

TNO-Rapport
97.040

RAPPORTAGE VAN DE SCREENING OP FENYLKETONURIE BIJ KINDEREN GEBOREN IN 1996

Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU

TNO Preventie en Gezondheid

Datum
november 1997

Auteurs
M.A.E. van Zaal
P.H. Verkerk

Gaubiusgebouw, Zernikedreef 9
Gortergebouw, Wassenaarseweg 56
Postbus 2215
2301 CE LEIDEN

Telefoon 071 518 18 18
Fax 071 518 19 20

Het kwaliteitssysteem van TNO Preventie
en Gezondheid voldoet aan ISO 9001

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

Indien dit rapport in opdracht werd
uitgebracht, wordt voor de rechten en
verplichtingen van opdrachtgever en
opdrachtnemer verwezen naar de
Algemene Voorwaarden voor onder-
zoeksovereenkomsten aan TNO, danwel de
betreffende terzake tussen de
partijen gesloten overeenkomst.
Het ter inzage geven van het
TNO-rapport aan direct belang-
hebbenden is toegestaan.

© 1997 TNO

De missie van TNO Preventie en Gezondheid is het bevorderen
van het aantal gezonde levensjaren van de mens.
Het onderzoek richt zich op verbetering van gezondheid en
gezondheidszorg in alle levensfasen: jeugd arbeidende mens
en ouderen.



Nederlandse Organisatie voor toegepast-
natuurwetenschappelijk onderzoek TNO

ISBN nr. 90-6743-511-2

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van f. 21,-- (incl BTW) op postbankrekening nr. 99.889 ten name van TNO-PG Leiden ondevermelding van bestelnummer 97.040.

INHOUD	pagina
SAMENVATTING	i
BETEKENIS VAN AFKORTINGEN EN TERMEN	iii
INLEIDING	1
1. DEELNAME AAN DE SCREENING	2
2. BELOOP VAN DE SCREENING	5
2.1 De uitvoering van de screening	5
2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen	6
2.3 Onvoldoende vullingen	9
3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN	12
3.1 Geregistreerde meldingen	12
3.2 Tijdsduren	12
3.3 Diagnoses	15
4. DE METHODE VAN SCREENING	19
LITERATUUR	21
BIJLAGE	22

SAMENVATTING

De deelname aan de PKU-screening blijft hoog. In 1996 was deze 99,86%. Tussen de entadministraties varieerde het percentage deelname van 99,68% (Zeeland) tot 99,96% (Drente).

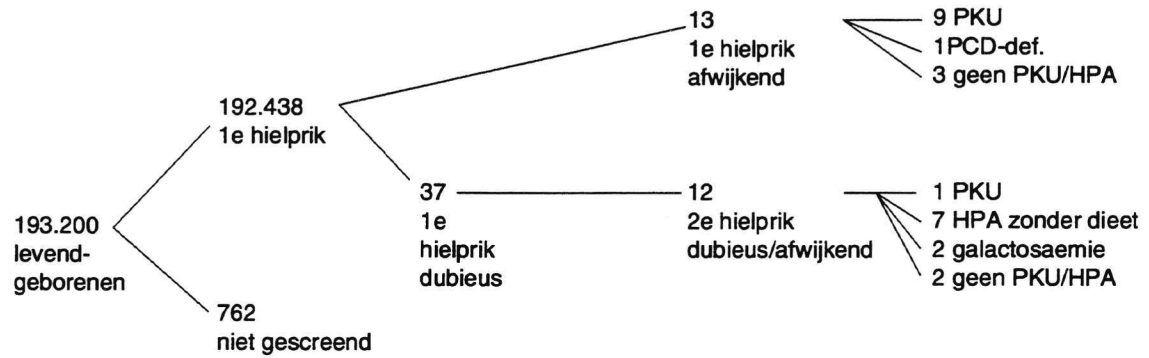
Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bedroeg 0,29%, hetgeen lager is dan in 1995 en vergelijkbaar met de jaren 1991-1994.

Vanaf 1995 wordt de fenylalanineconcentratie niet meer bepaald met de Guthrie-test (een microbiologische en semikwantitatieve test), maar met een kwantitatieve analysemethode. Deze methode is gebaseerd op de enzymatische omzetting van het fenylalanine door het enzym fenylalaninedehydrogenase en het co-enzym NAD. Hierbij wordt NADH gevormd, dat vervolgens met behulp van een kleurreactie (colorimetrisch) bepaald wordt. Zover thans nagegaan kan worden, voldoet deze methode goed. In 1995 leek door de introductie van deze methode het aantal dubieuze uitslagen licht toe te nemen, maar in 1996 is het aantal dubieuze uitslagen afgenomen tot 37 (0,019%).

Eind 1993 is de aanbevolen leeftijd voor het uitvoeren van de hielprik met één dag vervroegd. Thans wordt aanbevolen de hielprik uit te voeren op de leeftijd van 5 tot en met 7 dagen, waarbij de geboortedag als dag 0 geldt. Dankzij de inspanningen van de medewerkers van de entadministraties en de jeugdgezondheidszorg heeft deze wijziging ook in de praktijk geleid tot een vervroeging van de leeftijd bij de hielprik met één dag. De gemiddelde leeftijd bij de hielprik is afgenomen van 8,1 dagen in 1993 tot 6,3 dagen in 1995. In 1996 was de leeftijd bij de eerste hielprik 6,5 dagen.

Het totale aantal naar een kinderarts verwezen kinderen is 25. Hiervan hadden 10 patiënten PKU en 1 had een PCD-deficiëntie. Er was 1 patiënt met PKU bij wie de behandeling pas startte op de leeftijd van 53 dagen.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 1996 weer:



Betekenis van afkortingen en termen

PKU	Fenylketonurie
'dubieuze' uitslag entadministratie	Uitslag waarbij een tweede hielprik geïndiceerd is Instantie betrokken bij de organisatie en uitvoering van de screening op PKU en CHT in het kader van de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten (verder zijn zij bijvoorbeeld betrokken bij het Rijksvaccinatieprogramma en de screening en vaccinatie op hepatitis B)
fout-negatief	Een kind dat wel behandeling met een fenylalaninebeperkt dieet of met BH4 nodig heeft, maar dat op grond van de screeningsuitslagen niet voor verwijzing in aanmerking komt
fout-positief	Een kind dat geen behandeling met een fenylalaninebeperkt dieet of met BH4 nodig heeft, maar dat op grond van de screeningsuitslagen wel voor verwijzing in aanmerking komt
herhaalde 1e hielprik	Indien bij de eerste hielprik sprake is van onvoldoende of onbetrouwbare vulling dient de hielprik herhaald te worden. Om misverstanden met een tweede hielprik te voorkomen wordt in dergelijke gevallen gesproken van een herhaalde eerste hielprik.
LBC-PKU	Landelijke Begeleidingscommissie PKU. Commissie ingesteld door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde met als taak het nauwkeurig toezien op en het adviseren over de uitvoering van de landelijke screening op PKU en het opstellen van richtlijnen voor diagnostiek en behandeling, waarvan zij de resultaten eveneens kritisch dienen te volgen.
medisch adviseur	De medisch adviseur (voorheen Provinciale Arts Jeugdgezondheidszorg) is de verantwoordelijk geneeskundige verbonden aan de entadministratie.
'negatieve' uitslag onvoldoende vulling	'Normale' uitslag Van onvoldoende vulling is sprake indien op het filtreerpapier van een hielpriksetje te weinig bloed is verzameld om een betrouwbare laboratoriumbepaling mogelijk te maken.
'afwijkende' uitslag tweede hielprik	Uitslag waarbij directe verwijzing naar de kinderarts geïndiceerd is Indien bij de eerste hielprik sprake is van een 'dubieuze' uitslag dient een tweede hielprik verricht te worden.
vervolgonderzoek	Vervolgonderzoek kan bestaan uit een tweede hielprik of uit een verwijzing naar een kinderarts

INLEIDING

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op fenylketonurie (PKU) bij alle in 1996 in Nederland geboren kinderen. De wijze van verslaglegging is grotendeels gelijk aan die van vorige jaren.

De screening wordt sinds 1974 toegepast en voldoet aan de verwachting. Jaarlijks worden ongeveer 7 tot 15 kinderen met de aandoening opgespoord die in een vroeg stadium op een fenylalanine-beperkt dieet worden ingesteld.

Sinds 1995 wordt de fenylalanineconcentratie bepaald met een kwantitatieve analysemethode, waarbij het fenylalanine door het enzym fenylalaninedehydrogenase en het co-enzym NAD wordt omgezet in NADH, dat vervolgens met behulp van een kleurreactie (colorimetrisch) bepaald wordt.

Dank wordt gebracht aan allen die meewerkten aan deze neonatale screening, speciaal aan de uitvoerders van de hielprik, de provinciale en grootstedelijke entadministraties, de artsen werkzaam in de jeugdgezondheidszorg, de screeningslaboratoria, de huisartsen en de kinderartsen van de universitaire pediatrie centra voor stofwisselingsziekten. Slechts door de medewerking van velen, verenigd in een goede landelijke organisatie, zijn de screening op PKU en de rapportage ervan mogelijk.

1. DEELNAME AAN DE SCREENING

De gegevens van dit hoofdstuk zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de provinciale en grootstedelijke entadministraties. Bij 192.438 (99,61%) van de 193.200 levendgeborenen werd in 1996 de hielprik afgenomen. Wanneer kinderen, die vóór de screeningsleeftijd overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten, werd 99,86% onderzocht. De redenen van niet-deelname worden hieronder weergegeven in vergelijking met enkele voorgaande jaren (tabel 1). Bij enkele kinderen wordt opgegeven dat geen hielprik verricht is, omdat de ouders vertrokken zijn. Een kind wordt in deze categorie ondergebracht wanneer de ouders niet blijken te wonen op het aangegeven adres of wanneer de ouders verhuisd zijn naar het buitenland. Het is daarom aannemelijk dat enkele van deze kinderen elders in Nederland of in het buitenland toch gescreend zijn. Vanaf het vierde kwartaal in 1994 tot en met 1996 werden door de entadministratie Limburg relatief veel kinderen geregistreerd onder het kopje 'vertrokken'. Bij navraag in 1997 bleek het kinderen te betreffen waarvan de moeder in België of Duitsland woonde, maar waarbij de bevalling in Limburg plaatsvond. Omdat deze moeders niet tot de doelpopulatie behoren is afgesproken dat deze kinderen in vervolg buiten beschouwing worden gelaten. Tevens zijn in tabel 1 de gegevens over 1994-1996 op dit punt gecorrigeerd.

Tabel 1 Redenen van niet-deelname aan de PKU-screening in 1990 tot en met 1996

Redenen	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	
	%	%	%	%	%	%	n	%
Weigering en bezwaar	0,11	0,10	0,08	0,10	0,07	0,06	113	0,06
Overleden	0,19	0,16	0,15	0,08	0,06	0,15	494	0,26
Vertrokken	0,04	0,05	0,05	0,03	0,05	0,04	37	0,02
Onbekend	0,07	0,08	0,07	0,08	0,09	0,07	118	0,06
Totaal	0,41	0,39	0,45	0,28	0,28	0,33	762	0,39
Totaal aantal pasgeborenen	196.908	198.206	196.423	194.815	195.630	191.250	193.200	

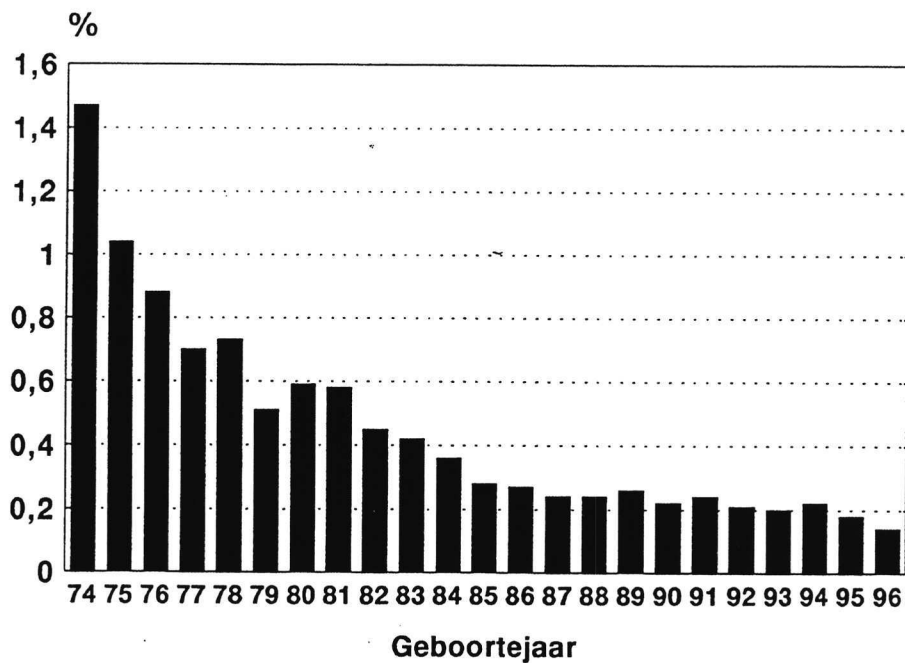
In de jaren 1990-1992 was de niet-deelname door overlijden 0,15-0,19%. In de jaren 1993-1994 daalde de niet-deelname door overlijden. Vanaf 1994 nam deze weer toe tot 0,26% in 1996. In de gegevens van het CBS wordt voor de jaren 1990-1995 een steeds dalende eerste-week-sterfte gevonden (van 0,39% in

1990 naar 0,31% in 1995). De verklaring voor deze discrepantie is een registratie-artefact. Gedurende enkele jaren werd niet meer door alle entadministraties het aantal kinderen geregistreerd dat overleden is in de periode tussen de geboorte en de afname van de hielprik. De stijging in het percentage overleden kinderen in 1996 komt doordat toen alle entadministraties weer wel de overleden kinderen gingen registreren.

Figuur 1 geeft het percentage niet-deelname in 1996 vergeleken met dat van de voorgaande jaren. De percentages in deze figuur zijn berekend ten opzichte van het aantal nog in leven zijnde pasgeborenen bij de hielprik. In 1995 was het percentage niet-gescreenden 0,18% en in 1996 0,14%.

Conclusie: het percentage niet-gescreenden in 1996 is laag en komt overeen met voorgaande jaren.

Figuur 1 Niet-deelname aan de PKU-screening in 1974 tot en met 1996 (percentages berekend ten opzichte van het aantal nog in leven zijnde kinderen bij de hielprik)



Tabel 2 toont de deelname per provinciale en grootstedelijke entadministratie. Het percentage niet-gescreenden varieerde van 0,04% (Drenthe) tot 0,32% (Zeeland).

Tabel 2 Deelname en redenen van niet-deelname aan de PKU-screening naar entadministratie in 1996

Entad- ministratie	Geborenen	gescreend	niet- gescreend [^]	Redenen van niet deelname			
				weigering/ bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend
Groningen	6188	6182	4 (0,06%)	4	2	0	0
Friesland	7516	7472	9 (0,12%)	9	35	0	0
Drenthe	5407	5395	2 (0,04%)	2	10	0	0
Overijssel	13365	13311	17 (0,13%)	13	37	2	2
Flevoland	4203	4180	6 (0,14%)	4	17	1	1
Gelderland	23258	23097	68 (0,29%)	16	93	0	52
Utrecht	14170	14107	20 (0,14%)	11	43	5	4
Noord-Holland (excl.A dam)	21462	21362	32 (0,15%)	15	68	3	14
Amsterdam	9417	9385	29 (0,31%)	7	3	15	7
Zuid-Holland (excl.R dam)	33952	33893	27 (0,08%)	9	32	0	18
Rotterdam	6999	6972	12 (0,17%)	1	15	8	3
Zeeland	4416	4402	14 (0,32%)	8	0	2	4
Noord-Brabant	30719	30580	18 (0,06%)	14	121	1	3
Limburg	12128	12100	10 (0,08%)	0	18	0	10
Nederland	193200	192438	348 (0,14%)	113	494	37	118

[^] exclusief overleden kinderen

2. BELOOP VAN DE SCREENING

Na een korte weergave van de uitvoering van de PKU-screening in Nederland (2.1) wordt het beloop van de screening besproken aan de hand van de uitslagen van eerste en tweede hielprik en de verwijzingen (2.2). In 2.3 wordt nader ingegaan op het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes.

2.1 De uitvoering van de screening

De hielprik wordt uitgevoerd door de verpleegkundige ouder- en kindzorg (voorheen aangeduid met wijkverpleegkundige), verloskundige, huisarts, of door een medewerker van het kraamcentrum of ziekenhuis. De vier cirkels op het filtreerpapier behoren geheel met bloed gevuld te worden. Vanaf eind 1993 is de aanbevolen leeftijd voor het verrichten van de prik met 1 dag vervroegd. De aanbevolen leeftijd is vanaf die tijd de leeftijd van 5 tot en met 7 dagen (de geboortedag geldt daarbij als dag 0). De setjes worden naar één van de vijf Nederlandse screeningslaboratoria gestuurd. Voor 1 januari 1995 waren er nog aparte laboratoria voor de PKU-, en de CHT-screening. Vanaf deze datum wordt al het laboratoriumwerk in een regio uitgevoerd in één screeningslaboratorium. Nederland is opgedeeld in vijf regio's, te weten Noord-Oost (Groningen, Friesland, Drenthe en Overijssel), Midden (Gelderland en Utrecht), Noord-West (Noord-Holland en Flevoland), Zuid-West (Zuid-Holland en Zeeland) en Zuid-Oost (Noord-Brabant en Limburg).

Vóór 1 januari 1995 werd de fenylalanineconcentratie bepaald met behulp van een microbiologische en semikwantitatieve 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 fenylalaninedehydrogenase en het co-enzym NAD. Hierbij wordt NADH gevormd, dat vervolgens met behulp van een kleurreactie (colorimetrisch) bepaald wordt.

Is de fenylalanineconcentratie groter dan of gelijk aan 0,48 mmol/l (= 480 µmol/l), dan is de uitslag 'afwijkend' (vóór 1994 werd dit aangeduid met de term 'positief') en is dit een indicatie voor directe verwijzing naar een universitaire afdeling Kindergeneeskunde. Bij een gehalte aan fenylalanine groter dan of gelijk aan 0,24 en kleiner dan 0,48 mmol/l is de uitslag 'dubieus' en moet een tweede hielprik worden verricht. Is na een tweede hielprik de uitslag wederom 'dubieus', dan wel 'afwijkend', dan is dit eveneens een indicatie tot verwijzing.

2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 3 geeft een beknopt overzicht van de uitslagen na de eerste en tweede hielprik. Voor een uitgebreider overzicht wordt verwezen naar bijlage 1. Bij 13 kinderen werd een afwijkende uitslag vastgesteld. Bij alle 13 werd nader diagnostisch onderzoek verricht. Er kwamen 37 kinderen in aanmerking voor een tweede hielprik en 593 kinderen (566 + 27) voor een herhaalde eerste hielprik. Bij alle 630 (37 + 593) kinderen werd de tweede hielprik of herhaalde eerste hielprik ook uitgevoerd.

Van de 37 kinderen met een dubieuze eerste hielprik hadden bij de tweede hielprik 25 een negatieve, 10 een dubieuze en 2 een afwijkende uitslag. Na de tweede hielprik werden 12 kinderen verwezen. Er waren 2 kinderen waarbij er sprake was van 'onvoldoende vulling' bij zowel de eerste als bij de herhaalde eerste hielprik.

In de eerste jaren van het screeningsprogramma was het percentage dubieuze uitslagen bij de eerste hielprik het hoogst (figuur 2). In 1975 lag de top. Toen had bijna 0,4% van de gescreenden een dubieuze uitslag. De laatste jaren ligt dit percentage aanzienlijk lager. In 1995 was er weer sprake van een toename (0,04%). In 1996 is dit percentage lager dan in 1995 (chi-kwadraat 15,6; $p < 0,001$) en wel 0,02%.

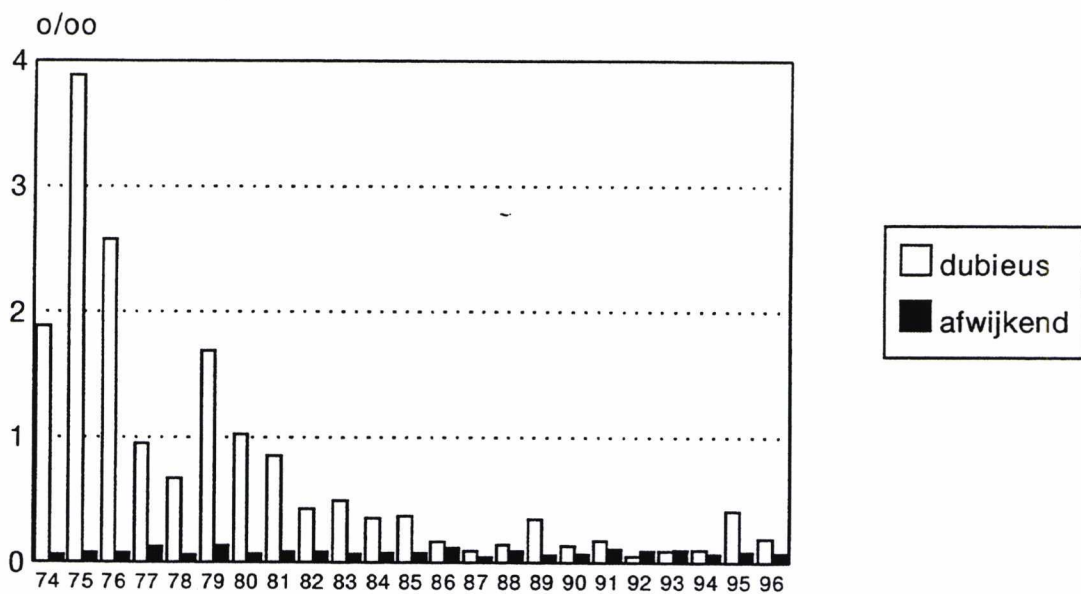
Bij 27 (0,014%) kinderen moest de eerste hielprik herhaald worden omdat de bepaling mislukt was of omdat de hielprik te vroeg was afgenomen. Dit is lager dan in de voorgaande jaren.

Tabel 3 Uitslagen en verwijzingen na de eerste en tweede hielprik in 1991 tot en met 1996 (zie de bijlage voor een volledig overzicht over 1996)

Uitslag	1991	1992	1993	1994	1995	1996	
	o/oo	o/oo	o/oo	o/oo	o/oo	n	o/oo
Na 1e hielprik:							
Negatief	995,86	997,22	997,59	996,92	994,40	191795	996,66
Dubieus	0,17	0,05	0,09	0,10	0,41	37	0,19
Afwijkend	0,10	0,09	0,10	0,06	0,08	13	0,07
Onvoldoende vulling	3,27	2,07	1,94	2,23	4,32	566	2,94
Bepaling mislukt/ te vroeg geprikt	0,60	0,57	0,29	0,69	0,78	27	0,14
Na herhaalde 1e en 2e hielprik:							
Negatief	3,94	2,65	2,21	2,92	5,39	612	3,18
Dubieus^ + afwijkend	0,02	0,02	0,05	0,04	0,07	12	0,06
Totaal verwezen	0,13	0,10	0,15	0,10	0,15	25	0,13
Totaal gescreend	196.118	197.432	195.720	194.269	195.084	192.438	

^ en eerste hielprik eveneens 'dubieus'

Figuur 2 Dubieuze en afwijkende uitslagen bij de screening op PKU vanaf 1974 tot en met 1996



Tabel 4 toont de uitslagen en de verwijzingen na de eerste, herhaalde eerste en tweede hielprik naar entadministratie. Het percentage onvoldoende vullingen varieerde van 0,02 (Groningen, Drente en Overijssel) tot 1,05 (Rotterdam). Tabel 5 toont deze gegevens naar verzorgingsgebied van het laboratorium. Het percentage 'onvoldoende vullingen' is in de regio Zuid-West beduidend hoger dan in de overige regio's.

Tabel 4 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede (herhaalde eerste) hielprik bij de PKU-screening in 1996 naar entadministratie

Entad- ministratie	gescreend	1e hielprik						herhaalde 1e en 2e hielprik		verwezen	
		neg.	dub.	afw.	onvold.vulling		mislukt/ te vroeg geprik	neg.	dub. + afw.	n	% *
					n	(%)*					
Groningen	6182	6179	2	0	1	(0,02)	0	2	1	1	(0,02)
Friesland	7472	7463	1	0	8	(0,11)	0	9	0	0	(0,00)
Drenthe	5395	5394	0	0	1	(0,02)	0	1	0	0	(0,00)
Overijssel	13311	13295	1	2	2	(0,02)	11	13	0	2	(0,02)
Flevoland	4180	4171	0	1	2	(0,05)	6	8	0	1	(0,02)
Gelderland	23097	23013	9	1	74	(0,32)	0	78	3	4	(0,02)
Utrecht	14107	14054	2	0	51	(0,36)	0	52	1	1	(0,01)
N.Holland (excl. A'dam)	21362	21322	1	2	37	(0,17)	0	37	1	3	(0,01)
Amsterdam	9385	9363	4	0	18	(0,19)	0	21	1	1	(0,01)
Z.Holland (excl. R'dam)	33893	33680	4	2	207	(0,61)	0	210	1	3	(0,01)
Rotterdam	6972	6895	1	0	73	(1,05)	3	74	0	0	(0,00)
Zeeland	4402	4375	1	0	26	(0,59)	0	27	0	0	(0,00)
N.Brabant	30580	30520	9	2	49	(0,16)	0	56	2	4	(0,01)
Limburg	12100	12071	2	3	17	(0,14)	7	24	2	5	(0,04)
Nederland	192438	191795	37	13	566	(0,29)	27	612	12	25	(0,01)

* ten opzichte van het aantal gescreenden

Tabel 5 Screeningsuitslagen bij de PKU-screening na eerste hielprik in 1996 naar verzorgingsgebied van de laboratoria

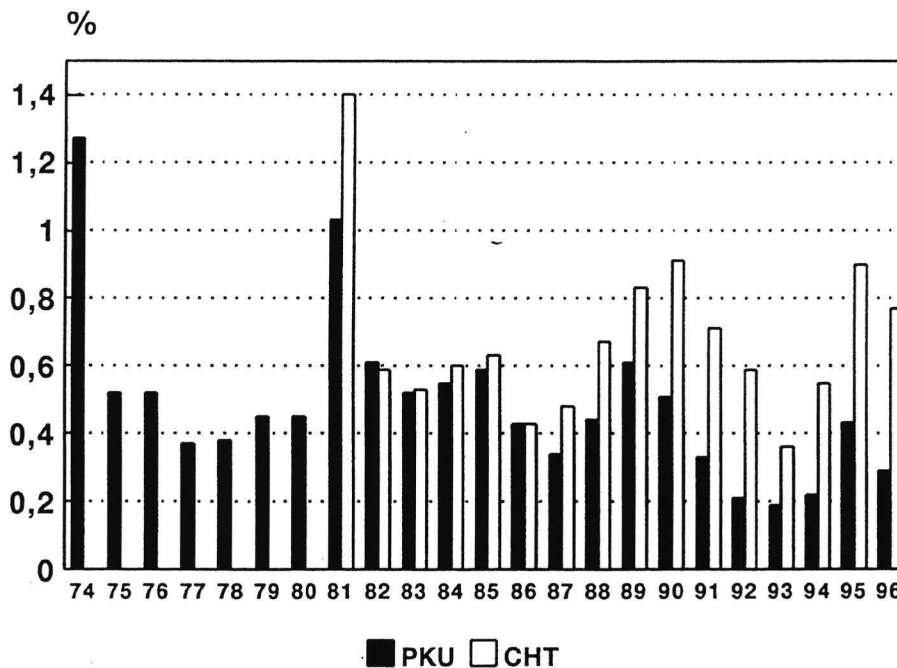
labora- torium	gescreend	1e hielprik						mislukt/ te vroeg geprikt			
		neg.		dub.		afw.			onvold.vulling		
		n	%	n	%	n	%		n	%	
Noord-Oost	32360	32331	99,91	4	0,01	2	0,01	12	0,04	11	0,03
Midden	37204	37067	99,63	11	0,03	1	0,00	125	0,34	0	0,00
Noord-West	34927	34856	99,80	5	0,01	3	0,01	57	0,16	6	0,02
Zuid-West	45267	44950	99,30	6	0,01	2	0,00	306	0,68	3	0,01
Zuid-Oost	42680	42591	99,79	11	0,03	5	0,01	66	0,15	7	0,02
Totaal	192438	191795	99,67	37	0,02	13	0,01	566	0,29	27	0,01

2.3 Onvoldoende vullingen

Verloop

Figuur 3 geeft het verloop van het percentage onvoldoende vullingen van de screening op PKU en van de screening op CHT. Op PKU wordt gescreend vanaf 1 september 1974 en op CHT vanaf 1 januari 1981. Bij het begin van beide screeningsprogramma's was het percentage onvoldoende vullingen hoog. In 1993 was het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes het laagst sinds de start van de screening. In 1996 is hierin een daling opgetreden (van 0,43% in 1995 naar 0,29% in 1996; chi-kwadraat 51, df = 1, $p < 0,001$) (tabel 3).

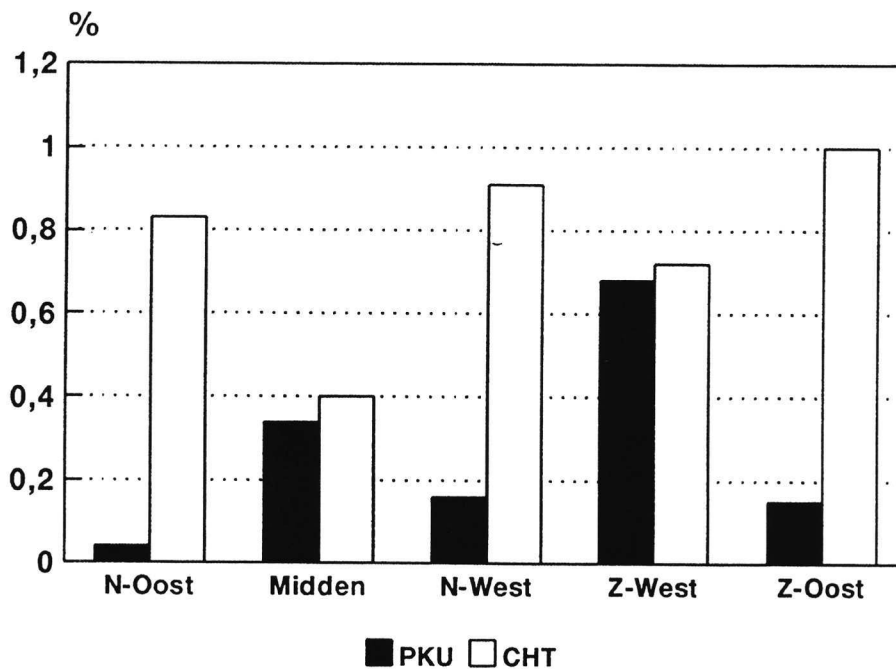
Figuur 3 Onvoldoende vullingen bij de screening op PKU en CHT vanaf de invoering van beide screeningsprogramma's tot en met 1996



Onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening naar verzorgingsgebied van de laboratoria

Het totale aantal onvoldoende vullingen bij de PKU- en CHT-screening in een regio zal voor een deel bepaald worden door degenen die het bloed afnemen en voor een deel door de werkwijze in het laboratorium. Figuur 4 geeft de percentages onvoldoende vullingen (OV) bij de PKU en CHT screening naar verzorgingsgebied van de laboratoria. Bij de PKU-screening heeft Zuid-West de meeste onvoldoende vullingen (chi-kwadraat 294, $df = 1$, $p < 0,001$). In de regio's Midden en Zuid-West zijn de verschillen in het percentage OV tussen de PKU-, en CHT-screening gering. In de overige regio's en met name in Noord-Oost is het percentage onvoldoende vullingen met name hoog bij de CHT-screening. Een verklaring zou kunnen zijn dat ondanks het feit dat hiervoor een protocol bestaat er toch door de laboratoria verschillend wordt omgegaan met setjes die onvoldoende materiaal bevatten voor alle bepalingen. Hierbij kan meespelen dat in het ene laboratorium voor sommige bepalingen gewerkt wordt met één grote pons, terwijl andere laboratoria werken met twee kleine ponsjes.

Figuur 4 Percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de PKU-, en CHT-screening naar laboratorium in 1996



Conclusie:

- 1) Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes is in 1996 gedaald ten opzichte van 1995.
- 2) In 1996 is het percentage dubieuze uitslagen afgenomen ten opzichte van 1995.
- 3) In Zuid-West is het percentage onvoldoende vullingen beduidend hoger dan in de andere regio's.

3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN

In dit hoofdstuk worden de kinderen beschreven die voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts werden verwezen. Aan de orde komen het aantal geregistreerde meldingen (3.1), de tijdsduren (3.2) en de diagnoses (3.3).

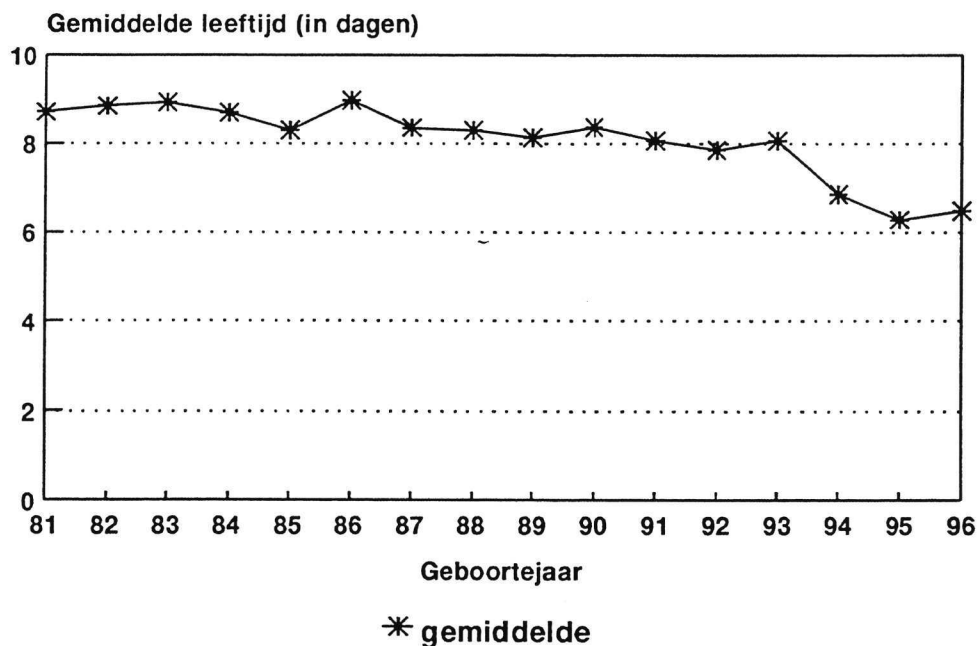
3.1 Geregistreerde meldingen

In 1996 werd bij 25 kinderen nader diagnostisch onderzoek verricht in verband met een afwijkende screeningsuitslag.

3.2 Tijdsduren

Eind 1993 is de aanbevolen leeftijd voor het afnemen van de hielprik met één dag vervroegd. Sindsdien wordt aanbevolen de hielprik te verrichten op de leeftijd van 5 tot en met 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Bij twee van de 25 kinderen bij wie nader diagnostisch onderzoek werd verricht, is de datum van de eerste hielprik niet bekend. Bij de andere 23 kinderen, vond de screening plaats op de leeftijd van 5 tot en met 7 dagen (100%). In 1995, 1994, 1993, 1992, 1991 en 1990 waren deze percentages respectievelijk 93, 67, 43, 65, 56 en 64. Gezien de kleine aantallen dienen deze percentages voorzichtig geïnterpreteerd te worden. De screening op CHT wordt tegelijk met de screening op PKU uitgevoerd. Bij de screening op CHT is het aantal verwezen kinderen aanzienlijk hoger (in 1996 $n=478$) en dus zullen schattingen van de leeftijd bij de hielprik gebaseerd op de verwezen kinderen bij de CHT-screening betrouwbaarder zijn dan die gebaseerd op de PKU-screening. Ook volgens schattingen gebaseerd op de verwijzingen bij de CHT-screening is er een duidelijke vervroeging van de leeftijd bij de hielprik opgetreden (figuur 5). De gemiddelde leeftijd bij de hielprik was in 1996 6,5 dagen, in 1995 6,3 dagen, in 1994 6,9 dagen en in 1993 8,1 dagen (opmerking: bij het berekenen van deze gemiddelden zijn leeftijden ouder dan 21 dagen buiten beschouwing gelaten).

Figuur 5 Gemiddelde leeftijd bij de hielprik in 1981 tot en met 1996



De verstreken tijd tussen het moment waarop de entadministratie de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden en het diagnostisch onderzoek was bekend bij 21 kinderen. Bij 19 kinderen (90%) was deze tijd 0-2 dagen.

Van 22 van de 25 verwezen kinderen is de datum van het diagnostisch onderzoek bekend. Bij 20 van de 22 kinderen werd het diagnostisch onderzoek verricht vóór de 21e dag (91%). Bij één PKU-patiënt startte de behandeling pas op de leeftijd van 53 dagen (tabel 6, nr 2). Deze patiënt is frequent van adres gewisseld. Bij dit kind vond de tweede hielprik plaats op de leeftijd van 45 dagen en was het tijdsinterval tussen het diagnostisch onderzoek en de behandeling 7 dagen. De meeste kinderen worden de laatste jaren vóór de 21e dag behandeld (figuur 6).

Tabel 6 toont enige screenings- en diagnostische gegevens van de 11 patiënten die behandeld worden met een fenylalanine-beperkt dieet of met BH4 monotherapie. Het betreft 10 patiënten met PKU en één patiënt met een PCD-deficiëntie.

Tabel 6 Kinderen bij wie behandeling geïndiceerd was; geboortjaar 1996

TNO reg. nr.	gesl m/v	1e screening		2e screening		1e diagnostisch onderzoek				beh		diagnose	
		lft dg	fenyl- alanine µmol/l	lft dg	fenyl- alanine µmol/l	lft dg	fenyl- alanine µmol/l	tyro- sine µmol/l	fenyl- alanine metab.	BH4 test	lft dg		
Amsterdam AMC													
Amsterdam VU													
1	9608	v	7	>1000	x	x	12	1500	92	+	-	14	PKU
Groningen													
2	9606	m	x	340	45	340	46	259	38	x	-	53	PKU
3	9617	m	7	710	x	x	10	650	x	+	-	11	PKU
4	9618	m	5	1100	x	x	8	1450	107	+	-	9	PKU
Leiden													
5	9601	m	6	1600	x	x	x	1118	61	+	-	13	PKU
Maastricht													
6	9605	v	5	1164	x	x	12	504	63	x	-	12	PKU
Nijmegen													
7	9612	m	7	790	x	x	8	700	118	+	-	9	PKU
8	9614	m	7	1500	x	x	8	1499	x	+	-	8	PKU
Rotterdam													
9	9602	v	6	500	x	x	9	585	61	x	+	x	PCD-def.
Utrecht													
10	9603	m	5	2350	x	x	9	2917	x	+	-	10	PKU
11	9616	v	6	1160	x	x	9	1150	60	x	-	10	PKU

Opm. Referentiewaarden fenylalanine: 26 µmol/l tot 98 µmol/l (Scriver 1989)
x = gegeven ontbreekt/niet verricht

Tabel 7 toont enige screenings- en diagnostische gegevens van de 14 verwezen kinderen, waarbij de behandeling met een fenylalanine-beperkt dieet niet geïndiceerd was. Bij twee patiënten werd galactosaemie vastgesteld.

Tabel 7 Kinderen verwezen werden bij de screening op PKU, waarbij geen behandeling geïndiceerd was; geboortejaar 1996

TNO reg. nr.	1e screening		2e screening		1e diagn. onderzoek		diagnose	
	gesl m/v	lft dg	fenyl- alanine µmol/l	lft dg	fenyl- alanine µmol/l	lft dg		fenyl- alanine µmol/l
Amsterdam AMC								
1 9615	m	5	440	9	480	12	388	HPA
2 9619	m	5	700	x	x	9	23	geen PKU/HPA
Amsterdam VU								
3 9625	v	6	390	9	260	x	x	HPA
Groningen								
Leiden								
4 9623	m	6	340	14	250	22	276	HPA
Maastricht								
5 9620	v	5	360	10	260	14	214	HPA
Nijmegen								
6 9604	m	5	1119	x	x	7	97	geen PKU/HPA
7 9607	m	6	300	x	290	15	220	HPA
8 9609	m	x	580	x	x	12	266	geen PKU/HPA
9 9610	v	5	290	x	340	12	66	geen PKU/HPA
10 9621	m	5	420	x	270	13	176	galactosemie
11 9622	v	5	240	8	280	12	42	geen PKU/HPA
12 9624	m	7	240	11	240	16	175	HPA
Rotterdam								
Utrecht								
13 9611	v	5	350	9	920	x	x	galactosemie
14 9613	v	5	320	9	350	12	399	HPA

Opm. Referentiewaarden fenylalanine: 26 µmol/l tot 98 µmol/l (Scriver 1989)
x + gegeven ontbreekt/niet verricht

Tabel 8 toont de diagnoses van de in 1996 bij de screening verwezen kinderen naar entadministratie.

Tabel 8 Diagnoses naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1996

Regio entadministratie	PKU/ HPA met dieet/ PCD-def.	HPA zonder dieet	Geen PKU/HPA	Totaal
Groningen	1	0	0	1
Friesland	0	0	0	0
Drenthe	0	0	0	0
Overijssel	2	0	0	2
Flevoland	0	0	1	1
Gelderland	1	1	2	4
Utrecht	0	1	0	1
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	2	1	0	3
Amsterdam	0	1	0	1
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	2	1	0	3
Rotterdam	0	0	0	0
Zeeland	0	0	0	0
Noord-Brabant	1	0	3	4
Limburg	2	2	1	5
Totaal	11	7	7	25

4. DE METHODE VAN SCREENING

Onder screening wordt verstaan een eenvoudig uit te voeren test waarmee onderscheid kan worden gemaakt in een groep die de gezochte ziekte mogelijk wel en een groep die de ziekte zeer waarschijnlijk niet heeft.

De uitvoering van de screening is beschreven in paragraaf 2.1.

Een goed inzicht in de effectiviteit van de screeningstest wordt verkregen door het nagaan van de sensitiviteit, de specificiteit en de positief voorspellende waarde. Onder de sensitiviteit van een test verstaat men de kans dat degene met de gezochte ziekte een positieve testuitslag heeft en onder de specificiteit de kans dat degene die de ziekte niet heeft een negatieve testuitslag heeft. De positief voorspellende waarde is de kans op ziekte indien de testuitslag positief is.

In het geval van de PKU-screening waarbij sommige kinderen, namelijk degenen met een dubieuze uitslag, nogmaals getest worden, zal onder een positieve testuitslag verstaan worden: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is. Uitslagen, waarbij verwijzing niet geïndiceerd is, worden als negatief beschouwd.

Tot degenen met de gezochte ziekte worden gerekend:

- patiënten met PKU;
- patiënten met HPA, waarbij de behandeling met een fenylnalanine-beperkt dieet geïndiceerd is;
- patiënten met een tekort van de co-factor tetrahydrobiopterine (BH4).

Tabel 9 geeft een overzicht van de diagnose naar verwijzindicatie. Het aantal terecht-positieven is 11 (zie ook tabel 6). Het aantal fout-positieven is 14 (zie tabel 7).

Tot op heden zijn nog geen kinderen bekend met een fout-negatieve uitslag die geboren zijn in 1996. Pas na enige jaren kunnen hierover betrouwbare uitspraken gedaan worden. Vanaf de start van de screening in 1974 is nu van 5 kinderen bekend dat zij gemist zijn (tabel 10).

Het aantal terecht-negatieven is 192.413 namelijk 192.438 (het aantal gescreenden, zie hoofdstuk 1) minus 25 (het aantal terecht-positieven + fout-positieven + fout-negatieven). De sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde zijn nu als volgt te berekenen:

- sensitiviteit is 100% ($11/(11 + 0)$)
- specificiteit is 99,99% ($192.413/(14 + 192.413)$)
- positief voorspellende waarde is 44% ($11/(11 + 14)$).

Ter vergelijking: in een overzichtsartikel over 20 jaar screenen op PKU in Nederland wordt een sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde gemeld van respectievelijk 98%, 99,99% en 50% (Verkerk 1995).

Tabel 9 Diagnose naar verwijfsindicatie bij de screening op PKU in 1996

Verwijzing geïndiceerd	PKU/HPA met fenylalanine-beperkt dieet/stoornis in de BH ₄ -co-factor		Totaal
	Ja	Neen	
Ja	11	14	25
Neen	0	192.413	192.413
Totaal	11	192.427	192.438

Tabel 10 Enkele gegevens van de vijf PKU-patiënten die gemist zijn bij de screening in de periode 1974-1996

TNO- reg. nr.	ge- slacht	geboorte- jaar	jaar van opsporing	phe-conc. bij diagn. onderz. ($\mu\text{mol/l}$)
8410	v	1984	1986	2037
8527	v	1985	1992	1729
8714	m	1987	1989	2000
8813	v	1988	1988	1074
9222	v	1992	1995	1508

Conclusie: De screeningsprocedure op PKU heeft een zeer hoog discriminerend vermogen. Ondanks de relatief lage prevalentie is het aantal fout-positieven gering. Sinds de start van de screening is nu van vijf patiënten bekend dat zij gemist zijn bij de screening.

LITERATUUR

ELVERS LH, DIEPENDAAL GAM, BLONK HJ, LOEBER JG. Evaluatie van de Quantase Phenylalanine bepaling en het Millipore Multiscreen Assay System als methode voor de screening van pasgeborenen op PKU. Bilthoven: RIVM, 1994. Rapport nr. 199003029.

ELVERS LH, DIEPENDAAL GAM, BLONK HJ, LOEBER JG. Phenylketonuria screening using the Quantase phenylalanine kit in combination with a microfilter system and the dye Tartrazine. *Screening* 1995;3:209-23.

GENEESKUNDIGE HOOFDINSPECTIE VAN DE VOLKSGEZONDHEID. Draaiboek screening op PKU en CHT, 1993, 2e uitgave.

GUTHRIE R, SUSI A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338-43.

MAASWINKEL-MOOIJ PD, KIST-VAN HOLTHE TOT ECHTEN JE, MAAT-KIEVIT JA. Fenyktonurie ondanks screening. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:1727-9.

SCRIVER CR, KAUFMAN S, WOO SLC. The Hyperphenylalaninemias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, reds. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1989: 495-546.

SENGERS RCA. De vroege opsporing van fenyktonurie in Nederland, 1977-1979: tweede verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. *Ned Tijdschr Geneesk* 1981; 125:2135-40.

VERBRUGGE HP. Fenyktonurie: screening van pasgeborenen een juist besluit? *Medisch Contact* 1983;38:958-60.

VERKERK PH. De screening op fenyktonurie en congenitale hypothyreoïdie. *Tijdschrift voor Verloskundigen* 1994;19:386-91.

VERKERK PH, BOEKEN KRUGER-MANGUNKUSUMO RS. Leeftijd bij de hielprik aanzienlijk vervoegd [letter]. *Tijdschrift voor Verloskundigen* 1994;19:586.

VERKERK PH. De verpleegkundige rol bij de hielprik. *Verpleegkunde professioneel* 1994;1:4-6.

VERKERK PH, ZAAL MAE van. Rapportage van de screening op fenyktonurie bij kinderen geboren in 1995: Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. Leiden: TNO-PG, 1996. Publ.nr. 96.068.

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

BIJLAGE

Tabel 1 Uitslagen en verwijzingen bij de PKU-screening in 1996

	n	o/oo*
Na 1e hielprik:		
Negatief	191795	996.66
Dubieus	37	0.19
Afwijkend	13	0.07
Onvoldoende vulling	566	2.94
Anders@	27	0.14
Verwezen	13	0.07
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	0	0.00
Na herhaalde 1e en 2e hielprik:		
Niet verricht/wel geïndiceerd&	0	0.00
Negatief	612	3.18
v.w. bij 1e hp dubieus	25	0.13
v.w. bij 1e hp OV/anders	587	3.05
Dubieus	10	0.05
v.w. bij 1e hp eveneens dubieus	10	0.05
v.w. bij 1e hp OV/anders	0	0.00
Afwijkend	2	0.01
v.w. bij 1e hp dubieus	2	0.01
v.w. bij 1e hp OV/anders	0	0.00
Dubieus^ + afwijkend	12	0.06
Onvoldoende vulling	2	0.01
v.w. bij 1e hp dubieus	0	0.00
v.w. bij 1e hp OV/anders	2	0.01
Anders@	4	0.02
Verwezen	12	0.06
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	0	0.00
Verwezen na 1 of 2 hielprikken	25	0.13
3 of 4 hielprikken	8	0.04
v.w. verwezen	0	0.00
Totaal verwezen	25	0.13
Totaal gescreend	192438	

* Van het totale aantal gescreende zuigelingen

^ en 1e hielprik eveneens dubieus

@ Bijv. te vroeg geprikt of bepaling mislukt

& Bijv. ouders weigeren of kind overleden

OV onvoldoende vulling