

UWM UQA

V 10  
(2)

P.H. Verkerk  
G.J. Vaandrager

---

RAPPORTAGE VAN DE SCREENING OP FENYLKETONURIE  
BIJ KINDEREN GEBOREN IN 1988

BIBLIOTHEEK NEDERLANDS INSTITUUT  
VOOR PRAEVENTIEVE GEZONDHEIDSZORG TNO  
POSTBUS 124, 2300 AC LEIDEN

IBISSTAMBOEKNUMMER

5869/000

Verslag van de Landelijke  
Begeleidingscommissie PKU

---

NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GEZONDHEIDSZORG-TNO

LEIDEN

oktober 1989

Nederlands Instituut voor  
Praeventieve Gezondheidszorg TNO  
Wassenaarseweg 56 Leiden

Postadres:  
Postbus 124  
2300 AC Leiden

Telefoon: 071 - 178 888

© 1989 Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO  
Publikatienummer 89092

Voor de rechten en verplichtingen van de opdrachtgever met betrekking tot de inhoud van dit rapport wordt verwezen naar de Algemene Voorwaarden van TNO.  
Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, openbaar gemaakt, en/of verspreid door middel van druk, fotocopie, microfilm of op welke wijze ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het NIPG-TNO.

## INHOUDSOPGAVE

	pag.
SAMENVATTING	
INLEIDING	1
1. DEELNAME AAN DE SCREENING	2
2. BELOOP VAN DE SCREENING	4
2.1 De uitvoering van de screening	4
2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen	4
2.3 Leeftijd bij eerste hielprik	7
3. DIAGNOSEN	9
4. DE METHODE VAN SCREENING	14
LITERATUUR	17

## SAMENVATTING

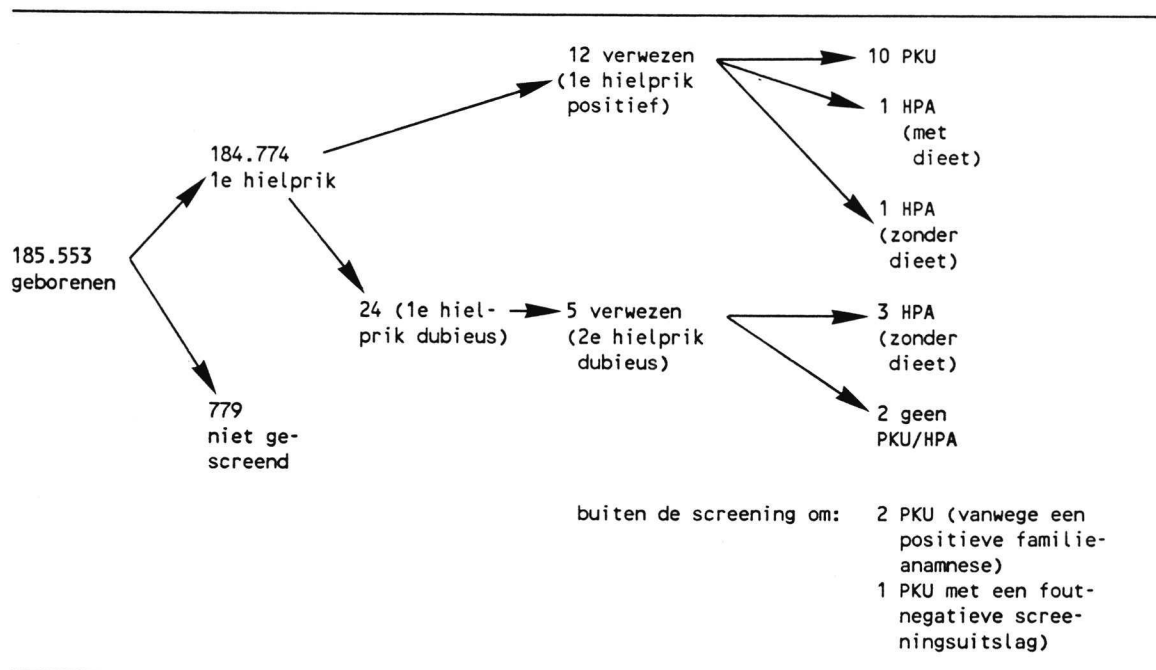
Van de 185.553 levendgeborenen in 1988 ontvingen 184.774 de hielprik. Wanneer de zuigelingen die voor de screeningsleeftijd overleden buiten beschouwing worden gelaten, was de deelname aan de screening 99,76% (in 1987 eveneens 99,76%). De hoge deelname geldt voor alle regio's.

Het aantal 2e hielprikken bedroeg 0,46%; in 1987 was dit 0,35% en in 1986 0,45%. Het percentage 2e hielprikken op grond van een dubieuze uitslag bij 1e screening was gering, nl. 0,014% (in 1987 0,009%). Nog steeds ontvangen vrij veel zuigelingen de eerste hielprik na de voorgeschreven leeftijd van 6 t/m 8 dagen. Het aantal verwezen kinderen bedroeg 19.

Het aantal kinderen met PKU was dit jaar 13, waarvan 1 met de zeer zeldzame biop-terine-synthese-stoornis. Er werd 1 kind gevonden met HPA, waarbij de behandeling geïndiceerd was. 1 Kind met PKU werd gemist bij de screening. Het werd gevonden bij familie-onderzoek omdat haar tweelingbroertje een naar later bleek terecht positieve screeningsuitslag had. 1 Kind werd in strijd met de voorschriften verwezen naar een niet-academische kliniek.

Wat de screeningsmethodiek betreft was de positief voorspellende waarde in 1988 68%. De negatief voorspellende waarde was vrijwel 100%. Er is vooralsnog geen reden de methode van screening te wijzigen.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 1988 weer:



## INLEIDING

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op phenylketonurie (PKU) bij alle in 1988 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-arm 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

Bij 184.774 van de 185.553 levendgeborenen in 1988 in Nederland werd de hielprik verricht, dit is 99,58%. In 1987 was dit eveneens 99,58%. Wanneer de kinderen die vóór de screeningsleeftijd overleden buiten beschouwing worden gelaten, werd van alle kinderen die in aanmerking kwamen voor screening 99,76% onderzocht. In 1987 was dit eveneens 99,76% en in 1986 99,73%.

De redenen van het niet deelnemen worden hieronder weergegeven, in vergelijking met 1987 en 1986. De gegevens werden ontleend aan de kwartaallijsten van de provinciale en grootstedelijke entadministraties.

Bij enkele kinderen wordt geen hielprik verricht omdat de ouders vertrokken zijn. Deze categorie komt het meest voor in Amsterdam en Noord-Brabant (tabel 2). Een kind wordt in deze categorie ondergebracht wanneer de ouders niet blijken te wonen op het aangegeven adres of wanneer de ouders verhuisd zijn naar het buitenland. Het is daarom aannemelijk dat enkele van deze kinderen elders in Nederland of in het buitenland toch gescreend zijn.

Tabel 1 De redenen van niet-deelname aan de PKU-screening in 1988 in getal en per 1000, in 1987 en 1986 per 1000. (Gegevens ontleend aan de entadministraties)

Redenen	1988		1987	1986
	(aantal)	o/oo	o/oo	o/oo
Weigering en bezwaar	260	1.4	1,4	1,6
Overleden	334	1.8	1,8	1,9
Vertrokken	55	0.3	0,3	0,3
Onbekend	130	0.7	0,8	0,8
Totaal aantal pasgeborenen	185553		185.463	183.563

Tabel 2 toont de deelname per provinciale/grootstedelijke entadministratie.

**Tabel 2** De deelname en de redenen van niet-deelname aan PKU-screening, per entadministratie; geboortjaar 1988

Regio van de entadministratie	Geborenen	gescreend	niet-gescreend	Redenen van niet deelname			
				weigering/ bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend
Groningen	6245	6240	5 (0.08%)	4	0	1	0
Friesland	7423	7407	16 (0.22%)	8	8	0	0
Drenthe	5219	5211	8 (0.15%)	4	4	0	0
Twente	7144	7132	12 (0.17%)	6	5	0	1
W.Overijssel	7001	6946	55 (0.79%)	37	17	1	0
Flevopolder	2690	2680	10 (0.37%)	3	6	1	0
Gelderland	22463	22345	118 (0.53%)	32	37	6	43
Utrecht	12818	12752	66 (0.51%)	29	24	9	4
Noord-Holland (excl.Amsterd.)	20507	20455	52 (0.25%)	23	25	0	4
Amsterdam	8694	8649	45 (0.52%)	11	13	15	6
Zuid-Holland (excl.Rotterd.)	34755	34592	163 (0.47%)	44	55	0	64
Rotterdam	6735	6690	45 (0.67%)	6	26	7	6
Zeeland	4181	4155	26 (0.62%)	17	4	3	2
Noord-Brabant	26766	26665	101 (0.38%)	28	61	12	0
Limburg	12912	12855	57 (0.44%)	8	49	0	0
<b>Nederland</b>	<b>185553</b>	<b>184774</b>	<b>779 (0.42%)</b>	<b>260</b>	<b>334</b>	<b>55</b>	<b>130</b>

Conclusie: de deelname is evenals in de voorgaande jaren zeer hoog. De hoge deelname geldt voor alle regio's.

## 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), en de leeftijd van de zuigelingen bij eerste hielprik (2.3).

### 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 één van de 5 PKU-laboratoria de fenylalaninespiegel bepaald met een microbiologische test volgens Guthrie. In 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, danwel positief, dan is dit eveneens een verwijzindicatie.

### 2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

De gegevens zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de 15 provinciale en grootstedelijke entadministraties. De getotaliseerde gegevens van 1987 worden vergeleken met die, op dezelfde wijze verkregen, van het voorgaande jaar. In tabel 3 worden het aantal en het promillage herhalingsonderzoeken en verwijzingen weergegeven.

Het percentage 2e hielprikken ten opzichte van het totale aantal gescreenden bedroeg 0,46%. In 1987 was dit 0,35% en in 1986 0,45%. 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 0,42% van het aantal gescreenden. In 1987 was dit percentage plus het percentage groeiremmingen 0,34%. Het aantal 2e hielprikken op grond van dubieuze uitslag bij de 1e hielprik was gering, namelijk 25 (0,01%). Van deze 25 hadden er 3 bij 2e screening wederom een afwijkende uitslag.

Blijkens de opgave werd bij 5 zuigelingen geen 2e hielprik verricht hoewel dit wel geïndiceerd was, bijvoorbeeld in verband met weigering van de ouders of overlijden van het kind.



Het aantal verwezen kinderen na de 1e of 2e hielprik bedroeg 19. Bij de 2e hielprik was het aantal onvoldoende vullingen 16. Er werden geen kinderen ingestuurd na 3 of meerdere hielprikken.

Conclusie: Het percentage onvoldoende vullingen is hoger dan in het voorgaande jaar en ongeveer gelijk aan dat in 1986.

**Tabel 3** Uitslagen en verwijzingen van 1e en 2e hielprik in 1988 (aantallen en promillages) en in 1987 en 1986 (promillages). Gegevens ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties

	1988		1987	1986
	aantal	o/oo*	o/oo*	o/oo*
<b>Na 1e hielprik:</b>				
Negatief	183918	995.37	996,40	995,40
Dubieus	25**	0.14	0,09	0,16
Positief	16**	0.09	0,04	0,11
Onvoldoende vulling	776	4.20		
Groeiremming/te vroeg geprikt	39	0.21	3,40	4,30
<b>Na 2e hielprik:</b>				
Negatief	815	4.41	3,30	4,40
Dubieus*** + positief	3**	0.02	0,03	0,03
Totaal verwezen	19	0.10		
Totaal gescreend	184774			

\* Van het totale aantal gescreende zuigelingen

\*\* Hiervan 1 al bekend bij de kinderarts in verband met een positieve familie-anamnese

\*\*\* En 1e hielprik eveneens dubieus

Tabel 4 toont de uitslagen en de verwijzingen na eerste en tweede screening per entadministratie van de woonplaats. In Groningen, Friesland, Drenthe, West-Overijssel en Limburg is het percentage percentage onvoldoende vullingen het laagst en wel minder dan 0,05%. In Utrecht is dit percentages het hoogst en wel 1,73%.

Conclusie: Er is een vrij grote spreiding tussen de verschillende entadministraties in het percentage onvoldoende vullingen. Deze varieert van 0% tot 1,73%.

**Tabel 4** Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede hiehprik in 1988, per entadministratie. Gegevens van de kwartaallijsten van de entadministraties

	gescreend		na 1e hiehprik				na 2e hiehprik		verwezen			
	n	% *	neg.	dub.	pos.	groeir./ te vroeg geprik	onvold.vulling		neg.	dub. + pos.	n	% *
							n	% *				
Groningen	6240	6238	0	0	0		2	0.03	2	0	0	0.00
Friesland	7407	7404	2	1	0		0	0.00	0	2	3	0.04
Drenthe	5211	5204	3	1	3		0	0.00	6	0	1	0.02
Twente	7132	7121	3	0	1		7	0.10	11	0	0	0.00
W.Overijssel	6946	6939	4	1	1		1	0.01	6	0	1	0.01
Flevopolder	2680	2677	0	0	0		3	0.11	3	0	0	0.00
Gelderland	22345	22175	5	3	0		162	0.72	156	1	4	0.02
Utrecht	12752	12527	1	1	3		220	1.73	214	0	1	0.01
N.Holland (excl.Adam)	20455	20416	2	0	27		10	0.05	37	0	0	0.00
Amsterdam	8649	8638	0	1	4		6	0.07	10	0	1	0.01
Z.Holland (excl.Rdam)	34592	34349	4	2	0		237	0.69	241	0	2	0.01
Rotterdam	6690	6607	1	0	0		82	1.23	83	0	0	0.00
Zeeland	4155	4137	0	0	0		18	0.43	18	0	0	0.00
N.Brabant	26665	26639	0	2	0		24	0.09	24	0	2	0.01
Limburg	12855	12847	0	4	0		4	0.03	4	0	4	0.03
<b>Nederland</b>	<b>184774</b>	<b>183918</b>	<b>25</b>	<b>16</b>	<b>39</b>		<b>776</b>	<b>0.42</b>	<b>815</b>	<b>3</b>	<b>19</b>	<b>0.01</b>

\* ten opzichte van het aantal gescreenden

Tabel 5 geeft een overzicht van het percentage onvoldoende vullingen bij de screening op CHT en PKU en de verschillen tussen deze percentages. Het percentage onvoldoende vullingen voor heel Nederland is bij de screening op CHT 0,67% en bij de screening op PKU 0,42%.

In Amsterdam en Rotterdam zijn de verschillen tussen de percentages het grootst. In Amsterdam is het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU-screening 0,07%, terwijl bij de CHT-screening dit 1,43% bedraagt. In Rotterdam daarentegen is het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU-screening het hoogst en wel 1,23%, terwijl er bij de CHT-screening geen onvoldoende vullingen voorkwamen.

Conclusie: het percentage onvoldoende vullingen bij de screening op CHT is groter dan bij de screening op PKU, hetgeen verklaard kan worden doordat er bij de PKU-screening met minder materiaal volstaan kan worden. Bij uitsplitsing naar entadministratie blijkt dat deze verschillen niet overal gelijk zijn.

**Tabel 5** Percentages onvoldoende vullingen (% OV) bij de eerste hielprik van het aantal gescreenden bij de screening op CHT en PKU en het verschil van deze percentages naar de entadministratie van de woonplaats van het kind. Gegevens ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties

	% OV bij de screening op CHT	% OV bij de screening op PKU	verschil in % OV bij de screening op CHT en PKU
Groningen	0.21	0.03	0.18
Friesland	0.55	0.00	0.55
Drenthe	0.79	0.00	0.79
Twente	0.77	0.10	0.67
W.Overijssel	0.78	0.01	0.77
Flevopolder	1.04	0.11	0.93
Gelderland	0.72	0.72	0.00
Utrecht	1.73	1.73	0.00
N.Holland (excl.Adam)	1.17	0.05	1.12
Amsterdam	1.43	0.07	1.36
Z.Holland (excl.Rdam)	0.69	0.69	0.00
Rotterdam	0.00	1.23	-1.23
Zeeland	0.26	0.43	-0.17
N.Brabant	0.07	0.09	-0.02
Limburg	0.03	0.03	0.00
Totaal	0.67	0.42	0.25

### 2.3 Leeftijd bij eerste hielprik

De gegevens van de leeftijd van alle pasgeborenen bij de eerste hielprik voor de PKU- (en CHT-)screening zijn ontleend aan de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria (1988).

Van de populatie gescreende pasgeborenen werd van ieder van de 5 laboratoria per kwartaal de cumulatieve percentages berekend van de geboortedatum tot de datum van eerste hielprik. In tabel 6 wordt voor de jaren 1988, 1987 en 1986 het gemiddelde van deze percentages weergegeven. Door gebruik van dezelfde berekening is vergelijking tussen de jaren mogelijk. Het betreft de waarden op de leeftijd van 9 dagen en voorts op de leeftijd van 14 dagen. Evenals in de voorgaande jaren heeft slechts ongeveer 75% van de kinderen op de leeftijd van 9 dagen en bijna 90% op de leeftijd van 14 dagen de eerste hielprik ontvangen.

Tabel 6 Cumulatieve percentages van deelname aan PKU- en CHT-screening (eerste hielprik) op de leeftijd van 9 en 14 dagen in 1988, 1987 en 1986; gemiddelde van de vier kwartalen. Gegevens ontleend aan de kwartaalrapportages van de CHT-laboratoria. (Het betreft per kwartaal de gegevens van ongeveer 200 kinderen van elk van de 5 laboratoria).

Leeftijd (in dagen)	1988 cum %	1987 cum %	1986 cum %
9	74,0	75,7	74,8
14	86,8	88,0	88,0

Conclusie: Nog steeds ontvangen vrij veel kinderen de eerste hielprik na de voorgeschreven leeftijd van 6 t/m 8 dagen.

### 3. DIAGNOSEN

Volgens de criteria van de Landelijke Begeleidings Commissie (LBC)-PKU wordt als serologisch criterium gehanteerd voor

- PKU (Phenylketonurie): een concentratie van fenylalanine in het serum bij de onbehandelde patiënt van  $\geq 0,50$  mmol/l; en voorts dat de tolerantie voor fenylalanine in het dieet  $\leq 50$  mg/kg lichaamsgewicht bedraagt op de leeftijd van één jaar;
- HPA (hyperfenylalaninaemie), indien bij de onbehandelde patiënt de concentratie  $\geq 0,24$  mmol/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.

In tabel 7 worden enige screenings-, en diagnostische gegevens gepresenteerd van de in 1988 geboren kinderen met PKU of met fenylalanine beperkt dieet behandelde HPA. Het betreft 13 patiënten met PKU, waarvan 1 met de zeer zeldzame biopterine-synthese-stoornis en 1 patiënt met HPA. 10 Patiënten werden dankzij de screening gevonden, 2 op grond van een positieve familie-anamnese, en één patiënt had een fout-negatieve uitslag. Nadere gegevens over dit laatste kind volgen in hoofdstuk 4. Van 3 kinderen ontbrak de datum van het eerste diagnostische onderzoek. De overigen waren allen voor de leeftijd van 2 weken bij de kinderarts.

**Tabel 7** Kinderen met PKU of HPA behandeld met een fenylalanine beperkt dieet, geboren in 1988 (bekend bij de LBC-PKU per 1 september 1989)

A	NIPG reg. nr.	gesl m/v	1e screening		2e screening		1e diagnostisch onderzoek			beh			
			lft dg	fenyl- alanine $\mu\text{mol/l}$	lft dg	fenyl- alanine $\mu\text{mol/l}$	lft dg	fenyl- alanine $\mu\text{mol/l}$	tyro- sine $\mu\text{mol/l}$	fenyl- alanine metab.	BH4 test	lft dg	diagnose
<b>Amsterdam AMC</b>													
1	8809	m	10	600			14	575	80	x	-	16	PKU
<b>Amsterdam VU</b>													
2	8808	v	9	> 600			x	770	x	x	x	x	HPA
<b>Groningen</b>													
3	8807	v	8	600			11	1240	50	-	-	x	PKU
4	8810	m	8	>1210			14	2300	50	x	x	x	PKU
5	8816	v	8	> 600			x	x	x	x	x	x	PKU
6	8818	m	6	240*	x	x	x	x	x	x	x	x	PKU
<b>Leiden</b>													
<b>Maastricht</b>													
7	8812	m	6	900			9	1130	60	x	-	x	PKU
8	8813	v	6	< 240**	9	800	9	1074	80	x	-	x	PKU
<b>Nijmegen</b>													
9	8803	m	7	820*			0	x	x	x	x	2	PKU
10	8804	m	7	2750			9	2004	71	+	-	10	PKU
11	8811	v	7	4500			10	2300	x	+	-	x	PKU
12	8815	v	7	4500			10	2310	39	+	-	11	PKU
<b>Rotterdam</b>													
<b>Utrecht</b>													
13	8805	m	7	> 600			12	2490	50	+	+	x	BH4 synth def
14	8820	v	x	> 600			13	1024	x	+	-	16	PKU

x = gegeven ontbreekt/niet verricht

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

\*\* = fout-negatieve screeningsuitslag

In tabel 8 worden enige screenings-, en diagnostische gegevens gepresenteerd van de verwezen kinderen, geboren in 1988, waarbij de behandeling met het fenylalanine beperkt dieet niet geïndiceerd is.

**Tabel 8** Kinderen, geboren in 1988 en verwezen bij de screening op PKU, waarbij de behandeling met het fenylalanine beperkte dieet niet geïndiceerd was

B	NIPG reg. nr.	gesl m/v	1e screening		2e screening		1e diagnostisch onderzoek		diagnose
			lft dg	fenyl- alanine $\mu\text{mol/l}$	lft dg	fenyl- alanine $\mu\text{mol/l}$	lft dg	fenyl- alanine $\mu\text{mol/l}$	
Amsterdam AMC									
Amsterdam VU									
Groningen									
1	8814	v	8	360	17	360	22	50	HPA
Leiden									
Maastricht									
2	8801	v	6	550			10	300	HPA
3	8802	v	6	400	x	x	10	208	HPA
Nijmegen									
4	8806	v	7	> 360	x	x	x	x	HPA
5	8817	m	7	240	21	240	35	157	geen PKU/HPA
Rotterdam									
Utrecht									
Niet-Academisch									
6	8819	m	x	> 240	x	240	6	x	galactosemie

x = gegeven ontbreekt

Het betreft 6 kinderen. 1 Kind werd in strijd met de voorschriften verwezen naar een niet-academische kliniek. Ook bij de screening op congenitale hypothyreoïdie werden bij dit kind afwijkende waarden gevonden. Bij diagnostisch onderzoek bleek de zuigeling galactosemie te hebben. Gezien de leeftijd van 6 dagen waarop het diagnostisch onderzoek plaatsvond was dit kind mogelijk al verwezen op grond van klinische symptomen. Volgens tabel 8 zouden er minimaal 4 kinderen zijn met een dubieuze waarde bij de 1e hielprik en mogelijk zelfs 5 (namelijk B4). Volgens de kwartaallijsten waren er slechts 3 kinderen met een dubieuze waarde bij de hielprik in 1988.

Tabel 9 geeft de aantallen PKU en met fenylalanine beperkt dieet behandelde HPA patiënten en het aantal geborenen per jaar in de periode 1974 t/m 1988. Ten opzichte van de rapportage over 1987 (Vaandrager & Verkerk, 1988), heeft deze tabel voor wat betreft de jaren 1980, 1983, 1984 en 1986 enige wijzigingen ondergaan. Bij het 'Vervolgonderzoek PKU-screening 1974-1988' bleek namelijk dat er 5 kinderen waren met een fenylalanine beperkt dieet, die niet als zodanig geregistreerd stonden. 1 Van deze kinderen had aanvankelijk alleen een eiwitarm dieet, later bleek toch een fenylalanine beperkt dieet noodzakelijk te zijn. Verder was het kind met een fout-negatieve uitslag, geboren in 1984 nog niet in de tabel opgenomen.

**Tabel 9** Aantallen PKU- en (met fenylalanine beperkt dieet behandelde) HPA-patiënten (n) en het aantal pasgeborenen (N), 1974-1988

jaar	n	N
1974*	1	56.656
1975	12	175.837
1976	12	175.992
1977	13	171.344
1978	5	173.732
1979	17	173.230
1980	12	180.197
1981	9	177.671
1982	9	171.097
1983	8	168.928
1984	12**	173.102
1985	12	176.701
1986	17	183.563
1987	7	185.463
1988	14***	185.553

\* Sedert 1 september 1974.

\*\* Waarvan 1 kind met een fout-negatieve screeningsuitslag en 1 kind, dat verhuisd is naar Nederland toen het niet meer voor screening in aanmerking kwam. Het werd ontdekt op de leeftijd van 2 jaar op grond van symptomen.

\*\*\* Waarvan 1 kind met een fout-negatieve screeningsuitslag.



In tabel 10 worden de diagnoses van de in 1988 bij de screening verwezen kinderen (19) en de patiënt met een fout-negatieve uitslag weergegeven naar de regio van entad-  
ministratie.

Tabel 10 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de 19 bij screening verwezen kinderen en het kind met een fout-negatieve uitslag, geboren in 1988

Regio entadm. entadministratie	PKU/ HPA met PKU-dieet	HPA zonder PKU-dieet	Geen PKU/ HPA	Totaal
Groningen	0	0	0	0
Friesland	2	1	0	3
Drenthe	1	0	0	1
Flevopolder	0	0	0	0
West-Overijssel	1	0	0	1
Twente	0	0	0	0
Gelderland	2	1	1	4
Utrecht	1	0	0	1
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	0	0	0	0
Amsterdam	1	0	0	1
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	0	0	1	1
Rotterdam	0	0	0	0
Zeeland	0	0	0	0
Noord-Brabant	3	0	0	3
Limburg	3*	2	0	5
<b>Totaal</b>	<b>14</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>20</b>

\* Waarvan 1 met een fout-negatieve screeningsuitslag.

#### 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. Hoe strenger men is om geen enkel geval te missen (geen fout-negatieven), des te groter in het algemeen het aantal is dat de aandoening bij nader diagnostisch onderzoek niet blijkt te hebben (fout-positieven).

Als screeningstest wordt de microbiologische bepaling volgens Guthrie (1963) gebruikt.

Er wordt gebruikt gemaakt van enkele druppels bloed die, tezamen met enkele druppels voor de CHT-screening, worden verkregen door een hielprik bij alle zuigelingen met als voorgeschreven leeftijd 6 t/m 8 dagen (in de praktijk is dat vaak later; zie 2.1 en 2.2). Het resultaat van de Guthrietest is negatief ( $\leq 0,24$  mmol/l), dubieus (0,24 - 0,47 mmol/l), of positief ( $\geq 0,48$  mmol/l). Zuigelingen met positieve uitslag worden direct verwezen. Bij een dubieuze uitslag wordt een 2e hielprik verricht. Is de uitslag dan wederom dubieus, danwel positief dan wordt het eveneens verwezen. Bij het verwijsonderzoek wordt de diagnose gesteld (Landelijke Begeleidings Commissie Phenylketonurie 1978; Sengers, 1981; Meijer 1985).

Het beste inzicht in de praktijk van de screening wordt verkregen door het nagaan van de positief en negatief voorspellende waarde. Onder de positief voorspellende waarde van een test verstaat men de kans op ziekte indien de testuitslag positief is. In het geval van de PKU-screening betekent dit de kans op PKU (of met fenylalanine beperkt dieet behandelde HPA) wanneer de eerste hielprik positief is, of wanneer de eerste dubieus en de tweede dubieus of positief is. Onder de negatief voorspellende waarde verstaat men de kans op niet-ziekte indien de testuitslag negatief is. In het geval van de PKU-screening betekent dit de kans op het niet hebben van PKU (of met fenylalanine beperkt dieet behandelde HPA) indien de eerste of de tweede hielprik negatief is.

##### *Positief voorspellende waarde*

In 1988 werden 19 kinderen na de eerste of tweede hielprik verwezen. Hiertoe werden ook de 2 kinderen gerekend, die werden verwezen op grond van een positieve familieanamnese. Van deze 19 bleken 13 kinderen PKU (of met fenylalanine beperkt dieet behandelde HPA) te hebben. De positief voorspellende waarde van de screeningstest is derhalve 68% (13/19).

##### *Negatief voorspellende waarde*

Om de negatief voorspellende waarde te kunnen berekenen zou bekend moeten zijn hoeveel kinderen PKU (of met fenylalanine beperkt dieet behandelde HPA) hebben, waarbij de screeningsuitslag negatief was. Tot op heden is er één patiënt, geboren in 1988, bekend waarvoor dit geldt. Het betreft een meisje dat bij screening op de leeftijd van 6 dagen volgens de Guthrie-test een fenylalanine concentratie had van minder dan 0,24 mmol/l. Aangezien haar tweelingbroertje een positieve uitslag had (0,9 mmol/l),

werden beide kinderen verwezen voor diagnostisch onderzoek. Op de leeftijd van 9 dagen was de fenylalanine concentratie bij de kwantitatieve bepaling bij het meisje 1,074 mmol/l en bij het jongetje 1,130 mmol/l. Aangezien bij het uitdoen van de uitslagen werd opgemerkt dat van een tweeling er één positief en één negatief was, werd van de negatieve uitslag de reserve bloedvlek ingezet, waarmee eveneens een negatieve uitslag werd verkregen. Volgens het RIVM (Drs. C.E. Voogd) kan, zowel hieruit als uit de wijze waarop de bepalingen werden verricht, worden geconcludeerd dat een laboratoriumfout onwaarschijnlijk is. De behandelend kinderarts meldde dat beide zuigelingen volledige voeding kregen (Almiron M2) en niet ziek waren. Indien de fenylalanine concentratie van het kind op de leeftijd van 6 dagen lager was dan 0,24 mmol/l dan is het verloop hiervan in de tijd tamelijk opmerkelijk. De eerste 6 dagen zou de gemiddelde toename per dag maximaal 0,04 mmol/l geweest kunnen zijn, terwijl in de daaropvolgende 3 dagen de toename gemiddeld minimaal 0,28 mmol/l per dag moet zijn geweest. In het algemeen neemt de concentratie al in de eerste levensdagen sterk toe (Holtzman et al 1974; Meryash et al 1981; Koch & Friedman 1981; Cunningham et al 1987; Jew & Koch 1987). Koch en Friedman (1981) onderzochten fenylalaninespiegels van 20 patiënten in de eerste drie levensdagen. Bij 9 kinderen was navelstrengbloed afgenomen. De gemiddelde concentratie bedroeg 0,23 mmol/l. Blijkbaar is de placenta in staat om het merendeel van het fenylalanine af te geven aan de moeder, echter onvoldoende om een concentratie binnen de referentie-waarden te bewerkstelligen. Na de geboorte nam de concentratie sterk toe. Van 10 kinderen was bloed binnen de eerste 24 uur afgenomen; de laagste waarde bedroeg 0,34 mmol/l.

Vanaf de landelijke invoering van de screening in 1974 zijn er nu twee patiënten gemist. Behalve het kind geboren in 1988 had ook een kind geboren in 1984 een fout-negatieve screeningsuitslag. Het werd pas op de leeftijd van 1,5 jaar gevonden bij familieonderzoek, nadat haar broertje, geboren in 1986, een positieve screeningsuitslag had.

**Conclusie:** De screeningsprocedure op PKU heeft een zeer hoog discriminerend vermogen. Ondanks de relatief lage prevalentie is het aantal fout-positieven gering. Ook worden er vrijwel geen kinderen gemist. Van de meer dan 2.500.000 kinderen met een negatieve testuitslag in de afgelopen 14 jaar, zijn er tot op heden slechts 2 bekend waarbij achteraf toch de diagnose PKU werd gesteld. Er is vooralsnog geen reden om de methode van screening te wijzigen.



## LITERATUUR

CUNNINGHAM, G.C. KAN, K., MORDAUNT, V.L. Phenylalanine level of newborns in their first few days of life. In: Advances in neonatal screening. B.L. Therell, Jr (ed). Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1987: 179-81

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

HOLTZMAN, N.A., MELLITS, E.D., KALLMAN, C.H. Neonatal screening for phenylketonuria: II. Age dependence of initial phenylalanine in infants with PKU. *Pediatrics* 1974; 53: 353-7

JEW, K., KOCH, R. Can PKU be predicted in early discharged infants? In: Advances in neonatal screening. B.L. Therell, Jr (ed). Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1987: 183-4

KOCH, R., FRIEDMAN, E.A. Accuracy of newborn screening programs for phenylketonuria. *The Journal of Pediatrics* 1981; 98: 267-9

KWARTAALRAPPORTEN 'over de analytische vergelijking van de CHT-laboratoria' (1988), bewerkt in het Referentie-instituut voor de CHT-screening te Rotterdam, in opdracht van het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiëne te Bilthoven, door E. Endert, J.G.C. van de Meene, J.G. Loeber, J.F.W. Tertoolen en W. Schopman

LANDELIJKE BEGELEIDINGSCOMMISSIE PHENYLKETONURIE. De vroege opsporing van fenylketonurie in Nederland in de periode van 1 september 1974 tot 31 december 1976. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* 1978; 122: 1558-62

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

MERYASH, D.L., LEVY, H.L., GUTHRIE, R. et al. Prospective study of early neonatal screening for phenylketonuria. *N Engl Med* 1981; 304: 294-6

SENGERS, R.C.A. De vroege opsporing van fenylketonurie in Nederland, 1977-1979; tweede verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie Phenylketonurie. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* 1981; 125: 2135-40

VAANDRAGER, G.J., VERKERK, P.H. Rapportage van de screening op fenylketonurie bij kinderen geboren in 1987. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. NIPG, Leiden, 1988

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