt’ is in 2009 vergelijkbaar met 2008 en 2007 en lager dan in voorgaande jaren. Dit komt waarschijnlijk doordat met ingang van 2007 de definitie van ‘te vroeg geprikt’ is gewijzigd van ‘geprikt op of voor de derde dag na de geboorte (met geboortedag als dag 0)’ naar ‘geprikt binnen 48 uur na de geboorte’.

De categorie ‘missing’ bevat kinderen met veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen. TNO en het RIVM inventariseren momenteel welke kinderen het betreft. Inmiddels is uit een steekproef al gebleken dat het voornamelijk 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.

In 2009 zijn er 17 kinderen waarbij de conclusie bij de eerste hielprik “niet-uitgevoerd” is. Dit is opvallend. Nagegaan zal moeten worden of deze kinderen niet geregistreerd horen te worden bij de categorie ‘niet-deelname’ (zie hoofdstuk 2).

Tabel 4.3 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 1 kind, namelijk het kind met het uitslagenpatroon “D-N-E-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=23), ‘E-D-E’ (n=1) en ‘N-D-E’ (n=6). 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 2009 735 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 4.2 Uitslagen en verwijzingen bij de CH-screening naar geboortjaar in 2002 tot en met 2009

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2009
	%	%	%	%	%	%	%	%	N
Na 1e hielprik:									
- Negatief	98,97	99,06	98,96	98,32	98,27	98,92	98,52	98,56	183.444
- Dubieus	0,36	0,30	0,34	0,42	0,26	0,19	0,38	0,51	942
- Afwijkend	0,12	0,13	0,13	0,11	0,10	0,07	0,10	0,08	153
- Onvoldoende vulling <sup>^</sup>	0,55	0,48	0,51	0,47	0,41	0,24	0,26	0,28	511
- Te vroeg geprikt	0,04	0,04	0,05	0,17	0,30	0,01	0,01	0,02	41
- 'Missing' <sup>#</sup>					0,58	0,48	0,49	0,50	928
- Onbekend <sup>@</sup>						0,09	0,24	0,05	92
- Niet uitgevoerd								0,01	17
Verwezen na 1 of meer hielprikken	0,16	0,18	0,18	0,20	0,16	0,12	0,17	0,17	317
Gescreend (N)	201.837	200.635	194.781	186.168	184.568	182.307	185.744		186.128

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

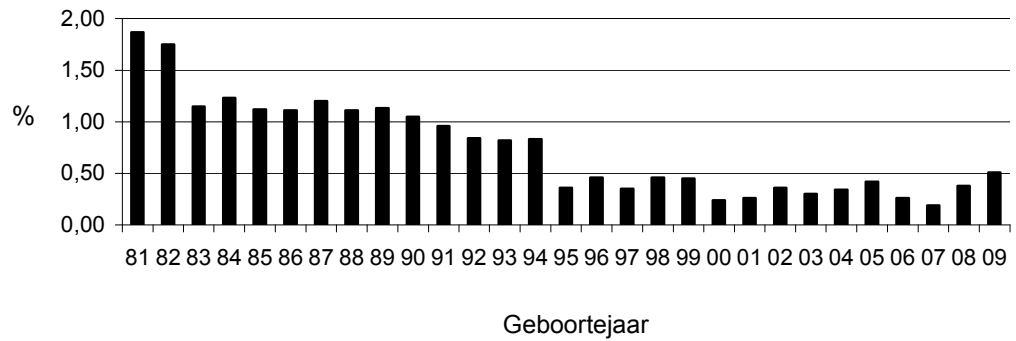
<sup>#</sup> nieuwe categorie sinds 2006. Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen

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

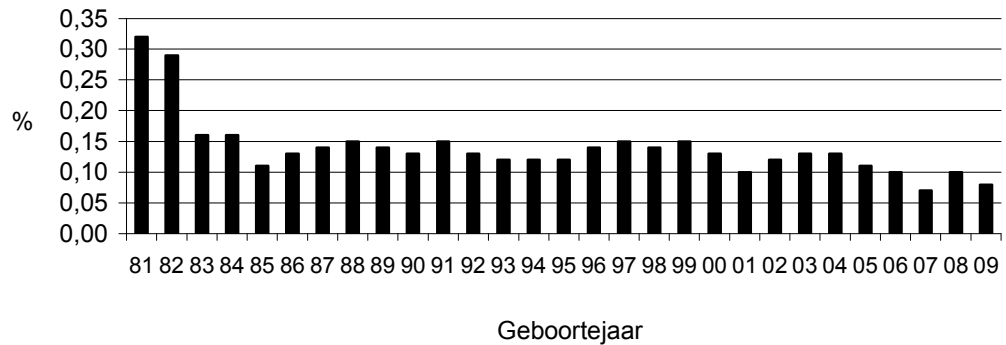
Tabel 4.3 Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op CH in 2009

CH 2009		n
in leven	Uitslagen ^	
	A	139
	A-A	1
	A-E	3
	D-A	150
	D-A-E	1
	D-E	23
	D-E-N	6
	D-N	735
	D-N-A	2
	D-N-E	6
	D-N-E-E-N	1
	D-N-N	3
	E	751
	E-A	3
	E-D-A	3
	E-D-E	1
	E-D-N	10
	E-E	26
	E-E-A	1
	E-E-E-N	1
	E-E-N	9
	E-N	477
	E-N-E	11
	N	182.840
	N-D-E	6
	N-D-N	1
	N-E	252
	N-E-E	1
	N-E-N	1
	N-N	110
N-N-E	1	
N-N-N	1	
	subtotaal	185.576
overleden na 1 of meer hielprikken	A	9
	A-E	1
	D	3
	D-A	1
	D-E	4
	D-E-E	1
	D-N	5
	D-N-E	1
	E	274
	E-D-E	1
	E-D-E-E-N	1
	E-E	6
	E-E-N	2
	E-N	11
E-N-E	1	
N	229	
N-E	2	
	subotaal	552
	Totaal	186.128

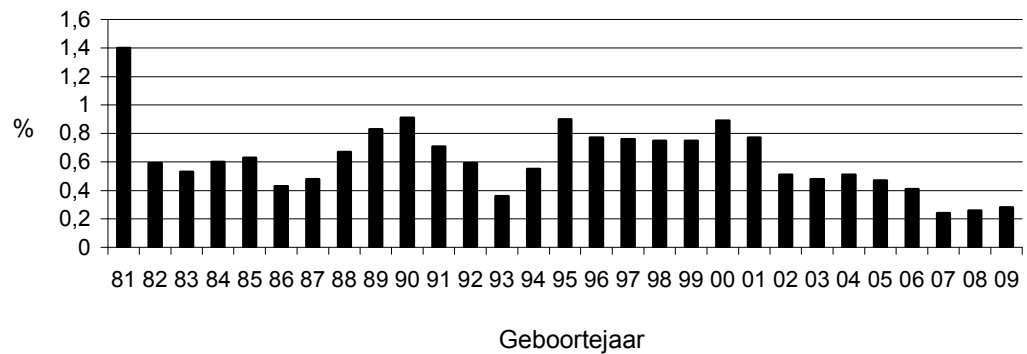
^ A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies en wel "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"



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



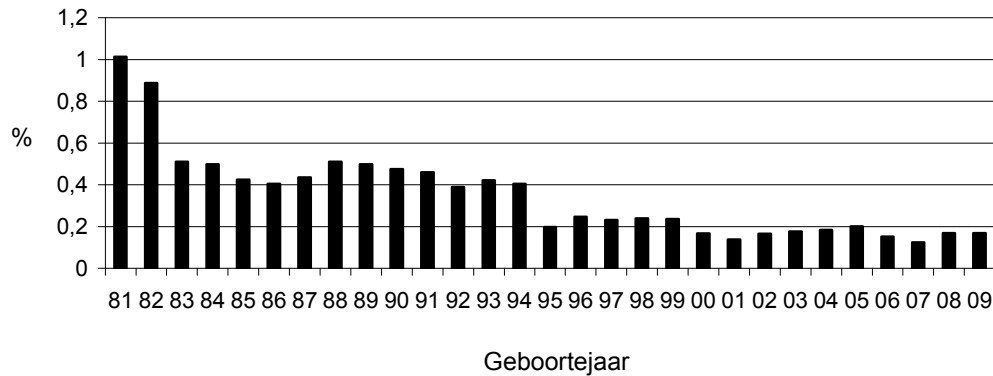
Figuur 4.2 'Afwijkende' screeningsuitslagen bij de screening op CH naar geboortejaar



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

## 4.2 Verwijzingen

In 2009 zijn 317 (0,17%) kinderen naar een kinderarts verwezen (tabel 4.2). Het percentage verwezen kinderen is in 2009 vergelijkbaar met die van de afgelopen jaren (figuur 4.4).



Figuur 4.4 Percentage verwezen kinderen 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 'prematuren' verder afgenomen. In 2009 was het aantal prematuren onder de verwezen kinderen 2%. Dit is lager dan in de afgelopen jaren het geval was. In de algemene populatie is het percentage vroeggeborenen 5%.

Onder de verwezen kinderen is het percentage jongens hoog, net als in voorgaande jaren. De man/vrouw ratio was in 2009 1,8 (tabel 4.5). 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 4.5 Geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur en mortaliteit in de groep verwezen kinderen naar geboortjaar (percentages)

Kenmerk	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
<b>Geslacht</b>											
Jongen	64	65	64	61	56	61	64	59	62	64	64
Meisje	36	35	36	39	44	39	36	41	38	36	36
<b>Prematuur<sup>A</sup></b>											
Ja	5	4	5	5	4	3	3	5	4	4	2
Nee	95	96	95	95	96	97	97	95	96	96	98
<b>Geboortegewicht</b>											
≤ 2500 gram											
Ja	13	13	12	12	11	11	10	14	13	16	10
Nee	87	87	88	88	89	89	90	86	87	84	90
<b>Zwangerschapsduur</b>											
≤ 36 weken											
Ja	18	13	10	15	16	16	15	14	14	10	10
Nee	82	87	90	86	84	84	85	86	86	90	90
<b>Overleden</b>											
Ja	4,0	4,9	4,6	5,9	3,5	3,3	5,9	4,2	7,1	7,3	3,8
Nee/Onbekend	96	95,1	95,4	94,1	96,5	96,7	94,1	95,8	92,9	92,6	96,2

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

### Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

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

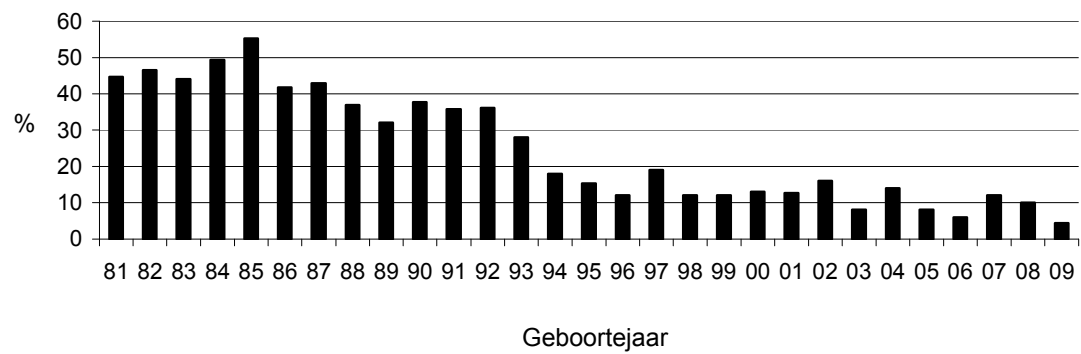
Om een beter inzicht te krijgen waar vertraging optreedt in het tijdpad wordt met zogenaamde '90%-haalbaarheidsintervallen' gewerkt. Onder een 90%-haalbaarheidsinterval verstaan we een deeltraject met een zodanige duur, dat het haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen c.q. informatie van de kinderen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

De gegevens over de verschillende trajecten van dit jaar zullen vergeleken worden met die van voorgaande jaren. Verder wordt nagegaan of er verschillen zijn tussen de regio's. Omdat we met name geïnteresseerd zijn hoe de trajecten zijn voor kinderen die ten tijde van de hielprik thuis zijn, hebben we bij alle analyses kinderen met een laag geboortegewicht (≤ 2500 gram; 33 kinderen) buiten beschouwing gelaten. Door

wijzigingen in de verwijscriteria het percentage kinderen met een laag geboortegewicht onder de verwezen kinderen de laatste jaren aanzienlijk lager dan in de eerste jaren van de screening het geval was. Weglaten van deze groep maakt dat de populaties beter vergelijkbaar zijn.

#### Interval tussen de eerste en tweede hielprik

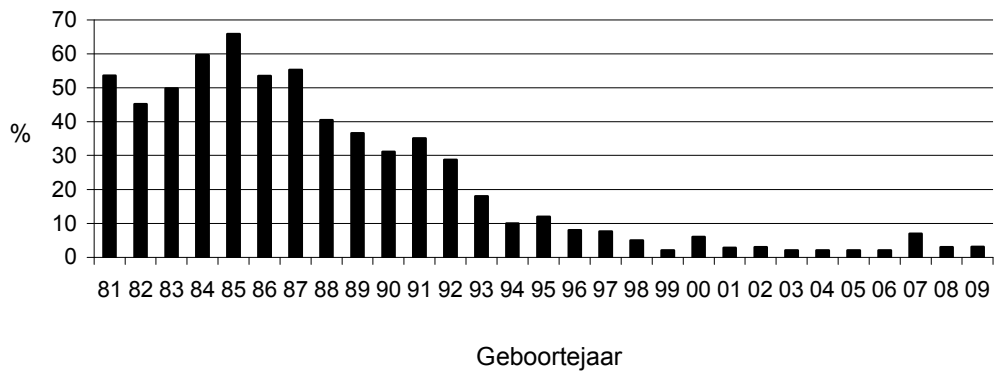
Het 90%-haalbaarheidsinterval voor het traject van eerste tot tweede hielprik is gesteld op 10 dagen. In 2009 hebben 155 kinderen een 2<sup>de</sup> hielprik gekregen. Van al deze kinderen zijn de data van de eerste en de tweede hielprik bekend. Van de 155 kinderen hadden 135 een geboortegewicht hoger dan 2500 gram. Van deze kinderen hadden 6 (4%) een interval van meer dan 10 dagen. De streefwaarde is dus ruimschoots gehaald. Vanaf 2003 is dit streven daarmee al vier keer gehaald (figuur 4.5). Voor 2003 is dit streven in geen enkel jaar gehaald.



Figuur 4.5 Interval tussen de eerste en tweede hielprik langer dan 10 dagen bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar

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

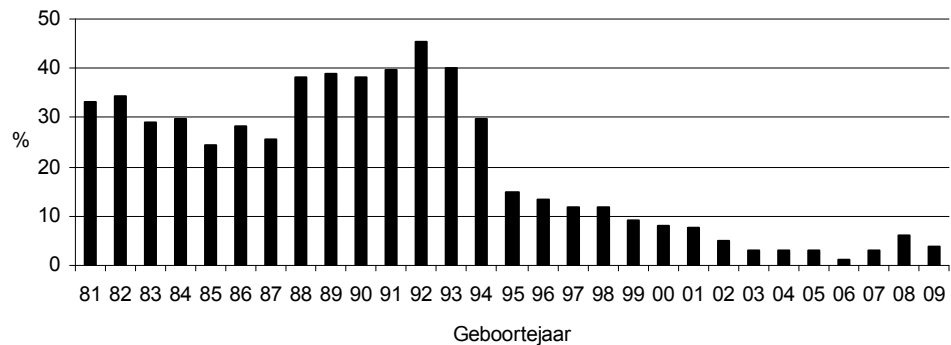
Indien een kind verwezen moet worden naar een kinderarts meldt de RCP-vestiging dit aan de huisarts. Bij het berekenen van de tijd tussen hielprik en melding aan de huisarts is bij kinderen die na de tweede hielprik zijn verwezen, uitgegaan van de datum van de tweede hielprik. Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen hielprik en melding aan de huisarts is gesteld op 7 dagen. Van 258 kinderen is de datum van verwijzing bekend. Van deze 258 kinderen duurde dit traject in 8 (3%) gevallen langer dan 7 dagen. Dit is ruim beneden de norm. In 2008 was dit ook 3% en in 2007 was dit percentage 7%. Vanaf 1995 zijn alle percentages lager dan 10% (figuur 4.6).



Figuur 4.6 Interval tussen de hiel prik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortejaar

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

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek is gesteld op drie dagen. Van 264 kinderen is de datum van het diagnostisch onderzoek bekend, van 243 kinderen is zowel de datum van het onderzoek als van de verwijzing bekend. In 2009 heeft het bij 9 kinderen (4%) langer dan drie dagen geduurd (tabel 4.6). Dit is wat gunstiger dan in 2008 het geval was en vergelijkbaar met de afgelopen zes jaar en ruim onder de 90%-norm (figuur 4.7).



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

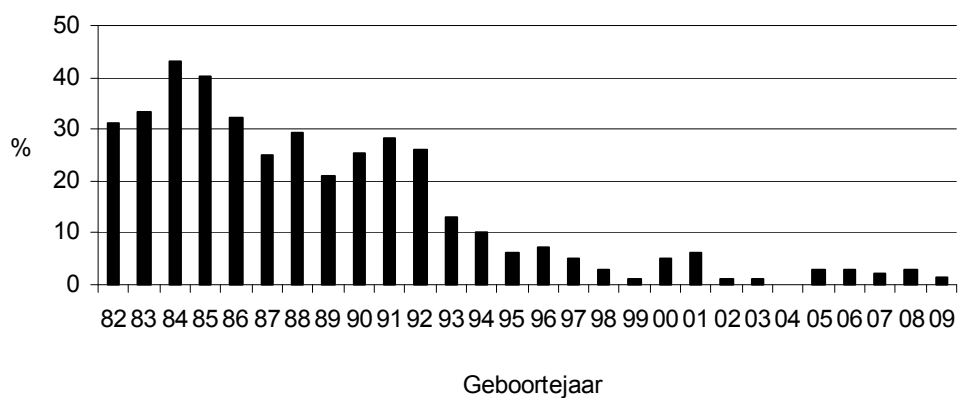


Tabel 4.6 Interval tussen de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek bij kinderen geboren in 2009 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram.

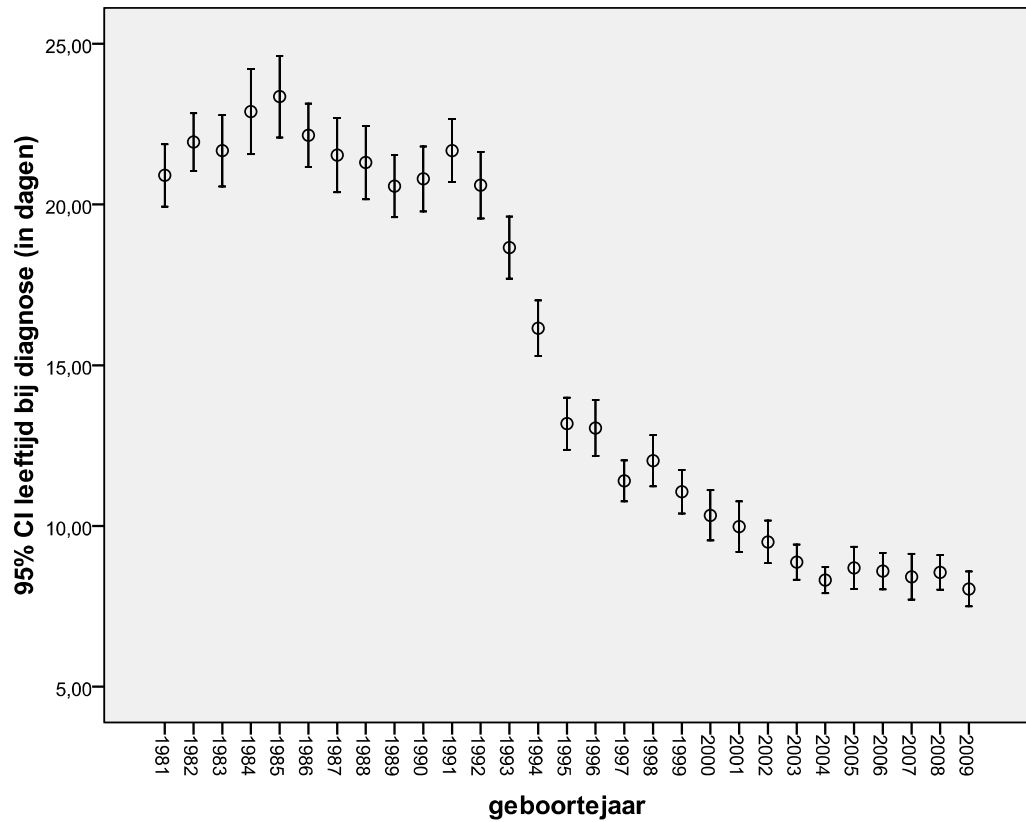
Interval (dagen)	N	%
≤ 1	226	93
2	6	2
3	2	1
4	1	1
> 4	8	3
Totaal	243	100

#### Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Van de kinderen die direct na de eerste hielprik werden verwezen is 1,4% bij diagnostisch onderzoek drie weken of ouder (figuur 4.8a). Van de kinderen die na een 2<sup>de</sup> hielprik zijn verwezen zijn is 13% 3 weken of ouder ten tijde van het diagnostisch onderzoek. De gemiddelde leeftijd bij diagnostisch onderzoek bij kinderen, die direct zijn verwezen naar de kinderarts, is de afgelopen jaren aanzienlijk lager dan in de eerste jaren van het screeningsprogramma (figuur 4.8b).



Figuur 4.8a Leeftijd bij diagnostisch onderzoek drie weken of ouder bij direct verwezen kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar



Figuur 4.8b Gemiddelde leeftijd in dagen (en 95% betrouwbaarheidsinterval) bij diagnostisch onderzoek bij direct verwezen kinderen

### 4.3 Diagnosen

In het TNO-databestand zijn de gegevens van 317 naar een kinderarts verwezen kinderen verzameld. Hiervan zijn er uiteindelijk 65 (21%) gediagnosticeerd met permanente CH, waarvan 50 met CH-T (voorheen primaire CH), 12 met CH-C (voorheen secundaire/tertiaire CH) en bij 3 is de indeling in CH-T of CH-C nog niet bekend.

De volgende diagnostische conclusies werden geregistreerd:

PERMANENTE CH	65
CH-T (primaire CH)	50
CH-C (secundaire/tertiaire CH)	12
CH-T of CH-C	3
PASSAGERE CH	9
GEEN CH	224
(NOG) GEEN CONCLUSIE MOGELIJK	11
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK BEKEND	8
Totaal	317

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 2009 is 50. De prevalentie is dan 1:3723 pasgeborenen. Vanuit andere westerse landen worden meestal prevalenties van 1:3000 tot 1:4000 gemeld. In 2009 werden 12 patiënten met CH-C opgespoord (prevalentie 1:15.511).

### Man/vrouw-ratio

Onder de 50 patiënten met CH-T waren 20 jongens en 30 meisjes (man/vrouw-ratio 0,7). Onder de 12 patiënten met CH-C waren 7 jongens en 5 meisjes (man/vrouw-ratio 1,4).

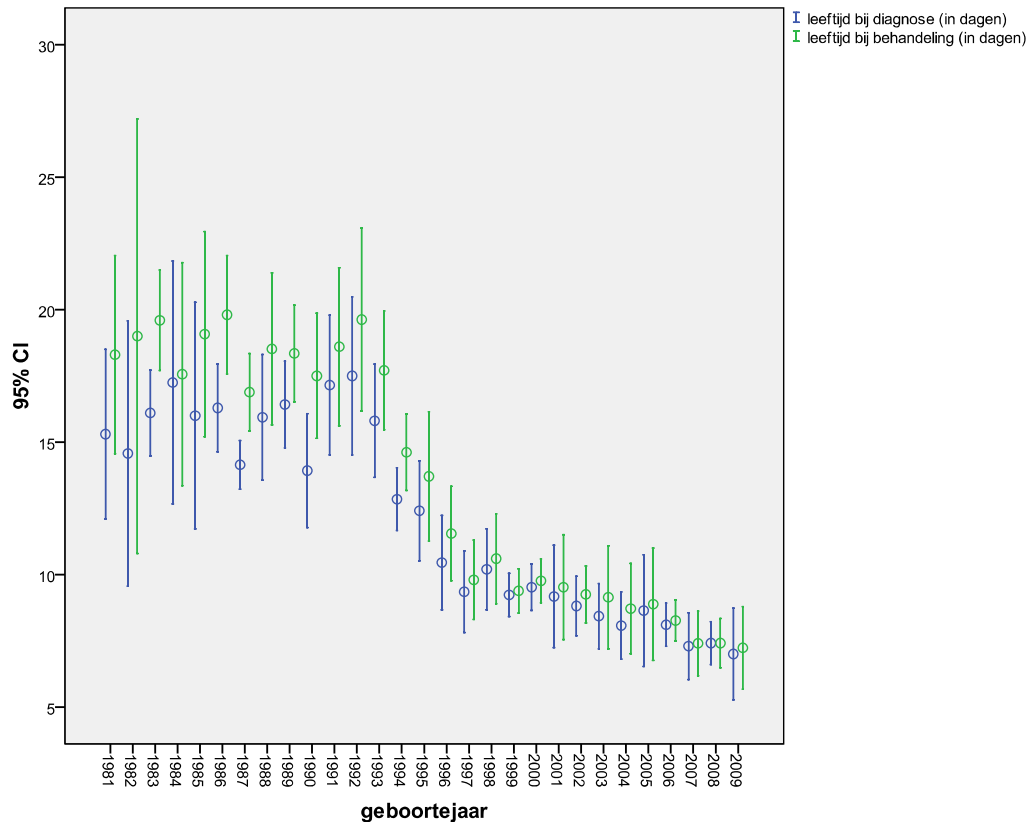
### Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling

Bij het invoeren van de screening werd er naar gestreefd dat alle patiënten voor de 21e levensdag behandeld zouden worden. In 2009 is dit in 10 (16%) gevallen niet gelukt (tabel 4.7). 1 (2%) patiënt kwam pas na 20e levensdag bij de kinderarts voor diagnostisch onderzoek (tabel 4.7). De patiënten met een ernstigere vorm van CH (gedefinieerd als een totaal T4 kleiner dan 43 nmol/l serum of een vrij T4 kleiner dan 5 pmol/l serum), zijn in alle gevallen behandeld voor de leeftijd van 14 dagen. De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CH is 7 dagen (figuur 4.9).

Tabel 4.7 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van CH-patiënten over het geboortjaar 2009

Leeftijd (in dagen)	Eerste diagnostisch onderzoek		Behandeling	
	N	cum %	N	cum %
0-13	57	88	44	69
14-20	7	98	10	84
>20	1	100	10	100
Totaal	65	100	64*	100

\* van 1 kind ontbreekt dit gegeven



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

#### Klinische symptomatologie

Bij 46 patiënten hebben de kinderartsen aangegeven of er sprake is van symptomen bij eerste diagnostisch onderzoek. Van de 46 hadden 34 (74%) geen en 12 (26%) wel symptomen.

#### CH-T

CH-T wordt veroorzaakt door een stoornis in de aanleg van de schildklier of stoornis in de hormoonstofwisseling.

#### Aanlegstoornis

Van de patiënten met CH-T is bij 7 kinderen sprake van agenesie, bij 8 ectopie en bij 5 dysgenesie (tabel 4.8).

#### Dyshormonogenese

Bij 4 patiënten is een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, allen met een organificatie-defekt. Het stellen van de oorzakelijke diagnose is van belang om de ouders een gefundeerd erfelijkheidsadvies te kunnen geven. De meeste vormen van dyshormonogenese zijn familiair. Veelal is de wijze van overerving autosomaal recessief, waarbij in één gezin de kans op een volgend kind met de aandoening 25% bedraagt.

**CH-C**

In 2009 zijn 12 patiënten met CH-C opgespoord (tabel 4.8).

Tabel 4.8 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CH geboren in 2009

Subclassificatie	N
CH-T	50
Aanlegstoornis	
agenesie	7
ectopie	8
dysgenesie	5
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	4
Tg-synthese-defekt	0
dejodase-defekt	0
CH en Down-syndroom	1
Geen subclassificatie	25
CH-C	12
CH-T of CH-C	3
TOTAAL	65

**Passagère CH**

Bij kinderen met passagère CH passen de laboratoriumwaarden bij een tijdelijk verminderde functie/regulatie van de schildklier. Er werden 9 kinderen met passagère CH aangemeld. Het waren 5 jongens en 4 meisjes. Één kind is behandeld met schildklierhormoon.

**Sterk verhoogde TSH-waarden bij screening**

Er zijn in 2009 29 kinderen met een TSH  $\geq$  22 mE/l bloed bij de eerste hielprik geregistreerd. Bij 26 kinderen was er sprake van CH-T, 2 kinderen bleken geen CH te hebben en bij 1 kind was (nog) geen conclusie mogelijk.

**(Nog) geen conclusie mogelijk**

Deze groep bevat 11 kinderen. Voor zover bekend zijn 5 van hen overleden.

**Geen CH**

Bij 224 van de 317 verwezen kinderen is na diagnostisch onderzoek geconcludeerd dat er geen sprake is van CH.

**Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend**

Van de 317 kinderen die verwezen zijn naar de kinderarts hebben we van 8 (2,5%), ondanks herhaald rappelleren bij de kinderarts, geen bericht gekregen over het diagnostisch onderzoek. In 1992 tot en met 2008 varieerden deze percentages van 1% tot 4%.

### Diagnose naar RCP-vestiging

In tabel 4.10 worden de diagnoses weergegeven naar RCP-vestiging.

Tabel 4.10 Diagnosen naar RCP-vestiging van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 2009

Regio	Permanente CH	Passagère CH	Geen CH	(nog) Geen conclusie mogelijk	Onbekend	Totaal
Groningen	0	0	6	0	1	7
Friesland	2	0	10	1	0	13
Drenthe	4	0	6	0	0	10
Overijssel	5	0	15	1	0	21
Flevoland	1	1	8	2	0	12
Gelderland	6	0	19	2	0	27
Utrecht	6	0	7	2	0	15
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	10	3	28	1	1	43
Amsterdam	2	0	12	0	0	14
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	16	2	42	1	3	64
Rotterdam	1	0	8	0	0	9
Zeeland	1	0	7	0	1	9
Noord-Brabant	8	1	34	0	0	43
Limburg	3	2	21	1	0	27
W-over	0	0	1	0	0	1
Onbekend	0	0	0	0	2	2
<b>Totaal</b>	<b>65</b>	<b>9</b>	<b>224</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>317</b>

#### Validiteit

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

Er zijn tot op heden geen patiënten geboren in 2009 bekend die gemist zijn bij de screening. De sensitiviteit van de hiepriek is daarmee 100% (65/65) in 2009. Vanaf de start van de screening in 1981 tot nu zijn er 69 kinderen aangemeld als mogelijk gemist bij de screening. 48 van hen bleken na diagnostisch onderzoek ook daadwerkelijk CH te hebben. 36 hadden CH-C (voorheen secundaire/tertiaire CH genoemd).

Nemen we aan dat onder de verwezen kinderen waarbij de diagnose (nog) niet bekend is geen patiënten met CH voorkomen dan zijn er in 2009 van de 186.128 gescreende kinderen, 186.063 kinderen zonder CH (tabel 4.11). De specificiteit is in 2009 99,86% (185.811/186.063). Van de 317 verwezen kinderen hebben 65 kinderen CH. De positief voorspellende waarde is 21% (65/317). Ter vergelijking, vanaf 1988 tot 2008 varieerde de positief voorspellende waarde van 6 (1988 en 1991) tot 30% (2001).

Tabel 4.11 Diagnose naar verwijfsindicatie bij de screening op CH in 2009

Verwijfsindicatie	CH		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	65	252	317
Nee	0	185.811	185.811
Totaal	65	186.063	186.128





## 5 Screening op metabole aandoeningen

In dit hoofdstuk beschrijven we de screening op metabole aandoeningen voor kinderen geboren in 2009. In tabel 5.1 zijn de metabole aandoeningen waarop in Nederland wordt gescreend weergegeven. Het programma neonatale hieprikscreening beoogt ernstige aandoeningen bij de pasgeborene op te sporen om zo aanzienlijke, onherstelbare gezondheidsschade bij het kind te voorkomen. Meer informatie over onderstaande aandoeningen vindt u op de website van het RIVM (<http://www.rivm.nl/hieprikscreening/aandoeningen/>).

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

\* in Nederland worden sinds 1974 pasgeborenen gescreend op phenylketonurie

Carnitine deficiëntie (C0-deficiëntie) behoort niet tot de aandoeningen waarvan de Gezondheidsraad heeft vastgesteld dat ze in aanmerking komen voor screening en valt daarom niet onder het screeningsprogramma (Gezondheidsraad 2005). Toch wordt in elk monster dat wordt afgenomen in het kader van de neonatale hieprikscreening C0 bepaald. Ook hiervoor is een afkappunt vastgesteld en worden er kinderen verwezen als het C0-gehalte na een tweede hieprikscreening nog steeds onder het afkappunt blijft. De ratio hierachter is dat C0-deficiëntie analyse van het acylcarnitine profiel onbetrouwbaar maakt waardoor kinderen met bepaalde aandoeningen (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 + Multipole CoA carboxylase deficiëntie).

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

Conform de andere hoofdstukken gaan we eerst in op de uitslagen van de screening in 2009 (5.1). Paragraaf 5.2 beschrijft de tijdsduren van de verschillende stappen in het screeningsproces. Paragraaf 5.3 geeft de diagnoses die vastgesteld zijn en in paragraaf 5.4 wordt de validiteit beschreven.

## 5.1 Uitslagen

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

### Afkapgrenzen

Vóór 1 januari 1995 werd de fenylalanineconcentratie in het hielprikbloed bepaald met behulp van een microbiologische en semi-kwantitatieve test volgens Guthrie (1963). Vanaf 1 januari 1995 zijn de laboratoria overgegaan op een analysemethode die gebaseerd is op de enzymatische omzetting van het fenylalanine door het enzym fenylalanine de-hydrogenase en het co-enzym NAD. Hierbij wordt NADH gevormd, dat vervolgens met behulp van een kleurreactie (colorimetrisch) bepaald wordt. Vanaf 1-1-2007 wordt de Tandem Massa Spectrometrie (MS/MS) gebruikt voor het bepalen van het fenylalanine (Phe) in het bloed. Daarnaast wordt als ‘secundaire’ merker de ratio van fenylalanine en tyrosine bepaald. Op deze ratio worden echter (nog) geen beslissingen genomen t.a.v. aanvragen van een tweede hielprik of verwijzing. Per 1-10-2008 zijn de afkapgrenzen voor fenylalanine aangepast i.v.m. de overgang op de nieuwe MSMS-kit NeoBase.

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

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

Phenylalanineconcentratie ( $\mu\text{mol/l}$ bloed)	uitslag	actie
$\geq 400^*$	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 afkapgrens 480  $\mu\text{mol/l}$  bloed

$\wedge$  voor 1-10-08 was deze afkapgrens 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	Afkapgrens ( $\mu\text{mol/l}$ bloed)	Interpretatie
BIO	Biotinidase deficiëntie	BIOT	$\leq 30\%$ . BIOT wordt uitgedrukt als % en niet als concentratie	Afwijkend
GAL *	Galactosemie	GALT TGAL	$\leq 20\%$ tov run $^{\circ}$ $\geq 700$  $^{\circ}$ GALT wordt uitgedrukt als % en niet als concentratie	Afwijkend Afwijkend alleen verwijzing als beide merkers afwijkend zijn; NB: bij onvoldoende materiaal voor TGAL verwijzen o.b.v. enkel de afwijkende GALT
TYR-I**	Tyrosinemie type I	sa	$\geq 1,5$ (tot 1-7-09) $\geq 1,2$ (vanaf 1-7-09)	Afwijkend
MSUD	Maple syrup urine disease	leu val	$\geq 400$ $\geq 400$	Afwijkend Afwijkend alleen verwijzing als beide merkers afwijkend zijn
HCY	Homocystinurie	met	$\geq 80$	Afwijkend

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

\*\* tot 1-3-2007 was de merker tyr. De screening op tyrosinemie type I is van 1-2-07 tot 1-10-08 opgeschort ivm de lage validiteit van de merker tyr; vanaf 1-10-2008 is de screening hervat met als merker succinylaceton (sa)

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

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

## Screeningsuitslagen

### PKU

Tabel 5.2 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste en tweede hielprik in vergelijking met de afgelopen jaren. Het promillage dubieuze en afwijkende uitslagen komt in 2009 overeen met voorgaande jaren (figuur 5.1 en 5.2). In de eerste jaren van het screeningsprogramma was het aantal dubieuze uitslagen bij de eerste hielprik het hoogst. In 1975 lag de top (figuur 5.1). Toen had bijna 0,4% van de gescreenden een dubieuze uitslag. De laatste jaren ligt dit percentage aanzienlijk lager. Het promillage afwijkende uitslagen vertoont geen duidelijke trend (figuur 5.2). In totaal zijn 23 kinderen verwezen naar een kinderarts in 2009.

In 2007, 2008 en 2009 is het promillage kinderen dat “te vroeg geprikt” is lager dan in voorgaande jaren. Deze daling komt waarschijnlijk voor een belangrijk deel doordat met ingang van 2007 de definitie ‘te vroeg geprikt’ is gewijzigd van ‘geprikt voor of op de derde dag na de geboorte’ naar ‘geprikt binnen 48 uur na de geboorte’. Het promillage kinderen met de uitslag “onbekend” is aanzienlijk lager dan in 2007 en 2008 het geval was. De reden hiervoor is onduidelijk.

Tabel 5.2 Uitslagen en verwijzingen PKU naar geboortjaar van 2002 tot en met 2009

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2009
	%o	%o	%o	%o	%o	%o	%o	%o	N
Na 1e hiepriek:									
- Negatief	994,90	995,38	995,30	992,87	987,69	987,10	987,98	991,49	184.544
- Dubieus	0,10	0,06	0,07	0,10	0,13	0,05	0,06	0,06	11
- Afwijkend	0,08	0,06	0,07	0,08	0,07	0,04	0,10	0,08	14
- Onvoldoende vulling <sup>^</sup>	4,56	4,02	4,09	4,21	3,56	2,07	2,18	2,20	409
- Te vroeg geprikt	0,36	0,51	0,48	1,70	3,14	0,09	0,13	0,22	41
- 'Missing' <sup>#</sup>						5,64	4,88	4,96	924
- Onbekend <sup>@</sup>						5,00	4,66	0,91	169
- Niet uitgevoerd								0,09	16
Verwezen na 1 of meer hieprieken	0,12	0,08	0,10	0,11	0,12	0,09	0,13		23
Gescreend (N)	201.837	200.635	194.781	186.168	184.568	182.306	185.742		186.128

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

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

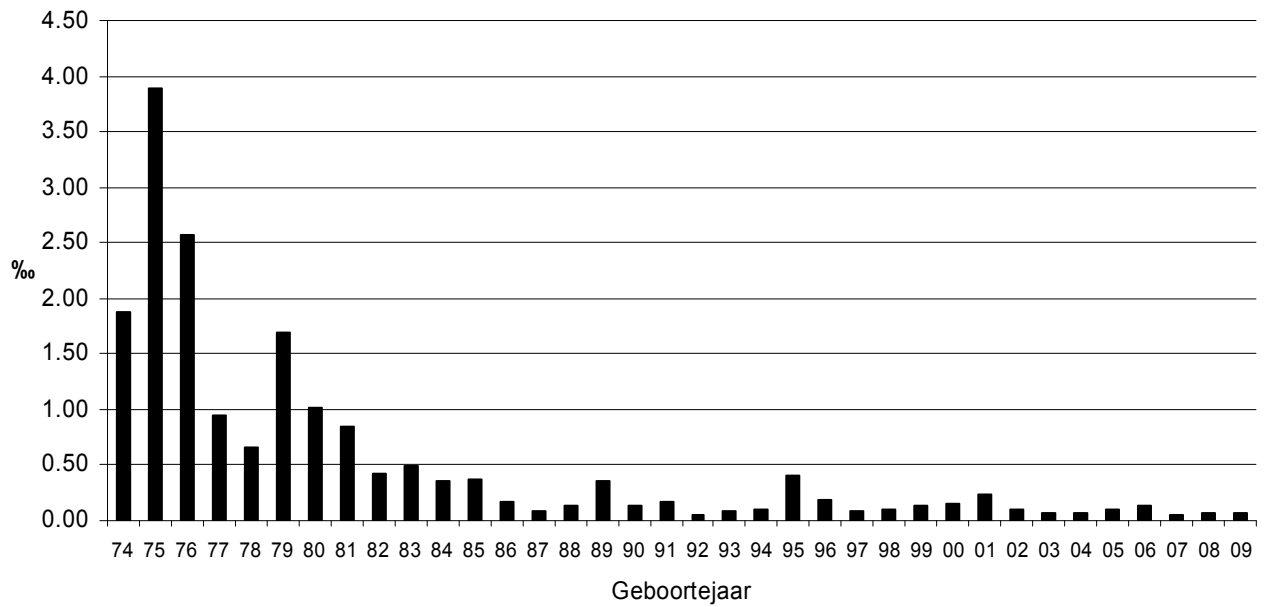
<sup>@</sup> onbekend: er is niet voldoende informatie beschikbaar voor het laboratorium om een uitslag te interpreteren. Dit is bijvoorbeeld het geval, wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden voor de bloedafname. In 2007 en 2008 zat hier ook de categorie 'niet uitgevoerd'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

Tabel 5.3 geeft de uitslagen van alle afgenomen hieprieken bij de PKU-screening. 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 1 kind, namelijk het kind met het uitslagenpatroon “E-E-E-N”, 4 hieprieken zijn uitgevoerd. Pas bij de “herhaalde, herhaalde, herhaalde hiepriek” kon worden vastgesteld dat het kind een negatieve (normale) uitslag had. Ook is er 1 kind waarbij de screening niet afgerond is. Het betreft het kind met het patroon ‘D-E’. Dit kind heeft een broer of zus met PKU. Om die reden is al op jonge leeftijd (ongeveer gelijktijdig met de afname van de eerste hiepriek) door de kinderarts diagnostiek ingezet. De diagnostische bevindingen wezen op PKU en kort daarna is gestart met de behandeling. De uitslag van de eerste hiepriek van dit kind was “dubieus”, een tweede hiepriek was niet meer nodig, maar het kind is dus toch verwezen.

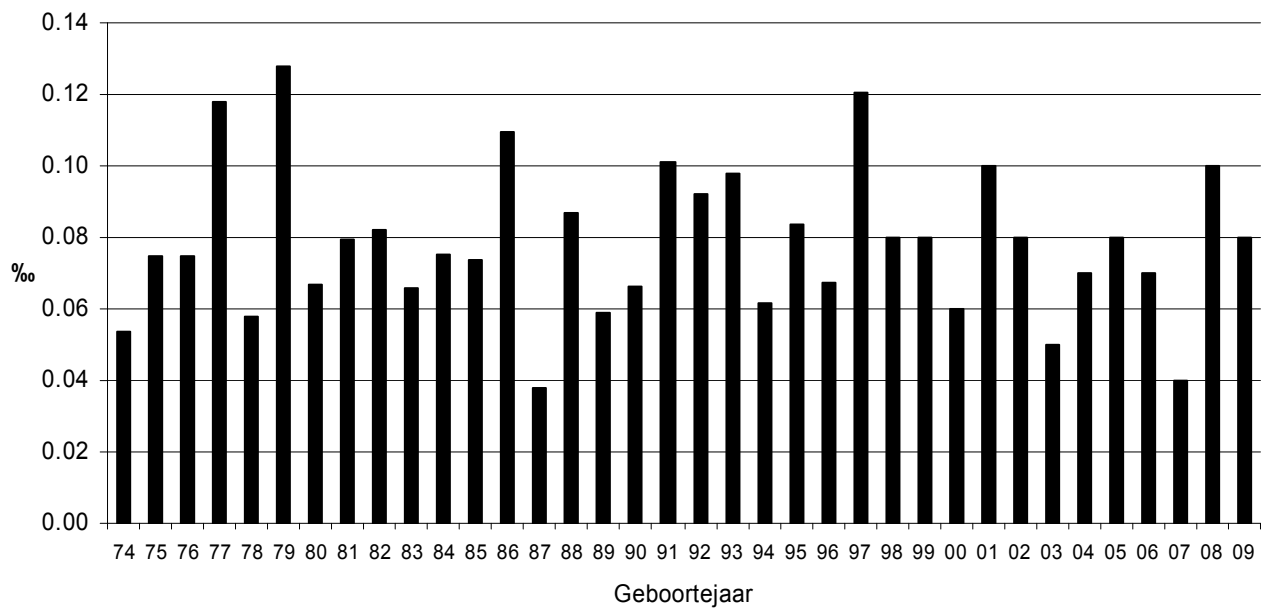
Tabel 5.3 Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op PKU in 2009

PKU 2009		
	conclusiereeks	N
in leven	A	12
	A-A	1
	D-A	8
	D-E	1
	D-N	2
	E	833
	E-E	18
	E-E-E-N	1
	E-E-N	11
	E-N	394
	E-N-E	5
	N	183.890
	N-E	280
	N-E-E	1
	N-E-N	1
	N-N	116
	N-N-E	1
N-N-N	1	
	subtotaal	185.576
overleden na 1 of meer hielprikken	A	1
	E	274
	E-E	7
	E-E-N	2
	E-N	13
	E-N-E	1
	N	252
	N-E	2
	subotaal	552
	Totaal	186.128

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



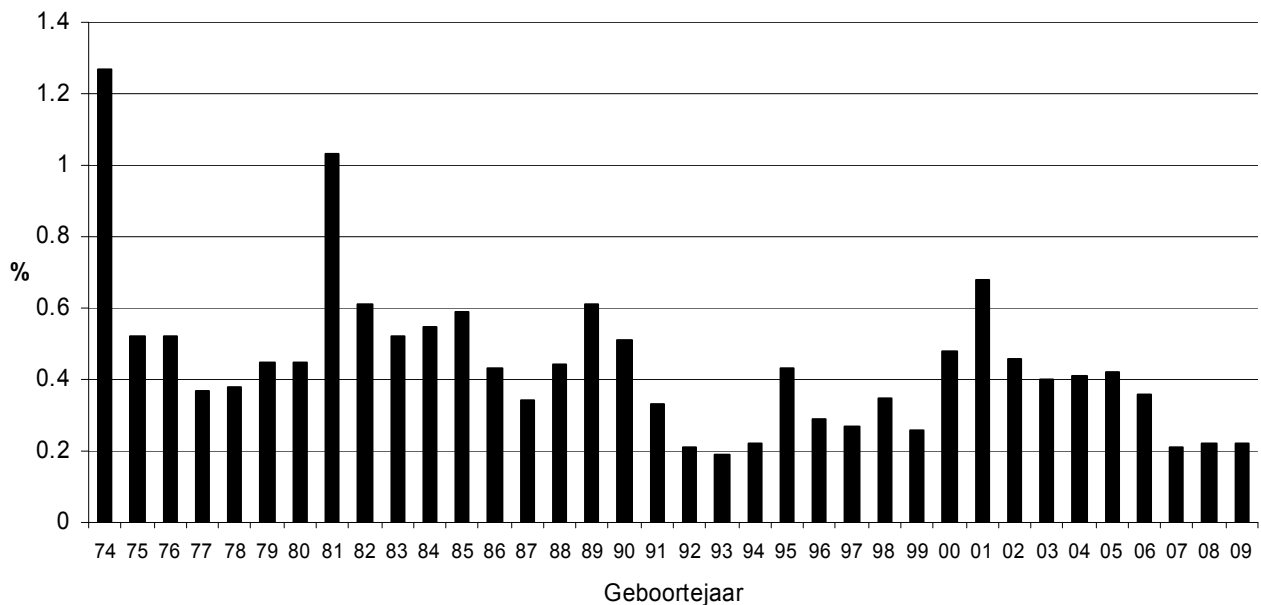
Figuur 5.1 'Dubieuze' screeningsuitslagen bij de screening op PKU naar geboortejaar (1974-2009)



Figuur 5.2 'Afwijkende' screeningsuitslagen bij de screening op PKU naar geboortejaar (1974-2009)

### Onvoldoende vullingen bij de screening op PKU

Figuur 5.3 geeft het verloop van het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de screening op PKU. In 2009 is het percentage 'onvoldoende vulling' 0,22% (tabel 5.2). Dit is vergelijkbaar met 2008 en 2007, maar lager (gunstiger) dan in voorgaande jaren het geval was (fig. 5.3). Geconcludeerd kan worden dat de uitbreiding van de screening niet heeft geleid tot een toename van het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU-screening. Vooral in 1981 was, waarschijnlijk veroorzaakt door de invoering van de CH-screening in dat jaar, het percentage 'onvoldoende vullingen' hoog. Ook in 2000 en 2001 zijn de percentages wat hoger dan in de voorgaande jaren. In 2002 werd de AGS-screening landelijk ingevoerd, daarvoor liep een pilot-studie. Voor de start van de screening op AGS was de prioriteit van de uitvoering van de bepalingen eerst PKU, dan CH. Na invoering van de AGS-screening werd dat aangepast naar eerst AGS, dan CH en ten slotte PKU.



Figuur 5.3 Onvoldoende met bloed gevulde hielprikkaartjes bij de screening op PKU naar geboortjaar (1974-2009)

### 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 (TFP/LCHAD) en 57 (BIO). Het percentage onvoldoende vullingen varieert tussen 0,22% en 0,30% en komt overeen met het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU-screening.



Tabel 5.3b Uitslagen na eerste hieiprik voor metabole aandoeningen (voor PKU zie tabel 5.2) in 2009

	Gescreend	Negatief		Afwijkend*		Onvoldoende vulling		Te vroeg geprikt		Missing^		Onbekend <sup>§</sup>		Niet uitgevoerd	
	N	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
3-MHM <sup>#</sup>	186.128	184.536	99,15	9	0,005	435	0,23	41	0,02	925	0,50	166	0,09	16	0,009
BIO	186.128	184.468	99,11	57	0,031	549	0,30	41	0,02	925	0,50	71	0,04	17	0,009
GAL	186.128	184.527	99,14	53	0,028	492	0,26	41	0,02	928	0,50	72	0,04	15	0,008
GA-I	186.128	184.532	99,14	13	0,007	435	0,23	41	0,02	924	0,50	167	0,09	16	0,009
HCY	186.128	184.559	99,16	12	0,006	408	0,22	41	0,02	924	0,50	167	0,09	17	0,009
IVA	186.128	184.540	99,15	5	0,003	435	0,23	41	0,02	924	0,50	167	0,09	16	0,009
MSUD	186.128	184.565	99,16	5	0,003	408	0,22	41	0,02	924	0,50	169	0,09	16	0,009
MCAD	186.128	184.514	99,13	27	0,015	435	0,23	41	0,02	925	0,50	170	0,09	16	0,009
TFP/ LCHAD	186.128	184.541	99,15	1	0,001	438	0,24	41	0,02	924	0,50	167	0,09	16	0,009
TYR-I	186.128	184.565	99,16	6	0,003	409	0,22	41	0,02	924	0,50	167	0,09	16	0,009
VLCAD	186.128	184.540	99,15	2	0,001	438	0,24	41	0,02	924	0,50	167	0,09	16	0,009
C0-def <sup>@</sup>	186.128	184.545	99,15	26*	0,01*	407	0,22	41	0,02	925	0,50	166	0,09	18	0,010

\* Voor C0-def betekent dit het aantal en percentage *dubieuze* uitslagen, van de 26 zijn bij de 2<sup>e</sup> hieiprik 7 kinderen verwezen

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

@ C0-deficiëntie behoort niet tot het screeningsprogramma

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

De tabellen 5.4a tot en met 5.4l geven een gedetailleerd overzicht van alle uitslagen bij de aandoeningen bij de screening op metabole ziekten met uitzondering van PKU (zie hiervoor tabel 5.3).

Tabel 5.4a Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op 3-MHM in 2009

3-MHM 2009		
	conclusiereeks	N
in leven	A	9
	E	830
	E-A	5*
	E-E	20
	E-E-E-N	1
	E-E-N	12
	E-N	413
	E-N-E	5
	N	183.884
	N-E	278
	N-E-E	1
	N-E-N	1
	N-N	115
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	subtotaal	185.576
overleden na 1 of meer hielprikken	E	274
	E-E	7
	E-E-A	1*
	E-E-N	2
	E-N	12
	E-N-E	1
	N	253
N-E	2	
	subtotaal	552
	Totaal	186.128

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

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

Tabel 5.4b Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op BIO in 2009

BIO 2009		
	conclusiereeks	N
in leven	A	57
	E	735
	E-E	16
	E-E-E-N	1
	E-E-N	12
	E-E-N-E	1
	E-N	533
	E-N-E	8
	N	183.825
	N-E	271
	N-E-E	1
	N-E-N	1
	N-N	113
	N-N-E	1
N-N-N	1	
	subtotaal	185.576
overleden na 1 of meer hielprikken	E	274
	E-E	7
	E-E-N	2
	E-N	13
	E-N-E	1
	N	253
	N-E	2
	subotaal	552
	Totaal	186.128

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

Tabel 5.4c Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op GAL in 2009

GAL 2009		
	conclusiereeks	N
in leven	A	53
	E	739
	E-E	27
	E-E-E-N	1
	E-E-N	13
	E-N	465
	E-N-E	6
	N	183.874
	N-E	279
	N-E-E	1
	N-E-N	1
	N-N	115
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	subtotaal	185.576
overleden na 1 of meer hielprikken	E	274
	E-E	7
	E-E-N	2
	E-N	13
	E-N-E	1
	N	252
	N-E	3
	subtotaal	552
	Totaal	186.128

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

Tabel 5.4d Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op GA-I in 2009

GA-I 2009		
	conclusiereeks	N
in leven	A	13
	E	830
	E-A	5*
	E-E	20
	E-E-E-N	1
	E-E-N	12
	E-N	413
	E-N-E	5
	N	183.877
	N-E	280
	N-E-E	1
	N-E-N	1
	N-N	116
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	subtotaal	185.576
overleden na 1 of meer hielprikken	E	274
	E-E	7
	E-E-A	1*
	E-E-N	2
	E-N	12
	E-N-E	1
	N	253
	N-E	2
	subtotaal	552
	Totaal	186.128

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

\* zie tabel 5.4a

Table 5.4e Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op HCY in 2009

HCY 2009		
	conclusiereeks	N
in leven	A	11
	E	831
	E-E	18
	E-E-E-N	1
	E-E-N	11
	E-N	394
	E-N-E	5
	N	183.905
	N-E	280
	N-E-E	1
	N-E-N	1
	N-N	116
	N-N-E	1
	N-N-N	1
		subtotaal
overleden na 1 of meer hielprikken	A	1
	E	274
	E-E	7
	E-E-N	2
	E-N	13
	E-N-E	1
	N	252
	N-E	2
	subtotaal	552
	Totaal	186.128

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

Tabel 5.4f Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op IVA in 2009

IVA 2009		
	conclusiereeks	N
in leven	A	5
	E	830
	E-A	5*
	E-E	20
	E-E-E-N	1
	E-E-N	12
	E-N	413
	E-N-E	5
	N	183.886
	N-E	279
	N-E-E	1
	N-E-N	1
	N-N	116
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	subtotaal	185.576
overleden na 1 of meer hielprikken	E	274
	E-E	7
	E-E-A	1*
	E-E-N	2
	E-N	12
	E-N-E	1
	N	253
	N-E	2
	subtotaal	552
	Totaal	186.128

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

\* zie tabel 5.4a

Tabel 5.4g Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op MSUD in 2009

MSUD 2009		
	conclusiereeks	N
in leven	A	4
	E	834
	E-E	18
	E-E-E-N	1
	E-E-N	10
	E-N	393
	E-N-E	5
	N	183.913
	N-E	278
	N-E-E	1
	N-E-N	1
	N-N	116
	N-N-E	1
	N-N-N	1
		subtotaal
overleden na 1 of meer hielprikken	A	1
	E	274
	E-E	7
	E-E-N	2
	E-N	13
	E-N-E	1
	N	252
	N-E	2
	subtotaal	552
	Totaal	186.128

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

Tabel 5.4h Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op MCAD in 2009

MCAD 2009		
	conclusiereeks	N
in leven	A	27
	E	831
	E-A	5*
	E-E	21
	E-E-E-N	1
	E-E-N	11
	E-E-N-E	1
	E-N	414
	E-N-E	5
	N	183.859
	N-E	281
	N-E-E	1
	N-E-N	1
	N-N	116
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	subtotaal	185.576
overleden na 1 of meer hielprikken	E	274
	E-E	8
	E-E-A	2*
	E-E-N	1
	E-N	12
	E-N-E	1
	N	252
N-E	2	
	subtotaal	552
	Totaal	186.128

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

\* zie tabel 5.4a

Tabel 5.4i Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op TFP/LCHAD in 2009

TFP/LCHAD 2009		
	Conclusiereeks	N
in leven	A	1
	E	830
	E-A	5*
	E-E	21
	E-E-E-N	1
	E-E-N	11
	E-E-N-E	1
	E-N	414
	E-N-E	5
	N	183.884
	N-E	283
	N-E-E	1
	N-E-N	1
	N-N	116
	N-N-E	1
N-N-N	1	
	subtotaal	185.576
overleden na 1 of meer hielprikken	E	274
	E-E	8
	E-E-A	1*
	E-E-N	2
	E-N	12
	E-N-E	1
	N	253
N-E	1	
	subtotaal	552
	Totaal	186.128

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

\* zie tabel 5.4a

Tabel 5.4j Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op TYR-I in 2009

TYR-I 2009		
	Conclusiereeks	N
in leven	A	6
	E	830
	E-E	18
	E-E-E-N	1
	E-E-N	11
	E-N	395
	E-N-E	5
	N	183.911
	N-E	279
	N-E-E	1
	N-E-N	1
	N-N	116
	N-N-E	1
	N-N-N	1
		subtotaal
overleden na 1 of meer hielprikken	E	274
	E-E	7
	E-E-N	2
	E-N	13
	E-N-E	1
	N	253
N-E	2	
	subtotaal	552
	Totaal	186.128

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

Tabel 5.4k Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op VLCAD in 2009

VLCAD 2009		
	conclusiereeks	N
in leven	A	2
	E	830
	E-A	5*
	E-E	21
	E-E-E-N	1
	E-E-N	11
	E-E-N-E	1
	E-N	414
	E-N-E	5
	N	183.883
	N-E	283
	N-E-E	1
	N-E-N	1
	N-N	116
	N-N-E	1
	N-N-N	1
	subtotaal	185.576
overleden na 1 of meer hielprikken	E	274
	E-E	8
	E-E-A	1*
	E-E-N	2
	E-N	12
	E-N-E	1
	N	253
N-E	1	
	subtotaal	552
	Totaal	186.128

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

\* zie tabel 5.4a



Tabel 5.4I Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op C0-deficiëntie in 2009

C0-def 2009		
	conclusiereeks	N
in leven	D-D	5
	D-E	2
	D-N	19
	E	831
	E-D-N	1
	E-E	18
	E-E-E-N	1
	E-E-N	11
	E-N	393
	E-N-E	5
	N	183.890
	N-E	280
	N-E-E	1
	N-E-N	1
	N-N	116
	N-N-E	1
N-N-N	1	
	subtotaal	185.576
overleden na 1 of meer hielprikken	E	274
	E-D-D	1
	E-E	7
	E-E-N	2
	E-N	12
	E-N-E	1
	N	253
N-E	2	
	subtotaal	552
	Totaal	186.128

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

## 5.2 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

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

### Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

Bij TNO zijn 225 kinderen bekend die bij de screening op metabole aandoeningen zijn verwezen, waarvan 7 met een 2 maal dubieuze C0-uitslag. Van 210 van de 225 (93%) 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 202 (96%) kinderen vond melding aan de huisarts binnen 1 week plaats. Bij 8 (4%) kinderen duurde het langer dan 1 week. In 2008 duurde dit interval bij 5% van de kinderen langer dan één week, 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 210 (93%%) van de 225 kinderen. Van deze kinderen zijn 87 (41%) gemeld voor dag 8, 112 (54%) van dag 8 tot dag 15 en 11 (5%) op dag 15 of later.

In 2008 werd 35% gemeld voor dag 8, 64% van dag 8 tot dag 15 en 2% op dag 15 of later. In 2007 werd 43% gemeld voor dag 8, 53% tussen dag 8 en 15 en 4% op dag 15 of later.

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

Van slechts 98 (44%) kinderen is bekend hoe lang het interval tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek heeft geduurd. Bij 90 (92%) kinderen duurde dit interval 1 dag of korter, bij 1 (1%) 2 dagen en bij 7 (7%) kinderen langer dan 2 dagen. In 2008 was dit resp. 89%, 6% en 6%. In 2007 zijn slechts van 9 kinderen gegevens over dit interval bekend. Bij 1 (11%) duurde dit interval meer dan 2 dagen.

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

Van 104 (46%) kinderen is de leeftijd bij diagnostisch onderzoek bekend. Diagnostisch onderzoek heeft bij 93% van de kinderen plaats gevonden voordat het kind 2 weken oud was; 4% op de leeftijd van 14 t/m 20 dagen en 3% op de leeftijd van 3 weken of ouder. In 2008 was dit resp. 93%, 6% en 1%. In 2007 zijn slechts van 13 kinderen gegevens over dit interval bekend. Bij 8% duurde dit interval 3 weken of langer.

### **5.3 Diagnosen**

In 2009 zijn 225 kinderen verwezen. Hiervan zijn 7 kinderen verwezen in verband met een tweemaal dubieuze carnitine-uitslag bij de screening. Een van deze kinderen heeft een carnitine-deficiëntie waarvoor behandeling nodig is (tabel 5.4). Bij 87 is een metabole aandoening vastgesteld waarop gescreend wordt. Van 1 kind is (nog) geen conclusie bekend.

Tabel 5.4 Diagnosen vastgesteld bij de kinderen die in 2009 bij de screening op metabole ziekten zijn verwezen

Wel metabole aandoening waarop gescreend wordt	87
Geen metabole aandoening waarop gescreend wordt	129*
w.v. carnitine-deficiëntie	1
(Nog) geen conclusie	1 <sup>^</sup>
Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	8 <sup>§</sup>
Totaal	225

\* w.v. 6 verwezen op grond van C0-def

<sup>^</sup> betreft 1 kind verwezen bij de screening op HCY

<sup>§</sup> betreft de kinderen verwezen bij de screening op: BIO 1; C0-def 1 (overleden); GAL 2; HCY 2 (beiden overleden); PKU 1 (overleden) en MCAD 1.

Tabel 5.5 toont de diagnosen van de in 2009 bij de screening verwezen kinderen naar regio.

Tabel 5.5 Diagnosen naar regio van de woonplaats van de kinderen verwezen bij de screening op metabole ziekten in 2009

Regio	Metabole Ziekte	Geen metabole ziekte	(nog) Geen conclusie mogelijk	Missing	Totaal
Groningen	1	3	0	0	4
Friesland	0	4	0	0	4
Drenthe	3	2	0	0	5
Overijssel	14	10	0	0	24
Flevoland	4	2	0	0	6
Gelderland	12	13	0	1	26
Utrecht	5	5	0	3	13
Noord-Holland (excl. A'dam)	8	20	0	0	28
Amsterdam	6	7	0	0	13
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	14	20	0	3	37
Rotterdam	3	4	0	0	7
Zeeland	3	2	0	0	5
Noord-Brabant	8	25	1	1	35
Limburg	5	12	0	0	17
Onbekend	1	0	0	0	1
<b>Totaal</b>	<b>87</b>	<b>129</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>225</b>

#### 5.4 Validiteit

Het screeningsprogramma op metabole aandoeningen bestaat uit 14 afzonderlijke screenings. Voor ieder van deze screenings is het van belang de testkarakteristieken sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde na te gaan (zie tabel 5.6). Beschouwt men de screening op de 14 metabole aandoeningen gemakshalve als een screening op één aandoening (“metabole ziekte”) dan is de sensitiviteit 100%, de specificiteit 99,93% en de positief voorspellende waarde 39% (87/225). 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 is vrijwel gelijk aan 2008 (38%). In 2007 was de positief voorspellende waarde lager namelijk 15%. Als gevolg van verscheidene maatregelen vanaf 2007 is de positief voorspellende waarde de laatste jaren hoger dan in 2007 het geval was.

Er is in 2009 één kind met MCAD geboren dat al overleden is op dag 2. De diagnose is post mortem gesteld. Het overlijden is vrijwel zeker causaal gerelateerd aan de aandoening. Bij dit kind was terecht nog geen hielprik afgenomen. De hielprik dient zo spoedig mogelijk na de leeftijd van 72 uur te worden afgenomen, maar niet eerder. Eerder afnemen van de hielprik leidt namelijk tot meer fout-positieve en meer fout-negatieve uitslagen bij de “hielprikscreening”. Geconcludeerd moet worden dat het overlijden van dit kind met MCAD niet voorkomen had kunnen worden. Verder is er nog een patiënt met MCAD buiten de screening om gevonden in verband met een broer/zus met MCAD. Dit kind is wel gescreend en bleek ook bij screening een afwijkende MCAD uitslag te hebben.

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

Tabel 5.6 geeft de validiteit weer van de verschillende metabole aandoeningen waarop gescreend wordt. Gezien de veelal kleine aantallen dienen met name de sensitiviteit en positief voorspellende waarde voorzichtig geïnterpreteerd te worden. Opvallend is het relatief hoge aantal patiënten (33) dat gevonden is bij de screening op biotinidase deficiëntie (BIO) ten opzichte van het verwachte aantal (2). Hierbij dient aangetekend te worden dat de diagnose BIO lastig te stellen is en dat de huidige opgaven van het aantal terecht-positieve uitslagen nog onbetrouwbaar is. Pas wanneer van alle patiënten DNA-analyse heeft plaatsgevonden kan een definitieve uitspraak gedaan worden.

Verder valt op dat in 2009, evenals in enkele voorgaande jaren, het aantal opgespoorde patiënten met PKU aanzienlijk hoger is dan in de beginjaren van de screening. Ook de positief voorspellende waarde is de laatste jaren hoger dan voorheen het geval was. Mogelijk is deze toename slechts een registratiefenomeen. Zo wordt de laatste jaren niet meer het onderscheid gemaakt tussen de diagnose PKU en HPA (een milde vorm van PKU, waarbij behandeling met het fenylalanine-beperkte dieet niet altijd nodig is). Voorheen werd de diagnose HPA wel vaak gesteld. Het is mogelijk dat patiënten met HPA nu geregistreerd worden met de diagnose PKU.

Voor de meeste aandoeningen geldt dat de testkarakteristieken er gunstig uitzien. Uitzondering is de screeningen op galactosemie (GAL). Bij de screening op GAL is in 2009 bij geen van de 53 naar een kinderarts verwezen kinderen de diagnose GAL gesteld. In 2008 was de positief voorspellende waarde 15%. Aangezien er niets aan deze screening veranderd is betreft het misschien een toevalsbevinding.

Tabel 5.6 Terecht-positieven (TP), fout-positieven (FP), fout-negatieven (FN), terecht-negatieven (TN), sensitiviteit (sens), specificiteit (spec) en positief voorspellende waarde (PVW) van de screeningstest die voor de verschillende metabole aandoeningen wordt gebruikt in 2009

Aandoening	verwachte aantal patiënten vlgs de Gez h raad (2005)	verwachte aantal patiënten vlgs de DDRMD §	TP N	FP N	FN N	TN N	sens %	spec %	PVW %
	3-MHM#	?	2 per jaar	5	5 <sup>^</sup>	0	186.118	100	99,997
BIO	2 per jaar	1-2 per jaar	33	26	0	186.069	100	99,986	56
GAL	6 per jaar	4-8 per jaar	0	53	0	186.075	- **	99,972	0
GA-I	1 per jaar	1 per 2 jaar	1	11 <sup>^</sup>	0	186.116	100	99,994	8
HCY	1-2 per jaar	1-2 per jaar	2	7	0	186.119	100	99,996	22
IVA	3 per jaar	1 per 3 jaar	3	2 <sup>^</sup>	0	186.123	100	99,999	60
MSUD	1 per jaar	1-2 per jaar	0	4	0	186.124	- **	99,998	0
MCAD	15-17 per jaar	7-9 per jaar	19	8 <sup>^</sup>	0	186.101	100	99,996	70
PKU	11 per jaar	10-14 per jaar	21	1	0	186.106	100	99,999	95
TFP/ LCHAD	?	1 per 2 jaar	1	0 <sup>^</sup>	0	186.127	100	100,00	100
TYR-I	2 per jaar	1 per 2 jaar	2	4	0	186.122	100	99,998	33
VLCAD	?	1 per 2 jaar	0	2 <sup>^</sup>	0	186.126	- **	99,999	0
Totaal			87	123 <sup>^</sup>	0	185.918	100	99,934	41

<sup>^</sup> exclusief 7 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 multipole CoA carboxylase deficiëntie. Deze drie aandoeningen hebben dezelfde merker

\*\* onbepaald (delen door 0)

§ Dutch Diagnosis Registry Metabolic Diseases



## 6 Screening op sikkelcelziekte

Dit hoofdstuk geeft een voorlopig overzicht van de screening op sikkelcelziekte (SCZ) bij kinderen geboren in 2009. De neonatale hielprikscreening is een doorlopend proces. Hier beschrijven we de stand van zaken op het moment van schrijven van het rapport (oktober 2010). In paragraaf 6.1 van dit hoofdstuk beschrijven we de analysemethode en de screeningsuitslagen. In paragraaf 6.2 t/m 6.5 gaan we in op het aantal en de kenmerken van de kinderen waarbij sprake is van vermoedelijk dragerschap en de kinderen die verwezen zijn naar de kinderarts-hematoloog. Paragraaf 6.6 beschrijft de validiteit van de screeningsprocedure. Op de website van het RIVM (<http://www.rivm.nl/hielprik/aandoeningen>) worden de in dit hoofdstuk genoemde aandoeningen nader beschreven.

### 6.1 Uitslagen

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

#### Analysemethode en patronen

De bloedspots worden in de screeningslaboratoria geanalyseerd met behulp van de HPLC (High Performance Liquid Chromatography) techniek. Deze techniek is zo nauwkeurig, dat niet alleen de kinderen met verdenking op sikkelcelziekte opgespoord kunnen worden, maar ook de kinderen waarbij vermoeden bestaat op dragerschap van HbS, andere SCZ gerelateerde mutanten (HbC, E, D, O, e.a.) of op andere hemoglobinoopathiën zoals  $\alpha$  of  $\beta$  thalassemie en eventueel ook op beta thalassemie dragerschap (Mantikou 2009).

Met ingang van 09-04-2009 is de afkapping voor een laag %HbA gewijzigd van 1% naar 2,5% voor kinderen met een zwangerschapsduur groter dan 32 weken.

Bij de screening worden de gevonden patronen weergegeven als een serie letters. (tabel 6.1). Een normaal patroon voor een pasgeborene is 'FA'. 'F' staat voor hemoglobine F (foetaal) en A voor hemoglobine A (adult). De letters in de patronen kunnen in wisselende volgorde verschijnen; deze volgorde wordt bepaald door de hoogte van de hemoglobine-pieken. Bij FSE bijvoorbeeld is de S-piek groter dan de E-piek; bij FES geldt het omgekeerde. Dit geldt ook t.a.v. het patroon FAS respectievelijk FSA; beide patronen passen bij dragerschap voor SCZ in de heterozygote HbA/S vorm. Er zijn echter twee uitzonderingen: het patroon FSa en het patroon AF. Het patroon FSa (kleine letter 'a') wordt verkregen als de ratio van A/S < 0.5 is; de A-piek is dan veel kleiner dan de S-piek; dit patroon kan passen bij een  $\beta$  +-thal/HbS, een vorm van SCZ. Het patroon AF betekent dat de A-piek groter is dan de F-piek. Het patroon AF wordt o.a. gevonden bij kinderen bij wie de hielprik veel later dan in de eerste levensweek wordt uitgevoerd, bijvoorbeeld bij adoptiekinderen. Een tweede oorzaak kan zijn een bloedtransfusie voor de afname van de hielprik. Een derde oorzaak kan een gamma thalassemie zijn. Als de hielprik binnen 3 maanden na bloedtransfusie heeft plaatsgevonden wordt het setje als 'niet classificeerbaar' voor SCZ aangemerkt. Indien er een verminderde productie is van de  $\alpha$ -ketens kunnen 4 gamma-ketens een tetrameer vormen (HbBart's). Dit is in het HPLC patroon te herkennen als een FAST piek. Er is besloten om alle kinderen met een FAST piek > 20% te rapporteren en door te verwijzen naar de kinderhematoloog voor verdere analyse aangezien dat zeer waarschijnlijk kinderen zijn met een klinische relevante bloedarmoede direct na de geboorte. Hiermee worden ook dragers van --/ $\alpha\alpha$  deletie-defecten opgespoord bij

ouders die eventueel “at risk” zijn een kind te krijgen met hydrops foetalis en HbH-ziekte.

Dragers van HbC, HbD, HbE, HbS, etc. worden in de laboratoria wel gezien, maar (nog) niet doorgegeven aan de RCP-vestigingen.

Tabel 6.1 Interpretatie van patronen en actie bij screening op SCZ

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

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

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



### Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 6.2 geeft een overzicht van de uitslagen van de screening. In 2009 zijn 98 (0,53%) kinderen verwezen in verband met een afwijkende uitslag (geen drager). Dit is hoger dan in 2008 en 2007 het geval was (respectievelijk 0,46% en 0,35%). Het hogere aantal verwijzingen sinds 2007 is veroorzaakt door een toename van het aantal verwijzingen met het HPLC-patroon FAB. Dit patroon past bij kinderen die alfa-thalassemie hebben (tabel 6.1). 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 2009 is bij 5,17% van de kinderen sprake van 'onvoldoende vulling'.

Tabel 6.2 Uitslagen en verwijzingen bij de screening op SCZ bij 1<sup>e</sup> hielprik in 2009

Uitslagen eerste hielprik:	2007 ‰*	2008 ‰*	2009 ‰*	2009 N
Afwijkend (geen drager)	0,35	0,46	0,53	98
Negatief	986,97	985,90	982,95	182.955
Onvoldoende vulling <sup>^</sup>	4,68	4,52	5,17	962
Te vroeg geprikt <sup>**</sup>	0,07	0,13	0,22	41
"Missing" <sup>#</sup>	5,72	4,88	4,96	923
Onbekend <sup>&amp;</sup>	2,21	4,11	1,76	328
Niet uitgevoerd			0,10	18
Gescreend (N)	182.302	185.738		186.128

\* van het totale aantal gescreende kinderen

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

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

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

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

## 6.2 Rapportage HbS dragerschap

Er zijn 814 (4,37%) kinderen gerapporteerd aan de huisarts, in verband met een vermoedelijk dragerschap van HbS, de meest frequente veroorzaker van SCZ (tabel 6.3). In 2008 en 2007 ging het om respectievelijk 4,57% en 4,42% van de kinderen. De vermoedelijke dragers van SCZ vanwege HbS bevinden zich vooral in Amsterdam (prevalentie 1,8%), Rotterdam (prevalentie 1,4%) en Flevoland (prevalentie 1,1%). De laagste prevalenties worden gevonden in Drenthe (0,1%), Overijssel (0,1%) en Zeeland (0,1%) (tabel 6.3).

Tabel 6.3 Prevalentie van vermoedelijk dragerschap van HbS naar regio bij kinderen geboren in 2009

Regio	Gescreend N	Vermoedelijk dragerschap SCZ			
		Geen drager		Drager	
		n	%	n	%
Groningen	5.931	5.917	99,8%	14	0,2%
Friesland	7.169	7.155	99,8%	14	0,2%
Drenthe	5.083	5.076	99,9%	7	0,1%
Overijssel	13.270	13.251	99,9%	19	0,1%
Flevoland	5.324	5.263	98,9%	61	1,1%
Gelderland	21.426	21.388	99,8%	38	0,2%
Utrecht	15.761	15.717	99,7%	44	0,3%
Noord-Holland	20.544	20.488	99,7%	56	0,3%
Amsterdam	10.907	10.714	98,2%	193	1,8%
Zuid-Holland	34.174	34.004	99,5%	170	0,5%
Rotterdam	7.294	7.192	98,6%	102	1,4%
Zeeland	3.706	3.703	99,9%	3	0,1%
Noord-Brabant	25.728	25.653	99,7%	75	0,3%
Limburg	9.811	9.793	99,8%	18	0,2%
Nederland	186.128	185.314	99,6%	814	0,4%

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

### 6.3 Verwijzingen van vermoedelijk aangedane kinderen

In 2009 hadden 100 kinderen een afwijkende uitslag. Zij zijn verwezen naar een kinderarts. Volgens de richtlijnen moeten de kinderen verwezen worden naar een kinderarts-hematoloog. Dit is gebeurd bij 93 (93%) van de 100 kinderen. Dit is vrijwel gelijk aan 2008 (91%), maar gunstiger dan in 2007. Toen werd slechts 85% van de kinderen verwezen naar een kinderarts-hematoloog.

### 6.4 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de hielprik en melding aan de huisarts dat een kind verwezen dient te worden;
- de geboorte en de melding aan de huisarts dat het kind verwezen dient te worden;
- de melding aan de huisarts en het eerste consult bij de kinderarts-hematoloog;
- de geboorte en het eerste consult bij de kinderarts-hematoloog.

De tijdigheid van het proces is bij de screening op SCZ van ondergeschikt belang aangezien de eerste verschijnselen van SCZ zich pas vanaf de leeftijd van 6 maanden manifesteren. Bij het berekenen van de tijdsduren zijn we uitgegaan van de kinderen met een afwijkende uitslag, d.w.z. de vermoedelijk aangedane kinderen.

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

De verstreken tijd tussen de hielprik en het moment waarop de RCP-vestiging de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden is van 93 (93%) kinderen bekend. De tijdsduur van dit traject is bij 61 (66%) kinderen korter dan of gelijk aan 7 dagen. In 32 (34%) van de gevallen duurde het langer dan 7 dagen. Gemiddeld 8,0 dagen.

### Leeftijd bij melding aan de huisarts

De leeftijd bij melding aan de huisarts is bekend van 93 (93%) van de 100 kinderen. Van deze kinderen zijn er 10 (11%) gemeld vòòr dag 8, 62 (67%) van dag 8 tot dag 15 en 21 (22%) op dag 15 of later.

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

Dit interval is bekend van 74 (74%) 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 2009 was dit interval bij 31 (42%) kinderen ook daadwerkelijk 4 weken of minder. Bij 43 (58%) 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.

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

Aangezien er zich in de eerste weken na de geboorte nog geen klinische verschijnselen van SCZ voordoen is afgesproken dat het eerste consult rond de 4<sup>e</sup> week na de geboorte plaats zal vinden. Bij 80% van de kinderen vond het eerste consult na de 4<sup>e</sup> levensweek plaats (tabel 6.4a). Tabel 6.4a laat zien dat een deel van de kinderen pas zeer laat bij de kinderarts-hematoloog terecht komt. Het gaat in de meeste gevallen om kinderen van ouders die herhaalde malen niet op de poliklinische afspraak komen. Tabel 6.4b geeft de leeftijd bij eerste consult van de overige kinderen die naar een kinderarts verwezen zijn.

Tabel 6.4a Leeftijd bij eerste consult bij de kinderarts-hematoloog bij kinderen met sikkelcelziekte geboren in 2009

Interval (weken)	N*	%	Cum %
≤ 4	6	20,0	20,0
5 t/m 8	10	33,3	53,3
9 t/m 12	10	33,3	86,7
13 t/m 16	2	6,7	93,3
17 t/m 20	1	3,3	96,7
21 t/m 24	0	0	96,7
>24	1	3,3	100

Tabel 6.4b Leeftijd bij eerste consult bij de kinderarts-hematoloog bij kinderen zonder sikkelcelziekte geboren in 2009

Interval (weken)	N*	%	Cum %
≤ 4	12	24,0	24,0
5 t/m 8	17	34,0	58,0
9 t/m 12	8	16,0	74,0
13 t/m 16	5	10,0	84,0
17 t/m 20	1	2,0	86,0
21 t/m 24	3	6,0	92,0
>24	4	8,0	100,0

## 6.5 Diagnosen

Bij 30 van de 186.128 gescreenden werd de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ gesteld. De prevalentie van SCZ was in 2009 1 : 6.204. In 2008 was de prevalentie 1 : 6.191 en in 2007 1 : 4.400. Tabel 6.6. geeft de overige waarschijnlijkheidsdiagnosen.

Tabel 6.5 geeft het aantal patiënten met de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ naar regio voor kinderen geboren in 2009. Het aandeel kinderen met de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ is het hoogst in Amsterdam (0,07%) en Rotterdam (0,07%).

Tabel 6.5 Kinderen geboren in 2009 met de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ naar regio

Regio	Gescreend	Waarschijnlijkheidsdiagnose			
		Geen SCZ		SCZ	
	N	N	%	N	%
Groningen	5.931	5.929	99,97	2	0,03
Friesland	7.169	7.169	100	0	0,00
Drenthe	5.083	5.083	100	0	0,00
Overijssel	13.270	13.268	99,98	2	0,02
Flevoland	5.324	5.323	99,98	1	0,02
Gelderland	21.426	21.425	100	1	0,00
Utrecht	15.761	15.760	99,99	1	0,01
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	20.544	20.543	100	1	0,00
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	34.174	34.169	99,99	5	0,01
Zeeland	3.706	3.706	100	0	0,00
Noord-Brabant	25.728	25.725	99,99	3	0,01
Limburg	9.811	9.810	99,99	1	0,01
Nederland	186.128	186.096	99,98	30	0,02

### Thalassemie

Bij de screening op SCZ zijn in 2009 61 kinderen (60 met FAB en 1 met FASB) verwezen met een HPLC-patroon passend bij  $\alpha$ -thalassemie (tabel 6.6). Hiervan heeft slechts 1 kind de klinisch relevante vorm met 3 deleties (HbH-ziekte). Met ingang van 1-1-2010 is de screening enigszins aangepast waardoor naar verwachting minder kinderen met een onschuldige vorm van  $\alpha$ -thalassemie verwezen zullen worden. Bij 4 kinderen is de waarschijnlijkheidsdiagnose  $\beta$ -thalassemie gesteld (tabel 6.6).

### (Nog) geen conclusie mogelijk

Bij 8 kinderen was op het moment van schrijven van dit rapport nog geen waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld of bekend. Het merendeel hiervan betreft 6 kinderen met het HPLCA patroon FAB.

## 6.6 Validiteit

Momenteel is het doel van de screening het opsporen van alle patiënten met SCZ. In de PNHS is afgesproken dat onder een positieve testuitslag worden verstaan: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is met een HPLC-patroon passend

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

Tabel 6.6 geeft een overzicht van het HPLC-patroon waarop de verwijzing is gebaseerd naar waarschijnlijkheidsdiagnose. Van de 31 kinderen met een HPLC-patroon passend bij SCZ hadden 29 tevens de waarschijnlijkheidsdiagnose SCZ. Bij één kind is de waarschijnlijkheidsdiagnose onbekend, en bij 1 kind is geen SCZ maar dragerschap (HbSA) vastgesteld. Van de patiënten waarbij SCZ is gediagnosticeerd had 1 kind een niet passend HPLC-patroon en wel FE. Mogelijk is er bij dit kind sprake van een (codeer)fout van het laboratorium, het RCP of van de kinderarts.

Indien we het kind met het HPLC-patroon FS waarbij de diagnose niet bekend is en het kind met de mogelijke codeerfout buiten beschouwing laten dan is de sensitiviteit 100%. De specificiteit is bijna 100% (99,999%) en de positief voorspellende waarde is 97% (29/30).

Er zijn in 2009 60 kinderen verwezen op grond van het HPLC-patroon FAB en 1 kind met het patroon FASB. Voor zover bekend heeft slechts één van deze kinderen de klinisch relevante vorm van alfa-thalassemie met drie deleties (HbH -ziekte). Met ingang van 1-1-2010 is de screening enigszins aangepast waardoor er naar verwachting minder onschuldige vormen van alfa-thalassemie worden verwezen.

Tabel 6.6 HPLC-patroon van verwezen kinderen naar waarschijnlijkheidsdiagnose in 2009

HPLC-patroon	Patroon passend bij:	Waarschijnlijkheidsdiagnose					Totaal	
		SCZ	$\beta$ -thal.	$\alpha$ -thal.	Overig HbP	Geen HbP		Onbekend
FS	SCZ	13 <sup>1</sup>	0	0	0	0	1	14
FSC	SCZ	12	0	0	0	0	0	12
FSD	SCZ	1	0	0	0	0	0	1
FSE	SCZ	3 <sup>2</sup>	0	0	0	0	0	3
FSO	SCZ	0	0	0	0	0	0	0
FSL	SCZ	0	0	0	0	0	0	0
FSa	SCZ	0	0	0	1 <sup>3</sup>	0	0	1
FEa	$\beta$ -thalassemie major of $\beta$ -thalassemie minor	0	0	0	1 <sup>4</sup>	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	1	1
F	$\beta$ -thalassemie major of $\beta$ -thalassemie intermedia	0	4	0	0	0	0	4
FE	HbE/ E of HbE / $\beta$ -thalassemie	1 <sup>5</sup>	0	0	2 <sup>6</sup>	0	0	3
FL	$\beta$ -thalassemie major	0	0	0	0	0	0	0
FAB	$\alpha$ -thalassemie	0	0	50 <sup>7</sup>	4 <sup>8</sup>	0	6	60
FX	Hemoglobinopathie nog nader te specificeren	0	0	0	0	0	0	0
Totaal		30	4	50	8	0	8	100

<sup>1</sup> 3 kinderen met HPLC-patroon FS hadden tevens  $\alpha$ -thalassemie (alle 3 met aa/a-)

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

<sup>3</sup> HbS drager

<sup>4</sup> HbAE

<sup>5</sup> HPLC-patroon past niet bij diagnose: betreft mogelijk een (codeer)fout van het laboratorium, het RCP of van de kinderarts

<sup>6</sup> 1 kind met HBEE en 1 kind met heterozygote  $\beta$ -thalassemie/HbE

<sup>7</sup> één van deze 50 kinderen heeft de klinisch relevante vorm met drie deleties

<sup>8</sup> 1 kind met HbAE en  $\alpha$ -thalassemie (2 deleties), 2 drager Hb Gouda en 1 kind met heterozygote  $\beta$ -thalassemie

## 7 Literatuur

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

HOEDT AE TEN, KEMPEN AA VAN, BOELEN A, DURAN M, KEMPER-PROPER EA, OEY-SPAUWEN MJ, WIJBURG FA, BOSCH AM. High incidence of hypermethioninaemia in a single neonatal intensive care unit detected by a newly introduced neonatal screening programme. *J Inher Metab Dis* 2007; 30:978.

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

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

RIVM. Draaiboek neonatale hielprikscreening, 2007, 6e uitgave.

STIKKELBROECK MML, KAMP HJ VAN DER, BAARLE W VAN, LANTING CI, ELVERS LH, VERKERK PH, VERHEUL FEAM, NOORDAM C, HOOGH PAAM DE, LOEBER JG, OTTEN BJ. Neonatale screening op het adrenogenitaal syndroom. Pilotonderzoek en landelijke invoering 1998-2001. Bilthoven: RIVM, 2002. Publ. nr. 199003063/2002.

STIKKELBROEK MML, OTTEN BJ. Het adrenogenitaal syndroom: klinische aspecten en neonatale screening. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:246-9.

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

## A Derde meetpunt CH 2004

In deze bijlage wordt verslag uitgebracht over het derde meetpunt bij de screening op CH. Het betreft kinderen die verwezen naar de kinderarts i.v.m. verdenking op CH en die geboren zijn in 2004. Omdat de precieze diagnose van enkele kinderen nog niet vaststaat bij de jaarlijkse rapportages is besloten om in het jaar dat de kinderen vier jaar zijn geweest een derde meetpunt in te stellen. De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten. Bij het derde meetpunt wordt, bij de behandelend kinderarts, nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CH of waarbij nog geen conclusie mogelijk was. Kinderartsen die gemeld hebben dat er geen conclusie mogelijk is, omdat de betreffende patiënt overleden is, worden niet opnieuw benaderd. Indien de subclassificatie al bekend is bij het eerste of tweede meetpunt wordt ook geen verdere navraag gedaan. De diagnoses zijn van belang omdat zij de 'gouden standaard' vormen waaraan de screeningsprocedure getoetst wordt.

Voor een uitvoerig verslag verwijzen we naar een eerdere rapportage over dit geboortecohort. In deze bijlage beperken we ons tot de subclassificatie van de patiënten met CH.

### Subclassificatie (tabel 1)

Van de 362 kinderen die naar een kinderarts zijn verwezen hebben bij het derde meetpunt 70 kinderen permanente CH.

De voornaamste wijzigingen ten opzichte van het eerste en tweede meetpunt zijn: Van de 66 kinderen die destijds geclassificeerd waren als permanente CH, bleken 2 toch geen CH te hebben. Van de kinderen waarbij destijds nog geen conclusie mogelijk of bekend was, bleken 6 wel CH te hebben. Zover bekend is er geen patiënt gemist die geboren is in 2004. De sensitiviteit, specificiteit en PVW over 2004 uitgaande van de gegevens van het derde meetpunt zijn resp. 100%, 99,86% en 22%.

Tabel 1 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CH geboren in 2004

Subclassificatie	N
CH-T	62
Aanlegstoornis	
Agenesie	26
Ectopie	10
Dysgenesie	4
Dyshormonogenese	
Organificatie-defect	8
Tg-synthese-defect	0
Dejodase-defect	0
Trapping –defect	0
Anders	2
Subclassificatie onbekend	12
CH-C	5
Indeling in CH-T of CH-C niet bekend of mogelijk	3
<b>TOTAAL</b>	<b>70</b>