

TNO-rapport
PG/JGD/00.057

Rapportage van de screening op fenyلكetonurie bij kinderen geboren in 1999

Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU

TNO Preventie en Gezondheid

Jeugd

Gortergebouw: Wassenaarseweg 56
Postbus 2215
2301 CE Leiden

Telefoon 071 518 18 18
Fax 071 518 19 20

Datum

november 2000

Auteur(s)

P.H. Verkerk
C.I. Lanting

Het kwaliteitssysteem van
TNO Preventie en Gezondheid
voldoet aan ISO 9001.

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

Indien dit rapport in opdracht werd
uitgebracht, wordt voor de rechten en
verplichtingen van opdrachtgever en
opdrachtnemer verwezen naar de
Algemene Voorwaarden voor onder-
zoeksopdrachten 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.

© 2000 TNO

TNO Preventie en Gezondheid draagt bij aan het
bevorderen van de kwaliteit van leven en de toename
van het aantal gezonde levensjaren van de mens. Het
onderzoek en advieswerk richten zich op verbetering
van de gezondheid en de gezondheidszorg in alle
levensfasen.



Nederlandse Organisatie voor toegepast-
natuurwetenschappelijk onderzoek TNO

Auteur

P.H. Verkerk

Projectnummer

3660070

ISBN-nummer

90-6743-708-5

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van *f* 21,= (incl. BTW) op postbankrekeningnummer 99.889 ten name van TNO-PG te Leiden onder vermelding van bestelnummer PG/JGD/00.057

Samenvatting

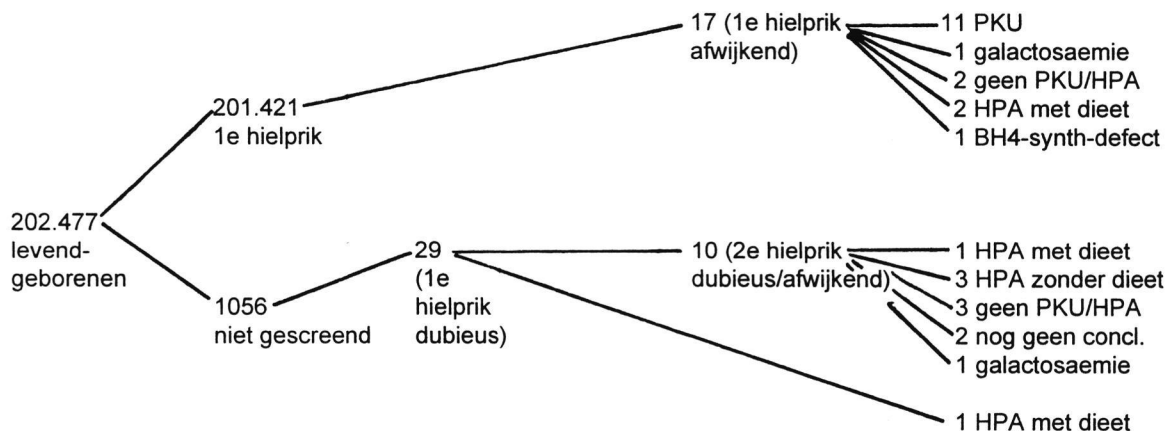
De deelname aan de PKU-screening blijft hoog. In 1999 werd bij 201.421 (99,48%) van de 202.477 levendgeborenen een hielprik afgenomen. Het percentage deelname is 99,80% indien de kinderen die voor de screeningsleeftijd overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten. Tussen de entadministraties varieerde het percentage deelname van 99,32% (Amsterdam) tot 99,98% (Drenthe).

Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bedroeg 0,26%, hetgeen vergelijkbaar is met voorgaande jaren.

Vanaf 1995 wordt de fenylalanineconcentratie niet meer bepaald met de Guthrie-test (een microbiologische en semikwantitatieve test), maar met een kwantitatieve analysemethode. Deze methode is gebaseerd op de enzymatische omzetting van het fenylalanine door het enzym fenylalannedehydrogenase en het co-enzym NAD. Zover thans nagegaan kan worden, voldoet deze methode goed. In 1995 leek door de introductie van deze methode het aantal dubieuze uitslagen licht toe te nemen, maar in 1999 is het aantal dubieuze uitslagen afgenomen tot 29 (0,014%). Eind 1993 is de aanbevolen leeftijd voor het uitvoeren van de hielprik met één dag vervroegd. 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 vervroegd. Dankzij de inspanningen van de medewerkers van de entadministraties en de jeugdgezondheidszorg heeft deze wijziging in de praktijk zelfs geleid tot een vervroeging met 2,5 dagen. De gemiddelde leeftijd bij de hielprik is afgenomen van 8,1 dagen in 1993 tot 5,6 (sd 1,8) dagen in 1999.

Het totale aantal naar een kinderarts verwezen kinderen is 28. Van deze 28 kinderen was bij 15 (11 met PKU en 4 met HPA) een fenylalanine-beperkt dieet noodzakelijk. Daarnaast werd er nog een kind opgespoord met een BH4-synthese-defect.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 1999 weer:



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

Inleiding

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op phenylketonurie (PKU) bij alle in 1999 in Nederland geboren kinderen. De wijze van verslaglegging is grotendeels gelijk aan die van vorige jaren.

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

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

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

Inhoud

Samenvatting.....	3
Betekenis van afkortingen en termen.....	4
Inleiding	6
Inhoud.....	7
1 DEELNAME AAN DE SCREENING.....	8
2 BELOOP VAN DE SCREENING	10
2.1 De uitvoering van de screening	10
2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen.....	11
2.3 Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes.....	14
3 DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN	16
3.1 Geregistreerde meldingen.....	16
3.2 Tijdsduren.....	16
3.3 Diagnosen	18
4 DE METHODE VAN SCREENING	23
LITERATUUR.....	25
Bijlage A Uitslagen en verwijzingen bij PKU-screening in 1999.....	27

1 DEELNAME AAN DE SCREENING

De gegevens van dit hoofdstuk zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de provinciale en grootstedelijke entadministraties. Bij 201.421 (99,48%) van de 202.477 levendgeborenen werd in 1999 de hielprik afgenomen. Wanneer kinderen, die vóór de screeningsleeftijd overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten, werd 99,80% 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.

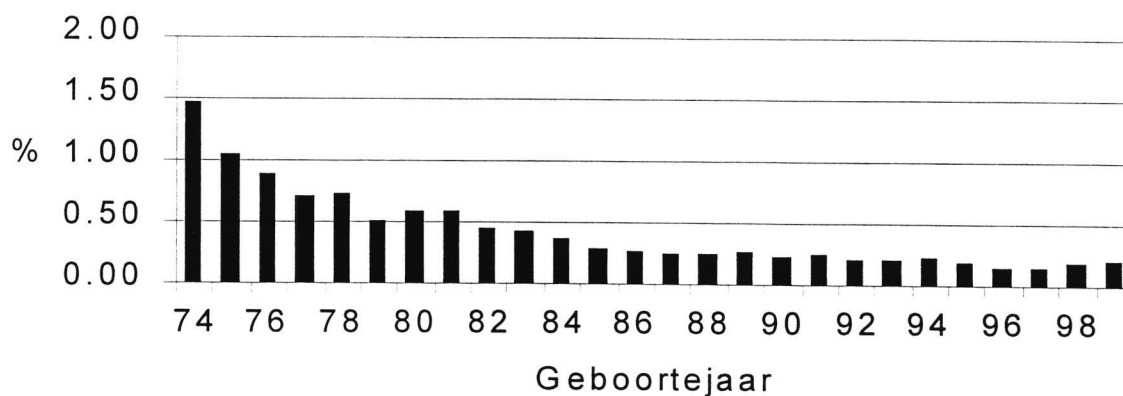
Tabel 1 Redenen van niet-deelname aan de PKU-screening in 1993 tot en met 1999

Redenen	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	
	%	%	%	%	%	%	n	%
Weigering en bezwaar	0,10	0,07	0,06	0,06	0,05	0,06	126	0,06
Overleden	0,08	0,06	0,15	0,26	0,26	0,28	651	0,32
Vertrokken	0,03	0,05	0,04	0,02	0,04	0,04	73	0,04
Onbekend	0,08	0,09	0,07	0,06	0,04	0,08	206	0,10
Totaal	0,28	0,28	0,33	0,39	0,40	0,46	1056	0,52
Totaal aantal pasgeborenen	194.815	195.630	191.250	193.200	191.412	199.752	202.477	

In de jaren 1993-1994 daalde de niet-deelname door overlijden. Vanaf 1994 nam deze weer toe tot 0,32% in 1999. Dit komt 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 1999 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 1999 is laag en komt overeen met voorgaande jaren.

Figuur 1 Niet-deelname aan de PKU-screening in 1974 tot en met 1999 (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 0,02% (Drenthe) tot 0,68% (Amsterdam).

Tabel 2 Deelname en redenen van niet-deelname aan de PKU-screening naar entadministratie in 1999

Entadministratie	Geborenen	Gescreend	Niet-gescreend [^]		Redenen van niet deelname			
			n	%	Weigering/ bezwaar	Overleden	Vertrokken	Onbekend
Groningen	6613	6610	3	(0.05)	3	0	0	0
Friesland	7862	7829	2	(0.03)	1	31	1	0
Drenthe	5839	5811	1	(0.02)	1	27	0	0
Overijssel	14200	14123	24	(0.17)	23	53	1	0
Flevoland	4910	4879	15	(0.31)	11	16	3	1
Gelderland	24776	24622	63	(0.26)	19	91	12	32
Utrecht	15386	15295	27	(0.18)	15	64	11	1
Nrd-Holland (excl.A dam)	22531	22459	14	(0.06)	9	58	1	4
Amsterdam	10575	10503	72	(0.68)	7	0	27	38
Zuid-Holland (excl.R dam)	36004	35784	129	(0.36)	15	91	6	108
Rotterdam	7380	7345	20	(0.27)	2	15	5	13
Zeeland	4277	4255	14	(0.33)	9	8	1	4
Nrd-Brabant	29797	29604	12	(0.04)	10	181	0	2
Limburg	12327	12302	9	(0.07)	1	16	5	3
Nederland	202477	201421	405	(0.20)	126	651	73	206

[^] exclusief de overleden kinderen

2 BELOOP VAN DE SCREENING

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

2.1 De uitvoering van de screening

De hielprik wordt uitgevoerd door de verpleegkundige ouder- en kindzorg (voorheen aangeduid met wijkverpleegkundige), verloskundige, huisarts, of door een medewerker van het kraamcentrum of ziekenhuis. De vier cirkels op het filtreerpapier behoren geheel met bloed gevuld te worden. 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 semikwantitatieve test volgens Guthrie (1963). Vanaf 1 januari 1995 zijn de laboratoria overgegaan op een analysemethode die gebaseerd is op de enzymatische omzetting van het fenylalanine door het enzym fenylalaninedehydrogenase en het co-enzym NAD. Hierbij wordt NADH gevormd, dat vervolgens met behulp van een kleurreactie (colorimetrisch) bepaald wordt.

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

2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 3 geeft een beknopt overzicht van de uitslagen na de eerste en tweede hielprik. Voor een uitgebreider overzicht wordt verwezen naar bijlage 1. Bij 17 (0,008%) kinderen werd een afwijkende uitslag vastgesteld. Bij alle 17 werd nader diagnostisch onderzoek verricht. Er waren 29 (0,014%) kinderen met een dubieuze uitslag bij de eerste hielprik. Van deze 29 kinderen werd 1 kind direct verwezen, omdat naast de dubieuze uitslag er ook PKU in de familie voorkwam. Verder werd bij 2 van deze 29 kinderen geen tweede hielprik verricht omdat ze inmiddels overleden waren. Van de 29 kinderen met een dubieuze uitslag bij de eerste hielprik werd uiteindelijk bij 26 een 2^e hielprik verricht. Na de eerste hielprik was er bij 518 (0,26%) kinderen sprake van 'ónvoldoende vulling'. Van deze 518 waren er 5 waarbij geen 2^e hielprik kon worden verricht omdat ze inmiddels overleden (n=2) of omdat de ouders verder onderzoek weigerden (n=2). Bij 4 (0,002%) kinderen was een herhaalde hielprik nodig omdat de hielprik te vroeg was afgenomen. Er kwamen dus 517 (518 - 5 + 4) kinderen in aanmerking voor een herhaalde eerste hielprik. Na de tweede hielprik werden 10 kinderen verwezen. Er werden geen kinderen verwezen na een 3^e of 4^e hielprik. Het totale aantal verwijzingen is dus 28.

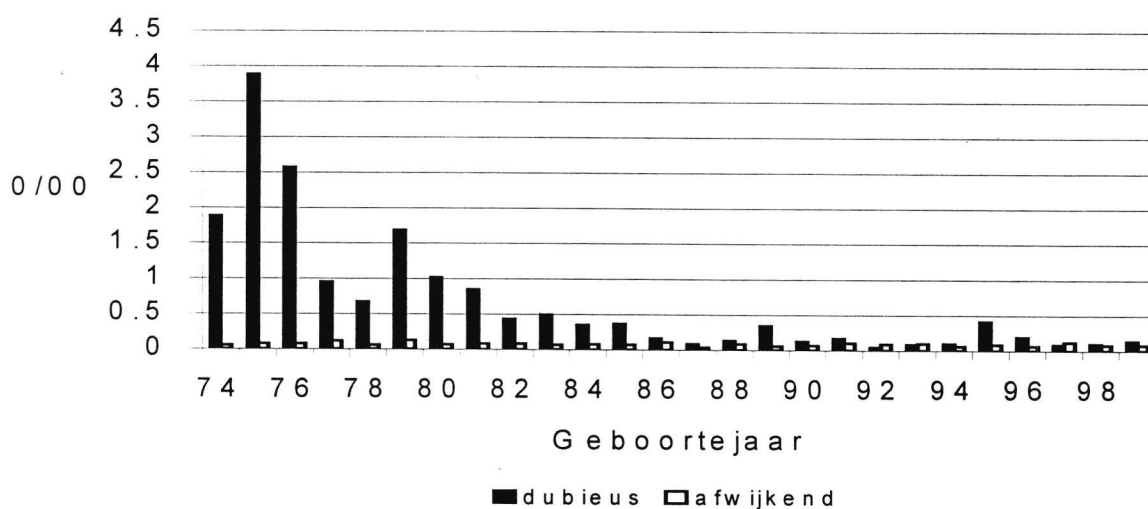
In de eerste jaren van het screeningsprogramma was het percentage dubieuze uitslagen bij de eerste hielprik het hoogst (figuur 2). In 1975 lag de top. Toen had bijna 0,4% van de gescreenden een dubieuze uitslag. De laatste jaren ligt dit percentage aanzienlijk lager. In 1995 was er weer sprake van een toename (0,04%). In 1999 is dit percentage 0,01%.

Tabel 3 Uitslagen en verwijzingen na de eerste en tweede hielprik in 1993 tot en met 1999 (zie de bijlage voor een volledig overzicht over 1999)

Uitslag	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
	%	%	%	%	%	%	%
Na 1e hielprik:							
Negatief	997,59	996,92	994,40	996,66	997,00	996,35	997,18
Dubieus	0,09	0,10	0,41	0,19	0,09	0,10	0,14
Afwijkend	0,10	0,06	0,08	0,07	0,12	0,09	0,08
Onvoldoende vulling	1,94	2,23	4,32	2,94	2,72	3,45	2,57
Bepaling mislukt/ te vroeg geprikt	0,29	0,69	0,78	0,14	0,07	0,02	0,02
Na herhaalde 1e en 2e hielprik:							
Negatief	2,21	2,92	5,39	3,18	2,83	3,48	2,62
Dubieus^ + afwijkend	0,05	0,04	0,07	0,06	0,03	0,04	0,05
Verwezen	0,15	0,10	0,15	0,13	0,15	0,12	0,14
Gescreend	194.269	195.084	190.619	192.438	190.654	198.830	201.421

^ en eerste hielprik eveneens 'dubieus'

Figuur 2 Dubieuze en afwijkende uitslagen bij de screening op PKU vanaf 1974 tot en met 1999



Tabel 4 toont de uitslagen en de verwijzingen na de eerste, herhaalde eerste en tweede hielprik naar entadministratie. Het percentage onvoldoende vullingen varieerde van 0 (Overijssel en Flevoland) tot 0,71 (Utrecht). Tabel 5 toont deze gegevens naar verzorgingsgebied van het laboratorium. Het percentage 'onvoldoende vullingen' is in de regio's Midden en Zuid-West beduidend hoger dan in de overige regio's.

Tabel 4 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede (herhaalde eerste) hielprik in 1999 naar entadministratie

Entadministratie	gescreend	1 ^e hielprik					Herhaalde 1 ^e en 2 ^e hielprik			Verwezen	
		neg.	dub.	afw.	onvold.vulling		mislukt/ te vroeg geprik	neg.	dub. + afw.	n	%*
					n	%*					
Groningen	6610	6606	2	1	1	(0.02)	0	2	1	2	(0.03)
Friesland	7829	7820	2	0	7	(0.09)	0	7	0	1	(0.01)
Drenthe	5811	5809	0	0	2	(0.03)	0	2	0	0	(0.00)
Overijssel	14123	14123	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	(0.00)
Flevoland	4879	4879	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	(0.00)
Gelderland	24622	24491	7	1	123	(0.50)	0	124	3	4	(0.02)
Utrecht	15295	15213	4	0	78	(0.51)	0	80	0	0	(0.00)
Nrd. Holland (excl. A dam)	22459	22433	0	1	21	(0.09)	4	25	0	1	(0.00)
Amsterdam	10503	10491	1	0	11	(0.10)	0	12	0	0	(0.00)
Zuid-Holland (excl. R dam)	35784	35594	3	5	182	(0.51)	0	179	2	7	(0.02)
Rotterdam	7345	7291	1	1	52	(0.71)	0	51	0	1	(0.01)
Zeeland	4255	4249	0	0	6	(0.14)	0	6	0	0	(0.00)
N.Brabant	29604	29562	5	5	32	(0.11)	0	35	2	7	(0.02)
Limburg	12302	12292	4	3	3	(0.02)	0	5	2	5	(0.04)
Nederland	201421	200853	29	17	518	(0.26)	4	528	10	28	(0.01)

* Ten opzicht van het aantal gescreenden

Tabel 5 Screeningsuitslagen bij de PKU-screening na eerste hielprik naar verzorgingsgebied van de laboratoria in 1999

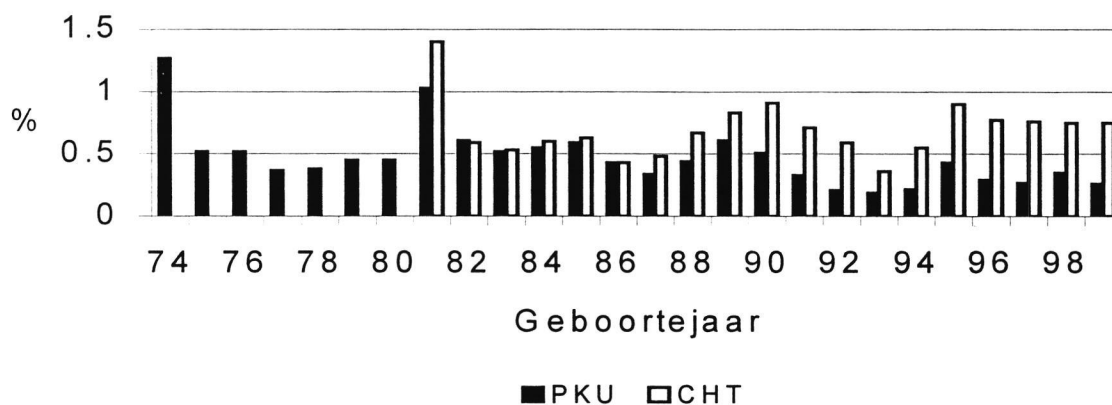
Verzorgingsge- bied laboratorium	gescreend	1 ^e hielprik									
		neg		dub		afw.		onvold. vulling		Mislukt/te vroeg geprik	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Noord-Oost	34373	34358	(99.96)	4	(0.01)	1	(0.00)	10	(0.03)	0	(0.00)
Midden	39917	39704	(99.47)	11	(0.03)	1	(0.00)	201	(0.50)	0	(0.00)
Noord-West	37841	37803	(99.90)	1	(0.00)	1	(0.00)	32	(0.08)	4	(0.01)
Zuid-West	47384	47134	(99.47)	4	(0.01)	6	(0.01)	240	(0.51)	0	(0.00)
Zuid-Oost	41906	41854	(99.88)	9	(0.02)	8	(0.02)	35	(0.08)	0	(0.00)
Totaal	201421	200853	(99.72)	29	(0.01)	17	(0.01)	518	(0.26)	4	(0.00)

2.3 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. 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 1999 was het percentage >onvoldoende vulling= bij de PKU-screening 0,26% (zie ook tabel 3).

Figuur 3 Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de screening op PKU en CHT vanaf de invoering van beide screeningsprogramma's tot en met 1999

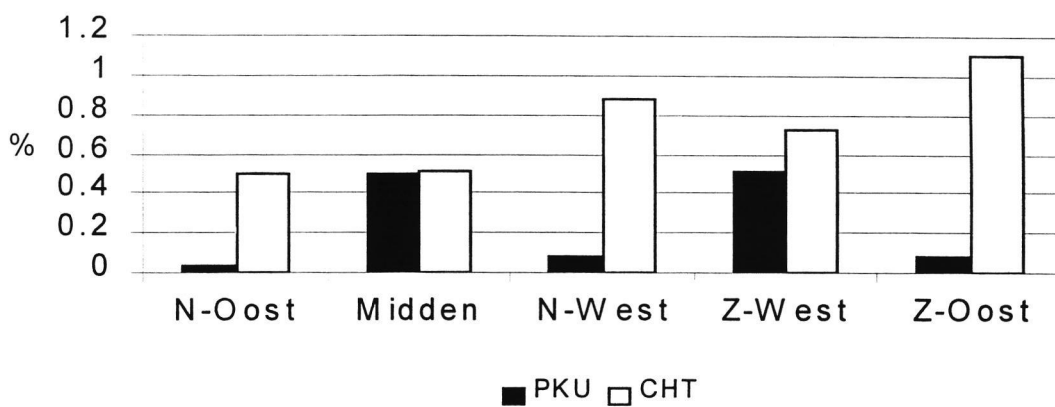


Onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening naar verzorgingsgebied van de laboratoria

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's Midden en Zuid-West zijn de verschillen in het percentage OV tussen de PKU-, en CHT-screening gering. In de overige regio's is het percentage onvoldoende vullingen met name hoog bij de CHT-screening. Een verklaring

zou kunnen zijn dat ondanks het feit dat hiervoor een protocol bestaat er toch door de laboratoria verschillend wordt omgegaan met setjes die onvoldoende materiaal bevatten voor alle bepalingen. Hierbij kan meespelen dat in het ene laboratorium voor sommige bepalingen gewerkt wordt met één grote pons, terwijl andere laboratoria werken met twee kleine ponsjes.

Figuur 4 Percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de PKU-, en CHT-screening naar laboratorium in 1999



Conclusie:

- 1) Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes is in 1999 vergelijkbaar met dat in voorgaande jaren.
- 2) In de regio's Zuid-West en Midden is het percentage 'onvoldoende vullingen' beduidend hoger dan in de andere regio's.

3 DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN

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

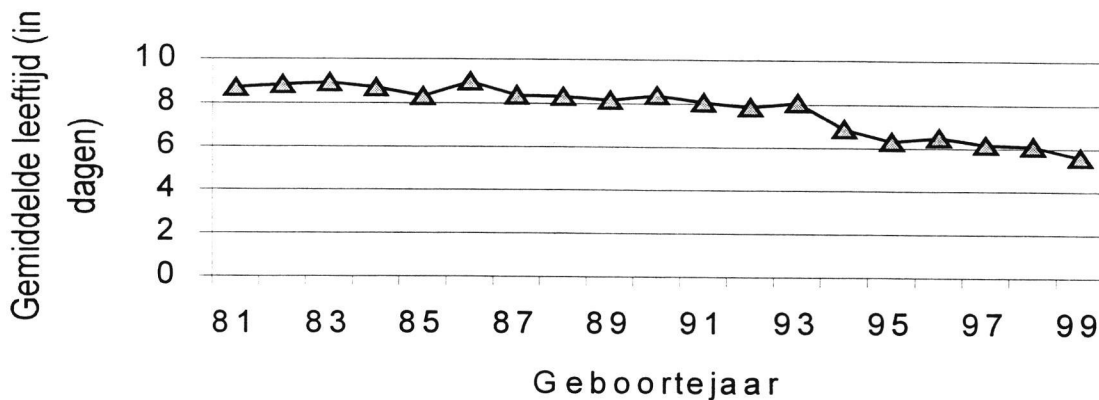
3.1 Geregistreerde meldingen

In 1999 werd bij 28 kinderen nader diagnostisch onderzoek verricht.

3.2 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 3 van de 28 kinderen bij wie nader diagnostisch onderzoek werd verricht, is de datum van de eerste hielprik niet bekend. Bij de overige 25 kinderen, vond de screening bij 24 (96%) plaats op de leeftijd van 4 tot en met 7 dagen. In 1998, 1997, 1996, 1995 en 1994 waren deze percentages respectievelijk 95, 93, 100, 93 en 67. 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 1999 dagen, 1998 6,1 dagen, in 1997 6,2 dagen, in 1996 6,5 dagen en in 1995 6,3 dagen. (opmerking: bij het berekenen van deze gemiddelden zijn leeftijden ouder dan 21 dagen buiten beschouwing gelaten).

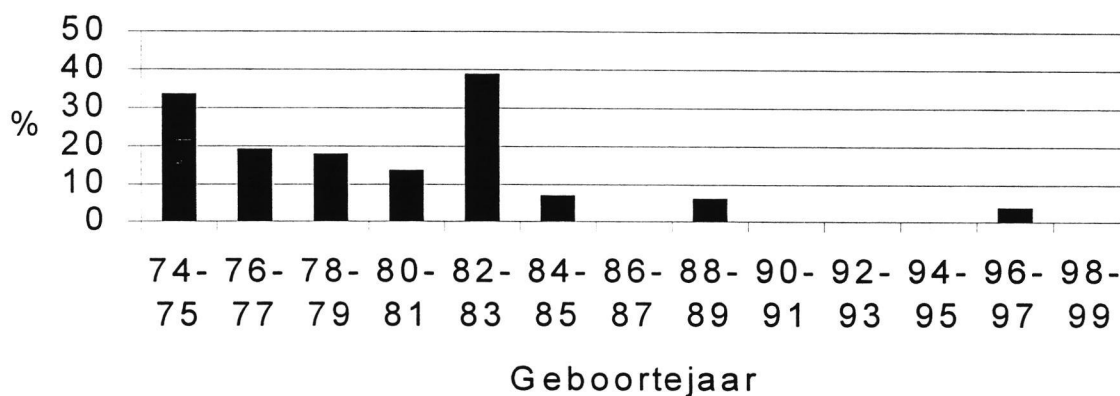
Figuur 5 Gemiddelde leeftijd bij de hiehprik in 1981 tot en met 1999



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 20 kinderen. Bij 19 kinderen (95%) was deze tijd 0-2 dagen. In 1998 was dit 89%.

Van 26 van de 28 verwezen kinderen is de datum van het diagnostisch onderzoek bekend. Bij 92% werd het diagnostisch onderzoek verricht vóór de 14e dag en bij allen werd dit onderzoek verricht voor de 21^e dag. 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 geboortejaar



Conclusie:

- 1) De vervroeging van de leeftijd bij de hiepriek met één dag eind 1993 heeft in de praktijk zelfs geleid tot een afname met twee dagen.
- 2) De laatste jaren worden vrijwel alle patiënten met PKU behandeld voor de leeftijd van 21 dagen.

3.3 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 $\mu\text{mol/l}$);
- 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 $\mu\text{mol/l}$) 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 6 toont enige screenings- en diagnostische gegevens van de 16 patiënten die behandeld worden met een fenylalanine-beperkt dieet of die een stoornis hebben in de BH4-cofactor. Het betreft 11 patiënten met PKU, 4 patiënten met HPA en 1 patiënt met een BH4-synthese-defect.

Tabel 6 Kinderen met PKU of HPA behandeld met een fenylalanine-beperkt dieet of met een stoornis in de BH4-cofactor, geboren in 1999

TNO reg. nr.	gesl m/v	1° screening		2° screening		1° diagnostisch onderzoek				beh		diagnose	
		lft dg	fenyl- alanine µmol/l	lft dg	fenyl- alanine µmol/l	lft dg	fenyl- alanine µmol/l	tyro- sine µmol/l	fenyl- alanine metab.	BH4 test	lft dg		
Amsterdam AMC													
1	9928	m	4	1190	x	x	10	1862	53	+	-	10	PKU
Amsterdam VU													
Groningen													
2	9929	m	5	370*	x	x	7	386	66	x	x	7	HPA
Leiden													
3	9902	v	4	1570*	x	x	4	1066	101	x	x	4	
4	9912	m	x	740	x	x	7	684	59	x	-	0	HPA
5	9917	m	5	860	x	x	6	937	57	x	-	8	PKU
6	9918	v	7	1800	x	x	12	1932	62	x	-	12	PKU
7	9910	v	5	1400	x	x	8	1677	x	x	-	x	PKU
8	9923	v	4	1100	x	x	7	1600	x	x	-	9	PKU
Nijmegen													
9	9908	v	6	2200	x	x	8	2940	x	+	-	9	PKU
10	9914	v	5	1200	x	x	9	1500	x	+	-	10	PKU
11	9915	m	5	900	x	x	8	1256	x	x	-	9	PKU
12	9920	v	4	670	x	x	6	994	x	+	-	7	PKU
Rotterdam													
13	9909	v	5	430	x	510	13	585	53	x	-	13	HPA
14	9913	m	7	1580	x	x	9	2140	40	x	-	10	PKU
15	9926	m	x	560	x	x	9	784	47	x	-	10	HPA
16	9907	m	7	1300	x	x	9	1198	58	x	x	x	BH4-synth- def

x = gegeven ontbreekt/niet verricht

* = zou ook buiten de screening om gevonden zijn in verband met een positieve familie-anamnese

Tabel 7 toont enige screenings- en diagnostische gegevens van de 12 verwezen kinderen, waarbij de behandeling met een fenylalanine-beperkt dieet niet geïndiceerd was. Bij 2 patiënten werd galactosaemie vastgesteld. Verder zijn er 2 patiënten waarbij de diagnostiek nog niet is afgerond (nr. 5 en 12).

Tabel 7 Kinderen, geboren in 1999 en verwezen bij de screening op PKU, waarbij de behandeling met het fenylalanine-beperkte dieet niet geïndiceerd was

TNO reg. nr.	gesl m/v	1 ^e screening		2 ^e screening			1 ^e diagnostisch onderzoek			
		lft dg	fenylalanine $\mu\text{mol/l}$	lft dg	fenylalanine $\mu\text{mol/l}$	lft dg	fenylalanine $\mu\text{mol/l}$	BH4 test	diagnose	
Amsterdam AMC										
Amsterdam VU										
Groningen										
1	9901	m	5	310	8	420	x	x	x	galactosaemie
2	9906	v	8	590	x	x	10	x	x	galactosaemie
Leiden										
3	9922	m	4	280	8	330	10	296	+	HPA
Maastricht										
4	9911	m	6	300	7	290	9	198	x	HPA
5	9921	v	4	280	7	350	11	224	+	nog geen concl
Nijmegen										
6	9903	v	x	580	x	x	x	104	x	geen PKU/HPA
7	9904	m	5	250	11	470	15	270	x	HPA
8	9916	v	5	280	x	250	11	60	x	geen PKU/HPA
9	9919	m	5	240	x	250	17	232	-	geen PKU/HPA
Rotterdam										
10	9927	m	5	790	x	x	0	181	x	geen PKU/HPA
Utrecht										
11	9905	m	5	400	x	490	10	x	x	geen PKU/HPA
12	9924	v	7	370	9	770	9	1265	+	nog geen concl

x = gegeven ontbreekt

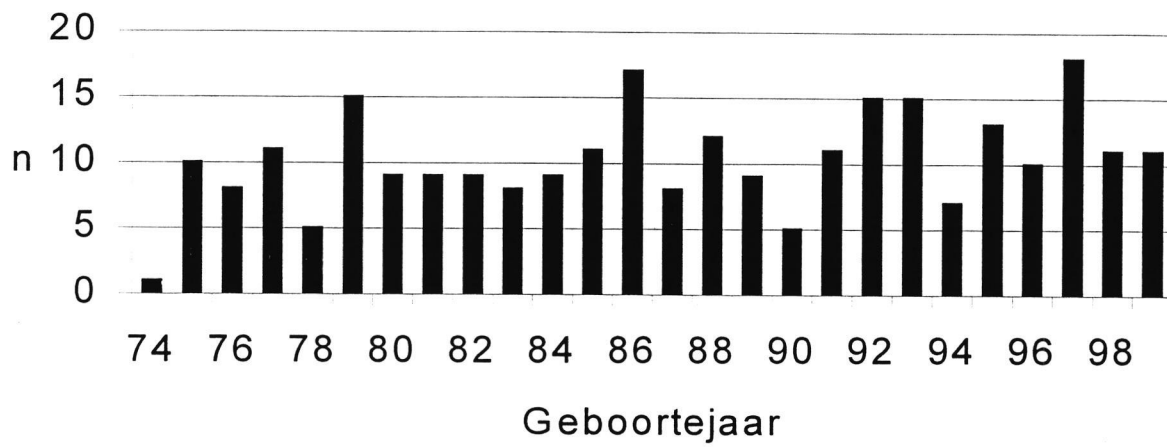
Tabel 8 toont de diagnoses van de in 1999 bij de screening verwezen kinderen naar entadministratie.

Tabel 8 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats bij de PKU-screening geboren in 1999

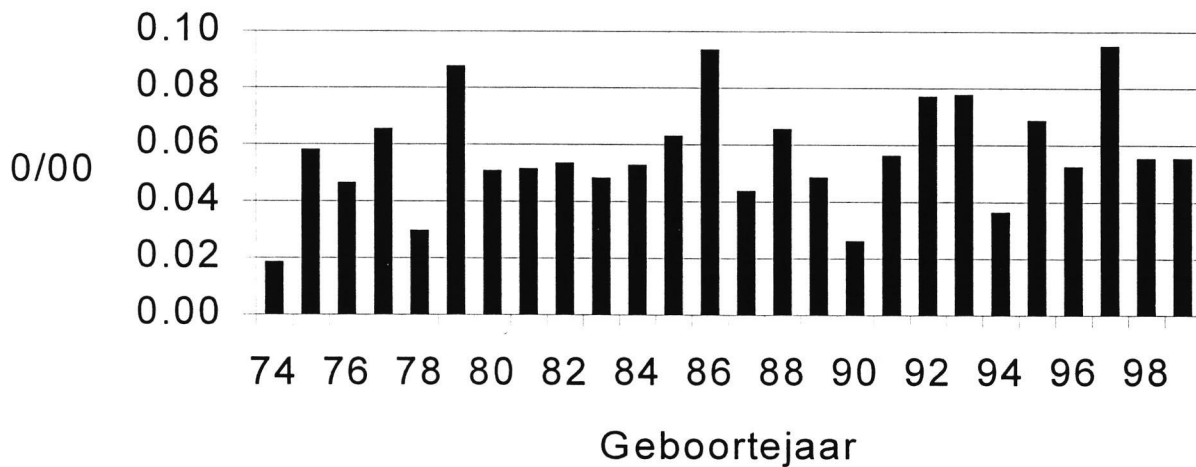
Regio entadministratie	PKU/HPA met dieet / BH4-synth-def.	HPA zonder dieet	Geen PKU/HPA	(Nog) geen concl. mgl.	Totaal
Groningen	0	0	2	0	2
Friesland	1	0	0	0	1
Drenthe	0	0	0	0	0
Overijssel	0	0	0	0	0
Flevoland	0	0	0	0	0
Gelderland	1	1	2	0	4
Utrecht	0	0	0	0	0
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	1	0	0	0	1
Amsterdam	0	0	0	0	0
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	5	1	1	0	7
Rotterdam	1	0	0	0	1
Zeeland	0	0	0	0	0
Noord-Brabant	5	0	1	1	7
Limburg	2	1	1	1	5
Buitenland	0	0	0	0	0
Onbekend	0	0	0	0	0
Totaal	16	3	7	2	28

In de periode 1 september 1974 tot en met 31 december 1997 zijn 227 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) (figuur 7a). Gemiddeld werden in de periode 1975 tot en met 1997 10,6 patiënten per jaar geboren. Uitgaande van een poissonverdeling zijn de 95% betrouwbaarheidsintervalgrenzen van het aantal geboorten per jaar 5 en 18. Met andere woorden toeval is waarschijnlijk de oorzaak voor de variatie in het aantal PKU-patiënten dat per jaar geboren wordt. In 1999 was het aantal patiënten met PKU 11. Figuur 7b toont de prevalentie van PKU naar geboortejaar.

Figuur 7a Aantal PKU-patiënten naar geboortejaar



Figuur 7b Prevalentie van PKU naar geboortejaar



4 DE METHODE VAN SCREENING

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

De uitvoering van de screening is beschreven in paragraaf 2.1.

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

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

Tot degenen met de gezochte ziekte worden gerekend:

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

Tabel 9 geeft een overzicht van de diagnose naar verwijsindicatie. Het aantal terecht-positieven is 16 (zie ook tabel 6). Nemen we aan dat bij de 2 kinderen waarbij nog geen conclusie mogelijk is geen behandeling geïndiceerd is, dan is het aantal fout-positieven 12 (zie tabel 7).

Tot op heden zijn nog geen kinderen bekend met een fout-negatieve uitslag die geboren zijn in 1999. Pas na enige jaren kunnen hierover betrouwbare uitspraken gedaan worden. Vanaf de start van de screening in 1974 is nu van 5 kinderen bekend dat zij gemist zijn (tabel 10).

Het aantal terecht-negatieven is 201.393 namelijk 201.421 (het aantal gescreenden, zie hoofdstuk 1) minus 28 (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% ($16/(16 + 0)$)
- specificiteit is 99,994% ($201.393/(201.405)$)
- positief voorspellende waarde is 57% ($16/(16 + 12)$).

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

Tabel 9 Diagnose naar verwijsindicatie bij de screening op PKU in 1999

Verwijzing geïndiceerd	PKU/HPA met fenylalanine-beperkt dieet/stoornis in de BH4-co-factor		
	Ja	Neen	Totaal
Ja	16	12	28
Neen	0	201.393	201.393
Totaal	16	201.405	201.421

Tabel 10 Enkele gegevens van de vijf PKU-patiënten die gemist zijn bij de screening in de periode 1974-1999

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

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

LITERATUUR

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

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

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, ENGEL H, LANDEGHEM AAJ van, VERHEUL FEAM. Rapport over de analytische vergelijking van de CHT-laboratoria. Landelijk bevolkingsonderzoek op congenitale hypothyreoïdie. Bilthoven: RIVM, 1^e kwartaal 1981 – 4^e kwartaal 1998.

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

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

VERKERK PH. De screening op fenylyketonurie 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 Geneeskd 1995;139:2302-5.

Bijlage A Uitslagen en verwijzingen bij PKU-screening in 1999

Tabel 1 Uitslagen en verwijzingen na 1^e en 2^e (herhaalde 1^e) hielprik in 1999

	n	‰
Na 1e hielprik:		
Negatief	200853	997.18
Dubieus	29	0.14
Afwijkend	17	0.08
Onvoldoende vulling	518	2.57
Anders@	4	0.02
Verwezen	18	0.09
Niet-verwezen (wel geindiceerd)&	0	0.00
Na herhaalde 1e en 2e hielprik:		
Niet verricht (wel geindiceerd)&	8	0.04
Negatief	528	2.62
w.v. bij 1e hp dubieus	16	0.08
w.v. bij 1e hp OV/anders	512	2.54
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	2	0.01
w.v. bij 1e hp OV/anders	0	0.00
Dubieus^ + afwijkend	10	0.05
Onvoldoende vulling	4	0.02
w.v. bij 1e hp dubieus	0	0.00
w.v. bij 1e hp OV/anders	4	0.02
Anders@	0	0.00
Verwezen	10	0.05
Niet-verwezen (wel geindiceerd)&	0	0.00
Verwezen na 1e en 2e hielprik	28	0.14
3 ^e of 4e hielprik	23	0.11
w.v. verwezen	0	0.00
Totaal verwezen	28	0.14
Totaal gescreend	201421	

* 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