



**RAPPORTAGE VAN DE SCREENING
OP FENYLKETONURIE
BIJ KINDEREN GEBOREN
IN 1989**

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.

**Verslag van de Landelijke
Begeleidingscommissie PKU**

Indien dit rapport in opdracht werd
uitgebracht, wordt voor de rechten en
verplichtingen van opdrachtgever en
opdrachtnemer verwezen naar de
'Algemene Voorwaarden voor Onderzoeks-
en Ontwikkelingsopdrachten TNO 1979',
dan wel de desbetreffende terzake
tussen partijen gesloten overeenkomst.

© TNO

**NIPG-publikatienummer
90.105**

Oktober 1990

**P.H. Verkerk
G.J. Vaandrager**

Nederlands Instituut voor
Praeventieve Gezondheidszorg TNO

Postbus 124
2300 AC Leiden
Wassenaarseweg 56
2333 AL Leiden

Telefax 071 - 17 63 82
Telefoon 071 - 17 88 88



Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van *f* 15,90 (incl. BTW) op postrekening 20.22.77 van het NIPG-TNO onder vermelding van bestelnummer 90.105.

	pag.
INHOUD	
SAMENVATTING	i
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	5
3. DIAGNOSEN	9
3.1 Geregistreerde meldingen	9
3.2 Tijdsduren	9
3.3 Diagnosen	10
4. DE METHODE VAN SCREENING	14
LITERATUUR	17

SAMENVATTING

Van de 187.972 levendgeborenen in 1989 ontvingen 187.199 (99,59%) de hielprik. Wanneer de zuigelingen die voor de screeningsleeftijd overleden buiten beschouwing worden gelaten, was de deelname aan de screening 99,74%. De hoge deelname geldt voor alle regio's.

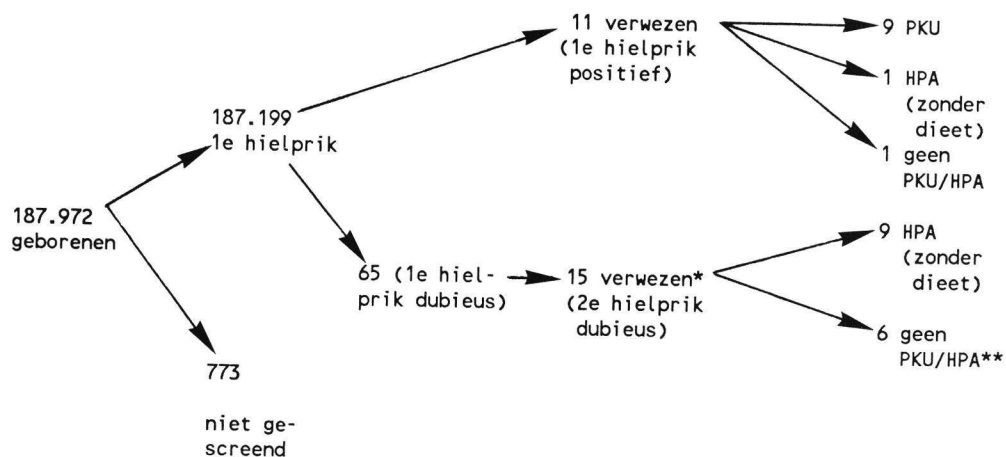
Bij de screening op PKU nam in de afgelopen drie jaar het percentage onvoldoende vullingen toe, echter met 1989 vergelijkbare percentages kwamen ook in voorgaande jaren voor.

Het aantal verwezen kinderen bedroeg 26, hiervan kreeg 77% de hielprik op de aanbevolen leeftijd van 6 t/m 8 dagen. Het aantal kinderen met PKU was dit jaar 9.

De sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde van de screeningsprocedure was in 1989 respectievelijk 100%, 99,99%, 35% en 100%.

In 1989 werd een derde kind bekend met een fout-negatieve screeningsuitslag sinds de screening werd ingevoerd. Het werd ontdekt op de leeftijd van 1 jaar en 6 maanden.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 1989 weer:



* waarvan bij 3 direct diagnostisch onderzoek werd verricht na de 1e dubieuze uitslag

** waarvan 1 met galactosaemie

INLEIDING

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op phenylketonurie (PKU) bij alle in 1989 in Nederland geboren kinderen. De wijze van verslaglegging is grotendeels gelijk aan die van vorige jaren.

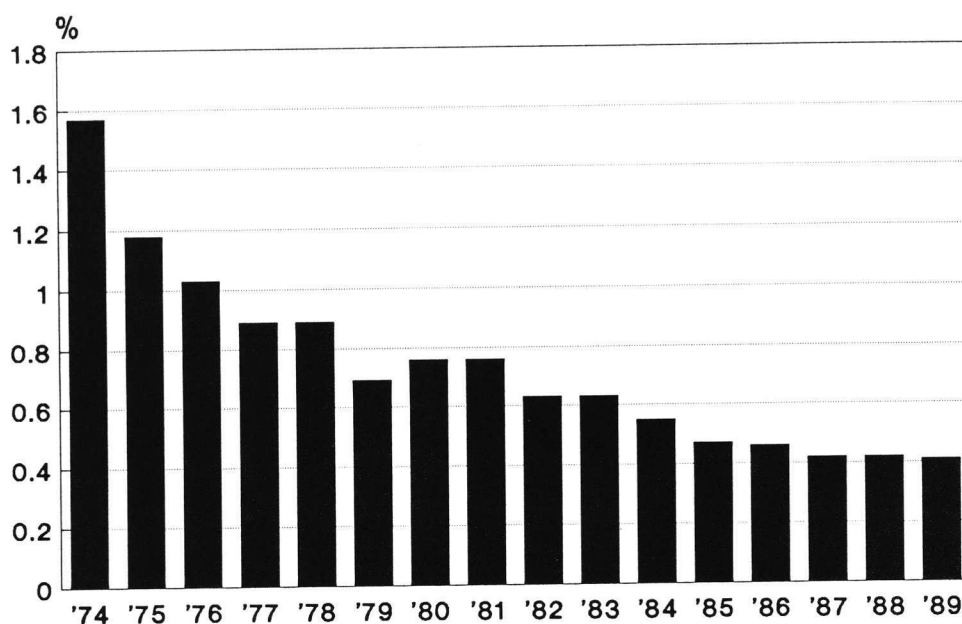
De screening wordt sinds 1974 toegepast en voldoet aan de verwachting. Jaarlijks worden ongeveer 7 tot 15 kinderen met de aandoening opgespoord die in een vroeg stadium op een fenylalanine-beperkt dieet worden ingesteld.

Dank wordt gebracht aan allen die meewerkten aan deze neonatale screening, speciaal aan de 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 187.199 van de 187.972 levendgeborenen in 1989 in Nederland werd een hielprik afgenomen, dit is 99,59%. In figuur 1 wordt het percentage niet-deelname vanaf het begin van de screening in 1974 weergegeven. Vanaf het begin was het percentage niet-deelname laag en nam zelfs nog enigszins af. De laatste drie jaar is het percentage vrijwel konstant.

Figuur 1 Niet-deelname aan de screening op PKU in 1974 tot en met 1989
(de gegevens van 1974 hebben betrekking op de periode 1 september tot en met 31 december)



De redenen van het niet deelnemen worden hieronder weergegeven, in vergelijking met 1988, 1987 en 1986 (tabel 1). 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. Een kind wordt in deze categorie ondergebracht wanneer de ouders niet

blijken te wonen op het aangegeven adres of wanneer de ouders verhuisd zijn naar het buitenland. Het is daarom aannemelijk dat enkele van deze kinderen elders in Nederland of in het buitenland toch gescreend zijn.

Wanneer de kinderen die vóór de screeningsleeftijd overleden buiten beschouwing worden gelaten, werd van alle kinderen die in aanmerking kwamen voor screening 99,74% onderzocht. In 1988, 1987 en 1986 was dit respectievelijk 99,76%, 99,76% en 99,73%.

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

Redenen	1989		1988	1987	1986
	n	o/oo	o/oo	o/oo	o/oo
Weigering en bezwaar	224	1,2	1,4	1,4	1,6
Overleden	294	1,6	1,8	1,8	1,9
Vertrokken	80	0,4	0,3	0,3	0,3
Onbekend	175	0,9	0,7	0,8	0,8
Totaal	773	4,1	4,2	4,2	4,6
Totaal aantal pasgeborenen	187.972		185.553	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 1989

Regio van de entadministratie	Geborenen	gescreend	niet-gescreend	Redenen van niet deelname			
				weigering/bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend
Groningen	6230	6224	6 (0.10%)	6	0	0	0
Friesland	7582	7562	20 (0.26%)	12	7	1	0
Drenthe	5081	5074	7 (0.14%)	4	3	0	0
Twente	7367	7347	20 (0.27%)	5	13	2	0
W.Overijssel	6987	6948	39 (0.56%)	28	11	0	0
Flevopolder	2559	2548	11 (0.43%)	5	6	0	0
Gelderland	22586	22483	103 (0.46%)	37	28	2	36
Utrecht	13676	13609	67 (0.49%)	29	15	15	8
Noord-Holland (excl. Amsterd.)	20740	20692	48 (0.23%)	20	25	1	2
Amsterdam	8880	8828	52 (0.59%)	12	11	28	1
Zuid-Holland (excl. Rotterd.)	35044	34856	188 (0.54%)	27	57	0	104
Rotterdam	6782	6747	35 (0.52%)	1	10	3	21
Zeeland	4208	4186	22 (0.52%)	14	8	0	0
Noord-Brabant	27474	27362	112 (0.41%)	23	58	28	3
Limburg	12776	12733	43 (0.34%)	1	42	0	0
Nederland	187972	187199	773 (0.41%)	224	294	80	175

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).

2.1 De uitvoering van de screening

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

Van alle binnengekomen bloedmonsters wordt in de 5 PKU-laboratoria de fenylalaninespiegel bepaald met een microbiologische test volgens Guthrie (1963). 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 verwijsindicatie.

2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

De gegevens zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de 15 provinciale en grootstedelijke entadministraties. De getotaliseerde gegevens van 1989 worden vergeleken met die, op dezelfde wijze verkregen, van de voorgaande jaren. In tabel 3 worden het aantal en het promillage herhalingsonderzoeken en verwijzingen weergegeven.

Het merendeel van de tweede hielprikken wordt verricht omdat er sprake is van onvoldoende vulling van de filtreerpapierstrook. Het percentage onvoldoende vullingen is dit jaar 0,59% van het aantal gescreenden. In 1988 was dit percenta-

ge 0,42%. Het aantal tweede hielprikken op grond van dubieuze uitslag bij de 1e hielprik was gering, namelijk 65 (0,035%). Dit percentage is weliswaar hoger dan in de twee voorafgaande jaren, maar vergelijkbaar met dat van 1985. Toen bedroeg het 0,04%. Van 65 kinderen met een dubieuze uitslag bij de eerste hielprik, hadden er 12 bij de tweede screening wederom een afwijkende uitslag. Blijkens de opgave werd bij 8 zuigelingen geen 2e hielprik verricht hoewel dit wel geïndiceerd was, bijvoorbeeld in verband met weigering van de ouders of overlijden van het kind.

Het totaal aantal verwezen kinderen na de 1e of 2e hielprik bedroeg 23. Bij de 2e hielprik was het aantal onvoldoende vullingen 31 en het aantal groeiremmingen 2. Er werden geen kinderen ingestuurd na 3 of meerdere hielprikken.

Tabel 3 Uitslagen en verwijzingen van 1e en 2e hielprik in 1989 (aantallen en promillages) en in 1988 en 1987 (promillages). Gegevens ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties

	aantal	1989 o/oo*	1988 o/oo*	1987 o/oo*
Na 1e hielprik:				
Negatief	185.973	993,45	995,37	996,40
Dubieus	65	0,35	0,14	0,09
Positief	11	0,06	0,09	0,04
Onvoldoende vulling	1.103	5,89	4,20	3,40
Groeiremming/te vroeg geprikt	47	0,25	0,21	
Na 2e hielprik:				
Negatief	1160	6,20	4,41	3,30
Dubieus** + positief	12	0,06	0,02	0,03
Totaal verwezen	23	0.12	0,10	0,06
Totaal gescreend	187.199		184.774	184.686

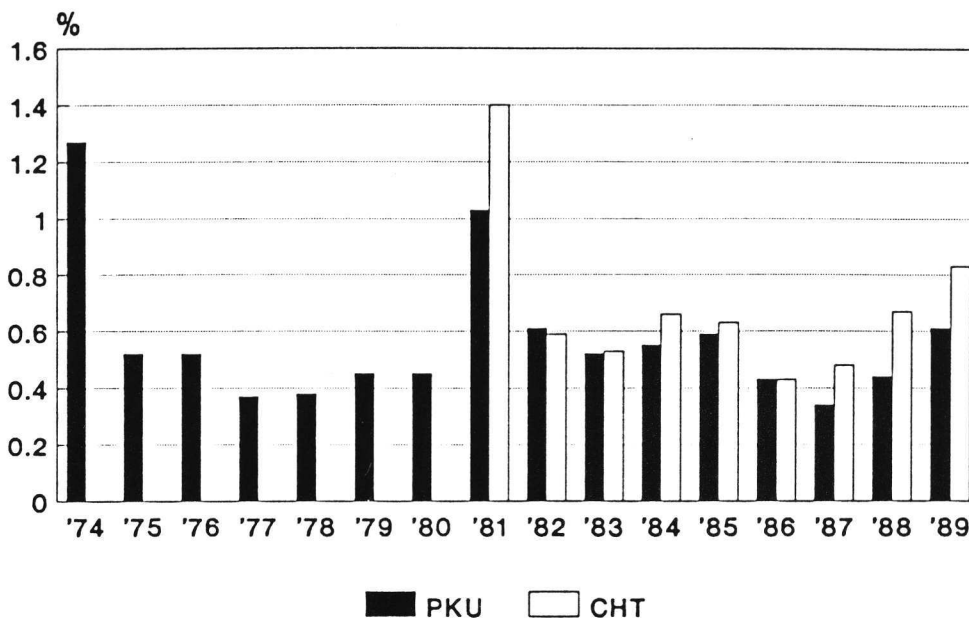
* Van het totale aantal gescreende zuigelingen

** En 1e hielprik eveneens dubieus

Het percentage onvoldoende vullingen lijkt de laatste jaren wat toe te nemen, met name bij de screening op CHT. Daarom werd dit jaar voor beide screeningsprogramma's nagegaan hoe het verloop is geweest vanaf het begin van de screening (figuur 2). Op PKU wordt gescreend vanaf 1 september 1974 en op CHT vanaf 1 januari 1981. Bij het begin van beide screenings was het percentage onvoldoende vullingen hoog. Bij de PKU screening is er weliswaar een toename de laatste drie jaar, echter met 1989 vergelijkbare percentages kwamen

voor in 1982 en 1985. Voor vrijwel alle jaren geldt dat bij de PKU screening het percentage lager is dan bij de CHT screening. Dit zal deels veroorzaakt worden doordat bij de PKU screening met minder materiaal volstaan kan worden. Bij de screening op CHT is er vanaf 1986 een opgaande lijn en bereikt in 1989 een niveau dat, met uitzondering van 1981, hoger is dan in de voorgaande 8 jaren.

Figuur 2 Percentage onvoldoende vullingen ten opzichte van het aantal gescreenden bij de screening op PKU en CHT vanaf de invoering van beide screeningsprogramma's tot en met 1989



Conclusie: Bij de screening op PKU nam in de afgelopen drie jaar het percentage onvoldoende vullingen toe, echter met 1989 vergelijkbare percentages kwamen ook in voorgaande jaren voor. Nadere aandacht hiervoor lijkt echter wel gewenst, mede gezien de ontwikkelingen bij de CHT-screening.

Tabel 4 toont de uitslagen en de verwijzingen na eerste en tweede screening per entadministratie van de woonplaats. In Groningen, Friesland, Drenthe en Limburg is het percentage onvoldoende vullingen het laagst en wel minder dan 0,10%. In Utrecht is dit percentages het hoogst en wel 2,48%.

Conclusie: Er is een vrij grote spreiding tussen de verschillende entadministraties in het percentage onvoldoende vullingen. Deze varieert van 0,02% (Limburg) tot 2,48% (Utrecht).

Tabel 4 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede hielprik in 1989, per entadministratie. Gegevens van de kwartaallijsten van de entadministraties

Entadmini- stratie	gescreend		na 1e hielprik				na 2e hielprik		verwezen		
			neg.	dub.	pos.	onvold.vulling		neg.	dub. + pos.	n	% *
						n	% *				
Groningen	6224	6215	5	0	4	0,06	8	1	1	0,02	
Friesland	7562	7547	13	0	2	0,03	14	1	1	0,01	
Drenthe	5074	5066	3	0	4	0,08	8	0	0	0,00	
Twente	7347	7323	6	0	16	0,22	22	2	2	0,03	
W.Overijssel	6948	6930	2	0	15	0,22	18	0	0	0,00	
Flevopolder	2548	2541	0	0	7	0,27	7	0	0	0,00	
Gelderland	22483	22102	11	5	353	1,57	355	3	8	0,04	
Utrecht	13609	13256	11	0	338	2,48	327	3	3	0,02	
N.Holland (excl.Adam)	20692	20646	1	0	24	0,12	46	0	0	0,00	
Amsterdam	8828	8810	2	1	9	0,10	17	0	1	0,01	
Z.Holland (excl.Rdam)	34856	34639	3	1	213	0,61	215	1	2	0,01	
Rotterdam	6747	6689	1	1	56	0,83	56	1	2	0,03	
Zeeland	4186	4170	0	0	16	0,38	16	0	0	0,00	
N.Brabant	27362	27311	6	2	43	0,16	47	0	2	0,01	
Limburg	12733	12728	1	1	3	0,02	4	0	1	0,01	
Nederland	187199	185973	65	11	1103	0,59	1160	11	23	0,01	

* ten opzichte van het aantal gescreenden
 Opm. In deze tabel zijn de 47 kinderen waarbij groeiremming optrad bij de eerste hielprik of die te vroeg geprikt waren niet opgenomen

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 1989 werd bij 26 kinderen nader diagnostisch onderzoek verricht in verband met een afwijkende screeningsuitslag. Volgens de kwartaallijsten van de entadministraties zouden slechts 23 kinderen zijn verwezen (tabel 3). Oorzaak van deze discrepantie is mogelijk het feit dat drie kinderen, waarbij nader diagnostisch onderzoek werd verricht op grond van alleen een dubieuze uitslag van de eerste hielprik, niet zijn opgenomen in de kwartaallijsten.

3.2 Tijdsduren

Leeftijd bij eerste hielprik

Van de 26 kinderen, waarbij nader diagnostisch onderzoek werd verricht, werden 20 (77%) gescreend op de aanbevolen leeftijd van 6 tot en met 8 dagen. In 1988 was dit 89% (16/18) en in 1987 75% (9/12). Het percentage kinderen dat na de 14e levensdag werd gescreend was in 1989 4% (1/26), in 1988 0% en in 1987 eveneens 0%. Deze percentages zijn gunstiger dan de cijfers van de kwartaalrapportages van de 5 CHT-laboratoria. In het 4e kwartaal van 1989 varieerde het cumulatieve percentage gescreenden op de 8e levensdag van 57,5% (Bilthoven tot 76,3% (Zwolle) en op de 14e levensdag van 84,4% (Bilthoven) tot en met 95,8% (Amsterdam). Een oorzaak van deze discrepantie is mogelijk het feit dat de CHT-laboratoria bij de berekening van de leeftijden uitgaan van kinderen met een afwijkende CHT-screeningsuitslag. In deze groep komen veel prematuren voor en prematuren worden veelal, overigens ten onrechte, wat later gescreend.

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

De leeftijd waarop het diagnostisch onderzoek plaatsvond was van 22 van de 26 bekend. Voor de 21e dag werden 16 (73%) en voor de 28e dag werden allen gezien.

3.3 Diagnosen

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

- PKU (Phenylketonurie): een concentratie van fenylalanine in het serum bij de onbehandelde patiënt van $\geq 0,50$ mmol/l; en voorts dat de tolerantie voor fenylalanine in het dieet ≤ 50 mg/kg lichaamsgewicht bedraagt op de leeftijd van één jaar; de aanwezigheid van grote hoeveelheden fenylalaninemetabolieten bevestigt de diagnose;
- HPA (hyperfenylalaninaemie), indien bij de onbehandelde patiënt de concentratie $\geq 0,24$ mmol/l 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 5 worden enige screenings-, en diagnostische gegevens gepresenteerd van de 9 in 1989 geboren patiënten met PKU. Allen werden dankzij de screening gevonden. Voor de leeftijd van 21 dagen werd 89% (8/9) behandeld met het fenylalanine-beperkte dieet.

Tabel 5 Patiënten met PKU, geboren in 1989

		1e screening		2e screening		1e diagnostisch onderzoek				beh		
NIPG reg. nr.	gesl m/v	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
Amsterdam AMC												
1	8901	v	10	> 600		12	3666	100	+	-	13	PKU
Amsterdam VU												
Groningen												
Leiden												
Maastricht												
2	8904	m	9	3300		11	1639	57	+	-	12	PKU
Nijmegen												
3	8915	v	8	> 600		13	3028	97	+	-	14	PKU
4	8917	m	8	> 600		13	1977	58	+	-	14	PKU
5	8919	m	8	> 600		17	1354	201	+	-	18	PKU
6	8922	m	7	2100		10	2405	38	+	-	11	PKU
7	8923	m	7	> 600		11	2460	100	+	-	12	PKU
Rotterdam												
8	8911	v	7	> 600		21	2100	44	+	-	22	PKU
9	8916	v	7	1700		12	1980	40	+	-	13	PKU
Utrecht												

x = gegeven ontbreekt/niet verricht

In tabel 6 worden enige screenings-, en diagnostische gegevens gepresenteerd van de verwezen kinderen, geboren in 1989, waarbij de behandeling met het fenylalanine-beperkte dieet niet geïndiceerd was.

Tabel 6 Kinderen, geboren in 1989 en verwezen bij de screening op PKU, waarbij de behandeling met het fenylalanine-beperkte dieet niet geïndiceerd was

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									
1	8908	v	8	240	15	240	21	227	HPA
Amsterdam VU									
Groningen									
2	8905	v	8	300	16	480	x	x	HPA
3	8926	m	7	240	19	240	26	60	geen PKU/HPA
Leiden									
Maastricht									
Nijmegen									
4	8903	v	8	240	16	240	x	160	HPA
5	8906	m	6	460	x	x	9	330	HPA
6	8909	m	7	600	x	x	9	572	HPA
7	8924	m	9	360	20	280	27	x	HPA
Rotterdam									
8	8910	v	7	360	x	x	15	400	HPA
9	8914	m	19	530	x	x	26	100	geen PKU/HPA
10	8918	m	7	290	10	240	15	190	HPA
11	8921	v	10	370	17	280	x	220	HPA
Utrecht									
12	8907	m	7	240	14	240	x	300	HPA
13	8912	v	7	240	14	240	18	70	geen PKU/HPA
14	8925	m	13	240	x	> 420	13	x	galactosaemie
Niet-Academisch									
15	8902	v	6	420	x	x	11	123	geen PKU/HPA
16	8913	m	8	240	14	240	25	x	geen PKU/HPA
17	8920	v	6	240	12	240	15	x	geen PKU/HPA

x = gegeven ontbreekt

Het betreft 17 kinderen. Drie kinderen (nr. 5, 8 en 15) werden, hoewel ze dubieuze waarden hadden bij de eerste hieiprik, direct verwezen. In afwijking van de voorschriften werden twee kinderen (nr. 16 en 17) verwezen naar een niet-academische kliniek. Bij nr. 15 werd in een niet-academisch centrum nader diagnostisch onderzoek verricht op grond van alleen een dubieuze uitslag bij de eerste hieiprik. Bij 1 zuigeling (nr. 14) werd naast een afwijkende PKU ook een

afwijkende CHT-screeningsuitslag gevonden. Bij diagnostisch onderzoek werd galactosaemie vastgesteld.

In tabel 7 worden de diagnoses van de in 1989 bij de screening verwezen kinderen (26) weergegeven naar de regio van entadministratie.

Tabel 7 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1989

Regio entadm. entadministratie	PKU	HPA zonder dieet	Geen PKU/ HPA	Totaal
Groningen	0	1	0	1
Friesland	0	0	1	1
Drenthe	0	0	0	0
Flevopolder	0	0	0	0
West-Overijssel	0	0	0	0
Twente	0	0	2	2
Gelderland	4	4	0	8
Utrecht	0	1	2	3
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	0	0	0	0
Amsterdam	1	0	1	2
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	1	2	0	3
Rotterdam	0	1	1	2
Zeeland	0	0	0	0
Noord-Brabant	2	1	0	3
Limburg	1	0	0	1
Totaal	9	10	7	26

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 het discriminerend vermogen van een screeningstest wordt verkregen door het nagaan van de sensitiviteit, specificiteit en de positief en negatief 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 en de negatief voorspellende waarde is de kans op het niet hebben van de gezochte ziekte indien de testuitslag negatief 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 wordt geacht;
- patiënten met maligne HPA.

Tabel 8 geeft een overzicht van de diagnose naar verwijsindicatie. Het aantal terecht-positieven is 9 (zie tabel 5). Het aantal fout-positieven is 17 (zie tabel 6), hierbij zijn de 3 kinderen, waarbij direkt diagnostisch onderzoek werd verricht na 1 dubieuze uitslag, inbegrepen.

Tot op heden zijn nog geen fout-negatieven bekend, geboren in 1989. Pas na enige jaren kunnen hierover betrouwbaarder uitspraken gedaan worden. Wel is in 1989 een derde kind ontdekt met een fout-negatieve uitslag sinds de invoering van de screening. Het werd ontdekt op de leeftijd van 1 jaar en 6 maanden in verband met een afwijkende psychomotore ontwikkeling. Bij bepaling van het reservebloedvlekje bleek de uitslag nu wel (sterk) afwijkend te zijn.

Het aantal terecht-negatieven is 187.199 (het aantal gescreenden, zie hoofdstuk 1) minus 26 is 187.173. De sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde is nu eenvoudig te berekenen, deze indices zijn:

sensitiviteit 100% ($9/(9 + 0)$),
 specificiteit 99,99% ($187.173/(17 + 187.173)$),
 pos. voersp. waarde 35% ($9/(9 + 17)$),
 neg. voersp. waarde 100% ($187.173/(0 + 187.173)$).

Tabel 8 Diagnose naar verwijsindicatie bij de screening op PKU in 1989

Verwijzing geïndiceerd	PKU/HPA met fenylalanine-beperkt dieet/maligne HPA	
	Ja	Neen
Ja	9	17
Neen	0	187.173

Conclusie: De screeningsprocedure op PKU heeft een zeer hoog discriminerend vermogen. Ondanks de relatief lage prevalentie is het aantal fout-positieven gering. In 1989 werd een derde kind bekend met een fout-negatieve screeningsuitslag sinds de invoering van de screening. Het werd ontdekt op de leeftijd van 1 jaar en 6 maanden.

LITERATUUR

ENDERT E, MEENE VAN DE JGC, LOEBER JG, TERTOOLEN JFW, SCHOPMAN W. Rapport over de analytische vergelijking van de CHT-laboratoria; 4-de kwartaal 1989. Rotterdam: Referentie-instituut voor de CHT-laboratoria, 1989.

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

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

MEIJER WJ. 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.

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

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

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

VERKERK PH, VAANDRAGER GJ. Rapportage van de screening op fenylketonurie bij kinderen geboren in 1988. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. NIPG, Leiden, 1989.

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

HUISDRUKKERIJ NIPG-TNO