

TNO-rapport

**RAPPORTAGE VAN DE SCREENING OP FENYL-
KETONURIE BIJ KINDEREN GEBOREN IN 1991**

**Verslag van de Landelijke
Begeleidingscommissie PKU**

**NIPG-publikatienummer
92.069**

september 1992

Alle rechten voorbehouden.
Niets uit deze uitgave mag worden
vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt
door middel van druk, fotokopie, 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 Onderzoeks-
opdrachten aan TNO', dan wel de
betreffende terzake tussen partijen
gesloten overeenkomst.
Het ter inzage geven van het TNO-rapport
aan direct belanghebbenden is toegestaan.

© TNO

**P.H. Verkerk
S.P. Verloove-Vanhorick**



Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van f 21,-- (incl. BTW) op postbankrekeningnr. 99.889 ten name van TNO-Gezondheidsonderzoek te Leiden onder vermelding van bestelnummer 92.069.

INHOUD

	pagina
SAMENVATTING	i
INLEIDING	1
1. DEELNAME AAN DE SCREENING	2
2. BELOOP VAN DE SCREENING	6
2.1 De uitvoering van de screening	6
2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen	6
2.3 Onvoldoende vullingen	8
3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN	12
3.1 Geregistreerde meldingen	12
3.2 Tijdsduren	12
3.3 Diagnosen	14
4. DE METHODE VAN SCREENING	18
LITERATUUR	21
BIJLAGE 1 Landen waar gescreend wordt op PKU en CHT	23

SAMENVATTING

Voor het eerst sinds de screening begon is er een (lichte) toename van het aantal niet-gescreenden. Van de 198.326 levendgeborenen in 1991 ontvingen 197.432 (99,55%) de hielprik. In 1990 was dit 99,60%. Wanneer de zuigelingen die voor de screeningsleeftijd overleden buiten beschouwing worden gelaten, was de deelname in 1991 99,70%. Voor alle regio's geldt dat de deelname 99% of hoger is.

Het percentage onvoldoende met bloed gevuld filtreerpapierstrookjes bedroeg 0,33%. In 1991 lijkt een einde gekomen te zijn aan de stijgende lijn in het percentage onvoldoende vullingen bij de screening op PKU en CHT.

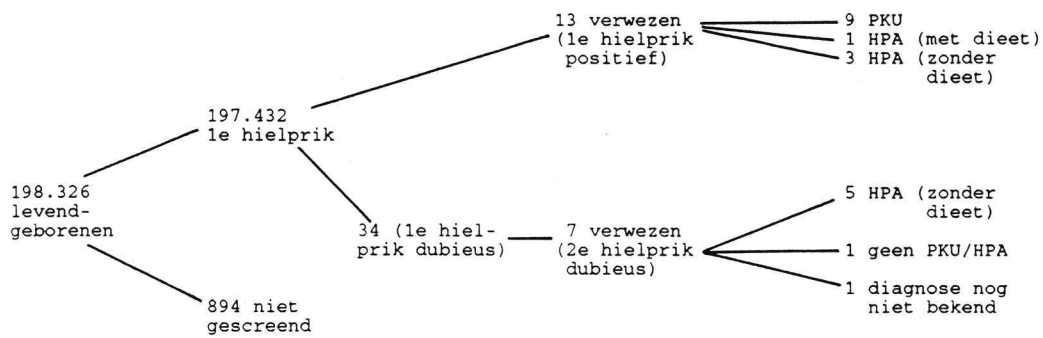
Nederland is voor wat betreft de laboratoriumbepalingen verdeeld in vijf regio's. Iedere regio heeft zijn eigen PKU en CHT laboratorium, met uitzondering van de regio Midden waar beide laboratoria op één lokatie gevestigd zijn. Bij vergelijking van de onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening valt op dat in de verzorgingsgebieden van de regio's Noord-Oost en Noord-West de percentages bij de PKU-screening aanzienlijk lager zijn dan bij de CHT-screening. Een mogelijke verklaring zou kunnen zijn dat de PKU-laboratoria van deze regio's niet de twee best gevulde vlekjes doorsturen naar het CHT-laboratorium, zoals voorgeschreven is in het draaiboek.

Het aantal bij het NIPG gemelde kinderen die verwezen zijn naar een kinderarts bedroeg 22. Hiervan kreeg 83% de hielprik op de aanbevolen leeftijd van 6 t/m 8 dagen. Alle kinderen met uitzondering van twee waren voor de 21e levensdag bij de kinderarts.

Dit jaar is nagegaan of 1) de leeftijd bij behandeling veranderd is in de periode 1974 tot en met 1991 en 2) of deze leeftijden verschillend zijn bij de PKU en CHT screening. We hebben ons beperkt tot kinderen die direct verwezen dienden te worden. Ten eerste, PKU-patiënten worden de laatste jaren eerder behandeld dan in de beginjaren van de screening het geval was. In de periode 1983 tot en met 1991 werd 5% op de leeftijd van drie weken of ouder behandeld, terwijl in de periode 1974 tot en met 1982 dit bij 22% het geval was. Ten tweede, PKU-patiënten worden aanzienlijk eerder behandeld dan CHT-patiënten (46% is ouder dan of gelijk aan drie weken).

Het aantal patiënten met PKU was dit jaar elf. Daarnaast is één kind opgespoord met HPA, waarbij behandeling met het fenylalanine-beperkte dieet geïndiceerd was.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 1991 weer:



Opm. Naast de patiënten vermeld in het diagram zijn nog twee patiënten met PKU opgespoord in 1991 op grond van een positieve familie-anamnese, zodat het totale aantal met een fenylalanine-beperkt dieet behandelde patiënten 12 is.

INLEIDING

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op phenylketonurie (PKU) bij alle in 1991 in Nederland geboren kinderen. De wijze van verslaglegging is grotendeels gelijk aan die van vorige jaren.

Dit jaar is in afwijking van voorgaande jaren nadere aandacht besteed aan verschillen in het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT-screening per verzorgingsgebied van de laboratoria en is het interval tussen de hiehprik en de datum van behandeling nader bestudeerd.

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.

Dank wordt gebracht aan allen die meewerkten aan deze neonatale screening, speciaal aan de provinciale/regionale en grootstedelijke entadministraties en artsen jeugdgezondheidszorg, de PKU-laboratoria en de kinderartsen van de universitaire pediatrie centra voor stofwisselingsziekten. Slechts door de medewerking van velen, verenigd in een goede landelijke organisatie, is de screening op PKU en de rapportage ervan mogelijk.

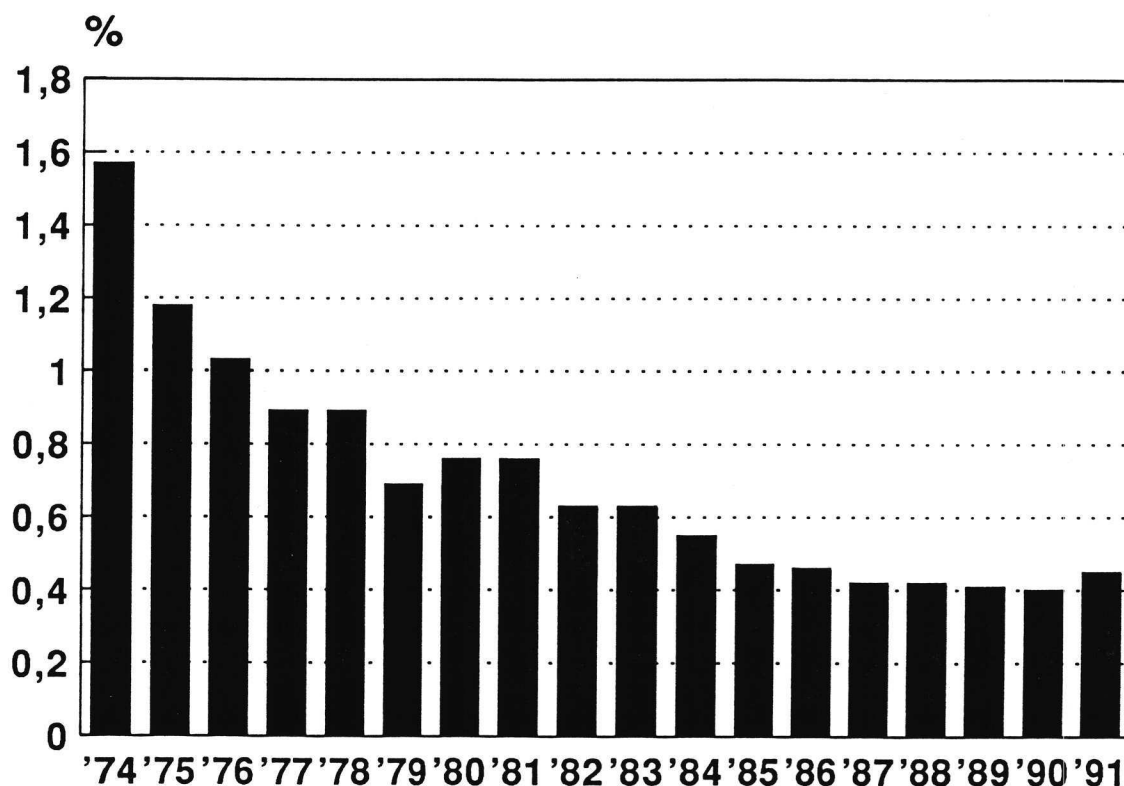
1. DEELNAME AAN DE SCREENING

De gegevens van dit hoofdstuk zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de provinciale en grootstedelijke entadministraties.

Bij 197.432 van de 198.326 levendgeborenen in 1991 in Nederland werd een hielprik afgenomen, dit is 99,55%. Bij de CHT-screening werd één kind meer gescreend, namelijk 197.433. Dit geringe verschil wordt veroorzaakt doordat in de provincie Utrecht bij sommige prematuren de hielprik voor de PKU-screening op een andere leeftijd wordt verricht dan die voor de CHT-screening. Deze procedure wijkt overigens af van de wijze zoals voorgeschreven in het draaiboek. De kinderartsen in het betreffende ziekenhuis zijn inmiddels van het standpunt van de LBC op de hoogte.

In figuur 1 wordt het percentage niet-deelname vanaf het begin van de screening in 1974 weergegeven. Vanaf het begin was het percentage niet-deelname laag en nam tot 1991 zelfs nog enigszins af. In 1991 is er voor het eerst sprake van een lichte stijging.

Figuur 1 Niet-deelname aan de screening op PKU in 1974 tot en met 1991 (de gegevens van 1974 hebben betrekking op de periode 1 september tot en met 31 december)



De redenen van het niet deelnemen worden hieronder weergegeven, in vergelijking met 1990, 1989, 1988, 1987 en 1986 (tabel 1). Met name de categorie 'vertrokken' is opvallend hoger dan in de voorafgaande jaren het geval was. 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.

Wanneer de kinderen die vóór de screeningsleeftijd overleden buiten beschouwing worden gelaten, werd van alle kinderen die in aanmerking kwamen voor screening 99,70% onderzocht. In 1990, 1989, 1988 en 1987 werden vergelijkbare cijfers gevonden, namelijk respectievelijk 99,78%, 99,74%, 99,76%, 99,76%.

Tabel 1 Redenen van niet-deelname aan de PKU-screening in 1991, 1990, 1989, 1988, 1987 en 1986 (Gegevens ontleend aan de entadministraties)

Redenen	1991		1990	1989	1988	1987	1986
	n	o/oo	o/oo	o/oo	o/oo	o/oo	o/oo
Weigering en bezwaar	205	1,0	1,1	1,2	1,4	1,4	1,6
Overleden	308	1,6	1,9	1,6	1,8	1,8	1,9
Vertrokken	224	1,1	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3
Onbekend	157	0,8	0,7	0,9	0,7	0,8	0,8
Totaal	894	4,5	4,0	4,1	4,2	4,2	4,6
Totaal aantal levendgeborenen	198.326		196.908	187.972	185.553	185.463	183.563

Tabel 2 toont de deelname per provinciale en grootstedelijke entadministratie. In iedere regio is de deelname 99% of hoger. Het percentage niet-gescreenden varieerde van 0,11% (Drenthe) tot 1,00% Limburg.

Tabel 2 De deelname en de redenen van niet-deelname aan PKU-screening, per entadministratie; geboortejahr 1991

Regio van de entadministratie	Geborenen	gescreend	niet-gescreend	Redenen van niet deelname			
				weigering/ bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend
Groningen	6521	6505	16 (0,25%)	6	9	1	0
Friesland	7809	7789	20 (0,26%)	9	9	2	0
Drenthe	5326	5320	6 (0,11%)	4	2	0	0
Overijssel	14567	14502	65 (0,45%)	40	23	2	0
Flevoland	2991	2984	7 (0,23%)	2	2	3	0
Gelderland	23794	23684	110 (0,46%)	37	35	0	38
Utrecht	14407	14343	64 (0,44%)	20	22	16	6
Noord-Holland (excl.A'dam)	22178	22114	64 (0,29%)	22	37	1	4
Amsterdam	9384	9326	58 (0,62%)	7	12	30	9
Zuid-Holland (excl.R'dam)	36060	35903	157 (0,44%)	20	62	2	73
Rotterdam	8558	8496	62 (0,72%)	4	14	22	22
Zeeland	4484	4465	19 (0,42%)	7	6	1	5
Noord-Brabant	28734	28623	111 (0,39%)	25	62	24	0
Limburg	13513	13378	135 (1,00%)	2	13	120	0
Nederland	198326	197432	894 (0,45%)	205	308	224	157

Entadministraties die in 1991 relatief gezien wat meer niet-gescreenden hadden, hadden dit ook in voorgaande jaren (tabel 3). Hetzelfde geldt mutatis mutandis voor entadministraties die in 1991 weinig niet-gescreenden hadden. Enige uitzondering vormt Limburg. Van 1987 tot 1991 was het percentage niet-gescreenden laag, variërend van 0,30% tot 0,44%. In 1991 had deze provincie echter het hoogste percentage niet-gescreenden, namelijk 1,00%. De toename in Limburg komt voornamelijk door een sterke stijging van het aantal kinderen dat geboekt is onder de categorie 'vertrokken'. In voorgaande jaren werden onder deze categorie vrijwel geen kinderen geboekt, terwijl het in 1991 120 kinderen betrof. Bij navraag bleek dat dit vermoedelijk samenhangt met de wijze van registreren. Waarschijnlijk werden voorheen kinderen geboren van ouders die werken bij Afcnt (centrale staf van de NAVO) niet opgenomen in de kwartaallijsten, terwijl dit in 1991 wel gebeurd is. Volgens de entadministratie worden deze kinderen gescreend door de medische afdeling van Afcnt. Aangezien deze kinderen niet worden opgenomen in het bevolkingsregister is geadviseerd om ze in vervolg ook niet op te nemen in de kwartaallijsten.

Neemt men aan dat de categorie 'vertrokken' in 1991 even groot was als in het voorgaande jaar dan zou het percentage niet-gescreenden 0,38 zijn. Dit is lager dan dat van 1990.

Tabel 3 Niet-deelname aan de screening naar entadministratie in 1987, 1988, 1989, 1990 en 1991

Regio	1987 %	1988 %	1989 %	1990 %	1991 %
Groningen	0,13	0,08	0,10	0,05	0,25
Friesland	0,25	0,22	0,26	0,25	0,26
Drenthe	0,21	0,15	0,14	0,20	0,11
Overijssel	0,33*	0,47	0,41	0,50	0,45
Flevoland	-	0,37	0,43	0,49	0,23
Gelderland	0,42	0,53	0,46	0,46	0,46
Utrecht	0,52	0,51	0,49	0,37	0,44
Noord-Holland (excl. A'dam)	0,26	0,25	0,23	0,28	0,29
Amsterdam	0,57	0,52	0,59	0,73	0,62
Zuid-Holland (excl. R'dam)	0,52	0,47	0,54	0,46	0,44
Rotterdam	0,56	0,67	0,52	0,65	0,72
Zeeland	0,42	0,62	0,52	0,42	0,42
Noord-Brabant	0,49	0,38	0,41	0,36	0,39
Limburg	0,43	0,44	0,34	0,30	1,00
Nederland	0,42	0,42	0,41	0,40	0,45

* inclusief Flevoland

Conclusie: voor het eerst sinds de screening werd ingevoerd is er geen verdere daling meer van het percentage niet-gescreenden. Gezien de slechts geringe toename is er vooralsnog geen reden tot bezorgdheid. Ten eerste betreft het waarschijnlijk een registratie-artefact. Ten tweede doet het verloop in de afgelopen jaren vermoeden dat er sprake is van een stabilisering van het percentage niet-gescreenden op het zeer gunstige niveau van 0,4% tot 0,5%. De absolute verschillen in de percentages niet-deelname tussen de verschillende regio's zijn gering. Relatief gezien zijn er echter wel opvallende verschillen. Zo is het percentage niet-deelname in de grote steden ongeveer een factor zes hoger dan in Drenthe.

2. BELOOP VAN DE SCREENING

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

2.1 De uitvoering van de screening

De hielprik wordt uitgevoerd door de huisarts, verloskundige, wijkverpleegkundige of door een medewerker van het kraamcentrum of ziekenhuis, waarbij 4 cirkels filtreerpapier geheel met bloed gevuld worden. De aanbevolen leeftijd voor het verrichten van de prik is de leeftijd van 6 tot/met 8 dagen (de geboortedag geldt daarbij als dag 0).

Van alle binnengekomen bloedmonsters wordt in de 5 PKU-laboratoria de fenylalaninespiegel bepaald met een microbiologische test volgens Guthrie (1963). Is het gehalte aan fenylalanine groter dan of gelijk aan 0,48 mmol/l, dan is de uitslag positief en is dit een indicatie voor directe verwijzing naar één van de 8 universiteitskinderklinieken. 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 positief, dan is dit eveneens een verwijsindicatie.

2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

De gegevens zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de 14 provinciale en grootstedelijke entadministraties. De getotaliseerde gegevens van 1991 worden vergeleken met die, op dezelfde wijze verkregen, van de voorgaande jaren. In tabel 4 worden het aantal en het promillage herhalingsonderzoeken en verwijzingen weergegeven.

Het merendeel van de tweede hielprikken wordt verricht omdat er sprake is van onvoldoende vulling van de filtreerpapierstrook. Het percentage onvoldoende vullingen is dit jaar 0,33. Dit is

lager dan in de afgelopen drie jaar het geval was. Het aantal tweede hielprikken op grond van een dubieuze uitslag bij de eerste hielprik was gering, namelijk 34 (0,017%).

Blijkens de opgave werd bij vijf zuigelingen geen tweede hielprik verricht, hoewel dit wel geïndiceerd was. Redenen zijn bijvoorbeeld overlijden van het kind of weigering van de ouders. Er waren in 1991 geen kinderen die niet verwezen werden, hoewel dit wel geïndiceerd was.

Bij 118 kinderen (0,06%) moest de hielprik herhaald worden omdat de bepaling mislukt was of omdat de hielprik te vroeg was afgenomen. Dit is hoger dan in de afgelopen drie jaar het geval was.

Na de eerste hielprik werden 22 kinderen verwezen. Van deze 22 waren er twee, beide uit één regio, die direct verwezen werden na een dubieuze uitslag bij de eerste hielprik. Aangezien deze handelwijze niet in overeenstemming is met het draaiboek van de screening is dit met de betrokkenen besproken. In vervolg zal ook in deze regio de verwijzing weer plaatsvinden volgens het protocol. Na de tweede hielprik werden drie kinderen verwezen. Er waren negen kinderen met onvoldoende vulling bij de tweede hielprik. Van de 15 kinderen die meer dan twee hielprikken kregen werden geen kinderen ingestuurd.

Tabel 4 Uitslagen en verwijzingen van de eerste en tweede hielprik in 1991 (aantallen en promillages) en in 1990, 1989 en 1988 (promillages). Gegevens ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties

	1991		1990	1989	1988
	n	o/oo*	o/oo*	o/oo*	o/oo*
Na eerste hielprik:					
Negatief	196.615	995,86	994,21	993,45	995,37
Dubieus	34	0,17	0,13	0,35	0,14
Positief	20	0,10	0,07	0,06	0,09
Onvold. vulling	645	3,27	5,11	5,89	4,20
Bepaling mislukt/ te vroeg geprikt	118	0,60	0,48	0,25	0,21
Na tweede hielprik:					
Negatief	778	3,94	5,59	6,20	4,41
Dubieus^ + positief	3	0,02	0,02	0,06	0,02
Totaal verwezen	25	0,13	0,08	0,12	0,10
Totaal gescreend	197.432		196.118	187.199	184.774

* ten opzichte van het totale aantal gescreende zuigelingen

^ en eerste hielprik eveneens dubieus

Tabel 5 toont de uitslagen en de verwijzingen na de eerste en tweede hielprik per entadministratie van de woonplaats. Hoewel Gelderland en Utrecht nog de hoogste percentages onvoldoende vullingen hebben, respectievelijk 0,71 en 0,79 is er een aanzienlijke verbetering opgetreden met de voorgaande jaren. In 1990 (1989) waren de percentages respectievelijke 1,13 (1,57) en 1,75 (2,48). Deze forse daling is waarschijnlijk toe te schrijven aan de extra activiteiten die de afgelopen jaren

zijn ondernomen. Ook in Rotterdam is de ontwikkeling gunstig. In 1990 was het percentage onvoldoende vullingen nog 0,90 en in 1991 slechts 0,39. Bij de overige regio's zijn er geen grote verschillen met het voorgaande jaar.

Tabel 5 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede hielprik in 1990, per entadministratie. Gegevens van de kwartaallijsten van de entadministraties

Entadmini- stratie	gescreend	na 1e hielprik				na 2e hielprik			verwezen	
		neg.	dub.	pos.	onvold.vulling	neg.	dub. + pos.	n	% *	
										n
Groningen	6505	6494	3	1	7	0,11	8	0	3	0,05
Friesland	7789	7783	1	1	0	0,00	5	0	1	0,01
Drenthe	5320	5296	1	0	17	0,32	23	0	0	0,00
Overijssel	14502	14484	6	2	0	0,00	15	1	3	0,02
Flevoland	2984	2978	0	0	5	0,17	6	0	0	0,00
Gelderland	23684	23508	1	0	169	0,71	166	0	0	0,00
Utrecht	14343	14228	0	1	113	0,79	112	0	1	0,01
N.Holland	22114	22038	2	1	11	0,05	74	1	2	0,01
(excl.Adam)										
Amsterdam	9326	9288	1	0	9	0,10	37	0	0	0,00
Z.Holland	35903	35682	1	2	218	0,61	218	1	3	0,01
(excl.Rdam)										
Rotterdam	8496	8446	16	1	33	0,39	49	0	1	0,01
Zeeland	4465	4435	0	0	30	0,67	30	0	0	0,00
N.Brabant	28623	28585	1	4	33	0,12	34	0	4	0,01
Limburg	13378	13370	1	7	0	0,00	1	0	7	0,05
Nederland	197432	196615	34	20	645	0,33	778	3	25	0,01

* ten opzichte van het aantal gescreenden

Opm. In deze tabel zijn de 118 kinderen waarbij de laboratoriumbepaling mislukt is of die te vroeg geprikt zijn niet opgenomen

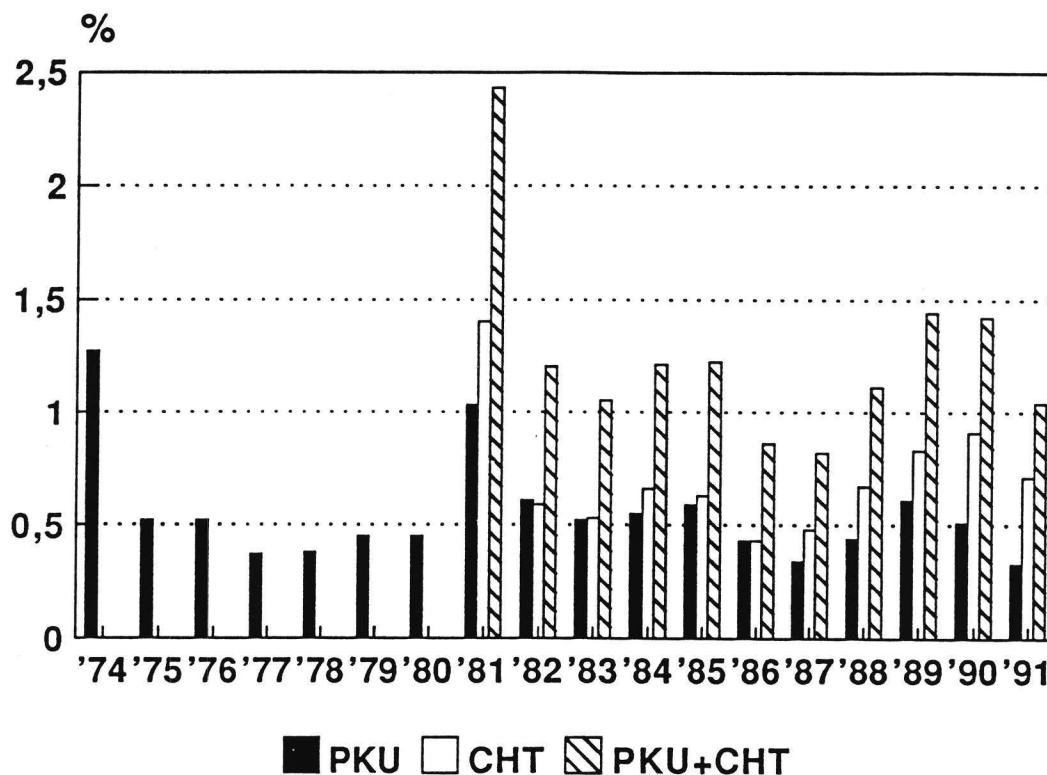
2.3 Onvoldoende vullingen

Verloop

In figuur 2 wordt het verloop gegeven van het percentage onvoldoende vullingen (OV) nagegaan 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 screenings was het percentage onvoldoende vullingen hoog. Bij de PKU screening is het percentage onvoldoende vullingen lager dan in de meeste voorafgaande jaren het geval was. Bij de CHT screening is er weer een daling te constateren na de toename in de periode van 1986 tot en met 1990.

Opmerking: aangezien bij één kind zowel onvoldoende materiaal kan zijn voor de PKU als voor de CHT-bepalingen, kan de som van het percentage OV in figuur 2 niet geïnterpreteerd worden als het percentage kinderen waarbij opnieuw een hielprik verricht moest worden.

Figuur 2 Percentage onvoldoende vullingen ten opzichte van het aantal gescreenden bij de screening op PKU en CHT vanaf de invoering van beide screeningsprogramma's tot en met 1991



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

Bij de hielprik dienen de vier rondjes van het filtreerpapier goed met bloed te worden gevuld. Het filtreerpapierstrookje wordt dan opgestuurd naar het PKU-laboratorium. Daar worden twee rondjes achtergehouden en twee rondjes worden doorgestuurd naar het CHT-laboratorium. In het draaiboek van de screening wordt gesteld dat in het geval niet alle rondjes goed gevuld zijn, de beste twee dienen te worden doorgestuurd.

Het totale aantal onvoldoende vullingen (PKU plus CHT screening) in een regio zal voor een belangrijk deel bepaald worden door degenen die het bloed afnemen. Het verschil in het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening kan wijzen op een verschillend beleid ten aanzien van het doorsturen van de vlekjes naar het CHT-laboratorium.

Stel in PKU-laboratorium A worden de beste twee vlekken achtergehouden en de minst gevulde vlekken worden doorgestuurd. PKU-laboratorium B houdt zich daarentegen wel aan het voorschrift van het draaiboek. Berekenen we nu het verschil in het percentage onvoldoende vullingen in regio A (CHT minus PKU screening) dan zal dit verschil zeker groter zijn dan nul. In regio B zal dit verschil kleiner zijn of is mogelijk zelfs negatief.

Nederland is voor wat betreft de laboratoriumbepalingen verdeeld in vijf regio's. Iedere regio heeft een eigen PKU en CHT laboratorium. Alleen in de regio Midden is het PKU en CHT laboratorium op één lokatie gevestigd.

Tabel 6 geeft de percentages onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening en het verschil in deze percentages naar verzorgingsgebied van de laboratoria voor de afgelopen drie jaar. In de regio's Midden, Zuid-West en Zuid zijn de verschillen het kleinst. In sommige jaren zijn de verschillen zelfs negatief. In de regio's Noord-Oost en Noord-West is het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU-screening aanzienlijk lager dan bij de CHT-screening.

Tabel 6 Gescreenden, onvoldoende vullingen en verschil in onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening naar verzorgingsgebied van de laboratoria in 1989, 1990 en 1991

Regio	gescreend	PKU	CHT	CHT - PKU
	N	n (%)	n (%)	(%)
1989				
Noord-Oost	33.155	41 (0,12)	256 (0,77)	(0,65)
Midden	36.092	691 (1,91)	702 (1,95)	(0,04)
Noord-West	32.068	40 (0,12)	330 (1,03)	(0,91)
Zuid-West	45.789	285 (0,62)	238 (0,52)	(-0,10)
Zuid	40.095	46 (0,11)	19 (0,05)	(-0,06)
1990				
Noord-Oost	34.172	19 (0,06)	316 (0,92)	(0,86)
Midden	37.801	516 (1,37)	524 (1,39)	(0,02)
Noord-West	34.056	38 (0,11)	494 (1,45)	(1,34)
Zuid-West	47.840	395 (0,83)	376 (0,79)	(-0,04)
Zuid	42.249	34 (0,08)	84 (0,20)	(0,12)
1991				
Noord-Oost	34.116	24 (0,07)	419 (1,23)	(1,16)
Midden	38.027	282 (0,74)	285 (0,75)	(0,01)
Noord-West	34.424	25 (0,07)	344 (1,00)	(0,93)
Zuid-West	48.864	281 (0,58)	280 (0,57)	(-0,01)
Zuid	42.001	33 (0,08)	78 (0,19)	(0,11)

Conclusie:

- 1) In 1991 lijkt een einde gekomen te zijn aan de stijgende lijn in het percentage onvoldoende vullingen.
- 2) Er zijn opvallende verschillen tussen het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening in de regio's Noord-Oost en Noord-West. Bij de PKU-screening is percentage veel lager dan bij de CHT-screening. Mogelijk worden deze veroorzaakt doordat de PKU-laboratoria van deze regio's niet de beste vlekjes doorsturen naar het CHT-laboratorium.

Aanbeveling:

Het lijkt wenselijk bij de PKU-laboratoria van de regio's Noord-Oost en Noord-West te informeren welk beleid gehanteerd wordt bij het bepalen welke vlekjes doorgestuurd worden naar het CHT-laboratorium. Zo nodig kunnen suggesties gegeven worden ter verbetering.

3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN

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

3.1 Geregistreerde meldingen

Over het geboortjaar 1991 werden bij het NIPG-TNO 22 kinderen gemeld waarbij nader diagnostisch onderzoek werd verricht in verband met een afwijkende screeningsuitslag of met een positieve familie-anamnese. Dit komt goed overeen met het aantal dat volgens de kwartaallijsten is verwezen (zie 2.2).

3.2 Tijdsduren

Zoals gebruikelijk is ook dit jaar de leeftijd bij de hielprik en bij het diagnostisch onderzoek nagegaan in de groep verwezen kinderen (3.2.1). In afwijking van voorgaande jaren is dit jaar het interval tussen de hielprik en de leeftijd bij behandeling nader bestudeerd (3.2.2).

3.2.1 Leeftijd bij eerste hielprik en diagnostisch onderzoek

Van de 22 kinderen, waarbij nader diagnostisch onderzoek werd verricht, was van 18 de datum van de hielprik bekend. Van deze 18 werd 83% gescreend op de aanbevolen leeftijd van 6 tot en met 8 dagen. In 1990, 1989 en 1988 waren deze percentages respectievelijk 64%, 77% en 89%. Geen van de kinderen werd na de 14e levensdag gescreend. In 1990, 1989 en 1988 waren deze percentages respectievelijk 7%, 4% en 0%. Gezien de kleine aantallen dienen deze percentages voorzichtig geïnterpreteerd te worden.

De leeftijd waarop het diagnostisch onderzoek plaatsvond was van 20 van de 22 bekend. Alle kinderen met uitzondering van twee werden voor de 21e dag gezien. De tijd tussen het diagnostisch onderzoek en de behandeling is in het algemeen ongeveer een dag.

3.2.2 Interval tussen hielprik en behandeling

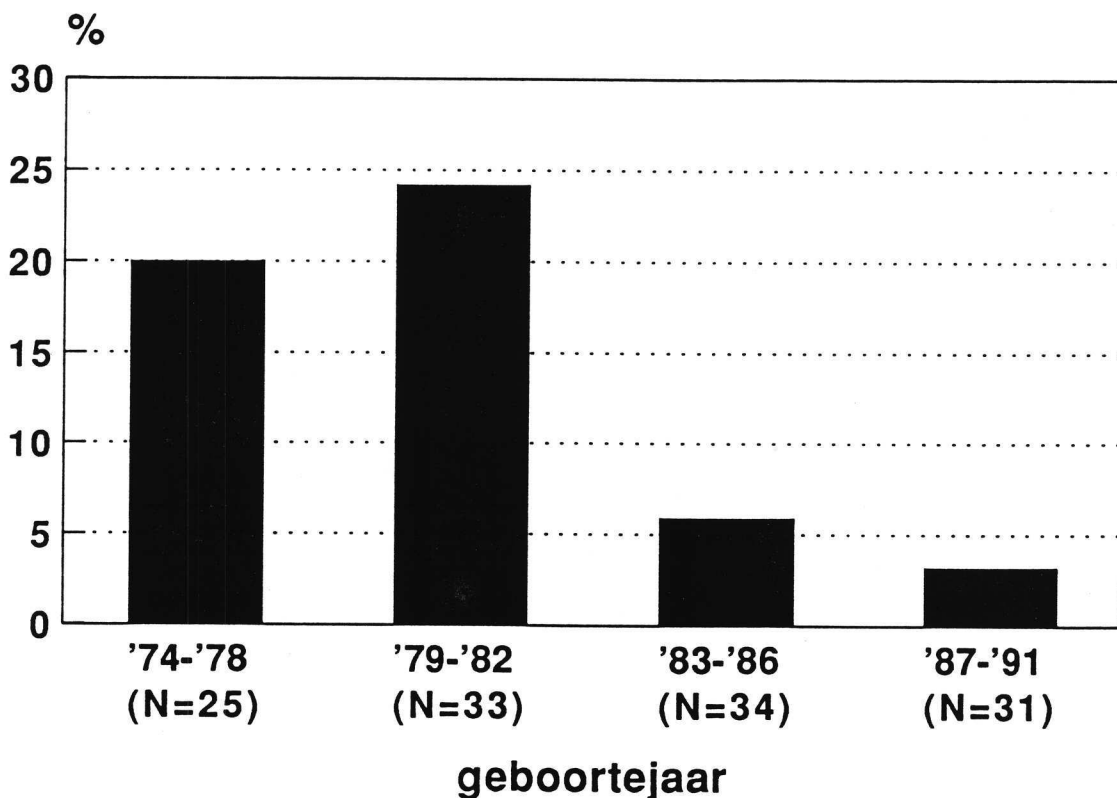
Dit jaar is nagegaan welke leeftijd de kinderen hebben bij de start van de behandeling. Voor deze analyse hebben we gebruik gemaakt van de gegevens van de patiënten met PKU, die direct na de eerste hielprik verwezen zijn. Patiënten die opgespoord zijn in verband met een broer of zus met PKU, werden buiten beschouwing gelaten.

Nagegaan is of de leeftijd in de afgelopen jaren veranderd is en of er verschillen zijn met de CHT-screening.

Leeftijd bij behandeling in de periode 1974 tot en met 1991

Bij de PKU-screening voldeden 130 kinderen aan de bovengenoemde eisen. Van deze 130 ontbrak bij zeven (5%) de datum van behandeling. De mediane leeftijd bij start van de behandeling was veertien dagen. Zestien (13%) kinderen werden behandeld na drie weken of later. Er lijkt een tendens te zijn naar vroeger behandelen (figuur 3). In de periode 1974 tot en met 1978 werd 22% van de kinderen na drie weken of later behandeld, terwijl in de periode 1979 tot en met 1991 dit slechts bij 5% van de patiënten voorkwam (chi-kwadraat 8,6, df=1, $p < 0,01$).

Figuur 3 Leeftijd bij start van de behandeling groter dan of gelijk aan drie weken bij direct verwezen PKU-patiënten in de periode 1974 tot en met 1991



Vergelijking met de CHT-screening

De CHT-screening is ingevoerd in 1981, terwijl op PKU vanaf 1974 wordt gescreend. Bij de vergelijking met de CHT-screening hebben we ons daarom beperkt tot de PKU-patiënten geboren in de periode 1981-1991. Van de patiënten met CHT werd bijna de helft pas op de leeftijd van drie weken of ouder behandeld en van de patiënten met PKU was dit bij 10% het geval (tabel 7).

Tabel 7 Leeftijd bij behandeling van direct verwezen patiënten met PKU en CHT, geboren in de periode 1981 tot en met 1991

Leeftijd (dagen)	PKU-patiënten		CHT-patiënten	
	n	(%)	n	(%)
< 21	71	(90)	233	54
≥ 21	8	(10)	195	46
totaal	79	(100)	428	100

chi-kwadraat 33, df=1, p < 0,001

Conclusie:

Het deel van de PKU-patiënten dat pas op de leeftijd van drie weken of ouder behandeld wordt is de laatste jaren afgenomen. PKU-patiënten worden in het algemeen veel eerder behandeld dan CHT patiënten.

3.3 Diagnosen

Volgens de criteria van de Landelijke Begeleidingscommissie (LBC)-PKU wordt als criterium gehanteerd voor

- PKU (Phenylketonurie): een concentratie van fenylalanine in het serum bij de onbehandelde patiënt van $\geq 0,50$ mmol/l (≥ 500 μ mol/l); en voorts dat de tolerantie voor fenylalanine in het dieet ≤ 50 mg/kg lichaamsgewicht bedraagt op de leeftijd van één jaar; de aanwezigheid van grote hoeveelheden fenylalaninemetabolieten bevestigt de diagnose;
- HPA (hyperfenylalaninaemie), indien bij de onbehandelde patiënt de concentratie $\geq 0,24$ mmol/l (≥ 240 μ mol/l) bedraagt en tevens niet aan de criteria voor de diagnose PKU wordt voldaan. In de groep HPA is een belangrijk onderscheid het al of niet noodzakelijk geachte fenylalanine-beperkte dieet.

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

Tabel 8 toont enige screenings-, en diagnostische gegevens van de in 1991 geboren patiënten die met een fenylalanine-beperkt dieet behandeld worden. Het betreft elf patiënten met PKU en één patiënt met HPA. Twee patiënten met PKU werden opgespoord in verband met een positieve familie-anamnese.

Tabel 8 Patiënten met PKU of HPA, behandeld met een fenylalanine-beperkt dieet, geboren in 1991

NIPG gesl reg. m/v nr.	1e screening		2e screening		1e diagnostisch onderzoek					behandeling			
	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	diagnose		
Amsterdam AMC													
Amsterdam VU													
1	9112	m	7	1800	x	x	11	1472	x	x	-	12	PKU
Groningen													
2	9108	m	10	480*	x	x	2	450	x	x	x	3	PKU
3	9119	v	10	> 480	x	x	14	520	30	x	-	15	PKU
4	9121	m	x	x*	x	x	3	300	100	x	x	x	PKU
5	9122	m	8	> 600	x	x	10	870	50	x	-	11	PKU
Leiden													
6	9106	m	6	600	x	x	10	480	50	x	-	323	HPA
Maastricht													
7	9118	m	x	5000	x	x	12	2574	59	x	-	x	PKU
Nijmegen													
8	9116	m	7	3400	x	3200	13	2850	50	+	-	x	PKU
Rotterdam													
9	9103	v	9	3200	x	x	11	1760	70	x	-	12	PKU
10	9104	m	8	4000	x	x	10	1750	60	x	-	x	PKU
11	9114	m	7	> 600	x	x	11	1800	40	x	-	12	PKU
Utrecht													
12	9109	m	7	> 600	x	> 600	10	1107	52	x	-	11	PKU

x = gegeven ontbreekt/niet verricht

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

Tabel 9 toont enige screenings-, en diagnostische gegevens van de tien verwezen kinderen, geboren in 1991, waarbij de behandeling met het fenylalanine-beperkte dieet niet geïndiceerd was. Van één patiënt, geboren na een zwangerschapsduur van 29 weken, is de diagnose nog niet bekend. Volgens de entadministratie zou het kind gemeld zijn bij het Academisch Ziekenhuis van de VU. Hier werd het kind wel enige tijd behandeld op de intensive care, maar een afwijkende PKU-uitslag werd nooit ontvangen. De thans behandelend kinderarts is op de hoogte gesteld van de dubieuze PKU-uitslagen en is verzocht nader onderzoek te verrichten. Ten tijde van de verslaglegging was dit nog niet verricht. Gezien de zwangerschapsduur en de uitslagen van de fenylalaninebepalingen bij de screening betreft het vermoedelijk een kind waarbij geen behandeling geïndiceerd is.

Tabel 9 Kinderen, geboren in 1991 en verwezen bij de screening op PKU, waarbij de behandeling met het fenylalanine-beperkte dieet niet geïndiceerd was

NIPG gesl reg. m/v nr.	eerste screening		tweede screening		diagnostisch onderzoek		diagnose
	lft dg	fenyl- alanine µmol/l	lft dg	fenyl- alanine µmol/l	lft dg	fenyl- alanine µmol/l	
Amsterdam AMC 1 9105 m	6	360	10	360	14	289	HPA
Amsterdam VU 2 9101 m	x	360	25	240	x	x	nog niet bekend
Groningen							
Leiden							
Maastricht 3 9107 v	x	360	x	x	15	200	HPA
4 9113 m	7	x	20	370	129	109	geen PKU/HPA
Nijmegen 5 9110 m	7	360	10	340	16	280	HPA
6 9117 m	8	580	x	x	11	380	HPA
7 9115 m	7	1400	x	x	13	926	HPA
Rotterdam 8 9102 m	8	520	x	x	x	x	HPA
9 9111 m	8	280	22	250	34	218	HPA
Utrecht 10 9120 v	7	240	13	240	16	227	HPA

x = gegeven ontbreekt

In tabel 10 worden de diagnoses gepresenteerd van de in 1991 bij de screening verwezen kinderen (n=22) naar entadministratie (inclusief de twee patiënten opgespoord op grond van een positieve familie-anamnese).

Tabel 10 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1990

Regio entadministratie	PKU/ HPA met dieet	HPA zonder dieet	Geen PKU/ HPA	Onbekend	Totaal
Groningen	1	0	0	0	1
Friesland	1	0	0	0	1
Drenthe	0	0	0	0	0
Flevoland	0	0	0	0	0
Overijssel	2	1	0	0	3
Gelderland	0	0	0	0	0
Utrecht	1	0	0	0	1
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	1	1	0	0	2
Amsterdam	0	0	0	0	0
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	2	1	0	1	4
Rotterdam	0	0	0	0	0
Zeeland	0	0	0	0	0
Noord-Brabant	2	3	0	0	5
Limburg	2	2	1	0	5
Totaal	12	8	1	1	22

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, 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 geïndiceerd wordt geacht;
- patiënten met maligne HPA.

Tabel 11 geeft een overzicht van de diagnose naar verwijzindicatie. Het aantal terecht-positieven is 12 (zie ook tabel 8). Bij de terecht-positieven zijn ook de twee patiënten gerekend die opgespoord zijn in verband met een positieve familie-anamnese. Het aantal fout-positieven is 10 (zie ook tabel 9). Tot de fout-positieven is ook het kind gerekend waarvan de diagnose nog niet bekend is.

Tot op heden zijn nog geen fout-negatieven bekend, geboren in 1991. Pas na enige jaren kunnen hierover betrouwbaarder uitspraken gedaan worden.

Het aantal terecht-negatieven is 197.410, namelijk 197.432 (het aantal gescreenden, zie hoofdstuk 1) minus 22. De sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde zijn nu eenvoudig te berekenen, en wel:

- sensitiviteit is 100% ($12/(12 + 0)$)
- specificiteit is 100% ($197.410/(10 + 197.410)$)
- positief voorspellende waarde is 55% ($12/(12 + 10)$).

Tabel 11 Diagnose naar verwijsindicatie bij de screening op PKU in 1991

Verwijzing geïndiceerd	PKU/HPA met fenylalanine-beperkt dieet/maligne HPA		Totaal
	Ja	Neen	
Ja	12	10	22
Neen	0	197.410	197.410
Totaal	12	197.420	197.432

Conclusie: De screeningsprocedure op PKU heeft een zeer hoog discriminerend vermogen. Ondanks de relatief lage prevalentie is het aantal fout-positieven gering.

LITERATUUR

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

Landelijke Begeleidingscommissie Phenylketonurie. De vroege opsporing van fenyketonurie in Nederland in de periode van 1 september 1974 tot 31 december 1976. *Ned Tijdschr Geneesk* 1978;122:1558-62.

MEIJER WJ. Tien jaar landelijk screeningsonderzoek naar het vóorkomen van fenyketonurie in Nederland: derde verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie Phenylketonurie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985;129:74-76.

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

VAANDRAGER GJ. Rapportage van de screening op fenyketonurie bij kinderen geboren in 1986. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. Leiden: NIPG, 1987.

VAANDRAGER GJ, VERKERK PH. Rapportage van de screening op fenyketonurie bij kinderen geboren in 1987. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. Leiden: NIPG, 1988.

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

VERKERK PH, VAANDRAGER GJ, SENGERS RCA. Vijftien jaar landelijke screening op fenyketonurie in Nederland: vierde verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie Phenylketonurie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:2533-6.

VERKERK PH, VAANDRAGER GJ. Rapportage van de screening op fenyketonurie bij kinderen geboren in 1989. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. Leiden: NIPG, 1990.

VERKERK PH, VERLOOVE-VANHORICK SP. Rapportage van de screening op fenylketonurie bij kinderen geboren in 1990. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. Leiden: NIPG, 1991.

BIJLAGE 1

Landen waar gescreend wordt op PKU en CHT.

De gegevens zijn ontleend aan Infant Screening (nummer 3, volume 11, september 1988). Er moet rekening worden gehouden dat de situatie in sommige landen inmiddels gewijzigd kan zijn. Een nieuwe lijst is in voorbereiding (persoonlijke mededeling Dr. B.L. Therell, maart 1992).

	Phenylketonuria	Congenital Hypothyroidism	Other		Phenylketonuria	Congenital Hypothyroidism	Other
Grenada				Paraguay			
Guatemala				Peru			
Guinea				Philippines			
Guinea-Bissau				Poland	.	.	.
Guyana				Portugal	.	.	
Haiti				Qatar			
Honduras				Romania			
Hungary				Rwanda			
Iceland	.	.		St. Christ & Nevis			
India				Saint Lucia			
Indonesia				St. Vin' t. & Gren.			
Iran				San Marino			
Iraq				S. Tome & Prin.			
Ireland	.	.	.	Saudi Arabia			
Israel	.	.	.	Senegal			
Italy				Seychelles			
Ivory Coast				Sierra Leone			
Jamaica				Singapore			
Japan	.	.	.	Solomon Islands			
Jordan				Somalia			
Kenya				South Africa			
Kiribati				Spain			
North Korea				Sri Lanka			
South Korea				Sudan			
Kuwait				Suriname			
Laos				Swaziland			
Lebanon				Sweden	.	.	.
Lesotho				Switzerland	.	.	.
Liberia				Syria			
Libya				Tanzania			
Liechtenstein				Thailand			
Luxembourg				Togo			
Madagascar				Tonga			
Malawi				Trin. & Tobago			
Malaysia				Tunisia			
Maldives				Turkey			
Mali				Tuvalu			
Malta				Uganda			
Mauritania				U.S.S.R.	.	.	
Mauritius				Un. Arab Emir.			
Mexico	.	.	.	U.K. G. Brit. & N. Ire.	.	.	
Monaco				United States	.	.	
Mongolia				Upper Volta			
Morocco				Uruguay			
Mozambique				Vanatu			
Nauru				Vatican	.	.	
Nepal				Venezuela			
Netherlands	.	.		Vietnam			
Neth Antilles				Western Samoa			
New Zealand	.	.	.	North Yeman			
Nicaragua				South Yeman			
Niger				Yugoslavia	.	.	
Nigeria				Zaire			
Norway	.	.		Zambia			
Oran				Zimbabwe			
Pakistan							
Panama							
Papua N. Guinea							

International Screening Status Report

The Screening Status Report lists the status of newborn screening in the nations of the world. All infants in a country must be screened in order for a dot to be added. Please send any updates to the editor.

	Phenylketonuria	Congenital Hypothyroidism	Other		Phenylketonuria	Congenital Hypothyroidism	Other
Afghanistan				Repub. of Chad			
Albania				Chile			
Algeria				China (P. Rep.)			
Andorra				China (Taiwan)			
Angola				Colombia			
Antq. & Barb.				Comoros			
Argentina				Congo			
Australia	.	.	.	Costa Rica	.	.	.
Austr. Ext. Terr.	.	.	.	Cuba			
Austria	.	.	.	Cyprus			
The Bahamas				Czechoslovakia	.	.	
Bahrain				Denmark/Greenland	.	.	
Bangladesh				Djibouti			
Barbados				Dominica			
Belgium	.	.	.	Dom. Republic			
Belize				Ecuador			
Benin				Egypt			
Bhutan				El Salvador			
Bolivia				Equat. Guinea			
Botswana				Ethiopia			
Brazil	.	.		Fiji			
Brunei				Finland	.	.	
Bulgaria				France	.	.	
Burma				Gabon			
Burundi				The Gambia			
Cambodia (Kampuchea)				East Germany	.	.	.
Cameroon				West Germany	.	.	.
Canada	.	.		Ghana			
Cape Verde				Gibraltar			
Cent. Afr. Rep.				Greece	.	.	.

Reprografie:
Projectnummer:

NIPG-TNO
3521