

Divisie Jeugd
Gorter gebouw
Wassenaarseweg 56
Postbus 2215
2301 CE Leiden

www.tno.nl

T 071 518 18 18
F 071 518 19 15
info-Jeugd@pg.tno.nl

TNO-rapport

PG\JGD\2003.224

**Evaluatie van de screening op AGS/CHT/PKU bij
kinderen geboren in 2002**

Datum Februari 2004

Auteur(s) C.I. Lanting
 P.H. Verkerk

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 onderzoeksopdrachten aan TNO, dan wel de betreffende terzake tussen de partijen gesloten overeenkomst.

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

© 2004 TNO

Auteurs:

Lanting C.I.

Verkerk P.H.

Projectnummer

60282

ISBN-nummer

90-5986-061-6

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van EUR 16,00 (incl. BTW) op postbankrekeningnummer 99.889 ten name van TNO PG te Leiden onder vermelding van bestelnummer PG\JGD\2003.224.

Samenvatting

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CHT) en fenyketonurie (PKU) over alle in 2002 in Nederland geboren kinderen.

Deelname aan de screening op AGS/CHT/PKU

De deelname aan de screening op AGS/CHT/PKU was in 2002 99,75% (hierbij zijn de kinderen die voor de screeningsleeftijd overleden zijn, buiten beschouwing gelaten). Dit is vergelijkbaar met voorgaande jaren (2001: 99,77%, 2000: 99,72%, 1999: 99,80%). Het percentage niet-deelname varieerde van 0,00% (Limburg) tot 1,12% (Amsterdam). In Amsterdam wordt een opvallende stijgende tendens in het percentage niet-deelname gezien.

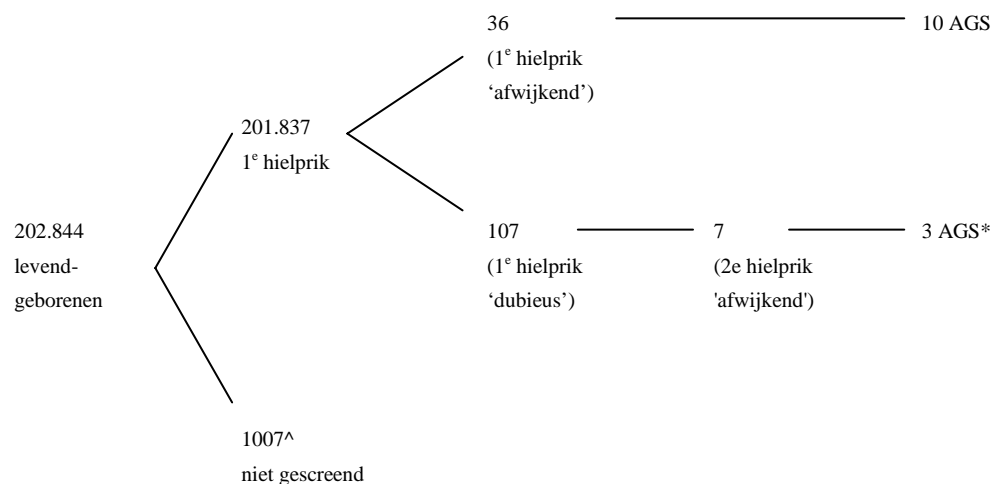
Screening op AGS

Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de screening op AGS bedroeg 0,17%.

In 2002 werd bij de eerste hielprik bij 36 (0,018%) kinderen een afwijkende uitslag vastgesteld. Het aantal dubieuze uitslagen bij de eerste hielprik was 107 (0,053%). Het totale aantal naar een kinderarts verwezen kinderen was 43. Van deze 43 kinderen was bij 13 sprake van AGS (12 klassieke zout verliezende vorm, 1 klassieke niet-zout verliezende vorm). In 57% van de gevallen vond behandeling in de eerste levensweek plaats. Van de 28 kinderen met een fout-positieve uitslag bevond het merendeel (75%) in de categorie met een zwangerschapsduur ≥ 36 weken; 43% had tevens een geboortegewicht ≥ 2701 gram. Van 2 kinderen was (nog) geen conclusie bekend.

De programmasensitiviteit, de testsensitiviteit, de specificiteit en de positief voorspellende waarde waren in 2002 respectievelijk 92%; 92%; 99,98% en 27%. In 2002 werd 1 kind gemist door organisatorische problemen rond de afname van de hielprik.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de AGS-screening in 2002 weer:



^ Waarvan 507 overleden voor de screeningsleeftijd;

* Waarvan 2 reeds prenataal gediagnosticeerd

Screening op CHT

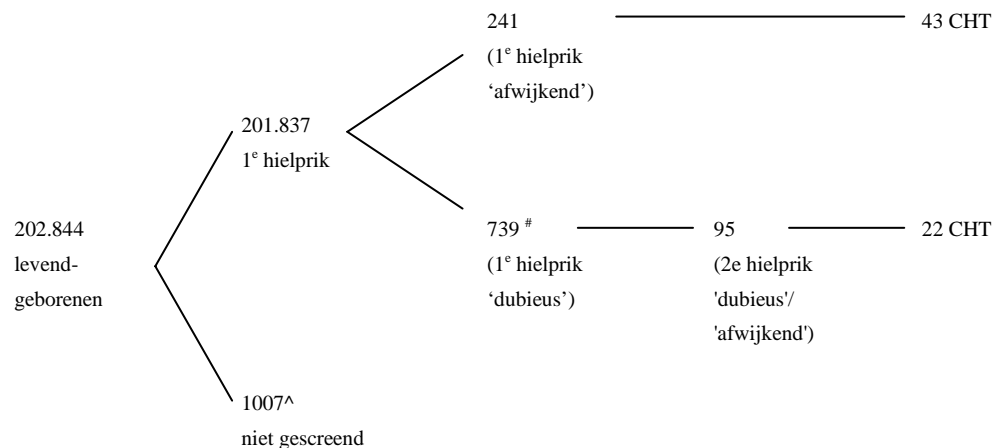
Het percentage 'dubieuze' screeningsuitslagen is na 1995 gedaald als gevolg van de toevoeging van de bepaling van thyroxine-bindend globuline (TBG) aan de screeningsprocedure per 1 januari 1995. Het percentage dubieuze uitslagen is in 2002 (0,36%) hoger in vergelijking met 2000 (0,24%) en 2001 (0,26%). De stijging in het percentage dubieuze uitslagen vond plaats in alle regio's behalve de regio Noord-West. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de CHT-screening was 0,51%. Dit is lager dan de percentages van afgelopen jaren.

In 2002 werden 337 kinderen op grond van de screeningsuitslagen verwezen naar een kinderarts. Om een indruk te verkrijgen waar vertraging optreedt in het screeningsproces is het traject van geboorte tot behandeling verdeeld in de volgende '90%-haalbaarheidsintervallen': (1) geboorte tot eerste hielprik (duur 8 dagen), (2) eerste hielprik tot tweede hielprik (duur 10 dagen), (3) hielprik tot melding aan de huisarts (duur 7 dagen) en (4) melding aan de huisarts tot diagnostisch onderzoek (duur 3 dagen). Onder een 90%-haalbaarheidsinterval verstaan we een traject met een zodanige duur dat het haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen c.q. informatie van kinderen (hielpriksetje, uitslagen) het traject kan afleggen. De gerealiseerde percentages in 2002 waren respectievelijk (1) 94%, (2) 84%, (3) 97% en (4) 95%. De meeste trajecten verliepen aanzienlijk sneller dan in voorgaande jaren het geval was. Sinds 1993 is de aanbevolen leeftijd voor het uitvoeren van de hielprik met twee dagen vervoegd. Deze wijziging heeft in de praktijk geleid tot een vervoeging met drie dagen. Was de gemiddelde leeftijd bij de hielprik in 1993 nog 8,1 dagen, in 2002 was deze leeftijd 5,0 dagen. Er waren in 2002 twee kinderen die ten onrechte werden verwezen.

Van de 337 kinderen die verwezen werden naar de kinderarts werd bij 52 primaire congenitale hypothyreoïdie (CHT) en bij 13 secundaire/tertiaire CHT vastgesteld. Uitgaande van alle patiënten werd 95% voor de streefdatum van 21 dagen behandeld met schildklierhormoon, uitgaande van de patiënten met ernstige CHT was dit 100%. Bij 16 kinderen was er sprake van passagère CHT, bij 15 was nog geen conclusie mogelijk, bij 229 werden geen afwijkingen vastgesteld en van 12 is de uitslag van het diagnostisch onderzoek niet bekend.

De test- en programmasensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde waren in 2002 respectievelijk 98%; 99%; 99,9% en 19%. Op dit moment is er 1 patiënt, geboren in 2002, bekend met een fout-negatieve screeningsuitslag.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de CHT-screening in 2002 weer:



^ Waarvan 507 overleden voor de screeningsleeftijd

723 (1e hielprik) + 16 (herhaalde 1e hielprik)

Screening op PKU

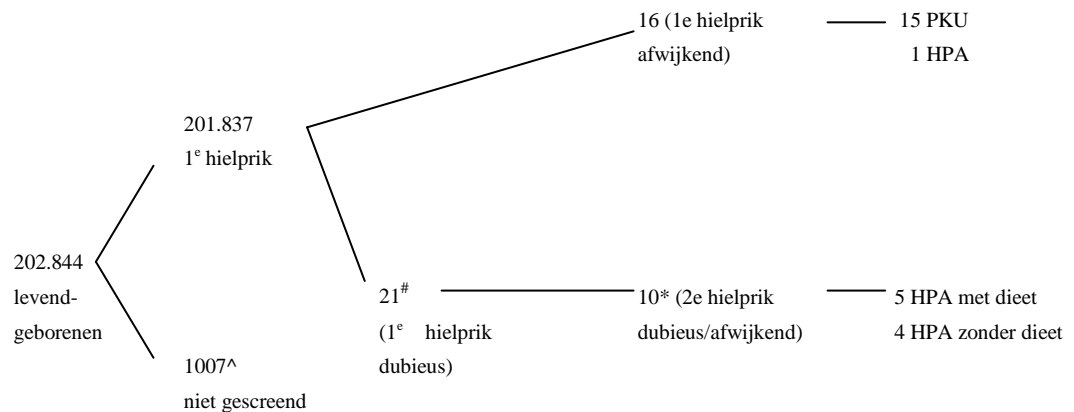
Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes in 2002 bedroeg 0,46%. In 2000 en 2001 was dit percentage hoger.

In 2002 werd bij de eerste hielprik bij 16 (0,008%) kinderen een afwijkende uitslag vastgesteld. Het aantal dubieuze uitslagen bij de eerste hielprik is 20 (0,010%). In 2001 was het percentage dubieuze uitslagen gestegen t.o.v. voorgaande jaren. In 2002 is dit weer aanzienlijk gedaald.

Het totale aantal naar een kinderarts verwezen kinderen is 25. Van deze 25 kinderen was bij 21 (15 met PKU en 6 met HPA) behandeling noodzakelijk.

De test- en programma sensitiviteit, de specificiteit en positief voorspellende waarde voor de screening op PKU waren in 2002 respectievelijk 100%; 97%; 99,9% en 84%. Op dit moment zijn er geen patiënten, geboren in 2002, bekend met een fout-negatieve screeningsuitslag.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de PKU-screening in 2002 weer:



^ Waarvan 507 overleden voor de screeningsleeftijd

20 (1e hielprik) + 1 (herhaalde 1e hielprik)

* Waarvan 1 niet verwezen (wel geïndiceerd)

Betekenis van afkortingen en termen

AGS	Adrenogenaal syndroom
'afwijkende' uitslag	Uitslag waarbij directe verwijzing naar de kinderarts geïndiceerd is.
CHT	Congenitale hypothyreoïdie
'dubieuze' uitslag	Uitslag waarbij een tweede hielprik geïndiceerd is
entadministratie	Instantie betrokken bij de organisatie en uitvoering van de screening op AGS, CHT en PKU 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 waarbij wel sprake is van AGS of CHT of waarbij behandeling met een fenylalaninebeperkt dieet of met BH4 nodig is, maar dat op grond van de screeningsuitslagen niet voor verwijzing in aanmerking komt en dat op het moment van de hielprik nog niet behandeld wordt
fout-positief	Een kind waarbij geen sprake is van AGS of CHT en waarbij geen behandeling met een fenylalaninebeperkt dieet of met BH4 nodig is, 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.
HPA	Hyperphenylalaninemie
medisch adviseur	De medisch adviseur (voorheen Provinciale Arts Jeugdgezondheidszorg) is de verantwoordelijk geneeskundige verbonden aan de entadministratie.
'negatieve' uitslag	'Normale' uitslag
onvoldoende vulling	Van onvoldoende vulling is sprake indien op het filtreerpapier van een hielpriksetje te weinig bloed is verzameld om een betrouwbare laboratoriumbepaling mogelijk te maken.
positief voorspellende waarde	De kans op ziekte indien de testuitslag positief is.
PKU	Phenylketonurie

Sensitiviteit	De kans dat degene met de gezochte ziekte een positieve testuitslag heeft. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen de test- en programmasensitiviteit. Bij de eerste variant wordt gekeken naar het aantal gemiste kinderen (voor zover bekend) bij de screeningsprocedure. Bij de tweede variant wordt de screening als een keten van gebeurtenissen beschouwd waarbij er bij elke stap een kans is op het missen van patiënten.
specificiteit	De kans dat degene die de ziekte niet heeft een negatieve testuitslag heeft.
T4	Schildklierhormoon (thyroxine)
TBG-deficiëntie	Aangeboren tekort aan thyroxine-bindend globuline (TBG). Kinderen met een TBG-deficiëntie hebben een (zeer) laag T4 bij de screening. Het betreft echter een onschuldige aandoening, waarbij geen behandeling nodig is.
TSH	Thyreoïd-stimulerend hormoon, ook wel aangeduid met de term thyreotropine. Dit hormoon wordt geproduceerd in de hersenen (hypofyse). Het zet de schildklier aan tot de afgifte van T4.
tweede hielprik	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
17OHP	17 α -hydroxyprogesteron

Inhoudsopgave

1	Inleiding.....	11
2	Deelname aan de screening.....	13
3	Screening op AGS.....	17
3.1	Beloop van de screening.....	17
3.1.1	Analysemethode en afkappunten.....	17
3.1.2	Screeningsuitslagen en verwijzingen	19
3.2	De populatie verwezen kinderen	22
3.2.1	Geregistreerde meldingen.....	22
3.2.2	Tijdsduren.....	22
3.2.3	Diagnosen.....	23
3.3	De methode van screening	27
4	Screening op CHT	29
4.1	Beloop van de screening.....	29
4.1.1	Analyse methode en afkappunten.....	29
4.1.2	Screeningsuitslagen en verwijzingen	30
4.1.3	Onvoldoende vullingen	36
4.2	De populatie verwezen kinderen	37
4.2.1	Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen.....	37
4.2.2	Enkele kenmerken van de verwezen kinderen	38
4.2.3	Tijdsduren.....	39
4.2.4	Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen	47
4.3	Diagnosen.....	47
4.3.1	Permanente CHT	47
4.3.2	Passagère CHT	54
4.3.3	(Nog) geen conclusie mogelijk.....	55
4.3.4	Geen CHT	55
4.3.5	Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend.....	57
4.3.6	Behandeling in relatie tot diagnose	57
4.3.7	Diagnose naar entadministratie	57
4.4	De methode van screening	58
4.5	3 ^e meetpunt 1997.....	60
5	Screening op PKU	63
5.1	Beloop van de screening.....	63
5.1.1	Analysemethoden en afkappunten.....	63
5.1.2	Screeningsuitslagen en verwijzingen	63
5.1.3	Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes	66
5.2	De populatie verwezen kinderen	68
5.2.1	Geregistreerde meldingen.....	68
5.2.2	Tijdsduren.....	68
5.2.3	Diagnosen.....	70
5.3	De methode van screening	74
6	Literatuur.....	76

1 Inleiding

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CHT) en fenyketonurie (PKU) over alle in 2002 in Nederland geboren kinderen. Screening op PKU vindt in Nederland plaats sinds 1974. In 1981 werd daar de screening op CHT aan toegevoegd. Na een uitgebreid pilotonderzoek is de screening op AGS medio 2000 geïncorporeerd in het bestaande programma.

De wijze van verslaglegging is grotendeels gelijk aan die van de voorgaande jaren. In hoofdstuk 2 wordt ingegaan op de deelname aan de screening op AGS, CHT en PKU. De gegevens van dat hoofdstuk zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de provinciale en grootstedelijke entadministraties.

In de hoofdstukken 3 tot en met 5 worden de resultaten van de screening op AGS, CHT en PKU afzonderlijk besproken. Hierbij wordt per aandoening ingegaan op de uitvoering van de screening, de screeningsuitslagen en verwijzingen en het verloop van de screening. Daarnaast wordt de populatie verwezen kinderen beschreven. Alle uit de screening voortkomende verwijzingen naar de kinderarts worden door de entadministraties aan TNO-PG gemeld. De uitslagen van de diagnostische onderzoeken worden door de kinderartsen aan TNO-PG gezonden. Bij TNO-PG vindt koppeling van deze gegevens plaats, controle, verwerking, analyse en verslaglegging. De in het TNO-databestand verzamelde gegevens van de verwezen kinderen worden gecontroleerd op volledigheid en discrepanties. Bij onvolledigheid werden ontbrekende gegevens opgevraagd en bij discrepanties werd nadere informatie ingewonnen. Het bestand wordt continu bijgewerkt. Voor de registratie is een privacyreglement opgesteld dat op te vragen is bij TNO-PG en bij de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.

Verder wordt ingegaan op 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. Een goed inzicht in de effectiviteit van de screeningstest wordt verkregen door het nagaan van de sensitiviteit, de specificiteit en de positief voorspellende waarde.

Tenslotte willen we hier allen bedanken die meewerkten aan de neonatale screening, speciaal de uitvoerders van de hielprik, de medewerkers van de entadministraties, de medisch adviseurs van de entadministraties, de medewerkers van de screeningslaboratoria, de huisartsen en de kinderartsen. Slechts door de medewerking van velen, verenigd in een goede landelijke organisatie, zijn de screening op AGS/CHT/PKU en deze rapportage mogelijk.

2 Deelname aan de screening

De hielprik wordt uitgevoerd door de verpleegkundige ouder- en kindzorg, verloskundige, huisarts, of door een medewerker van het kraamcentrum of ziekenhuis. De vier cirkels behoren geheel met bloed gevuld te worden. De aanbevolen leeftijd om de hielprik te verrichten is op dag 4 tot en met 7 na de geboorte (geboortedag geldt als dag 0). De setjes worden naar één van de vijf Nederlandse screeningslaboratoria gestuurd. Nederland is wat dit betreft 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).

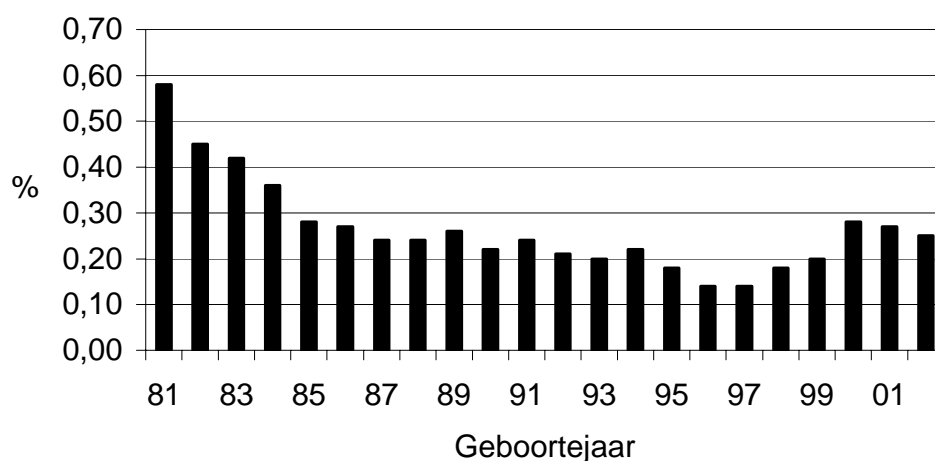
In 2002 werd bij 201.837 (99,50%) van de 202.844 levendgeborenen in Nederland een hielprik afgenomen. Wanneer kinderen, die vóór de screeningsleeftijd overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten, werd 99,75% onderzocht. De redenen van niet-deelname worden hieronder weergegeven in vergelijking met 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.

Tabel 1 De redenen van niet-deelname aan de AGS/ CHT/ PKU-screening in 1996* tot en met 2002

Redenen	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	
	%	%	%	%	%	%	n	%
Weigering en bezwaar	0,06	0,05	0,06	0,06	0,06	0,05	118	0,06
Overleden	0,26	0,26	0,28	0,32	0,29	0,27	507	0,25
Vertrokken	0,02	0,04	0,04	0,04	0,06	0,05	109	0,05
Onbekend	0,06	0,04	0,08	0,10	0,16	0,12	273	0,13
Totaal	0,39	0,40	0,46	0,52	0,57	0,50	1007	0,50
Pasgeborenen	193.200	191.412	199.752	202.477	207.579	204.527	202.844	

* Op AGS wordt gescreend vanaf 1-7-2000.

Figuur 1 geeft het percentage niet-deelname in 2002 in vergelijking met voorgaande jaren. Sinds 1997 leek er een stijgende lijn in het percentage niet-deelname te zitten. Deze stijging werd met name veroorzaakt door een stijging in de categorie 'onbekend'. In 2001 was het percentage niet-deelname weer wat lager. Het percentage niet deelname in 2002 is gelijk aan dat van 2001. De percentages in deze figuur zijn berekend ten opzichte van het aantal in leven zijnde kinderen bij de hielprik.



Figuur 1 Niet-deelname aan de screening op AGS/CHT/PKU in 1981 tot en met 2002. Percentages berekend ten opzichte van het aantal nog in leven zijnde kinderen bij de hielprik

Tabel 2a toont de deelname naar provinciale en grootstedelijke entadministratie. Het percentage niet-gescreenden (excl. overleden kinderen) varieerde van 0,00% (Limburg) tot 1,12% (Amsterdam).

Tabel 2a Deelname en de redenen van niet-deelname aan de AGS/CHT/PKU-screening naar entadministratie; geboortjaar 2002

Entadministratie	Geborenen	gescreend	niet-gescreend*	Redenen van niet deelname			
				Weigering /bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend
Groningen	6584	6581	3 (0.05)	3	0	0	0
Friesland	7955	7942	2 (0.03)	2	11	0	0
Drenthe	5854	5847	5 (0.09)	5	2	0	0
Overijssel	14695	14630	16 (0.11)	15	49	1	0
Flevoland	5344	5320	6 (0.11)	5	18	1	0
Gelderland	24964	24833	54 (0.22)	11	77	14	29
Utrecht	16230	16123	43 (0.27)	6	64	0	37
Nrd-Holland (excl.A dam)	22548	22370	99 (0.44)	13	79	5	81
Amsterdam	11108	10976	124 (1.12)	21	8	67	36
Zuid-Holland (excl.R dam)	36003	35793	117 (0.33)	24	93	17	76
Rotterdam	6230	6209	14 (0.22)	2	7	3	9
Zeeland	4266	4255	8 (0.19)	3	3	0	5
Nrd-Brabant	29479	29383	9 (0.03)	8	87	1	0
Limburg	11584	11575	0 (0.00)	0	9	0	0
Nederland	202844	201837	500 (0.25)	118	507	109	273

* exclusief overleden kinderen

Entadministraties die in 2002 relatief gezien wat meer niet-gescreenden hadden, hadden dit veelal ook in voorgaande jaren (tabel 2b). In Amsterdam is er een opvallende stijgende tendens in het percentage niet-deelname.

Tabel 2b Niet-deelname[^] aan de screening naar entadministratie in 1996 tot en met 2002

Entadministratie	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
	%	%	%	%	%	%	%
Groningen	0.06	0.06	0.05	0.05	0.06	0.06	0.05
Friesland	0.12	0.04	0.08	0.03	0.05	0.06	0.03
Drenthe	0.04	0.00	0.07	0.02	0.03	0.00	0.09
Overijssel	0.13	0.11	0.11	0.17	0.13	0.08	0.11
Flevoland	0.14	0.09	0.25	0.31	0.16	0.15	0.11
Gelderland	0.29	0.25	0.27	0.26	0.37	0.21	0.22
Utrecht	0.14	0.09	0.10	0.18	0.10	0.38	0.27
Noord-Holland (excl. A'dam)	0.15	0.08	0.10	0.06	0.39	0.25	0.44
Amsterdam	0.31	0.34	0.52	0.68	1.03	0.98	1.12
Zuid-Holland (excl. R'dam)	0.08	0.17	0.36	0.36	0.52	0.24	0.33
Rotterdam	0.17	0.14	0.11	0.27	0.28	0.58	0.22
Zeeland	0.32	0.66	0.16	0.33	0.25	0.36	0.19
Noord-Brabant	0.06	0.06	0.07	0.04	0.05	0.05	0.03
Limburg	0.08	0.02	0.02	0.07	0.00	0.01	0.00
Nederland	0.14	0.14	0.18	0.20	0.28	0.23	0.25

[^] exclusief overleden kinderen

Conclusie: het percentage niet-deelname (exclusief overleden kinderen) in 2002 is vergelijkbaar met dat van 2001. Na een aanvankelijke stijging in de periode 1998 tot en met 2000 zijn de percentages voor 2001 en 2002 weer lager maar nog steeds hoger dan de percentages in de periode 1987-1998. Het percentage niet-deelname (exclusief overleden kinderen) varieerde tussen de entadministraties van 0,00% tot 1,12% en is het hoogst in Noord-Holland (0,44%) en Amsterdam (1,12%). In Amsterdam wordt een opvallende stijgende tendens in het percentage niet-deelname gezien.

3 Screening op AGS

In dit hoofdstuk wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS) bij alle in 2002 in Nederland geboren kinderen. De wijze van verslaglegging is grotendeels gelijk aan die van de screening op PKU en CHT. In paragraaf 3.1 wordt ingegaan op het verloop van de screening. In paragraaf 3.2 wordt de populatie verwezen kinderen beschreven, en paragraaf 3.3 betreft de evaluatie van de methode van screening. Op 1 juli 2000 werd de screening op AGS geïncorporeerd in de bestaande screening op CHT en PKU. Vergelijking met resultaten uit voorgaande jaren dus (vooralsnog) slechts op beperkte schaal mogelijk.

3.1 Beloop van de screening

Na een korte weergave van de uitvoering van de screening op AGS in Nederland (3.1.1) wordt het beloop van de screening besproken aan de hand van de uitslagen van de eerste en tweede hielprik en de verwijzingen en wordt nader ingegaan op het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapier strookjes (3.1.2).

3.1.1 *Analysemethode en afkappunten*

De uitvoering van de hielprik wordt beschreven in hoofdstuk 2. In het hielprik bloed wordt de concentratie 17α -hydroxyprogesteron (17OHP) bepaald. Is er sprake van AGS, dan is de concentratie van 17 OHP verhoogd. Het neonataal 17OHP wordt bepaald met behulp van de AutoDELFIA methode. Dit is een volledig geautomatiseerde, fluoro-immunochemische bepaling.

De hoogte van de 17OHP uitslag is gerelateerd aan de rijpheid van de bijnier en daarmee aan de zwangerschapstermijn. Afkapgrenzen op basis van zwangerschapsduur liggen daarom voor de hand. Echter, tot en met 31 december 1998 werd op de hielpriksetjes geen zwangerschapstermijn ingevuld bij een geboortegewicht > 2500 gram. Dientengevolge werden de afkapgrenzen in de eerste periode gebaseerd op geboortegewicht. Uit een regressie analyse bleek echter dat zwangerschapsduur een betere voorspeller was van het 17OHP gehalte dan geboortegewicht (van der Kamp, 2001). Vanaf 1 januari 1999 zijn de grenzen dan ook primair gebaseerd op zwangerschapsduur. Om het aantal foutpositieve uitslagen te verminderen werd op dat moment ook de ondergrens omhoog gebracht van 60 naar 80 nmol/L serum. Per 1 januari 2000 werd de prematurengrens veranderd van 37⁺⁰ weken naar 36⁺⁰ weken zodat de grens gelijk is aan de prematurengrens bij de CHT-screening. Om de afkapgrenzen beter te laten aansluiten bij de fysiologische trend, en hierdoor een verbetering van de sensitiviteit te bewerkstelligen, werd vanaf 1 juli 2000 een extra categorie toegevoegd. Op 1 maart 2001 werden de grenzen (m.u.v. de grenswaarde >500 nmol/l) met 10% verhoogd als correctie voor de gewijzigde aanname voor de berekening van de hematocriet van de 17-OHP-standaarden. In de tabel 3 wordt een historisch overzicht gegeven van de afkapgrenzen die gehanteerd werden sinds de start van het pilotonderzoek in 1998. Indien de zwangerschapsduur onbekend is, dan worden de grenzen op basis van geboortegewicht gebruikt.

Tabel 3 Afkapgrenzen van 1-1-1998 tot 1-1-2002

Periode	Geboortegewicht (gram)	Zwangerschapsduur (weken)	17OHP gehalte (nmol/L serum)
1998	≤2500 en	≤32	≥500
	≤2500 en	32 t/m 36 ⁺⁰	≥300
	≤2500 en	>36 ⁺⁰ /onbekend	≥240
	>2500/ onbekend		≥60
1999	≤2100	≤33 ⁺⁶	≥500
	2101 t/m 2500	34 t/m 37 ⁺⁰	≥200
	>2500/ 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/ 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/ 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/ onbekend	≥36 ⁺¹	≥90

Tot 1-1-2002 werd de uitslag van de hieiprik geclassificeerd als ‘negatief’ dan wel ‘afwijkend’, waarbij dit laatste gold als een indicatie tot verwijzing. Vanaf 1-1-2002 werd daar de categorie ‘dubieus’ aan toegevoegd. Kinderen met een screeningsuitslag die wordt gecategoriseerd als dubieus komen in aanmerking voor een tweede hieiprik. In de tabellen 4a en b wordt de interpretatie van de uitslag van de eerste hieiprik gegeven. Deze is gebaseerd op de zwangerschapsduur, en indien deze onbekend is op het geboortegewicht.

Tabel 4a Interpretatie van de AGS-uitslag bij de eerste hieiprik

Zwangerschapsduur r (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 4b Interpretatie van de AGS-uitslag en actie bij de eerste hielprik indien zwangerschapsduur onbekend

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

Bij een afwijkende eerste hielprikuitslag dient dezelfde dag verwijzing naar een kinderendocrinologisch centrum plaats te vinden. Een dubieuze eerste hielprik uitslag 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 of gelijk aan 33⁺⁰ weken wordt de tweede hielprik 14-16 dagen na de eerste afgenomen. Als er sprake is van gebruik van glucocorticoiden, dan dient de tweede hielprik 7-9 dagen na het stoppen van deze medicatie afgenomen te worden.

De tabellen 5a en b geven de interpretatie van de AGS-uitslag bij de tweede hielprik. Een afwijkende uitslag bij de tweede hielprik is een indicatie voor verwijzing binnen 24 uur naar een kinderendocrinologisch centrum. Bij een negatieve uitslag is, behalve het informeren van de ouders hierover, geen verdere actie geïndiceerd

Tabel 5a Interpretatie van de AGS-uitslag bij de tweede hielprik

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 5b Interpretatie van de AGS-uitslag en actie bij de tweede hielprik indien zwangerschapsduur onbekend

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

3.1.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 6 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste en tweede hielprik. Bij 36 (0,018%) kinderen werd een afwijkende uitslag vastgesteld bij de eerste hielprik. Bij alle 36 werd nader diagnostisch onderzoek verricht. Er waren 107 (0,053%) kinderen met een dubieuze uitslag bij de eerste hielprik. Bij 1 van deze 107 kinderen werd geen tweede hielprik afgenomen. De reden hiervoor is onbekend. Na de eerste hielprik was er bij 340 (0,168%) kinderen sprake van onvoldoende vulling. Bij 73 (0,036%) kinderen was een herhaalde eerste hielprik nodig omdat de hielprik te vroeg was afgenomen. Bij 4 kinderen werd geen tweede hielprik of herhaalde eerste hielprik afgenomen terwijl dat wel geïndiceerd was omdat het kind inmiddels overleden was of omdat de ouders

weigerden. Na de tweede hielprik werden 7 (0,003%) kinderen verwezen. Er werden geen kinderen verwezen na een derde of vierde hielprik. Het totale aantal verwijzingen is dus 43.

Tabel 6 Uitslagen en verwijzingen na 1^e en 2^e (herhaalde 1^e) hielprik in 2002

	n	‰*
Na 1e hielprik:		
Negatief	201283	997.26
Dubieus	107	0.53
Afwijkend	36	0.18
Onvoldoende vulling	340	1.68
Anders@	73	0.36
Verwezen	36	0.17
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	0	0.00
Na herhaalde 1e of 2e hielprik:		
Niet verricht (wel geïndiceerd)&	5	0.02
Negatief	466	2.31
w.v. bij 1 ^e hp dubieus	100	0.50
w.v. bij 1 ^e hp OV/anders	366	1.81
Dubieus	0	0.00
w.v. bij 1 ^e hp eveneens dubieus	0	0.00
w.v. bij 1 ^e hp OV/anders	0	0.00
Afwijkend	7	0.03
w.v. bij 1 ^e hp dubieus	6	0.03
w.v. bij 1 ^e hp OV/anders	1	0.00
Dubieus^ + afwijkend	7	0.03
Onvoldoende vulling	0	0.00
w.v. bij 1 ^e hp dubieus	0	0.00
w.v. bij 1 ^e hp OV/anders	0	0.00
Anders@	19	0.09
Verwezen	7	0.03
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	0	0.00
Verwezen na 1 of 2 hielprikken	43	0.20
3 of 4 hielprikken	3	0.01
w.v. verwezen	0	0.00
Totaal verwezen	43	0.20
Totaal gescreend	201837	

* 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.

Tabel 7 toont de uitslagen en de verwijzingen na de eerste en tweede (herhaalde eerste) hielprik in 2002 naar entadministratie. Het percentage onvoldoende vullingen varieerde van 0,01% (Limburg) tot 0,64% (Rotterdam).

Tabel 7 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede (herhaalde eerste) hielprik in 2002 naar entadministratie

Entadministratie	Gescreend	1e hielprik						mislukt / te vroeg geprikt	herhaalde 1e en 2e hielprik		verwezen	
		neg.	dub.	afw.	onvold. vulling		neg.		dub. +afw.	n	%*	
					n	(%)*						
Groningen	6581	6568	4	2	7	(0.11)	0	11	0	2	(0.03)	
Friesland	7942	7921	5	1	15	(0.19)	0	20	0	1	(0.01)	
Drenthe	5847	5819	5	0	18	(0.31)	5	28	0	0	(0.00)	
Overijssel	14630	14599	9	1	21	(0.14)	0	29	0	1	(0.01)	
Flevoland	5320	5311	3	0	6	(0.11)	0	9	0	0	(0.00)	
Gelderland	24833	24766	11	7	47	(0.19)	2	60	0	7	(0.03)	
Utrecht	16123	16070	6	3	30	(0.19)	14	40	1	4	(0.02)	
Nrd. Holland (excl. A dam)	22370	22300	11	2	37	(0.17)	20	57	0	2	(0.01)	
Amsterdam	10976	10944	7	2	23	(0.21)	0	30	0	2	(0.02)	
Zuid-Holland (excl. R dam)	35793	35698	21	8	65	(0.18)	1	83	2	11	(0.03)	
Rotterdam	6209	6140	1	2	40	(0.64)	26	43	1	4	(0.05)	
Zeeland	4255	4253	1	0	1	(0.02)	0	2	0	0	(0.00)	
N.Brabant	29383	29332	17	5	29	(0.10)	0	43	2	7	(0.02)	
Limburg	11575	11562	6	1	1	(0.01)	5	11	1	2	(0.02)	
Nederland	201837	201283	107	34	340	(0.17)	73	466	7	43	(0.02)	

* ten opzichte van het aantal gescreenden

Tabel 8 toont deze gegevens naar verzorgingsgebied van de laboratoria. Het percentage onvoldoende vullingen in de regio's Noord-Oost, Midden, Noord-West en Zuid-West was vergelijkbaar, terwijl dat in de regio Zuid-Oost lager is.

Tabel 8 Screeningsuitslagen na eerste hielprik in 2002 naar verzorgingsgebied van de laboratoria

Verzorgings- Gebied Laboratorium	gescreend	1e hielprik								Mislukt / te vroeg geprikt	
		neg.		dub.		afw.		onvold.vulling		n	%*
		n	%	n	%	n	%	N	%		
Noord-Oost	35000	34907	(99.73)	23	(0.07)	4	(0.01)	61	(0.17)	5	(0.01)
Midden	40956	40836	(99.71)	17	(0.04)	10	(0.02)	77	(0.19)	16	(0.04)
Noord-West	38666	38555	(99.71)	21	(0.05)	4	(0.01)	66	(0.17)	20	(0.05)
Zuid-West	46257	46091	(99.64)	23	(0.05)	12	(0.02)	106	(0.23)	27	(0.06)
Zuid-Oost	40958	40894	(99.84)	23	(0.06)	6	(0.01)	30	(0.07)	5	(0.01)
Totaal	201837	201283	(99.73)	107	(0.05)	36	(0.02)	340	(0.17)	73	(0.04)

Conclusies:

1. In 2002 werd bij 36 kinderen een afwijkende uitslag vastgesteld; het totale aantal verwijzingen was 43.
2. Het percentage onvoldoende vullingen was in 2002 0,17%

3.2 De populatie verwezen kinderen

In dit hoofdstuk worden de kinderen beschreven die voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts worden verwezen. Aan de orde komen het aantal geregistreerde meldingen (3.2.1), de tijdsduren (3.2.2) en de diagnoses (3.3.3)

3.2.1 Geregistreerde meldingen

In 2002 werd bij 43 kinderen nader diagnostisch onderzoek verricht.

3.2.2 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de geboorte en de eerste hielprik (3.2.2.1)
- de eerste hielprik en de tweede hielprik (3.2.2.2)
- de geboorte en de melding aan de huisarts dat het kind verwezen dient te worden (3.2.2.3)
- de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts (3.2.2.4)
- de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts (3.2.2.5).

3.2.2.1 Interval tussen geboorte en eerste hielprik

De aanbevolen leeftijd voor het verrichten van de hielprik is 4 tot 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Bij 2 van de 43 kinderen bij wie nader diagnostisch onderzoek werd verricht was de datum van de eerste hielprik niet bekend. Bij de overige 41 kinderen vond de screening plaats op de leeftijd van 4 tot en met 7 dagen.

3.2.2.2 Interval tussen eerste en tweede hielprik

Negen kinderen die werden verwezen voor diagnostisch onderzoek ontvingen een 2^e hielprik. Het interval tussen de eerste en tweede hielprik was bekend voor alle 9 kinderen. Het aanbevolen interval tussen de eerste en tweede hielprik voor kinderen met een zwangerschapsduur >33 weken is 7 tot 9 dagen, en voor kinderen met een zwangerschapsduur ≤33 weken is dat 14 tot 16 dagen. Van de kinderen met een zwangerschapsduur >33 weken ontving 1 de 2^e hielprik 3 dagen na de eerste, 6 kregen de 2^e hielprik 7 dagen na de eerste, en voor 1 kind was dit interval 9 dagen. Er was 1 kind met een zwangerschapsduur ≤33 weken dat een 2^e hielprik nodig had. Het interval tussen de eerste en tweede hielprik was 14 dagen.

3.2.2.3 Leeftijd bij verwijzing

De datum bij verwijzing was bekend bij 31 van de 43 kinderen waarbij diagnostisch onderzoek werd verricht. Verwijzing vond plaats voor dag 8 bij 18 (60%) kinderen. Er werden 11 (37%) kinderen in de tweede levensweek (dag 8 tot dag 15) verwezen. Bovendien werd 1 kind verwezen op de 15^e levensdag en 1 op de 16^e levensdag. Bij deze laatste twee kinderen was er sprake van een 2e hielprik.

3.2.2.4 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek

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 27 kinderen. Bij 24 (88%) was dit 1 dag of minder. Bij 1 kind was dit interval gelijk aan 3 dagen en bij 1 kind 5 dagen. Bij 1 kind werd een interval van 7 dagen gemeld. De reden hiervoor was dat de ouders zich aan het systeem van verwijzing hebben onttrokken en zelf een kinderarts hebben gezocht om het diagnostisch onderzoek uit te voeren.

3.2.2.5 *Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond*

Bij 38 van de 43 kinderen is de datum van het diagnostisch onderzoek bekend. Bij 20 (53%) vond dit plaats voor dag 8, en bij 12 (32%) was dit in de tweede levensweek (dag 8 tot dag 15). Bij de overige 6 (16%) varieerde dit van dag 15 tot dag 34.

3.2.3 *Diagnosen*

De diagnostische conclusies van de 43 verwezen kinderen worden hieronder weergegeven.

- AGS	13
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke zout verliezende vorm	12
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke niet-zout verliezende vorm	1
21 hydroxylase deficiëntie, niet klassieke vorm	0
andere enzymdeficiëntie	0
- GEEN AGS	28
- (NOG) GEEN CONCLUSIE	2
- GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK VERRICHT OF BEKEND	0

Op elk van de diagnosegroepen wordt hieronder nader ingegaan (3.2.3.1 tot en met 3.2.3.4). Tenslotte worden de diagnosen naar regio van entadministratie weergegeven (3.2.3.5).

3.2.3.1 *AGS*

Het aantal opgespoorde AGS patiënten in 2002 bedraagt 13. Zowel in 2000 als in 2001 werden 17 patiënten met AGS opgespoord. Tabel 9a toont enige gegevens van de in 2002 geboren patiënten met AGS. Uitgaande van een poissonverdeling zijn de 95% betrouwbaarheidsintervalgrenzen van het aantal geboorten per jaar 7 en 23. De variatie in het aantal patiënten per jaar is dus gebaseerd op toeval. De prevalentie van AGS in 2002 is 1: 15.525 geboren. De prevalentie van AGS in 2001 was 1: 12.158 en in 2000 1: 12.244 (Stikkelbroeck et al., 2002). Dit komt overeen met de prevalentie die wordt gemeld voor andere westerse landen, namelijk variërend van 1: 10.000 tot 1:18.000 pasgeborenen.

Onder de 13 patiënten met AGS waren 8 jongens en 5 meisjes (man/vrouw ratio 1,6). Van alle 13 patiënten met AGS was de subclassificatie bekend. 12 kinderen hadden de klassieke zoutverliezende vorm van AGS en één patiënt had de klassieke niet-zoutverliezende vorm (TNO-nr. 242). Bij twee kinderen was de diagnose al prenataal gesteld.

Tabel 9a Enige gegevens van verwezen kinderen AGS, geboren in 2002

TNO nr.	Geb. gewicht	Zw. Duur	m/v	17-OHP 1 ^e hp	17-OHP diagn. Onderz	Na in serum *	K in serum*	Na in urine	DNA
	g	Wkn		nmol/l	nmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	
202	3140	38	m	600	671	132	7	47	-
206	3750	42	m	600	555	138	6	.	+
211	3370	41	m	344	350	143	.	.	+
213	3820	41	v	168		128	4	8	-
216	3460	41	v	126	305	134	6	.	+
220	3700	38	m	1186	854	134	5	.	+
221	2140	39	v	281	310	131	7	13	+
225	3500	40	v	169	308	134	5	15	+
240	4080	42	v	250	24	135	7	24	+
241	3136	38	m	600	.	139	6	.	+
242 [†]	3150	42	m	122	65	135	6	15	+
243	3205	40	m	660	1334	130	6	.	-
244 [†]	3625	39	m	96	402	138	5	26	+

* Bij verwijzing

[†] Diagnose prenataal gesteld

Het adrenogenitaal syndroom (AGS) wordt veroorzaakt door een enzymtekort in de bijnier. Hierdoor ontstaat er een bijnierhormoontekort (cortisol en aldosteron) en een overproductie van 17 α -hydroxyprogesteron (17OHP) en mannelijk hormoon (androgenen). Bij 75% van de AGS-patiënten veroorzaakt het tekort aan aldosteron ernstig zoutverlies en uitdroging. Dit kan in de 2^e - 3^e levensweek tot de dood leiden indien niet behandeld. Het tekort aan cortisol kan lage bloedsuikers en lage bloeddruk veroorzaken, waardoor hersenschade kan ontstaan. Door de overproductie van mannelijk hormoon, al tijdens de zwangerschap, kunnen meisjes lichte tot ernstige vermannelijking van de geslachtsorganen hebben, waardoor zij soms ten onrechte voor een jongetje worden aangezien. De oorzaak is in 95% van de gevallen een tekort aan het enzym 21-hydroxylase (21OH) in de bijnier. In 4% van de patiënten betreft het een tekort aan 11 β -hydroxylase (zie ook: Stikkelbroeck en Otten, 2002).

Om verstoring van de elektrolythuishouding te voorkomen zou op dag 8 met de behandeling gestart moeten worden (van der Kamp, 2001). Van 14 kinderen was de leeftijd waarop behandeling plaatsvond bekend. Alle 13 AGS-patiënten werden behandeld en bij 1 kind werd de behandeling op dag 7 gestart i.v.m. verdenking op AGS. Bij 77% van de kinderen met AGS vond behandeling plaats tijdens de eerste tien levensdagen (tabel 9b).

Tabel 9b Leeftijd waarop behandeling werd gestart bij kinderen met AGS geboren in 2002

Interval (dagen)	n	Cumulatief %
≤1	1	8
0-5	1	15
6	3	38
7	2	54
8	1	62
9	-	62
10	2	77
11	1	85
12	-	85
13	1	92
14	-	92
≥15	1	100
Totaal	13	100

3.2.3.2 *Geen AGS*

In 2002 hadden 28 van de 43 kinderen die werden verwezen voor nadere diagnostiek geen AGS. Het betrof 23 jongens en 5 meisjes. Van 27 van de 28 kinderen waren zwangerschapsduur én geboortegewicht bekend. Tabel 10 toont de verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur van deze kinderen.

Tabel 10 Verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur bij kinderen geboren in 2002 die werden verwezen voor nader diagnostisch onderzoek en waarbij geen sprake was van AGS

Geboortegewicht (gram)	Zwangerschapsduur (weken)				Totaal
	≤33	33 t/m 35	35 t/m 36	≥36	
<2100 g	2	1	2	2	7
2101-2500 g	0	0	0	6	6
2501-2700 g	0	0	0	1	1
≥2701 g	0	0	1	12	14
Totaal	2	1	3	21	27*

*Van 1 kind was de zwangerschapsduur onbekend

De meeste kinderen met een fout-positieve uitslag bevinden zich in de categorie met een zwangerschapsduur ≥36 weken of een geboortegewicht ≥2701 gram.

3.2.3.3 *(nog) geen conclusie mogelijk*

Tabel 11 toont enige gegevens van de kinderen die werden verwezen voor nader diagnostisch onderzoek en waarvan op het moment van rapportage (augustus 2003) (nog) geen diagnose bekend was. In 2002 betrof het 2 kinderen.

Tabel 11 Enige gegevens van verwezen kinderen waarbij (nog) geen diagnose bekend was, geboren in 2002

TNO nr.	Geb. gewicht	Zw. duur	m/v	17-OHP 1 ^e hp	17-OHP diagn. onderz	Na in serum *	K in serum *	Na in urine	DNA
	g	wkn		nmol/l	nmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	
228	4060	41	m	600	273	127	8	75	+
238	2250	35	v	200	28	139	6	20	.

*bij verwijzing

3.2.3.4 *Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend*

Deze categorie bevat in 2002 geen kinderen.

3.2.3.5 *Diagnosen naar entadministratie*

Tabel 12 toont de diagnosen van de in 2002 bij de screening verwezen kinderen naar entadministratie.

Tabel 12 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 2002

Regio entadministratie	AGS	Geen AGS	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	0	2	0	0	2
Friesland	0	1	0	0	1
Drenthe	0	0	0	0	0
Overijssel	0	2	0	0	2
Flevoland	0	0	0	0	0
Gelderland	2	5	0	0	7
Utrecht	1	3	0	0	5
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	0	2	0	0	2
Amsterdam	1	0	1	0	2
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	5	5	0	0	10
Rotterdam	1	2	0	0	3
Zeeland	0	0	0	0	0
Noord-Brabant	3	4	1	0	8
Limburg	0	2	0	0	2
Buitenland	0	0	0	0	0
Onbekend	0	0	0	0	0
Totaal	13	28	2	0	43

Conclusie:

1. Het aantal opgespoorde AGS patiënten in 2002 bedroeg 13 (prevalentie 1: 15.525).
2. In 57% van de gevallen vond behandeling in de eerste levensweek plaats.

3.3 De methode van screening

De uitvoering van de screening is beschreven in paragraaf 3.1.1.1

In het geval van de AGS-screening zal onder een positieve testuitslag worden verstaan: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is.

Tot degenen met de ziekte worden alle patiënten met AGS gerekend waarbij ten tijde van de hielprik geen aanwijzingen waren voor het bestaan van deze ziekte. Het aantal terecht-positieven is 11, dat wil zeggen 13 AGS-patienten minus 2 kinderen die reeds voor de screening bekend waren met AGS (zie paragraaf 3.2.3.1).

Tabel 13 geeft een overzicht van de diagnose naar verwijzindicatie. Nemen we aan dat bij de 2 kinderen waarbij nog geen conclusie mogelijk is er geen sprake is van AGS, dan is het aantal fout-positieven 30 (zie paragraaf 3.2.3.2).

Tot op heden zijn geen kinderen bekend met een fout-negatieve uitslag die geboren zijn in 2002. Pas na enige jaren kunnen hierover echter betrouwbare uitspraken gedaan worden. Wel werd 1 kind (TNO-nr 237, zie tabel 14) gemist omdat de hielprik door organisatorische problemen in het ziekenhuis waar het kind opgenomen was geweest pas op dag 20 werd afgenomen. Al voor afname van de hielprik kwam het kind met symptomen van AGS bij de kinderarts.

Het aantal terecht-negatieven is 201.795, namelijk 201.837 (het aantal gescreenden, zie hoofdstuk 2) minus 42 (het aantal terecht-positieven + fout-positieven + fout-negatieven). Nemen we aan dat het aantal fout-negatieven 0 is en het aantal anderszins door de screening gemiste kinderen 1 is (hierover kan pas over enige jaren volledige duidelijkheid worden verkregen), dan kan de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde berekend worden. Er kan een onderscheid gemaakt worden tussen de test- en programmasensitiviteit. In de eerste variant worden alleen de resultaten van de screeningstest betrokken, terwijl in de tweede variant ook de overige resultaten (waaronder percentage niet-deelname, afzonderlijke resultaten van eerste en tweede hielprik) in beschouwing worden genomen. In 2002 waren zowel de test- als programmasensitiviteit 92%. De specificiteit was 99,98% en de positief voorspellende waarde 27%

Ter vergelijking, in 2001 was de testsensitiviteit 100%, de specificiteit was 99,91% en de positief voorspellende waarde was 8,1%. In 2000 was dat respectievelijk 100; 99,93 en 8,8% (Stikkelbroeck et al., 2002). De verbetering van de positief voorspellende waarde in 2002 is het gevolg van de invoering van de classificatie 'dubieus' met ingang van 1-1-2002.

Tabel 13 Diagnose naar verwijzindicatie bij de screening op AGS in 2002

Verwijzing geïndiceerd	AGS		Totaal
	Ja	Neen	
Ja	11	30	41
Neen	1	201.795	201.796
Totaal	12	201.825	201.837

Tabel 14 toont de enige klinische gegevens van het kind dat in 2002 door organisatorische problemen rond de afname van de hielprik gemist werd bij de screening.

Tabel 14 Enige gegevens van het kind dat werd gemist bij de screening op AGS in 2002

TNO nr.	Geb. gewicht	Zw. duur	m/v	17-OHP 1 ^e hp	17-OHP diagn. onderz	Na in serum *	K in serum *	Na in urine	DNA
	g	wkn		nmol/l	nmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	
237 [†]	4640	42	m	1210	.	114	7	.	.

* Bij verwijzing

4 Screening op CHT

Dit hoofdstuk betreft de screening op CHT. Eerst komt het beloop van de screening aan bod (4.1), gevolgd door een beschrijving van de populatie kinderen die werden verwezen voor diagnostisch onderzoek (4.2). Vervolgens wordt ingegaan op de diagnosen (4.3) en de methode van screening (4.4). Tenslotte worden in paragraaf 4.5 de resultaten vermeldt van het derde meetpunt bij kinderen geboren in 1997. Het derde meetpunt wordt afgenomen op de leeftijd van vier tot vijf jaar, waarbij nogmaals bij de behandelend kinderarts wordt geïnformeerd naar de diagnose en subclassificatie.

4.1 Beloop van de screening

Na een korte weergave van de uitvoering van de CHT-screening in Nederland (4.1.1) wordt het beloop van de screening besproken aan de hand van de uitslagen van eerste en tweede hielprik en de verwijzingen (4.1.2). In 4.1.3 wordt nader ingegaan op het aantal onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes.

4.1.1 Analyse methode en afkappunten

De uitvoering van de hielprik wordt beschreven in hoofdstuk 2. Van alle binnengekomen bloedmonsters wordt in de 5 screeningslaboratoria de thyroxine (T4)-concentratie bepaald; deze wordt uitgedrukt in standaarddeviatie (SD) ten opzichte van het daggemiddelde. Is de T4 SD-waarde $\leq -0,8$ (in ongeveer 20% van de monsters), dan wordt uit hetzelfde filtreerpapier-bloed 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 wier T4 SD-waarde $\leq -1,6$ is (ongeveer 5% van de monsters).

Wanneer de T4-, respectievelijk TSH-waarden, sterk afwijkend zijn ('afwijkende' waarden) is dit een indicatie voor directe 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 15a en 15b).

Tabel 15a Interpretatie en actie bij uitslag van de eerste hielprik

T4 (SD) en T4/TBG-ratio (SD/nmol)**	TSH (mE/l)		
	'afwijkend' (≥ 50)	'dubieus' (20 t/m 49)	'negatief' (≤ 19)
'afwijkend' ($T4 \leq -3,0$)*	Verwijzen	verwijzen [^]	verwijzen [^]
'dubieus' ($T4 -2,9$ t/m $-1,6$ èn $T4/TBG$ -ratio $\leq 8,5$)	Verwijzen	tweede hielprik	tweede hielprik [^]
'negatief' ($T4 -2,9$ t/m $-1,6$ èn $T4/TBG$ -ratio $\geq 8,6$) of ($T4 \geq -1,5$)	Verwijzen	tweede hielprik	geen actie

* 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 CHT. 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 $\mu\text{mol/l}$. Voorbeeld: T4 is -2,7 SD en TBG is 400 nmol/l (= 0,4 $\mu\text{mol/l}$). T4/TBG-ratio: $-2,7 + 5,1 = 2,4$. $2,4/0,4 = 6,0 = \text{'dubieus'}$

^ Met uitzondering van prematuren en laat gescreende kinderen zie 4.1.1.1

Tabel 15b Interpretatie en actie bij tweede hielprik

T4 (SD) en T4/TBG-ratio (SD/nmol)**	TSH (mE/l)		
	'afwijkend' (≥ 50)	'dubieus' (20 t/m 49)	'negatief' (≤ 19)
'afwijkend' (T4 $\leq -3,0$)*	Verwijzen	verwijzen	verwijzen^
'dubieus' (T4 -2,9 t/m -1,6 en T4/TBG-ratio $\leq 8,5$)	Verwijzen	verwijzen	verwijzen^
'negatief' (T4 -2,9 t/m -1,6 en T4/TBG-ratio $\geq 8,6$) of (T4 $\geq -1,5$)	Verwijzen	verwijzen	geen actie

^ Met uitzondering van prematuren en laat gescreende kinderen zie 4.1.1.1

4.1.1.1 Uitzonderingspositie prematuren en laat gescreende kinderen

Bij prematuur geboren en is niet alleen de T4-concentratie, maar ook de T4/TBG-ratio vaak verlaagd. Voor deze kinderen gelden daarom andere criteria voor vervolgonderzoek. De definitie van prematuur bij de CHT-screening is: zwangerschapsduur van ≤ 36 weken én een geboortegewicht van ≤ 2500 gram. Voor deze groep geldt alleen de uitslag van de TSH-bepaling als criterium voor vervolgonderzoek. Tot 1992 gold daarbij nog als extra criterium dat de hielprik op de leeftijd van 6 tot en met 9 dagen verricht moest zijn. Ondanks de prematurenregeling was het percentage prematuren in de groep verwezen kinderen aanzienlijk hoger dan in de algemene populatie het geval was. In 1992 is daarom nagegaan of de prematurenregeling zodanig aangepast kon worden dat een wezenlijke vermindering optreedt van het aantal verwezen prematuren, zonder dat het aantal gemiste patiënten met CHT toeneemt. Het bleek dat het laten vallen van het leeftijdscriterium de beste oplossing was. Vanaf 1 januari 1993 is de nieuwe prematurenregeling van kracht. In het 'Draaiboek neonatale screening op AGS, CHT en PKU' (vierde herziene uitgave, 2001) staat de gehele procedure gedetailleerd beschreven.

Als gevolg van de fysiologische daling van het T4 in de eerste levensmaanden hebben laat gescreende kinderen een grote kans op een dubieuze of afwijkende T4-screening. Om deze reden wordt vanaf medio 1996 bij kinderen die op dag 60 (geboortedag geldt als dag 0) of later gescreend worden, alleen de TSH-concentratie gebruikt als criterium voor een tweede hielprik of een verwijzing.

4.1.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 16a geeft het aantal herhalingsonderzoeken en verwijzingen weer. In tabel 16b worden enkele belangrijke gegevens uit tabel 16a vergeleken met voorgaande jaren. Bij 241 (0,12%) kinderen werd bij de eerste hielprik een 'afwijkende' uitslag vastgesteld.

Van deze 241 kinderen werd bij 235 nader diagnostisch onderzoek verricht. Bij 723 (0,36%) kinderen was er sprake van een 'dubieuze' uitslag. Bij 1028 (0,51%) was er onvoldoende bloed afgenomen en was een herhaalde eerste hielprik noodzakelijk.

Dankzij de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 is het percentage 'dubieuze' uitslagen vanaf 1995 ten opzichte van voorgaande jaren afgenomen (figuur 2). Het percentage 'afwijkende' uitslagen in 2002 (0,12%) is vergelijkbaar met dat van de afgelopen jaren (figuur 3). Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes was in 2002 aanzienlijk lager dan in voorgaande jaren. In 2002 was het percentage 0,55%. Ter vergelijking, in 2001 was het 0,77% en in 2000 0,89% (zie tabel 16b en figuur 5).

Het aantal naar een kinderarts verwezen kinderen na één of twee hielprikken bedroeg 330. Bij 31 kinderen werden drie of zelfs vier hielprikken afgenomen, hiervan werden 5 kinderen verwezen. Het totale aantal verwezen kinderen volgens de kwartaallijsten is dus 335. Dit aantal is vrijwel gelijk aan het aantal dat gemeld is met behulp van de registratieformulieren, namelijk 337. Bij 46 kinderen werd een tweede hielprik verricht, ondanks het feit dat de uitslag van de eerste hielprik 'negatief' was. Een mogelijke verklaring voor een deel van deze 46 tweede hielprikken is dat het in feite een herhaalde eerste hielprik is omdat het bloedmonster op dag 1 t/m 3 werd afgenomen i.p.v. op de vierde dag zoals wordt aanbevolen.

Na de eerste hielprik werd bij 32 kinderen geen tweede hielprik verricht, hoewel dit wel geïndiceerd was, omdat de ouders weigerden of het kind inmiddels overleden was. Zes kinderen werden na de eerste hielprik niet verwezen en 1 kind werd na de tweede hielprik niet verwezen, hoewel dit op grond van de screeningsuitslagen wel noodzakelijk was. Er waren 8 kinderen met onvoldoende vulling bij de tweede hielprik.

Tabel 16a Uitslagen en verwijzingen bij de CHT-screening in 2002

	N	%*
Na 1e hielprik:		
Negatief	199766	98.97
Dubieus	723	0.36
Afwijkend	241	0.12
Onvoldoende vulling	1028	0.51
Anders@	75	0.04
Verwezen	235	0.12
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	6	0.00
Na herhaalde 1e of 2e hielprik:		
Niet verricht (wel geïndiceerd)&	32	0.02
Negatief	1639	0.81
w.v. bij 1 ^e hp dubieus	608	0.30
w.v. bij 1 ^e hp OV/anders	1031	0.51
Dubieus	97	0.05
w.v. bij 1 ^e hp eveneens dubieus	81	0.04
w.v. bij 1 ^e hp OV/anders	16	0.01
Afwijkend	14	0.01
w.v. bij 1 ^e hp dubieus	8	0.00
w.v. bij 1 ^e hp OV/anders	6	0.00
Dubieus^ + afwijkend	95	0.05
Onvoldoende vulling	8	0.00
w.v. bij 1 ^e hp dubieus	4	0.00
w.v. bij 1 ^e hp OV/anders	4	0.00
Anders@	14	0.01
Verwezen	95	0.05
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	1	0.00
Verwezen na 1 of 2 hielprikken	330	0.16
3 of 4 hielprikken	31	0.02
w.v. verwezen	5	0.00
Totaal verwezen	335#	0.17
Totaal gescreend	201837	

* 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;

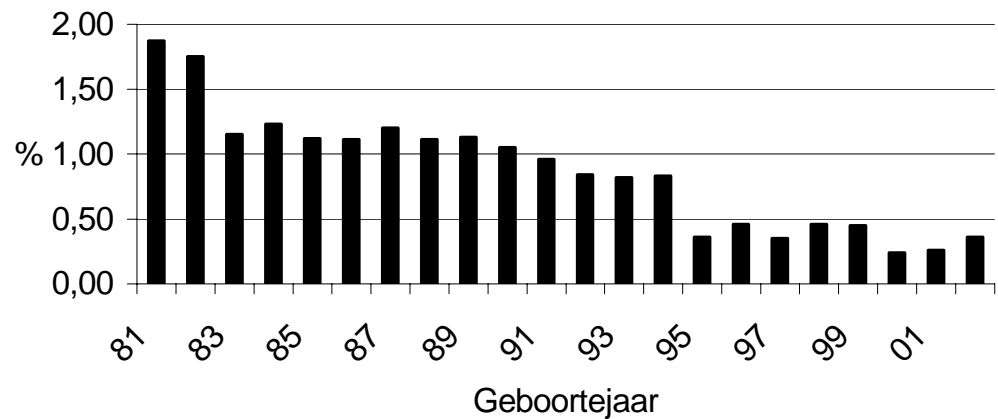
volgens de registratieformulieren werden 337 kinderen verwezen (zie paragraaf 4.2.1).

Tabel 16b Uitslagen en verwijzingen bij de CHT-screening in 1995 tot en met 2002

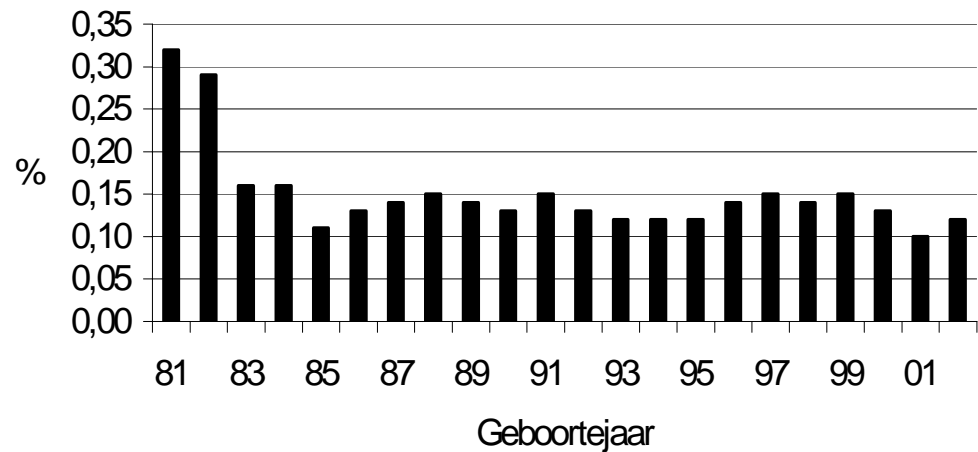
	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
	%	%	%	%	%	%	%
Na 1e hielprik:							
- Negatief	98,62	98,72	98,66	98,65	98,72	98,83	98,97
- Dubieus	0,46	0,36	0,46	0,45	0,24	0,26	0,36
- Afwijkend	0,14	0,15	0,14	0,15	0,13	0,10	0,12
- Onvoldoende vulling^^	0,77	0,76	0,75	0,75	0,89	0,77	0,55
- Te vroeg geprikt/overige	0,01	0,01	0,00	0,00	0,02	0,04	0,04
Na herhaalde 1e en 2e hielprik:							
- Negatief	1,10	1,03	1,08	1,08	1,08	0,99	0,81
- Dubieus^ + afwijkend	0,09	0,08	0,10	0,08	0,04	0,04	0,05
Verwezen na 1 of 2 hielprikken	0,23	0,23	0,23	0,23	0,16	0,14	0,16
Gescreend	192.438	190.654	198.830	201.421	206.400	203.514	201.837

^ en eerste hielprik eveneens 'dubieus'

^^ definitie zie 4.1.3



Figuur 2 'Dubieuze' screeningsuitslagen naar geboortjaar



Figuur 3 'Afwijkende' screeningsuitslagen naar geboortejaar

Tabel 17 toont de uitslagen en verwijzingen na (herhaalde) eerste en tweede hielprik naar entadministratie van de woonplaats. Het percentage 'onvoldoende vullingen' varieerde van 0,12% (Zeeland) tot 1,01% (Rotterdam).

Tabel 17 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede (herhaalde eerste) hielprik in 2002 naar entadministratie

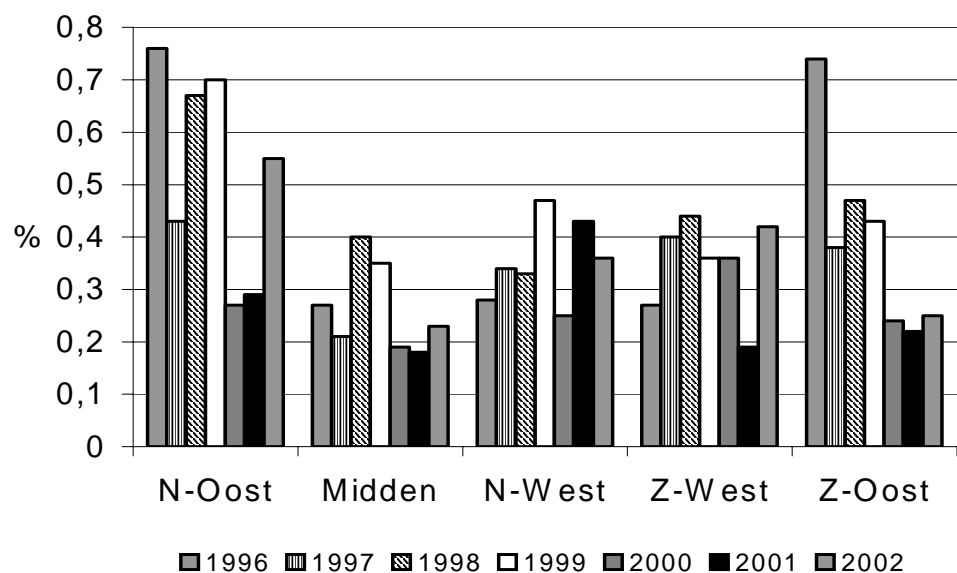
Entadministratie	Gescreend	1e hielprik						herhaalde 1e en 2e hielprik verwezen			
		neg.	dub.	afw.	onvold.	vulling	mislukt / te vroeg geprikt	neg.	dub. +afw.	n	%*
					n	(%)*					
Groningen	6581	6483	36	8	54	(0.82)	0	81	7	15	(0.23)
Friesland	7942	7806	52	8	76	(0.96)	0	119	6	13	(0.16)
Drenthe	5847	5749	30	8	55	(0.94)	5	82	8	16	(0.27)
Overijssel	14630	14461	74	16	79	(0.54)	0	145	6	22	(0.15)
Flevoland	5320	5270	24	7	19	(0.36)	0	41	2	8	(0.15)
Gelderland	24833	24662	57	42	70	(0.28)	2	119	5	44	(0.18)
Utrecht	16123	16012	38	21	38	(0.24)	14	72	5	26	(0.16)
Nrd. Holland (excl. A dam)	22370	22121	81	26	121	(0.54)	21	203	6	32	(0.14)
Amsterdam	10976	10887	36	13	40	(0.36)	0	73	3	16	(0.15)
Zuid-Holland (excl. R dam)	35793	35425	151	38	178	(0.50)	1	278	23	60	(0.17)
Rotterdam	6209	6068	35	13	63	(1.01)	26	101	6	20	(0.32)
Zeeland	4255	4239	7	4	5	(0.12)	0	11	1	4	(0.09)
N.Brabant	29383	29088	71	26	198	(0.67)	0	252	11	37	(0.13)
Limburg	11575	11495	31	11	32	(0.28)	6	62	6	17	(0.15)
Nederland	201837	199766	723	241	1028	(0.51)	75	1639	95	330	(0.16)

* ten opzichte van het aantal gescreenden

Tabel 18 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik naar verzorgingsgebied van de screeningslaboratoria. De regio Noord-Oost heeft het hoogste percentage 'dubieuze' uitslagen (0,55%), gevolgd door de regio's Zuid-West met 0,42%, Noord-West met 0,36%, Zuid-Oost met 0,25% en Midden met 0,23%. In figuur 4 wordt het percentage dubieuze uitslagen voor elk van de vijf regio's gegeven voor de periode 1996 tot en met 2002. Als gevolg van de toevoeging van TBG aan de screening in 1995 is vanaf dat jaar het percentage 'dubieuze' uitslagen in Nederland sterk afgenomen. Het percentage dubieuze uitslagen in 2002 is in de regio's Midden, Noord-West en Zuid-Oost ongeveer op hetzelfde niveau gebleven als in 2001. In de regio's Noord-Oost en Zuid-West ligt het percentage dubieuze uitslagen in 2002 hoger dan in 2001 (respectievelijk 0,55% in 2002 vs. 0,29% in 2001 en 0,42% vs. 0,19%).

Tabel 18 Screeningsuitslagen na eerste hielprik in 2002 naar verzorgingsgebied van de laboratoria

Verzorgings- Gebied Laboratorium	1e hielprik										
	gescreend	neg.		dub.		afw.		onvold.vulling		Mislukt / te vroeg geprikt	
		n	n	%	n	%	N	%	N	%	n
Noord-Oost	35000	34499		192	(0.55)	40	(0.11)	264	(0.75)	5	(0.01)
Midden	40956	40674	(99.31)	95	(0.23)	63	(0.15)	108	(0.26)	16	(0.04)
Noord-West	38666	38278	(99.00)	141	(0.36)	46	(0.12)	180	(0.47)	21	(0.05)
Zuid-West	46257	45732	(98.87)	193	(0.42)	55	(0.12)	246	(0.53)	27	(0.06)
Zuid-Oost	40958	40583	(99.08)	102	(0.25)	37	(0.09)	230	(0.56)	6	(0.01)
Totaal	201837	199766	(98.97)	723	(0.36)	241	(0.12)	1028	(0.51)	75	(0.04)



Figuur 4 'Dubieuze' uitslagen in 1996-2002 naar verzorgingsgebied van de laboratoria

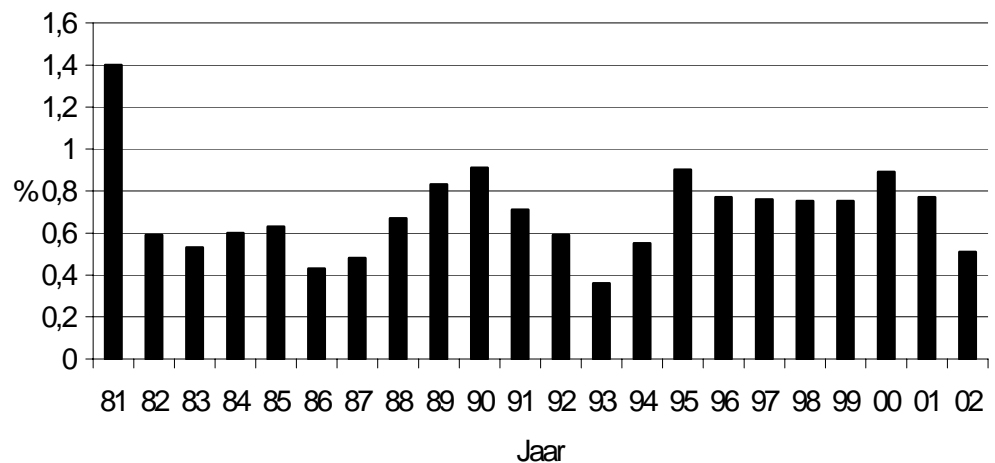
4.1.3 Onvoldoende vullingen

Definitie

Van onvoldoende vulling wordt hier gesproken indien een setje onvoldoende of onbetrouwbaar bloed bevat voor alle noodzakelijke bepalingen. Bij de interpretatie van deze definitie dient men zich te realiseren dat bij de CHT-screening drie bepalingen verricht worden. 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' geïnclassificeerd worden. Deze definitie geeft dus een gunstiger beeld van het aantal 'onvoldoende vullingen' dan in werkelijkheid het geval is. Voordeel van deze definitie is dat ze direct aangeeft bij hoeveel kinderen een herhaalde hielprik noodzakelijk was. Aangezien 'onvoldoende vullingen' vanaf het begin van de screening op deze wijze is gedefinieerd, vereenvoudigt dit het interpreteren van trendanalyses.

Verloop

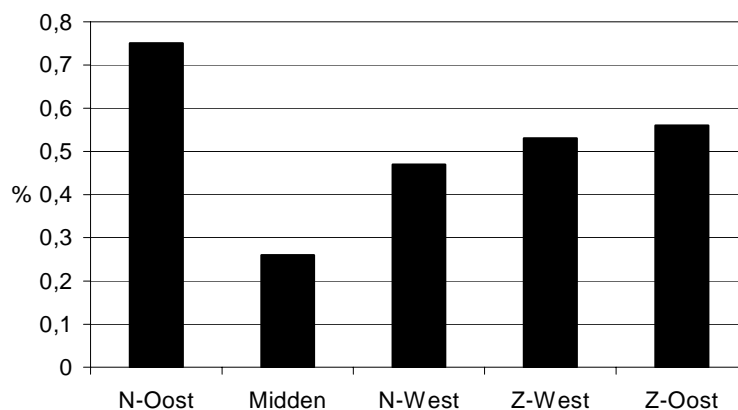
Figuur 5 geeft het verloop van het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de screening op CHT. Op CHT wordt gescreend vanaf 1 januari 1981. Bij het begin van de screening was het percentage 'onvoldoende vullingen' hoog.



Figuur 5 Percentage onvoldoende vullingen ten opzichte van het aantal gescreenden bij de screening op CHT vanaf de invoering van beide screeningsprogramma's tot en met 2002

In 1993 was het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes het laagst sinds de start van de screening. In 2002 is het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de CHT-screening aanzienlijk gedaald ten opzichte van 2001 en de voorgaande periode 1995-2000.

Figuur 6 geeft de percentages onvoldoende vullingen (OV) bij de screening op CHT naar verzorgingsgebied van de laboratoria.



Figuur 6 Percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de CHT-screening naar laboratorium in 2002

Conclusie:

Het percentage ‘onvoldoende vullingen’ bij de CHT-screening is in 2002 aanzienlijk gedaald ten opzichte van 2001 en daarmee onder het niveau van de periode 1995-2000.

4.2 De populatie verwezen kinderen

In dit hoofdstuk wordt de populatie kinderen beschreven die voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts zijn verwezen. In 4.2.1 wordt het aantal geregistreerde meldingen gegeven betreffende kinderen die verwezen zijn. Verder komen in dit hoofdstuk aan de orde enkele kenmerken van de verwezen kinderen (4.2.2), de tijdsduren (4.2.3) en de niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen (4.2.4).

4.2.1 Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen

Over het geboortjaar 2002 meldden de entadministraties aan TNO-PG 337 kinderen die in aanmerking kwamen voor verwijzing naar een kinderarts (tabel 19). Dit is vrijwel identiek aan het aantal dat volgens de kwartaallijsten is verwezen (n=335) (zie 4.1.2).

Tabel 19 Aantal verwezen kinderen, geboren in 2002 naar regio

Regio	Totaal	Na 1e hiehprik	Na 2e, 3e of 4 ^e hiehprik
Noord-Oost	66		
Groningen	15	8	7
Friesland	13	8	5
Drenthe	16	8	8
Overijssel	22	16	6
Midden	71		
Gelderland	46	42	4
Utrecht	25	21	4
Noord-West	57		
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	33	26	7
Amsterdam	16	13	3
Flevoland	8	7	1
Zuid-West	88		
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	67	38	29
Rotterdam	16	13	3
Zeeland	5	4	1
Zuid-Oost	54		
Noord-Brabant	37	26	11
Limburg	17	11	6
Onbekend	1	1	1
Totaal	337	337	241
			96

4.2.2 Enkele 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 (zie 4.1.1.1). Hoewel het aantal verwezen kinderen hierdoor aanzienlijk daalde, bleef het percentage prematuren hoog. Zo varieerde het percentage vroeggeborenen (zwangerschapsduur < 37 weken) onder de verwezen kinderen in de periode 1995 tot en met 2001 van 10 tot 22% (tabel 20). In de algemene populatie is dit percentage slechts 5 (Verkerk & Noord-Zaadstra 1991). Door de wijziging van de prematurenregeling per 1 januari 1993 (zie 4.1.1) is het aantal verwezen 'prematuren' verder afgenomen. Het percentage vroeggeborenen is in 2002 15%, wat hoger is dan het percentage in 2001 maar vergelijkbaar met dat van de jaren daarvoor.

Verder blijkt onder de verwezen kinderen het percentage jongens en het percentage overleden kinderen hoog te zijn. De scheve man/vrouw-ratio wordt 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 (zie 5.4.1). De hoge mortaliteit kan verklaard worden uit het feit dat bij zeer zieke kinderen vaker lage T4-concentraties vóórkomen.

Tabel 20 Geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur en mortaliteit in de groep verwezen kinderen naar geboortejahr (percentages)

Kenmerk	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Geslacht								
Jongen	65	65	64	64	64	65	64	61
Meisje	35	35	36	36	36	35	36	39
Prematuur [^]								
Ja	7	5	5	4	5	4	5	5
Nee	93	95	95	96	95	96	95	95
Geboortegewicht								
≤ 2500 gram								
Ja	15	16	17	11	13	13	12	12
Nee	85	84	83	89	87	87	88	88
Zwangerschapsduur								
≤ 36 weken								
Ja	22	17	17	18	18	13	10	15
Nee	78	83	83	82	82	87	90	86
Overleden								
Ja	4,3	1,5	2,7	4,2	4,0	4,9	4,6	5,9
nee/onbekend	95,7	98,5	97,3	95,8	96	95,1	95,4	94,1

[^] geboortegewicht ≤ 2500 g en zwangerschapsduur ≤ 36 weken

Conclusie: Het percentage kinderen met een laag geboortegewicht en het percentage vroeggeborenen in de groep verwezen kinderen is de laatste jaren stabiel.

4.2.3 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de geboorte en de eerste hielprik (4.2.3.1)
- de eerste hielprik en de tweede hielprik (4.2.3.2)
- de eerste hielprik (of bij twee hielprikken, de tweede hielprik) en de melding aan de huisarts dat het kind verwezen dient te worden (4.2.3.3)
- de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts (4.2.3.4)
- de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts (4.2.3.5).

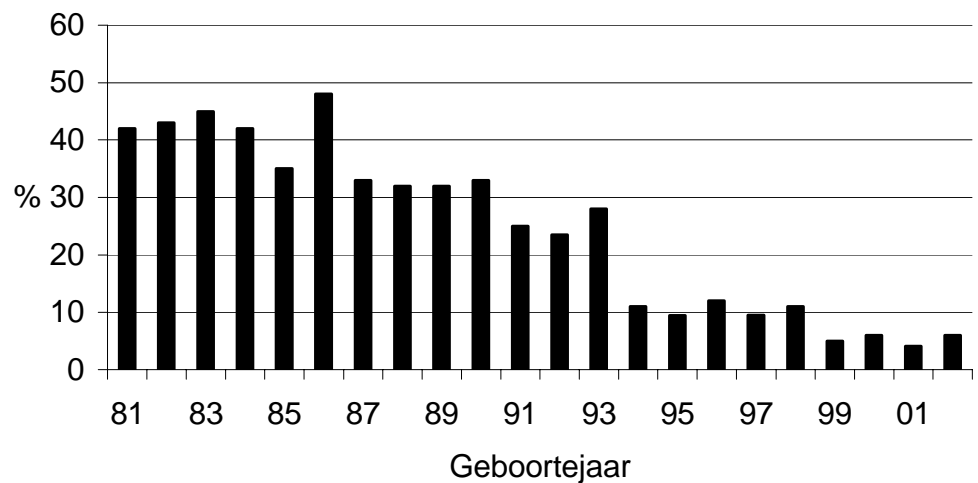
Om een beter inzicht te verkrijgen waar vertraging optreedt in het tijdpad wordt met zogenaamde '90%-haalbaarheidsintervallen' gewerkt. Onder een 90%-haalbaarheidsinterval verstaan we een deeltraject met een zodanige duur, dat het haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen c.q. informatie van de kinderen (hielpriksetje, uitslagen) het traject kan afleggen. In overleg met de medisch adviseurs van de entadministraties en de entadministrateurs is de duur van de verschillende intervallen bepaald. Zo werd het traject van geboorte tot hielprik op 8 dagen gesteld. Met andere woorden het werd 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 hiepruk thuis zijn, hebben we bij alle analyses kinderen met een laag geboortegewicht buiten beschouwing gelaten.

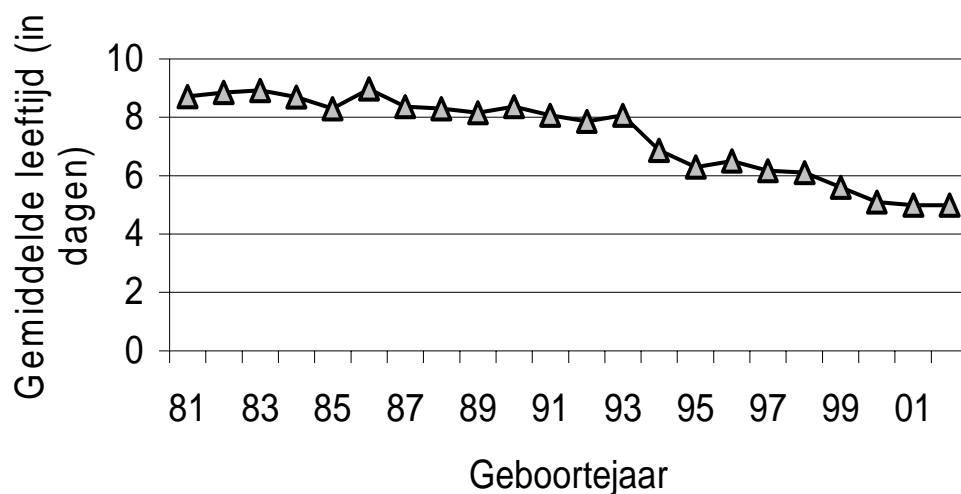
4.2.3.1 *Leeftijd bij eerste hiepruk*

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject van geboorte tot hiepruk is gesteld op 8 dagen. In 2002 werd 6% na de leeftijd van 8 dagen geprikt. Dit is vergelijkbaar met dat van de afgelopen jaren. In de periode 1981-1993 waren deze percentages beduidend hoger en in de periode 1994 tot 1999 iets hoger. De dalingen van de percentages werden veroorzaakt door de vervroeging van de leeftijd bij de eerste hiepruk met 1 dag in 1993 en 1999 (figuur 7a). Tabel 9 geeft een overzicht naar entadministratie van de leeftijd bij de eerste hiepruk. Het percentage ontbrekende gegevens varieerde in de periode 1981 tot en met 2001 van 3 (in 2001) tot en met 19 (in 1985). In 2002 was het percentage ontbrekende gegevens 4.

De gemiddelde leeftijd bij de hiepruk was in 2002 evenals in 2001 5,0 dagen, in 2000 5,1 dagen en in 1999 5,6 dagen (figuur 7b) (opmerking: bij het berekenen van deze gemiddelden zijn leeftijden ouder dan 21 dagen buiten beschouwing gelaten).



Figuur 7a Percentage verwezen kinderen gescreend na de leeftijd van 8 dagen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortejaar



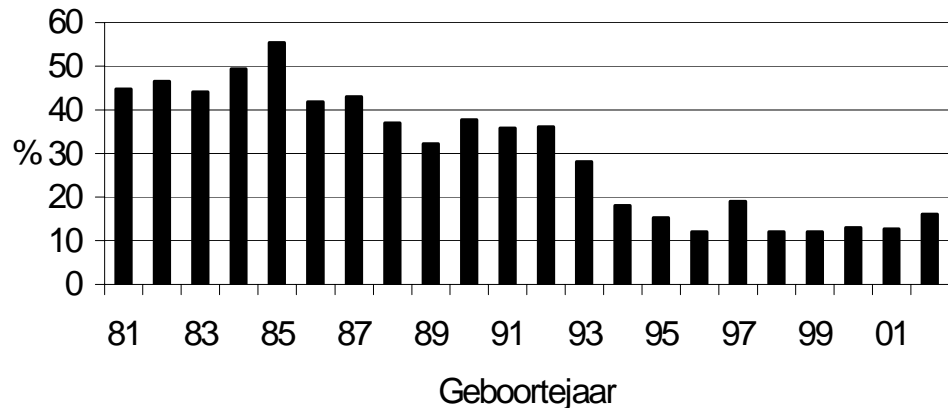
Figuur 7b Gemiddelde leeftijd bij eerste hielprik van 1981 tot 2002

Tabel 21 Verwezen kinderen gescreend na de leeftijd van 8 dagen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	gescreend na leeftijd van 8 dagen					
	ja		nee		Totaal	
	n	%	n	%	N	%
Noord-Oost						
Groningen	1	(8)	11	(92)	12	(100)
Friesland	0	(0)	12	(100)	12	(100)
Drenthe	0	(0)	13	(100)	13	(100)
Overijssel	0	(0)	20	(100)	20	(100)
Midden						
Gelderland	1	(3)	39	(98)	40	(100)
Utrecht	1	(4)	22	(96)	23	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	1	(3)	28	(97)	29	(100)
Amsterdam	1	(11)	8	(89)	9	(100)
Flevoland	0	(0)	7	(100)	7	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	8	(15)	46	(85)	54	(100)
Rotterdam	2	(13)	14	(88)	16	(100)
Zeeland	1	(20)	4	(80)	5	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	0	(0)	33	(100)	33	(100)
Limburg	1	(10)	9	(90)	10	(100)
Totaal	17	(6)	266	(94)	283	(100)

4.2.3.2 *Interval tussen de eerste en tweede hiehprik*

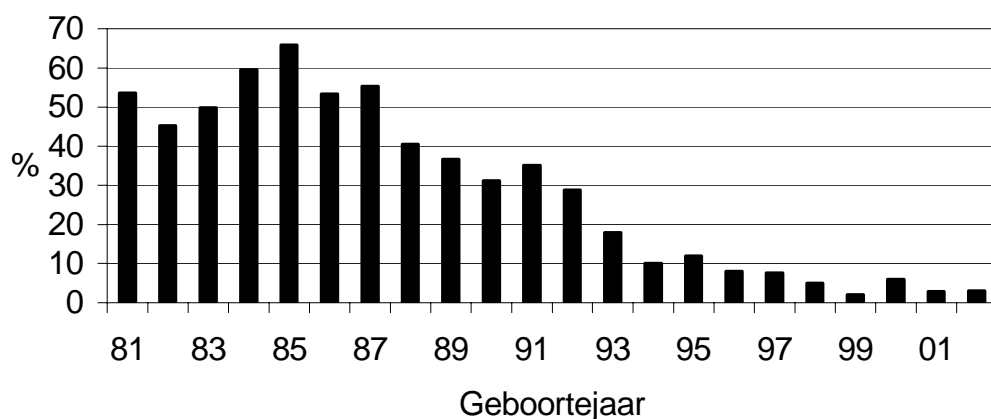
Het 90%-haalbaarheidsinterval voor het traject van eerste tot tweede hiehprik is gesteld op 10 dagen. In 2002 duurde het in 16% (n=12) van de gevallen langer dan 10 dagen. Dit is iets hoger dan het percentage in de voorgaande 3 jaar (figuur 8). In 10% van de gevallen ontbrak de datum van de eerste en/of tweede hiehprik. In de periode 1981 tot en met 2001 varieerde het percentage ontbrekende gegevens van 12 tot 35. Gezien het kleine aantal kinderen dat twee hiehprikken heeft gehad is een uitsplitsing naar entadministratie achterwege gelaten.



Figuur 8 Interval tussen de eerste en tweede hiehprik 11 dagen of langer bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar

4.2.3.3 *Interval tussen hiehprik en melding aan de huisarts*

Indien een kind verwezen moet worden naar een kinderarts meldt de entadministratie dit bij de huisarts. Bij het berekenen van de tijd tussen hiehprik en melding aan de huisarts is bij kinderen die na de eerste hiehprik verwezen zijn uitgegaan van de datum van de eerste hiehprik, en bij kinderen die na de tweede hiehprik verwezen zijn, is uitgegaan van de datum van de tweede hiehprik. Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen hiehprik en melding aan de huisarts is gesteld op 7 dagen. In 2002 duurde dit traject in 3% (n=8) van de gevallen langer dan 7 dagen. Dit percentage is vergelijkbaar met dat gevonden in 2001. Tabel 10 toont de verdeling naar entadministratie. Figuur 9 geeft het percentage waarbij het traject langer was dan een week voor de periode vanaf 1981. Vooral de gegevens van 1981 dienen zeer voorzichtig geïnterpreteerd te worden. In dat jaar ontbrak namelijk van 79% de datum van de hiehprik en/of de datum van melding. Maar ook in de periode 1982 tot en met 2001 kon in een groot deel van de gevallen dit interval niet berekend worden (range 12% tot 34%). In 2002 was dit percentage 11.



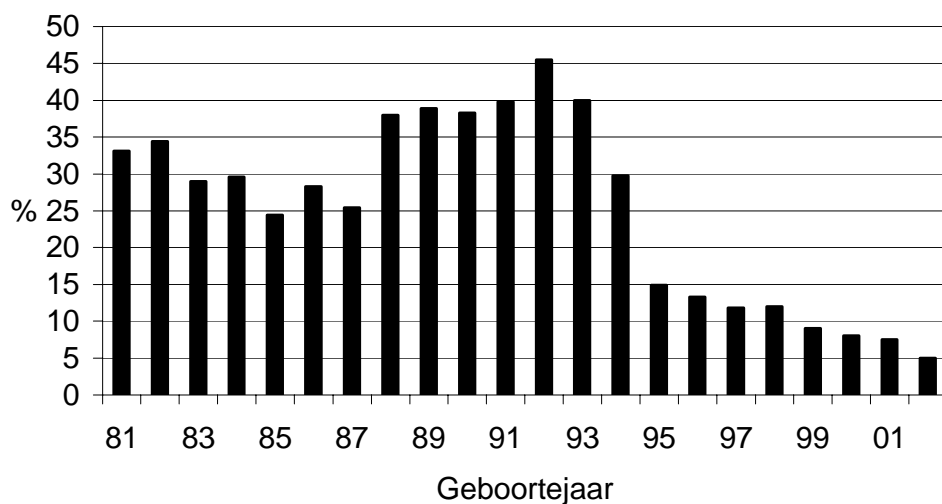
Figuur 9 Interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar

Tabel 22 Interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen geboren in 2002 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	interval groter dan 1 week					
	ja		nee		totaal	
	n	%	n	%	n	%
Noord-Oost						
Groningen	0	(0)	11	(100)	11	(100)
Friesland	0	(0)	12	(100)	12	(100)
Drenthe	0	(0)	13	(100)	13	(100)
Overijssel	1	(5)	18	(95)	19	(100)
Midden						
Gelderland	2	(5)	38	(95)	40	(100)
Utrecht	1	(5)	21	(96)	22	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	2	(7)	25	(93)	27	(100)
Amsterdam	0	(0)	8	(100)	8	(100)
Flevoland	1	(17)	5	(83)	6	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	0	(0)	44	(100)	44	(100)
Rotterdam	1	(7)	13	(93)	14	(100)
Zeeland	0	(0)	5	(100)	5	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	0	(0)	31	(100)	31	(100)
Limburg	0	(0)	10	(100)	10	(100)
Totaal	8	(3)	254	(97)	262	(100)

4.2.3.4 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek door de kinderarts is destijds gesteld op vier dagen. Enige jaren geleden werd gesteld dat drie dagen een betere grens is. In 2002 gold voor 5% (n=13) van de gevallen dat dit traject langer duurde dan drie dagen. Dit is een voortzetting van de dalende trend die in 1993 is ingezet (figuur 10). De gegevens van 1981 dienen zeer voorzichtig geïnterpreteerd te worden. In dat jaar ontbrak namelijk van 75% de datum van melding en/of van diagnostisch onderzoek. Maar ook in de periode 1982 tot en met 2001 kon in een aanzienlijk deel van de gevallen dit interval niet berekend worden (range 12% tot 34%). In 2002 was dit percentage 15. Tabel 23a geeft een overzicht van het interval tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek. Tabel 23b geeft een overzicht naar entadministratie van dit interval.



Figuur 10 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek langer dan 3 dagen bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar

Tabel 23a Interval tussen de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek bij kinderen geboren in 2002 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram

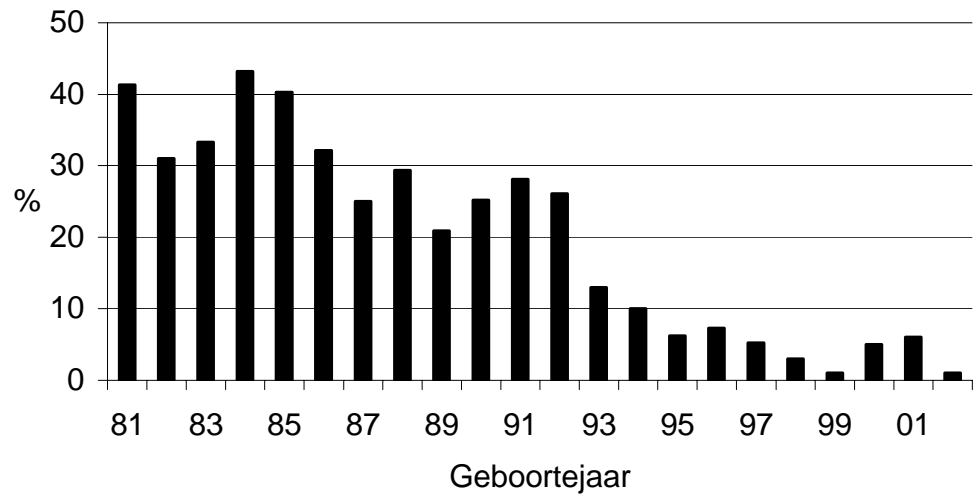
Interval (dagen)	n	%
≤1	228	90,8
2	5	2,0
3	5	2,0
4	6	2,4
>4	7	2,8

Tabel 23b Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek langer dan 3 dagen bij kinderen geboren in 2002 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

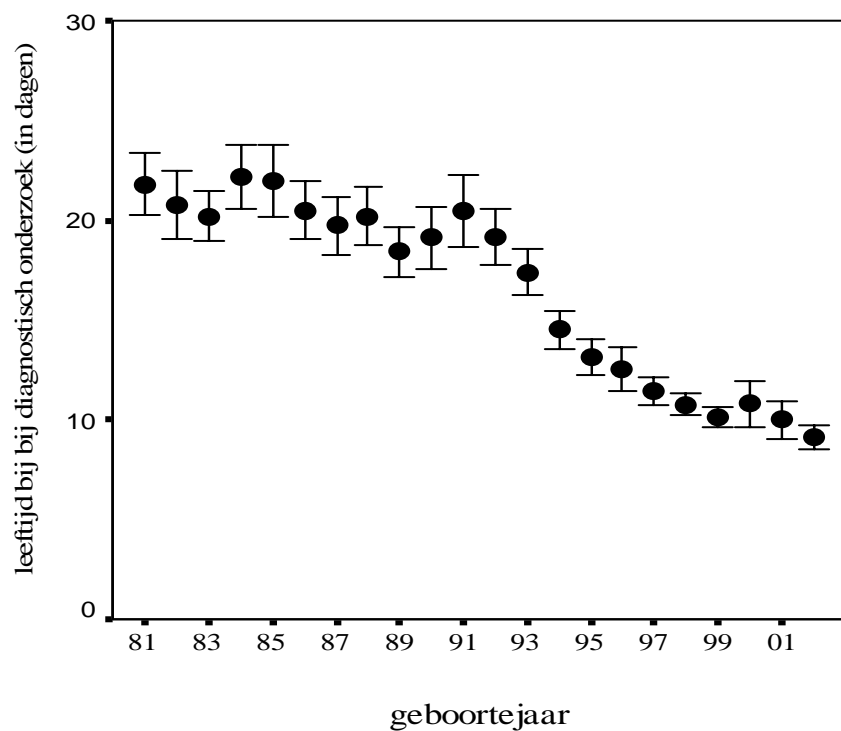
Entadministratie	interval langer dan 3 dagen					
	ja		nee		totaal	
	n	%	n	%	n	%
Noord-Oost						
Groningen	1	(9)	10	(91)	11	(100)
Friesland	1	(10)	9	(90)	10	(100)
Drenthe	0	(0)	12	(100)	12	(100)
Overijssel	0	(0)	19	(100)	19	(100)
Midden						
Gelderland	1	(3)	35	(97)	36	(100)
Utrecht	1	(5)	20	(95)	21	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	0	(0)	28	(100)	28	(100)
Amsterdam	0	(0)	9	(100)	9	(100)
Flevoland	2	(29)	5	(71)	7	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	6	(14)	37	(86)	43	(100)
Rotterdam	0	(0)	13	(100)	13	(100)
Zeeland	0	(0)	4	(100)	4	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	0	(0)	28	(100)	28	(100)
Limburg	1	(11)	8	(89)	9	(100)
Totaal	13	(5)	237	(95)	250	(100)

4.2.3.5 Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Van de kinderen die direct voor verwijzing in aanmerking kwamen was in 2002 1% (n=2) drie weken of ouder bij diagnostisch onderzoek (figuur 11a). De gemiddelde leeftijd bij diagnostisch onderzoek bij kinderen die direct verwezen werden is de afgelopen jaren aanzienlijk lager dan in de eerste jaren van het screeningsprogramma (figuur 11b). In 2002 kon bij 8% van deze kinderen dit interval niet berekend worden, omdat de datum van diagnostisch onderzoek ontbrak. In de periode 1981 tot en met 1999 varieerde dit percentage van 8 tot en met 23%. Een uitsplitsing naar entadministratie is achterwege gelaten in verband met kleine aantallen.



Figuur 11a Leeftijd bij diagnostisch onderzoek drie weken of ouder bij direct verwezen kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar



Figuur 11b Gemiddelde leeftijd in dagen (en 95% betrouwbaarheidsinterval) bij diagnostisch onderzoek bij direct verwezen kinderen

4.2.4 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen

In de periode 1981 tot en met 1994 waren de verwijscriteria bij de CHT-screening al tamelijk ingewikkeld. Door de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 is de complexiteit van de verwijscriteria nog verder toegenomen (zie 4.1.1). Het is daarom te verwachten dat daarbij fouten optreden. Van de 337 kinderen die in 2002 naar een kinderarts werden verwezen, bleek bij 2 (1%) dat ten onrechte vervolgonderzoek was aangevraagd (tabel 20). Van één kind (TNO-nr. 244) is bekend dat er geen sprake is van CHT, van het andere kind (TNO-nr. 14) zijn nog geen gegevens over diagnostisch onderzoek bekend. In de periode 1987 tot en met 2001 varieerde het percentage onterecht verwezen kinderen van 1 tot 4.

Tabel 24 Overzicht van kinderen die ten onrechte werden verwezen naar de kinderarts

TNO reg.nr	1e hieiprik			2e hieiprik			zw.duur (wk)	geb.gew. (g)	regio entadministratie
	T4 (SD)	T4/TBG Ratio	TSH (mE/l)	T4 (SD)	T4/TBG ratio	TSH (mE/l)			
244	-3,9	5,9	2	.	.	.	35	2370	Groningen
14	-3,4	9,0	4	.	.	.	28	2340	Groningen

Conclusie:

- 1 In 2002 verliep het verwijstraject opnieuw sneller in vergelijking met voorgaande jaren.
- 2 Er werden slechts 2 (1%) kinderen ten onrechte verwezen naar een kinderarts.

4.3 Diagnosen

In het TNO-databestand waren de gegevens van 337 verwezen kinderen verzameld. Het bestand wordt continu bijgewerkt. In dit rapport is uitgegaan van het bestand op 31-07-2003.

De diagnostische conclusies zijn in de volgende 5 rubrieken gegroepeerd:

PERMANENTE CHT	65
PRIMAIR	52
SECUNDAIR/TERTIAIR	13
PASSAGERE CHT	16
GEEN CHT	229
(NOG) GEEN CONCLUSIE	15
GEEN DIAGNOSTISCH ONDER- ZOEK VERRICHT OF BEKEND	<u>12</u>
	337

Op elk van deze diagnosegroepen wordt in het kader van evaluatie van de screening hieronder nader ingegaan (4.3.1 – 4.3.5). Hierna worden de discrepanties tussen diagnose en behandeling besproken (4.3.6). Het hoofdstuk wordt besloten met de diagnosen naar regio van entadministratie (4.3.7).

4.3.1 Permanente CHT

Definitie

Van permanente CHT, in tegenstelling tot passagère CHT, 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 gevallen (met stoornis in de aanleg van de schildklier) is het permanente karakter duidelijk. In enkele gevallen (van secundaire/tertiaire hypothyreoïdie en van partiële dyschormonogenese) kan binnen een jaar de schildklierfunctie echter genormaliseerd zijn. Kinderen die overleden zijn voor het eerste levensjaar en waarbij de diagnose alleen gesteld werd op grond van de serumwaarden, worden ingedeeld bij de groep kinderen met '(nog) geen conclusie', tenzij bij sectie duidelijke schildklierpathologie zou zijn gevonden.

Indien op grond van de serumbepalingen bij het eerste diagnostisch onderzoek blijkt dat het kind waarschijnlijk CHT 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 CHT (de metabole stoornissen) 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 CHT zou betreffen. Tabel 13 toont van alle 65 verwezen kinderen met primaire of secundaire/tertiaire CHT het geslacht, de uitslagen bij de eerste hielprik en diagnostisch onderzoek, de al of niet aanwezigheid van klinische symptomen bij eerste diagnostisch onderzoek, leeftijd bij behandeling en voorts de subclassificatie. Alvorens nader wordt ingegaan op de subclassificatie volgt eerst een korte bespreking van de prevalentie, de man/vrouw-ratio, de leeftijd bij de ingang van de behandeling en voorts de klinische symptomatologie bij het eerste onderzoek van de kinderarts.

Prevalentie

Het aantal opgespoorde patiënten met primaire CHT in 2002 is 52. De prevalentie is 1:3.881 geboren. In 2001 was de prevalentie 1:2.880 geboren en in 2000 1:3.500 geboren. In andere westerse landen worden meestal prevalenties van 1:3000 tot 1:4000 gemeld. Het aantal opgespoorde patiënten met secundaire/tertiaire CHT, ook wel aangeduid met de term congenitale thyreotropine deficiëntie syndroom (CTDS), is 13. De prevalentie van secundaire of tertiaire CHT is 1:15.526 gescreenden. In 2001 was de prevalentie 1:17.043 gescreenden. Deze prevalentie is vergelijkbaar met de prevalentie in de afgelopen jaren. Vulsma et al. (1989) rapporteerden een prevalentie van 1:25.000 over de periode 1978 tot en met 1988.

Man/vrouw-ratio

Onder de 52 patiënten met primaire CHT waren 17 jongens en 35 meisjes (man/vrouw-ratio 0,5). Bij de patiënten met secundaire/tertiaire CHT waren 10 jongens en 3 meisjes (man/vrouw-ratio 3,3).

A	gesl	TNO- regnr	Lft Dg	1 ^e screening			1 ^e diagnostisch onderzoek				beh dg	Diagnose
				T4 sd	T4/ TBG ratio	TSH mE/l	lft dg	klin* sympt	vrij T4** pmol/l	TSH** mE/l		
44	v	75	4	-1,9	5,3	200	9	x	9	100	10	Primair; agenesie
45	m	94	6	-1,9	11,4	44	13	-	8	52	14	Primair; ectopie
46	v	114	5	-1,9	11,0	32	16	-	16	29	19	Primair
47	m	172	4	-1,9	15,3	20	19	x	23	40	31	Primair; org. defect
48	m	82	6	-1,8	6,7	2	15	-	14	3	18	Secundair/tertiair
49	v	185	4	-1,8	5,1	200	8	-	10	486	8	Primair; ectopie
50	v	186	4	-1,7	8,0	44	11	-	10	100	11	Primair; Tg synth.def.
51	v	253	6	-1,7	7,8	66	10	-	18	61	10	Primair
52	v	258	4	-1,7	9,7	123	10	-	12	156	10	Primair; ectopie
53	m	217	4	-1,6	8,3	4	12	-	13	4	19	Secundair/tertiair
54	m	283	x	-1,6	12,0	40	20	x	11	45	22	Primair
55	v	157	5	-1,5	x	24	15	-	12	38	16	Primair
56	v	278	4	-1,4	x	257	9	+	14	263	9	Primair
57	v	177	4	-1,3	x	200	x	-	11	208	10	Primair; ectopie
58	m	308	6	-1,3	x	30	10	x	x	38	x	Primair
59	m	295	6	-1,1	x	39	x	-	x	x	12	Primair; org. defect
60	v	151	5	-1,0	x	75	9	x	16	34	9	Primair; ectopie
61	v	210	4	-1,0	x	40	14	-	15	48	14	Primair; ectopie
62	v	235	4	-0,9	x	37	11	-	15	38	15	Primair; ectopie
63	m	264	5	-0,9	x	64	10	+	18	60	10	Primair; org. defect
64	m	77	4	-0,8	x	23	16	-	14	25	16	Primair; agenesie
65	m	339	4	-0,8	x	33	14	-	25	18	14	Primair

* - = geen verschijnselen van hypothyreoidie

+ = wel verschijnselen

** Bij diverse (hoge) TSH-waarden dient het teken > (groter dan), bij diverse (lage) T4-waarden < (kleiner dan) vermeld.

x Niet bepaald of niet bekend

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling

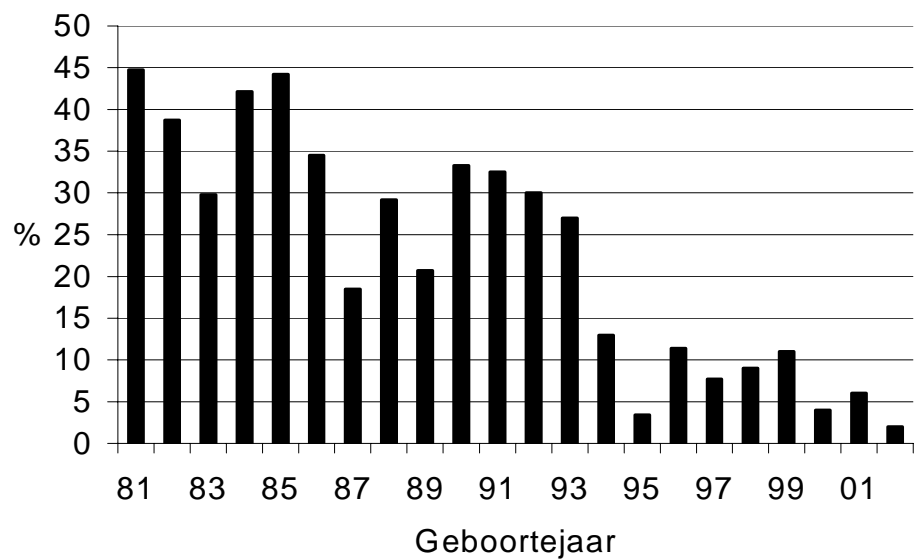
In 2002 was 2% van de patiënten pas op de 21e levensdag of later bij de kinderarts (tabel 26). Dit percentage is lager dan dat in 2001 (figuur 12). Bij het invoeren van de screening werd er naar gestreefd dat alle patiënten voor de 21e levensdag behandeld zouden worden. Uitgaande van alle patiënten met CHT geboren in 2002, is dit in 5% van de gevallen niet gelukt (tabel 26 en figuur 13). Patiënten met een ernstige vorm van CHT (n=17), gedefinieerd als een totaal T4 kleiner dan 43 nmol/l of een vrij T4 kleiner dan 5 pmol/l), werden wel in alle gevallen behandeld voor de leeftijd van 21 dagen (figuur 13). In voorgaande jaren was dit percentage meestal hoger (figuur 13). De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CHT was 9,1 dagen (SD 2,0 dagen) (figuur 14).

Tabel 26 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van verwezen kinderen met CHT over het geboortjaar 2002

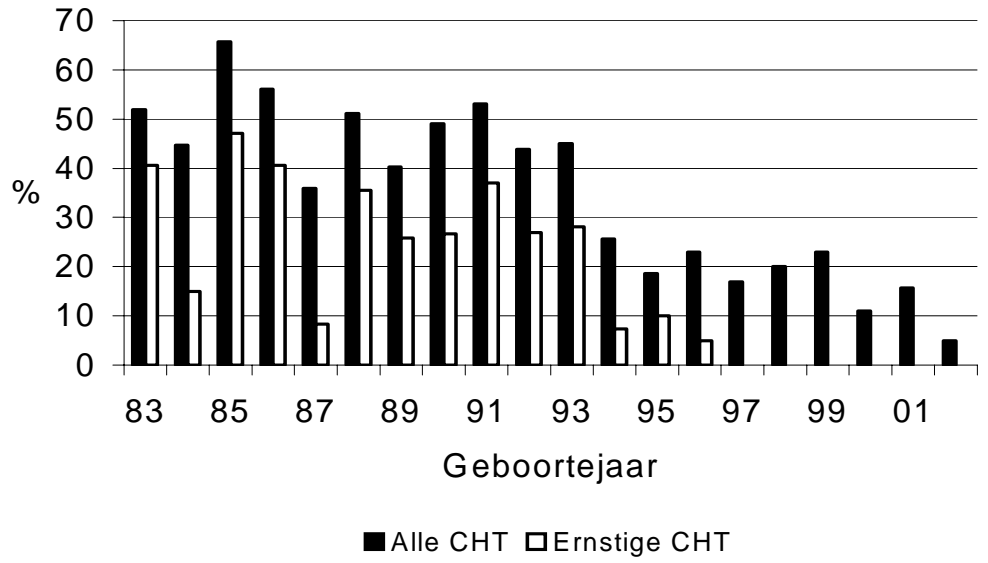
Leeftijd (in dagen)	eerste diagn. ond.		behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0-13	50	79	43	70
14-20	12	98	15	95
21-27	0	98	1	97
≥28	1	100	2	100
Totaal	63*	100	61#	100

* Van 2 kinderen was de datum van eerste diagnostisch onderzoek niet bekend

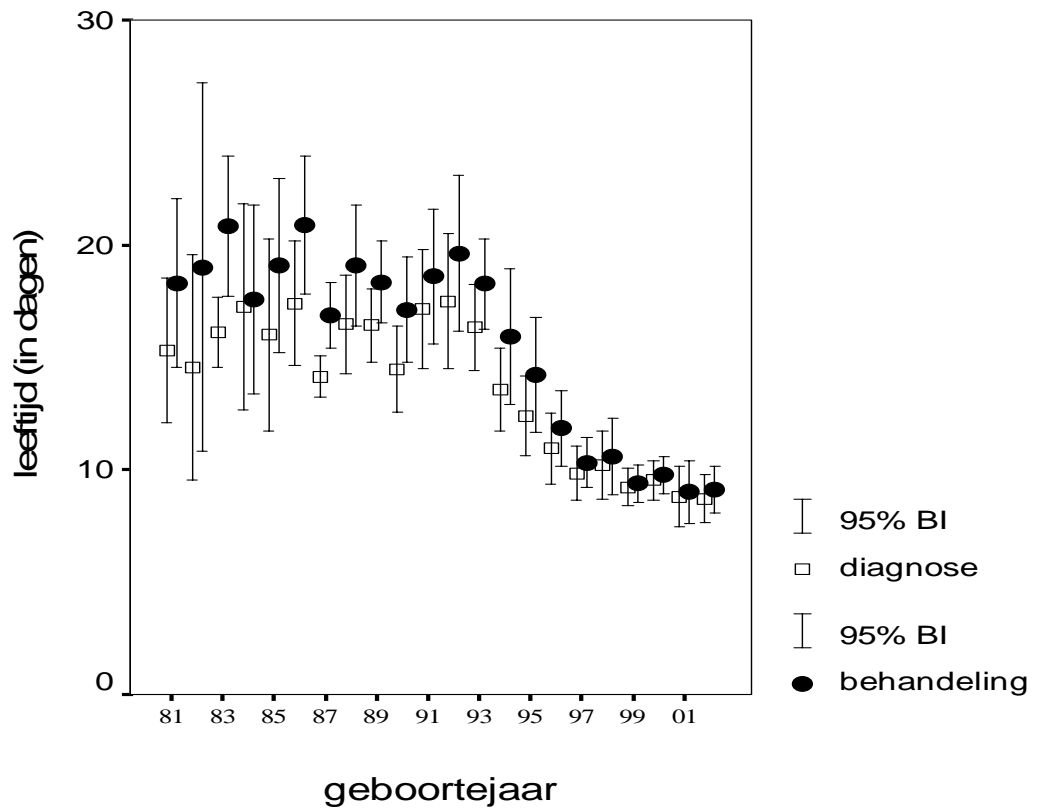
Van 4 kinderen was de datum van ingang behandeling niet bekend



Figuur 12 Percentage CHT-patiënten waarbij het diagnostisch onderzoek is uitgevoerd na de 20^e levensdag naar geboortjaar



Figuur 13 Percentage CHT-patiënten waarbij de behandeling pas is ingesteld na de 20^e levensdag naar geboortejaar



Figuur 14 Gemiddelde leeftijd bij eerste diagnostiek en behandeling van patiënten met ernstige CHT naar geboortejaar

Niet dankzij de screening opgespoord

De vraag of patiënt dankzij de screening werd opgespoord werd beantwoord voor 50 van de 65 patiënten. Voor alle 50 patiënten gold dat dit het geval was.

Klinische symptomatologie

De vraag naar verschijnselen van CHT werd door 31 kinderartsen met nee en door 16 met ja beantwoord.

4.3.1.1 Primaire CHT

Primaire CHT is te onderscheiden in stoornis in de aanleg van de schildklier en stoornis in de hormoonstofwisseling.

- *Aanlegstoornis*

Bij de meeste patiënten met primaire CHT is er sprake van een stoornis in de aanleg van de schildklier: thans 28 patiënten (tabel 15). Het is waarschijnlijk dat dit aantal nog toeneemt met enkele patiënten uit de groep van primaire CHT met (nu nog) onbekende subclassificatie.

- *Dyshormonogenese*

Bij 12 patiënten werd een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, 10 met een organificatie-defekt en 2 met een Tg-synthese-defect.

Het stellen van de oorzakelijke diagnose is met name 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; ook andere wijzen van overerving doen zich voor.

- *Primaire CHT, met (nog) onbekende classificatie*

Het betreft 12 patiënten. Nader onderzoek naar de subclassificatie is (nog) niet verricht.

4.3.1.2 Secundaire/tertiaire CHT

Er zijn 13 patiënten met een hypofysaire/hypothalame insufficiëntie opgespoord (tabel 27).

Tabel 27 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 2002

Subclassificatie	n
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
agenesie	13
ectopie	15
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	10
Tg-synthese-defekt	2
dejodase-defekt	0
Geen subclassificatie	12
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	
sec. en/of tertiair	12
secundair	0
tertiair	1
TOTAAL	65

4.3.2 *Passagère CHT*

Onder passagère CHT wordt hier verstaan hypothyreoïdie die aangetoond wordt bij diagnostisch onderzoek en die spontaan, en binnen één jaar, verdwijnt. Tijdelijk is daarbij de T4-waarde verlaagd (≤ 70 nmol/l, en niet berustend op TBG-deficiëntie, zie 4.4.1) en/of de TSH-waarde verhoogt (≥ 10 mE/l) geweest. Indien bij de screening een verhoogde TSH-waarde en/of verlaagde T4-waarde wordt gevonden - bij alle verwezenen is dat het geval - en bij nader diagnostisch onderzoek blijkt dit niet (meer) het geval te zijn, dan wordt in deze rapportage gesproken van 'geen CHT'.

Passagère CHT is volgens deze criteria een verzameling van bij screening verwezen kinderen, waarbij de serologisch verkregen laboratoriumwaarden passen bij verminderde functie/regulatie van de schildklier. De schildklierregulatie hangt voor een groot deel samen met de rijping van het individu, in casu van die van het hypothalamus/hypofyse/schildkliersysteem van de pasgeborene. Deze staat onder invloed van uitwendige omstandigheden als ziekte/stress, overmaat of tekort aan jodium en andere. Delange (1985) vat de voornaamste etiologische kenmerken hierbij als volgt samen (tabel 28). Het verschil tussen deze onderscheiden subgroepen is betrekkelijk. Voor een gedetailleerde uiteenzetting over de gehanteerde definities verwijzen we naar de rapportage over 1989.

Tabel 28 Voornaamste kenmerken van de passagère verstoringen in schildklierfunctie en -regulatie welke bij prematuren worden gerapporteerd (Delange, 1985)

Stoornissen	Serumwaarden		Etiologie
	T4	TSH	
Passagère hypothyroxinemie	↓	N	Onrijpheid van de hypothalamus/hypofyse/schildklier
Passagère hyperthyreotropinemie	N	↑	jodium-overmaat, jodium-deficiëntie, idiopathisch
Passagère primaire hypothyreoïdie	↓	↑	therapie van thyreostatica bij de moeder, jodium-overmaat, jodium-deficiëntie, immunologische factoren, idiopathisch

Er zijn verschillende definities mogelijk om passagère CHT vast te stellen. Door de kinderartsen werden 16 kinderen met passagère CHT aangemeld. Het waren 11 jongens en 5 meisjes. Vier kinderen werden behandeld met schildklierhormoon en 7 niet. Van 5 kinderen waren hierover geen gegevens bekend. Vaak wordt het functioneren van de schildklier ook afgemeten aan de hand van het vrij T4. Wanneer als criterium een vrij $T4 < 12$ pmol/l en de TSH-waarde ≥ 10 mE/l bij eerste diagnostisch onderzoek gehanteerd wordt, dan is er bij 35 kinderen sprake van verminderde functie/regulatie. Twee van deze 35 kinderen werden door de kinderarts gediagnosticeerd als passagère CHT, terwijl 32 kinderen werden aangemerkt als geen CHT. Voor 1 kind was (nog) geen conclusie mogelijk.

Verhoogde TSH-waarden bij screening

Er waren in 2002 40 kinderen met een TSH \geq 50 mE/l serum bij de eerste hielprik, en wel:

- primaire CHT	36 (zie tabel 13)
- passagère CHT	2
- geen CHT	0
- (nog) geen conclusie	2 (zie tabel 17)
- geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	—
totaal	40

4.3.3 *(Nog) geen conclusie mogelijk*

Deze groep bevat 15 kinderen. Tabel 29 toont enkele gegevens van deze kinderen. Voor zover bekend zijn 7 van hen overleden.

Tabel 29 Enige gegevens van verwezen kinderen waarbij (nog) geen conclusie mogelijk was, geboren in 2002

B	gesl. m/v	TNO- regnr.	geb.gew. g	zwang. duur wk	1 ^e screening		1 ^e diagn. onderz.			TBG [^] nmol/l	behandeling met schildkl.hor m. ja/nee, aantal dagen	overleden
					T4 sd	T4/TBG ratio	TSH mE/l	T4 nmol/l	TSH mE/l			
1	m	33	2900	39	-3,4	7,7	3	27	3	x	-	x
2	v	99	2950	40	-3,0	10,7	3	x	5	281	-	x
3	m	160	2560	35	-1,9	7,8	5	x	4	x	x	x
4	m	167	3550	40	-3,1	10,6	6	x	1	x	-	x
5	m	194	990	32	-1,7	13,8	21	x	1	x	+, x	+
6	v	218	3450	40	-3,3	10,0	5	x	1	x	-	+
7	m	233	2695	39	-3,1	9,6	8	x	15	x	-	+
8	v	284	2700	x	-3,3	10,5	29	46	23	243	-	+
9	m	287	3130	40	-1,4	x	52	131	79	611	+, x	x
10	m	288	1398	32	-2,4	10,3	26	x	14	N	-	x
11	m	312	3000	40	-4,3	x	x	x	11	x	-	+
12	v	318	3000	36	-3,1	6,9	6	x	22	x	+, x	x
13	m	323	3190	41	-1,0	x	64	155	22	400	+, x	x
14	v	331	3205	40	-3,2	9,0	3	x	5	x	x	+
15	m	340	2455	41	-1,9	6,1	5	x	9	x	-	+

+ ja

- nee

[^] ofwel T3-harsopname, waarbij N = normaal

x niet bepaald/niet bekend

4.3.4 *Geen CHT*

Bij 229 van de 337 verwezen kinderen werd na diagnostisch onderzoek geconcludeerd dat er geen sprake was van CHT. Bij velen vormde een laag T4-gehalte reden om, zo dit

bij het eerste onderzoek niet reeds was gebeurd, ook nog onderzoek naar TBG-deficiëntie te verrichten.

TBG-deficiëntie is, evenals een laag geboortegewicht, een veel voorkomende oorzaak van een verlaagd totaal T4. Ook na de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 blijft TBG-deficiëntie de oorzaak van een groot aantal fout-positieve uitslagen. Dit komt omdat besloten is dat TBG-screeningsuitslag alleen een rol speelt bij kinderen met een T4 in de range van -1,6 SD tot en met -2,9 SD. Bij kinderen met een T4 van -3,0 SD of lager wordt de TBG-uitslag niet afgewacht. Deze kinderen worden meteen verwezen. Onder deze kinderen is de kans op ernstige CHT zo hoog dat wachten op de TBG-uitslag tot onwenselijke vertraging zou leiden bij de behandeling.

Gezien de storende rol die TBG-deficiëntie in de CHT-screening speelt, wordt deze eigenschap hierna kort besproken.

4.3.4.1 *TBG-deficiëntie*

Een aantal individuen, zowel kinderen als volwassenen heeft weinig of geen thyroxine-bindend globuline (TBG), hetgeen zich kan uiten in een verlaagd (totaal) T4-gehalte in het serum. TBG-deficiëntie is geen oorzaak van klinische verschijnselen. De voornaamste rol van het transporteiwit TBG is waarschijnlijk het fungeren als buffersysteem dat plotselinge veranderingen in de hormoonconcentraties kan opvangen. TBG-deficiëntie is een relatief frequent voorkomende eigenschap die in de meeste gevallen recessief erfelijk is, en via het X-chromosoom wordt overgedragen. Het komt derhalve meer bij jongens voor dan bij meisjes. In de literatuur worden, mede afhankelijk van de gekozen definitie, prevalenties opgegeven van 1 : 3.080 tot 1 : 10.000.

Bij de screening kan hypothyroxinemie behalve op hypofunctie van de schildklier en op prematuritas evenzeer berusten op een TBG-deficiëntie. Behandeling met schildklierhormoon uitsluitend op grond van een lage totale T4-waarde, zonder onderzoek naar TBG-deficiëntie, is derhalve niet juist.

Definitie en prevalentie

Als criterium voor TBG-deficiëntie wordt hier gesteld een serologische TBG-waarde van ≤ 15 mg/l (280 nmol/l). Bij ontbreken van dit gegeven werd uitgegaan van de T3-harsopname of TBG-test. Tot 1988 werd de uitslag opgevraagd en waarden $\leq 80\%$ werden als TBG-deficiëntie beschouwd. Vanaf 1988 wordt gevraagd: "Wijst T3-harsopname of TBG-test op TBG-deficiëntie? () ja () nee".

Volgens de genoemde criteria werd in 2002 bij 28 kinderen, 22 jongens en 6 meisjes, TBG-deficiëntie geregistreerd. Dit is 0,014% van het aantal gescreenden. Dit is vergelijkbaar met de percentages in 1995 tot en met 2001. In 1994 was dit percentage nog beduidend hoger, namelijk 0,054%. Hieruit volgt dat toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure tot een aanzienlijke vermindering van het aantal fout-positieve screeningsuitslagen heeft geleid. De verdeling van TBG-deficiëntie naar entadministratie is weergegeven in tabel 18.

Tabel 30 TBG-deficiëntie van de verwezen kinderen in 2002 naar entadministratie van de woonplaats

Regio Entadministratie	n
Groningen	1
Friesland	1
Drenthe	0
Overijssel	2
Flevoland	0
Gelderland	11
Utrecht	0
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	1
Amsterdam	4
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	4
Rotterdam	0
Zeeland	1
Noord-Brabant	3
Limburg	0
Totaal	28

4.3.5 *Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend*

Van de 337 verwijzingen ter diagnostiek van mogelijke congenitale hypothyreoïdie is van 12 (4%) kinderen, ondanks herhaald rappelleren bij de kinderarts, geen diagnose bij TNO-PG bekend. In 1992 tot en met 2001 varieerden deze percentages van 1% tot 3%.

4.3.6 *Behandeling in relatie tot diagnose*

In het kader van de screening wordt aan de kinderarts van elke verwezen patiënt gevraagd of behandeling met schildklierhormoon plaatsvond en zo ja, gedurende welke periode. De voornaamste discrepanties die zich daarbij kunnen voordoen zijn: dat kinderen met permanente CHT niet worden behandeld; en dat kinderen met 'geen CHT' wel worden behandeld.

Wel CHT, geen behandeling

Van alle 65 patiënten met permanente CHT is bekend dat zij behandeld worden met schildklierhormoon.

Geen CHT, wel behandeling

Behandeling met schildklierhormoon van kinderen met 'geen CHT' vond plaats bij 2 kinderen.

4.3.7 *Diagnose naar entadministratie*

Tot slot van dit hoofdstuk worden in tabel 31 de diagnoses weergegeven naar entadministratie.

Tabel 31 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 2002

Regio entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	5	1	9	0	0	15
Friesland	1	0	11	0	1	13
Drenthe	1	1	12	1	1	16
Overijssel	5	2	14	0	1	22
Flevoland	1	1	4	1	1	8
Gelderland	6	1	36	1	2	46
Utrecht	6	3	15	1	0	25
Noord-Holland	5	1	25	2	0	33
(excl. Amsterdam)						
Amsterdam	2	0	12	2	0	16
Zuid-Holland	14	3	45	3	2	67
(excl. Rotterdam)						
Rotterdam	3	0	12	1	0	16
Zeeland	0	0	3	1	1	5
Noord-Brabant	9	2	24	1	1	37
Limburg	7	1	6	1	2	17
Buitenland	0	0	0	0	0	0
Onbekend	0	0	1	0	0	1
Totaal	65	16	229	15	12	337

4.4 De methode van screening

Voor een bespreking van de gebruikte screeningsmethodiek in het algemeen verwijzen we naar de rapportages over 1986 en 1987. De verwijscriteria zijn vermeld in paragraaf 4.1.1.

In het geval van de CHT-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 geen verwijzing geïndiceerd is worden als negatief beschouwd.

In Nederland is destijds gekozen voor een gecombineerde T4/TSH-screening omdat hiermee naast patiënten met primaire CHT ook patiënten met secundaire/tertiaire CHT opgespoord kunnen worden. Uit eerdere rapportages is gebleken dat kinderen met een primaire CHT vrijwel altijd gevonden zouden worden wanneer het TSH als criterium voor verwijzing wordt gehanteerd. Patiënten met secundaire/tertiaire CHT hebben normale TSH-waarden en onderscheiden zich alleen van gezonde kinderen op grond van hun verlaagde T4-waarden. In voorgaande rapportages is aangegeven dat de positief voorspellende waarde van de screening tamelijk laag is (variërend van 6 tot 30%). De voornaamste oorzaak van de lage voorspellende waarde is het feit dat we in Nederland ook kinderen verwijzen die alleen een laag (totaal) T4 hebben. Behalve patiënten met CHT hebben ook veel kinderen zonder CHT lage T4 waarden. Met name komt dit voor onder prematuren (zie 4.1.1) en kinderen met een TBG-deficiëntie (zie 4.3.4.1). De (voormalige) LBC-CHT en de Adviescommissie-CHT hebben zich daarop afgevraagd hoe dit probleem ondervangen zou kunnen worden. In de groep met een

laag screenings-T4 en een normaal screenings-TSH bevinden zich de patiënten met secundaire/tertiaire CHT. De Landelijke Adviescommissie-CHT en de (voormalige) Landelijke Begeleidingscommissie-CHT achten het op klinische gronden bijzonder wenselijk dat deze patiënten ook opgespoord worden. De (voormalige) LBC-CHT heeft daarom besloten dat nagegaan moet worden of een forse vermindering van het aantal fout-positieve uitslagen mogelijk is zonder patiënten met secundaire/tertiaire CHT te missen. Dit kan bereikt worden door naast het T4 en het TSH ook het thyroxine-bindend globuline (TBG) te bepalen uit hielprikbloed. Op grond van de gunstige resultaten van een door het Praeventiefonds gesubsidieerd project hiernaar is met ingang van 1 januari 1995 TBG toegevoegd aan de screeningsmethode (zie ook 4.1.1).

Sensitiviteit

Er is tot op heden 1 patiënt met CHT aangemeld met een fout-negatieve screeningsuitslag geboren in 2002. Er waren geen anderszins door de screening gemiste kinderen. De fout-negatieve screeningsuitslag betrof een kind met een dubieuze eerste hielprik uitslag (T4 -1,3 SD; TSH 28 mE/l) en een negatieve tweede hielprik uitslag (T4 -1,8 SD; T4/TBG ratio 9,6; TSH 14 mE/l) dat uiteindelijk permanente CHT bleek te hebben. Tijdens diagnostisch onderzoek was het vrij T4 16 pmol/l en het TSH 34 mE/l. De uitslag van de scan gaf aan dat er sprake was van een sublinguaal thyroid. De testsensitiviteit in 2002 is dus 98%. Hierbij dient opgemerkt dat het altijd mogelijk is dat er na verloop van tijd over 2002 nog meer door de screening gemiste kinderen aangemeld worden. De programmasensitiviteit is 99%.

Specificiteit

Nemen we eenvoudigheidshalve aan dat onder de verwezen kinderen waarbij de diagnose (nog) niet bekend is geen patiënten met CHT voorkomen dan zijn er in 2002 van de gescreenden 201.772 kinderen zonder CHT, namelijk 201.837 (totaal gescreend) minus 65 (CHT). Van de 337 verwezen kinderen zijn er 2 ten onrechte verwezen (zie 4.2.4), oftewel 335 zijn terecht verwezen. Van deze 335 hadden 65 wel CHT en 270 geen CHT. De specificiteit is: $(201.772 - 270)/201.772$ is 99,9%.

Positief voorspellende waarde

Van de 335 (337 - 2 onterecht verwezen kinderen) terecht verwezen kinderen hadden 65 kinderen CHT. De positief voorspellende waarde is 19% (65/335). Ter vergelijking, vanaf 1988 tot 2000 varieerde de positief voorspellende waarde van 6 (1988 en 1991) tot 21% (2000). In 2001 was de positief voorspellende waarde relatief hoog met 30%.

Tabel 32 geeft de positief voorspellende waarde weer naar screeningscategorie van de kinderen die naar een kinderarts verwezen zijn. Uit de tabel blijkt dat de kans op CHT met name hoog is bij kinderen met 'afwijkende' TSH-waarden.

Tabel 32 Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de gescreende kinderen, geboren in 2002, die in aanmerking kwamen voor verwijzing

T4 en TBG	TSH			Totaal
	'afwijkend'	'dubieus'	'negatief'	
'afwijkend'	17/17 (=100%)	0/3 (= 0%)	7/179 (=4%)	24/199 (=12%)
'dubieus'	12/14 (=86%)	1/1 (= 100%)	8/76 (=11%)	21/91 (=23%)
'negatief'	7/9 (=78%)	11/12 (= 92%)	0/0 (= 0%)	19/29 (=66%)
totaal	36/40 (=90%)	13/24 (= 54%)	15/255 (=6%)	64/319 (=20%)

zie paragraaf 3.1 voor de definities van 'afwijkend', 'dubieus' en 'negatief'

Opm. Onterecht verwezen kinderen en kinderen waarbij de diagnostische gegevens ontbreken zijn geëxcludeerd

Conclusie:

Er is tot op heden 1 patiënt geboren in 2002 bekend die gemist is bij de screening door een fout-negatieve screeningsuitslag.

4.5 3^e meetpunt 1997

Inleiding

In deze paragraaf wordt verslag uitgebracht over het derde meetpunt van de kinderen verwezen bij de screening op CHT en geboren in 1997, die in het jaar van de rapportage minimaal 4 jaar oud zijn. Omdat de precieze diagnose van enkele kinderen nog niet vaststaat bij de jaarlijkse rapportages werd 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 CHT of waarbij nog geen conclusie mogelijk was. Kinderartsen die bij de eerste twee meetpunten gemeld hadden dat geen conclusie mogelijk was, omdat de betreffende patiënt overleden was worden niet opnieuw benaderd. Indien de subclassificatie bekend was bij het eerste of tweede meetpunt werd 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 de rapportage bij kinderen geboren in 1997. In deze bijlage beperken we ons tot de subclassificatie van de patiënten met CHT en geven we een overzicht van de diagnoses naar entadministratie.

Subclassificatie

Sinds de rapportage over het eerste en tweede meetpunt is bij TNO-PG nog één kind gemeld die verwezen is bij de screening. Van de 445 verwezen kinderen hadden bij het derde meetpunt 71 kinderen permanente CHT.

De voornaamste wijzigingen ten opzichte van het eerste en tweede meetpunt zijn:

Vier kinderen die geclassificeerd waren als permanente CHT, bleken passagère CHT (n=3) of 'geen conclusie te hebben' (n=1) te hebben.

15 kinderen die geclassificeerd waren als 'nog geen conclusie mogelijk' bleken geen CHT (n=8), passagère CHT (n=3) of permanente CHT (n=4) te hebben.

Drie kinderen bij wie de diagnose bij het eerste meetpunt onbekend was bleken geen CHT te hebben. Tabel 33 geeft een overzicht gegeven van de subclassificatie.

Tabel 33 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1997

Subclassificatie	n
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
Agenesie	13
Ectopie	15
Anders	0
Dyshormonogenese	
Organificatie-defekt	11
Tg-synthese-defect	1
Dejodase-defekt	0
Trapping -defekt	0
Anders	8
Subclassificatie onbekend	15
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	8
TOTAAL	71

Diagnosen naar entadministratie

Tabel 34 geeft de diagnosen naar entadministratie. Bij 9 kinderen was geen conclusie mogelijk, van hen zijn 5 kinderen overleden.

Tabel 34 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1997

Totaal Entadminstratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	4	0	12	0	0	16
Friesland	1	2	20	0	0	23
Drenthe	0	0	14	1	0	15
Overijssel	3	5	21	2	0	37
Flevoland	1	1	7	0	1	10
Gelderland	10	7	47	0	0	64
Utrecht	3	0	21	1	0	25
Noord-Holland (excl. A'dam)	7	1	21	0	2	31
Amsterdam	3	2	19	0	0	24
Zuid-Holland (excl. R'dam)	9	6	61	4	0	80
Rotterdam	6	1	10	0	0	17
Zeeland	3	1	3	0	0	7
Noord-Brabant	11	2	42	0	0	55
Limburg	4	2	31	1	3	41
Buitenland	0	0	0	0	0	0
Onbekend	0	0	0	0	0	0
Totaal	71	30	329	9	6	445

5 Screening op PKU

In dit hoofdstuk wordt het beloop van de screening op PKU in Nederland (5.1) en de populatie verwezen kinderen (5.2) besproken. Daarnaast wordt ingegaan op de methode van screening (5.3).

5.1 Beloop van de screening

Na een korte weergave van de uitvoering van de PKU-screening in Nederland (5.1.1) wordt in deze paragraaf het beloop van de screening besproken aan de hand van de uitslagen van eerste en tweede hielprik en de verwijzingen (5.1.2). In 5.1.3 wordt nader ingegaan op het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreer- papierstrookjes.

5.1.1 *Analysemethoden en afkappunten*

De uitvoering van de hielprik wordt beschreven in hoofdstuk 1. 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 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.

5.1.2 *Screeningsuitslagen en verwijzingen*

Tabel 35a geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste en tweede hielprik. In tabel 35b wordt een overzicht gegeven van de uitslagen over de afgelopen jaren. Bij 16 (0,08%) kinderen werd bij de eerste screening een afwijkende uitslag vastgesteld. Bij alle 16 werd nader diagnostisch onderzoek verricht. Er waren 20 (0,01%) kinderen met een dubieuze uitslag bij de eerste hielprik. Bij 19 van de 20 kinderen met een dubieuze uitslag bij de eerste hielprik werd een 2^e hielprik verricht. Bij één van de 20 kinderen met een dubieuze eerste screeningsuitslag werd geen 2^e hielprik verricht. De reden hiervan is onbekend. Bij de eerste hielprik was er bij 920 (0,46%) kinderen sprake van 'onvoldoende vulling'. Van deze 920 waren er 7 waarbij geen 2^e hielprik kon worden verricht omdat ze inmiddels overleden waren of omdat de ouders verder onderzoek weigerden. Bij 73 kinderen was een herhaalde hielprik nodig omdat de hielprik te vroeg was afgenomen. Er kwamen dus 986 (920 – 7 + 73) kinderen in aanmerking voor een herhaalde eerste hielprik. Na de eerste en tweede hielprik werden 25 kinderen verwezen. Eén kind werd na de tweede hielprik niet verwezen terwijl dit wel geïndiceerd was. De reden hiervoor is onbekend. Er werden geen kinderen verwezen na een 3^e of 4^e hielprik. Het totale aantal verwijzingen is dus 25.

Tabel 35a Uitslagen en verwijzingen na de eerste en tweede hieiprik in 2002

	N	%
Na 1e hieiprik:		
Negatief	200.808	994.90
Dubieus	20	0.10
Afwijkend	16	0.08
Onvoldoende vulling	920	4.56
Anders@	73	0.36
Verwezen	16	0.08
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	0	0.00
Na herhaalde 1e en 2e hieiprik:		
Niet verricht (wel geïndiceerd)&	8	0.04
Negatief	948	4.70
w.v. bij 1e hp dubieus	10	0.05
w.v. bij 1e hp OV/anders	938	4.65
Dubieus	9	0.04
w.v. bij 1e hp eveneens dubieus	8	0.04
w.v. bij 1e hp OV/anders	1	0.00
Afwijkend	2	0.01
w.v. bij 1e hp dubieus	1	0.00
w.v. bij 1e hp OV/anders	1	0.00
Dubieus^ + afwijkend	10	0.05
Onvoldoende vulling	0	0.00
w.v. bij 1e hp dubieus	0	0.00
w.v. bij 1e hp OV/anders	0	0.00
Anders@	22	0.11
Verwezen	10	0.05
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	1	0.00
Verwezen na 1e en 2e hieiprik	25	0.13
3 ^e of 4e hieiprik	9	0.04
w.v. verwezen	0	0.00
Totaal verwezen	25	0.12
Totaal gescreend	201.837	

* Van het totale aantal gescreende zuigelingen

^ en 1e hieiprik eveneens dubieus

@ Bijv. te vroeg geprikt of bepaling mislukt

& Bijv. ouders weigeren of kind overleden

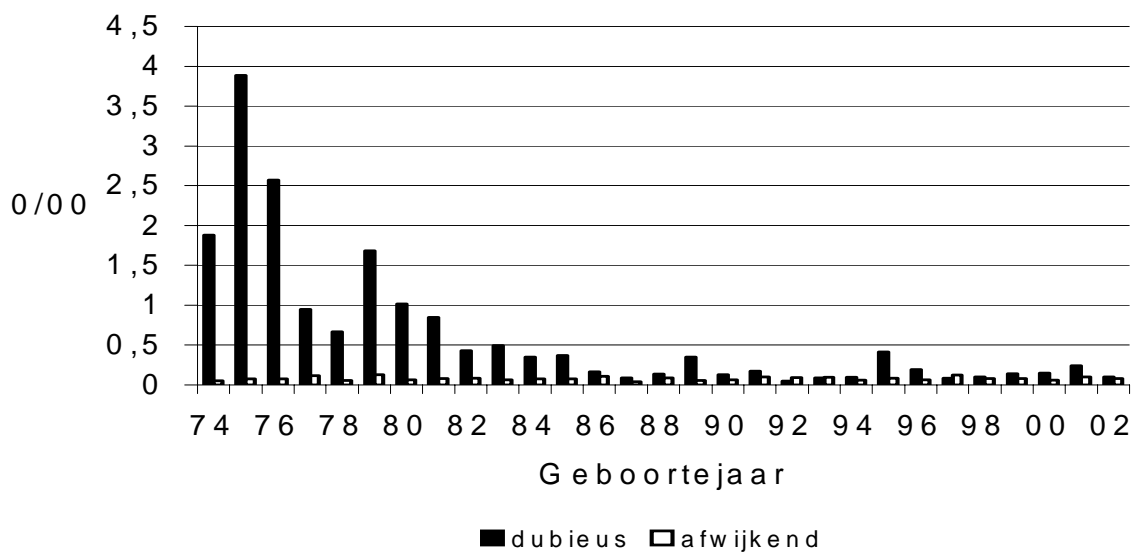
OV onvoldoende vulling

In de eerste jaren van het screeningsprogramma was het percentage dubieuze uitslagen bij de eerste hieiprik het hoogst (figuur 15). 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 1995 zijn we in Nederland overgestapt op de Quantase methode. Dat heeft even geleid tot een geringe toename van het percentage dubieuzen. In de loop van 1996 zijn de Quantase-standaarden gehercalibreerd ten opzichte van de (door het RIVM gemaakte) European Working Standard for Phenylalanine-01 (EWS-Phe-01). Dit heeft geleid tot lagere waarden en daardoor tot een wat lager percentage dubieuzen. In 2001 was het percentage dubieuze uitslagen gestegen t.o.v. voorgaande jaren. In 2002 is dit percentage aanzienlijk gedaald; van 0,025% in 2001 tot 0,010% in 2002.

Tabel 35b Uitslagen en verwijzingen na de eerste en tweede hielprik in 1996 tot en met 2002

Uitslag	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
	%o	%o	%o	%o	%o	%o	%o
Na 1e hielprik:							
Negatief	996,66	997,00	996,35	997,18	994,81	992,43	994,90
Dubieus	0,19	0,09	0,10	0,14	0,15	0,25	0,10
Afwijkend	0,07	0,12	0,09	0,08	0,06	0,09	0,08
Onvoldoende vulling	2,94	2,72	3,45	2,57	4,80	6,83	4,56
Bepaling mislukt/ te vroeg geprikt	0,14	0,07	0,02	0,02	0,19	0,40	0,36
Na herhaalde 1e en 2e hielprik:							
Negatief	3,18	2,83	3,48	2,62	4,98	7,25	4,70
Dubieus^ + afwijkend	0,06	0,03	0,04	0,05	0,04	0,06	0,05
Verwezen	0,13	0,15	0,12	0,14	0,11	0,15	0,12
Gescreend	192.438	190.654	198.830	201.421	206.400	203.514	201.837

^ en eerste hielprik eveneens 'dubieus'



Figuur 15 Dubieuze en afwijkende uitslagen bij de screening op PKU vanaf 1974 tot en met 2002

Tabel 36 toont de uitslagen en de verwijzingen na de eerste, herhaalde eerste en tweede hielprik naar entadministratie. Het percentage onvoldoende vullingen ten opzichte van het aantal gescreenden varieerde van 0,21 (Amsterdam) tot 1,67 (Rotterdam). Tabel 37 toont deze gegevens naar verzorgingsgebied van het laboratorium.

Tabel 36 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede (herhaalde eerste) hielprik in 2002 naar entadministratie

Entadministratie	Gescreend	1 ^e hielprik			Herhaalde 1 ^e en 2 ^e hielprik			Verwezen			
		neg.	dub.	afw.	Onvold.vulling		neg.	dub. + afw.	N	%*	
					N	%*					
Groningen	6581	6558	0	0	23	(0.35)	0	23	0	0	(0.00)
Friesland	7942	7904	0	0	38	(0.48)	0	38	0	0	(0.00)
Drenthe	5847	5819	0	0	23	(0.39)	5	28	0	0	(0.00)
Overijssel	14630	14553	1	0	76	(0.52)	0	75	0	0	(0.00)
Flevoland	5320	5305	0	1	14	(0.26)	0	14	0	1	(0.02)
Gelderland	24833	24775	2	3	71	(0.29)	2	73	0	3	(0.01)
Utrecht	16123	16067	2	2	38	(0.24)	14	45	0	2	(0.01)
Nrd. Holland (excl. A dam)	22370	22262	3	1	83	(0.37)	21	92	3	4	(0.02)
Amsterdam	10976	10951	2	0	23	(0.21)	0	25	0	0	(0.00)
Zuid-Holland (excl. R dam)	35793	35564	4	1	223	(0.62)	1	224	2	3	(0.01)
Rotterdam	6209	6079	0	0	104	(1.67)	26	103	1	0	(0.02)
Zeeland	4255	4242	1	0	12	(0.28)	0	12	1	1	(0.02)
N.Brabant	29383	2917	3	5	158	(0.54)	0	156	3	8	(0.03)
Limburg	11575	11532	2	3	34	(0.29)	4	40	0	3	(0.03)
Nederland	201837	200808	20	16	920	(0.46)	73	948	10	25	(0.01)

* Ten opzicht van het aantal gescreenden

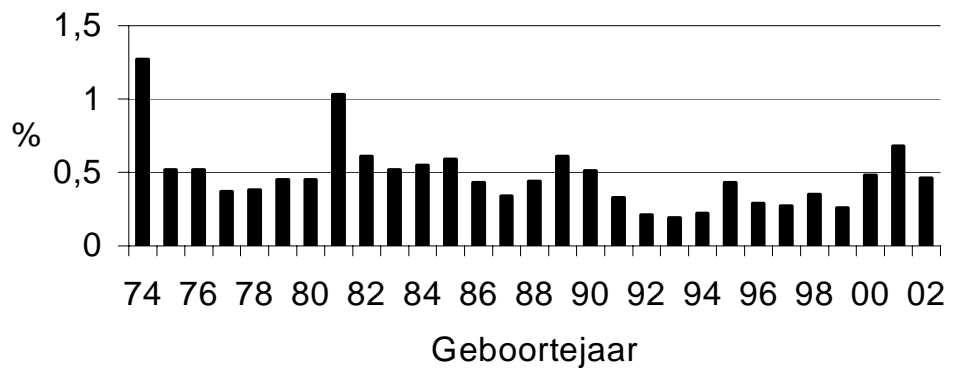
Tabel 37 Screeningsuitslagen bij de PKU-screening na eerste hielprik naar verzorgingsgebied van de laboratoria in 2002

Verzorgingsgebied laboratorium	Gescreend	1 ^e hielprik									
		Negatief		Dubieus		Afwijkend		Onvoldoende vulling		Mislukt/te vroeg geprik	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Noord-Oost	35000	34834	(99.53)	1	(0.00)	0	(0.00)	160	(0.46)	5	(0.01)
Midden	40956	40956	(99.67)	4	(0.01)	5	(0.01)	109	(0.27)	16	(0.04)
Noord-West	38666	38518	(99.62)	5	(0.01)	2	(0.01)	120	(0.31)	21	(0.05)
Zuid-West	46257	45885	(99.20)	5	(0.01)	1	(0.00)	339	(0.73)	27	(0.06)
Zuid-Oost	40958	40749	(99.49)	5	(0.01)	8	(0.02)	192	(0.47)	6	(0.01)
Totaal	201837	200808	(99.49)	20	(0.01)	16	(0.01)	920	(0.46)	73	(0.04)

5.1.3 Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes

Verloop

Figuur 16 geeft het verloop van het percentage 'onvoldoende vullingen' van de screening op PKU.

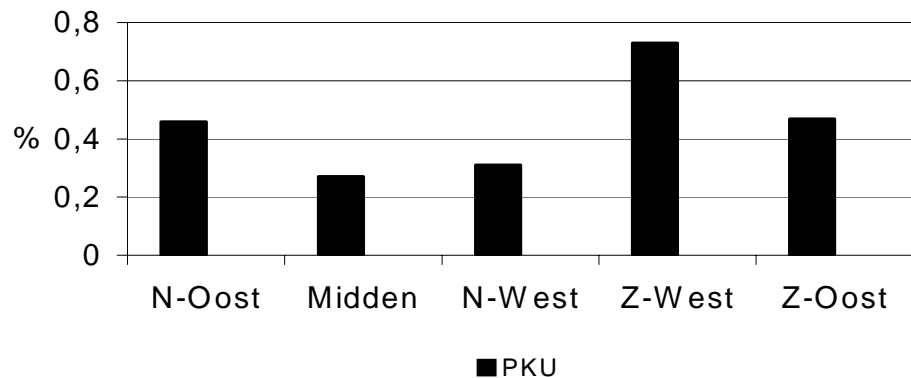


Figuur 3 Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de screening op PKU vanaf de invoering van beide screeningsprogramma's tot en met 2002

Op PKU wordt gescreend vanaf 1 september 1974. Bij het begin van het screeningsprogramma was het percentage 'onvoldoende vullingen' hoog. In 1992-1994 was het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes het laagst sinds de start van de screening. In de periode 1995-1999 varieerde het percentage 'onvoldoende vulling' bij de PKU-screening van 0,26% (1999) tot 0,43% (1995) (zie ook tabel 3). In 2000 was het 0,48%, en in 2001 0,68%. Er was dus sprake van een toename. In 2002 is het percentage weer gedaald naar 0,46%, toch blijft het percentage hoger dan in de voorgaande periode 1995-1999. Een mogelijke verklaring voor de toename van het percentage 'onvoldoende vulling' is de invoering van de landelijke screening op AGS medio 2000 kunnen zijn. De prioriteit van de uitvoering van de analyses werd op dat moment gewijzigd van eerst PKU en dan CHT naar eerst AGS, dan CHT en tenslotte PKU.

Onvoldoende vullingen bij de PKU screening naar verzorgingsgebied van de laboratoria

Het totale aantal onvoldoende vullingen bij de PKU-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 17 geeft de percentages onvoldoende vullingen (OV) bij de PKU screening naar verzorgingsgebied van de laboratoria. Het percentage 'onvoldoende vullingen' is in de regio Noord-Oost het hoogst, gevolgd door de regio's Zuid-Oost en Zuid-West, en de regio Noord-West. Het laagste percentage wordt gevonden in de regio Midden.



Figuur 17 Percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de PKU-screening naar laboratorium in 2002

Conclusie:

- 1 Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes is in 2002 lager dan in 2001.
- 2 In de regio Zuid-west is het percentage ‘onvoldoende vullingen’ bij de PKU-screening hoger dan in de andere regio’s.

5.2 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 (5.2.1), de tijdsduren (5.2.2) en de diagnoses (5.2.3).

5.2.1 Geregistreerde meldingen

In 2002 werd bij 25 kinderen nader diagnostisch onderzoek verricht.

5.2.2 Tijdsduren

Vanaf midden 1999 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 4 tot en met 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Voor 24 van de 25 verwezen kinderen was de datum van de eerste hielprik bekend. Bij 23 (96%) kinderen, vond de screening plaats op de leeftijd van 4 tot en met 7 dagen. In 2001, 2000, 1999, 1998, en 1997 waren deze percentages respectievelijk 94, 91, 96, 95 en 93. 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 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. De gemiddelde leeftijd bij de hielprik was in 2002 evenals in 2001 5,0 dagen; in 2000 5,1 dagen; in 1999 5,3 dagen; en in 1998 6,1 dagen. (zie ook hoofdstuk 4).

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 22 kinderen. Bij 1 kind was de datum van het eerste diagnostisch onderzoek niet bekend, en 1 patiënt werd al voor het bekend worden van de screeningsuitslag verwezen (sib

met PKU/HPA). Bij 4 (18%) kinderen met een afwijkende screeningsuitslag werd het diagnostisch onderzoek nog op dezelfde dag verricht als waarop de entadministratie de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden (tabel 38). Bij 14 (64%) kinderen vond diagnostisch onderzoek de volgende dag plaats. In één geval was het interval tussen het moment waarop de huisarts meldt dat het kind verwezen moet worden en het diagnostisch onderzoek 8 dagen en bij een ander 11 dagen (tabel 38a).

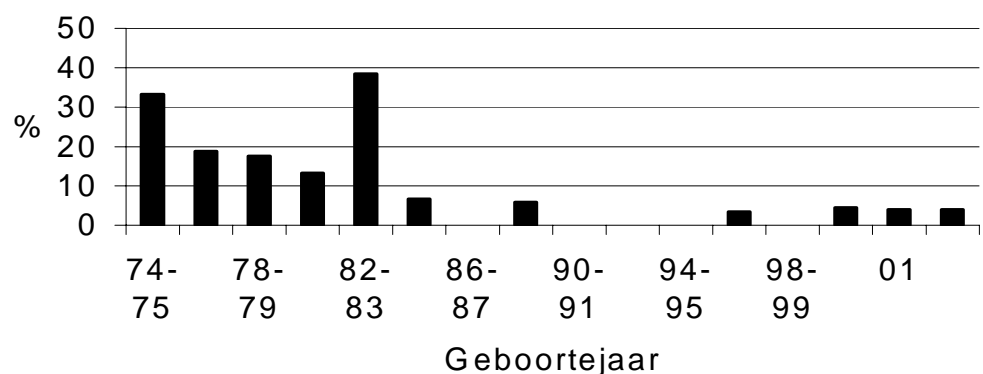
Tabel 38a Interval tussen het moment waarop de entadministratie de huisarts meldt dat het kind verwezen moet worden i.v.m. een afwijkende PKU-screeningsuitslag en het diagnostisch onderzoek voor kinderen geboren in 2002

Interval (dagen)	n	%
0	4	(16)
1	14	(64)
2	1	(5)
3	1	(5)
>3	2	(9)
Totaal	22	(100)

Van 24 van de 25 verwezen kinderen is de datum van het diagnostisch onderzoek bekend (tabel 38b). Bij 22 (92%) werd het diagnostisch onderzoek verricht vóór de 14e dag. Bij één kind werd het diagnostisch onderzoek op dag 16 verricht, en bij één kind op dag 21. De meeste kinderen worden de laatste jaren vóór de 21e dag behandeld (figuur 18).

Tabel 38b Leeftijd bij diagnostisch onderzoek voor kinderen geboren in 2002

leeftijd (dagen)	n	%
<8	9	(38)
8-14	13	(54)
15-21	2	(8)
≥22	0	(0)
Totaal	24	(100)



Figuur 18 Percentage PKU-patiënten waarbij de leeftijd bij start van de behandeling groter was dan of gelijk aan drie weken naar geboortjaar

Conclusie:

In 2002 vond bij 92% van de verwezen kinderen het diagnostisch onderzoek voor dag 14 plaats. Bij allen werd het diagnostisch onderzoek op of voor dag 21 uitgevoerd.

5.2.3 *Diagnosen*

Door de Landelijke Begeleidingscommissie (LBC)-PKU wordt PKU als volgt gedefinieerd:

- een concentratie van fenylalanine in het serum bij de onbehandelde patiënt van $\geq 0,50$ mmol/l (≥ 500 μ mol/l);
- een tolerantie voor fenylalanine in het dieet op de leeftijd van één jaar ≤ 50 mg/kg lichaamsgewicht;
- de aanwezigheid van grote hoeveelheden fenylalaninemetaboliëten bevestigt de diagnose.

Van HPA is sprake indien bij de onbehandelde patiënt de fenylalanineconcentratie $\geq 0,24$ mmol/l (≥ 240 μ mol/l) bedraagt en tevens niet aan de criteria voor de diagnose PKU wordt voldaan. Niet bij alle patiënten met HPA is een fenylalanine-beperkt dieet noodzakelijk.

De verantwoordelijkheid voor het stellen van de diagnose ligt bij de behandelend kinderarts van het academisch centrum.

Tabel 39 toont enige screenings- en diagnostische gegevens van de 21 patiënten die behandeld worden met een fenylalanine-beperkt dieet of die een stoornis hebben in de BH4-cofactor. Het betreft 15 patiënten met PKU, 6 patiënten met HPA. Er waren geen kinderen met een BH4-responsieve HPA/PKU.

Tabel 39 Kinderen met PKU of HPA behandeld met een fenylalanine-beperkt dieet, geboren in 2002

TNO reg. nr.	gesl m/v	1 ^e screening		2 ^e screening		1 ^e diagnostisch onderzoek				Beh		diagnose	
		lft dg	fenyl-alanine $\mu\text{mol/l}$	lft dg	fenyl-alanine $\mu\text{mol/l}$	lft dg	fenyl-alanine $\mu\text{mol/l}$	tyrosine $\mu\text{mol/l}$	fenyl-alanine metab.	BH4 test	Lft dg		
Amsterdam AMC													
1	0212	V	4	900	X	X	9	2682	57	+	-	9	PKU
2	0225	M	X	270	10	320	16	290	73	-	-	80	HPA
Amsterdam VU													
3	0215	M	4	400	6	320	12	388	62	X	+	23	HPA
Groningen													
4	0207	M	4	1030	X	X	X	X	X	X	X	X	PKU
Leiden													
Maastricht													
5	0213	M	6	1200	X	X	9	1738	X	X	-	10	PKU
6	0221	M	4	1100	X	X	6	1485	X	X	-	8	PKU
Nijmegen													
7	0201	M	4	1480	X	X	6	1400	X	X	-	7	PKU
8	0210	M	4	1200	X	X	6	1752	X	X	-	7	PKU
9	0222	M	4	600	X	X	7	626	X	X	X	9	HPA
Rotterdam													
10	0219	V	4	630	X	X	7	836	61	X	X	10	PKU
11	0209	V	4	300	9	280	21	610	48	X	-	23	HPA
12	0211	M	4	740	X	X	5	936	31	X	X	6	PKU
13	0217	V	4	1200	X	X	5	1526	30	X	-	X	PKU
14	0218	M	2	840	X	X	2	744	37	X	X	3	PKU
15	0220	V	4	410	5	500	10	593	74	X	+	11	HPA
16	0223	V	4	330	8	420	13	350	73	X	-	14	HPA
Utrecht													
17	0203	V	4	1200	X	X	9	1700	40	X	X	10	PKU
18	0206	M	4	>1200	X	X	7	1600	X	X	X	8	PKU
19	0216	V	5	1200	X	X	9	X	X	X	X	9	PKU
20	0224	V	7	>1200	X	X	9	2938	X	X	X	9	PKU
Niet-Academisch													
21	0214	M	4	700	X	X	8	893	46	+	-	9	PKU

X = gegeven ontbreekt/niet verricht

Tabel 40 toont enige screenings- en diagnostische gegevens van de 4 verwezen kinderen, waarbij de behandeling met een fenylalanine-beperkt dieet niet geïndiceerd was en waarbij er geen sprake was van BH4 responsieve HPA. Bij alle 4 kinderen was sprake van HPA.

Tabel 40 Kinderen, geboren in 2001 en verwezen bij de screening op PKU, waarbij de behandeling met het fenylalanine-beperkte dieet niet geïndiceerd was en waarbij geen sprake was van BH4 responsieve HPA

TNO reg. nr.	gesl m/v	1 ^e screening		2 ^e screening		1 ^e diagnostisch onderzoek				
		lft dg	fenyl-alanine $\mu\text{mol/l}$	lft dg	fenyl-alanine $\mu\text{mol/l}$	lft dg	fenyl-alanine $\mu\text{mol/l}$	BH4 test	Diagnose	
Amsterdam AMC										
1	0202	M	4	460	4	490	10	283	-	HPA
2	0205	V	4	250	8	310	11	296	+	HPA
Amsterdam VU										
Groningen										
Leiden										
Maastricht										
Nijmegen										
4	0204	M	4	450	5	320	8	200	X	HPA
Rotterdam										
Utrecht										
5	0208	M	4	250	9	300	13	389	X	HPA
Niet-Academisch										

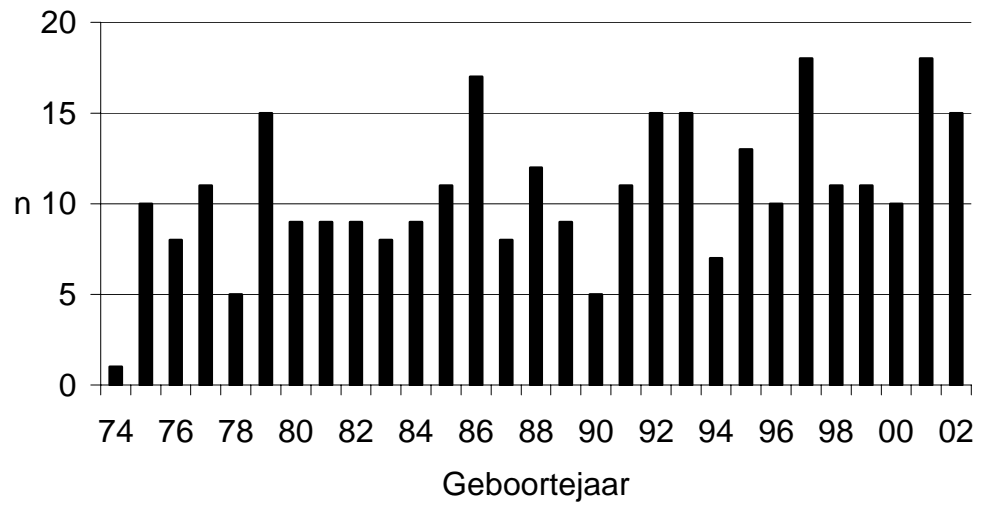
X = gegeven ontbreekt

Tabel 41 toont de diagnoses van de in 2002 bij de screening verwezen kinderen naar entadministratie.

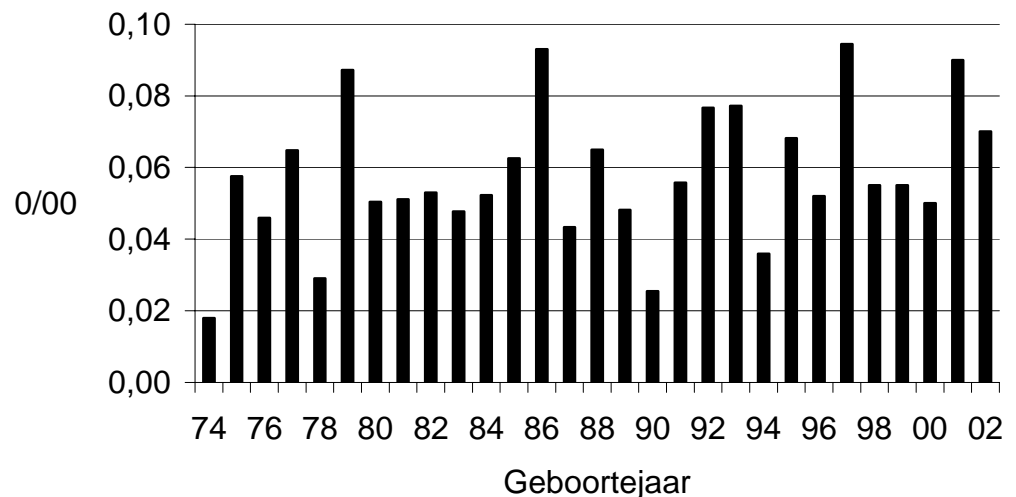
Tabel 41 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats bij de PKU-screening geboren in 2002

Regio entadministratie	PKU/HPA met dieet / BH4-synth-def.	HPA zonder dieet	Geen PKU/HPA	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	0	0	0	0	0	0
Friesland	0	0	0	0	0	0
Drenthe	0	0	0	0	0	0
Overijssel	0	0	0	0	0	0
Flevoland	1	0	0	0	0	1
Gelderland	3	0	0	0	0	3
Utrecht	2	0	0	0	0	2
Noord-Holland	2	2	0	0	0	4
Amsterdam	0	0	0	0	0	0
Zuid-Holland	3	0	0	0	0	3
Rotterdam	0	0	0	0	0	0
Zeeland	1	0	0	0	0	1
Noord-Brabant	6	2	0	0	0	8
Limburg	3	0	0	0	0	3
Buitenland	0	0	0	0	0	0
Onbekend	0	0	0	0	0	0
Totaal	21	4	0	0	0	25

In de periode 1 september 1974 tot en met 31 december 2002 zijn 311 patiënten geboren met PKU. Wordt 1974 buiten beschouwing gelaten dan varieerde het aantal patiënten per jaar van 5 (1978 en 1990) tot en met 18 (1997 en 2001) (figuur 19a). Gemiddeld werden in de periode 1975 tot en met 2002 11,1 patiënten per jaar geboren. Uitgaande van een poissonverdeling zijn de 95% betrouwbaarheidsintervalgrenzen van het aantal geboorten per jaar 6 en 20. Met andere woorden toeval is waarschijnlijk de oorzaak voor de variatie in het aantal PKU-patiënten dat per jaar geboren wordt. In 2002 was het aantal patiënten met PKU 14. Figuur 19b toont de prevalentie van PKU naar geboortjaar.



Figuur 19a Aantal PKU-patiënten naar geboortjaar



Figuur 19b Prevalentie van PKU naar geboortjaar

5.3 De methode van screening

De uitvoering van de screening is beschreven in paragraaf 5.1.1.

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 fenylalanine-beperkt dieet geïndiceerd is;
- Patiënten met een tekort van de co-factor tetrahydrobiopterine (BH4);
- Patiënten met BH4-responsieve HPA;
- Patiënten met BH4-responsieve PKU.

Tabel 10 geeft een overzicht van de diagnose naar verwijfsindicatie. Het aantal terecht-positieven is 21 (zie ook tabel 7) en het aantal fout-positieven 4 (zie tabel 8).

Tot op heden is er geen kind bekend met een fout-negatieve uitslag die geboren is in 2002 (zie tabel 11) en zij er geen anderszins door de screening gemiste patiënten bekend. Pas na enige jaren kunnen hierover betrouwbare uitspraken gedaan worden. Vanaf de start van de screening in 1974 is nu van 6 kinderen bekend dat er sprake is van PKU terwijl dit bij de screening niet werd gevonden (tabel 11).

Het aantal terecht-negatieven is 201.816 namelijk 201.837 (het aantal gescreenden, zie hoofdstuk 1) minus 21 (het aantal terecht-positieven + fout-positieven + fout-negatieven). We nemen aan dat zowel het aantal fout-negatieven als het aantal anderszins door de screening gemiste patiënten 0 is (pas over enige jaren bestaat hierover enige duidelijkheid). Met behulp hiervan, tezamen met het deelnamepercentage van de screening en de gegevens uit tabel 35a, kan de test- en programmasensitiviteit, de specificiteit en positief voorspellende waarde berekend worden:

- testsensitiviteit is 100%
- programmasensitiviteit is 97%
- specificiteit is 99,9%
- positief voorspellende waarde is 84%.

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

Tabel 42 Diagnose naar verwijfsindicatie bij de screening op PKU in 2002

Verwijzing geïndiceerd	PKU/HPA met fenylalanine-beperkt dieet/stoornis in de BH4-co-factor		
	Ja	Neen	Totaal
Ja	21	4	25
Neen	0	201.812	201.812
Totaal	21	201.816	201.837

Tabel 43 Enkele gegevens van de zes PKU-patiënten die niet werden gevonden bij de screening in de periode 1974-2002

TNO-reg.nr.	geslacht	geboortejaar	jaar van opsporing	phe-conc. bij diagn. onderz. (µmol/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
0106	v	1998	2001	500

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 zes patiënten bekend dat zij gemist zijn bij de screening.

6 Literatuur

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS/AMERICAN THYROID ASSOCIATION. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1987;80:745-9.

BONGERS-SCHOKKING JJ, VULSMA T, VERKERK PH. Congenitale hypothyreoïdie: werkboek voor diagnostiek en behandeling, 3e herziene uitgave. Os: Nourypharma BV, 1997.

DELANGE F, BOURDOUX P, ERMANS AM. Transient disorders of thyroid function and regulation in preterm infants. In: Delange F, Fisher DA, Malvaux P, eds. *Pediatric and Adolescent Endocrinology*. vol. 14. Basel: Karger, 1985:369-93.

DERKSEN-LUBSEN G. Screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands. Proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam, 1981.

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.

GUTHRIE R, SUSI A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338-43.
IGZ. Draaiboek neonatale screening op PKU en CHT, 1998, 3e uitgave.

IGZ. Draaiboek neonatale screening op AGS, CHT en PKU, 2001, 4e uitgave.

JONGE GA de. Congenitale hypothyreoïdie in Nederland. *Tijdschr Kindergeneesk* 1977;45:1-5.

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

LOEBER JG, ELVERS LH, ENDERT E, LANDEGHEM AAJ van, RONDEEL JMM, VERHEUL FEAM. Neonatale screening op phenylketonurie, congenitale hypothyreoïdie en adrenogenitaal syndroom. Bilthoven: RIVM kwartaal en jaarverslagen 1981-2001.

MAASWINKEL-MOOIJ PD, KIST-VAN HOLTHE TOT ECHTEN JE, MAAT-KIEVIT JA. Fenyketonurie 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 fenylketonurie in Nederland, 1977-1979: tweede verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. Ned Tijdschr Geneesk 1981; 125:2135-40.

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(6):246-9.

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

VERKERK PH, NOORD-ZAADSTRA BM van. Leefstijl, omgevingsfactoren, uitkomsten van zwangerschap en gezondheid. Leiden: NIPG-TNO, 1991.

VERKERK PH, DERKSEN-LUBSEN G, VULSMA T, LOEBER JG, VIJLDER DE JJM, VERBRUGGE HP. Evaluatie van een decennium neonatale screening op congenitale hypothyreoïdie in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137: 2199-2205.

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

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

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

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

VERKERK PH, LOEBER JG, VULSMA T, VIJLDER JJM DE. De waarde van de bepaling van thyroxine-bindend globuline bij de screening op congenitale hypothyreoïdie. Publ. nr. 95.062. Leiden: TNO-PG, 1995.

VERKERK PH, ZAAL MAE VAN. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1995 en 3e meetpunt 1990: Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. Leiden: TNO-PG, 1996. Publ.nr. 96.069.

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

VULSMA T, DELEMARRE HA, MUINCK KEIZER SMPF de, WIEDIJK BM, GONS MH, VERKERK PH, VIJLDER JJM de. Detection and classification of congenital

thyrotropin deficiency in the Netherlands. International Symposium Thyroid gland, Environment and Autoimmunity 1989, Amsterdam (abstract).

VIJLDER JJM de. In en om de schildklier. Inaugurele rede Universiteit van Amsterdam, 1988.

WILSON JMG, JUNGNER G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization, 1968. Public Health Paper, no. 34.