



Divisie Jeugd
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

2002.259

**Rapportage van de screening op fenyketonurie bij
kinderen geboren in 2001**

Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie

Datum December 2002

Auteurs C.I. Lanting
 P.H. Verkerk

Auteurs:
C.I. Lanting
P.H. Verkerk

Projectnummer
60282

ISBNnummer
90-6743-947-9

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van € 12,= (incl. BTW) op postbankrekeningnummer 99.8899 ten name van TNO PG te Leiden onder vermelding van bestelnummer PG/JGD/2002.259.

Samenvatting

De deelname aan de PKU-screening blijft hoog. In 2001 werd bij 203.514 (99,50%) van de 204.527 levendgeborenen een hielprik afgenomen. Het percentage deelname is 99,77% indien de kinderen die voor de screeningsleeftijd overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten. Tussen de entadministraties varieerde het percentage deelname van 99,02% (Amsterdam) tot 100% (Drenthe).

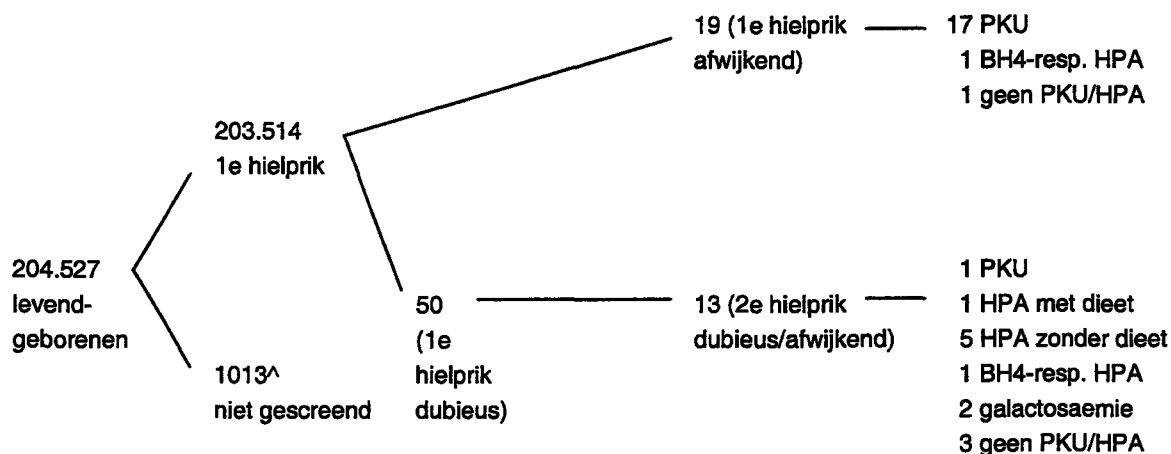
Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bedroeg 0,68%, hetgeen hoger is dan voorgaande jaren. Ter vergelijking, in 2000 was dit percentage 0,48% en in 1999 0,26%.

In 2001 werd bij de eerste hielprik voor 19 (0,010%) kinderen een afwijkende uitslag vastgesteld. Het aantal dubieuze uitslagen bij de eerste hielprik is 50 (0,025%). Dit is een stijging ten opzichte van voorgaande jaren (2000: 0,015%, 1999: 0,014%).

Eind 1993 is de aanbevolen leeftijd voor het uitvoeren van de hielprik met één dag vervoegd. In 1998 werd aanbevolen de hielprik uit te voeren op de leeftijd van 5 tot en met 7 dagen, waarbij de geboortedag als dag 0 geldt. Midden 1999 is de aanbevolen leeftijd opnieuw met 1 dag vervoegd. Dankzij de inspanningen van de medewerkers van de entadministraties en de jeugdgezondheidszorg heeft deze wijziging in de praktijk zelfs geleid tot een vervoeging met 3,0 dagen. De gemiddelde leeftijd bij de hielprik is afgenomen van 8,1 dagen in 1993 tot 5,0 dagen in 2001. In 2000 was de gemiddelde leeftijd bij de hielprik 5,1 dagen.

Het totale aantal naar een kinderarts verwezen kinderen is 32. Van deze 32 kinderen was bij 21 (18 met PKU, 1 met HPA en 2 met BH4-responsieve HPA) behandeling noodzakelijk.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 2001 weer:



^ waarvan 543 overleden voor de screeningsleeftijd.

Betekenis van afkortingen en termen

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

PKU**Phenylketonurie****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**

Inhoudsopgave

1	Inleiding	7
2	Deelname aan de screening	8
3	Beloop van de screening	10
3.1	De uitvoering van de screening	10
3.2	Screeningsuitslagen en verwijzingen	10
3.3	Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes	13
4	De populatie verwezen kinderen	15
4.1	Geregistreerde meldingen	15
4.2	Tijdsduren	15
4.3	Diagnosen	16
5	De methode van screening	21
6	Literatuur	23
	Bijlage(n)	
	A Uitslagen en verwijzingen bij PKU-screening in 2001	

1 Inleiding

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op phenylketonurie (PKU) bij alle in 2001 in Nederland geboren kinderen. De wijze van verslaglegging is grotendeels gelijk aan die van vorige jaren.

De screening wordt sinds 1974 toegepast en voldoet aan de verwachting. Jaarlijks worden ongeveer 7 tot 21 kinderen opgespoord die in een vroeg stadium op een fenylalanine-beperkt dieet worden ingesteld.

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

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

2 Deelname aan de screening

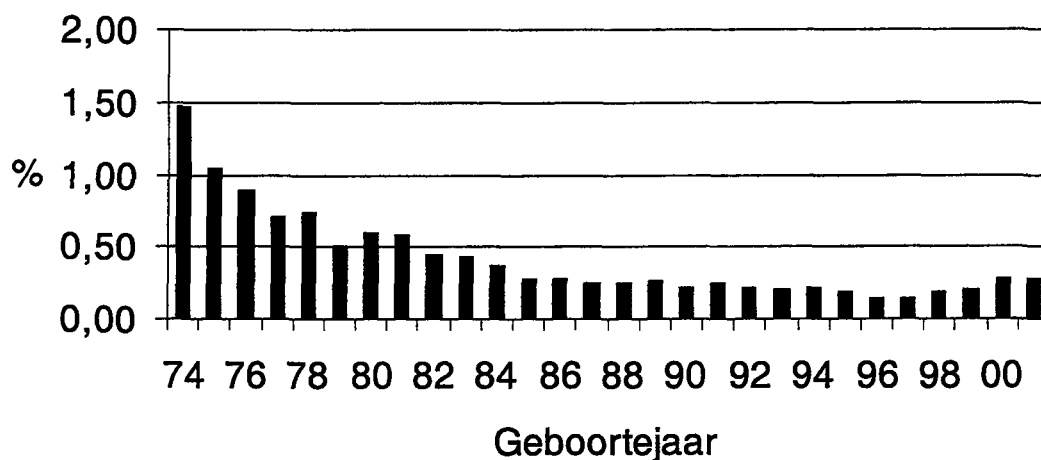
De gegevens van dit hoofdstuk zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de provinciale en grootstedelijke entadministraties. Bij 203.514 (99,50%) van de 204.527 levendgeborenen werd in 2001 de hielprik afgenomen. Wanneer kinderen, die vóór de screeningsleeftijd overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten, werd 99,77% 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 Redenen van niet-deelname aan de PKU-screening in 1994 tot en met 2001

Redenen	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	
	%	%	%	%	%	%	n	%
Weigering en bezwaar	0,06	0,06	0,05	0,06	0,06	0,06	106	0,05
Overleden	0,15	0,26	0,26	0,28	0,32	0,29	543	0,27
Vertrokken	0,04	0,02	0,04	0,04	0,04	0,06	110	0,05
Onbekend	0,07	0,06	0,04	0,08	0,10	0,16	254	0,12
Totaal	0,33	0,39	0,40	0,46	0,52	0,57	1013	0,50
Totaal aantal pasgeborenen	191250	193200	19412	199752	202477	207.579	204.527	

In de jaren 1993-1994 daalde de niet-deelname door overlijden. Vanaf 1994 nam deze weer toe. Deze trend kwam niet overeen met de gegevens van het CBS. De verklaring voor deze discrepantie is een registratie-artefact. Gedurende enkele jaren werd niet meer door alle entadministraties het aantal kinderen geregistreerd dat overleden is in de periode tussen de geboorte en de afname van de hielprik. De stijging in het percentage overleden kinderen vanaf 1996 komt doordat toen alle entadministraties weer wel de overleden kinderen gingen registreren. Figuur 1 geeft het percentage niet-deelname in 2001 vergeleken met dat van de voorgaande jaren. De percentages in deze figuur zijn berekend ten opzichte van het aantal nog in leven zijnde pasgeborenen bij de hielprik.

Conclusie: het percentage niet-gescreenden in 2001 is laag, en vergelijkbaar met het percentage van voorgaande jaren.



Figuur 1 Niet-deelname aan de PKU-screening in 1974 tot en met 2001 (percentages berekend ten opzichte van het aantal nog in leven zijnde kinderen bij de hielprik)

Tabel 2 toont de deelname naar provinciale en grootstedelijke entadministratie. Het percentage niet-gescreenden (excl. overleden kinderen) varieerde van 0% (Drenthe) tot 0,98% (Amsterdam).

Tabel 2 *Deelname en redenen van niet-deelname aan de PKU-screening naar entadministratie in 2001*

Entadministratie	Geborenen	Gescreend	Niet-gescreend [^]		Redenen van niet deelname			
			n	%	Weigering/ bezwaar	Overleden	Vertrokken	Onbekend
Groningen	6743	6738	4	(0.06)	2	1	2	0
Friesland	8008	7984	5	(0.06)	4	19	0	1
Drenthe	5901	5885	0	(0.00)	0	16	0	0
Overijssel	14694	14634	11	(0.08)	11	49	0	0
Flevoland	5228	5201	8	(0.15)	5	19	3	0
Gelderland	24911	24781	52	(0.21)	6	78	9	37
Utrecht	15995	15922	61	(0.38)	10	12	1	50
Nrd-Holland (excl. A'dam)	22672	22510	57	(0.25)	12	105	9	36
Amsterdam	11338	11211	111	(0.98)	16	16	52	43
Zuid-Holland (excl. R'dam)	35695	35506	87	(0.24)	16	102	4	67
Rotterdam	7485	7434	43	(0.58)	0	8	23	20
Zeeland	4207	4188	15	(0.36)	9	4	6	0
Nrd-Brabant	29611	29483	15	(0.05)	15	113	0	0
Limburg	12039	12037	1	(0.01)	0	1	1	0
Nederland	204527	203514	470	(0.23)	106	543	110	254

[^] exclusief de overleden kinderen

3 Beloop van de screening

Na een korte weergave van de uitvoering van de PKU-screening in Nederland (3.1) wordt het beloop van de screening besproken aan de hand van de uitslagen van eerste en tweede hielprik en de verwijzingen (3.2). In 3.3 wordt nader ingegaan op het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreer- papierstrookjes.

3.1 De uitvoering van de screening

De hielprik wordt uitgevoerd door de verpleegkundige ouder- en kindzorg (voorheen aangeduid met wijkverpleegkundige), verloskundige, huisarts, of door een medewerker van het kraamcentrum of ziekenhuis. De vier cirkels op het filtreerpapier behoren geheel met bloed gevuld te worden. Tot eind 1993 was de aanbevolen leeftijd voor het verrichten van de prik de leeftijd van 6 tot en met 8 dagen (de geboortedag geldt daarbij als dag 0). Vanaf eind 1993 tot midden 1999 werd aanbevolen de hielprik te verrichten op de leeftijd van 5 tot en met 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Vanaf midden 1999 wordt aanbevolen de hielprik te verrichten op de leeftijd van 4 tot en met 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Hierbij geldt dat bij voorkeur geprikt moet worden op dag 4. De setjes worden naar één van de vijf Nederlandse screeningslaboratoria gestuurd. Voor 1 januari 1995 waren er nog aparte laboratoria voor de PKU-, en de CHT-screening. Vanaf deze datum wordt al het laboratoriumwerk in een regio uitgevoerd in één screeningslaboratorium. Nederland is opgedeeld in vijf regio's, te weten Noord-Oost (Groningen, Friesland, Drenthe en Overijssel), Midden (Gelderland en Utrecht), Noord-West (Noord-Holland en Flevoland), Zuid-West (Zuid-Holland en Zeeland) en Zuid-Oost (Noord-Brabant en Limburg).

Vóór 1 januari 1995 werd de fenylalanineconcentratie bepaald met behulp van een microbiologische en 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.

3.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 3 geeft een beknopt overzicht van de uitslagen na de eerste en tweede hielprik. Voor een uitgebreider overzicht wordt verwezen naar bijlage A. Bij 19 (0,010%) kinderen werd bij de eerste screening een afwijkende uitslag vastgesteld. Bij alle 19 werd nader diagnostisch onderzoek verricht. Er waren 50 (0,025%) kinderen met een dubieuze uitslag bij de eerste hielprik. Bij 47 van de 50 kinderen met een dubieuze uitslag bij de eerste hielprik werd een 2^e hielprik verricht. Bij drie van de 50 kinderen met een dubieuze eerste screeningsuitslag werd geen 2^e hielprik verricht omdat het kind inmiddels overleden was of omdat de ouders weigerden. Bij de eerste hielprik was er bij

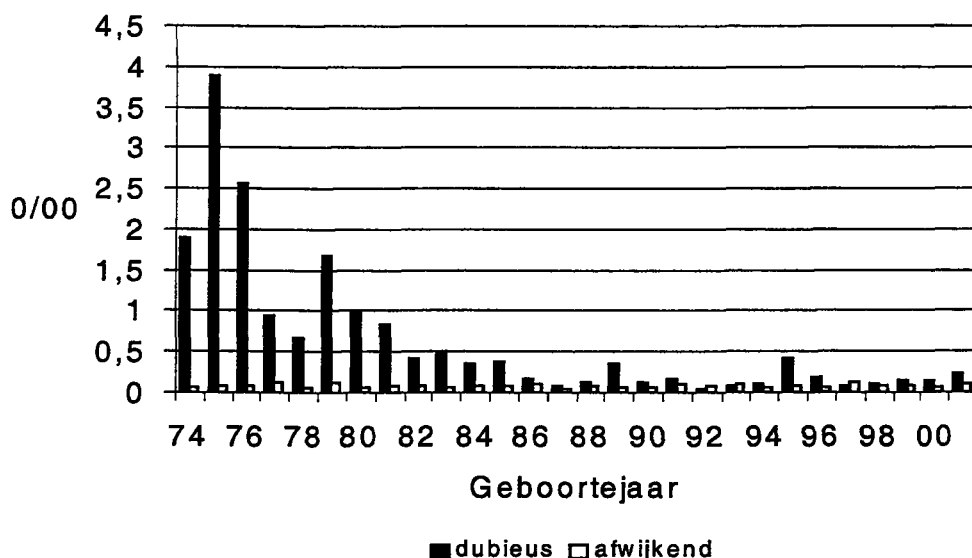
1391 (0,68%) kinderen sprake van ónvoldoende vulling'. Van deze 1391 waren er 15 waarbij geen 2^e hieiprik kon worden verricht omdat ze inmiddels overleden of omdat de ouders verder onderzoek weigerden. Bij 81 kinderen was een herhaalde hieiprik nodig omdat de hieiprik te vroeg was afgenomen. Er kwamen dus 1457 (1391 – 15 + 81) kinderen in aanmerking voor een herhaalde eerste hieiprik. Na de tweede hieiprik werden 13 kinderen verwezen. Er werden geen kinderen verwezen na een 3^e of 4^e hieiprik. Het totale aantal verwijzingen is dus 32.

In de eerste jaren van het screeningsprogramma was het percentage dubieuze uitslagen bij de eerste hieiprik het hoogst (figuur 2). In 1975 lag de top. Toen had bijna 0,4% van de gescreenden een dubieuze uitslag. De laatste jaren ligt dit percentage aanzienlijk lager. In 1995 was er weer sprake van een toename (0,04%). In 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 0,025%. Dit is gestegen t.o.v. de periode 1996-2000; het percentage varieerde in deze periode van 0,009 tot 0,019%.

Tabel 3 Uitslagen en verwijzingen na de eerste en tweede hieiprik in 1995 tot en met 2001 (zie de bijlage voor een volledig overzicht over 2001)

Uitslag	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
	%	%	%	%	%	%	%
Na 1e hieiprik:							
Negatief	994,40	996,66	997,00	996,35	997,18	994,81	992,43
Dubieus	0,41	0,19	0,09	0,10	0,14	0,15	0,25
Afwijkend	0,08	0,07	0,12	0,09	0,08	0,06	0,09
Onvoldoende vulling	4,32	2,94	2,72	3,45	2,57	4,80	6,83
Bepaling mislukt/ te vroeg geprikt	0,78	0,14	0,07	0,02	0,02	0,19	0,40
Na herhaalde 1e en 2e hieiprik:							
Negatief	5,39	3,18	2,83	3,48	2,62	4,98	7,25
Dubieus [^] + afwijkend	0,07	0,06	0,03	0,04	0,05	0,04	0,06
Verwezen	0,15	0,13	0,15	0,12	0,14	0,11	0,15
Gescreend	190.619	192.438	190.654	198.830	201.421	206.400	203.514

[^] en eerste hieiprik eveneens 'dubieus'



Figuur 2 Dubieuze en afwijkende uitslagen bij de screening op PKU vanaf 1974 tot en met 2001

Tabel 4 toont de uitslagen en de verwijzingen na de eerste, herhaalde eerste en tweede hielpruk naar entadministratie. Het percentage onvoldoende vullingen ten opzichte van het aantal gescreenden varieerde van 0,24 (Amsterdam) tot 1,08 (Rotterdam). Tabel 5 toont deze gegevens naar verzorgingsgebied van het laboratorium. Het percentage 'onvoldoende vullingen' is in de regio Zuid-West het hoogst, gevolgd door de regio's Zuid-Oost en Noord-Oost, en de regio Midden. Het laagste percentage wordt gevonden in de regio Noord-West.

Tabel 4 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede (herhaalde eerste) hielpruk in 2001 naar entadministratie

Entadministratie	Gescreend	1 ^o hielpruk			Onvold.vulling		mislukt/ te vroeg geprukt	Herhaalde 1 ^o en 2 ^o hielpruk		N	%*
		neg.	dub.	afw.	N	%*		neg.	dub. + afw.		
Groningen	6738	6709	0	1	28	(0.42)	0	28	0	1	(0.01)
Friesland	7984	7911	3	0	67	(0.84)	3	73	0	0	(0.00)
Drenthe	5885	5826	0	0	50	(0.85)	9	59	0	0	(0.00)
Overijssel	14634	14514	5	4	111	(0.76)	0	114	2	6	(0.04)
Flevoland	5201	5175	0	1	25	(0.48)	0	25	0	1	(0.02)
Gelderland	24781	24629	9	3	140	(0.56)	0	139	1	5	(0.02)
Utrecht	15922	15829	5	3	85	(0.53)	0	89	0	3	(0.02)
Nrd. Holland	22510	22404	4	1	87	(0.39)	14	104	1	2	(0.01)
Amsterdam	11211	11181	3	0	27	(0.24)	0	28	2	2	(0.02)
Zuid-Holland	35506	35126	6	1	373	(1.05)	0	365	0	1	(0.00)
Rotterdam	7434	7297	4	0	80	(1.08)	53	129	2	2	(0.03)
Zeeland	4188	4168	4	0	16	(0.38)	0	20	0	0	(0.00)
N.Brabant	29483	29211	3	4	265	(0.90)	0	264	0	4	(0.01)
Limburg	12037	11993	4	1	37	(0.31)	2	38	4	5	(0.04)
Nederland	203514	201973	50	19	1391	(0.68)	81	1475	12	32	(0.02)

* Ten opzicht van het aantal gescreenden

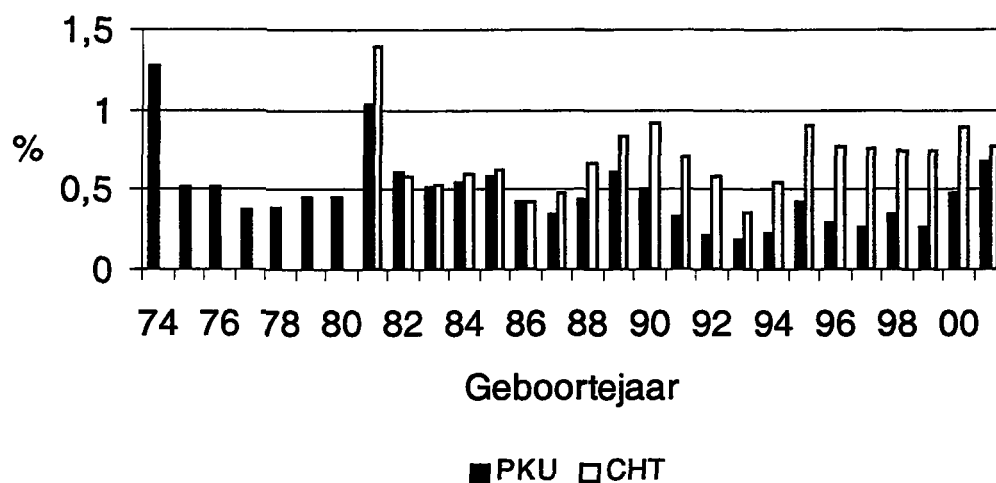
Tabel 5 Screeningsuitslagen bij de PKU-screening na eerste hielprik naar verzorgingsgebied van de laboratoria in 2001

Verzorgingsgebied laboratorium	Gescreend	1 ^e hielprik									
		neg		Dub		afw.		onvold. vulling		Mislukt/te vroeg geprik	
		n	%	N	%	n	%	n	%	N	%
Noord-Oost	35241	34960	(99.20)	8	(0.02)	5	(0.01)	256	(0.73)	12	(0.03)
Midden	40703	40458	(99.40)	14	(0.03)	6	(0.01)	225	(0.55)	0	(0.03)
Noord-West	38922	38760	(99.58)	7	(0.02)	2	(0.01)	139	(0.36)	14	(0.04)
Zuid-West	47128	46591	(98.86)	14	(0.03)	1	(0.00)	469	(1.00)	53	(0.11)
Zuid-Oost	41520	41204	(99.24)	7	(0.02)	5	(0.01)	302	(0.73)	2	(0.00)
Totaal	203514	201973	(99.24)	50	(0.02)	19	(0.01)	1391	(0.68)	81	(0.04)

3.3 Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes

Verloop

Figuur 3 geeft het verloop van het percentage 'onvoldoende vullingen' van de screening op PKU en van de screening op CHT.



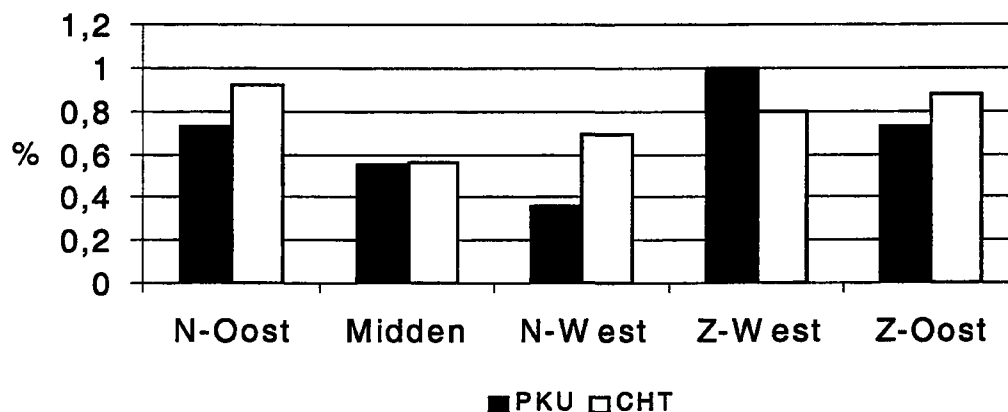
Figuur 3 Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de screening op PKU en CHT vanaf de invoering van beide screeningsprogramma's tot en met 2001

Op PKU wordt gescreend vanaf 1 september 1974 en op CHT vanaf 1 januari 1981. Bij het begin van beide screeningsprogramma's was het percentage 'onvoldoende vullingen' hoog. In de periode 1982 tot en met 1986 was het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de PKU-screening vrijwel gelijk aan dat bij de CHT-screening. Vanaf 1987 is het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de PKU-screening steeds lager dan dat van de CHT-screening, omdat de laboratoria bij onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes starten met de PKU-bepaling. 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 is dus sprake van een toename in vergelijking met

afgelopen jaren. Een mogelijke verklaring voor de toename van het percentage 'onvoldoende vulling' is mogelijk 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 en CHT screening naar verzorgingsgebied van de laboratoria

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



Figuur 4 Percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de PKU- en CHT-screening naar laboratorium in 2001

Conclusie:

- 1 Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes is in 2001 beduidend hoger dan dat in voorgaande jaren.
- 2 In de regio Zuid-West is het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de PKU-screening hoger dan in de andere regio's.

4 De populatie verwezen kinderen

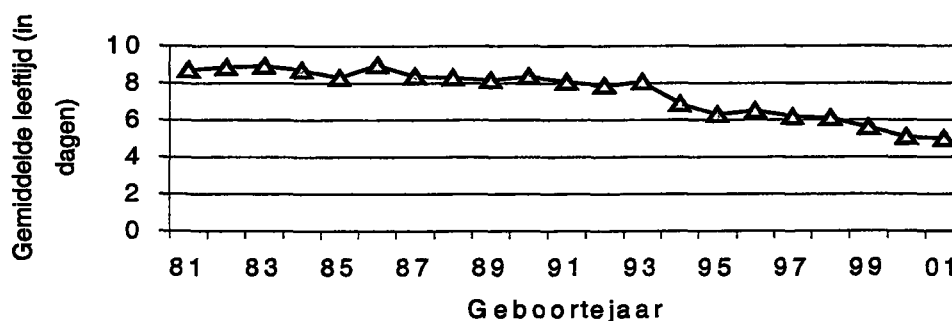
In dit hoofdstuk worden de kinderen beschreven die voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts werden verwezen. Aan de orde komen het aantal geregistreerde meldingen (4.1), de tijdsduren (4.2) en de diagnoses (4.3).

4.1 Geregistreerde meldingen

In 2001 werd bij 32 kinderen nader diagnostisch onderzoek verricht.

4.2 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). Bij 1 van de 32 kinderen bij wie nader diagnostisch onderzoek werd verricht, is de datum van de eerste hielprik niet bekend. Bij 29 (94%) kinderen, vond de screening plaats op de leeftijd van 4 tot en met 7 dagen. In 2000, 1999, 1998, en 1997 waren deze percentages respectievelijk 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. Ook volgens schattingen gebaseerd op de verwijzingen bij de CHT-screening is er een duidelijke vervroeging van de leeftijd bij de hielprik opgetreden (figuur 5). De gemiddelde leeftijd bij de hielprik was in 2001 5,0 dagen; in 2000 5,1 dagen; in 1999 5,3 dagen; en in 1998 6,1 dagen. (opmerking: bij het berekenen van deze gemiddelden zijn leeftijden ouder dan 21 dagen buiten beschouwing gelaten).



Figuur 5 Gemiddelde leeftijd bij de hielprik in 1981 tot en met 2001

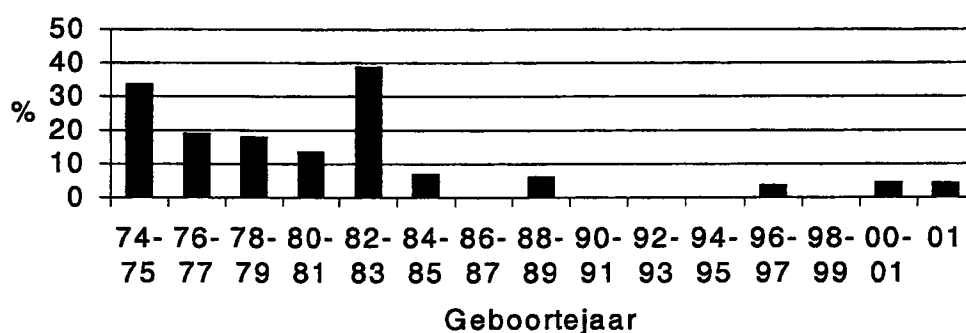
De verstreken tijd tussen het moment waarop de entadministratie de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden en het diagnostisch onderzoek was bekend bij 25 kinderen. Bij 44% van de kinderen met een afwijkende screeningsuitslag werd het diagnostisch onderzoek nog op dezelfde dag verricht als waarop de entadministratie de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden (tabel 6). Bij 36% van de gevallen 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 14 dagen. Bij dit kind was geen sprake van PKU of HPA (TNO nr. 0110, zie tabel 8).

Tabel 6 Interval tussen het moment waarop de entadministratie de huisarts meldt dat het kind verwezen moet worden i.v.m een afwijkende screeningsuitslagen en het diagnostisch onderzoek voor kinderen geboren in 2001

Interval (dagen)	n	%
0	11	(44)
1	9	(36)
2	2	(8)
3	2	(8)
>3	1	(4)

Van 26 van de 32 verwezen kinderen is de datum van het diagnostisch onderzoek bekend. Bij 73% werd het diagnostisch onderzoek verricht vóór de 14e dag en bij 96% werd dit onderzoek verricht voor de 21^e dag. Bij één kind vond het onderzoek plaats op de 35^e dag na de geboorte. De meeste kinderen worden de laatste jaren vóór de 21e dag behandeld (figuur 6).



Figuur 6 Percentage PKU-patiënten waarbij de leeftijd bij start van de behandeling groter was dan of gelijk aan drie weken naar geboortjaar

Conclusie:

- 1 De vervroeging van de leeftijd bij de hielprik met één dag midden 1999 brengt de gemiddelde leeftijd waarop de eerste hielprik plaats vindt met één dag terug.
- 2 De laatste jaren worden vrijwel alle patiënten met PKU behandeld voor de leeftijd van 21 dagen.

4.3 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 fenylalaninemetabolieten bevestigt de diagnose.

Van HPA is sprake indien bij de onbehandelde patiënt de fenylalanineconcentratie $\geq 0,24$ mmol/l (≥ 240 $\mu\text{mol/l}$) 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 7 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 18 patiënten met PKU, 1 patiënt met HPA en 2 met BH4 responsieve HPA.

Tabel 7 Kinderen met PKU of HPA behandeld met een fenylalanine-beperkt dieet of met een stoornis in de BH4-cofactor, geboren in 2001

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 $\mu\text{mol/l}$	tyro- sine $\mu\text{mol/l}$	fenyl- alanine metab.	BH4 test	Lft dg		
Amsterdam AMC													
1	0129	V	10	310	14	380	20	298	77	-	-	X	PKU
Amsterdam VU													
2	0117	M	7	1200	X	X	10	1194	40	+	-	11	PKU
Groningen													
3	0102	M	4	740	X	X	7	616	68	-	-	8	PKU
4	0109	V	4	410	12	430	15	380	59	X	X	16	HPA
5	0120	V	4	700	X	X	X	X	X	X	X	X	PKU
6	0121	V	4	650	X	X	X	X	X	X	X	X	PKU
7	0122	M	4	560	X	X	X	X	X	X	X	X	PKU
8	0127	V	5	1200	X	X	X	X	X	X	X	X	PKU
Leiden													
Maastricht													
9	0128	V	4	250	11	250	15	320	X	X	+	X	BH4 resp. HPA
Nijmegen													
10	0111	M	4	1300	X	X	10	3000	X	X	-	11	PKU
11	0115	V	5	1700	X	X	7	1847	X	+	-	8	PKU
12	0125	M	4	930	X	X	7	1491	X	X	X	8	PKU
13	0126	M	4	1330	X	X	5	1060	X	X	X	6	PKU
14	0114	M	4	650	X	X	6	404	47	X	+		BH4 resp. HPA
15	0130	M	4	1310	X	X	6	1277	45	X	-	7	PKU
Rotterdam													
16	0108	M	4	1200	X	X	5	1851	27	X	-	7	PKU
17	0113	M	5	1100	X	X	6	1082	102	-	-	8	PKU
Utrecht													
18	0105	M	4	650	X	X	9	560	X	X	X	X	PKU
19	0106	M	4	1200	X	X	8	2000	X	X	X	9	PKU
20	0118	V	6	1200	X	X	8	938	X	X	X	9	PKU
21	0132	V	8	500	X	X	12	488	64	X	X	13	PKU

X = gegeven ontbreekt/niet verricht

Tabel 8 toont enige screenings- en diagnostische gegevens van de 11 verwezen kinderen, waarbij de behandeling met een fenylalanine-beperkt dieet niet geïndiceerd was en waarbij er geen sprake was van BH4 responsieve HPA. In twee gevallen (nr. 2 en nr. 6) werd galactosaemie vastgesteld. Eén kind (nr. 8) werd niet volgens de screeningsprocedure verwezen; de eerste screenguitslag was 250 $\mu\text{mol/l}$ (=dubieus), maar de tweede uitslag was 230 $\mu\text{mol/l}$ (=negatief).

Tabel 8 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			Diagnose	
		lft dg	fenyl-alanine $\mu\text{mol/l}$	lft dg	fenyl-alanine $\mu\text{mol/l}$	lft dg	fenyl-alanine $\mu\text{mol/l}$	BH4 test		
Amsterdam AMC										
1	0107	V	4	370	6	310	10	89	X	Geen PKU/HPA
2	0112	M	4	240	16	880	X	X	X	Galactosaemie
Amsterdam VU										
Groningen										
3	0110	V	4	280	29	280	35	143	X	Geen PKU/HPA
Leiden										
Maastricht										
4	0103	M	4	290	8	260	14	121	+	HPA
5	0104	M	4	340	6	250	11	194	+	HPA
6	0116	V	5	270	7	650	11	X	X	Galactosaemie
Nijmegen										
7	0101	M	4	310	4	280	16	220	X	HPA
8*	0131	M	5	250	7	230	11	120	X	Geen PKU/HPA
Rotterdam										
9	0119	V	X	X	8	310	9	230	X	HPA
10	0123	V	7	260	13	310	14	198	X	HPA
Utrecht										
Heerlen										
11	0124	M	4	680	X	X	X	X	X	Geen PKU/HPA

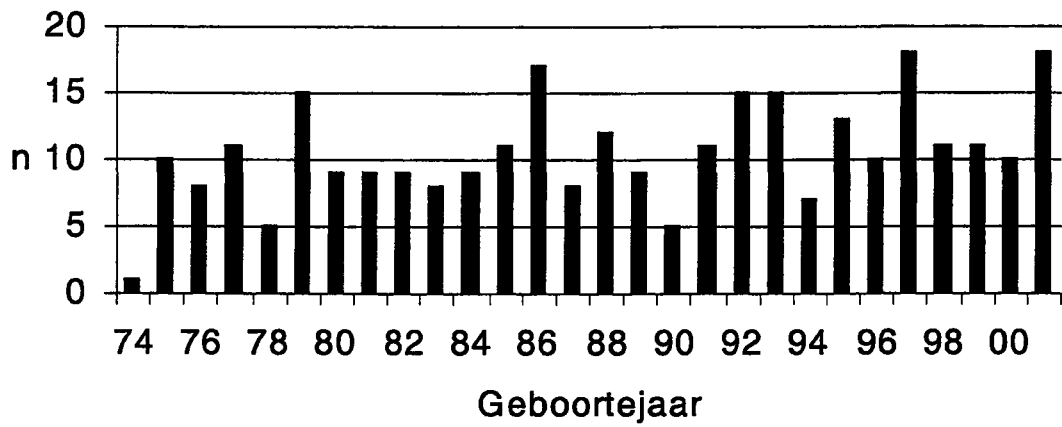
X = gegeven ontbreekt; * niet volgens de screeningsprocedure verwezen

Tabel 9 toont de diagnoses van de in 2001 bij de screening verwezen kinderen naar entadministratie.

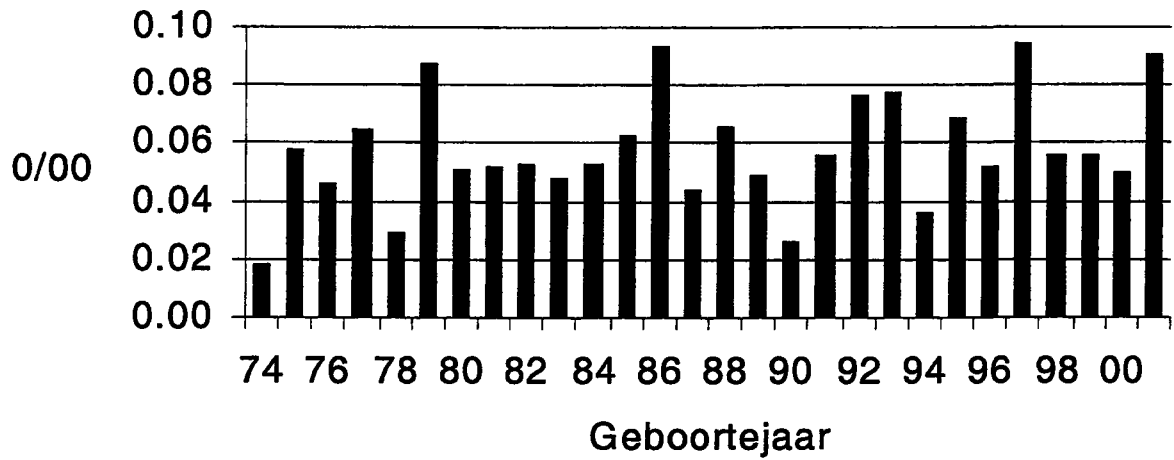
Tabel 9 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats bij de PKU-screening geboren in 2001

Regio entadministratie	PKU/HPA met dieet / BH4-synth-def.	HPA zonder dieet	Geen PKU/HPA	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	1	0	0	0	0	1
Friesland	0	0	0	0	0	0
Drenthe	0	0	0	0	0	0
Overijssel	5	0	1	0	0	6
Flevoland	1	0	0	0	0	1
Gelderland	2	2	1	0	0	5
Utrecht	3	0	0	0	0	3
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	2	0	0	0	0	2
Amsterdam	0	0	2	0	0	2
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	1	0	0	0	0	1
Rotterdam	0	2	0	0	0	2
Zeeland	0	0	0	0	0	0
Noord-Brabant	4	0	0	0	0	4
Limburg	0	3	2	0	0	5
Totaal	19	7	6	0	0	32

In de periode 1 september 1974 tot en met 31 december 2001 zijn 296 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 7a). Gemiddeld werden in de periode 1975 tot en met 2000 10,9 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 2001 was het aantal patiënten met PKU 18. Figuur 7b toont de prevalentie van PKU naar geboortjaar.



Figuur 7a Aantal PKU-patiënten naar geboortejaar



Figuur 7b Prevalentie van PKU naar geboortejaar

5 De methode van screening

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

De uitvoering van de screening is beschreven in paragraaf 2.1.

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

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

Tot degenen met de gezochte ziekte worden gerekend:

- Patiënten met PKU;
- Patiënten met HPA, waarbij de behandeling met een 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 verwijzindicatie. Het aantal terecht-positieven is 21 (zie ook tabel 7) en het aantal fout-positieven 11 (zie tabel 8).

Tot op heden is er geen kind bekend met een fout-negatieve uitslag die geboren is in 2001 (zie tabel 11). 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 204.495 namelijk 204.527 (het aantal gescreenden, zie hoofdstuk 1) minus 32 (het aantal terecht-positieven + fout-positieven + fout-negatieven). Nemen we aan dat het aantal fout-negatieven 0 is (pas over enige jaren bestaat hierover enige duidelijkheid) dan kan de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde als volgt berekend worden:

- sensitiviteit is 100% ($21/(21+0)$)
- specificiteit is 99,995% ($204.495/204.506$)
- positief voorspellende waarde is 66% ($21/(21 + 11)$).

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

Tabel 10 *Diagnose naar verwijsindicatie bij de screening op PKU in 2001*

Verwijzing geïndiceerd	PKU/HPA met fenylalanine-beperkt dieet/stoornis in de BH4-co-factor		
	Ja	Neen	Totaal
Ja	21	11	32
Neen	0	204.495	204.495
Totaal	21	204.506	204.527

Tabel 11 *Enkele gegevens van de zes PKU-patiënten die niet werden gevonden bij de screening in de periode 1974-2001*

TNO-reg.nr.	geslacht	geboortjaar	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

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.

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. Fenylketonurie 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.

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

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, 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.

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

A Uitslagen en verwijzingen bij PKU-screening in 2001

Tabel 1 Uitslagen en verwijzingen na 1^e en 2^e (herhaalde 1^e) hieiprik in 2001

	n	%
Na 1e hieiprik:		
Negatief	201.973	992.43
Dubieus	50	0.25
Afwijkend	19	0.09
Onvoldoende vulling	1391	6.83
Anders@	81	0.40
Verwezen	19	10
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	0	0.00
Na herhaalde 1e en 2e hieiprik:		
Niet verricht (wel geïndiceerd)&	18	0.09
Negatief	1475	7.25
w.v. bij 1e hp dubieus	35	0.17
w.v. bij 1e hp OV/anders	1440	7.08
Dubieus	11	0.05
w.v. bij 1e hp eveneens dubieus	10	0.05
w.v. bij 1e hp OV/anders	1	0.00
Afwijkend	2	0.00
w.v. bij 1e hp dubieus	2	0.01
w.v. bij 1e hp OV/anders	0	0.00
Dubieus^ + afwijkend	13	0.05
Onvoldoende vulling	16	0.08
w.v. bij 1e hp dubieus	0	0.00
w.v. bij 1e hp OV/anders	16	0.08
Anders@	1	0.00
Verwezen	13	0.06
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	0	0.00
Verwezen na 1e en 2e hieiprik	32	0.16
3 ^e of 4e hieiprik	25	0.12
w.v. verwezen	0	0.00
Totaal verwezen	32	0.16
Totaal gescreend	203.514	

* 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