

TNO-rapport  
95.070

## RAPPORTAGE VAN DE SCREENING OP FENYLKETONURIE BIJ KINDEREN GEBOREN IN 1994

TNO Preventie en Gezondheid  
Divisie Collectieve Preventie

Verslag van de Landelijke  
Begeleidingscommissie PKU

Wassenaarseweg 56  
Postbus 2215  
2301 CE Leiden

Telefoon 071 518 18 18  
Fax 071 518 19 20

auteur(s):

P.H. Verkerk

datum:  
oktober 1995

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.

© 1995 TNO



ISBN nr. 90-6743-399-3

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van f 21,--1. BTW) op postbankrekeningnr. 99.889 ten name van het NIPG-TNO te Leiden onder vermelding van bestelnummer 95.070.

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	7
2.3 Onvoldoende vullingen	10
3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN	14
3.1 Geregistreerde meldingen	14
3.2 Tijdsduren	14
3.3 Diagnosen	16
4. DE METHODE VAN SCREENING	21
LITERATUUR	23



## SAMENVATTING

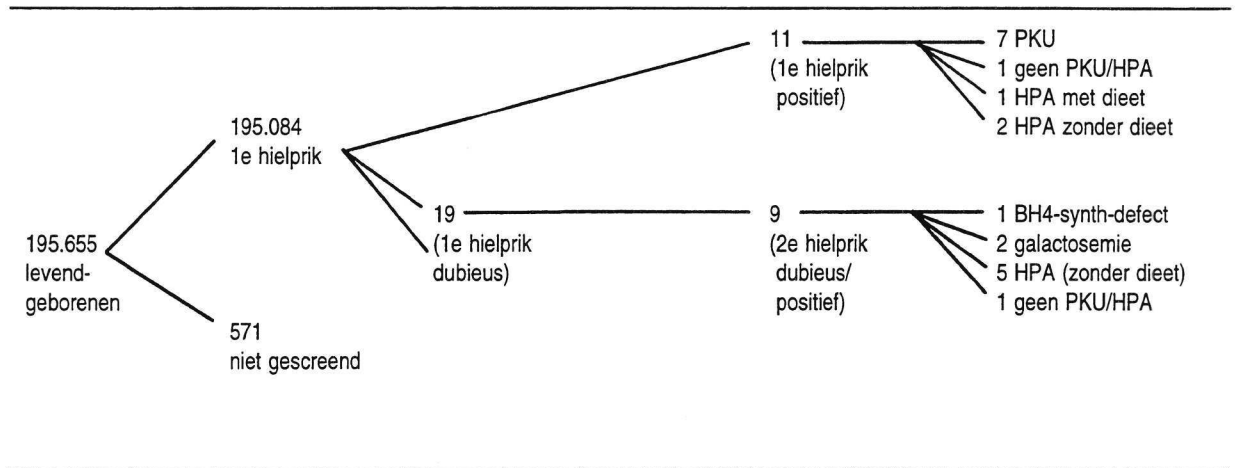
In 1994 heeft 99,71% van de levendgeborenen de hielprik gekregen. Dit percentage komt overeen met het voorgaande jaar. Wanneer de zuigelingen die voor de screeningsleeftijd overleden buiten beschouwing worden gelaten, was de deelname in 1994 99,77%. Tussen de entadministraties varieerde het percentage deelname van 98,97% (Rotterdam) tot 100% (Drenthe).

Het percentage onvoldoende met bloed gevuld filtreerpapierstrookjes bedroeg 0,22%, hetgeen ongeveer overeen komt met het voorgaande jaar toen het laagste percentage sinds de start van de screening werd vastgesteld.

Het aantal naar een kinderarts verwezen kinderen is 20. Eind 1993 is de aanbevolen leeftijd voor het uitvoeren van de hielprik met één dag vervroegd. Thans wordt aanbevolen de hielprik uit te voeren op de leeftijd van 5 tot en met 7 dagen, waarbij de geboortedag als dag 0 geldt. Dankzij de inspanningen van de medewerkers van de entadministraties en de jeugdgezondheidszorg heeft deze wijziging ook in de praktijk geleid tot een vervroeging van de leeftijd bij de hielprik met één dag. Was de gemiddelde leeftijd bij de hielprik in 1993 nog 8,1 dagen in 1994 is deze leeftijd 6,9 dagen.

Als gevolg van een verwisseling in het PKU-laboratorium te Rotterdam werd verder nog een kind met een normale screeningsuitslag verwezen in plaats van het kind met de afwijkende uitslag. Dankzij de alerte reactie van de kinderarts werd snel achterhaald welk kind echt een afwijkende uitslag had. Dit kind bleek PKU te hebben. De behandeling werd gestart op de 16e dag. Zover bekend werd het eerste diagnostisch onderzoek bij alle verwezen kinderen uitgevoerd voor de 21e levensdag. Het aantal patiënten met PKU is dit jaar 7. Daarnaast is er één patiënt met een BH4-synthese-defect opgespoord. De laatste jaren komt het nog maar zelden voor dat een patiënt met PKU behandeld wordt na de leeftijd van 21 dagen.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 1994 weer:



## INLEIDING

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op fenyketonurie (PKU) bij alle in 1994 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.

Dank wordt gebracht aan allen die meewerkten aan deze neonatale screening, speciaal aan de uitvoerders van de hiehprik, de provinciale 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, zijn de screening op PKU en de rapportage ervan mogelijk.

## 1. DEELNAME AAN DE SCREENING

De gegevens van dit hoofdstuk zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de provinciale en grootstedelijke entadministraties. Bij 195.084 (99,71%) van de 195.655 levendgeborenen in 1994 in Nederland werd een 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).

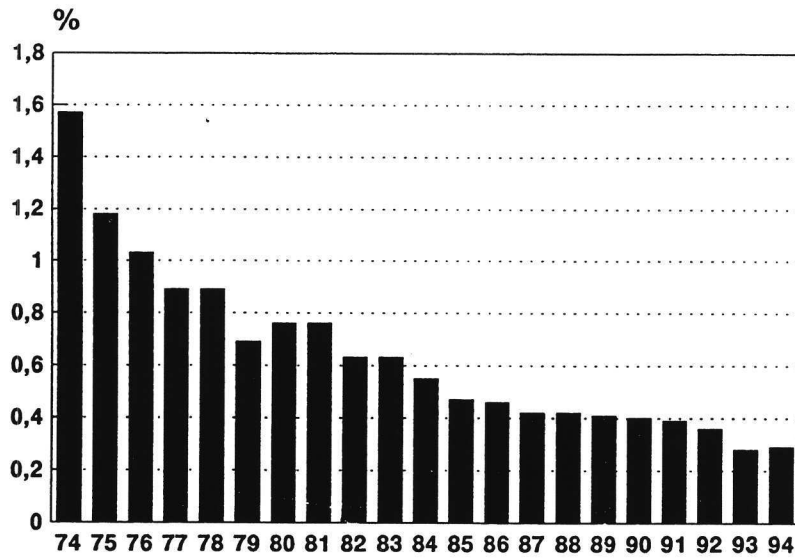
Tabel 1 De redenen van niet-deelname aan de PKU-screening in 1988 tot en met 1994

Redenen	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	
	%	%	%	%	%	%	n	%
Weigering en bezwaar	0,14	0,12	0,11	0,10	0,08	0,10	138	0,07
Overleden	0,18	0,16	0,19	0,16	0,15	0,08	125	0,06
Vertrokken	0,03	0,04	0,04	0,05	0,05	0,03	124	0,06
Onbekend	0,07	0,09	0,07	0,08	0,07	0,08	184	0,09
Totaal	0,42	0,41	0,40	0,39	0,36	0,28	571	0,29
Totaal aantal pasgeborenen	185.553	187.972	196.908	198.206	196.423	194.815	195.655	

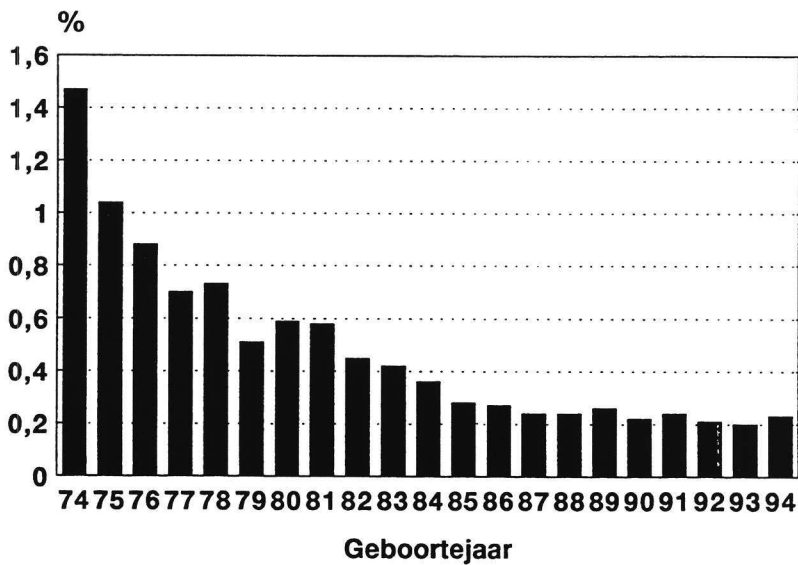
Figuur 1 geeft het percentage niet-deelname in 1994 vergeleken met dat van de voorgaande jaren. De percentages in deze figuur zijn berekend ten opzichte van het aantal levendgeborenen. Sommige entadministraties registreren sinds kort niet meer het aantal kinderen dat overleden is in de periode na geboorte en voor afname van de hielprik. Voor een goede vergelijking tussen de verschillende jaren is het daarom juister deze groep overledenen niet mee te nemen bij de berekening van deze percentages (zie figuur 2). De verschillen tussen beide figuren zijn echter gering.



**Figuur 1** Niet-deelname aan de screening op PKU in 1974 tot en met 1994 (de gegevens van 1974 hebben betrekking op de periode 1 september tot en met 31 december). Percentages berekend ten opzichte van het aantal levendgeborenen



**Figuur 2** Niet-deelname aan de screening in 1974 tot en met 1994. Percentages berekend ten opzichte van het aantal nog in leven zijnde kinderen bij de hielprik



Tabel 2 toont de deelname per provinciale en grootstedelijke entadministratie. Het percentage niet-gescreenden varieerde van 0% (Drenthe) tot 1,03% (Rotterdam).

Tabel 2. De deelname en de redenen van niet-deelname aan PKU-screening, per entadministratie; geboortjaar 1994

Ent-administratie	geborenen n	gescreend n	niet-gescreend n (%)		Redenen van niet deelname			
					weigering/ bezwaar n	overleden n	vertrokken n	onbekend n
Groningen	6428	6423	5	(0,08)	4	0	1	0
Friesland	7478	7459	19	(0,25)	5	1	1	0
Drenthe	5272	5272	0	(0,00)	0	0	0	0
Overijssel	13828	13782	46	(0,33)	2	1	2	1
Flevoland	4267	4252	15	(0,35)	1	3	0	1
Gelderland	23883	23816	67	(0,28)	1	1	1	3
Utrecht	14067	14034	33	(0,23)	8	2	1	3
Noord-Hol. (excl. A'dam)	22344	22287	57	(0,26)	1	3	5	5
Amsterdam	9593	9547	46	(0,48)	4	1	25	1
Zuid-Hol. (excl. R'dam)	34554	34447	10	(0,31)	1	2	38	3
Rotterdam	7364	7288	76	(1,03)	0	7	22	4
Zeeland	4565	4541	24	(0,53)	1	0	3	1
Noord-Brabant	29273	29225	48	(0,16)	2	0	0	2
Limburg	12739	12711	28	(0,22)	1	1	25	1
Nederland	195655	195084	571	(0,29)	138	125	124	184

Entadministraties die in 1994 relatief gezien wat meer niet-gescreenden hadden, hadden dit ook in voorgaande jaren (tabel 3).

Tabel 3 Niet-deelname aan de screening naar entadministratie in 1989 tot en met 1994

Ent-administratie	1989 %	1990 %	1991 %	1992 %	1993 %	1994 %
Groningen	0,10	0,05	0,25	0,03	0,10	0,08
Friesland	0,26	0,25	0,26	0,21	0,22	0,25
Drenthe	0,14	0,20	0,11	0,34	0,11	0,00
Overijssel	0,41	0,50	0,45	0,30	0,29	0,33
Flevoland	0,43	0,49	0,23	0,43	0,24	0,35
Gelderland	0,46	0,46	0,46	0,34	0,29	0,28
Utrecht	0,49	0,37	0,44	0,40	0,32	0,23
Noord-Hol. (excl. A'dam)	0,23	0,28	0,29	0,37	0,24	0,26
Amsterdam	0,59	0,73	0,62	0,60	0,48	0,48
Zuid-Hol. (excl. R'dam)	0,54	0,46	0,44	0,40	0,36	0,31
Rotterdam	0,52	0,65	0,72	0,40	0,55	1,03
Zeeland	0,52	0,42	0,42	0,44	0,69	0,53
Noord-Brabant	0,41	0,36	0,39	0,44	0,19	0,16
Limburg	0,34	0,30	0,11	0,05	0,02	0,22
Nederland	0,41	0,40	0,39	0,36	0,28	0,29

Conclusie: het percentage niet-gescreenden in 1994 komt overeen met het voorgaande jaar. De absolute verschillen in de percentages niet-deelname tussen de verschillende entadministraties zijn gering.

## 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. Vanaf eind 1993 is de aanbevolen leeftijd voor het verrichten van de prik met 1 dag vervoegd. De aanbevolen leeftijd is vanaf die tijd de leeftijd van 5 tot en met 7 dagen (de geboortedag geldt daarbij als dag 0). De setjes worden naar één van de vijf Nederlandse PKU-laboratoria gestuurd. Nederland is hiervoor opgedeeld in vijf regio's, te weten Noord-Oost (Groningen, Friesland, Drenthe en Overijssel), Midden (Gelderland en Utrecht), Noord-West (Noord-Holland, Flevoland en Amsterdam), Zuid-West (Zuid-Holland, Zeeland en Rotterdam) en Zuid-Oost (Noord-Brabant en Limburg). Naast een PKU-laboratorium heeft elk van deze regio's, met uitzondering van de regio Midden, ook een apart CHT-laboratorium. Met ingang van 1 januari 1995 is het PKU-, en het CHT-laboratoriumwerk in een regio gecombineerd in één screeningslaboratorium.

Van alle binnengekomen bloedmonsters wordt in het PKU-laboratorium de fenylalanineconcentratie bepaald met behulp van een microbiologische en semikwantitatieve test volgens Guthrie (1963). Vanaf 1 januari 1995 wordt gebruik gemaakt van een analysemethode die gebaseerd is op de enzymatische omzetting van het fenylalanine door het enzym fenylalaninehydrogenase en het co-enzym NAD. Hierbij wordt NADH gevormd, dat vervolgens met behulp van een kleurreactie (colorimetrisch) bepaald wordt. Is het gehalte aan fenylalanine groter dan of gelijk aan 0,48 mmol/l (= 480 µmol/l), dan is de uitslag "afwijkend" 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 "afwijkend", dan is dit eveneens een verwijsindicatie.

## 2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

De gegevens zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties. Tabel 4 geeft het aantal en het promillage herhalingsonderzoeken en verwijzingen weer. In het kader van het TBG-project werden door de PKU-laboratoria 3 van de 4 bloedvlekjes doorgestuurd naar het CHT-laboratorium in plaats van 2 van de 4. In het geval er nog een vlekje nodig zou zijn voor de bepaling kon het PKU-laboratorium het derde vlekje opvragen bij het CHT-laboratorium. Ondanks deze maatregel is het voorstelbaar dat hierdoor het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes zou stijgen. Dit blijkt niet het geval te zijn. Het percentage onvoldoende vullingen in 1994 (0,22%) komt overeen met de voorgaande twee jaren. In de eerste jaren van het screeningsprogramma was het percentage dubieuze uitslagen bij de eerste hielprik het hoogst (figuur 3). 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 1994 hadden 19 kinderen (0,01%) een dubieuze uitslag bij de eerste hielprik.

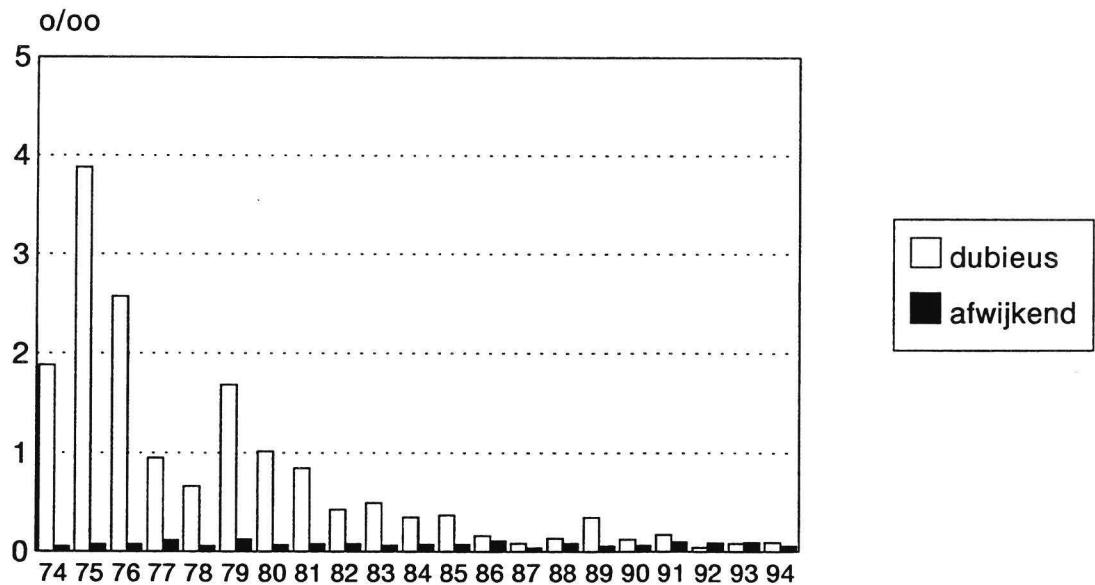
Blijkens de opgave werd bij drie kinderen geen tweede hielprik/herhaalde eerste hielprik verricht, hoewel dit wel geïndiceerd was. Redenen zijn bijvoorbeeld overlijden van het kind of weigering van de ouders. Bij 134 (0,07%) kinderen moest de hielprik herhaald worden omdat de bepaling mislukt was of omdat de hielprik te vroeg was afgenomen. Dit is hoger dan in de voorgaande jaren.

Na de eerste hielprik werden 12 kinderen verwezen en na de tweede hielprik 8 kinderen. Van de 63 kinderen die meer dan twee hielprikken kregen werden geen kinderen ingestuurd. Het totale aantal verwezen kinderen is dus 20.

Tabel 4 Uitslagen en verwijzingen na eerste en tweede hielprik in 1989 tot en met 1994

Uitslag	1989	1990	1991	1992	1993	1994	
	o/oo	o/oo	o/oo	o/oo	o/oo	n	o/oo
Na 1e hielprik:							
Negatief	993,45	994,21	995,86	997,22	997,59	194483	996,92
Dubieus	0,35	0,13	0,17	0,05	0,09	19	0,10
Afwijkend	0,06	0,07	0,10	0,09	0,10	12	0,06
Onvoldoende vulling	5,89	5,11	3,27	2,07	1,94	436	2,23
Bepaling mislukt/ te vroeg geprikt	0,25	0,48	0,60	0,57	0,29	134	0,69
Na herhaalde 1e en 2e hielprik:							
Negatief	6,20	5,59	3,94	2,65	2,21	570	2,92
Dubieus^ + afwijkend	0,06	0,02	0,02	0,02	0,05	8	0,04
Totaal verwezen	0,12	0,08	0,13	0,10	0,15	20	0,10
Totaal gescreend	187.199	196.118	197.432	195.720	194.269	195.084	

Figuur 3 Dubieuze en afwijkende uitslagen bij de screening op PKU vanaf 1974 tot en met 1994



Tabel 5a toont de uitslagen en de verwijzingen na de eerste, herhaalde eerste en tweede hielprik naar entadministratie en tabel 5b toont deze gegevens naar verzorgingsgebied van het laboratorium. Het percentages onvoldoende vullingen varieerde van 0% (Friesland en Drenthe) tot 0,51% (Zuid-Holland) (tabel 5a). Het percentage onvoldoende vullingen is met name hoog in regio Midden en in regio Zuid-West (tabel 5b). Met name in regio Noord-Oost komt het voor dat de hielprik herhaald wordt in verband met een mislukte bepaling of omdat er te vroeg geprikt is (tabel 5b).

Tabel 5a Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede hielprik in 1994, per entadministratie. Gegevens van de kwartaallijsten van de entadministraties

Ent-administraties	ge-screend	1e hielprik						herhaalde 1e en 2e hielprik			ver-wezen	
		neg.	dub.	afw.	onvoldoende vulling		mislukt/ te vroeg geprikt	neg.	dub. + afw.	n	% *	
					n	(%)*						
Groningen	6423	6419	1	0	0	3	(0,05)	0	4	0	0	(0,00)
Friesland	7459	7456	2	0	0	0	(0,00)	1	3	0	0	(0,00)
Drenthe	5272	5245	1	0	0	0	(0,00)	26	24	0	0	(0,00)
Overijssel	13782	13715	0	1	1	8	(0,06)	58	66	0	1	(0,01)
Flevoland	4252	4232	0	0	0	3	(0,07)	17	20	0	0	(0,00)
Gelderland	23816	23700	3	1	1	112	(0,47)	0	109	1	2	(0,01)
Utrecht	14034	13968	2	1	1	63	(0,45)	0	63	1	2	(0,01)
Nrd. Hol. (excl. A'dam)	22287	22249	1	2	2	7	(0,03)	28	36	0	0	(0,01)
Amsterdam	9547	9545	0	1	1	1	(0,01)	0	1	0	1	(0,01)
Zuid-Hol. (excl. R'dam)	34447	34269	1	2	2	175	(0,51)	0	176	0	0	(0,01)
Rotterdam	7288	7260	1	1	1	23	(0,32)	3	26	1	2	(0,03)
Zeeland	4541	4523	0	0	0	17	(0,37)	1	16	0	0	(0,00)
N.Brabant	29225	29199	2	2	2	22	(0,08)	0	22	2	4	(0,01)
Limburg	12711	12703	5	1	1	2	(0,02)	0	4	3	4	(0,03)
Nederland	195084	194483	19	12	12	436	(0,22)	134	570	8	20	(0,01)

\* ten opzichte van het aantal gescreenden

Tabel 5b Screeningsuitslagen na eerste hieiprik in 1994, naar verzorgingsgebied van de laboratoria

Verzorgings- gebied laboratorium	ge- screend	Eerste hieiprik									
		negatief		dubieus		afwijkend		onvoldoende vulling		mislukt/ te vroeg geprikt	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Noord-Oost	32936	32835	(99,69)	4	(0,01)	1	(0,00)	11	(0,03)	85	(0,26)
Midden	37850	37668	(99,52)	5	(0,01)	2	(0,01)	175	(0,46)	0	(0,00)
Noord-West	36086	36026	(99,83)	1	(0,00)	3	(0,01)	11	(0,03)	45	(0,12)
Zuid-West	46276	46052	(99,52)	2	(0,00)	3	(0,01)	215	(0,46)	4	(0,01)
Zuid-Oost	41936	41902	(99,92)	7	(0,02)	3	(0,01)	24	(0,06)	0	(0,00)
Totaal	195084	194483	99,69	19	0,01	12	0,01	436	0,22	134	0,07

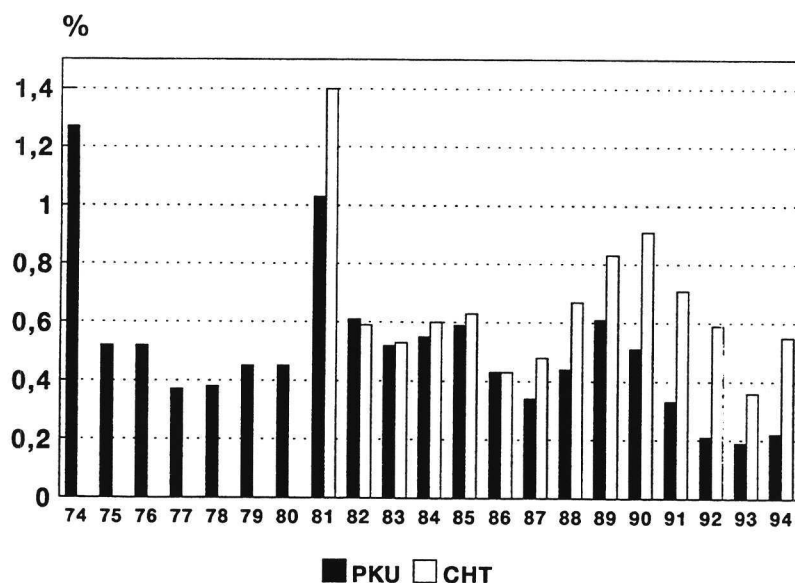
### 2.3 Onvoldoende vullingen

#### Verloop

Figuur 4 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 screenings was het percentage onvoldoende vullingen hoog. Met uitzondering van 1981 was in de periode 1981 tot en met 1986 het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU-screening vrijwel gelijk aan dat bij de CHT-screening. Vanaf 1987 lopen de percentages uiteen. Bij de PKU-screening zijn de percentages lager dan bij de CHT-screening. De oorzaak van deze discrepantie wordt verderop besproken. Bij de PKU-screening is het percentage onvoldoende vullingen in 1994 vrijwel gelijk aan het voorafgaande jaar, terwijl bij de CHT-screening er weer sprake is van een toename.



Figuur 4 Onvoldoende vullingen bij de screening op PKU en CHT vanaf de invoering van beide screeningsprogramma's tot en met 1994



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

Bij de hiepruk 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 geval niet alle rondjes goed gevuld zijn, de beste twee dienen te worden doorgestuurd naar het CHT-laboratorium.

Het totale aantal onvoldoende vullingen bij de PKU- en 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 en stuurt de beste vlekjes door. Berekenen we nu het verschil in het percentage onvoldoende vullingen in regio A (CHT minus PKU screening) dan zal dit verschil groter zijn dan nul. Bij de PKU-screening is voor de bepaling namelijk minder bloed nodig dan bij de CHT-screening. In regio B zal dit verschil kleiner zijn

of mogelijk zelfs negatief. Nederland is voor wat betreft de laboratoriumbepalingen verdeeld in vijf regio's. In 1994 had iedere regio, met uitzondering van de regio Midden, een eigen PKU en CHT laboratorium. Alleen in de regio Midden is het PKU en CHT laboratorium vanaf het begin van de screening in één lokatie gevestigd. In regio Zuid is vanaf februari 1993 het PKU en het CHT-laboratorium in hetzelfde gebouw gevestigd.

Tabel 6 geeft de percentages onvoldoende vullingen (OV) 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 en Zuid-West zijn de verschillen in het percentage OV tussen het PKU-, en CHT-laboratorium het kleinst. In de regio's Noord-Oost en Noord-West waren er in voorgaande jaren aanzienlijke verschillen tussen de percentages onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT-screening. Deze bleken veroorzaakt te zijn doordat de PKU-laboratoria van deze regio's niet de beste vlekjes doorstuurden naar het CHT-laboratorium. In 1993 zijn de verschillen duidelijk afgenomen. Dit komt omdat in het kader van het TBG-project de PKU-laboratoria drie in plaats van twee vlekjes moeten doorsturen naar de CHT-laboratoria. Hierdoor hebben de CHT-laboratoria meer materiaal ter beschikking gekregen om de bepalingen te verrichten. In 1994 is er in de regio Zuid-Oost een opvallend verschil in het percentage OV tussen de PKU en de CHT-screening, terwijl in de voorgaande jaren dit verschil aanzienlijk minder groot was. Een mogelijke verklaring is dat het CHT-laboratorium strengere normen is gaan hanteren.

Tabel 6 Gescreenden, onvoldoende vullingen en verschil in onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening naar verzorgingsgebied van de laboratoria in 1992 tot en met 1994

Verzorgingsgebied	gescreend	PKU		CHT		CHT-PKU
	n	n	(%)	n	(%)	(%)
1992						
Noord-Oost	32.707	16	(0,05)	318	(0,97)	(0,92)
Midden	37.690	137	(0,36)	143	(0,38)	(0,02)
Noord-West	35.303	33	(0,09)	317	(0,90)	(0,81)
Zuid-West	47.445	191	(0,40)	192	(0,40)	(0,00)
Zuid-Oost	42.576	29	(0,07)	185	(0,43)	(0,36)
1993						
Noord-Oost	32.917	1	(0,00)	83	(0,25)	(0,25)
Midden	37.711	133	(0,35)	135	(0,36)	(0,01)
Noord-West	35.537	23	(0,06)	188	(0,53)	(0,47)
Zuid-West	46.820	196	(0,42)	197	(0,42)	(0,00)
Zuid-Oost	41.284	23	(0,06)	88	(0,21)	(0,15)
1994						
Noord-Oost	32.936	11	(0,03)	139	(0,42)	(0,39)
Midden	37.850	175	(0,46)	180	(0,48)	(0,02)
Noord-West	36.086	11	(0,03)	223	(0,62)	(0,59)
Zuid-West	46.276	215	(0,46)	213	(0,46)	(0,00)
Zuid-Oost	41.936	24	(0,06)	322	(0,77)	(0,71)

#### Conclusie:

- 1) In 1994 blijft het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU-screening op het peil van het voorgaande jaar, terwijl bij de CHT-screening sprake is van een toename.
- 2) Als gevolg van het TBG-project zijn de opvallende verschillen in het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening in de regio's Noord-Oost en Noord-West sterk verminderd.

### 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).

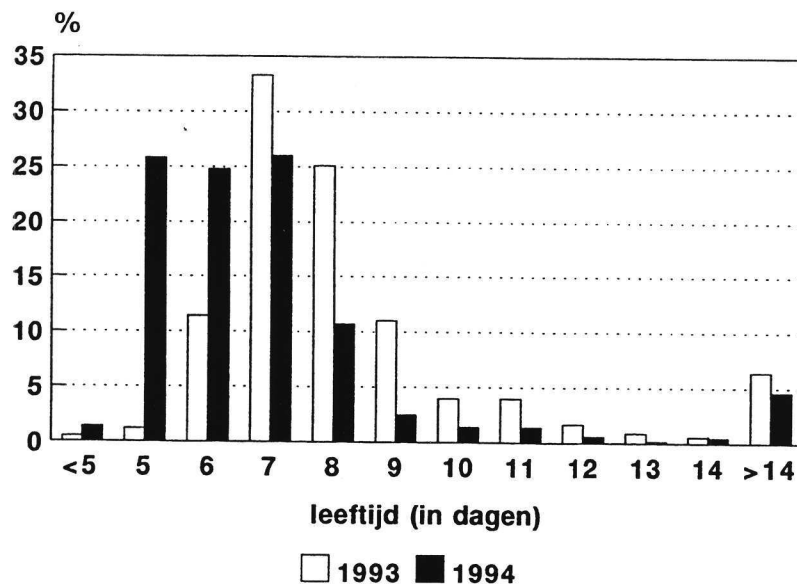
#### 3.1 Geregistreerde meldingen

Over het geboortjaar 1994 werden bij het TNO-PG 21 kinderen gemeld waarbij nader diagnostisch onderzoek werd verricht in verband met een afwijkende screeningsuitslag of met een positieve familieanamnese. Dit is één meer dan volgens de kwartaallijsten is verwezen (zie 2.2). Dit verschil wordt veroorzaakt doordat er in Zuid-Holland sprake is geweest van een verwisseling in het PKU-laboratorium (zie 3.3).

#### 3.2 Tijdsduren

Eind 1993 is de aanbevolen leeftijd voor het afnemen van de hielprik met 1 dag vervroegd. Sindsdien wordt aanbevolen de hielprik te verrichten op de leeftijd van 5 tot en met 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Van alle 21 kinderen, waarbij nader diagnostisch onderzoek werd verricht, was de datum van de hielprik bekend. Van deze kinderen werd 67% gescreend op de leeftijd van 5-7 dagen. In 1993, 1992, 1991 en 1990 waren deze percentages respectievelijk 43, 65, 56 en 64. Geen van de kinderen werd na de 14e levensdag gescreend. Gezien de kleine aantallen dienen deze percentages voorzichtig geïnterpreteerd te worden. De screening op CHT wordt tegelijk met de screening op PKU uitgevoerd. Bij de screening op CHT is het aantal verwezen kinderen aanzienlijk hoger (in 1994 n=784) 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 1994 6,9 dagen en in 1993 8,1 dagen.

Figuur 5 Leeftijd bij de hiepruk in 1993 en in 1994

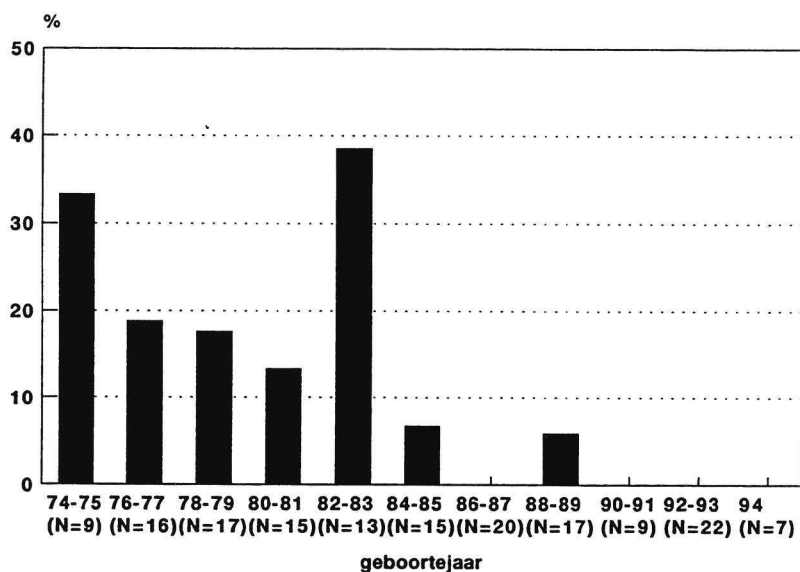


De verstreken tijd tussen het moment waarop de entadministratie de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden en diagnostisch onderzoek was voor alle kinderen korter dan 5 dagen.

Zover bekend vond bij alle kinderen het diagnostisch onderzoek voor de 21e dag plaats. De tijd tussen het diagnostisch onderzoek en de behandeling was één tot twee dagen.

De behandeling vindt de laatste jaren eerder plaats in vergelijking met de beginperiode van de screening (figuur 6).

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



#### Conclusie:

- De vervroeging van de leeftijd bij de hielprik met één dag heeft ook in de praktijk geleid tot een afname met één dag. Dit is te danken aan de inspanningen van de medewerkers van de entadministraties en in de jeugdgezondheidszorg alsmede enkele publicaties in tijdschriften gericht op verloskundigen en verpleegkundigen.
- De laatste jaren komt het niet meer voor dat PKU-patiënten pas op de leeftijd van drie weken of ouder behandeld worden.

### 3.3 Diagnosen

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

- PKU (fenyلكetonurie), indien bij de onbehandelde patiënt de concentratie van fenylalanine in het serum  $\geq 0,50$  mmol/l ( $\geq 500$   $\mu$ mol/l); en voorts dat de tolerantie voor fenylalanine in het dieet  $\leq 50$  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 ( $\geq 240$   $\mu$ 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 7 toont enige screenings-, en diagnostische gegevens van de 8 patiënten die met een fenylalanine-beperkt dieet behandeld worden. Het betreft 7 patiënten met PKU en 1 patiënt met HPA. Daarnaast vermeldt tabel 7 ook enkele gegevens van een patiënt met een BH<sub>4</sub>-synthese-defect (nr. 8), een zeer zeldzame aandoening. Sinds de screening werd ingevoerd in Nederland is dit de derde opgespoorde patiënt met deze aandoening. De patiënt wordt niet behandeld met een fenylalanine-beperkt dieet, maar zal levenslang de co-factor BH<sub>4</sub> moeten gebruiken.

Als gevolg van een administratieve fout van het PKU-laboratorium te Rotterdam werd de screeningsuitslag van patiënt nr. 7 (TNO-nr. 9416) in eerste instantie afgegeven als negatief (normaal). Bij een ander kind werd een verhoogde fenylalanineconcentratie vastgesteld. Dit kind werd verwezen. De kinderarts vond bij dit kind in veneus bloed echter een volstrekt normale fenylalanineconcentratie. Hij nam daarom onmiddellijk contact op met het laboratorium om te informeren of er sprake zou kunnen zijn van een verwisseling. Dit bleek het geval te zijn.

Tabel 7 Kinderen met PKU of HPA behandeld met een fenylalanine-beperkt dieet, geboren in 1994

	TNO reg. nr.	1e screening			2e screening		1e diagnostisch onderzoek					beh	diag- nose
		gesl m/v	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	9402	v	9	> 960			0 <sup>^</sup>	680	43	+	-	9	PKU
Amsterdam VU													
2	9407	m	6	960			12	881	75	x	-	14	HPA
Groningen													
3	9418	v	5	> 960			8	2200	x	+	-	9	PKU
Leiden													
Maastricht													
Nijmegen													
4	9406	m	7	3200			10	2200	x	+	-	11	PKU
5	9420	v	6	1930			11	2872	89	+	-	12	PKU
Rotterdam													
6	9405	m	8	960			12	2107	59	x	-	12	PKU
7	9416	v	6	>960			14	1930	48	x	-	16	PKU
Utrecht													
8	9408	v	7	320	9	420	10	283	86	x	+	x	BH4 synth . def.
9	9409	v	8	1800			9	2119	x	x	-	10	PKU

<sup>^</sup> = nader onderzoek ingesteld op grond van broer met PKU

x = gegeven ontbreekt of niet verricht



Tabel 8 toont enige screenings-, en diagnostische gegevens van de 11 verwezen kinderen, waarbij de behandeling met een fenylalanine-beperkte dieet niet geïndiceerd was.

Tabel 8 Kinderen, geboren in 1994 en verwezen bij de screening op PKU, waarbij de behandeling met het fenylalanine-beperkte dieet niet geïndiceerd was

	TNO reg. nr.	gesl. m/v	1e screening		2e screening		1e diagnostisch onderzoek		diagnose
			lft dg	fenyl- alanine µmol/l	lft dg	fenyl- alanine µmol/l	lft dg	fenyl- alanine µmol/l	
Amsterdam AMC 1	9421	v	7	450	9	> 480	x	x	geen PKU/HPA
Amsterdam VU									
Groningen									
Leiden 2	9411	m	8	520	x	x	11	365	HPA
Maastricht 3	9404	v	8	340	12	300	x	72	galactosaemie
4#	9413	v	6	1200	x	x	x	800	geen PKU/HPA
Nijmegen 5	9410	m	5	350	8	380	9	x	HPA
6	9415	v	6	300	12	450	16	x	HPA
7	9419	v	6	400	14	320	20	419	HPA
Rotterdam 8	9401	v	9	320	20	330	23	337	HPA
9	9412	v	5	600	x	x	x	200	HPA
Utrecht 10	9414	v	5	420	10	360	16	160	HPA
Niet-Academisch 11	9403	v	8	340	12	290	x	x	galactosaemie

x = gegeven ontbreekt of niet verricht

# = overleden (fenylalanine bij diagnostisch onderzoek bepaald uit post mortem plasma)

Tabel 9 toont de diagnoses van de in 1994 bij de screening verwezen kinderen naar entadministratie.

Tabel 9 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1994

Regio entadministratie	PKU/HPA met dieet/BH4-synth-def.	HPA zonder dieet	Geen PKU/HPA	Totaal
Groningen	0	0	0	0
Friesland	0	0	0	0
Drenthe	0	0	0	0
Overijssel	1	0	0	1
Flevoland	0	0	0	0
Gelderland	1	1	0	2
Utrecht	1	0	1	2
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	1	0	1	2
Amsterdam	1	0	0	1
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	1	1	0	2
Rotterdam	1	1	0	2
Zeeland	0	0	0	0
Noord-Brabant	1	3	0	4
Limburg	1	1	2	4
Totaal	9	7	4	20

#### 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 dieet geïndiceerd is;
- patiënten met een tekort van de co-factor tetrahydrobiopterine (BH4).

Tabel 10 geeft een overzicht van de diagnose naar verwijsindicatie. Het aantal terecht-positieven is 9 (zie ook tabel 7). Het aantal fout-positieven is 11, namelijk 12 minus 1 kind dat als gevolg van een verwisseling is verwezen (zie ook hoofdstuk 3 en tabel 8).

Tot op heden zijn nog geen fout-negatieven bekend, geboren in 1994. Pas na enige jaren kunnen hierover betrouwbaarder uitspraken gedaan worden.

Het aantal terecht-negatieven is 195.064 namelijk 195.084 (het aantal gescreenden, zie hoofdstuk 1) minus 20 (het aantal terecht-positieven + fout-positieven + fout-negatieven). De sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde zijn nu als volgt te berekenen:

- sensitiviteit is 100% ( $9/(9 + 0)$ )
- specificiteit is 100% ( $195.064/(11 + 195.064)$ )
- positief voorspellende waarde is 45% ( $9/(9 + 11)$ ).

Tabel 10 Diagnose naar verwijsindicatie bij de screening op PKU in 1993

Verwijzing geïndiceerd	PKU/HPA met fenylalanine-beperkt dieet/stoornis in de BH4-co-factor		Totaal
	Ja	Neen	
Ja	9	11	20
Neen	0	195.064	195.064
Totaal	9	195.075	195.084

Conclusie: De screeningsprocedure op PKU heeft een zeer hoog discriminerend vermogen. Ondanks de relatief lage prevalentie is het aantal fout-positieven gering. Als gevolg van een verwisseling in het PKU-laboratorium te Rotterdam werd in eerste instantie een kind met een normale screeningsuitslag verwezen in plaats van het kind met de positieve uitslag. Dankzij de alerte reactie van de kinderarts werd snel achterhaald welk kind echt een positieve uitslag had. Dit kind bleek PKU te hebben.

**LITERATUUR**

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

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

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

LANDELIJKE BEGELEIDINGSKOMMISSIE PKU. De vroege opsporing van fenylyketonurie in Nederland in de periode van 1 september 1974 tot 31 december 1976. *Ned Tijdschr Geneesk* 1978;122:1558-62.

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

MEIJER WJ. Tien jaar landelijk screeningsonderzoek naar het vóorkomen van fenylyketonurie in Nederland: derde verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985;129:74-6.

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.

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

VAANDRAGER GJ, VERKERK PH. Rapportage van de screening op fenylyketonurie bij kinderen geboren in 1987. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. Leiden: NIPG-TNO, 1988. Publ.nr.88.060.

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

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

VERKERK PH, VERLOOVE-VANHORICK SP. Rapportage van de screening op fenylketonurie bij kinderen geboren in 1990. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. Leiden: NIPG-TNO, 1991. Publ.nr.91.069.

VERKERK PH, VERLOOVE-VANHORICK SP. Rapportage van de screening op fenylketonurie bij kinderen geboren in 1991. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. Leiden: NIPG-TNO, 1992. Publ.nr.92.069.

VERKERK PH, VERLOOVE-VANHORICK SP. Rapportage van de screening op fenylketonurie bij kinderen geboren in 1992. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. Leiden: NIPG-TNO, 1993. Publ.nr.93.083.

VERKERK PH, VERLOOVE-VANHORICK SP. Rapportage van de screening op fenylketonurie bij kinderen geboren in 1993. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. Leiden: TNO-PG, 1994. Publ.nr.94.064.

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.

Reprografie: TNO-PG  
Projectnummer: 5845