

TNO-rapport  
PG 99.009

TNO Preventie en Gezondheid  
Jeugd

Wassenaarseweg 56  
Postbus 2215  
2301 CE Leiden

Telefoon 071 5 18 18 18  
Fax 071 5 18 19 20

## RAPPORTAGE VAN DE SCREENING OP FENYLKETONURIE BIJ KINDEREN GEBOREN IN 1997

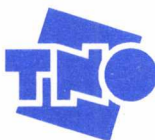
### Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU

auteur(s):  
P.H. Verkerk

datum:  
Maart 1999

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.



ISBN 90-6743-578-3

P.H. Verkerk

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van *f* 21,00 (incl. BTW) op postbankrekeningnr. 99.889 ten name van TNO-PG te Leiden onder vermelding van bestelnummer 99.009.

<b>INHOUD</b>	<b>pagina</b>
SAMENVATTING	i
BETEKENIS VAN AFKORTINGEN EN TERMEN	ii
INLEIDING	1
1. DEELNAME AAN DE SCREENING	2
2. BELOOP VAN DE SCREENING	5
2.1 De uitvoering van de screening	5
2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen	6
2.3 Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes	9
3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN	12
3.1 Geregistreeerde meldingen	12
3.2 Tijdsduren	12
3.3 Diagnosen	15
4. DE METHODE VAN SCREENING	20
LITERATUUR	23
BIJLAGEN	25



## SAMENVATTING

De deelname aan de PKU-screening blijft hoog. In 1997 werd bij 190.654 (99,60%) van de 191.412 levendgeborenen een hielprik afgenomen. Het percentage deelname is 99,86% indien de kinderen die voor de screeningsleeftijd overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten. Tussen de entadministraties varieerde het percentage deelname van 99,34% (Zeeland) tot 100% (Drente).

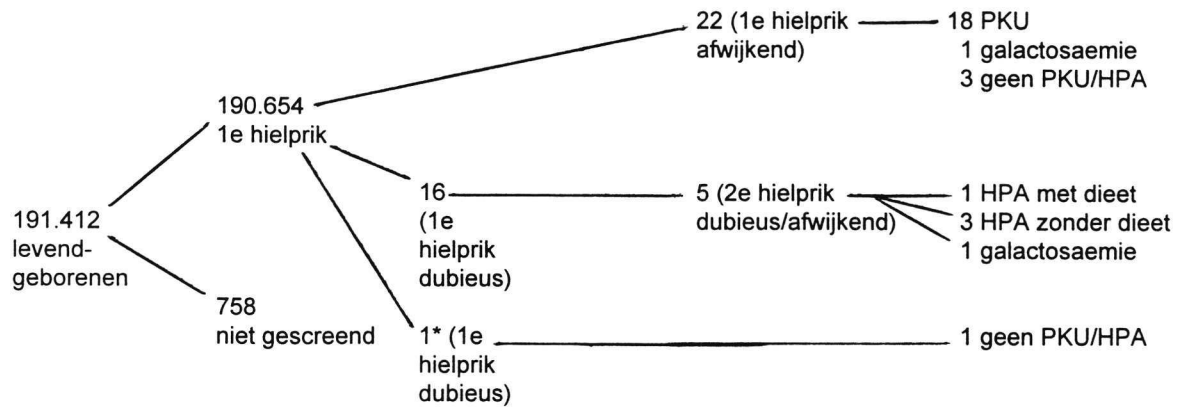
Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bedroeg 0,27%, hetgeen vergelijkbaar is met het voorgaande jaar.

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 fenylalaninedehydrogenase 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 1997 is het aantal dubieuze uitslagen afgenomen tot 17 (0,009%).

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 in de praktijk zelfs geleid tot een vervroeging van de leeftijd bij de hielprik met bijna twee dagen. De gemiddelde leeftijd bij de hielprik is afgenomen van 8,1 dagen in 1993 tot 6,2 dagen in 1997.

Het totale aantal naar een kinderarts verwezen kinderen is 28. Van deze 28 kinderen was bij 19 (18 met PKU en 1 met HPA) een fenylalanine-beperkt dieet noodzakelijk.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 1997 weer:



\* direct onderzocht (geen 2e hielprik)

## 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 1997 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 hiehprik, 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.

## 1. DEELNAME AAN DE SCREENING

De gegevens van dit hoofdstuk zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de provinciale en grootstedelijke entadministraties. Bij 190.654 (99,60%) van de 191.412 levendgeborenen werd in 1997 de hielprik afgenomen. Wanneer kinderen, die vóór de screeningsleeftijd overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten, werd 99,86% 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. Vanaf het vierde kwartaal in 1994 tot en met 1996 werden door de entadministratie Limburg relatief veel kinderen geregistreerd onder het kopje 'vertrokken'. Bij navraag in 1997 bleek het kinderen te betreffen waarvan de moeder in België of Duitsland woonde, maar waarbij de bevalling in Limburg plaatsvond. Omdat deze moeders niet tot de doelpopulatie behoren, is afgesproken dat deze kinderen in vervolg buiten beschouwing worden gelaten. Tevens zijn in tabel 1 de gegevens van Limburg over 1994 en 1995 op dit punt gecorrigeerd.

Tabel 1 Redenen van niet-deelname aan de PKU-screening in 1991 tot en met 1997

Redenen	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	
	%	%	%	%	%	%	n	%
Weigering en bezwaar	0,10	0,08	0,10	0,07	0,06	0,06	98	0.05
Overleden	0,16	0,15	0,08	0,06	0,15	0,26	494	0.26
Vertrokken	0,05	0,05	0,03	0,05	0,04	0,02	81	0.04
Onbekend	0,08	0,07	0,08	0,09	0,07	0,06	85	0.04
<b>Totaal</b>	<b>0,39</b>	<b>0,45</b>	<b>0,28</b>	<b>0,28</b>	<b>0,33</b>	<b>0,39</b>	<b>758</b>	<b>0.40</b>
Totaal aantal pasgeborenen	198.206	196.423	194.815	195.630	191.250	193.200	191.412	

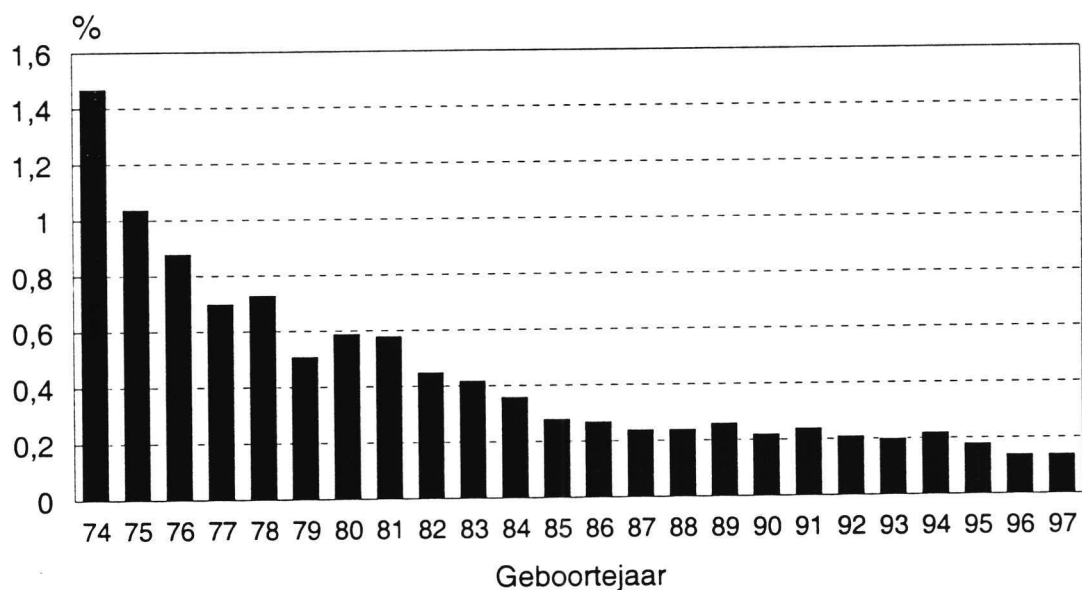
In de jaren 1991-1992 was de niet-deelname door overlijden 0,15-0,16% (tabel 1). In de jaren 1993-1994 daalde de niet-deelname door overlijden. Vanaf 1994 nam deze weer toe tot 0,26% in

1996. 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 in 1996 komt doordat toen alle entadministraties weer wel de overleden kinderen gingen registreren.

Figuur 1 geeft het percentage niet-deelname in 1997 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. In 1995 was het percentage niet-gescreenden 0,18% en in 1996 evenals in 1997 0,14%.

Conclusie: het percentage niet-gescreenden in 1997 is laag en komt overeen met voorgaande jaren.

*Figuur 1* Niet-deelname aan de PKU-screening in 1974 tot en met 1997 (percentages berekend ten opzichte van het aantal nog in leven zijnde kinderen bij de hielprik)



Tabel 2 toont de deelname naar provinciale en grootstedelijke entadministratie. Het percentage niet-gescreenden (excl. overleden kinderen) varieerde van 0% (Drenthe) tot 0,66% (Zeeland). Als gevolg van de invoering van een nieuw computersysteem kon de entadministratie in Zuid-Holland niet nagaan of kinderen die verhuisd zijn naar deze provincie wel gescreend zijn. In eerste instantie registreerde Zuid-Holland deze kinderen als zijnde niet-gescreend onder het kopje 'onbekend'. Het betrof 201 kinderen. Bij de registratie dienen entadministraties alleen die kinderen mee te nemen waarvan de ouders in hun regio woonden tijdens de geboorte. Dit betekent dat kinderen die verhuisd zijn van regio A naar B, meegenomen moeten worden bij regio A en niet bij B. Zuid-Holland zal hiermee in de toekomst rekening houden bij de registratie. Aangenomen mag worden dat meer dan 99% van deze kinderen wel gescreend is. In overleg met de medisch adviseur van deze provincie is er daarom voor gekozen om het aantal niet-gescreenden in Zuid-Holland waarvan de oorzaak onbekend is gelijk te stellen aan dit aantal over 1996.

Tabel 2 Deelname en redenen van niet-deelname aan de PKU-screening naar entadministratie in 1997

Entad- ministratie	Geborenen	gescreend	niet- gescreend <sup>^</sup>	Redenen van niet deelname			
				weigering/ bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend
Groningen	6323	6318	4 (0.06%)	4	1	0	0
Friesland	7625	7590	3 (0.04%)	3	32	0	0
Drenthe	5440	5424	0 (0.00%)	0	16	0	0
Overijssel	13547	13488	15 (0.11%)	14	44	1	0
Flevoland	4400	4385	4 (0.09%)	4	11	0	0
Gelderland	23358	23204	59 (0.25%)	17	95	9	33
Utrecht	14370	14303	13 (0.09%)	7	54	3	3
Noord-Holland (excl.A dam)	21517	21447	17 (0.08%)	9	53	4	4
Amsterdam	9787	9754	33 (0.34%)	5	0	26	2
Zuid-Holland (excl.R dam)	32955	32852	56 (0.17%)	11	47	27	18
Rotterdam	7150	7125	10 (0.14%)	1	15	5	4
Zeeland	4381	4350	29 (0.66%)	9	2	2	18
Noord-Brabant	28529	28397	18 (0.06%)	13	114	2	3
Limburg	12030	12017	3 (0.02%)	1	10	2	0
<b>Nederland</b>	<b>191412</b>	<b>190654</b>	<b>264 (0.14%)</b>	<b>98</b>	<b>494</b>	<b>81</b>	<b>85</b>

<sup>^</sup> exclusief 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. Vanaf eind 1993 is de aanbevolen leeftijd voor het verrichten van de prik met 1 dag vervroegd. 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 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 22 (0,012%) kinderen werd een afwijkende uitslag vastgesteld. Bij alle 22 werd nader diagnostisch onderzoek verricht. Er waren 17 (0,009%) kinderen met een dubieuze uitslag bij de eerste hielprik. Bij 1 van deze 17 werd direct diagnostisch onderzoek verricht, met andere woorden een 2e hielprik werd niet afgenomen. Verder was er 1 kind met een dubieuze uitslag waarbij geen tweede hielprik meer verricht kon worden, omdat het inmiddels overleden was. Het betrof een helft van een tweeling waarvan de andere helft een afwijkende uitslag had. Van de 17 kinderen met eendubieuze uitslag bij de eerste hielprik werd uiteindelijk bij 15 (17-2) een 2<sup>e</sup> hielprik verricht. Na de eerste hielprik was er bij 519 (0,272%) kinderen sprake van ónvoldoende vulling' en bij 14 (0,007%) kinderen was er sprake van een mislukte bepaling omdat de hielprik te vroeg was afgenomen. Er kwamen dus 533 (519 + 14) kinderen in aanmerking voor een herhaalde eerste hielprik. Na de tweede hielprik werden 5 kinderen verwezen.

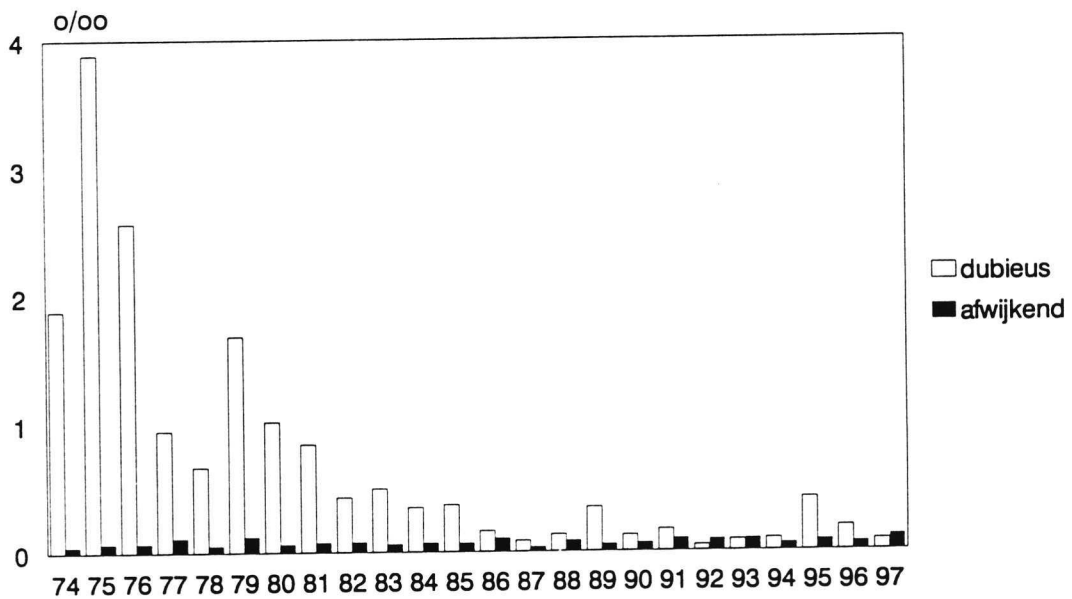
In de eerste jaren van het screeningsprogramma was het percentage dubieuze uitslagen bij de eerste hielprik het hoogst (figuur 2). In 1975 lag de top. Toen had bijna 0,4% van de gescreenden een dubieuze uitslag. De laatste jaren ligt dit percentage aanzienlijk lager. In 1995 was er weer sprake van een toename (0,04%). In 1997 is dit afgenomen tot 0,009%.

Tabel 3 Uitslagen en verwijzingen na de eerste en tweede hielprik in 1991 tot en met 1997 (zie de bijlage voor een volledig overzicht over 1997)

Uitslag	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
	o/oo	o/oo	o/oo	o/oo	o/oo	o/oo	o/oo
<b>Na 1e hielprik:</b>							
Negatief	995,86	997,22	997,59	996,92	994,40	996,66	997,00
Dubieus	0,17	0,05	0,09	0,10	0,41	0,19	0,09
Afwijkend	0,10	0,09	0,10	0,06	0,08	0,07	0,12
Onvoldoende vulling	3,27	2,07	1,94	2,23	4,32	2,94	2,72
Bepaling mislukt/ te vroeg geprikt	0,60	0,57	0,29	0,69	0,78	0,14	0,07
<b>Na herhaalde 1e en 2e hielprik:</b>							
Negatief	3,94	2,65	2,21	2,92	5,39	3,18	2,83
Dubieus <sup>^</sup> + afwijkend	0,02	0,02	0,05	0,04	0,07	0,06	0,03
<b>Verwezen</b>	0,13	0,10	0,15	0,10	0,15	0,13	0,15
<b>Gescreend</b>	197.432	195.720	194.269	195.084	190.619	192.438	190.654

<sup>^</sup> en eerste hielprik eveneens 'dubieus'

Figuur 2 Dubieuze en afwijkende uitslagen bij de screening op PKU vanaf 1974 tot en met 1997



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 0,93 (Rotterdam). Tabel 5 toont deze gegevens naar verzorgingsgebied van het laboratorium. Het percentage 'onvoldoende vullingen' is, evenals vorig jaar, in de regio Zuid-West beduidend hoger dan in de overige regio's.

Tabel 4 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede (herhaalde eerste) hielprik naar entadministratie in 1997

Entad- ministratie	1e hielprik						herhaalde 1e en 2e hielprik			n (%)*
	gescreend	neg.	dub.	afw.	onvold.vulling		mislukt/ te vroeg geprik	neg.	dub. + afw.	
					N	(%)*				
Groningen	6318	6316	1	0	1	(0.02)	0	2	0	0 (0.00)
Friesland	7590	7587	0	1	2	(0.03)	0	2	0	1 (0.01)
Drenthe	5424	5423	0	0	1	(0.02)	0	1	0	0 (0.00)
Overijssel	13488	13485	2	1	0	(0.00)	0	1	1	2 (0.01)
Flevoland	4385	4385	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0 (0.00)
Gelderland	23204	23128	4	3	69	(0.30)	0	71	1	5 (0.02)
Utrecht	14303	14255	1	3	44	(0.31)	0	45	0	3 (0.02)
N.Holland (excl. A dam)	21447	21422	2	4	19	(0.09)	0	20	1	5 (0.02)
Amsterdam	9754	9730	0	1	23	(0.24)	0	23	0	1 (0.01)
Z.Holland (excl. R dam)	32852	32626	2	2	222	(0.68)	0	220	1	3 (0.01)
Rotterdam	7125	7053	1	0	66	(0.93)	5	72	0	0 (0.00)
Zeeland	4350	4326	0	0	24	(0.55)	0	23	0	0 (0.00)
N.Brabant	28397	28355	1	2	39	(0.14)	0	39	1	3 (0.01)
Limburg	12017	11991	3	5	9	(0.07)	9	21	0	5 (0.04)
Nederland	190654	190082	17	22	519	(0.27)	14	540	5	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 1997

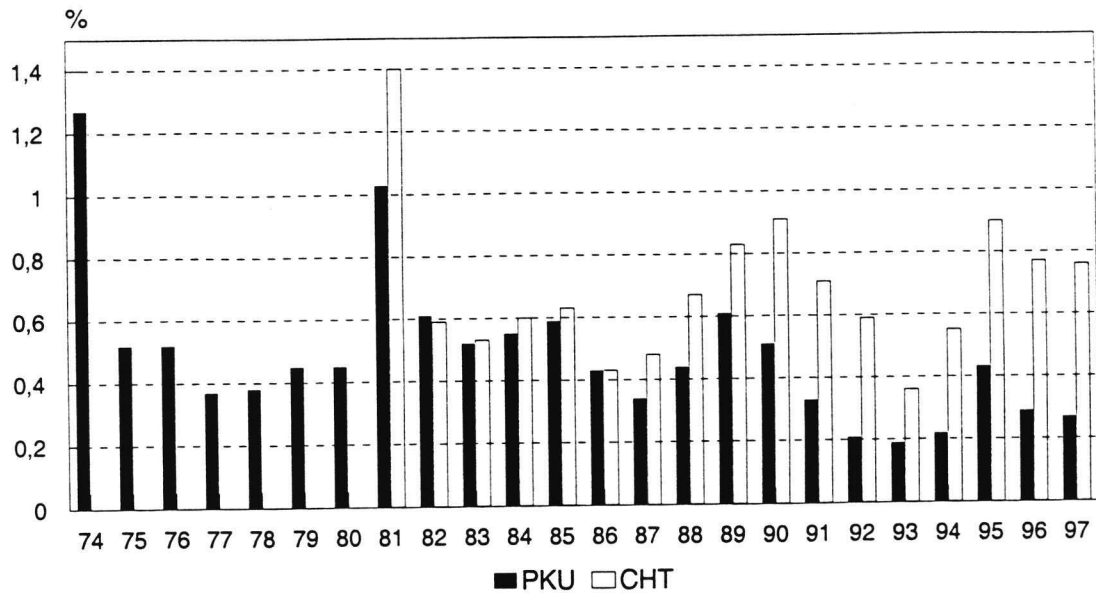
Verzorgings- gebied laboratorium	1e hielprik										
	gescreend	neg.		dub.		afw.		onvold.vulling		Mislukt/te vroeg geprikt	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Noord-Oost	32820	32811	99.97	3	0.01	2	0.01	4	0.01	0	0.00
Midden	37507	37383	99.67	5	0.01	6	0.02	113	0.30	0	0.00
Noord-West	35586	35537	99.86	2	0.01	5	0.01	42	0.12	0	0.00
Zuid-West	44327	44005	99.27	3	0.01	2	0.00	312	0.70	5	0.01
Zuid-Oost	40414	40346	99.83	4	0.01	7	0.02	48	0.12	9	0.02
Totaal	190654	190082	99.70	17	0.01	22	0.01	519	0.27	14	0.01

### 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 1997 was het percentage 'onvoldoende vulling' vrijwel even hoog als in 1996 (zie ook tabel 3).

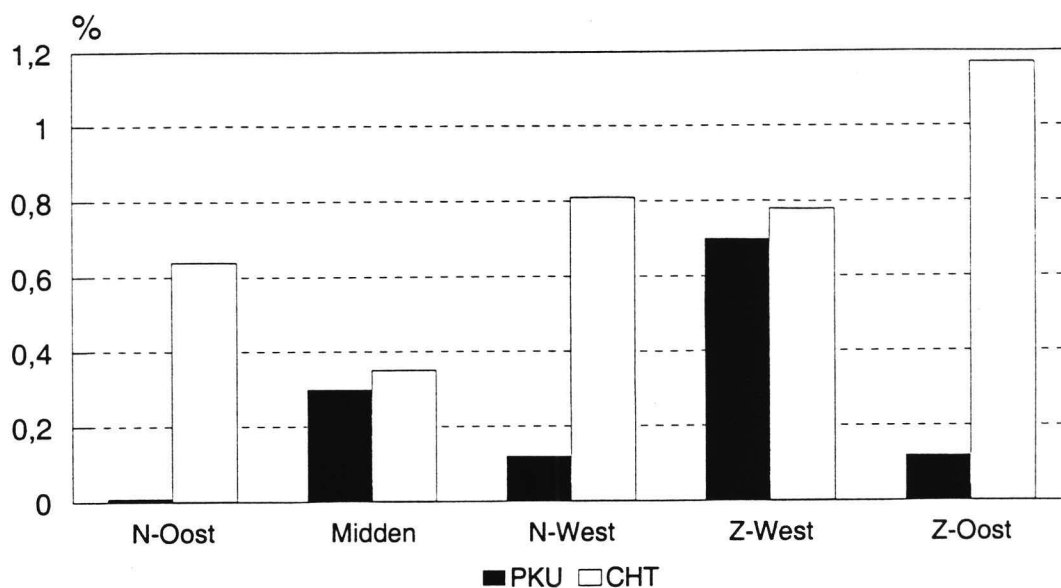
Figuur 3 Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de screening op PKU en CHT vanaf de invoering van beide screeningsprogramma's tot en met 1997



#### *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 1997



**Conclusie:**

- 1) Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes is in 1997 vergelijkbaar met dat in 1996.
- 2) In regio Zuid-West 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).

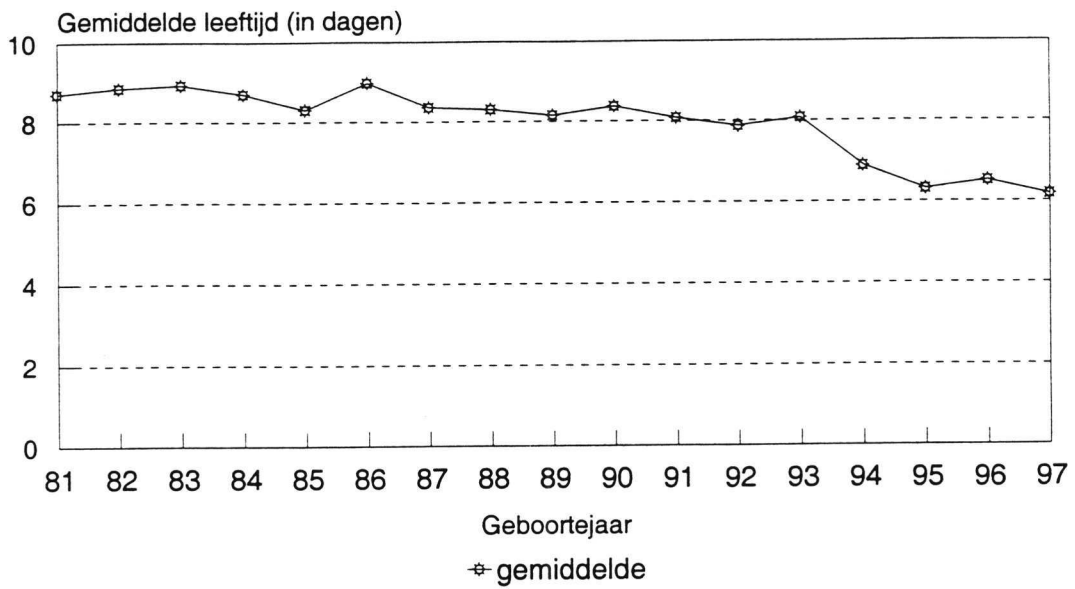
#### **3.1 Geregistreerde meldingen**

In 1997 werd bij 28 kinderen nader diagnostisch onderzoek verricht in verband met een afwijkende screeningsuitslag.

#### **3.2 Tijdsduren**

Eind 1993 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 5 tot en met 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Bij 1 van de 28 kinderen bij wie nader diagnostisch onderzoek werd verricht, is de datum van de eerste hielprik niet bekend. Bij de andere 27 kinderen, vond de screening bij 25 (93%) plaats op de leeftijd van 5 tot en met 7 dagen. In 1996, 1995, 1994, 1993, 1992 en 1991 waren deze percentages respectievelijk 100, 93, 67, 43, 65 en 56. 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 1997 6,2 dagen, in 1996 6,5 dagen, in 1995 6,3 dagen, in 1994 6,9 dagen en in 1993 8,1 dagen (opmerking: bij het berekenen van deze gemiddelden zijn leeftijden ouder dan 21 dagen buiten beschouwing gelaten).

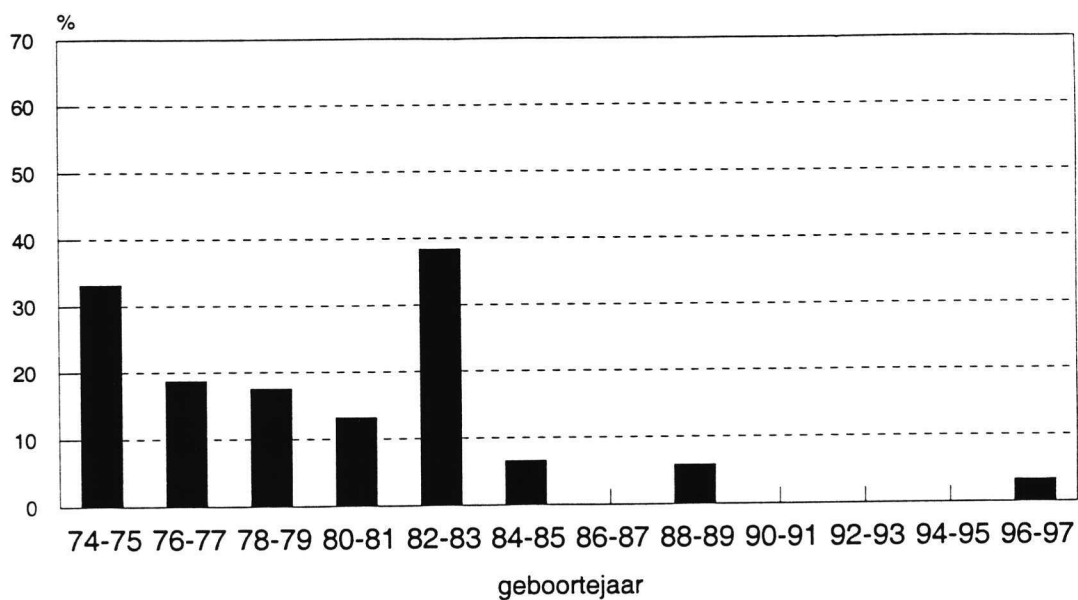
Figuur 5 Gemiddelde leeftijd bij de hielprik in 1981 tot en met 1997



De verstreken tijd tussen het moment waarop de entadministratie de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden en het diagnostisch onderzoek was bekend bij 22 kinderen. Bij 21 kinderen (95%) was deze tijd 0-2 dagen.

Van 23 van de 28 verwezen kinderen is de datum van het diagnostisch onderzoek bekend. Bij allen werd het diagnostisch onderzoek verricht vóór de 21e 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 geboortjaar



Conclusie: De vervroeging van de leeftijd bij de hielprik met één dag eind 1993 heeft in de praktijk zelfs geleid tot een afname met bijna twee dagen. 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.

### 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 ( $\geq 500$   $\mu\text{mol/l}$ );
- een tolerantie voor fenylalanine in het dieet op de leeftijd van één jaar  $\leq 50$  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 ( $\geq 240$   $\mu\text{mol/l}$ ) 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 19 patiënten die behandeld worden met een fenylalanine-beperkt dieet. Het betreft 18 patiënten met PKU en één patiënt met HPA.

Tabel 6 Kinderen met PKU of HPA behandeld met een fenylalanine-beperkt dieet, geboren in 1997

TNO reg. nr.	gesl m/v	1e screening		2e screening		1e 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		
<b>Amsterdam AMC</b>													
1	9715	m	7	290	12	360	15	323	61	-	-	16	HPA
2	9716	v	9	1600	x	x	14	2409	40	x	-	15	PKU
3	9719	m	7	> 480	x	x	14	1043	272	-	-	15	PKU
4	9722	v	7	1240	x	x	10	1816	69	x	-	10	PKU
5	9723	v	7	>1200	x	x	9	2587	57	x	-	10	PKU
<b>Amsterdam VU</b>													
<b>Groningen</b>													
6	9710	v	5	1300	x	x	7	1828	58	x	-	7	PKU
7	9726	v	7	510	x	x	11	822	48	-	-	12	PKU
<b>Leiden</b>													
8	9713	m	5	1350	x	x	7	1450	x	-	-	7	PKU
9	9725	m	6	1200	x	x	13	1300	x	x	x	13	PKU
<b>Maastricht</b>													
10	9705	m	6	1200	x	x	8	2282	48	x	-	11	PKU
11	9711	m	7	2000	x	x	9	2108	46	x	-	11	PKU
12	9712	v	5	930	x	x	7	1500	92	x	-	11	PKU
13	9721	v	5	1700	x	x	10	1253	168	x	-	12	PKU
<b>Nijmegen</b>													
14	9718	v	5	1310	x	x	7	1610	100	+	-	7	PKU
15	9727	m	6	1200	x	x	10	1675	45	+	-	11	PKU
<b>Rotterdam</b>													
<b>Utrecht</b>													
16	9704	v	6	1150	x	x	11	1657	39	+	-	13	PKU
17	9706	v	7	680	x	x	9	739	72	+	-	11	PKU
18	9708	m	7	1500	x	x	9	1851	72	x	-	10	PKU
19	9720	m	7	680	x	x	9	557	19	x	x	10	PKU

+ = positief

- = negatief

x = gegeven ontbreekt/niet verricht

Tabel 7 toont enige screenings- en diagnostische gegevens van de 9 verwezen kinderen, waarbij de behandeling met een fenylalanine-beperkt dieet niet geïndiceerd was. Bij twee patiënten werd galactosaemie vastgesteld.



Tabel 7 Kinderen, geboren in 1997 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		
			lft dg	fenyl- alanine µmol/l	lft dg	fenyl- alanine µmol/l	lft dg	fenyl- alanine µmol/l	diagnose
<b>Amsterdam AMC</b>									
<b>Amsterdam VU</b>									
1	9724	m	12	530	x	x	x	x	geen PKU/HPA
<b>Groningen</b>									
2	9717	v	5	330	11	530	x	x	galactosaemie
<b>Leiden</b>									
3	9728	v	x	260	x	260	15	188	HPA
<b>Maastricht</b>									
4	9707	m	5	560	x	x	10	600	galactosaemie
<b>Nijmegen</b>									
5	9701	v	5	380	x	x	x	80	geen PKU/HPA
6	9702	v	5	250	11	350	15	353	HPA
7	9703	m	5	340	10	420	12	484	HPA
8	9709	m	5	500	x	x	x	90	geen PKU/HPA
9	9714	m	5	680	x	x	x	x	geen PKU/HPA
<b>Rotterdam</b>									
<b>Utrecht</b>									

+ = positief  
 - = negatief  
 x = gegeven ontbreekt

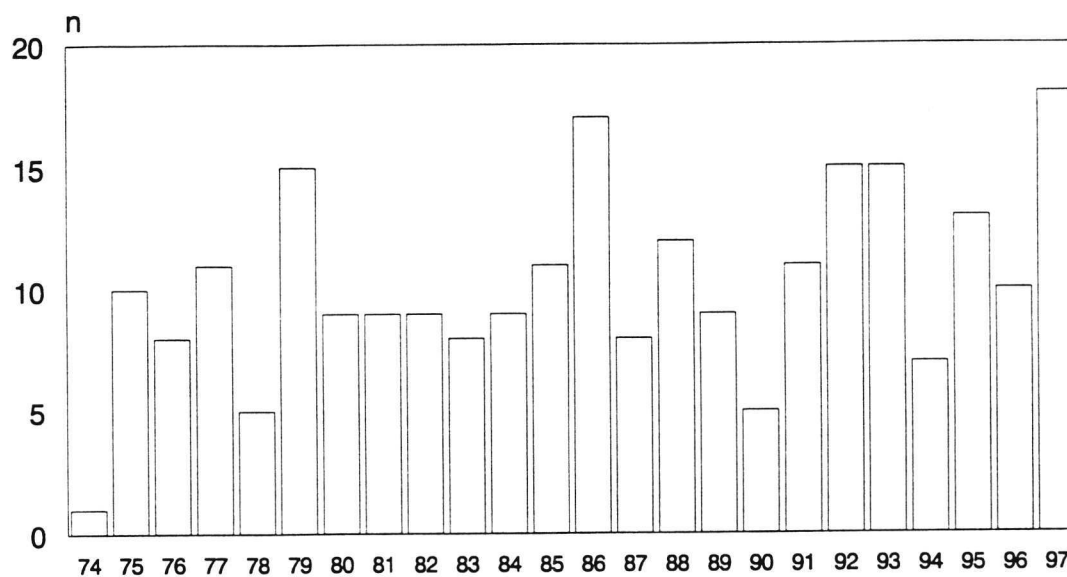
Tabel 8 toont de diagnoses van de in 1997 bij de screening verwezen kinderen naar entadministratie.

Tabel 8 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen bij de PKU-screening geboren in 1997

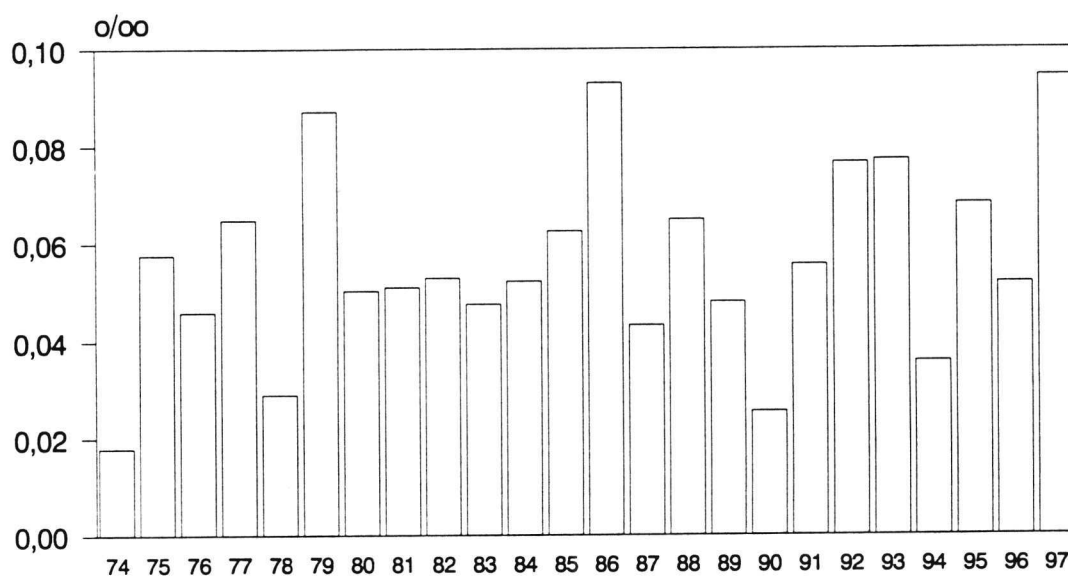
Entadministratie	PKU/ HPA met dieet	HPA zonder dieet	Geen PKU/ HPA	Totaal
Groningen	0	0	0	0
Friesland	1	0	0	1
Drenthe	0	0	0	0
Overijssel	1	0	1	2
Flevoland	0	0	0	0
Gelderland	1	1	3	5
Utrecht	3	0	0	3
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	4	0	1	5
Amsterdam	1	0	0	1
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	2	1	0	3
Rotterdam	0	0	0	0
Zeeland	0	0	0	0
Noord-Brabant	2	1	0	3
Limburg	4	0	1	5
<b>Totaal</b>	<b>19</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>28</b>

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. Figuur 7b toont de prevalentie van PKU naar geboortjaar.

Figuur 7a Aantal PKU-patiënten naar geboortjaar



Figuur 7b Prevalentie van PKU naar geboortjaar



#### 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 19 (zie ook tabel 6). Het aantal fout-positieven is 9 (zie tabel 7).

Tot op heden zijn nog geen kinderen bekend met een fout-negatieve uitslag die geboren zijn in 1997. 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 190.626 namelijk 190.654 (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% ( $19/(19 + 0)$ )
- specificiteit is 99,995% ( $190.626/(9 + 190.626)$ )
- positief voorspellende waarde is 68% ( $19/(19 + 9)$ ).

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 1997

Verwijzing geïndiceerd	PKU/HPA met fenylalanine-beperkt dieet/stoornis in de BH4-co-factor		
	Ja	Neen	Totaal
Ja	19	9	28
Neen	0	190.626	190.626
Totaal	19	190.635	190.654

Tabel 10 Enkele gegevens van de vijf PKU-patiënten die gemist zijn bij de screening in de periode 1974-1997

TNO- reg. nr.	ge- slacht	geboorte- jaar	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.

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

SCRIVER CR, KAUFMAN S, WOO SLC. The Hyperphenylalaninemias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, reds. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1989: 495-546.

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

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

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

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

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

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

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



**BIJLAGE**

pagina

BIJLAGE 1 Uitslagen en verwijzingen bij PKU-screening in 1997

25



## **BIJLAGE 1**

### **Uitslagen en verwijzingen bij de PKU-screening in 1997**



Tabel 1 Uitslagen en verwijzingen bij de PKU-screening in 1997

	n	o/oo*
Na 1e hielprik:		
Negatief	190082	997.00
Dubieus	17**	0.09
Afwijkend	22	0.12
Onvoldoende vulling	519	2.72
Anders@	14	0.07
Verwezen	23	0.12
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	0	0.00
Na herhaalde 1e en 2e hielprik:		
Niet verricht/wel geïndiceerd&	2##	0.01
Negatief	540	2.83
w.v. bij 1e hp dubieus	10	0.05
w.v. bij 1e hp OV/anders	530	2.78
Dubieus	4	0.02
w.v. bij 1e hp eveneens dubieus	4	0.02
w.v. bij 1e hp OV/anders	0	0.00
Afwijkend	1	0.01
w.v. bij 1e hp dubieus	1	0.01
w.v. bij 1e hp OV/anders	0	0.00
Dubieus^ + afwijkend	5	0.03
Onvoldoende vulling	3	0.02
w.v. bij 1e hp dubieus	0	0.00
w.v. bij 1e hp OV/anders	3	0.02
Anders@	0	0.00
Verwezen	5	0.03
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	0	0.00
-----		
Verwezen na 1e en 2e hielprik	28	0.15
-----		
3e of 4e hielprik	8	0.04
w.w. verwezen	0	0.00
-----		
Totaal verwezen	28	0.15
-----		
Totaal gescreend	190654	

- \* Van het totale aantal gescreende zuigelingen  
\*\* waarvan 1 direct verwezen  
## waarvan 1 agv directe verwijzing na dubieuze 1e hielprik en 1 agv overlijden na de 1e hielprik  
^ en 1e hielprik eveneens dubieus  
@ Bijv. te vroeg geprikt of bepaling mislukt  
& Bijv. ouders weigeren of kind overleden  
OV onvoldoende vulling