

Wassenaarseweg 56  
2333 AL Leiden  
Postbus 2215  
2301 CE Leiden

[www.tno.nl](http://www.tno.nl)

T +31 88 866 90 00  
F +31 88 866 06 10

## TNO-rapport

**TNO/CH 2014 R 10324**

# Monitor en evaluatie van de neonatale hielprikscreening bij kinderen geboren in 2012

Datum	Maart 2014
Auteur(s)	A. Rijpstra C.P.B. van der Ploeg P.H. Verkerk
Aantal pagina's	94 (incl. bijlagen)
Aantal bijlagen	2
Opdrachtgever	RIVM
Projectnummer	051.02544/01.01

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 opdrachten aan TNO, dan wel de betreffende terzake tussen de partijen gesloten overeenkomst.

Het ter inzage geven van het TNO-rapport aan direct belanghebbenden is toegestaan.

© 2014 TNO

## Afkortingen en begrippen

3-MCC	3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie
3-MHM	3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie, HMG-CoA lyase deficiëntie en Holocarboxylase synthase deficiëntie worden samen aangeduid als 3-MHM
Afwijkende uitslag	Duidelijk afwijkende uitslag, die direct aanleiding geeft tot verwijzing
AGS	Adrenogenitaal syndroom
BIO	Biotinidase deficiëntie
CO-def	Oude term voor carnitine deficiëntie, is gewijzigd in carnitine transporter (OCTN2)deficiëntie
CF	Cystische fibrose ofwel taaislijmziekte
CH	Congenitale hypothyreoïdie
CH-C	Centrale CH, ook wel genoemd secundaire/tertiaire CH. CH waarvan de oorzaak gelegen is in de hypothalamie/hypofysaire/schildklier-as
CH-T	Thyroidale CH, ook wel genoemd primaire CH. CH door stoornis in de aanleg van de schildklier of in de synthese van schildklierhormoon
DDRMD	Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases
Dubieuze uitslag	Een licht afwijkende uitslag
DVP	Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's
Fout-negatief	Een kind dat de betreffende aandoening wel heeft, maar dat op grond van de screeningsuitslagen niet voor verwijzing in aanmerking komt
Fout-positief	Een kind dat de betreffende aandoening niet heeft, maar dat op grond van de screeningsuitslagen wel voor verwijzing in aanmerking komt
GA-I	Glutaaracidurie type I
GAL	Galactosemie
Hb	Hemoglobine
HCD	Holocarboxylase synthase deficiëntie
HCY	Homocystinurie
HEH	Herhaalde eerste hielprik
	Indien er sprake is van 'onvoldoende vulling' of indien er minder dan 48 uur tussen bloedtransfusie en hielprik is, dient de hielprik herhaald te worden. Om verwarring met de term 'tweede hielprik' te voorkomen wordt in dergelijke gevallen gesproken van een herhaalde eerste hielprik. NB. Er kan ook sprake zijn van een herhaalde tweede hielprik
HMG	HMG-CoA-lyase deficiëntie
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
HTH	Herhaalde tweede hielprik
IVA	Isovaleriaan acidurie
MCAD	Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie
MSUD	Maple syrup urine disease
MZ	Metabole ziekten
Negatieve uitslag	Uitslag die noch afwijkend, noch dubieus is

NSCK	Nederlands SignaleringsCentrum Kindergeneeskunde
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Onvoldoende vulling	Van onvoldoende vulling is sprake indien op het filtreerpapier van een hielpriksetje te weinig bloed is verzameld. Tevens wordt deze aanduiding gebruikt indien het bloedmonster tijdens of na afname aan omstandigheden blootgesteld is geweest, zodat een betrouwbare screeningsuitslag niet mogelijk is
PKU	Phenylketonurie
Programmasensitiviteit	De programmasensitiviteit geeft de kans dat degene met de gezochte ziekte opgespoord wordt door het screeningsprogramma. De programmasensitiviteit is een functie van de deelname aan de verschillende fasen in het screeningsproces, de sensitiviteit van de screeningstest en de sensitiviteit van de diagnostische procedure. De programmasensitiviteit kan daarom nooit hoger zijn dan de sensitiviteit
PVW	Positief voorspellende waarde. De kans op ziekte indien de testuitslag positief is
RCP-vestiging	Per 1 januari 2008 werden de Landelijke Vereniging van Entadministraties (LVE) en de regionale entadministraties onderdeel van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Dit onderdeel heette Regionale Coördinatie Programma's (RCP). Sinds 1 januari 2014 is de naam veranderd in RIVM-DVP (Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's)
RIVM-CvB	RIVM Centrum voor Bevolkingsonderzoek
RIVM-IDS	RIVM Centrum voor Infectieziekten, Diagnostiek en Screening
SCZ	Sikkelcelziekte
Sensitiviteit	De kans dat degene met de gezochte ziekte een positieve testuitslag heeft. Zie ook programmasensitiviteit
Specificiteit	De kans dat degene die de ziekte niet heeft een negatieve testuitslag heeft
Ten onrechte niet verwezen kinderen	Kinderen die op basis van de screeningsuitslagen verwezen hadden moeten worden, maar waarbij dit niet gebeurd is
Ten onrechte verwezen kinderen	Kinderen die werden verwezen, maar die dat volgens de screeningsuitslagen niet hadden moeten worden. Ook wel genoemd: Onterechte verwijzing
Terecht-negatieven	Kinderen die niet werden verwezen en waarbij ook geen sprake was van de aandoening
Terecht-positieven	Kinderen die werden verwezen en waarbij ook sprake was van de aandoening
TFP/LCHAD	Trifunctional Protein deficiëntie/ Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase. De aandoening heet TFP, LCHAD maakt hier onderdeel van uit
Tweede hielprik	Indien bij de eerste hielprik sprake is van een dubieuze uitslag wordt een tweede hielprik verricht
TYR-I	Tyrosinemie type I
VLCAD	Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie

## Samenvatting

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CH), enkele metabole aandoeningen, sikkelcelziekte (SCZ) en cystische fibrose (CF ofwel taaislijmziekte) bij Nederlandse kinderen die in 2012 geboren zijn. De landelijke regie, waaronder ook de verantwoordelijkheid voor de monitor en evaluatie van het programma neonatale hielprikscreening is in handen van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM. Het CvB heeft een Programmacommissie Neonatale Hielprikscreening (PNHS) ingesteld die het CvB adviseert. In opdracht van het CvB voert TNO jaarlijks een monitoring en evaluatie uit. Doel hiervan is onder meer de kwaliteit van het screeningsprogramma te bewaken en waar mogelijk verder te verbeteren.

### **Deelname en leeftijd eerste hielprik**

In 2012 kwamen 177.723 kinderen voor de screening in aanmerking. Na exclusie van overleden kinderen (n=343) zijn 176.455 (99,48%) kinderen gescreend. Dit is lager dan in de periode 1982-2011 en lager dan het streefcijfer van minimaal 99,7% (tabel 1). Er lijkt met name een lichte stijging te zijn in het percentage ouders dat bezwaar maakt tegen de afname van de hielprik bij hun kind. In absolute zin gaat het echter om een zeer kleine groep, namelijk 433 (0,24%) kinderen. In 2012 is er een groep van ruim 200 kinderen die in Praeventis niet gecodeerd zijn als "geen deelname", maar waarbij toch geen screeningsuitslagen geregistreerd zijn. Het betreft onder andere kinderen die overleden zijn en mogelijk kinderen die naar Nederland verhuisd zijn op een leeftijd dat ze niet meer voor screening in aanmerking komen. Betere registratie sinds 2009 door het RIVM-DVPP heeft geleid tot een afname van deze groep. Het is niet uitgesloten dat in deze groep ook kinderen voorkomen die wel in aanmerking hadden moeten komen voor screening.

Op het hielprikkaartje wordt vastgelegd of ouders bezwaar hebben tegen het bewaren van het bloedmonster van hun kind voor anoniem wetenschappelijk onderzoek. Van de ouders heeft 4,1% hier bezwaar tegen. Bij de screening op sikkelcelziekte en CF worden dragers gevonden. In 2012 wilde 97,7% van de ouders informatie over dragerschap van hun kind. Ouders die bezwaar hebben tegen het verkrijgen van informatie over dragerschap hebben aanzienlijk vaker ook bezwaar tegen het bewaren van het bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek dan ouders die geen bezwaar hebben tegen het verkrijgen van informatie over dragerschap.

De eerste hielprik moet worden afgenomen tussen 72 en 168 uur na de geboorte, maar bij voorkeur zo spoedig mogelijk na 72 uur. Van de (eerste) hielprikken is in 2012 98,3% binnen 168 uur afgenomen, terwijl het streefcijfer minimaal 99% is (tabel 1). De gemiddelde leeftijd bij afname van de (eerste) hielprik is in 2012 113 uur (4,7 dagen). Er zijn opvallende verschillen in de gemiddelde leeftijden bij screening tussen regio's, variërend van 104 uur in regio Noord-Oost tot 126 uur in regio Noord-West.

Tabel 1 Algemene indicatoren voor jaarlijkse monitoring van de hielprikscreening waarbij het streefcijfer niet is gehaald in 2012

Afkorting	Processtap	Streefcijfer	2012 (2011)
alg_S1m	Deelnamegraad (% levendgeborenen dat is gescreend) <sup>^</sup>	Minimaal 99,7%	<b>99,48%* (99,52%*)</b>
alg_S2m	Tijdigheid eerste hielprik (% levendgeborenen dat respectievelijk <72 uur, <96 uur, <120 uur en <168 uur na de geboorte is gescreend)	<72 uur: maximaal 1% <96 uur: minimaal 30% <120 uur: minimaal 70% <168 uur: minimaal 99%	<72 uur: 0,7% (0,7%) <96 uur: 39,1% (38,5%) <120 uur: 73,6% (73,1%) <168 uur: <b>98,3%* (98,2%*)</b>

\* Streefcijfer niet gehaald

Tabel 2 Aantallen kinderen verwezen bij de screening op AGS, CH, metabole ziekten, sikkelcelziekte en CF alsmede aantallen opgespoorde patiënten\* in 2012. In 2012 is bij 176.455 kinderen een hielprik afgenomen.

Aandoening	Verwezen kinderen	Opgespoorde patiënten*
AGS	25	8 <sup>§</sup>
CH	346	69 <sup>^</sup>
MZ	166	51
Sikkelcelziekte	38 <sup>§</sup>	34 <sup>#</sup>
CF	38	27 <sup>^^</sup>

<sup>§</sup> allen met de klassieke vorm van AGS<sup>^</sup> allen met permanente CH<sup>§</sup> allen met een HPLC-patroon passend bij sikkelcelziekte, daarnaast zijn nog 40 kinderen verwezen met andere HPLC-patronen<sup>#</sup> van 4 kinderen is de diagnose nog niet bekend<sup>\*</sup> niet bij alle verwezen kinderen is de diagnose al bekend<sup>^^</sup> allen met klassieke CF, waarvan 7 met een meconium ileus

### AGS

Doel van de screening is op AGS is het opsporen van patiënten met de klassieke zout-verliezende vorm. In 2012 zijn 25 kinderen verwezen naar een kinderarts (tabel 2). Bij 9 kinderen is AGS vastgesteld, waarvan 8 de klassieke zout-verliezende vorm hebben. Bij twee van de negen AGS patiënten is aangegeven dat zij niet door de screening werden opgespoord: van deze 2 is de diagnose direct postnataal gesteld op basis van een ambigue genitaal. In 2012 zijn 3 jongens en 6 meisjes met AGS opgespoord bij de screening. De m/v verhouding in 2012 wijkt af van die in voorgaande jaren. In voorgaande jaren zijn namelijk opvallend meer jongens dan meisjes met AGS opgespoord. Dit is opvallend omdat AGS net zo vaak voorkomt bij jongens als bij meisjes. Het kan zijn dat er om onduidelijke redenen in 2012 een einde is gekomen aan het fenomeen van de scheve m/v verhouding. Vooralsnog nemen we aan dat de andere m/v verhouding in 2012 als gevolg van toeval afwijkt van die in voorgaande jaren.

In 2012 en 2013 zijn 5 kinderen (geboortjaar varieert van 2003-2013) met AGS gemeld die niet bij de screening zijn gevonden. Van drie van deze kinderen is de diagnose inmiddels bekend. Geen van deze kinderen kan als fout-negatief worden beschouwd omdat ze niet de klassieke zout-verliezende vorm hebben. In 2012 zijn de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde respectievelijk 100%, 99,99% en 32%.

Bij alle indicatoren zijn in 2012 de streefcijfers gehaald.

## CH

In 2012 werden 346 kinderen verwezen naar een kinderarts vanwege verdenking op CH (tabel 2). Hiervan hadden 69 CH, waarvan 61 met thyroidale (primaire) CH, 6 met centrale (secundaire/tertiaire) CH en van 2 was deze indeling niet bekend. De 12 patiënten met een ernstige vorm van CH zijn allen behandeld vóór de leeftijd van 15 dagen. De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CH is in 2012 7 dagen.

Met ingang van 1-7-2012 zijn de verwijzingscriteria aangescherpt. Vanaf die tijd worden niet-premature kinderen met een  $T4 \leq -3,0$  SD alleen verwezen wanneer het TBG  $> 40$  nmol/l bloed is. Zou deze wijziging niet zijn ingevoerd dan zouden 30 kinderen meer verwezen zijn in 2012.

Er zijn zover bekend geen patiënten, geboren in 2012, gemist bij de screening op CH. De sensitiviteit van de hielprik is daarmee 100% in 2012. De specificiteit en positief voorspellende waarde zijn in 2012 respectievelijk 99,84% en 20%.

Voor alle indicatoren geldt dat de streefcijfers gehaald zijn.

## Metabole ziekten

In Nederland wordt vanaf 2007 op 14 metabole ziekten gescreend en vanaf 1-10-2010 op 13. De screening op HCY is namelijk vanaf 1-10-2010 opgeschort. In 2012 werden 166 kinderen naar een kinderarts verwezen in verband met verdenking op een metabole ziekte (tabel 2). Bij 51 kinderen is een metabole aandoening vastgesteld waarop gescreend wordt.

Per 1-7-2012 is de afkapgrens voor GAL verlaagd en ligt het percentage verwijzingen in 2012 op 0,029% (51 kinderen). Als de afkapgrens niet was gewijzigd dan zou dit percentage 0,069% (122 kinderen) geweest zijn.

Per 1-7-2012 is ook de afkapgrens voor BIO verlaagd. Het percentage verwijzingen is in 2012 0,011% (19 kinderen). Als de afkapgrens niet was gewijzigd dan zou het percentage verwijzingen in 2012 0,022% (39 kinderen) geweest zijn. In voorgaande jaren was het aantal opgespoorde patiënten bij de screening op biotinidase deficiëntie (BIO) beduidend hoger dan het verwachte aantal (1 tot 2 per jaar). In 2011 betrof het bijvoorbeeld 25 patiënten en in 2010 13 patiënten. Recent is door de kinderartsen vastgesteld dat kinderen met een enzymactiviteit  $>20\%$  geen behandeling nodig hebben. Deze kinderen worden nu niet meer als patiënt gediagnostiseerd. Oftewel een belangrijk deel van de destijds opgespoorde patiënten heeft een zodanig mild beeld dat behandeling, achteraf gezien, niet nodig was. Door aanscherping van de diagnosecriteria is het aantal patiënten (6) in 2012 lager dan in voorgaande jaren het geval was.

### *Gemiste patiënten via het NSCK*

Via het NSCK is in 2013 is een gemiste patiënt met VLCAD, geboren in 2013 gemeld. Het betreft een kind van een familie bekend met VLCAD.

Het screeningsprogramma op metabole ziekten bestaat uit 13 screeningen (de screening op HCY is per 1-10-2010 opgeschort). Voor ieder van deze screeningen is het van belang de testkarakteristieken sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde (PVW) na te gaan. Beschouwt men de 13 screeningen op metabole aandoeningen gemakshalve als een screening op één aandoening ("metabole ziekte") dan is de sensitiviteit 100%, de specificiteit 99,9% en de positief voorspellende waarde 31%.

Bij de volgende indicatoren zijn de streefcijfers niet gehaald (tabel 3):

- Het percentage verwijzingen bij de screening op BIO, TYR-I en OCTN2-def is lager dan het streefcijfer

Tabel 3 Indicatoren voor jaarlijkse monitoring van de screening op metabole ziekten waarbij het streefcijfer niet is gehaald in 2012 en tussen haakjes 2011.

Afkorting	Processtap	Streefcijfer	2012(2011)
spec_V1m	Verwijzingen (% of ‰ verwijzingen i.v.m. (verdenking op) een specifieke MZ)	Per MZ tussen de helft en het dubbele van het verwachte aantal verwijzingen uitgaande van de laatste 5 jaar^  BIO: 0,017-0,068% TYR-I: 0,001-0,005% OCTN2-def: 0,010-0,040%	<b>BIO: 0,011**</b> (0,033)% <b>TYR-I: 0,000**</b> (0,0006)% <b>OCTN2-def: 0,009**</b> (0,031)%

\*\* streefcijfer niet gehaald

### Sikkelcelziekte

In 2012 zijn 78 (0,44‰) kinderen verwezen naar een kinderarts, waarvan 38 met een HPLC-patroon passend bij sikkelcelziekte (SCZ), 37 met een patroon passend bij  $\alpha$ -thalassemie en drie met een patroon passend bij  $\beta$ -thalassemie. Van de 38 kinderen verwezen met een HPLC-patroon passend bij SCZ is bij 34 ook SCZ vastgesteld en van 4 kinderen is nog geen bericht van de kinderarts ontvangen. Daarnaast zijn 838 (4,75‰) kinderen gerapporteerd aan de huisarts, in verband met een vermoedelijk dragerschap van HbS.

Bij de start van de screening is besloten alle kinderen met een FAST piek > 20% te rapporteren en door te verwijzen naar de kinderhematoloog voor verdere analyse, aangezien dat zeer waarschijnlijk kinderen zijn met een klinische relevante bloedarmoede (HbH-ziekte) direct na de geboorte. In 2012 zijn 37 (0,021%) kinderen in verband met FAB verwezen en in 2011 19 (0,011%). Mogelijk kan de grens nog iets hoger gekozen worden. Mogelijk hangt deze toename samen met de wijziging van de gradiënt in de methode per 1-10-2011. Door deze wijziging moest het afkappunt aangepast worden. Het aantal kinderen met een klinisch relevante  $\alpha$ -thalassemie is veel lager dan het aantal kinderen dat verwezen wordt. Mogelijk is het nieuwe afkappunt van 16% toch iets te laag gekozen. Indien ook in 2013 het aantal verwijzingen hoog is verdient het aanbeveling om onderzoek te doen naar de juiste afkappunt voor  $\alpha$ -thalassemie.

Van de 37 kinderen kinderen die verwezen zijn met een HPLC-patroon passend bij  $\alpha$ -thalassemie hebben 4 de klinisch relevante vorm van  $\alpha$ -thalassemie met 3 deleties (HbH-ziekte). Eén kind met de uitslag FAB (passend bij  $\alpha$ -thalassemie) was overleden. Het is mogelijk dat dit kind overleden is aan een ernstige vorm van  $\alpha$ -thalassemie. Dit kon echter niet nagegaan worden omdat de uitslag van dit kind niet aan de huisarts is gemeld door de DVP.

Van de drie kinderen die verwezen zijn in verband met een HPLC-patroon passend bij  $\beta$ -thalassemie hebben alle drie ook de betreffende aandoening.

Er zijn geen kinderen met SCZ geboren in 2012 gemeld als gemist bij de screening. Wel is een kind met SCZ gemist geboren in 2013. Oorzaak van het missen betrof een combinatie van factoren. Praeventis noteerde een verkeerde waarde en de handmatige controle conform het kwaliteitssysteem werd niet volledig gevolgd. In Praeventis werd door een fout in het registratiesysteem een kleine a gewijzigd in een grote A. De uitslag werd FSA in

plaats van FSa. De DVP beschouwde het kind daarom als drager, terwijl de oorspronkelijke correcte uitslag wees op SCZ. Het laboratorium heeft geen fout gemaakt en het betreft daarom geen fout-negatieve uitslag. Mogelijk is er bij het overdragen van de uitslagen niet gehandeld volgens het Draaiboek. In versie 9.1 staat hierover: "Het laboratorium meldt dagelijks: • 'niet-negatieve' uitslagen (onvoldoende materiaal, dubieuze, afwijkende en dragerschap uitslagen) direct na het bekend worden telefonisch aan het RIVM-DVP. Daarna worden deze uitslagen nog gefaxt naar het RIVM-DVP". Oftewel strikt genomen had dit incident niet hoeven plaatsvinden. Het is wenselijk de procedures wat betreft het doorgeven van uitslagen van kinderen met een afwijkende uitslag nog eens na te lopen. De fout in Praeventis is inmiddels hersteld.

Bij het berekenen van de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde is uitgegaan van de groep die verwezen is op grond van een HPLC-patroon passend bij sikkelcelziekte. Zover bekend is in 2012 zowel de sensitiviteit, de specificiteit als de positief voorspellende waarde 100%. De screening op sikkelcelziekte heeft een hoog onderscheidend vermogen.

Bij drie indicatoren (tabel 4) zijn de streefcijfers niet gehaald:

- Het promillage verwijzingen passend bij SCZ is minder dan het streefcijfer (0,22‰ i.p.v. 0,3 – 0,6‰).
- 73% van de kinderen met SCZ is binnen acht weken door de kinderarts gezien, terwijl het streefcijfer 90% of hoger is. Het streven dat alle kinderen met SCZ voor de 12<sup>e</sup> week bij de kinderarts zijn is bij 91% gelukt.
- 90% van de verwezen kinderen is onderzocht in een academisch ziekenhuis, terwijl het streefcijfer ten minste 95% is.

Tabel 4 Indicatoren voor jaarlijkse monitoring van de screening op SCZ waarbij het streefcijfer niet is gehaald in 2012 en 2011

Afkorting	Processtap	Streefcijfer	2012 (2011)
spec_V1m	Verwijzingen (% verwijzingen i.v.m. (verdenking op) SCZ)	0,3 – 0,6‰	<b>0,22‰** (0,22‰**)</b>
spec_D1m	Leeftijd 1 <sup>ste</sup> diagnostiek (excl. thalassemie) (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) SCZ het 1 <sup>ste</sup> diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd)	<8 weken → ≥90%; <12 weken → 100%	<8 weken → <b>73%** (69%**)</b> ; <12 weken → <b>91%** (87%**)</b>
spec_B1m	Behandeling in academisch ziekenhuis (excl. thalassemie) (% verwezen kinderen dat onder behandeling is genomen in een academisch ziekenhuis)	≥ 95%	<b>90%** (97%)</b>

\*\* streefcijfer niet gehaald

## CF

De screening op cystische fibrose (CF ofwel taaislijmziekte), is op 1 mei 2011 landelijk ingevoerd. In 2012 zijn 38 (0,22‰) kinderen naar een CF-centrum verwezen in verband met een afwijkende CF-uitslag. Bij 27 van de verwezen kinderen is de diagnose klassieke CF gesteld, hiervan is bij 7 sprake van een meconium ileus. Vier kinderen hebben de niet-klassieke vorm van CF en van zeven is nog geen conclusie mogelijk of bekend.

Het detectiecijfer (het aantal patiënten met klassieke CF gedeeld door het aantal levendgeborenen dat gescreend is, exclusief de zeven patiënten met een meconium ileus



en de vier met niet-klassieke CF) is 0,11%. Dit valt binnen de marge van de verwachte cijfers voor de screening op CF (0,08 – 0,21 %).

Bij de start van de screening is afgesproken bij het berekenen van de validiteit de patiënten met een meconium ileus en de patiënten met een niet-klassieke vorm van CF buiten beschouwing te laten. Recent is besloten kinderen, die verwezen zijn naar een kinderarts en die de niet-klassieke vorm van CF blijken te hebben, als fout-positief te beschouwen. De positief voorspellende waarde van de screening in 2012 is 83%. De sensitiviteit is 95% en de specificiteit is 99,998%.

Sinds de start van de screening zijn 10 patiënten gemeld met klassieke CF die gemist zijn bij de screening. Er zijn drie gemiste patiënten bekend met als screeningsuitslag "drager". Op grond van de toenmalige verwijscriteria zijn deze drie kinderen niet verwezen naar een CF-centrum. Bij alle drie bleek naast de mutatie die gevonden is bij screening ook sprake te zijn van een deletie die niet opgespoord kan worden met de huidige screeningstesten. Op grond van deze bevinding is besloten de verwijscriteria te herzien. Vanaf 9-4-2013 worden ook alle kinderen met slechts 1 afwijkende mutatie (en uiteraard hoge IRT en PAP uitslagen) verwezen naar een CF-centrum.

Bij drie indicatoren, waarvan twee met elkaar samenhangen, is het streefcijfer niet gehaald (tabel 5). 86% van de CF-patiënten (exclusief meconium ileus en niet-klassieke CF) had het eerste consult binnen 30 dagen na geboorte. Het streefcijfer is 90% of meer. Daarnaast is er 1 patiënt gemist in 2012; de sensitiviteit is 95% in 2012.

Tabel 5 Indicatoren voor jaarlijkse monitoring van de screening op CF waarbij het streefcijfer niet is gehaald in 2012 en tussen haakjes 2011.

Afkorting	Processtap	Streefcijfer	2012 (2011)
	<b>Verwijzen *</b>		
	<b>Diagnostiek</b>		
spec_D1m	Leeftijd 1 <sup>ste</sup> diagnostiek (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) CF dat het 1 <sup>ste</sup> diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd)	Bij ≥ 90% van de CF-patiënten (excl. meconium ileus en niet-klassieke CF) eerste consult binnen 30 dagen na geboorte	<b>86%** (83%**)</b>
	<b>Overig</b>		
spec_O2m	Gemiste patiënten (Aantal fout-negatieven uitgaande van klassieke CF en excl. meconium ileus)	0	1** (3** ^)
spec_O3m	Sensitiviteit (uitgaande van klassieke CF en excl. patiënten met een meconium ileus) (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) x 100%	100%	95%** ( <b>86%** ^</b> )

\* Voor de processtappen Uitnodigen, Screenen, Terugkoppeling van de uitslag en Behandelen zijn geen indicatoren vastgesteld.

\*\*Voldoet niet aan de streefcijfers

^ bijgesteld sinds vorig rapport

## Aanbevelingen

### Indicatoren en streefcijfers

- Indien streefcijfers niet gehaald worden dient uiteraard eerst nagegaan te worden hoe dit komt en welke verbeteringen mogelijk zijn. Echter, bij sommige indicatoren zijn streefcijfers geformuleerd, die wel erg streng lijken te zijn. Mogelijk is bij het vaststellen van sommige streefcijfers uitgegaan van na te streven waarden in plaats van het vaststellen van waarden waarbij de kwaliteit als suboptimaal kan worden beschouwd. Het verdient aanbeveling naast het nagaan van verbeteropties ook de streefcijfers opnieuw te bezien.
- Bij het formuleren van de streefcijfers van de indicatoren is weinig rekening gehouden met de betrouwbaarheid van de schattingen. Het verdient aanbeveling te overwegen of er een minimumeis aan de aantallen bij de streefcijfers gesteld dient te worden.
- Het verdient aanbeveling de streefcijfers van indicatoren die betrekking hebben op het percentage verwijzingen scherper te formuleren. Nu zijn de streefcijfers veelal gebaseerd op de gerealiseerde cijfers in de afgelopen vijf jaar en wordt er geen rekening gehouden met een eventuele wijziging van het afkappunt in de betreffende periode. Het verdient aanbeveling bij het formuleren van streefcijfers wel rekening te houden met wijzigingen in afkappunten.
- Bij de indicator detectiecijfer is zowel een ondergrens als een bovengrens geformuleerd. Het is aan te bevelen de bovengrens van het detectiecijfer los te laten.
- Het verdient aanbeveling de indicatoren en de streefcijfers op te nemen in het Draaiboek.

### Praeventis

- In Praeventis wordt nu alleen bij de eerste hielprik vastgelegd wat de redenen zijn van niet-deelname. Het verdient aanbeveling deze redenen ook vast te leggen bij de eventuele vervolghielprikken.
- Bij de berekening van de indicator leeftijd bij hielprik zitten in de groep laat-gescreenden ook de kinderen die pas op latere leeftijd naar Nederland zijn gekomen. Dit wordt nu niet vastgelegd in Praeventis. Strikt genomen zou deze groep geëxcludeerd moeten worden bij het berekenen van de indicator, omdat deze bedoeld is voor het bewaken van tijdige screening van in Nederland geboren kinderen. Het verdient aanbeveling deze groep te registreren in Praeventis.
- Praeventis bevat ook in 2012 een groot aantal (ruim 200) kinderen die volgens de registratie hebben deelgenomen aan de screening, maar waarbij de hielprikuitslagen toch ontbreken. Door betere registratie is deze groep in voorgaande jaren afgenomen. In 2012 is deze groep niet meer verder afgenomen. Verdere verbetering van de registratie is wenselijk.

### Hielprik

- Ouders die bezwaar hebben tegen het verkrijgen van informatie over dragerschap hebben aanzienlijk vaker ook bezwaar tegen het bewaren van het bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek dan ouders die geen bezwaar hebben tegen het verkrijgen van informatie over dragerschap. Dit is opvallend omdat het om twee verschillende onderwerpen lijkt te gaan. De verklaring moet gezocht worden bij de ouders of bij de medewerker die de hielprik afneemt. Het is mogelijk dat sommige ouders alleen de screening willen en verder niets. Dat is hun goed recht. Het is echter ook mogelijk dat de medewerkers die de hielprik afnemen en die toestemming moeten vragen hierbij een rol spelen. Het kan zijn dat sommige van deze medewerkers sturend optreden. Het is wenselijk na te gaan of er een cumulatie is van bezwaren bij bepaalde medewerkers die de hielprik afnemen.

- Er is een opvallend verschil in de gemiddelde leeftijd bij afname van de hieprijk tussen regio's (variërend van 104 uur in Noord-Oost tot 126 uur in Noord-West). Het verdient aanbeveling na te gaan waardoor dit komt.
- Indien van een kind niet bekend is of er een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden of de datum/tijd van de bloedtransfusie is niet bekend en indien dit kind een afwijkende of dubieuze uitslag heeft dan dient de dubieuze of afwijkende uitslag ook als dubieus of als afwijkend in Praeventis geregistreerd te worden en niet als "Onbekend". Alleen als er sprake is van negatieve uitslagen in combinatie met onduidelijkheden rondom een bloedtransfusie worden deze geregistreerd als conclusie "Onbekend". Dezelfde aanpak dient gevolgd te worden bij "te vroeg geprikt". Dit advies is vanaf 2010 ingevoerd. In 2012 waren er bij de screening nog enkele kinderen waarbij dit niet het geval was. Het verdient aanbeveling de software van Praeventis aan te passen zodat dit automatisch gebeurt.

#### AGS

- AGS komt in principe net zo vaak voor bij jongens als meisjes, echter in voorgaande jaren, met uitzondering van 2012, zijn opvallend meer jongens dan meisjes met AGS opgespoord. Het verdient aanbeveling na te gaan waardoor dit komt.

#### CH

- CH-screening: In de periode 1995-2012 zijn er nogal wat schommelingen in het percentage dubieuze uitslagen (min-max: 0,19% - 0,53%). Deze schommelingen worden vermoedelijk veroorzaakt doordat TBG lastig te meten is. Recent onderzoek laat zien dat vrije T4-bepalingen misschien over enige tijd een alternatief kunnen vormen voor de T4/TBG-ratio (Boelen A, van Veen M, Verkerk PH, Diependaal G, Loeber G, Elvers B, Enderd E. Measuring free thyroxine levels in neonatal heel-prick samples. Clin Chim Acta 2013; 23: 51-5). Verder onderzoek naar dit alternatief wordt aanbevolen.

#### HbP/Sikkelcelziekte

- In 2012 zijn meer kinderen met FAB dan in 2011 verwezen. Mogelijk hangt dit samen met de wijziging van de gradiënt in de methode per 1-10-2011. Door deze wijziging moest het afkappunt aangepast worden. Het aantal kinderen met een klinisch relevante  $\alpha$ -thalassemie is veel lager dan het aantal kinderen dat verwezen wordt. Mogelijk is het nieuwe afkappunt van 16% toch iets te laag gekozen. Indien ook in 2013 het aantal verwijzingen hoog is verdient het aanbeveling onderzoek te doen naar de juiste afkappunt voor  $\alpha$ -thalassemie.
- De huidige nomenclatuur die de screeningslaboratoria hanteren bij het afgeven van de uitslagen bij de screening op sikkelcelziekte wordt door de leden van de ANHS-SIKK als onduidelijk ervaren. Het verdient aanbeveling dat beide partijen gezamenlijk een nomenclatuur formuleren die door alle betrokkenen als helder en eenduidig wordt gezien.

#### CF

- Bij de screening op CF is de leeftijd waarop de hieprijk wordt verricht van belang omdat de IRT-concentratie in bloed afneemt naarmate het kind ouder is. Kinderen met CF die op oudere leeftijd gescreend worden lopen daarom de kans gemist te worden. Het verdient aanbeveling, net als in andere landen, beleid vast te stellen hoe met deze groep laat gescreenden omgegaan dient te worden.
- Bepaalde deletie-mutaties kunnen niet gevonden worden met de methoden zoals die nu bij de CF-screening gebruikt worden. Hiervoor is een aanvullende analyse (MPLA-

onderzoek) nodig die nu niet wordt verricht. Aanbevolen wordt na te gaan of MPLA-onderzoek toegevoegd zou kunnen worden aan het CF-screeningsprotocol.

#### Neorah

- De leeftijd van eerste consult bij de kinderarts ontbreekt vaak in Neorah, waardoor niet goed bepaald kan worden in hoeverre de diagnostiek tijdig wordt verricht. Verbetering van de registratie is wenselijk.

# Inhoudsopgave

	<b>Afkortingen en begrippen</b> .....	<b>2</b>
	<b>Samenvatting</b> .....	<b>4</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b> .....	<b>15</b>
1.1	Kader .....	15
1.2	Opdracht .....	15
1.3	Leeswijzer.....	16
1.4	Dank .....	16
<b>2</b>	<b>Deelname en leeftijd bij de eerste hielprik</b> .....	<b>17</b>
2.1	Deelname .....	17
2.2	Leeftijd bij eerste hielprik .....	20
2.3	Indicatoren voor jaarlijkse monitoring .....	22
<b>3</b>	<b>Screening op AGS</b> .....	<b>24</b>
3.1	Analysemethode, afkappunten en screeningsuitslagen .....	24
3.2	Verwijzingen .....	28
3.3	Tijdsduren .....	29
3.4	Diagnose.....	30
3.5	Validiteit .....	32
3.6	Indicatoren voor jaarlijkse monitoring .....	33
<b>4</b>	<b>Screening op CH</b> .....	<b>34</b>
4.1	Analysemethoden, afkappunten en screeningsuitslagen .....	34
4.2	Verwijzingen .....	38
4.3	Tijdsduren .....	40
4.4	Diagnose en behandeling .....	44
4.5	Validiteit .....	48
4.6	Indicatoren voor jaarlijkse monitoring .....	49
<b>5</b>	<b>Screening op metabole aandoeningen</b> .....	<b>50</b>
5.1	Methode, afkappunten en screeningsuitslagen.....	51
5.2	Verwijzingen .....	56
5.3	Tijdsduren .....	57
5.4	Diagnose.....	58
5.5	Validiteit .....	59
5.6	Indicatoren voor jaarlijkse monitoring .....	61
<b>6</b>	<b>Screening op sikkelcelziekte</b> .....	<b>63</b>
6.1	Analysemethode, interpretatie van patronen en screeningsuitslagen.....	63
6.2	Verwijzingen .....	67
6.3	Tijdsduren .....	67
6.4	Diagnose.....	68
6.5	Validiteit .....	69
6.6	Indicatoren voor jaarlijkse monitoring .....	71

<b>7</b>	<b>Screening op Cystic Fibrosis (CF)</b> .....	<b>73</b>
7.1	Analysemethode, afkappunten en screeningsuitslagen .....	73
7.2	Verwijzingen .....	76
7.3	Tijdsduren .....	77
7.4	Diagnose.....	77
7.5	Validiteit .....	79
7.6	Indicatoren voor jaarlijkse monitoring .....	80

**Bijlage(n)**

A Derde meetpunt CH 2007

B Achtergrondtabellen screeningsuitslagen

# 1 Inleiding

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CH), enkele metabole ziekten (MZ), sikkelcelziekte (SCZ) en cystic fibrosis (CF) bij Nederlandse kinderen die in 2012 geboren zijn. Screening op fenylketonurie (PKU) vindt in Nederland plaats sinds 1974. In 1981 is daaraan de screening op congenitale hypothyreoïdie (CH) toegevoegd. Na een uitgebreid pilotonderzoek is de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS) medio 2000 geïncorporeerd in het bestaande programma. Op 1-1-2007 werd de screening uitgebreid met 13 metabole ziekten en sikkelcelziekte. Dit werd mogelijk door toepassing van een nieuwe techniek bij de screening van metabole aandoeningen (tandem massaspectrometrie (MS/MS)), uitbreiding van bestaande techniek naar andere ziekten (colorimetrie) en toepassing van High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) bij de screening van sikkelcelanemie. De screening op homocystinurie (HCY) is met ingang van 1-10-2010 opgeschort. Op 01-01-2007 werd de screening op PKU voortgezet met een andere techniek dan tot dusver, nl. MS/MS. De screening op CF ofwel taaislijmziekte is op 1 mei 2011 landelijk ingevoerd.

## 1.1 Kader

De landelijke regie van het programma neonatale hielprikscreening is in handen van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM. Als onderdeel van de regie is CvB verantwoordelijk voor monitoring en evaluatie van het programma. Het CvB heeft een Programmacommissie Neonatale Hielprikscreening (PNHS) ingesteld die het CvB adviseert. Daarnaast heeft de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) Adviescommissies Neonatale Screening (ANS) ingesteld voor de verschillende aandoeningen waarop gescreend wordt (ANS-CH voor Congenitale hypothyreoïdie, ANS-AGS voor Adrenogenitaalsyndroom, ANS-MZ voor Metabole Ziekten, ANS-SIKK voor SCZ). De adviescommissies hebben een taak bij het verbeteren van de kwaliteit van de diagnostiek en de behandeling en adviseren over de kwaliteit van de screening.

Er zijn 5 screeningslaboratoria, waarvan het RIVM-IDS er één is. Het RIVM-IDS is als referentielaboratorium verder onder andere verantwoordelijk voor de kwaliteitsbewaking van het laboratoriumonderzoek. Centraal in het proces staan de DVP-vestigingen (voorheen Regionale Coördinatie Programma's en vanaf januari 2014 RIVM-DVP genoemd). Zij zijn aanvrager van het screeningsonderzoek bij een kind en zijn onder andere verantwoordelijk voor de bewaking van het proces, eventuele verwijzing naar een kinderarts en de administratie. De DVP-vestiging heeft een goed zicht op de doelpopulatie omdat zij elke werkdag de gegevens van alle pasgeborenen krijgt via de gemeentelijke basisadministratie (GBA).

Vervolgonderzoek en eventueel start van een behandeling vindt plaats in het ziekenhuis (een academisch centrum bij verdenking op een metabole ziekte, kinderendocrinologisch centrum in geval van verdenking op AGS, een algemeen kinderarts bij CH, een CF-centrum bij verdenking op CF of een kinderhematologisch centrum bij verdenking op sikkelcelziekte).

## 1.2 Opdracht

TNO voert jaarlijks een monitor en evaluatie uit ten behoeve van het RIVM, de PNHS en de Adviescommissies. De monitor en evaluatie vindt plaats in opdracht van het CvB en wordt

door het CvB aangeboden aan het ministerie van VWS. Doel is de kwaliteit van het screeningsprogramma te bewaken en waar mogelijk verder te verbeteren.

### 1.3 Leeswijzer

De wijze van verslaglegging is afgeleid van de rapporten uit voorgaande jaren. In hoofdstuk 2 wordt ingegaan op de deelname aan de screening. Tevens wordt ingegaan op de leeftijd van het kind bij de eerste hielprik. In de hoofdstukken 3 tot en met 7 worden de resultaten van de screening op AGS, CH, metabole ziekten, SCZ en CF afzonderlijk besproken. In deze hoofdstukken gaan we eerst in op de gehanteerde techniek en uitvoering van de screening. Vervolgens beschrijven we de screeningsuitslagen en verwijzingen. Daar waar mogelijk worden vergelijkingen met eerdere jaren gemaakt. Bijzonderheden die zich in het screeningsproces hebben voorgedaan en de snelheid van het screeningsproces komen aan bod (procesmonitoring en/of evaluatie). Verder wordt de populatie verwezen kinderen beschreven in termen van aantal en kenmerken en de prevalentie van de verschillende aandoeningen wordt vastgesteld. Bovendien wordt ingegaan op de kwaliteit van de methode van screening. Een goed inzicht in de validiteit van een screening wordt verkregen door het nagaan van de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde.

De resultaten van de procesmonitor en -evaluatie worden verkort weergegeven in een set algemene en aandoening-specifieke indicatoren die voor de jaarlijkse monitoring van de screening, na advies van de PNHS, door het CvB zijn vastgesteld.

In de lijst "Afkortingen en begrippen" voor in het rapport worden afkortingen verklaard en begrippen gedefinieerd.

Voor de evaluatie worden alle uit de screening voortkomende verwijzingen op congenitale hypothyreoïdie (CH) naar de kinderarts door de DVP-vestigingen aan TNO gemeld. TNO vraagt vervolgens de uitslagen van diagnostische onderzoeken en de diagnose op bij de behandelend kinderartsen. Bij de overige aandoeningen voeren de kinderartsen de diagnostische gegevens zelf in en wel in NEORAH. Bij TNO vindt koppeling plaats van de diagnostische gegevens met de screeningsgegevens uit Praeventis. De gegevens van de verwezen kinderen worden vervolgens gecontroleerd op volledigheid en discrepanties. Bij onvolledigheid worden ontbrekende gegevens opgevraagd en bij discrepanties wordt nadere informatie ingewonnen, waarna verdere verwerking en analyse van de gegevens plaatsvindt. Verder wordt gebruik gemaakt van het Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde (NSCK) om te onderzoeken of er patiënten zijn die niet door de screening zijn opgespoord. Het TNO-bestand wordt continu bijgewerkt. Voor de registratie is een privacyreglement opgesteld dat op te vragen is bij TNO en bij de NVK.

### 1.4 Dank

Ten slotte willen we hier allen bedanken die meewerkten aan het tot stand komen van dit rapport: uitvoerders van de hielprik, medewerkers en medisch adviseurs van de DVP-vestigingen; medewerkers van screeningslaboratoria; verloskundig hulpverleners; huisartsen, kinderartsen; leden van de adviescommissies neonatale hielprikscreening (ANHS-AGS, ANHS-CH, ANHS-MZ, ANHS-SIKK), het Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases voor het aanleveren van de diagnostische gegevens van de kinderen verwezen naar een kinderarts op grond van een afwijkende uitslag bij de screening op metabole ziekten alsmede de programmacommissie neonatale hielprikscreening (PNHS).



## 2 Deelname en leeftijd bij de eerste hielprik

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de deelname (2.1), de leeftijd waarop de hielprik wordt afgenomen (2.2) en de algemene indicatoren voor de jaarlijkse monitoring (2.3).

### 2.1 Deelname

De gegevens uit dit hoofdstuk zijn afkomstig uit het Praeventissysteem. Dit systeem wordt beheerd door de DVP-vestigingen. Voor iedere aandoening waarop gescreend wordt, krijgt TNO per kwartaal een apart bestand. In dit hoofdstuk baseren we ons op de bestanden waarin de gegevens van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS) zijn geregistreerd.

In 2012 bedroeg het aantal kinderen in Praeventis dat voor de screening in aanmerking kwam 177.723. Dit is hoger dan het aantal levendgeborenen in 2012 (175.959, CBS) omdat ook kinderen tot de leeftijd van 6 maanden die naar Nederland verhuizen hierbij horen. In 2012 is bij 176.455 pasgeborenen een hielprik afgenomen. Wanneer de kinderen die overleden zijn voordat de hielprik uitgevoerd kon worden (n=343) buiten beschouwing worden gelaten dan is 99,48% gescreend. Het percentage niet-deelname (0,52%) is in 2012 hoger dan in voorgaande jaren vanaf 1981 (figuur 2.1). In deze figuur wordt de niet-deelname gepresenteerd omdat hierdoor de verschillen tussen de jaren beter zichtbaar worden dan wanneer de deelname zou worden gegeven.

In de jaren 2006 tot en met 2012 blijkt er ieder jaar een groep van een paar honderd kinderen te zijn waarbij in Praeventis geen "niet-deelname" is geregistreerd, maar waarbij toch geen screeningsuitslagen geregistreerd zijn. Het betreft kinderen die in de volgende hoofdstukken aangegeven zijn als "missing" (zie bijvoorbeeld tabel 3.4). Eerst werd gedacht dat het om records ging die als gevolg van een fout in het systeem in het bestand terecht waren gekomen. Inmiddels is duidelijk dat het wel degelijk records betreft van bestaande kinderen. Deze kinderen hebben vermoedelijk niet deelgenomen aan de screening. Een deel van deze groep kinderen is geregistreerd als overleden. Daarnaast bevat deze groep mogelijk ook kinderen die pas na de leeftijd van 6 maanden in Nederland zijn gekomen en daarom niet meer voor screening in aanmerking komen. Er kunnen echter ook kinderen bij zijn die wel in aanmerking kwamen voor de screening. De laatste jaren zijn de DVP's deze kinderen zonder uitslagen beter gaan registreren onder niet-deelname. In 2012 is echter geen progressie meer geboekt. Als gevolg van deze verbetering in registratie neemt het percentage niet-deelname de laatste jaren toe (figuur 2.1), dit komt dus doordat de werkelijke niet-deelname in de jaren ervoor waarschijnlijk hoger was dan in tabel 2.1 en figuur 2.1 is weergegeven.

De deelname kan ook berekend worden door na te gaan welk deel van de kinderen niet-gescreend is zoals geregistreerd in Praeventis inclusief de groep van kinderen waarbij op basis van de hielprikuitslagen geen conclusie getrokken kan worden. Het betreft vooral kinderen waarbij geen screeningsuitslagen geregistreerd zijn (de groep "missing"), maar ook kinderen die het screeningstraject zonder duidelijke uitslag hebben beëindigd. Uitgaande van deze benadering is de deelname in 2012 99,32%. Omdat onduidelijk is wat er aan de hand is met de groep "missing" gaan we in dit rapport bij de berekening van de deelname voorlopig uit van 99,48%.

De redenen van niet-deelname zijn gecodeerd in de variabele bezwaar, en worden hieronder weergegeven in vergelijking met voorgaande jaren (tabel 2.1). Van 433 kinderen is bekend dat ze geen hielprik hebben gehad vanwege medisch bezwaar of principieel bezwaar (ouders

weigerden). Dit is 0,24% van het totale aantal pasgeborenen. Dit is vergelijkbaar met 2011, maar hoger dan in voorgaande jaren het geval was. Mogelijk wordt ook deze toename veroorzaakt door een betere registratie van de groep “missing” (zie hierboven) en is het slechts een schijnbare toename.

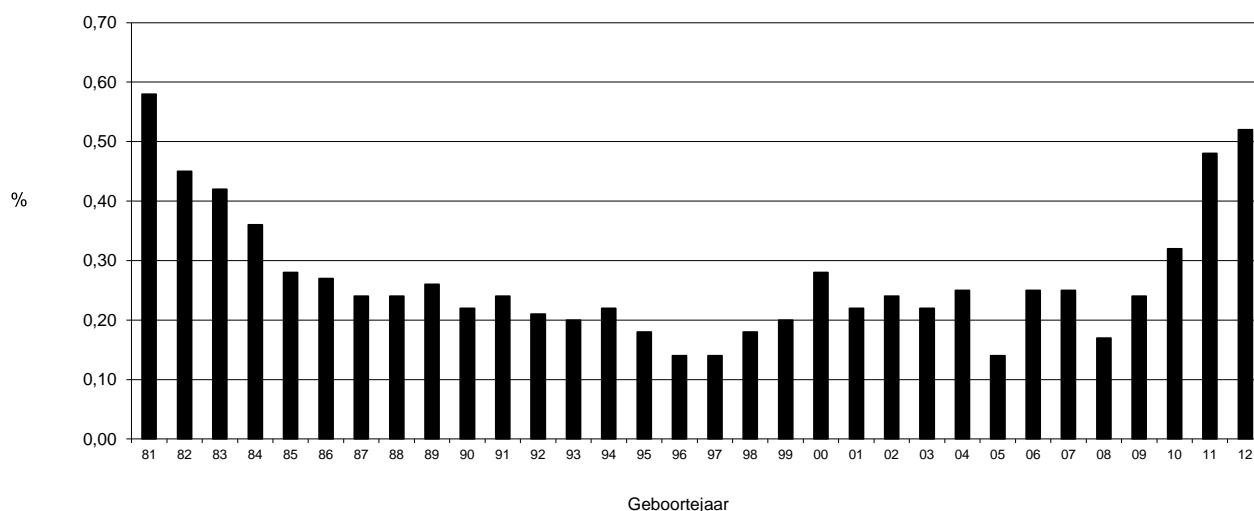
Bij 42 (0,02%) kinderen is opgegeven dat geen hielprik verricht is, omdat de ouders niet (meer) woonden op het opgegeven adres (“vertrokken”). In 2012 is het onderzoek bij 0,21% van de pasgeborenen elders (in het buitenland) uitgevoerd. Daarnaast zijn er nog 79 (0,04%) kinderen waarvan niet bekend is waarom ze niet gescreend zijn. In dit rapport rekenen we de kinderen die elders gescreend zijn tot de groep niet-deelname, omdat aangenomen kan worden dat de meeste kinderen niet op alle aandoeningen gescreend zijn waarop we in Nederland screenen.

Tabel 2.1 De redenen van niet-deelname<sup>^</sup> aan de screening in 2002 tot en met 2012

Reden	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2012
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	n
Bezwaar	0,06	0,05	0,08	0,04	0,07	0,07	0,07	0,09	0,14	0,21	0,24	433
Vertrokken	0,05	0,04	0,05	0,04	0,00	0,01	0,00	0,01	0,01	0,02	0,02	42
Onderzoek elders*	0,13	0,13	0,12	0,06	0,18	0,17	0,10	0,14	0,16	0,22	0,21	371
Onbekend									0,01	0,03	0,04	79
Totaal	0,24	0,22	0,25	0,14	0,25	0,25	0,17	0,24	0,32	0,48	0,52	925

<sup>^</sup> na exclusie van de 343 kinderen die voor screening overleden zijn

\* in 2002 t/m 2009: inclusief ‘Niet Classificeerbaar’ (Onbekend) .



Figuur 2.1 Niet-deelname aan de screening naar geboortejaar. Alle percentages zijn berekend na exclusie van overleden kinderen.

Tabel 2.2 toont de deelname naar provincie/grote steden in 2012. De verschillen tussen de regio's zijn relatief wel, maar absoluut gezien niet groot. In Amsterdam is het percentage bezwaar het hoogst namelijk 0,50% en in Friesland (0,06%) het laagst.

Zeeland heeft het hoogste percentage niet-gescreenden, namelijk 1,44%. De reden is ongetwijfeld dat een deel van de zwangere vrouwen uit Zeeland bevalt in België en dat hun kinderen daar worden gescreend.

Tabel 2.2 Deelname<sup>^</sup> aan de neonatale screening naar provincie/grote steden bij kinderen geboren in 2012

Provincie/stad	Geborenen <sup>^</sup>	Gescreend	Niet gescreend		Niet gescreend i.v.m. bezwaar (n=433)*
	N	n	n	%	%
Groningen	5.604	5.588	16	0,29	0,11
Friesland	6.526	6.518	8	0,12	0,06
Drenthe	4.467	4.457	10	0,22	0,11
Overijssel	12.449	12.410	39	0,31	0,14
Flevoland	5.066	5.049	17	0,34	0,16
Gelderland	19.962	19.872	90	0,45	0,21
Utrecht	15.070	15.008	62	0,41	0,22
Noord-Holland (excl. A'dam)	19.066	18.962	104	0,55	0,28
Amsterdam	10.927	10.801	126	1,15	0,50
Zuid-Holland (excl. R'dam)	33.680	33.519	161	0,48	0,26
Rotterdam	7.523	7.467	56	0,74	0,37
Zeeland	3.678	3.625	53	1,44	0,27
Noord-Brabant	24.202	24.109	93	0,38	0,24
Limburg	9.149	9.070	79	0,86	0,30
<b>Nederland</b>	<b>177.369</b>	<b>176.455</b>	<b>914</b>	<b>0,52</b>	<b>0,24</b>

<sup>^</sup> exclusief de 343 kinderen die voor screening overleden zijn en 11 kinderen waarvan de regio onbekend is

\* Zie tabel 2.1 (m.a.w. excl. de groepen "vertrokken", "onderzoek elders" en "onbekend")

Het geboorteland van de meeste gescreende kinderen is uiteraard Nederland (tabel 2.3), gevolgd door België en Duitsland (respectievelijk 307 en 58 kinderen). Het betreft kinderen waarvan de ouders wel in Nederland wonen. Veel van de kinderen waarvan het geboorteland niet Nederland is, zijn in Praeventis geregistreerd als "onderzoek elders". Zo zijn van de 437 kinderen die in België geboren zijn 100 (23%) geregistreerd als "onderzoek elders". Voor de in Duitsland geboren kinderen is dit percentage 42%. Van de kinderen die in Nederland geboren zijn is van slechts 12 (0,01%) vermeld dat ze niet hebben deelgenomen aan de screening in verband met onderzoek elders.

Tabel 2.3 Deelname naar geboorteland in 2012, exclusief de overleden kinderen

Geboorteland	Geborenen <sup>^</sup>	Gescreend	Niet gescreend	
			(i.v.m. bezwaar, vertrokken en onbekend)	Niet gescreend In Ned (i.v.m. onderzoek elders)
	N	n	n	N
Nederland	175.118	174.852 (99,8%)	254 (0,15%)	12 (0,01%)
België	437	307 (70%)	30 (7%)	100 (23%)
Duitsland	151	58 (38%)	29 (19%)	64 (42%)
Overig	944	562 (60%)	192 (20%)	190 (20%)
Onbekend	730	676 (93%)	49 (6,7%)	5 (0,7%)
<b>Totaal</b>	<b>177.380</b>	<b>176.455 (99,5%)</b>	<b>554 (0,31%)</b>	<b>371 (0,21%)</b>

<sup>^</sup> excl. overleden kinderen

Op het hielprikkaartje wordt vastgelegd of de ouders bezwaar hebben tegen het bewaren van het bloedmonster van hun kind voor anoniem wetenschappelijk onderzoek. In 2012 heeft 4,1% van de ouders hier bezwaar tegen. In 2011 betrof het 3,9% van de ouders. Bij de

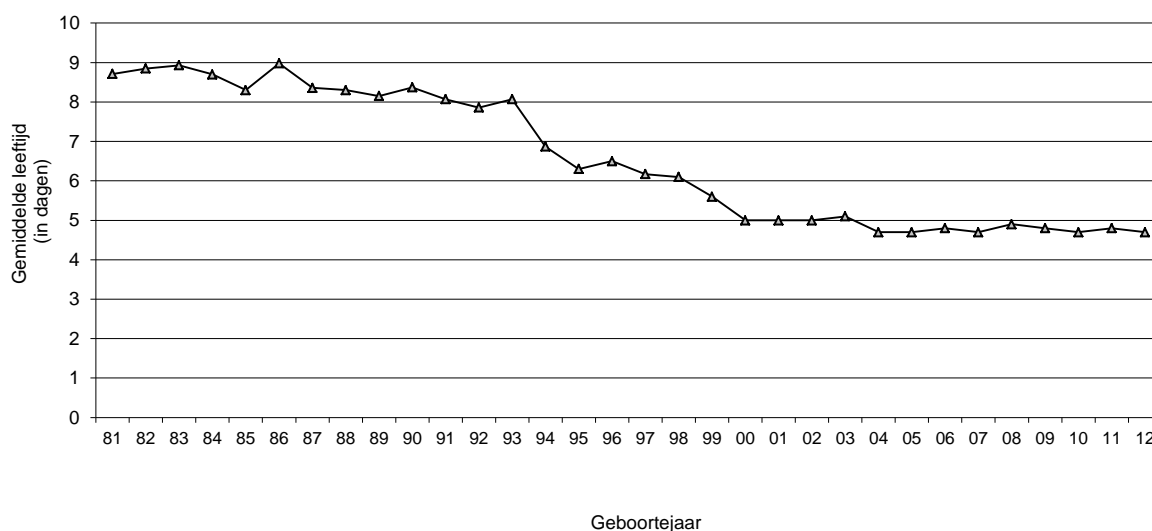
screeningen op sikkelcelziekte en CF worden dragers gevonden. Het merendeel van de ouders (172.340, 97,7%) wil weten of hun kind drager is (tabel 2.4). In 2011 betrof het 97,9% van de ouders. Er is een sterke (statistisch significante) relatie tussen beide variabelen. Ouders die bezwaar hebben tegen het verkrijgen van informatie over dragerschap hebben bijna vijf keer vaker bezwaar tegen het bewaren van het bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek dan ouders die geen bezwaar hebben tegen het verkrijgen van informatie over dragerschap, namelijk 18,4% vs. 3,8%.

Tabel 2.4 Bezwaar tegen het verstrekken van informatie over dragerschap naar bezwaar tegen bewaren bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek in 2012

Bezwaar tegen informatie over dragerschap	Bezwaar tegen het bewaren bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek						
	Nee		Ja		Onbekend		Totaal
	n	%	n	%	n	%	n
Nee	165.808	96,2	6.532	3,8	0	0,0	172.340
Ja	3.066	81,6	692	18,4	1	0,0	3.759
Onbekend	0	0	2	0,6	354	99,4	356
Totaal	168.874	95,7	7.226	4,1	355	0,2	176.455

## 2.2 Leeftijd bij eerste hielprik

In 2012 is de hielprik gemiddeld 4,7 dagen na de geboorte afgenomen (figuur 2.2). Dit komt overeen met voorgaande jaren. In de periode 1981 tot en met 1993 schommelde de gemiddelde leeftijd bij de hielprik tussen 8 en 9 dagen.



Figuur 2.2 Gemiddelde leeftijd bij eerste hielprik van 1981 tot en met 2012

Sinds 2007 wordt de leeftijd waarop de hielprik wordt verricht uitgedrukt in uren. De eerste hielprik dient tussen 72 en 168 uur na de geboorte afgenomen te worden, maar bij voorkeur zo spoedig mogelijk na 72 uur. Soms zal screening binnen 72 uur nodig zijn, bijvoorbeeld als er een bloedtransfusie moet plaatsvinden.

De hielprikscreening wordt vaak gecombineerd met de gehoorscreening. De gehoorscreening mag echter pas na 96 uur na de geboorte worden afgenomen. In het geval van een

gecombineerde screening (gelijktijdige uitvoer hielprik en gehoorscreening) vindt deze dus zo spoedig mogelijk na 96 uur na de geboorte plaats. In 2012 wordt de (eerste) hielprik gemiddeld 113 uur na de geboorte afgenomen (tabel 2.5a). Van de pasgeborenen is 98,3% voor de leeftijd van 168 uur (de 7<sup>e</sup> levensdag) gescreend. Dit ligt onder het streefcijfer van 99%. In de periode 2006-2011 varieerde dit percentage van 97,7% tot 98,6%. Kinderen die pas enige tijd na de geboorte naar Nederland verhuisd zijn zouden eigenlijk geëxcludeerd moeten worden bij het berekenen van dit percentage, omdat de na te streven leeftijds-grenzen bij hen niet gehaald kunnen worden. Exclusie is echter niet mogelijk omdat verhuizing uit het buitenland niet in Praeventis geregistreerd wordt. Tot de leeftijd van 6 maanden komen kinderen in aanmerking voor een hielprik. In 2012 werden echter 317 kinderen nog na de leeftijd van 6 maanden gescreend (tabel 2.6).

De hielprik wordt onder verantwoordelijkheid van de Jeugdgezondheidszorg uitgevoerd door een medewerker van een thuiszorgorganisatie of GGD, of 'uitbesteed' aan kraamcentrum, ziekenhuis, verloskundige of huisarts. Er is een verschil in leeftijd waarop zorgorganisaties de eerste hielprik afnemen (tabel 2.5a). In ziekenhuizen is de tijdsduur vanaf de geboorte tot het moment waarop de (eerste) hielprik wordt afgenomen gemiddeld het kortst (94 uur). Bij GGD-medewerkers (130 uur) is de periode van geboorte tot (eerste) hielprik gemiddeld het langst.

Tabel 2.5a Leeftijd bij (eerste) hielprik in uren naar type screener in 2012

Leeftijd bij (eerste) hielprik		< 72 uur	< 96 uur	< 120 uur	< 168 uur	gemiddeld
Screener	n	%	%	%	%	uren
JGZ <sup>®</sup>	8.480	0,1	34,6	73,5	98,9	113
GGD	22.321	0,1	19,0	52,3	96,4	130
Huisarts	84	3,6	35,7	76,2	100	107
Thuiszorg	83.410	0,3	33,6	68,4	98,1	116
Verloskundige	34.555	0,9	51,3	89,4	99,2	105
Ziekenhuis	18.079	2,8	68,2	94,1	99,1	94
Totaal	166.929 <sup>^</sup>	0,7	39,1	73,6	98,3	113

<sup>®</sup> GGD of thuiszorg

<sup>^</sup> van sommige kinderen ontbreekt de datum van hielprik

Ook op regionaal niveau zijn er verschillen; in de regio Noord-Oost is de periode tussen de geboorte en de (eerste) hielprik het laagst (gemiddeld 104 uur) en in de regio Noord-West het hoogst (gemiddeld 126 uur) (tabel 2.5b). Dit komt overeen met 2011.

Tabel 2.5b Leeftijd bij eerste hielprik in uren naar regio bij kinderen geboren in 2012

Leeftijd bij (eerste) hielprik		< 72 uur	< 96 uur	< 120 uur	< 168 uur	gemiddeld
Regio	n	%	%	%	%	uren
Noord-Oost	26.895	0,7	52,3	81,9	99,6	104
Midden	32.758	0,3	31,4	68,6	97,7	115
Noord-West	32.453	0,6	26,2	57,3	96,3	126
Zuid-West	43.694	1,3	47,1	84,1	98,8	108
Zuid-Oost	31.129	0,3	38,2	75,4	98,9	113
Nederland	166.929 <sup>^</sup>	0,7	39,1	73,6	98,3	113

<sup>^</sup> van sommige kinderen ontbreekt de datum van hielprik

Tabel 2.6 Leeftijd bij eerste hielprik bij kinderen geboren in 2012

Leeftijd bij (eerste) hielprik	n	%	cum %
< 7 dagen (168 uur)	164.017	98,3	98,3
7 - 30 dagen	2153	1,3	99,5
31 - 60 dagen	188	,1	99,7
61 - 90 dagen	155	,1	99,8
91 - 120 dagen	37	,0	99,8
121 - 150 dagen	28	,0	99,8
150 - 180 dagen	34	,0	99,8
>= 181 dagen	317	,2	100,0
Totaal	166.929 <sup>^</sup>	100,0	

<sup>^</sup> van sommige kinderen ontbreekt de datum van hielprik

In meer dan de helft van de regio's wordt minder dan 99% van de kinderen voor 168 uur gescreend (tabel 2.7).

Tabel 2.7 Leeftijd bij eerste hielprik in uren naar provincie/grote steden bij kinderen geboren in 2012

Leeftijd bij (eerste) hielprik		< 72 uur	< 96 uur	< 120 uur	< 168 uur
Provincie/stad	n	%	%	%	%
Groningen	5.057	0,4	44,1	77,7	99,6
Friesland	6.012	0,6	50,4	79,7	99,6
Drenthe	4.081	0,2	38,9	74,5	99,3
Overijssel	11.745	1,0	61,5	87,4	99,6
Flevoland	4.781	0,3	33,8	71,8	98,5
Gelderland	18.676	0,4	38,0	77,4	99,2
Utrecht	14.082	0,2	22,5	54,0	95,8
Noord-Holland (excl. A'dam)	17.645	0,5	23,1	51,1	95,5
Amsterdam	10.027	0,8	28,1	61,3	97,6
Zuid-Holland (excl. R'dam)	33.009	1,2	47,2	84,8	99,0
Rotterdam	7.328	1,9	54,0	88,2	98,8
Zeeland	3.357	0,4	31,0	67,4	97,6
Noord-Brabant	22.699	0,3	37,1	74,2	98,9
Limburg	8.430	0,2	41,1	78,7	98,9
Nederland	166.929	0,7	39,1	73,6	98,3

### 2.3 Indicatoren voor jaarlijkse monitoring

In deze paragraaf worden de algemene indicatoren gepresenteerd die voor de jaarlijkse monitoring vastgesteld zijn. In tabel 2.8 worden de in totaal zes indicatoren weergegeven, evenals de streefcijfers en de gerealiseerde uitkomsten van 2012.

Bij twee indicatoren wordt het streefcijfer niet gehaald. Het betreft:

1. De deelnamegraad: deze is 99,48% in plaats van het streefcijfer van minimaal 99,7%.
2. Tijdigheid eerste hielprik: 98,3% van de (eerste) hielprikken wordt binnen 168 uur afgenomen, terwijl het streefcijfer minimaal 99% is.

Ad 1 Wat kan er eventueel gedaan worden om dit percentage te verhogen? De voornaamste redenen van niet-deelname zijn weigering (“bezwaar”) en “onderzoek elders” (tabel 2.1). Ouders zijn niet verplicht hun kind te laten screenen en het is naar onze mening ook niet wenselijk dit te veranderen. Veel kan er daarom niet gedaan worden om het percentage deelname wat betreft dit aspect hoger te krijgen. Het enige dat we kunnen aanbevelen is het laten onderzoeken of er screeners zijn die een opvallend hoog percentage niet-deelname hebben. Als deze screeners er inderdaad zijn zou nagegaan kunnen worden wat hiervan de oorzaak is. Misschien kan dit aanknopingspunten opleveren.

Daarnaast is er nog een grote groep kinderen die elders gescreend wordt (zie tabel 2.3) en waarbij de hielprik om die reden niet overgedaan wordt in Nederland. In Nederland screenen we veelal op meer aandoeningen dan elders het geval is. Daarom beschouwen we deze groep als niet-gescreend. Een grote groep Nederlandse kinderen wordt bijvoorbeeld gescreend in België (waarschijnlijk voornamelijk in Vlaanderen). In Vlaanderen wordt bijvoorbeeld niet op SCZ en CF gescreend. Ook het aantal metabole aandoeningen waarop gescreend wordt in Vlaanderen is kleiner dan in Nederland het geval is. Wil men het percentage niet-gescreenden verder omlaag brengen dan kan overwogen worden screeners te adviseren ouders, van een kind dat in het buitenland is gescreend, nog nadrukkelijker dan nu misschien het geval is te wijzen op de beperkingen van de buitenlandse screening.

Ad 2 Hierbij dient aangetekend te worden dat in de groep laat-gescreenden ook de kinderen zitten die pas op latere leeftijd naar Nederland zijn gekomen. Dit wordt nu niet vastgelegd in Praeventis. Strikt genomen zou deze groep geëxcludeerd moeten worden bij het berekenen van dit percentage.

Tabel 2.8 Samenvatting van de algemene indicatoren voor jaarlijkse monitoring in 2012 en 2011

Afkorting	Processtap*	Streefcijfer	2012 (2011)
	<b>Screening</b>		
alg_S1m	Deelnamegraad (% levendgeborenen dat is gescreend) <sup>^</sup>	Minimaal 99,7%	<b>99,48%** (99,52%**)</b>
alg_S2m	Tijdigheid eerste hielprik (% levendgeborenen dat respectievelijk <72 uur, <96 uur, <120 uur en <168 uur na de geboorte is gescreend)	– <72 uur: maximaal 1% – <96 uur: minimaal 30% – <120 uur: minimaal 70% – <168 uur: minimaal 99%	– <72 uur: 0,7% (0,7%) – <96 uur: 39,1% (38,5%) – <120 uur: 73,6% (73,1%) – <168 uur: <b>98,3%** (98,2%**)</b>
alg_S3m	Volledigheid setjes (% setjes waarop de gegevens volledig zijn ingevuld)	Minimaal 95%	Geen gegevens bekend
alg_S4m	Onvoldoende bloed (% setjes met onvoldoende (kwaliteit) bloed voor uitvoering van het screeningsprogramma)	Maximaal 0,5%	AGS 0,05% (0,07% <sup>^</sup> ) CH 0,26% (0,34% <sup>^</sup> ) MZ 0,08-0,28 (0,19-0,43% <sup>^</sup> ) SCZ 0,30% (0,46% <sup>^</sup> ) CF 0,12% (0,13% <sup>^</sup> )
alg_S5m	Keuze dragerschap uitslag (% ouders dat volgens het aankruisvakje op de kaart informatie wil over dragerschap bij het kind)	Geen streefwaarde	97,7% (97,9%)
alg_S6m	Bezwaar gebruik restant (% ouders dat bezwaar maakt tegen gebruik restant bloed)	Geen streefwaarde	4,1% (3,9%)

\* Voor de processtappen Uitnodigen, Terugkoppeling van de uitslag, Verwijzing, Diagnostiek, Start behandeling en Overig zijn geen algemene indicatoren vastgesteld.

<sup>^</sup> Geïnccludeerd bij teller en noemer: kinderen met een leeftijd van 6 maanden of jonger die in Nederland wonen, en kinderen met een leeftijd van 6 maanden of jonger die in het buitenland wonen en van wie de Nederlandse ouders zelf een verzoek hebben ingediend. Geëxcludeerd bij teller en noemer: kinderen die zijn overleden vóór het moment van afname van de hielprik.

\*\* Streefcijfer niet gehaald

<sup>^</sup> Gecorrigeerd cijfer tov het rapport over 2011 (in het rapport over 2011 zijn ten onrechte ook de kinderen meegenomen waarbij de hielprik herhaald moest worden ivm een bloedtransfusie)

## 3 Screening op AGS

De screening op AGS is op 1 juli 2002 landelijk ingevoerd. Een beschrijving van de aandoening wordt gegeven op de website van het RIVM (zie: <http://www.rivm.nl/hielprik/aandoeningen>). Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de screening in 2012. Paragraaf 3.1 gaat in op de analysemethode, afkappunten en screeningsuitslagen. In paragraaf 3.2 worden de kinderen beschreven die verwezen zijn naar de kinderarts. In paragraaf 3.3 gaan we in op de tijdsduren, in 3.4 op de diagnose, in 3.5 op de validiteit en in 3.6 worden de indicatoren beschreven.

### 3.1 Analysemethode, afkappunten en screeningsuitslagen

Na een bespreking van de analysemethode en afkappunten worden de uitslagen van de eerste en tweede hielprik gepresenteerd.

#### Analysemethode en afkappunten

In het laboratorium wordt de concentratie 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron (17OHP) bepaald met behulp van de AutoDELFIAMethode. Dit is een volledig geautomatiseerde, fluoro-immunochemische bepaling.

In 1998 werd gestart met een pilotstudy, en in 2002 werd de screening landelijk ingevoerd. De evaluatie van de screening werd aanvankelijk door medewerkers van de universiteit in Nijmegen verricht. Vanaf 2002 werd de evaluatie verricht door medewerkers van TNO, afdeling Child Health, in Leiden. De trends in dit rapport zijn beschreven vanaf de landelijke invoering.

In de tabellen 3.1a en 3.1b staan de huidige afkapwaarden bij de eerste hielprik. De interpretatie van de uitslag van de hielprik is gebaseerd op zwangerschapsduur, en indien onbekend, op geboortegewicht.

Tabel 3.1a Interpretatie van de AGS-uitslag bij de eerste hielprik, geldend vanaf 1-7-2008

Zwangerschapsduur (weken)	17OHP (nmol/l bloed)				
	0-24	25-54	55-104	105-199	≥ 200
≤ 33+0	negatief	negatief	Negatief	negatief	dubieus
33+1 t/m 35+0	negatief	negatief	Negatief	dubieus	afwijkend
35+1 t/m 36+0	negatief	negatief	Dubieus	afwijkend	afwijkend
≥ 36+1	negatief	dubieus	Afwijkend	afwijkend	afwijkend

Tabel 3.1b Interpretatie van de AGS-uitslag bij de eerste hielprik indien de zwangerschapsduur onbekend is, geldend vanaf 1-7-2008

Geboortegewicht (gram)	17OHP (nmol/l bloed)				
	0-24	25-54	55-104	105-199	≥ 200
≤ 2100	negatief	negatief	negatief	negatief	dubieus
2101 t/m 2500	negatief	negatief	negatief	dubieus	afwijkend
2501 t/m 2700	negatief	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend
≥ 2701 of onbekend	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend	afwijkend



Tabel 3.2 Actie bij de AGS-uitslag bij de eerste hielprik

Uitslag 1 <sup>e</sup> hielprik	Actie
Afwijkend	Verwijzing zo spoedig mogelijk
Dubieus	Aanvraag tweede hielprik. Dag van afname wordt als volgt bepaald: <ul style="list-style-type: none"> <li>Zwangerschapsduur &gt; 33+0 weken: tweede hielprik op dag 7-9 na eerste hielprik.</li> <li>Zwangerschapsduur ≤ 33+0 weken: tweede hielprik op dag 14-16 na eerste hielprik.</li> <li>Indien gebruik van glucocorticoiden dan hielprik pas op dag 7-9 na stoppen van glucocorticoiden.</li> </ul>
Negatief	Geen

Bij een afwijkende eerste hielprikuitslag dient dezelfde dag verwijzing naar een kinderendocrinologisch centrum plaatst te vinden. Een dubieuze eerste hielprikuitslag is een indicatie voor een tweede hielprik. In tabel 3.2 staat op welke dag deze moet worden afgenomen.

Het gebruik van glucocorticoiden (bijv. (hydro)cortison, predniso(lo)n, dexamethason) zorgt ervoor dat de 17OHP-concentratie in het bloed verlaagd wordt. Dit kan dus resulteren in een fout-negatieve screeningsuitslag voor AGS. De kinderarts dient hierop bedacht te zijn. Kortdurend antenataal gebruik van glucocorticoiden door moeder ten behoeve van longrijping bij het kind heeft geen effect op de screeningsuitslag voor AGS. Indien afname van een tweede hielprik voor AGS nodig is bij een kind dat reeds is opgenomen in een ziekenhuis, dan wordt de behandelend kinderarts expliciet gevraagd rekening te houden met glucocorticoidgebruik: als het kind glucocorticoidmedicatie heeft, dan wordt de tweede hielprik pas afgenomen 7-9 dagen na stoppen van deze medicatie, om invloed van glucocorticoiden op de uitslag te vermijden.

In de tabellen 3.3a en 3.3b staan de huidige afkapwaarden bij de tweede hielprik. Een afwijkende uitslag bij de tweede hielprik is een indicatie voor verwijzing binnen 24 uur naar een kinderendocrinologisch centrum. Bij een negatieve uitslag is, behalve het informeren van de ouders hierover, geen verdere actie geïndiceerd.

Tabel 3.3a Interpretatie van de AGS-uitslag bij de tweede hielprik, geldend vanaf 1-7-2008

Zwangerschapsduur (weken)	17OHP (nmol/l bloed)			
	0-24	25-54	55-104	≥105
≤ 33+0	negatief	negatief	negatief	afwijkend
33+1 t/m 35+0	negatief	negatief	afwijkend	afwijkend
35+1 t/m 36+0	negatief	afwijkend	afwijkend	afwijkend
≥ 36+1	negatief	afwijkend	afwijkend	afwijkend

Tabel 3.3b Interpretatie van de AGS-uitslag en actie bij de tweede hielprik indien de zwangerschapsduur onbekend is, geldend vanaf 1-7-2008

Geboortegewicht (gram)	17OHP (nmol/l bloed)			
	0-24	25-54	55-104	≥105
≤ 2100	negatief	negatief	negatief	afwijkend
2101 t/m 2500	negatief	negatief	afwijkend	afwijkend
2501 t/m 2700	negatief	afwijkend	afwijkend	afwijkend
≥2701 of onbekend	negatief	afwijkend	afwijkend	afwijkend

Tabel 3.3c Actie bij de AGS-uitslag bij de tweede hielprik

Uitslag 2 <sup>e</sup> hielprik	Actie
Afwijkend	Verwijzing zo spoedig mogelijk
Negatief	Bericht aan ouders

### Screeningsuitslagen

Tabel 3.4 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik. Het promillage dubieuze uitslagen in 2012 (0,83) is vergelijkbaar met 2006-2011 (tabel 3.4; figuur 3.1). Het gebruik van een andere kit voor 17OHP-bepaling die in eerste instantie systematisch hoger bleek te meten verklaart de hoge promillages in 2005 en 2006. Halverwege 2006 is een correctiefactor ingevoerd zodat de uitslagen van de nieuwe kit vanaf die datum weer overeenkomen met het niveau van de oude kit. De promillages dubieuze uitslagen liggen in 2007-2012 echter nog steeds hoger dan voor de invoering van de nieuwe kit (figuur 3.1). Zo was dit promillage in de periode 2002-2004 ongeveer de helft lager (0,41‰ tot 0,56‰). Het is wenselijk het aantal tweede hielprikken zo laag mogelijk te houden omdat dit onder andere leidt tot extra belasting van het kind, ouders en extra kosten.

Het percentage afwijkende uitslagen bij de eerste hielprik is in 2012 0,07‰. Dit komt overeen met de periode 2007-2011.

Bij de vergelijking van de gegevens van de laboratoria en die uit Praeventis uit 2007 bleken er enkele kinderen te zijn met een afwijkende AGS-uitslag die niet als "Afwijkend" maar als "Onbekend" geboekt waren in Praeventis. Dat kwam omdat de DVP nog geen duidelijkheid had of bij deze kinderen een bloedtransfusie was uitgevoerd. Conform de richtlijnen zijn deze kinderen wel meteen verwezen en is er niet een 2e hielprik aangevraagd. Om misverstanden en zelfs mogelijke vertraging te voorkomen hebben we toen de volgende aanpak geadviseerd: Indien van een kind niet bekend is of er een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden of de datum/tijd van de bloedtransfusie is niet bekend en indien dit kind 1 of meer afwijkende of dubieuze uitslagen heeft dan worden de dubieuze of afwijkende uitslagen ook meteen als dubieus of afwijkend in Praeventis geregistreerd. Dezelfde aanpak dient gevolgd te worden bij "te vroeg geprikt". Ondanks het feit dat de kans op een fout-positieve uitslag bij de AGS-screening toeneemt bij te vroeg prikken adviseerden we toch om ook bij te vroeg geprikte kinderen de conclusie te boeken als dubieus of als afwijkend als er sprake is van dergelijke uitslagen. Immers bij dergelijke uitslagen is ook de kans op een terecht-positieve uitslag aanzienlijk groter dan bij een negatieve uitslag. Er wordt gehandeld zoals hoort bij een dubieuze of afwijkende uitslag. Alleen als er sprake is van negatieve uitslagen worden deze geregistreerd als conclusie "Onbekend", "Niet-classificeerbaar" of "Te vroeg geprikt" en wordt er gehandeld zoals hoort bij deze conclusies. Dit advies is overgenomen door de PNHS en het RIVM en is vanaf 2010 ingevoerd. Dit advies geldt niet alleen voor de AGS-screening maar ook voor de andere aandoeningen waarop gescreend wordt.

In 2012 waren er geen kinderen met een dubieuze uitslag die niet als "Dubieus" maar als "Niet classificeerbaar" geboekt stonden in Praeventis. In 2011 betrof het 3 kinderen en in 2010 2 kinderen. Daarnaast waren er 2 kinderen met een dubieuze uitslag die geboekt stonden met de conclusie "Te vroeg geprikt" in plaats van de conclusie "Dubieus". In 2011 betrof dit 6 kinderen, in 2010 2 kinderen.

Het percentage onvoldoende met bloed gevulde/niet-classificeerbare (bijvoorbeeld als gevolg van een bloedtransfusie) hielprikkaartjes bij de screening op AGS was in 2012 0,84‰ (tabel 3.4 en fig. 3.1). Dit is lager dan in de voorgaande jaren het geval was.

Bij sommige kinderen dient de hielprik herhaald te worden omdat ze te vroeg geprikt zijn. Dit percentage 'te vroeg geprikte kinderen' is in 2012 laag in vergelijking met 2005-2006 en het komt overeen met de percentages in de periode 2007-2011. Met ingang van 2007 is de definitie van 'te vroeg geprikt' gewijzigd van 'geprikt op de derde dag na de geboorte of vroeger (met geboortedag als dag 0)' naar 'geprikt binnen 48 uur na de geboorte'. Sinds die tijd is dit percentage beduidend lager geworden.

De categorie "missing" bestaat uit 208 (1,18%) kinderen waarbij de screeningsuitslagen ontbreken. In de jaren voor 2011 was dit promillage aanzienlijk hoger. Deze afname komt door een betere registratie bij de DVP's. Strikt genomen zou echter geen van de kinderen geboekt moeten zijn als "missing" en het is wenselijk dat dit aantal naar 0 wordt teruggebracht, door de reden van niet-deelname na te gaan en te registreren..

De categorie "onbekend" betreft 90 (0,51%) kinderen waarbij niet voldoende informatie beschikbaar is voor het laboratorium om een uitslag te interpreteren. Dat is bijvoorbeeld het geval wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden voor de bloedafname.

In 2012 zijn er 12 kinderen waarbij de conclusie bij de eerste hielprik "Niet-uitgevoerd" is. Van deze 12 hebben 10 nog een hielprik gehad waarbij de conclusie "Negatief" was. Van de overige 2 is in Praeventis niet geregistreerd dat er nog een hielprik verricht is. De statuscode stond echter op "niet uitgevoerd wegens bezwaar", zodat deze laatste 2 kinderen vermoedelijk geregistreerd hadden moeten worden bij geen deelname en wel onder de categorie "bezwaar" met als reden "onbekend" (zie tabel 2.1).

De combinaties van uitslagen van alle hielprikken per kind zijn beschreven in bijlage 2.

Tabel 3.4 Uitslagen en verwijzingen naar de kinderarts bij de AGS-screening in 2005 tot en met 2012.

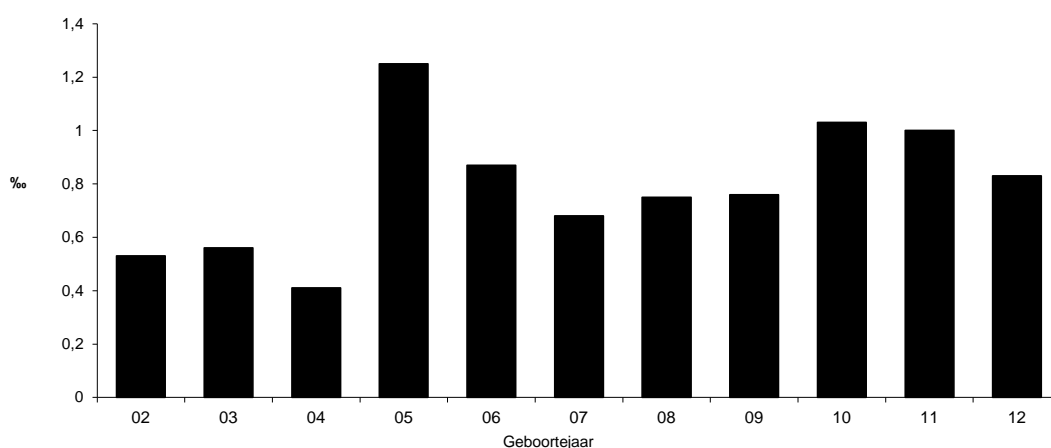
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	
	%o	%o	%o	%o	%o	%o	%o	%o	N
Na 1e hielprik:									
- Negatief	995,75	991,06	992,22	989,18	991,74	994,15	996,37	996,29	175.800
- Dubieus	1,25	0,87	0,68	0,75	0,76	1,03	1,00	0,83	147
- Afwijkend	0,20	0,16	0,08	0,10	0,09	0,11	0,08	0,07	13
- Onvold. vulling <sup>^</sup>	1,04	0,99	1,47	1,23	1,10	1,43	1,15	0,84	149
- Te vroeg geprikt	1,73	3,15	0,09	0,13	0,22	0,15	0,17	0,20	36
- "Missing" <sup>#</sup>		4,07	4,69	4,90	4,97	2,96	1,10	1,18	208
- Onbekend <sup>@</sup>			0,77	3,71	1,04	0,10	0,06	0,51	90
- Niet uitgevoerd <sup>§</sup>					0,08	0,08	0,08	0,07	12
Verwijzingen (na 1 of meer hielprikken)	0,42	0,31	0,20	0,18	0,13	0,22	0,17	0,14	25
Gescreend (N)	186.168	184.568	182.303	185.743	186.128	185.037	180.603		176.455

<sup>^</sup> Vanaf 2007 bevat deze categorie ook kinderen waarvan de uitslag niet-classificeerbaar is vanwege een bloedtransfusie. Dit wordt sinds 1-1-2007 aangegeven op het hieprikaartje

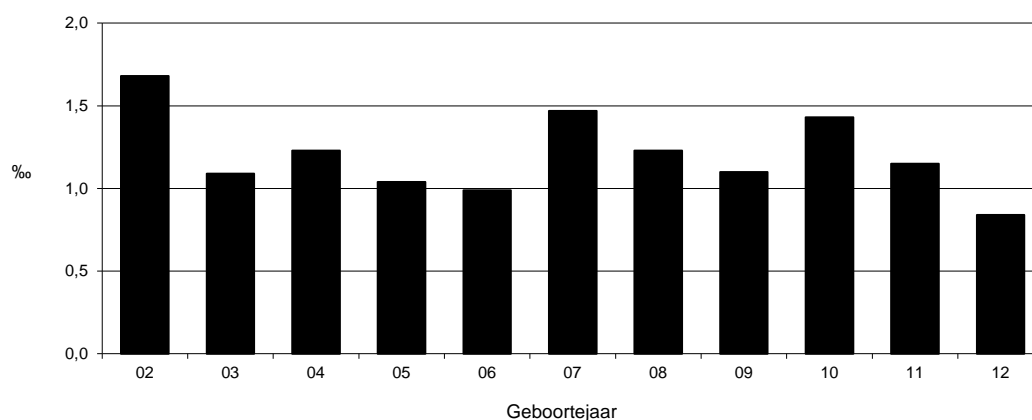
<sup>#</sup> Nieuwe categorie sinds 2006. Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen

<sup>@</sup> Onbekend: er is niet voldoende informatie beschikbaar voor het laboratorium om een uitslag te interpreteren. Dit is bijvoorbeeld het geval, wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden voor de bloedafname. In 2007 en 2008 zat hier ook de categorie 'niet uitgevoerd' bij.

<sup>§</sup> Vanaf 2009 wordt de categorie 'niet uitgevoerd' apart weergegeven



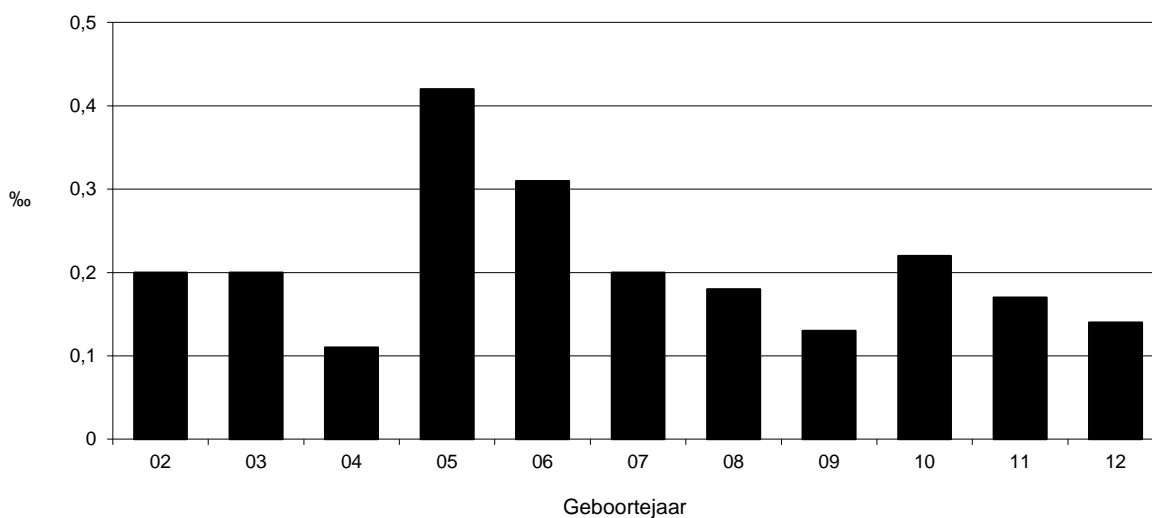
Figuur 3.1 Promillage dubieuze uitslagen bij de screening op AGS naar geboortejaar (2002-2012)



Figuur 3.2 Promillage onvoldoende met bloed gevulde en niet classificeerbare hieprikkartjes bij de screening op AGS naar geboortejaar (2002-2012)

### 3.2 Verwijzingen

In 2012 zijn 25 (0,14‰) kinderen voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts verwezen (tabel 3.4). Dit komt overeen met voorgaande jaren (figuur 3.3). Alleen in 2005 en 2006 werden relatief veel kinderen verwezen. Dit kwam doordat de laboratoria toen zijn overgegaan op een nieuwe kit. Deze kit bleek systematisch hoger te meten dan de vorige kit. Per april 2006 werd hiervoor door alle laboratoria gecorrigeerd met een correctiefactor (0,8) zodat de uitslagen van de nieuwe kit vanaf die datum weer ongeveer overeenkomen met het niveau van de oude kit.



Figuur 3.3 Promillage verwijzingen naar de kinderarts bij de screening op AGS naar geboortjaar (2002-2012)

### 3.3 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de eerste hielprik en de tweede hielprik;
- de eerste hielprik (of bij 2 hielprikken de tweede hielprik) en melding aan de huisarts dat een kind verwezen dient te worden;
- de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts;
- de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts.

#### Interval tussen eerste en tweede hielprik

Van alle 12 kinderen die na twee hielprikken zijn verwezen voor diagnostisch onderzoek is het interval tussen eerste en tweede hielprik bekend. Het aanbevolen interval tussen de eerste en tweede hielprik voor kinderen met een zwangerschapsduur > 33 weken is 7 tot 9 dagen, en voor kinderen met een zwangerschapsduur ≤ 33 weken is dat 14 tot 16 dagen. Van de twaalf kinderen hadden er vier kinderen een zwangerschapsduur ≤ 33 weken. Bij alle vier werd, conform het aanbevolen interval, de tweede hielprik 14, 15 of 16 dagen na de eerste afgenomen. De andere 8 kinderen hadden een zwangerschapsduur > 33 weken. Hiervan zijn zeven kinderen binnen 7 tot 9 dagen opnieuw geprikt. Eén kind werd te vroeg geprikt, namelijk na zes dagen. De tweede hielprik is dus bij 11 kinderen op tijd verricht, en bij één kind te vroeg.

#### Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

De verstreken tijd tussen de hielprik (bij twee hielprikken is uitgegaan van de tweede hielprik) en het moment waarop de DVP-vestiging de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden is van alle 25 kinderen bekend. De tijdsduur van dit traject is bij alle kinderen kleiner of gelijk aan 7 dagen.

#### Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek

De verstreken tijd tussen het moment waarop de DVP-vestiging de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden en de datum waarop het 17OHP werd bepaald door de

kinderarts is bekend van 16 (64%) van de 25 kinderen. Bij 13 (81%) kinderen is dit interval 1 dag of minder; bij drie kinderen (19%) duurde het langer, namelijk drie (twee kinderen) of vier dagen (één kind). Eén kind waarbij dit traject langer duurde dan 1 dag had AGS, de andere twee kinderen hadden geen AGS.

#### Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond

Bij 16 (64%) van de 25 kinderen is de leeftijd waarop het diagnostisch onderzoek (= de dag waarop het 17OHP geprikt werd) plaatsvond bekend.

Van de patiënten met de klassieke zout-verliezende vorm is bij allen vóór de leeftijd van 15 dagen diagnostiek ingesteld. Dit is hoger dan het streefcijfer van 90%.

Tabel 3.5 Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond bij kinderen verwezen na 1 of 2 hielprikken bij de screening op AGS geboren in 2012

Leeftijd (dagen)	Klassieke zout-verliezende vorm		Overige vormen/ subcl. onbekend/ geen AGS		Totaal*	Cum %
	verwezen na 1 <sup>e</sup> hp	verwezen na 2 <sup>e</sup> hp	verwezen na 1 <sup>e</sup> hp	verwezen na 2 <sup>e</sup> hp		
≤ 7	3	0	2	1	6	38
8-11	3	0	2	0	5	69
12-14	0	0	0	1	1	75
≥15	0	0	0	4	4	100
Totaal	6	0	4	6	16	100

\* bij 9 kinderen ontbrak de datum van het diagnostisch onderzoek

### 3.4 Diagnose

Van de 25 kinderen die naar de kinderarts verwezen zijn hebben er 9 AGS, waarvan 8 met de klassieke zout-verliezende vorm (tabel 3.6).

Tabel 3.6 Diagnosen gesteld bij de kinderen die bij de screening op AGS verwezen zijn naar een kinderarts in 2012

Diagnose	N	n
AGS	9	
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke zout-verliezende vorm		8
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke niet-zout-verliezende vorm		1
21 hydroxylase deficiëntie, niet klassieke vorm		0
Andere enzymdeficiëntie		0
Nog onbekend		0
GEEN AGS	13	
(NOG) GEEN CONCLUSIE	0	
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK VERRICHT OF BEKEND	3 <sup>^</sup>	

<sup>^</sup> naschrift dd 11-4-14: inmiddels is van deze 3 kinderen bekend dat 2 geen AGS hebben en 1 vrijwel zeker geen AGS heeft. Deze informatie kon alleen nog in tabel 3.9 en 3.11 van dit rapport verwerkt worden

#### AGS

Het aantal AGS patiënten in 2012 bedraagt 9. Allen zijn na de eerste hiel prik verwezen. Vijf van de 9 had een Na<sup>+</sup> < 135 mmol/l bij diagnostisch onderzoek. De prevalentie van AGS in 2012 is uitgaande van de kinderen die bij de screening zijn gevonden 1: 19.606.

In 2012 zijn 3 jongens en 6 meisjes met AGS opgespoord bij de screening. In de totale groep verwezen kinderen (n=25) bevonden zich 12 (48%) jongens en 13 (52%) meisjes.

De m/v verhouding in 2012 wijkt af van die in voorgaande jaren. In voorgaande jaren zijn namelijk opvallend meer jongens dan meisjes met AGS opgespoord. Dit is opvallend omdat

AGS net zo vaak voorkomt bij jongens als bij meisjes. Het kan zijn dat er om onduidelijke redenen in 2012 een einde is gekomen aan het fenomeen van de scheve m/v verhouding. Vooral nog nemen we aan dat de andere m/v verhouding in 2012 als gevolg van toeval afwijkt van die in voorgaande jaren.

Van de negen patiënten met AGS hebben er acht de klassieke zout-verliezende vorm van AGS, en één heeft de klassieke niet-zout-verliezende vorm. Bij twee van de negen AGS patiënten is aangegeven dat zij niet door de screening werden opgespoord: Van deze 2 is de diagnose direct postnataal gesteld op basis van een ambigue genitaal.

### Geen AGS

In 2012 bleken 13 (52%) van de 25 verwezen kinderen geen AGS te hebben. Het betreft 7 jongens en 6 meisjes. Van alle 13 kinderen zijn zwangerschapsduur én geboortegewicht bekend. Tabel 3.7 toont de verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur van deze kinderen. Vier van deze kinderen hebben een zwangerschapsduur  $\leq 36$  weken.

Tabel 3.7 Verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur bij kinderen geboren in 2012 die verwezen zijn voor nader diagnostisch onderzoek en waarbij geen sprake is van AGS

Geboortegewicht (gram)	Zwangerschapsduur (weken)				Totaal
	$\leq 33+0$	33+1 t/m 35+0	35+1 t/m 36+0	$\geq 36+1$	
< 2100 g	2 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	3 (23%)
2101-2500 g	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)
2501-2700 g	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	3 (23%)	4 (31%)
$\geq 2701$ g	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (39%)	5 (39%)
Totaal	2 (15%)	0 (0%)	2 (15%)	9 (69%)	13 (100%)

### Diagnose naar regio

Tabel 3.8 toont de diagnoses van de in 2012 bij de screening verwezen kinderen naar provincie of grote stad.

Tabel 3.8 Diagnose naar regio van de woonplaats van de bij AGS verwezen kinderen geboren in 2012.

Regio/stad	AGS	Geen AGS	(Nog) geen conclusie mogelijk	Onbekend	Totaal
Groningen	0	0	0	0	0
Friesland	0	1	0	0	1
Drenthe	0	1	0	1	2
Overijssel	0	2	0	0	2
Flevoland	0	2	0	0	2
Gelderland	1	1	0	0	2
Twente	0	0	0	0	0
Utrecht	1	0	0	0	1
Noord-Holland (excl. A'dam)	1	1	0	0	2
Amsterdam	1	0	0	0	1
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	2	3	0	2	7
Rotterdam	1	0	0	0	1
Zeeland	0	0	0	0	0
Noord-Brabant	2	2	0	0	4
Limburg	0	0	0	0	0
Totaal	9	13	0	3	25

### 3.5 Validiteit

In het geval van de AGS-screening zal onder een positieve testuitslag worden verstaan: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is. Doel van de screening is het opsporen van alle patiënten met de klassieke zout-verliezende vorm. Het aantal terecht-positieven is daarom 8.

In 2012 en 2013 zijn vijf kinderen met AGS via het NSCK gemeld die niet bij de screening zijn gevonden. Het betreft de nummers 8-12 uit tabel 3.10. Van 3 kinderen is de diagnose bekend: geen van deze kinderen heeft de klassieke zout-verliezende vorm. Oftewel het gaat niet om fout-negatieve uitslagen.

In 2012 is de positief voorspellende waarde 32% (8/25) (tabel 3.9). In 2011 was dit 16%, in 2010 18% en in 2009 29%.

In 2012 is de sensitiviteit (voorlopig) 100% (8/8) en de specificiteit 99,99% (176.430/176.447).

Tabel 3.9 Diagnose naar verwijzindicatie bij de screening op AGS in 2012

Verwijzing geïndiceerd	AGS (klassieke zout-verliezer)		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	8	17	25
Nee	0	176.430	176.430
Totaal	8	176.447	176.455

Tabel 3.10 Niet door de screening opgespoorde patiënten met AGS bij TNO aangemeld sinds de landelijke start van de screening in 2002

Nr.	geb. jaar	gevonden in:	m/v	17OHP screening nmol/l serum	17OHP diagn. onderz nmol/l	Diagnose	Screenings uitslag
001	2000	2004	v	37	237	niet-klassieke vorm	negatief
002	2004	2004	v	80	342	klassieke niet-zoutverliezer	negatief
003	2006	2009	v	84	40	klassieke niet-zoutverliezer	negatief
004	2006	2011	m	82	859	niet klassieke vorm	negatief
005	2011	2011	m	547*	?	klassieke vorm zoutverliezer	afwijkend
006	2003	2011	?	?	?	niet-klassieke vorm	?
007	2005	2011	m	88	491	klassieke niet-zoutverliezer	negatief
008	2003	2012	m			niet klassieke vorm	negatief
009	2009	2013	m	43	43	niet klassieke vorm	negatief
010	2012	2013	m	52	134	klassieke niet-zoutverliezer	negatief
011	2013	2013	?				negatief
012	2013	2013	?				negatief

\* nmol/l bloed. Tijd tussen hielprik en aankomst lab 6 dagen. Kind was al bij kinderarts voordat de hielprik uitslag bekend was.

Omdat de screeningsuitslag afwijkend was betreft het geen fout-negatieve uitslag.



### 3.6 Indicatoren voor jaarlijkse monitoring

In deze paragraaf worden de indicatoren uitgewerkt die voor de jaarlijkse monitoring van de screening op AGS vastgesteld zijn. Het betreft in totaal zeven indicatoren (tabel 3.11). In de tabel worden tevens de streefcijfers weergegeven.

Bij alle indicatoren zijn in 2012 de streefcijfers gehaald.

Tabel 3.11 Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse monitoring van de screening op AGS in 2012 en tussen haakjes in 2011.

Afkorting	Processtap	Streefcijfer	2012 (2011)
	<b>Verwijzen *</b>		
spec_V1m	Verwijzingen (‰ verwijzingen i.v.m. (verdenking op) AGS)	0,1 - 0,25‰	0,14‰ (0,17‰)
	<b>Diagnostiek</b>		
spec_D1m	Leeftijd 1 <sup>ste</sup> diagnostiek (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) AGS het 1 <sup>ste</sup> diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd, exclusief niet-klassieke vorm van AGS)	<15 dagen → ≥ 90%	100% ( <b>75%**</b> )
	<b>Overig</b>		
spec_O1m	Detectiecijfer (‰ kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose AGS (excl. niet-klassieke vorm van AGS))	0,04 – 0,12 ‰	0,05‰ <b>(0,03%**)</b>
spec_O2m	Gemiste patiënten (alleen klassieke vorm van AGS) (Aantal fout-negatieven)	0	0 (0)
spec_O3m	Sensitiviteit (alleen klassieke vorm van AGS) (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) x 100%	100%	100% (100%)
spec_O4m	Specificiteit (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)	≥ 99,98%	99,99% (99,99%)
spec_O5m	Positief voorspellende waarde (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-positieven) (x100%)	≥ 15%	32% (16%)

\* Voor de processtappen Uitnodigen, Screenen, Terugkoppeling van de uitslag en Behandelen zijn geen indicatoren vastgesteld.

\*\* Streefcijfer niet gehaald

#### Literatuur

Kamp HJ, Noordam C, Elvers LH, Baarle W van, Otten BJ, Verkerk PH. Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in the Netherlands. Pediatrics 2001; 108:1320-1324.

## 4 Screening op CH

De screening op CH is in 1981 landelijk ingevoerd. Een beschrijving van de aandoening wordt gegeven op de website van het RIVM (zie: <http://www.rivm.nl/hielprik/aandoeningen>). Dit hoofdstuk is als volgt ingedeeld. Eerst wordt ingegaan op de analysemethoden, afkappunten en screeningsuitslagen (4.1). Paragraaf 4.2 geeft een beschrijving van de kinderen die naar de kinderarts zijn verwezen. Vervolgens wordt ingegaan op de tijdsduren (4.3), de gestelde diagnosen (4.4), de validiteit (4.5) en indicatoren (4.6). In de bijlage van dit rapport worden de resultaten vermeld van het *derde* meetpunt bij kinderen geboren in 2007. Het derde meetpunt wordt afgenomen op de leeftijd van vier tot vijf jaar. Hierbij wordt nogmaals bij de behandelend kinderarts geïnformeerd naar de diagnose en subclassificatie bij die subgroep van kinderen waarbij de diagnose nog ontbreekt en de kinderen met CH waarvan de subclassificatie nog niet bekend was.

### 4.1 Analysemethoden, afkappunten en screeningsuitslagen

Na een korte weergave van de analysemethode en afkappunten worden de uitslagen van de screening besproken.

#### Analysemethode en afkappunten

Van alle binnengekomen bloedmonsters wordt in de vijf screeningslaboratoria de thyroxine (T4)-concentratie bepaald; deze wordt uitgedrukt in standaarddeviatie (SD) ten opzichte van het daggemiddelde. Eerst wordt het T4 bepaald. Bij een  $T4 > -0,8$  SD volgen geen verdere analyses. Is de T4-uitslag  $\leq -0,8$  SD (in ongeveer 20% van de monsters), dan wordt uit hetzelfde hielprikkaartje het gehalte van het thyreoïd stimulerend hormoon (TSH) bepaald. Vanaf 1-1-1995 wordt eveneens het TBG bepaald bij de screening. Het TBG wordt alleen bepaald bij die kinderen van wie de T4-uitslag  $\leq -1,6$  SD is (in ongeveer 5% van de monsters). Wanneer de T4-, respectievelijk TSH-waarden, sterk afwijkend zijn ('afwijkende' waarden) is dit een indicatie voor verwijzing naar de kinderarts.

Zijn de T4/TBG en/of TSH-waarden in geringe mate afwijkend ('dubieus'), dan volgt een tweede hielprik. Indien daarbij de uitslag wederom 'dubieus' dan wel 'afwijkend' is, volgt alsnog verwijzing naar een kinderarts (zie tabel 4.1a t/m 4.1d).

Per 1-7-2012 is de 'TBG-regel' ingevoerd: kinderen met een afwijkende T4SD-waarde ( $\leq -3,0$ ) worden niet meer verwezen indien het TBG  $\leq 40$  nmol/l bloed is (zie tabel 4.1c en 4.1d).

Tabel 4.1a Interpretatie bij *eerste* hielprik van de CH-uitslag (geen prematuren) tot 1-7-2012

T4 (SD) en T4/TBG-ratio (SD/ $\mu$ mol l bloed)*	TSH (mE/l bloed)		
	'afwijkend' ( $\geq 22$ )	'dubieus' (8 t/m 21)	'negatief' ( $\leq 7$ )
'afwijkend' ( $T4 \leq -3,0$ )*	afwijkend	afwijkend	afwijkend
'dubieus' ( $T4 -2,9$ t/m $-1,6$ en $T4/TBG$ -ratio $\leq 17$ )	afwijkend	dubieus	dubieus
'negatief' ( $T4 -2,9$ t/m $-1,6$ en $T4/TBG$ -ratio $> 17$ ) of ( $T4 > -1,6$ )	afwijkend	dubieus	negatief

\* berekening T4/TBG-ratio: tel bij de T4-uitslag in SD 5,1 op en deel dit getal door de TBG-uitslag in  $\mu$ mol/l. Voorbeeld: T4 is  $-2,7$  SD en TBG is 400 nmol/l bloed (=  $0,4 \mu$ mol/l).  $T4/TBG$ -ratio:  $(-2,7 + 5,1)/0,4 = 2,4/0,4 = 6,0 =$  'dubieus'

Tabel 4.1b Interpretatie bij *tweede* hielprik van de CH-uitslag (geen prematuren) tot 1-7-2012

T4 (SD) en T4/TBG-ratio (SD/ $\mu\text{mol}$ bloed)*	TSH (mE/l bloed)		
	'afwijkend' ( $\geq 22$ )	'dubieus' (8 t/m 21)	'negatief' ( $\leq 7$ )
'afwijkend' ( $T4 \leq -3,0$ )	afwijkend	afwijkend	afwijkend
'dubieus' ( $T4 -2,9$ t/m $-1,6$ en $T4/TBG$ -ratio $\leq 17$ )	afwijkend	afwijkend	afwijkend
'negatief' ( $T4 -2,9$ t/m $-1,6$ en $T4/TBG$ -ratio $> 17$ of $T4 > -1,6$ )	afwijkend	afwijkend	negatief

\* zie tabel 4.1a

Tabel 4.1c Interpretatie bij *eerste* hielprik van de CH-uitslag (geen prematuren) vanaf 1-7-2012

T4 (SD) en TBG en T4/TBG-ratio (SD/ $\mu\text{mol}$ l bloed)*	TSH (mE/l bloed)		
	'afwijkend' ( $\geq 22$ )	'dubieus' (8 t/m 21)	'negatief' ( $\leq 7$ )
'afwijkend' ( $T4 \leq -3,0$ en $TBG > 40$ nmol/l bloed)	afwijkend	afwijkend	afwijkend
'dubieus' ( $T4 -2,9$ t/m $-1,6$ en $T4/TBG$ -ratio $\leq 17$ )	afwijkend	dubieus	dubieus
'negatief' ( $T4 \leq -3,0$ en $TBG \leq 40$ nmol/l) of ( $T4 -2,9$ t/m $-1,6$ en $T4/TBG$ -ratio $> 17$ ) of ( $T4 > -1,6$ )	afwijkend	dubieus	negatief

\* zie tabel 4.1a

Tabel 4.1d Interpretatie bij *tweede* hielprik van de CH-uitslag (geen prematuren) vanaf 1-7-2012

T4 (SD) en TBG en T4/TBG-ratio (SD/ $\mu\text{mol}$ l bloed)*	TSH (mE/l bloed)		
	'afwijkend' ( $\geq 22$ )	'dubieus' (8 t/m 21)	'negatief' ( $\leq 7$ )
'afwijkend' ( $T4 \leq -3,0$ en $TBG > 40$ nmol/l bloed)	afwijkend	afwijkend	afwijkend
'dubieus' ( $T4 -2,9$ t/m $-1,6$ en $T4/TBG$ -ratio $\leq 17$ )	afwijkend	afwijkend	afwijkend
'negatief' ( $T4 \leq -3,0$ en $TBG \leq 40$ nmol/l) of ( $T4 -2,9$ t/m $-1,6$ en $T4/TBG$ -ratio $> 17$ ) of ( $T4 > -1,6$ )	afwijkend	afwijkend	negatief

\* zie tabel 4.1a

### Uitzonderingspositie prematuren en laat gescreende kinderen

Prematuren hebben zo vaak een lage T4-waarde dat voor hen een aparte regeling met andere criteria voor vervolgonderzoek is ingevoerd. De definitie van prematuur bij de CH-screening is: zwangerschapsduur  $\leq 36^{+0}$  weken EN een geboortegewicht van 2500 gram of lager. Als gevolg van de fysiologische daling van het T4 in de eerste levensmaanden hebben laat gescreende kinderen ook een grote kans op een dubieuze of afwijkende T4-uitslag. Om deze reden worden uitslagen van prematuren en kinderen van 60 dagen of ouder alleen beoordeeld aan de hand van de TSH-bepaling (tabel 4.1e en f). In alle gevallen wordt bij prematuren en laat gescreende kinderen ook een T4 bepaald. De waarde van T4 speelt echter geen rol bij de verwijzing.

Tabel 4.1e Interpretatie bij *eerste* hielprik van de CH-uitslag bij kinderen die voldoen aan de prematurenregeling en/of kinderen die 60 dagen of ouder zijn

TSH (mE/l bloed)	Uitslag
$\geq 22$	afwijkend
8 t/m 21	dubieus
$\leq 7$	negatief

Tabel 4.1f Interpretatie bij *tweede* hielprik van de CH-uitslag bij kinderen die voldoen aan de prematurenregeling en/of kinderen die 60 dagen of ouder zijn

TSH (mE/l bloed)	Uitslag
≥22	afwijkend
8 t/m 21	afwijkend
≤7	negatief

### Screeningsuitslagen

Tabel 4.2 geeft de screeningsuitslagen na de eerste hielprik en het aantal verwijzingen weer. Van de gescreende kinderen heeft in 2012 0,53% een 'dubieuze' uitslag. Vanaf 1995 is de TBG-bepaling toegevoegd aan de screening. Dankzij de TBG-bepaling kon het aantal 'dubieuze' uitslagen sterk verminderd worden. In 2012 is het percentage 'dubieuze' uitslagen het hoogst sinds de introductie van TBG (figuur 4.1). Het leeuwendeel van de dubieuze uitslagen komt voor rekening van dubieuze T4/TBG-uitslagen en niet van dubieuze TSH-uitslagen. In de periode 1995-2012 zijn er nogal wat schommelingen in het percentage dubieuze uitslagen (min-max: 0,19% - 0,53%). Deze schommelingen worden veroorzaakt door de TBG-bepaling. Recent onderzoek laat zien dat vrije T4-bepalingen mogelijk over enige tijd een alternatief vormen voor de TBG-bepaling (Boelen 2013). Het percentage 'afwijkende' uitslagen (0,09%) komt overeen met voorgaande jaren (tabel 4.2 en figuur 4.2).

In de categorie 'onvoldoende vulling' vallen de monsters die niet analyseerbaar zijn voor CH. Het monster kan onvoldoende materiaal bevatten ('onvoldoende vulling'). Deze categorie bevat verder ook de monsters waarbij sprake is van een bloedtransfusie bij een kind ('niet-classificeerbaar'). Bij de CH-screening worden drie bepalingen verricht. T4 bij alle kinderen, TSH bij die kinderen waarvan het T4 tot de 20% laagste waarden van een dag behoort en TBG bij die kinderen waarvan het T4 tot de 5% laagste waarden van een dag behoort. Setjes die voldoende bloed bevatten voor een T4 en TSH-bepaling, maar onvoldoende voor een TBG-bepaling zullen daarom in slechts 5% van de gevallen op grond van deze definitie als 'onvoldoende gevuld' geregistreerd worden. In 2012 was het percentage 'onvoldoende vulling/niet-classificeerbaar' gelijk aan 0,29% (tabel 4.2). De invoering van een nieuwe prikker in de loop van 2006 lijkt voor een tijdelijke afname te hebben gezorgd, maar daarna is het percentage gestegen tot 0,39% in 2010 en 0,36% in 2011 (figuur 4.3).

Het percentage kinderen met de conclusie 'te vroeg geprikt' (0,02%) is in 2012 vergelijkbaar met de percentages in de periode 2007-2011. In 2005 en 2006 waren deze percentages beduidend hoger. Dit komt omdat met ingang van 2007 de definitie van 'te vroeg geprikt' is gewijzigd van 'geprikt op of voor de derde dag na de geboorte (met geboortedag als dag 0)' naar 'geprikt binnen 48 uur na de geboorte'.

De categorie 'missing' bevat kinderen met veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen. Uit een steekproef is gebleken dat het deels de volgende groepen betreft: overleden kinderen, kinderen die na de leeftijd van 6 maanden naar Nederland verhuisd zijn en in het buitenland gescreende kinderen. Er wordt al sinds 2010 actie ondernomen om deze groep preciezer te definiëren en te registreren. Zo zal een deel van deze kinderen ondergebracht moeten worden bij de groep niet-gescreenden. Het percentage kinderen met 'missing' (0,12%) is gelijk aan 2011 en beduidend lager dan in de jaren daarvoor het geval was. Dit wijst er op dat de DVP's deze groep beter zijn gaan registreren. Het is echter wenselijk dat dit percentage naar 0 wordt terug gebracht.

In 2012 zijn er 14 kinderen waarbij de conclusie bij de eerste hielprik “niet-uitgevoerd” is. Dit is opvallend omdat kinderen waarbij de eerste hielprik niet is uitgevoerd in Praeventis geregistreerd horen te worden bij de categorie ‘niet-deelname’ (zie hoofdstuk 2). De combinaties van uitslagen van alle hielprikken per kind zijn beschreven in bijlage 2.

### Bijzonderheid in 2012

In 2012 is één kind bij TNO gemeld werd, waarbij het geboortegewicht in het ziekenhuis per abuis verkeerd ingevuld was. Het kind viel door de fout ten onrechte buiten de prematurenregeling en werd daardoor als ‘afwijkend’ geclassificeerd terwijl dat bij juiste registratie niet het geval zou zijn.

Tabel 4.2 Uitslagen bij de CH-screening naar geboortjaar in 2005 tot en met 2012

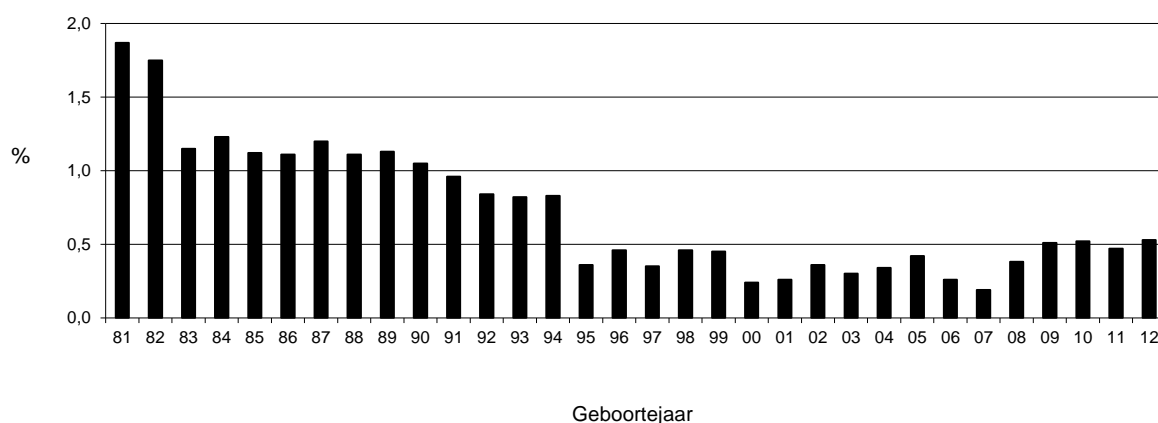
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	
	%	%	%	%	%	%	%	%	N
Na 1e hielprik:									
- Negatief	98,32	98,27	98,92	98,52	98,56	98,65	98,91	98,90	174.514
- Dubieus	0,42	0,26	0,19	0,38	0,51	0,52	0,47	0,53	928
- Afwijkend	0,11	0,10	0,07	0,10	0,08	0,10	0,09	0,09	156
- Onvold. vulling <sup>^</sup>	0,47	0,41	0,24	0,26	0,28	0,39	0,36	0,29	507
- Te vroeg geprikt	0,17	0,30	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	35
- 'Missing' <sup>#</sup>		0,58	0,48	0,49	0,50	0,30	0,11	0,12	209
- Onbekend <sup>@</sup>			0,09	0,24	0,05	0,02	0,02	0,05	92
- Niet uitgevoerd <sup>§</sup>					0,01	0,01	0,01	0,01	14
Verwezen na 1 of meer hielprikken	0,20	0,16	0,12	0,17	0,17	0,19	0,18	0,20	346
Gescreend (N)	186.168	184.568	182.307	185.744	186.128	185.036	180.602		176.455

<sup>^</sup> Vanaf 2007 bevat deze categorie ook kinderen waarvan de uitslag niet-classificeerbaar is vanwege een bloedtransfusie. Dit wordt sinds 1-1-2007 aangegeven op het hielprikkaartje

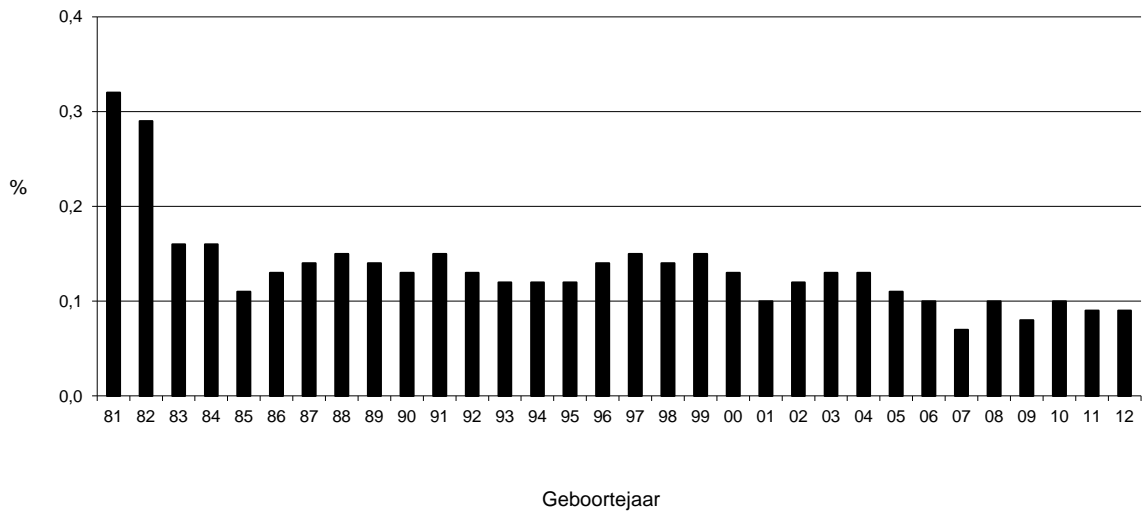
<sup>#</sup> Nieuwe categorie sinds 2006. Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen

<sup>@</sup> Onbekend: er is niet voldoende informatie beschikbaar voor het laboratorium om een uitslag te interpreteren. Dit is bijvoorbeeld het geval, wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden voor de bloedafname. In 2007 en 2008 zat hier ook de categorie ‘niet uitgevoerd’ bij.

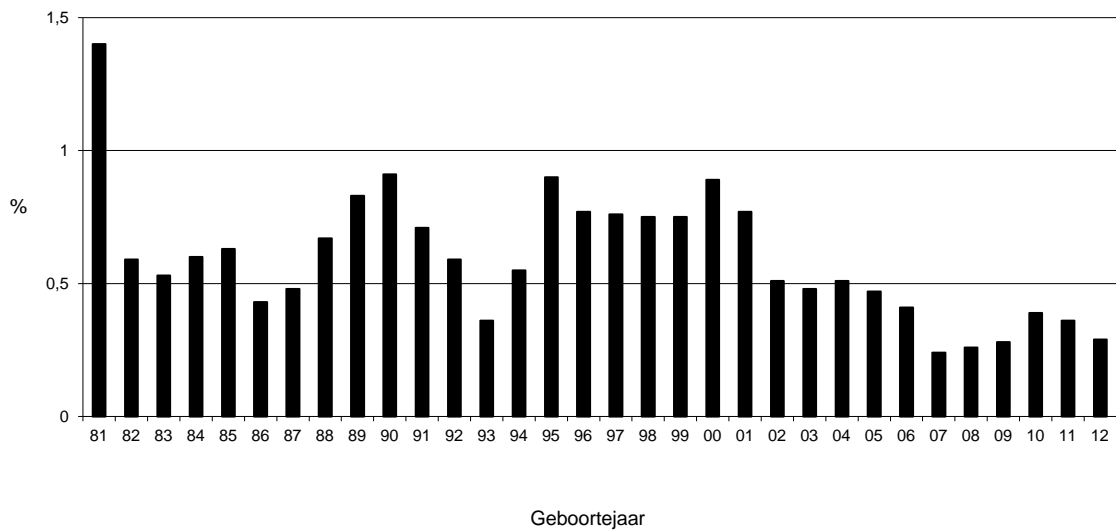
<sup>§</sup>Vanaf 2009 wordt de categorie ‘niet uitgevoerd’ apart weergegeven



Figuur 4.1 Percentage ‘dubieuze’ screeningsuitslagen bij de screening op CH naar geboortjaar (1981-2012)



Figuur 4.2 Percentage 'afwijkende' screeningsuitslagen bij de screening op CH naar geboortejaar (1981-2012)

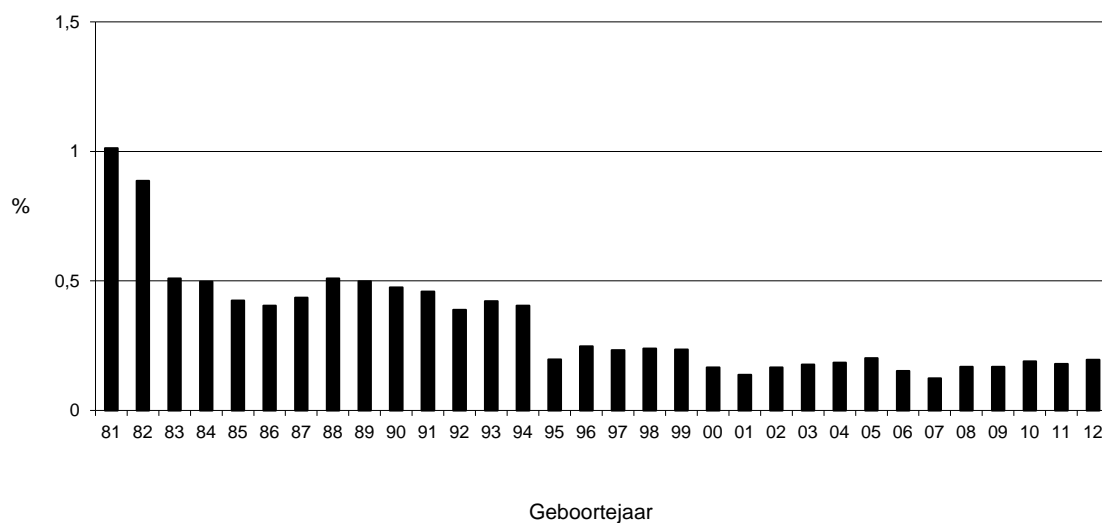


Figuur 4.3 Percentage 'onvoldoende met bloed gevulde' en anderszins niet-classificeerbare hielprikkaartjes bij de screening op CH naar geboortejaar (1981-2012)

## 4.2 Verwijzingen

In 2012 zijn 346 (0,20%) kinderen naar een kinderarts verwezen vanwege verdenking op CH (tabel 4.2). Het percentage verwezen kinderen is in 2012 vergelijkbaar met dat van de afgelopen jaren (figuur 4.4).

Als per 1-7-2012 de verwijzingscriteria niet gewijzigd waren dan zouden er 30 kinderen meer verwezen zijn in 2012.



*Figuur 4.4 Percentage verwezen kinderen bij de screening op CH naar geboortejaar (1981-2012)*

#### **Kenmerken van de verwezen kinderen**

In het eerste jaar van de screening was onder de verwezen kinderen het percentage prematuren zeer hoog. Medio 1982 werden de criteria voor deze groep daarom herzien. Hoewel het aantal verwezen kinderen hierdoor aanzienlijk daalde, bleef het percentage prematuren hoog. Door de wijziging van de prematurenregeling per 1 januari 1993 is het aantal verwezen 'prematuren' verder afgenomen. In 2012 was het aantal prematuren onder de verwezen kinderen 2%. Dit is vergelijkbaar met afgelopen jaren. In de algemene populatie is het percentage vroeg geboren 5%.

Onder de verwezen kinderen is het percentage jongens hoog, net als in voorgaande jaren. De man/vrouw ratio was in 2012 1,5 (tabel 4.3). Deze scheve man/vrouw-ratio wordt voornamelijk veroorzaakt doordat bij de screening veel kinderen met een TBG-deficiëntie verwezen worden. Dit is een recessieve aandoening die via het X-chromosoom wordt doorgegeven en dus vaker bij jongens voorkomt. Verder is het percentage overleden kinderen hoog omdat lage T4-concentraties vaker bij zeer zieke kinderen vóórkomen.

Tabel 4.3 Geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur en mortaliteit in de groep kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH in percentages naar geboortjaar in 2000 t/m 2012

Kenmerk	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Geslacht</b>													
Jongen	65	64	61	56	61	64	59	62	64	64	60	60	60
Meisje	35	36	39	44	39	36	41	38	36	36	40	40	40
<b>Prematuur<sup>^</sup></b>													
Ja	4	5	5	4	3	3	5	4	4	2	1	3	2
Nee	96	95	95	96	97	97	95	96	96	98	99	97	98
<b>Geboortegewicht</b>													
≤ 2500 gram													
Ja	13	12	12	11	11	10	14	13	16	10	12	11	16
Nee	87	88	88	89	89	90	86	87	84	90	88	89	84
<b>Zwangerschapsduur</b>													
≤ 36 weken													
Ja	13	10	15	16	16	15	14	14	10	10	9	9	9
Nee	87	90	85	84	84	85	86	86	90	90	91	91	91
<b>Overleden</b>													
Ja	4,9	4,6	5,9	3,5	3,3	5,9	4,2	7,1	7,3	3,8	4,2	5,3	3,8
Nee/Onbekend	95,1	95,4	94,1	96,5	96,7	94,1	95,8	92,9	92,6	96,2	95,8	94,7	96,2

<sup>^</sup> geboortegewicht ≤ 2500 gram én zwangerschapsduur ≤ 36 weken

### 4.3 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de eerste hiel prik en de tweede hiel prik
- de eerste hiel prik (of bij twee hiel prikken, de tweede hiel prik) en de melding aan de huisarts dat het kind verwezen dient te worden
- de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts
- de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts.

Om een beter inzicht te krijgen waar vertraging optreedt in het tijdspad wordt met zogenaamde '90%-haalbaarheidsintervallen' gewerkt. Onder een 90%-haalbaarheidsinterval verstaan we een deeltraject met een zodanige duur, dat het haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen c.q. informatie van de kinderen (hiel priksetje, uitslagen) het traject kan afleggen. In overleg met de medisch adviseurs van de DVP-vestigingen is de duur van de verschillende intervallen bepaald. Een lager percentage dan 90% op een '90%-haalbaarheidsinterval' wijst erop dat nog verbetering mogelijk is. Recent is een deel van deze criteria aangepast.

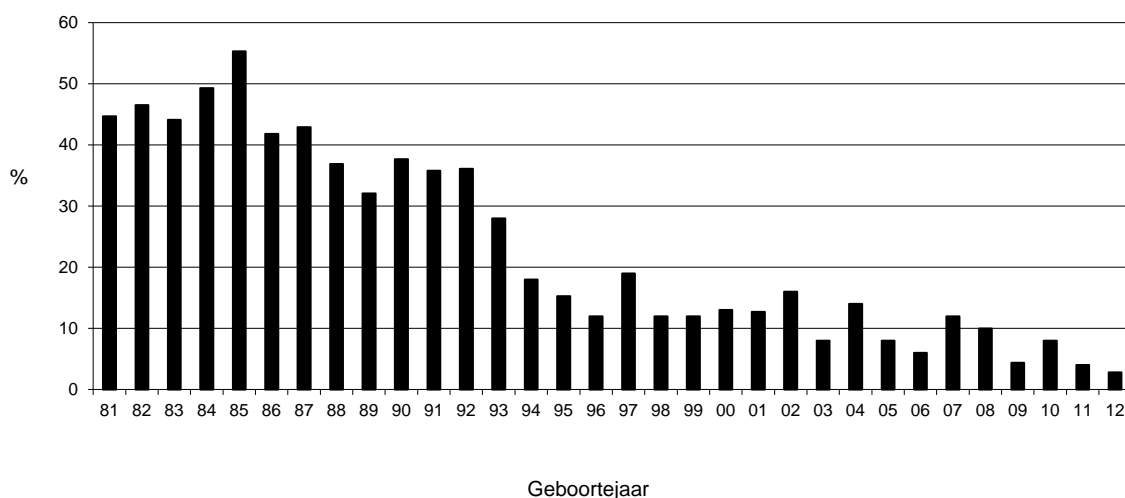
De gegevens over de verschillende trajecten van dit jaar zullen vergeleken worden met die van voorgaande jaren. Verder wordt nagegaan of er verschillen zijn tussen de regio's. Omdat we met name geïnteresseerd zijn hoe de trajecten zijn voor kinderen die ten tijde van de hiel prik thuis zijn, hebben we bij alle analyses kinderen met een laag geboortegewicht (≤ 2500 gram) buiten beschouwing gelaten. Door wijzigingen in de verwijs criteria is het percentage kinderen met een laag geboortegewicht onder de verwezen kinderen de laatste jaren aanzienlijk lager dan in de eerste jaren van de screening het geval was. Het excluseren van



deze groep heeft verder als voordeel dat de populaties van de verschillende jaren beter vergelijkbaar zijn.

#### Interval tussen de eerste en tweede hielprik

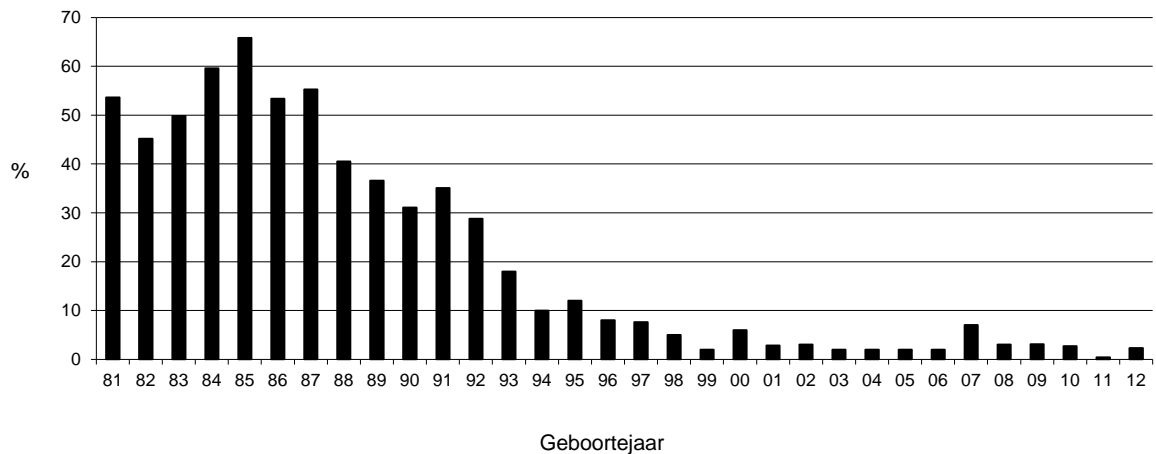
Het 90%-haalbaarheidsinterval voor het traject van eerste tot tweede hielprik is gesteld op 10 dagen. In 2012 hebben 174 kinderen een 2<sup>de</sup> hielprik vanwege CH gekregen. Van al deze kinderen zijn de data van de eerste en de tweede hielprik bekend. Van de 174 kinderen hadden 141 een geboortegewicht hoger dan 2500 gram. Van deze kinderen hadden 4 (2,8%) een interval van meer dan 10 dagen. De streefwaarde is dus ruimschoots gehaald. Vanaf 2003 is dit streven al zeven keer gehaald (figuur 4.5). Vóór 2003 is dit streven in geen enkel jaar gehaald.



*Figuur 4.5* Percentage interval tussen de eerste en tweede hielprik groter dan 10 dagen bij kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortejaar (1981-2012)

#### Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

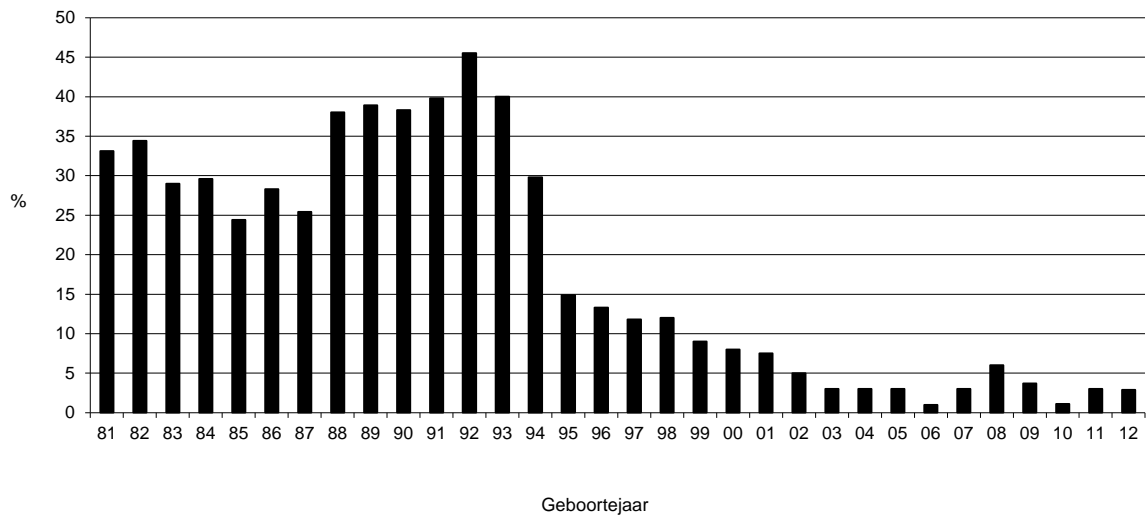
Indien een kind verwezen moet worden naar een kinderarts meldt de DVP-vestiging dit aan de huisarts. Bij het berekenen van de tijd tussen hielprik en melding aan de huisarts is bij kinderen die na de tweede hielprik zijn verwezen, uitgegaan van de datum van de tweede hielprik. Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen hielprik en melding aan de huisarts is gesteld op 7 dagen. Van 257 kinderen is de datum van verwijzing bekend. Van deze 257 kinderen duurde dit traject in 6 (2,3%) gevallen langer dan 7 dagen. Dit is ruim binnen de norm. In 2011 was dit 0,4%. Vanaf 1996 zijn de percentages steeds lager dan 10% (figuur 4.6).



*Figuur 4.6* Percentage interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortejaar (1981-2012)

#### **Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek**

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek is gesteld op drie dagen. Van 263 kinderen is de datum van het diagnostisch onderzoek bekend, van 238 kinderen is zowel de datum van het onderzoek als van de verwijzing bekend. In 2012 heeft het bij 7 kinderen (2,9%) langer dan drie dagen geduurd (tabel 4.4). Dit ruim onder de 90%-norm (figuur 4.7).



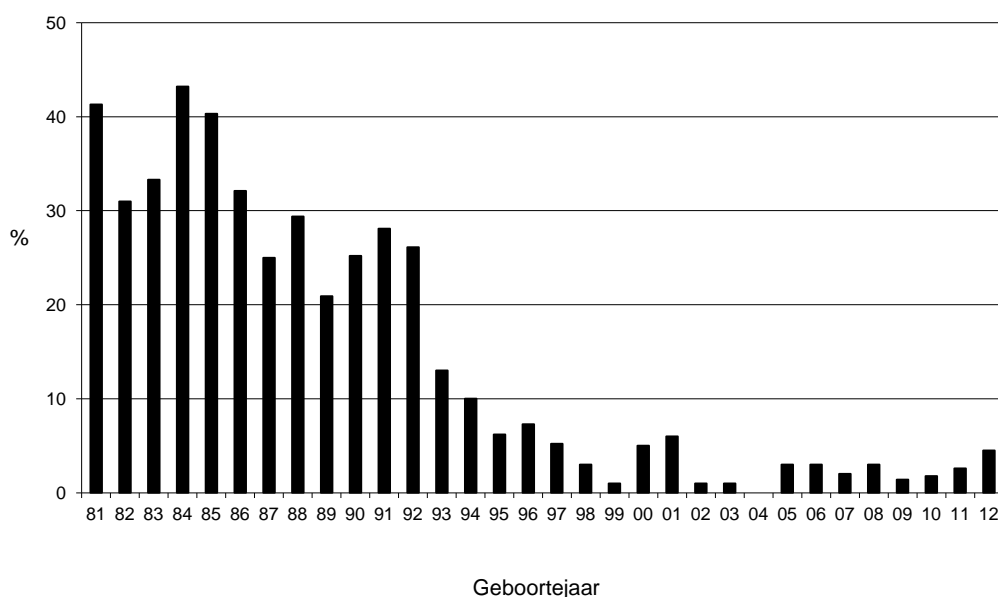
*Figuur 4.7* Percentage interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek groter dan 3 dagen bij kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortejaar (1981-2012)

Tabel 4.4 Interval tussen de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek bij kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH geboren in 2012 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram.

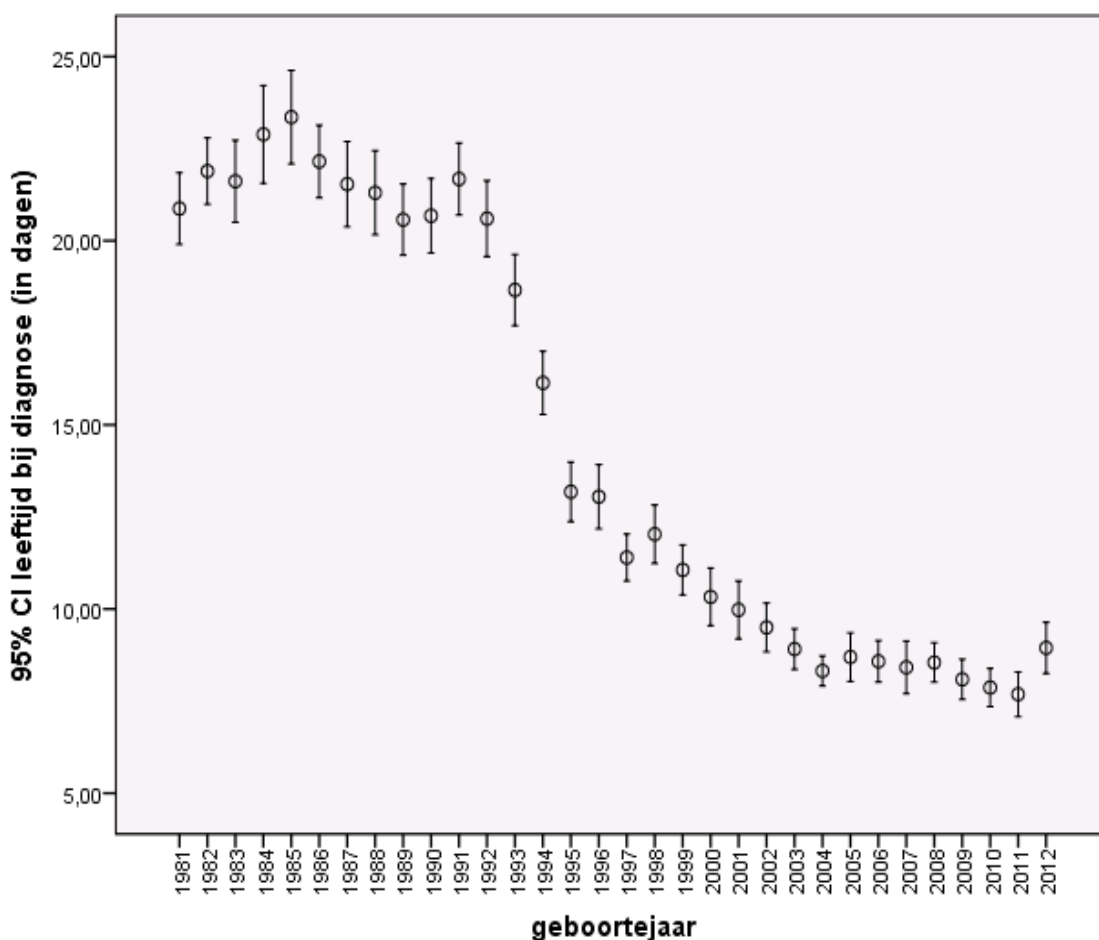
Interval (dagen)	n	%
≤ 1	223	93,7
2	5	2,1
3	3	1,3
4	1	0,4
> 4	6	2,5
Totaal	238	100

#### Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Van de kinderen die direct na de eerste hielprik zijn verwezen is 4,5% bij diagnostisch onderzoek drie weken of ouder (figuur 4.8a). Van de kinderen die na een 2<sup>de</sup> hielprik zijn verwezen is 16,0% 3 weken of ouder ten tijde van het diagnostisch onderzoek. De gemiddelde leeftijd bij diagnostisch onderzoek bij kinderen, die direct na de eerste hielprik zijn verwezen naar de kinderarts, is de afgelopen jaren aanzienlijk lager dan in de eerste jaren van het screeningsprogramma (figuur 4.8b), maar sinds 2002 niet verbeterd.



Figuur 4.8a Percentage met leeftijd bij diagnostisch onderzoek van drie weken of ouder bij direct na eerste hielprik verwezen kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar (1981-2012)



Figuur 4.8b Gemiddelde leeftijd in dagen (en 95% betrouwbaarheidsinterval) bij diagnostisch onderzoek bij kinderen die direct na de eerste hielprik verwezen zijn vanwege verdenking op CH in 1981 t/m 2012

#### 4.4 Diagnose en behandeling

In het TNO-databestand zijn de gegevens van 346 naar een kinderarts verwezen kinderen geregistreerd (tabel 4.5). Hiervan is bij 69 (21%) kinderen permanente CH vastgesteld, waarvan 61 met CH-T (voorheen aangeduid met primaire CH), 6 met CH-C (voorheen aangeduid met secundaire/tertiaire CH) en bij 2 is de indeling in CH-T of CH-C nog niet bekend.

Tabel 4.5 Diagnostische conclusies

Diagnose	N	n
PERMANENTE CH	69	
CH-T (primaire CH)		61
CH-C (secundaire/tertiaire CH)		6
CH-T of CH-C		2
PASSAGERE CH	8	
GEEN CH	229	
(NOG) GEEN CONCLUSIE MOGELIJK	17	
NOG GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK BEKEND	23	
Totaal	346	

Indien op grond van de serumbepalingen bij het eerste diagnostisch onderzoek blijkt dat het kind waarschijnlijk CH heeft, dient bij voorkeur ook de subclassificatie te worden vastgesteld. Dit is van belang, omdat het aanvullende onderzoek de diagnose verder kan onderbouwen. Ook zijn sommige vormen van CH erfelijk. Is bij het eerste diagnostisch onderzoek de diagnose alleen gesteld op basis van de serumwaarden, dan is het wenselijk om na het derde levensjaar tijdelijk de therapie met schildklierhormoon te onderbreken en nadere diagnostiek te verrichten. Op deze wijze kan ook voorkomen worden dat een kind jarenlang onnodig wordt behandeld terwijl het passagère CH heeft.

### Prevalentie

Het aantal opgespoorde patiënten met permanente CH in 2012 is 69. Voor CH-T is dit 61. De prevalentie is dan 1:2.893 pasgeborenen. Vanuit andere westerse landen worden meestal prevalenties van 1:3000 tot 1:4000 gemeld. In 2012 werden 6 patiënten met CH-C opgespoord (prevalentie 1: 29.409).

### Man/vrouw-ratio

Onder de 61 patiënten met CH-T waren 20 jongens en 41 meisjes (man/vrouw-ratio 0,5). Onder de 6 patiënten met CH-C waren 3 jongens en 3 meisjes (man/vrouw-ratio 1,0).

### Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling

Bij het invoeren van de screening was het streven dat alle patiënten voor de 22<sup>e</sup> levensdag behandeld zouden worden. In 2012 is dit in 6 (9%) gevallen niet gelukt (tabel 4.6a). 2 (3%) patiënten kwamen pas na 21e levensdag bij de kinderarts voor diagnostisch onderzoek. De patiënten met een *ernstige vorm van CH* (gedefinieerd als een totaal T4 kleiner dan 43 nmol/l serum of een vrij T4 kleiner dan 5 pmol/l serum), zijn in alle 12 bekende gevallen behandeld voor de leeftijd van 15 dagen (tabel 4.6b). Daarmee is voldaan aan het streefcijfer van 90% van deze indicator. De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CH is in 2012 7 dagen (figuur 4.9).

Tabel 4.6a Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van CH-patiënten geboren in 2012

Leeftijd (in dagen)	Eerste diagnostisch onderzoek		Behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0-14	62	92,5	57	87,7
15-21	3	97,0	2	90,8
>21	2	100	6	100
Totaal	67 *	100	65 **	100

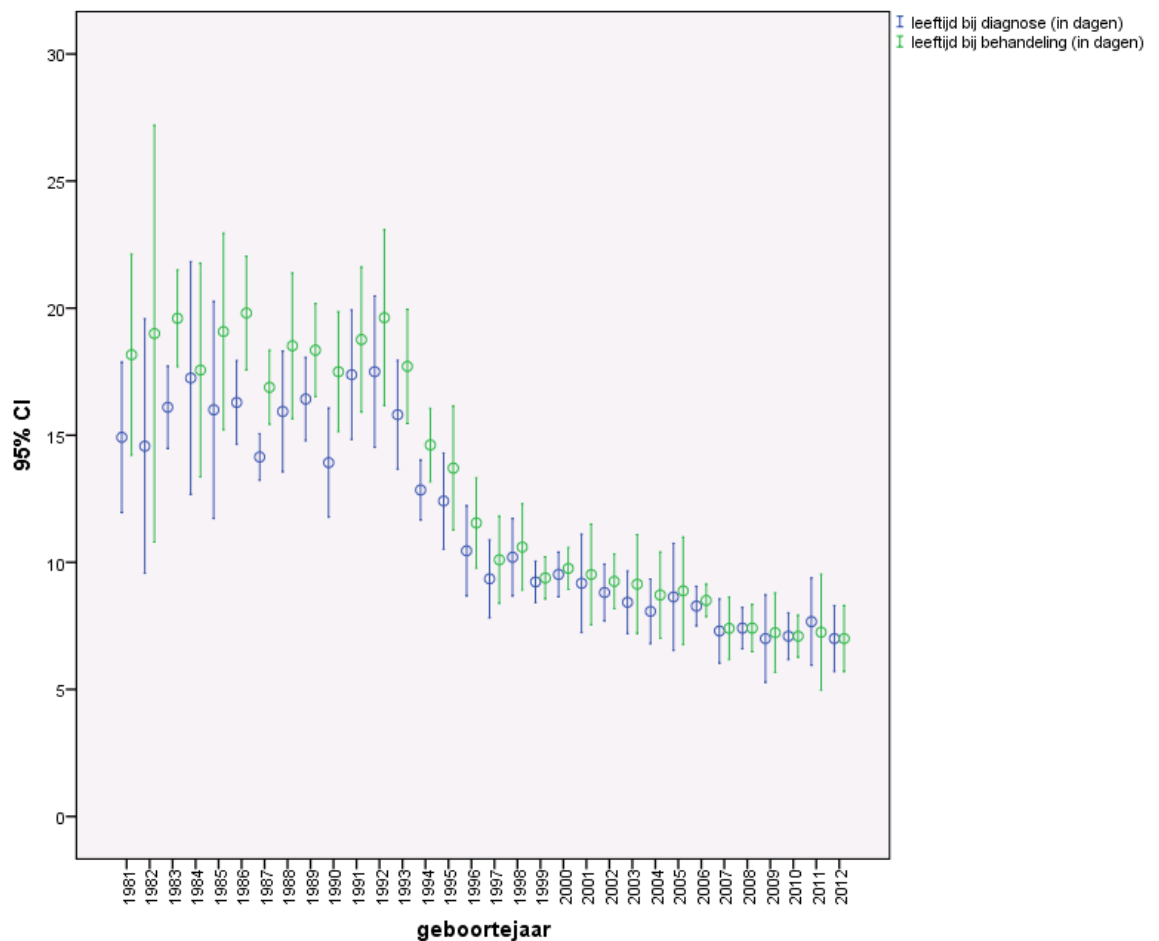
\* van 2 kinderen ontbreekt dit gegeven

\*\* van 4 kinderen ontbreekt dit gegeven.

Tabel 4.6b Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van CH-patiënten met ernstige CH geboren in 2012

Leeftijd (in dagen)	Eerste diagnostisch onderzoek		Behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0-14	14	100	12	100
>15	0	100	0	100
Totaal	14	100	12**	100

\*\* van 2 kinderen ontbreekt dit gegeven.



Figuur 4.9 Gemiddelde leeftijd (in dagen) bij eerste diagnostiek en behandeling van patiënten met ernstige CH naar geboortjaar (1981 t/m 2012)

#### Klinische symptomatologie

Bij 52 van de 69 patiënten is geregistreerd of er sprake is van symptomen bij eerste diagnostisch onderzoek. Bij 39 (75%) kinderen zijn geen en bij 13 (25%) zijn wel symptomen. Vastgesteld.

#### CH-T

CH-T wordt veroorzaakt door een stoornis in de aanleg van de schildklier of een stoornis in de synthese van schildklierhormoon. Van de patiënten met een stoornis in de aanleg is bij 10 kinderen sprake van agenesie, bij 9 van ectopie en bij 2 van dysgenese (tabel 4.7). Bij 12 patiënten is een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon (dys-hormonogenese) gevonden. Alle 12 kinderen hebben een organificatie-defekt. Het stellen van de oorzakelijke diagnose is bij dys-hormonogenese van belang om de ouders een gefundeerd erfelijkheidsadvies te kunnen geven. De meeste vormen van dys-hormonogenese zijn familiair. Veelal is de wijze van overerving autosomaal recessief, waarbij in één gezin de kans op een volgend kind met de aandoening 25% bedraagt.

#### CH-C

In 2012 zijn 6 patiënten met CH-C opgespoord (tabel 4.7).

Tabel 4.7 Subclassificatie van kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH met permanente CH geboren in 2012

Subclassificatie	N	n
CH-T	61	
Aanlegstoornis		
agenesie		10
ectopie		9
dysgenesie		2
Dyshormonogenese		
organificatie-defekt		12
Tg-synthese-defekt		0
dejodase-defekt		0
CH en Down-syndroom		0
Anders		1
Geen subclassificatie		26
Missing		1
CH-C	6	
CH-T of CH-C	2	
Totaal	69	

**Sterk verhoogde TSH-waarden bij screening**

Er zijn in 2012 48 kinderen met een TSH  $\geq 22$  mE/l bloed bij de eerste hielprik geregistreerd. Bij 41 kinderen is er sprake van CH-T.

**Passagère CH**

Bij kinderen met passagère CH passen de laboratoriumwaarden bij een tijdelijk verminderde functie/regulatie van de schildklier. Er werden 8 kinderen met passagère CH gemeld (tabel 4.5). Twee van deze kinderen zijn behandeld met schildklierhormoon.

**(Nog) geen conclusie mogelijk**

Deze groep bevat 17 kinderen (tabel 4.5). Voor zover bekend is 1 van hen overleden.

**Geen CH**

Bij 229 van de 346 verwezen kinderen is na diagnostisch onderzoek geconcludeerd dat er geen sprake is van CH (tabel 4.5).

**Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend**

Van de 346 kinderen die verwezen zijn naar de kinderarts hebben we van 23 (6,6%), ondanks (herhaald) rappelleren bij de kinderarts, nog geen bericht gekregen over het diagnostisch onderzoek (tabel 4.5). In 1992 tot en met 2011 varieerde dit percentage van 1% tot 4%.

**Diagnose naar regio**

In tabel 4.8 worden de diagnoses weergegeven naar provincie/stad.

Tabel 4.8 Diagnosen naar regio van de woonplaats van de kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH geboren in 2012

Regio/stad	Permanente CH	Passagère CH	Geen CH	(nog) Geen conclusie mogelijk	Onbekend	Totaal
Groningen	1	1	5	1	0	8
Friesland	4	0	18	0	0	22
Drenthe	3	0	3	1	0	7
Overijssel	5	0	20	0	3	28
Flevoland	1	0	3	0	0	4
Gelderland	11	1	27	4	0	43
Utrecht	5	1	19	3	0	28
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	7	1	14	1	3	26
Amsterdam	2	0	6	1	4	13
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	15	2	25	1	3	46
Rotterdam	1	0	11	0	0	12
Zeeland	5	0	7	0	0	12
Noord-Brabant	7	1	47	4	1	60
Limburg	2	1	19	1	1	24
Onbekend	0	0	5	0	8	13
<b>Totaal</b>	<b>69</b>	<b>8</b>	<b>229</b>	<b>17</b>	<b>23</b>	<b>346</b>

#### 4.5 Validiteit

In Nederland is destijds gekozen voor een gecombineerde T4/TSH-screening omdat hiermee naast patiënten met CH-T ook patiënten met CH-C opgespoord kunnen worden. Met ingang van 1 januari 1995 is TBG toegevoegd aan de screeningsprocedure.

In 2012 zijn via het NSCK twee kinderen gemeld als gemist bij de screening op CH (tabel 4.10). Uiteindelijk bleken deze kinderen echter geen CH te hebben.

Er is tot op heden géén patiënt geboren in 2012 bekend die gemist is bij de screening op CH (tabel 4.10). De sensitiviteit van de hielprik is daarmee 100% in 2012.

Onder de aanname dat onder de verwezen kinderen waarbij de diagnose (nog) niet bekend is geen patiënten met CH voorkomen, zijn er in 2012 van de 176.455 gescreende kinderen 176.386 zonder CH (tabel 4.9). De specificiteit is in 2012 99,84% (176.109/176.386). Van de 346 verwezen kinderen hebben 69 kinderen CH. De positief voorspellende waarde is 20% (69/346). Ter vergelijking, vanaf 1988 tot en met 2011 varieerde de positief voorspellende waarde van 6 (in 1988 en 1991) tot 30% (2001).

Tabel 4.9 Diagnose naar verwijsindicatie bij kinderen die direct verwezen zijn vanwege verdenking op CH in 2012

Verwijzing geïndiceerd	CH		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	69	277	346
Nee	0	176.109	176.109
<b>Totaal</b>	<b>69</b>	<b>176.386</b>	<b>176.455</b>



Tabel 4.10 Bij TNO aangemelde kinderen via het NSCK die mogelijk niet door de screening zijn opgespoord

TNO nr.	geb. jaar	gevonden in:	m/v	Geb. gewicht	Zw. duur	eerste hielprik			Scr. uitslag	Diagnose
						T4	T4/TBG	TSH		
				gram	weken	SD	ratio	nmol/l bloed		
10360	2010	2011	v	2775	37	-0,30	?	?	negatief	CH-C
10361	2010	2011	m	3170	41	-0,90	?	<1	negatief	CH-C
11162	2011	2011	m	1346	35	-1,40	?	2	negatief	CH
11323	2011	2012	v	3360	36	-2,5	14,2	1	negatief	Geen CH
11326^	2011	2012	?	?	?	?	?	?	?	Geen CH
11327	2011	2013	?	?	?	?	?	?	?	?

^ abusievelijk gemeld via het NSCK

#### 4.6 Indicatoren voor jaarlijkse monitoring

In deze paragraaf worden de indicatoren uitgewerkt die voor de jaarlijkse monitoring van de screening op CH vastgesteld zijn. Het betreft in totaal zeven indicatoren (tabel 4.11). Voor alle indicatoren geldt dat de streefcijfers gehaald zijn.

Tabel 4.11 Samenvatting van de indicatoren voor de jaarlijkse monitoring van de screening op CH in 2012 en tussen haakjes in 2011

Afkorting	Processtap	Streefcijfer	2012 (2011)
	<b>Verwijzen *</b>		
spec_V1m	Verwijzingen (% of ‰ verwijzingen i.v.m. (verdenking op) CH)	0,10 - 0,22%	0,20% (0,18%)
	<b>Diagnostiek</b>		
spec_D1m	Leeftijd 1 <sup>ste</sup> diagnostiek < 15 dagen (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) CH waarbij het 1 <sup>ste</sup> diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd)	≥ 90% (voor ernstige vormen, d.w.z. vrij T4<5 pmol/l bloed)	100% (92%)
	<b>Overig</b>		
spec_O1m	Detectiecijfer (% of ‰ kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose CH)	0,27 – 0,45‰	0,39‰ (0,44‰)
spec_O2m	Gemiste patiënten (Aantal fout-negatieven)	0	0 (1+2?)
spec_O3m	Sensitiviteit (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) x 100%	100%	100% (99%)
spec_O4m	Specificiteit (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)	≥ 99,84%	99,84% (99,9%)
spec_O5m	Positief voorspellende waarde (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-positieven) (x100%)	≥ 15%	20% (25%)

\* Voor de processtappen Uitnodigen, Screenen, Terugkoppeling van de uitslag en Behandelen zijn geen indicatoren vastgesteld

#### Literatuur

Boelen A, van Veen M, Verkerk PH, Diependaal G, Loeber G, Elvers B, Endert E. Measuring free thyroxine levels in neonatal heel-prick samples. Clin Chim Acta 2013; 23: 51-5.

## 5 Screening op metabole aandoeningen

De screening op PKU vindt plaats sinds 1974, terwijl screening op de andere metabole ziekten (MZ) in 2007 landelijk is ingevoerd. In dit hoofdstuk beschrijven we de screening op metabole aandoeningen voor kinderen geboren in 2012. In tabel 5.1 zijn de metabole aandoeningen waarop in Nederland wordt gescreend weergegeven. Het programma neonatale hieprikscreening beoogt ernstige aandoeningen bij de pasgeborene op te sporen om zo aanzienlijke, onherstelbare gezondheidsschade bij het kind te voorkomen. Meer informatie over onderstaande aandoeningen vindt u op de website van het RIVM (<http://www.rivm.nl/hieprikscreening/>). De diagnostische gegevens zijn verkregen via de Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases ([www.ddrmd.nl](http://www.ddrmd.nl)), waarvoor dank.

Tabel 5.1 Metabole aandoeningen in het programma

Aandoening	Mnemonic
3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie	3-MCC <sup>^</sup>
Biotinidase deficiëntie	BIO
Galactosemie	GAL
Glutaar acidurie type I	GA-I
HMG-CoAlyase deficiëntie	HMG <sup>^</sup>
Homocystinurie*	HCY
Isovaleriaan acidurie	IVA
Maple syrup urine disease	MSUD
Medium-chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie	MCAD
Multipele CoA carboxylase deficiëntie	MCD <sup>^</sup>
Fenylketonurie	PKU
Trifunctional Protein deficiëntie/ Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiëntie	TFP/LCHAD
Tyrosinemie type I	TYR-I
Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie	VLCAD

\* screening is opgeschort met ingang van 1-10-2010

<sup>^</sup>Drie aandoeningen worden in de rapportage samengenomen onder de mnemonic 3-MHM, Deze aandoeningen hebben dezelfde merker.

Carnitine transporter (OCTN2) deficiëntie behoort niet tot de aandoeningen waarvan de Gezondheidsraad heeft vastgesteld dat ze in aanmerking komen voor screening en valt daarom niet onder het screeningsprogramma (Gezondheidsraad 2005). Toch wordt in elk monster dat wordt afgenomen in het kader van de neonatale hieprikscreening carnitine (C0) bepaald. Ook hiervoor is een afkappunt vastgesteld en worden er kinderen verwezen als het C0-gehalte na een tweede hieprikscreening nog steeds onder het afkappunt blijft. De ratio hierachter is dat een laag C0 analyse van het acylcarnitine profiel onbetrouwbaar maakt waardoor kinderen met bepaalde aandoeningen (de groep die wordt gevonden door screening op acylcarnitines) gemist kunnen worden. De groep van de acylcarnitines betreft: MCAD, VLCAD, TFP/LCHAD, IVA, GA-I en 3-MHM (3-Methylcrotonyl-CoA-carboxylase deficiëntie + HMG-CoAlyase deficiëntie + Multipele CoA Carboxylase deficiëntie). Laag carnitine kan daarnaast leiden tot opsporing van andere metabole defecten waarop in Nederland niet wordt gescreend ('bijvangst', waaronder maternale C0-deficiëntie, MADD).

Conform de andere hoofdstukken gaan we eerst in op de methode, afkapgrenzen en screeningsuitslagen van de screening in 2012 (5.1). Paragraaf 5.2 beschrijft de tijdsduren van de verschillende stappen in het screeningsproces. Paragraaf 5.3 geeft de diagnosen die vastgesteld zijn en in paragraaf 5.4 wordt de validiteit beschreven. Paragraaf 5.5 geeft een overzicht van de door de PNHS vastgestelde indicatoren voor jaarlijks evaluatie van de screening op metabole aandoeningen.

## 5.1 Methode, afkapgrenzen en screeningsuitslagen

Na een beschrijving van de afkapgrenzen worden de uitslagen van de (eerste) hielprik gepresenteerd. Voor alle aandoeningen, met uitzondering van PKU, geldt dat er uitsluitend afwijkende en negatieve (“normale”) uitslagen mogelijk zijn. Bij PKU zijn drie categorieën uitslagen mogelijk: afwijkend, dubieus en negatief (tot 31-12-2013). PKU zal om twee redenen apart beschreven worden. Ten eerste, deze screening loopt al vanaf 1974, terwijl de screeningsop de overige metabole aandoeningen pas in 2007 gestart zijn. Ten tweede, de screeningsprocedure op PKU bestond tot 31-12-2012 uit twee seriële testen (tweetrapscreening), terwijl bij de overige metabole aandoeningen slechts één test wordt uitgevoerd (zie afkapgrenzen). Vanaf 1-1-2013 wordt ook bij PKU slechts 1 test uitgevoerd.

### Methode en afkapgrenzen

#### PKU

Vóór 1 januari 1995 werd de fenylalanineconcentratie in het hielprikbloed bepaald met behulp van een microbiologische en semi-kwantitatieve 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 fenylalanine de-hydrogenase en het co-enzym NAD. Hierbij wordt NADH gevormd, dat vervolgens met behulp van een kleurreactie (colorimetrisch) bepaald wordt. Vanaf 1-1-2007 wordt de Tandem Massa Spectrometrie (MS/MS) gebruikt voor het bepalen van het phenylalanine (phe) in het bloed. Daarnaast wordt als ‘secundaire’ merker de ratio van phenylalanine en tyrosine (tyr) bepaald. Per 1-10-2008 zijn de afkapgrenzen voor phenylalanine aangepast in verband met de overgang op de nieuwe MSMS-kit NeoBase.

Bij PKU zijn drie categorieën uitslagen mogelijk en wel afwijkend, dubieus en negatief. De tabellen 5.1a en 5.1b geven de afkapgrenzen bij de screening op PKU. Indien bij PKU de eerste hielprik dubieus is wordt een tweede hielprik afgenomen. Is deze wederom dubieus of afwijkend dan is verwijzing alsnog geïndiceerd. De tabellen 5.1c en 5.1d geven de afkapgrenzen voor de overige metabole aandoeningen.

Tabel 5.1a Afkapgrenzen bij de screening op PKU bij de eerste hielprik in 2012

Phenylalanineconcentratie (µmol/l bloed)	Uitslag	Actie
≥400*	afwijkend	verwijzen
≥200 <sup>^</sup> en <400*	dubieus	tweede hielprik
<200 <sup>^</sup>	negatief	geen
Phenylalanine/tyrosine afkapratio ≥ 3	wordt niet meegenomen voor verwijzing	

\* voor 1-10-08 was deze afkapgrens 480 µmol/l bloed

<sup>^</sup> voor 1-10-08 was deze afkapgrens 240 µmol/l bloed

Tabel 5.1b Afkapgrenzen bij de screening op PKU bij de tweede hielprik in 2012

Phenylalanineconcentratie ( $\mu\text{mol/l}$ bloed)	Uitslag	Actie
$\geq 400^*$	afwijkend	verwijzen
$\geq 200^{\wedge}$ en $< 400^*$	dubieus	verwijzen
$< 200^{\wedge}$	negatief	geen

\* en  $\wedge$ : zie tabel 5.1a

Vanaf 1-1-2013 zijn de beslissingscriteria voor PKU gewijzigd: de classificatie 'dubieus' is vervallen (afkapgrens voor afwijkend  $\geq 200 \mu\text{mol/l}$  bloed en de phenylalanine/tyrosine-ratio is als primaire merker toegevoegd afkapgrens:  $\geq 1.0$ ; voor afwijkend moet aan beide voorwaarden worden voldaan).

### Overige metabole aandoeningen

Tabel 5.1c Afkapgrenzen bij de screening op biotinidase-deficiëntie, galactosemie en aandoeningen waarvoor de screening is gebaseerd op de bepaling van *aminozuren*

Mnemonic	Aandoening	Merker	Afkapgrens ( $\mu\text{mol/l}$ bloed)	Interpretatie <sup>^</sup>
BIO	Biotinidase deficiëntie	BIOT	$\leq 30\%$ (tot 1-7-2012) $\leq 20\%$ (vanaf 1-7-2012)  BIOT wordt uitgedrukt als % en niet als concentratie	Afwijkend
GAL*	Galactosemie	GALT  TGAL	$\leq 20\%$ tov run (tot 1-7-2012) $\leq 15\%$ tov run (vanaf 1-7-2012)  $\geq 700$  GALT wordt uitgedrukt als % en niet als concentratie	Afwijkend  Afwijkend alleen verwijzing als beide merkers afwijkend zijn;  NB: bij onvoldoende materiaal voor TGAL verwijzen o.b.v. enkel de afwijkende GALT
TYR-I	Tyrosinemie type I	sa	$\geq 1,5$ (tot 1-7-2009) $\geq 1,2$ (vanaf 1-7-2009)  tot 1-3-2007 was de merker tyr. De screening op tyrosinemie type I is van 1-2-07 tot 1-10-08 opgeschort i.v.m. de lage validiteit van de merker tyr. Vanaf 1-10-2008 is de screening hervat met als merker succinylaceton (sa)	Afwijkend
MSUD	Maple syrup urine disease	leu val	$\geq 400$ $\geq 400$	Afwijkend Afwijkend alleen verwijzing als beide merkers afwijkend zijn
HCY	Homocystinurie	met	$\geq 80$  screening is opgeschort met ingang van 1-10-2010	Afwijkend

\* van 1-1-2007 tot en met 15-4-2007 werd met een colorimetrische methode de hoeveelheid galactose in het bloed gemeten (totaal galactose: TGAL). Alle kinderen met een hoeveelheid van  $\geq 700$  microgram per liter bloed werden verwezen naar de kinderarts. Daar dit er veel meer waren dan verwacht, en bovendien bijna alle patiënten na onderzoek door de kinderarts geen galactosemie bleken te hebben werd op 16-4-2007 overgegaan op de in de tabel genoemde afkapgrenzen

<sup>^</sup> Is de uitslag afwijkend dan wordt een kind direct verwezen naar een kinderarts

Tabel 5.1d Afkapgrenzen bij aandoeningen waarvoor de screening is gebaseerd op de bepaling van *acylcarnitines*

Mnemonic	Aandoening	Merker	Afkapgrens (µmol/l bloed)	Interpretatie^^
OCTN2-def <sup>#</sup>	Carnitine transporter deficiëntie	C0	≤ 4 (tot 1-7-09) ≤ 5 (vanaf 1-7-09)	Dubieus (Tweede) hielprik*
MCAD	Medium-chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie	C8 C8/C10 (sec ^)	≥ 0,5 ≥ 5,0	Afwijkend n.v.t.
VLCAD	Very long chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie	C14:1 C14:1/C16 (sec ^)	≥ 0,80 (tot 1-10-10) ≥ 0,60 (vanaf 1-10-10) ≥ 0,25	Afwijkend n.v.t.
TFP/LCHAD	Trifunctional protein deficiëntie/ Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiëntie	C16OH	≥ 0,20 (tot 1-10-10) ≥ 0,08 (vanaf 1-10-10)	Afwijkend
IVA	Isovaleriaan acidurie	C5 C5/C2 (sec ^)	≥ 1,0 ≥ 0,06	Afwijkend n.v.t.
GA-I	Glutaar acidurie type I	C5DC	≥ 0,1 (tot 1-1-12) ≥ 0,7 (vanaf 1-1-12 i.v.m. de overgang op een andere interne standaard)	Afwijkend
3-MHM	3-Methylcrotonyl-CoA-carboxylase def. + HMG-CoAlyase def. + Multipole CoA carboxylase def.	C5OH	≥ 1,0	Afwijkend

<sup>#</sup> OCTN2-deficiëntie (voorheen aangeduid met C0-def) behoort niet tot het screeningsprogramma

<sup>^^</sup> Is de uitslag afwijkend dan wordt een kind direct verwezen naar een kinderarts

\* is de tweede hielprik wederom dubieus dan volgt verwijzing naar de kinderarts

<sup>^</sup> sec is 'secundaire' merkers; de gemeten waarden van deze 'secundaire' merkers zijn (nog) niet van invloed op de interpretatie van de uitslagen

### Screeningsuitslagen

#### PKU

Tabel 5.2 geeft een overzicht van de uitslagen na de hielprik in vergelijking met de afgelopen jaren. In totaal zijn in 2012 16 kinderen verwezen naar een kinderarts in verband met verdenking op PKU. Het promillage dubieuze (0,05‰) en afwijkende uitslagen (0,05‰) is vergelijkbaar met voorgaande jaren (tabel 5.2). Voor een indeling in terecht-positieve en fout-positieve uitslagen verwijzen we naar tabel 5.7.

De figuren 5.1 en 5.2 laten het verloop van het aantal dubieuze en afwijkende uitslagen in de tijd zien. In de eerste jaren van het screeningsprogramma was het aantal dubieuze uitslagen bij de eerste hielprik het hoogst. In 1975 lag de top (figuur 5.1). Toen had bijna 4‰ van de gescreenden een dubieuze uitslag. De laatste jaren ligt dit percentage aanzienlijk lager. Het promillage afwijkende uitslagen vertoont geen duidelijke trend (figuur 5.2).

In 2007 t/m 2012 is het promillage kinderen, dat "te vroeg geprikt", is lager dan in de jaren ervoor (tabel 5.2). Deze daling komt voor een belangrijk deel doordat met ingang van 2007 de

definitie 'te vroeg geprikt' is gewijzigd van 'geprikt voor of op de derde dag na de geboorte' naar 'geprikt binnen 48 uur na de geboorte'. Het promillage kinderen met de uitslag "missing" is in 2012 (en in 2011) aanzienlijk lager dan in de jaren daarvoor. Het promillage "onbekend" vertoont opvallende schommelingen in de periode 2007-2012.

Tabel 5.2 Uitslagen en verwijzingen PKU naar geboortjaar van 2005 tot en met 2012

Conclusie	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	
	%o	%o	%o	%o	%o	%o	%o	%o	N
Na 1e hiepriek:									
- Negatief	992,87	987,69	987,10	987,98	991,49	993,16	996,18	996,80	175.739
- Dubieus	0,10	0,13	0,05	0,06	0,06	0,07	0,04	0,05	9
- Afwijkend	0,08	0,07	0,04	0,10	0,08	0,05	0,04	0,05	9
- Onvoldoende vulling ^	4,21	3,56	2,07	2,18	2,20	3,44	2,34	1,12	198
- Te vroeg geprikt	1,70	3,14	0,09	0,13	0,22	0,15	0,17	0,20	36
- 'Missing' #			5,64	4,88	4,96	2,94	1,10	1,21	213
- Onbekend @			5,00	4,66	0,91	0,10	0,07	0,48	85
- Niet uitgevoerd <sup>s</sup>					0,09	0,09	0,07	0,08	14
Verwezen na 1 of meer hieprieken	0,11	0,12	0,09	0,13		0,10	0,07	0,009	16
Gescreend (N)	186.168	184.568	182.306	185.742	186.128	185.033	180.602		176.303*

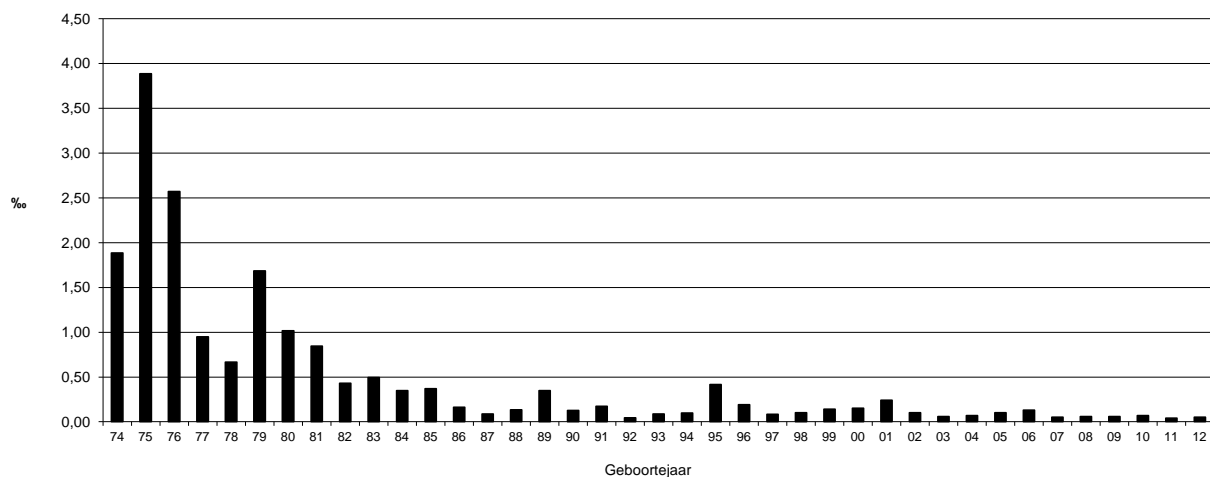
^ vanaf 2007 inclusief kinderen waarvan de uitslag niet-classificeerbaar is vanwege een bloedtransfusie

# nieuwe categorie sinds 2006. Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen. Er wordt door de DVP actie ondernomen om deze groep preciezer te definiëren en te registreren

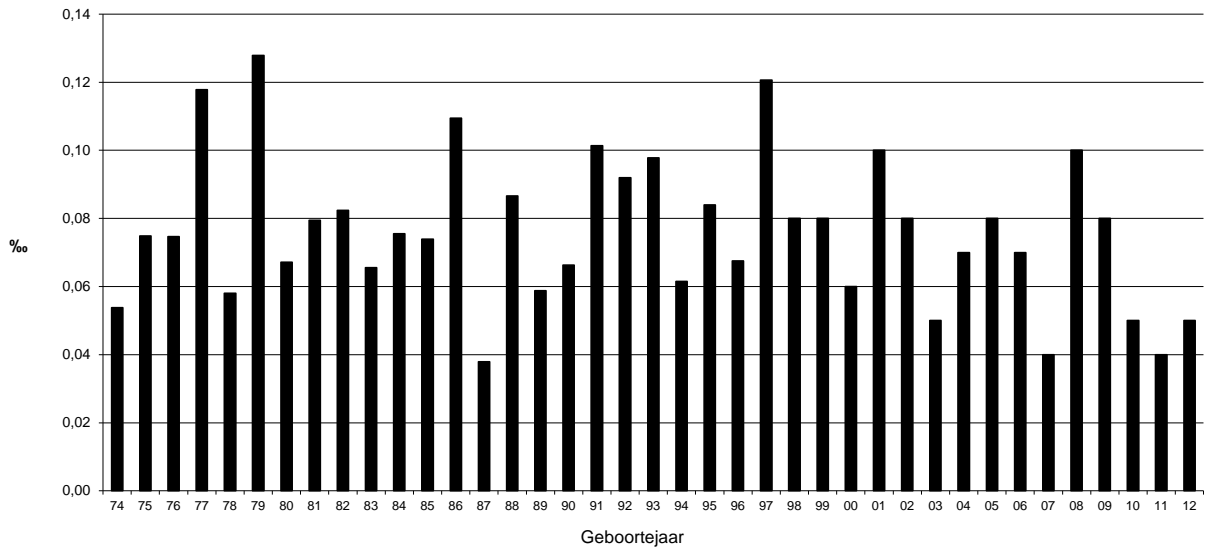
@ onbekend: er is niet voldoende informatie beschikbaar voor het laboratorium om een uitslag te interpreteren. Dit is bijvoorbeeld het geval, wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden voor de bloedafname. In 2007 en 2008 zat hier ook de categorie 'niet uitgevoerd' bij.

<sup>s</sup> Vanaf 2009 wordt de categorie 'niet uitgevoerd' apart weergegeven

\* Het aantal gescreenden in Praeventis is bij PKU is om onduidelijke redenen wat lager dan bij de andere (metabole) aandoeningen.

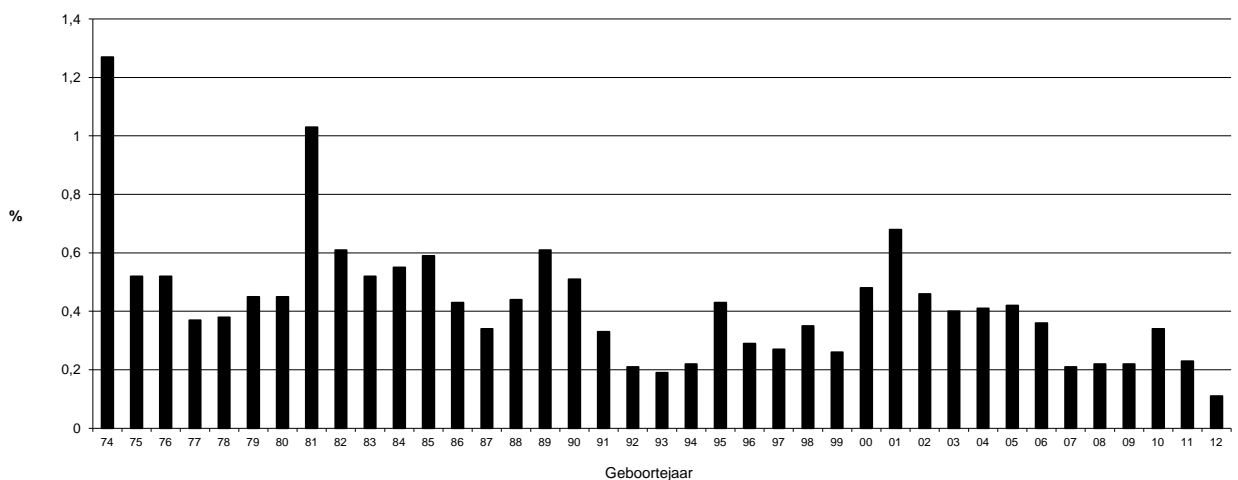


Figuur 5.1 'Dubieuz' PKU-screeningsuitslagen bij de eerste hiepriek naar geboortjaar (1974-2012)



Figuur 5.2 'Afwijkende' screeningsuitslagen bij de screening op PKU naar geboortejaar (1974-2012)

In 2012 is het percentage "onvoldoende vullingen" 1,12‰. Dit is lager (gunstiger) dan in voorgaande jaren het geval was. De uitbreiding van de screening in 2007 heeft niet geleid tot een toename van het percentage onvoldoende vulling bij de PKU-screening.



Figuur 5.3 Onvoldoende met bloed gevulde hielprikkaartjes bij de screening op PKU naar geboortejaar (1974-2012)

#### Overige metabole aandoeningen

Tabel 5.3 geeft een overzicht van de uitslagen van de hielprik voor de metabole aandoeningen met uitzondering van PKU. Het aantal afwijkende uitslagen varieert tussen 0 (TYR-I) en 51 (GAL). Het percentage onvoldoende vullingen varieert tussen 0,11% (MSUD, TYR-I en OCTN2-def) en 0,31% (BIO). Voor alle aandoeningen werd er 36 keer te vroeg geprikt, behalve voor MSUD (6 keer). Deze opvallende discrepantie is gemeld aan het RIVM en wordt uitgezocht. Het percentage 'missing' was voor alle aandoeningen 0,12%. Ook het percentage 'onbekend'

was voor allen hetzelfde, namelijk 0,05%. Het percentage niet uitgevoerde hielprikken varieerde per aandoening tussen 0,007% (n=13) en 0,009% (n=16).

Tabel 5.3 Uitslagen na eerste hielprik voor metabole aandoeningen (voor PKU zie tabel 5.2) in 2012

Aandoening (mnemonic)	Geschr. N	Negatief		Afwijkend*		Onvoldoende e vulling		Te vroeg geprik		Missing^		Onbekend §		Niet uitgevoerd	
		n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
3-MHM#	176.455	175.822	99,64	14	0,008	271	0,15	36	0,02	208	0,12	90	0,05	14	0,008
BIO&	176.455	175.542	99,48	19	0,011	544	0,31	36	0,02	208	0,12	90	0,05	16	0,009
GAL&	176.455	175.619	99,53	51	0,029	434	0,25	36	0,02	209	0,12	91	0,05	15	0,009
GA-I&	176.455	175.829	99,65	7	0,004	271	0,15	36	0,02	208	0,12	90	0,05	14	0,008
HCY**															
IVA	176.455	175.832	99,65	4	0,002	271	0,15	36	0,02	208	0,12	90	0,05	14	0,008
MSUD	176.454	175.931	99,70	5	0,003	201	0,11	6\$	0,00	206	0,12	92	0,05	13	0,007
MCAD	176.454	175.813	99,64	23	0,013	271	0,15	36	0,02	207	0,12	90	0,05	14	0,008
TFP/LCHAD	176.455	175.832	99,65	4	0,002	271	0,15	36	0,02	208	0,12	90	0,05	14	0,008
TYR-I	176.454	175.906	99,69	0	0,000	201	0,11	36	0,02	206	0,12	91	0,05	14	0,008
VLCAD	176.454	175.833	99,65	3	0,002	271	0,15	36	0,02	206	0,12	91	0,05	14	0,008
OCTN2-def®	176.455	175.836	99,65	70*	0,040*	201	0,11	36	0,02	208	0,12	90	0,05	14	0,008

\* Voor OCTN2-def (voorheen aangeduid met C0-def) is het aantal en het percentage *dubieuze* uitslagen weergegeven. Van de 70 zijn 16 kinderen verwezen, allen bij de 2<sup>e</sup> hielprik (2 keer dubieus)

^ Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen. Er wordt actie ondernomen door de DVP om deze groep preciezer te definiëren en te registreren

§ Onbekend: er is niet voldoende informatie beschikbaar voor het laboratorium om een uitslag te interpreteren. Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden voor de bloedafname.

# 3-MHM is een verzamelnaam voor 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie, HMG-CoA lyase deficiëntie en multipole CoA carboxylase deficiëntie. Deze drie aandoeningen hebben dezelfde merker

& Per 01-07-2012 zijn de afkapgrenzen voor GAL en BIO verlaagd en per 1-1-2012 is de afkapgrens voor GA-I gewijzigd i.v.m. de overgang op een andere interne standaard

\*\* Screening is opgeschort met ingang van 1-10-2010

\$ betreft geen typefout, deze discrepantie is gemeld aan het RIVM en wordt uitgezocht

® OCTN2-deficiëntie behoort *niet* tot het screeningsprogramma

## 5.2 Verwijzingen

In 2012 werden 166 kinderen naar een kinderarts verwezen in verband met verdenking op een metabole aandoening, waarvan 16 in verband met PKU en 16 vanwege een 2 keer dubieuze OCTN2-deficiëntie. Tabel 5.4 geeft een overzicht van het aantal verwijzingen bij de screening op metabole ziekten voor de periode 2007 tot en met 2012. Opvallend is het zeer hoge aantal verwijzingen in 2007 bij de screening op GAL. Van 1-1-2007 tot en met 15-4-2007 werd bij de screening op GAL met een colorimetrische methode de hoeveelheid galactose in het bloed gemeten (totaal galactose: TGAL). Alle kinderen met een hoeveelheid van  $\geq 700$  microgram per liter bloed werden verwezen naar de kinderarts. Dit waren er veel meer waren dan verwacht en bovendien bleken bijna alle patiënten na onderzoek door de kinderarts geen galactosemie te hebben (fout-positief). Daarom werd op 16-4-2007 overgegaan op de in de tabel 5.1.c genoemde afkapgrenzen. Het percentage verwijzingen is daardoor aanzienlijk gedaald, van 0,13% in 2007 tot 0,02% in 2008. Per 1-7-2012 is de afkapgrens voor GAL verder aangescherpt. Het percentage verwijzingen voor GAL in 2012 is 0,029%. Als de afkapgrens niet gewijzigd zou zijn dan was dit percentage 0,069% (122 kinderen) geweest. Per 1-7-2012 is ook de afkapgrens voor BIO verlaagd. Het percentage verwijzingen is in 2012 0,011% (19 kinderen). Als de afkapgrens niet was gewijzigd dan zou het percentage verwijzingen in 2012 0,022% (39 kinderen) geweest zijn.



Per 1-1-2012 is de afkapgrens voor GA-I gewijzigd van 0,1  $\mu\text{mol/l}$  naar 0,70  $\mu\text{mol/l}$  in verband met de overgang op een andere interne standaard. Het percentage verwijzingen is in 2012 0,004% en in de periode 2007-2011 varieerde het van 0,001% tot 0,011%.

Voor de screening op HCY zijn in de tabel alleen gegevens tot en met 2010 vermeld. De reden hiervoor is dat met ingang van 1-10-2010 screening op HCY is opgeschort in verband met de lage validiteit van de screening.

Per 1-10-2010 zijn de afkapgrenzen voor TFP/LCHAD verlaagd van  $\geq 0,20$  naar  $\geq 0,08$   $\mu\text{mol/l}$  bloed. De toename van het percentage verwijzingen in 2011 en 2012 was slechts gering.

De afkapgrens bij de screening op VLCAD werd per 1-1-2010 verlaagd (zie tabel 5.1d). Dat heeft niet geresulteerd in een wezenlijke toename van het aantal verwijzingen.

Tabel 5.4 Aantal verwijzingen voor metabole aandoeningen exclusief PKU waarop gescreend wordt<sup>^</sup> vanaf de invoering in 2007 tot en met 2012<sup>&</sup>. Voor PKU: zie tabel 5.2.

Aandoening (mnemonic)	2007		2008		2009		2010		2011		2012	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
3-MHM	9	0,005	5	0,003	9	0,005	11	0,006	8	0,004	14	0,008
BIO	70	0,038	85	0,046	57	0,031	41	0,022	59	0,033	19	0,011
GAL	233	0,128	45	0,024	53	0,028	76	0,041	79	0,044	51	0,029
GA-I	2	0,001	21	0,011	13	0,007	21	0,011	15	0,008	7	0,004
HCY**	58	0,032	26	0,014	12	0,006	8	0,004				
IVA	3	0,002	2	0,001	5	0,003	3	0,002	2	0,001	4	0,002
MSUD	11	0,006	5	0,003	5	0,003	18	0,010	13	0,007	6	0,003
MCAD	32	0,018	24	0,013	27	0,015	24	0,013	25	0,014	24	0,014
TFP/LCHAD	2	0,001	0	0,000	1	0,001	4	0,002	14	0,008	5	0,003
TYR-I	12	0,007	1	0,001	6	0,003	4	0,002	1	0,001	0	0,000
VLCAD	1	0,001	3	0,002	2	0,001	3	0,002	3	0,002	4	0,002
Gescreend (N)	182.303		185.743		186.128		185.037		180.602		176.455	

<sup>^</sup> maw excl de verwijzingen op grond van een laag carnitine

\*\* screening is opgeschort met ingang van 1-10-2010

& gebaseerd op Praeventis

### 5.3 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de eerste hielprik (of bij twee hielprikken de tweede hielprik) en melding aan de huisarts dat een kind verwezen dient te worden;
- de geboorte en de melding aan de huisarts dat een kind verwezen dient te worden.

Sinds de start van de screening werden ook het interval tussen de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts en het interval tussen de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts berekend. Omdat TNO geen gegevens heeft ontvangen over de leeftijden waarop diagnostische onderzoeken in 2012 plaatsvonden kunnen deze intervallen voor 2012 niet worden berekend.

### Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

Bij TNO zijn 166 kinderen bekend die bij de screening op metabole aandoeningen zijn verwezen. Van 147 van de 166 (89%) kinderen is bekend hoe lang het interval tussen de afname van de hielprik en de telefonische melding van de DVP aan de huisarts heeft geduurd. Bij 143 (97%) kinderen vond melding aan de huisarts binnen 1 week (d.w.z. voor dag 8) plaats. Bij 4 (3%) kinderen duurde het langer dan 1 week. In 2011 duurde dit interval bij 6% van de kinderen langer dan één week, in 2010 bij 3%, in 2009 bij 4%, in 2008 bij 5% en in 2007 bij 8%.

### Leeftijd bij melding aan de huisarts

De leeftijd bij telefonische melding aan de huisarts door de medisch adviseur is bekend van 148 (89%) van de 166 kinderen. Van deze kinderen zijn 81 (55%) gemeld voor dag 8, 66 (45%) van dag 8 tot dag 15 en 1 (1%) op dag 15 of later. In 2011 werd 48% gemeld voor dag 8, 49% van dag 8 tot dag 15 en 3% op dag 15 of later.

## 5.4 Diagnose

In 2012 zijn 166 kinderen verwezen. Bij 51 is een metabole aandoening vastgesteld waarop gescreend wordt. Van 5 kinderen is (nog) geen conclusie bekend. Van de 166 verwezen kinderen zijn 16 kinderen verwezen met een (2x) dubieuze carnitine-uitslag (C0). Eén van deze kinderen had OCTN2-deficiëntie (tabel 5.5).

Tabel 5.5 Diagnosen vastgesteld bij de kinderen die in 2012 bij de screening op metabole ziekten zijn verwezen<sup>§^</sup>

Diagnose	n
Wel metabole aandoening waarop gescreend wordt	51 <sup>&amp;</sup>
Geen metabole aandoening waarop gescreend wordt	107
w.v. verwezen ivm 2x dubieuze carnitine-uitslag	12 <sup>#</sup>
(Nog) geen conclusie	5 <sup>*</sup>
Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	3 <sup>^^</sup>
Totaal	166

<sup>§</sup> gebaseerd op de Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases ([www.ddrmd.nl](http://www.ddrmd.nl))

<sup>^</sup> inclusief de patiënten met PKU

<sup>&</sup> exclusief 1 kind met galactosemie dat meteen na de geboorte (buiten de screening om) al is opgespoord vanwege de familie-anamnese

<sup>#</sup> van deze kinderen had 1 kind OCTN2-deficiëntie

<sup>\*</sup> betreft 4 kinderen met een dubieuze carnitine-uitslag (C0) en 1 kind verwezen bij de screening op MCAD

<sup>^^</sup> betreft 1 kind verwezen bij de screening op GAL en 2 op 3-MHM

Tabel 5.6 toont de diagnose van de in 2012 bij de screening verwezen kinderen naar regio.

Tabel 5.6 Diagnose naar regio van de woonplaats van de kinderen verwezen bij de screening op metabole ziekten in 2012

Regio/stad	Metabole ziekte	Geen metabole ziekte	(Nog) geen conclusie mogelijk	Missing	Totaal
Groningen	1	5	0	0	6
Friesland	1	2	0	0	3
Drenthe	2	3	0	0	5
Overijssel	4	11	0	0	15
Flevoland	0	1	0	0	1
Gelderland	7	14	0	0	21
Utrecht	4	5	0	0	9
Noord-Holland (excl. A'dam)	6	9	0	0	15
Amsterdam	3	8	0	0	11
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	11	14	4	2	31
Rotterdam	0	3	1	1	5
Zeeland	1	2	0	0	3
Noord-Brabant	6	17	0	0	23
Limburg	3	8	0	0	11
Onbekend	3	4	0	0	7
<b>Totaal</b>	<b>52<sup>^</sup></b>	<b>106<sup>#</sup></b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>166</b>

<sup>^</sup> inclusief 1 kind met OCTN2-def

<sup>#</sup> exclusief 1 kind met OCTN2-def

## 5.5 Validiteit

Het screeningsprogramma op metabole aandoeningen bestaat nu uit 13 afzonderlijke screenings (de screening op HCY is opgeschort). Voor ieder van deze screenings is het van belang de testkarakteristieken sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde na te gaan (zie tabel 5.7). Beschouwt men de 13 metabole aandoeningen gemakshalve als een screening op één aandoening ("metabole ziekte") dan is de sensitiviteit 100%, de specificiteit 99,9% en de positief voorspellende waarde 31% (51/166). Bij het berekenen van de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde hebben we aangenomen dat de kinderen bij wie de diagnose nog niet bekend is, geen metabole ziekte hebben. De positief voorspellende waarde was in 2011 29%, in 2010 25%, in 2009 36%, in 2008 38% en in 2007 15%.

Tabel 5.7 geeft de validiteit weer van de verschillende metabole aandoeningen waarop gescreend wordt. Gezien de veelal kleine aantallen dienen met name de sensitiviteit en de positief voorspellende waarde voorzichtig geïnterpreteerd te worden. Voor de meeste aandoeningen geldt dat de testkarakteristieken er gunstig uitzien.

In voorgaande jaren was het aantal opgespoorde patiënten bij de screening op biotinidase deficiëntie (BIO) beduidend hoger dan het verwachte aantal (1 tot 2 per jaar). In 2011 betrof het 25 patiënten en in 2010 13 patiënten (tabel 5.8). Recent is door de kinderartsen vastgesteld dat kinderen met een enzymactiviteit >20% geen behandeling nodig hebben. Deze kinderen worden nu niet meer als patiënt gediagnostiseerd. Oftewel een belangrijk deel van de destijds opgespoorde patiënten heeft een zodanig mild beeld dat behandeling,

achteraf gezien, niet nodig was. Door aanscherping van de diagnosecriteria is het aantal patiënten (6) in 2012 lager dan in voorgaande jaren het geval was. Bij de screening op MSUD werd in 2012 geen patiënt gevonden. In de periode 2007 tot en met 2012 zijn in totaal 2 patiënten gevonden. Bij aanvang van de screening werd op grond van schattingen van de Gezondheidsraad verwacht dat er 1 patiënt per jaar gevonden zou worden en volgens de DDRMD 1-2 patiënten per jaar. Op basis hiervan lijkt het erop dat of de schatting van de prevalentie te hoog was of dat er patiënten met MSUD gemist worden. In samenwerking met de DDRMD zijn de gegevens opnieuw bekeken en wel vanaf 1991 tot en met 2006. In deze periode van 16 jaar zijn 9 patiënten geboren oftewel ongeveer 1 patiënt per 2 jaar. Deze schatting van de prevalentie is lager dan de vorige schatting. Uitgaande van deze nieuwe gegevens zijn er geen aanwijzingen dat er patiënten gemist worden.

#### Gemiste patiënten via het NSCK

Via het NSCK zijn de afgelopen jaren drie patiënten gemeld die gemist zijn bij de screening:  
- In 2011 is een patiënt met HCY, geboren in het voorjaar van 2009, gemeld (zie de rapportage over 2010).

- In 2012 een patiënt met HCY gemeld geboren in 2008 (al gemeld in de rapportage over 2011). Deze patiënt is verwezen in verband met verdenking psychomotore retardatie. Uitslag van de screening: met is 21 umol/l bloed). Het betreft dus een patiënt met een fout-negatieve uitslag.
- In 2013 is een gemiste patiënt met VLCAD, geboren in 2013 gemeld. Het betreft een kind van een familie bekend met VLCAD.

Daarnaast was er nog een bijzondere patiënt met galactosemie geboren in 2012. De screeningsuitslag was negatief omdat het dieet al gestart was voor afname van de hielprik in verband met een positieve familie-anamnese. Er is dus niet sprake van een fout-negatieve screeningsuitslag.

Tabel 5.7 Terecht-positieven (TP), fout-positieven (FP), fout-negatieven (FN), terecht-negatieven (TN), sensitiviteit (sens), specificiteit (spec) en positief voorspellende waarde (PVW) van de screeningstesten die voor de verschillende metabole aandoeningen wordt gebruikt in 2012.

Aandoening	Verwachte aantal patiënten volgens de Gezondheidsraad (2005)	verwachte aantal patiënten volgens de DDRMD <sup>§</sup>	TP n	FP n	FN n	TN N	sens %	spec %	PVW %
3-MHM <sup>#</sup>	?	2 per jaar	4	8	0	176.443	100	99,995	33
BIO	2 per jaar	1-2 per jaar	6	13	0	176.436	100	99,993	32
GAL <sup>&amp;</sup>	6 per jaar	4-8 per jaar	6	44	0	176.405	100	99,975	12
GA-I	1 per jaar	1 per 2 jaar	0	7	0	176.448	100	99,996	0
HCY <sup>*</sup>	1-2 per jaar	1-2 per jaar	.	.	.	.	.	.	.
IVA	3 per jaar	1 per 3 jaar	2	2	0	176.451	100	99,999	50
MSUD	1 per jaar	1 per 2 jaar <sup>^^</sup>	0	6	0	176.448	**	99,997	0
MCAD	15-17 per jaar	7-9 per jaar	19	4	0	176.431	100	99,998	83
PKU	11 per jaar	10-14 per jaar	12	4	0	176.287	100	99,998	75
TFP/LCHAD	?	1 per 2 jaar	1	4	0	176.450	100	99,998	20
TYR-I	2 per jaar	1 per 2 jaar	0	0	0	176.454	**	100,000	**
VLCAD	?	1 per 2 jaar	1	3	0	176.450	100	99,998	25
Totaal			51	95 <sup>§</sup>	0	176.308	100	99,946	31

<sup>§</sup> exclusief 12 kinderen die verwezen zijn op grond van een laag CO

<sup>#</sup> 3-MHM is een verzamelnaam voor 3-methylcrotonyl-CoA Carboxylase (3-MCC) deficiëntie, HMG-CoA lyase deficiëntie en multipele CoA carboxylase deficiëntie. Deze drie aandoeningen hebben dezelfde merker

<sup>\*</sup> screening is opgeschort met ingang van 1-10-2010

<sup>^^</sup>aangepast tov vorige rapportages waarin vermeld werd dat er 1-2 patiënten per jaar verwacht werden

<sup>\*\*</sup> onbepaald (ivm delen door 0)

<sup>§</sup> Dutch Diagnosis Registry Metabolic Diseases

<sup>&</sup> exclusief 1 kind met galactosemie dat meteen na de geboorte (buiten de screening om) al is opgespoord vanwege de familie-anamnese

Tabel 5.8 Terecht-positieven (TP) en positief voorspellende waarde (PVW) van de screeningstesten die voor de verschillende metabole aandoeningen wordt gebruikt vanaf de start van de screening in 2007 tot en met 2012.

Aandoening	2007*		2008		2009		2010		2011		2012	
	TP	PVW	TP	PVW	TP	PVW	TP	PVW	TP	PVW	TP	PVW
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
3-MHM	.	.	3	75	5	50	4	36	1	11	4	33
BIO	.	.	34	40	33	56	13	32	25	43	6	32
GAL	.	.	7	15	0	0	6	8	2	3	6	12
GA-I	.	.	1	5	1	8	1	5	3	20	0	0
HCY**	.	.	0	0	2	22	1	11	.	.	.	.
IVA	.	.	2	100	3	60	2	50	1	50	2	50
MSUD	.	.	0	0	0	0	1	5	0	0	0	0
MCAD	.	.	22	92	19	70	18	78	24	96	19	83
PKU	.	.	24	96	21	95	12	67	9	69	12	75
TFP/LCHAD	.	.	0	0	1	100	0	0	3	20	1	20
TYR-I	.	.	1	100	2	33	1	25	1	100	0	**
VLCAD	.	.	3	100	0	0	2	67	1	33	1	25
Totaal	.	.	97	39	87	41	61	26	71	29	51	31

\* In 2007 werden geen gegevens van de kinderartsen ontvangen.

\*\* Screening is opgeschort met ingang van 1-10-2010

## 5.6 Indicatoren voor jaarlijkse monitoring

In deze paragraaf worden de indicatoren uitgewerkt die voor de jaarlijkse monitoring van de screening op MZ vastgesteld zijn (tabel 5.9). Het betreft in totaal zeven indicatoren die relevant zijn. Bij één van de indicatoren is het streefcijfers niet gehaald:

- Het percentage verwijzingen bij de screening op BIO, TYR-I en OCTN2-def is lager dan het streefcijfer

De reden dat bij BIO het percentage verwijzingen lager is dan het streefcijfer wordt veroorzaakt doordat de afkapprens per 1-7-2012 gewijzigd is. De streefcijfers zijn gebaseerd op de helft en het dubbele van het verwachte aantal verwijzingen uitgaande van de laatste 5 jaar. Het is aan te bevelen de definitie van de streefcijfers als volgt aan te passen: "Per MZ tussen de helft en het dubbele van het verwachte aantal verwijzingen uitgaande van de laatste 5 jaar vanaf de laatste wijziging van het afkappunt."

Tabel 5.9 Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse monitoring van de screening op metabole aandoeningen in 2012 en tussen haakjes 2011

Afkorting	Processtap	Streefcijfer	2012 (2011)
	<b>Verwijzen*</b>		
spec_V1m	Verwijzingen (% of %o verwijzingen i.v.m. (verdenking op) een specifieke MZ)	Per MZ tussen de helft en het dubbele van het verwachte aantal verwijzingen uitgaande van de laatste 5 jaar <sup>^</sup>  3-MHM: 0,002-0,009% BIO: 0,017-0,068% GAL: 0,026-0,106% GA-I: 0,004-0,016% IVA: 0,001-0,003% MSUD: 0,003-0,011% MCAD: 0,007-0,029% TFP/LCHAD: 0,001-0,005% PKU: 0,006-0,022% TYR-I: 0,001-0,005% VLCAD: 0,001-0,003% OCTN2-def <sup>&amp;</sup> : 0,010-0,040%	3-MHM: 0,008 (0,004)% <b>BIO: 0,011**</b> (0,033)% GAL: 0,029 (0,044)% GA-I: 0,004 (0,008)% IVA: 0,002 (0,001)% MSUD: 0,003 (0,007)% MCAD: 0,014 (0,014)% TFP/LCHAD: 0,003 ( <b>0,008**</b> )% PKU: 0,009 (0,007)% <b>TYR-I: 0,000** (0,006**)</b> % VLCAD: 0,002 (0,002)% <b>OCTN2-def<sup>&amp;</sup>: 0,009**</b> (0,031)%
	<b>Diagnostiek</b>		
spec_D1m	Leeftijd 1 <sup>ste</sup> diagnostiek (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) een specifieke MZ het 1 <sup>ste</sup> diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd)	GA-I, IVA, MSUD, TYR-I, HCY, 3-MCC, PKU, MCAD, LCHAD, VLCAD, HMG, MCD, BIO, GAL, OCTN2 <sup>&amp;</sup> : <10 dagen → ≥ 90%	Gegevens niet beschikbaar
	<b>Overig</b>		
spec_O1m	Detectiecijfer (% of %o kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose van een specifieke MZ)	Omdat de prevalentie van PKU en MCAD in dezelfde orde ligt als van AGS, zal het streefcijfer ook in dezelfde orde liggen (0,04 – 0,12 %). Voor de overige MZ zijn de aantallen te klein om streefcijfers te maken.	PKU: 0,07 (0,05)% MCAD: 0,11 ( <b>0,13**</b> )%
spec_O2m	Gemiste patiënten (Aantal fout-negatieven met een specifieke MZ)	Elk van de MZ: 0	Alle MZ: 0 (0)
spec_O3m	Sensitiviteit (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) (x100%)	Elk van de MZ: 100%	Alle MZ: 100 (100)%
spec_O4m	Specificiteit (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)	Elk van de MZ: ≥ 99,960%	3-MHM: 99,995 (99,995)% BIO: 99,993 (99,968)% GAL: 99,975 ( <b>99,957**</b> )% GA-I: 99,996 (99,992)% IVA: 99,999 (99,999)% MSUD: 99,997 (99,993)% MCAD: 99,998 (99,986)% PKU: 99,998 (99,993)% TFP/LCHAD: 99,998 (99,992)% TYR-I : 100 (99,999)% VLCAD: 99,998 (99,998)%
spec_O5m	Positief voorspellende waarde (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-positieven) (x100%)	PKU ≥ 75%; MCAD ≥ 60% , overige MZ per aandoening geen streefwaarde i.v.m. veelal kleine aantallen positieve uitslagen per jaar	PKU 75 ( <b>69**</b> )% MCAD 83 (96)%

\* Voor de processtappen Uitnodigen, Screenen, Terugkoppeling van de uitslag en Behandelen zijn geen indicatoren vastgesteld

<sup>^</sup> in 2012 vanaf de start van de screening in 2007

\*\* Streefcijfer niet gehaald

<sup>&</sup> Voorheen aangeduid met C0-def

## 6 Screening op sikkelcelziekte

De screening op sikkelcelziekte (SCZ) is in 2007 landelijk ingevoerd. Dit hoofdstuk geeft een voorlopig overzicht van de screening op sikkelcelziekte (SCZ) bij kinderen geboren in 2012. De neonatale hielprikscreening is een doorlopend proces. Hier beschrijven we de stand van zaken op het moment van schrijven van het rapport (januari 2014). In paragraaf 6.1 van dit hoofdstuk beschrijven we de analysemethode en de screeningsuitslagen. In paragraaf 6.2 t/m 6.4 gaan we in op het aantal en de kenmerken van de kinderen waarbij sprake is van vermoedelijk dragerschap en de kinderen die verwezen zijn naar de kinderarts-hematoloog. Paragraaf 6.5 beschrijft de validiteit van de screeningsprocedure en in paragraaf 6.6 worden de indicatoren besproken. Op de website van het RIVM (<http://www.rivm.nl/hielprik/aandoeningen>) worden de in dit hoofdstuk genoemde aandoeningen nader beschreven.

### 6.1 Analysemethode, interpretatie van patronen en screeningsuitslagen

Na een bespreking van de analysemethode en patronen worden de uitslagen van de hielprik gepresenteerd.

#### Analysemethode en patronen

De bloedspots worden in de screeningslaboratoria geanalyseerd met behulp van de HPLC (High Performance Liquid Chromatography) techniek. Deze techniek is zo nauwkeurig, dat niet alleen de kinderen met verdenking op SCZ opgespoord kunnen worden, maar ook de kinderen waarbij vermoeden bestaat op dragerschap van HbS, andere SCZ gerelateerde mutanten (HbC, E, D, O, e.a.) of op andere hemoglobinopathieën zoals  $\alpha$ - of  $\beta$ -thalassemie en eventueel ook op  $\beta$ -thalassemie dragerschap (Mantikou 2009). Kinderen met een uitslag passend bij thalassemie dienen naar de mening van de Gezondheidsraad ook verwezen te worden ondanks het feit dat nog niet bewezen is dat vroegdiagnostiek gezondheidsschade kan voorkomen (zie voor verdere toelichting paragraaf 6.5).

Met ingang van 09-04-2009 is de afkapgrens voor een laag % HbA gewijzigd van 1% naar 2,5% voor kinderen met een zwangerschapsduur groter dan 32 weken. Deze wijziging is ingevoerd om de kans op het missen van een patiënt met  $\beta$ -thalassemie major te verkleinen (voor nadere toelichting zie paragraaf 6.5).

Bij de screening worden de gevonden patronen weergegeven als een serie letters. (tabel 6.1). Een normaal patroon voor een pasgeborene is 'FA'. 'F' staat voor hemoglobine F (foetaal) en A voor hemoglobine A (adult). De letters in de patronen kunnen in wisselende volgorde verschijnen; deze volgorde wordt bepaald door de hoogte van de hemoglobine-pieken. Bij FSE bijvoorbeeld is de S-piek groter dan de E-piek; bij FES geldt het omgekeerde. Dit geldt ook t.a.v. het patroon FAS respectievelijk FSA; beide patronen passen bij dragerschap voor SCZ in de heterozygote HbA/S vorm. Er zijn echter twee uitzonderingen: het patroon FSa en het patroon AF.

Het patroon FSa (kleine letter 'a') wordt verkregen als de ratio van A/S kleiner dan 0,5 is; de A-piek is dan veel kleiner dan de S-piek; dit patroon kan passen bij een HbS $\beta$ <sup>+</sup>-thalassemia, een vorm van SCZ. Het patroon AF betekent dat de A-piek groter is dan de F-piek.

Het patroon AF wordt o.a. gevonden bij kinderen bij wie de hielprik veel later dan in de eerste levensweek wordt uitgevoerd, bijvoorbeeld bij adoptiekinderen. Een tweede oorzaak kan zijn een bloedtransfusie voor de afname van de hielprik. Een derde oorzaak kan een gamma thalassemie zijn. Als de hielprik binnen 3 maanden na bloedtransfusie heeft plaatsgevonden wordt het setje als 'niet classificeerbaar' voor SCZ aangemerkt. Per 1-1-2010 worden ook de

patronen FEa, FACB, FADB, FAEB en FASB als afwijkend beschouwd en per 01-01-2012 wordt de kleine letter 'b' niet langer in het hemoglobinepatroon voor de screening op SCZ opgenomen.

Indien er een verminderde productie is van de  $\alpha$ -ketens kunnen 4 gamma-ketens een tetrameer vormen (HbBart's). Dit is in het HPLC patroon te herkennen als een FAST piek. Bij de start van de screening is besloten alle kinderen met een FAST piek > 20% te rapporteren en door te verwijzen naar de kinderhematoloog voor verdere analyse, aangezien dat zeer waarschijnlijk kinderen zijn met een klinische relevante bloedarmoede (HbH-ziekte) direct na de geboorte. Per 1-1-2010 is deze grens gewijzigd van 20% naar 22,5% en per 1-10-2011 van 22,5% naar 16% (in verband met wijziging van de gradiënt in de HPLC-methode).

Tabel 6.1 Interpretatie van patronen van de HPLC-test en actie bij screening op SCZ, waarbij ook andere vormen van hemoglobinopathie gevisualiseerd worden

HPLC-patroon	Classificatie	Actie	Patroon passend bij:
FS	Afwijkend	Verwijzing	SCZ
FSC	Afwijkend	Verwijzing	SCZ
FSD	Afwijkend	Verwijzing	SCZ
FSE	Afwijkend	Verwijzing	SCZ
FSO	Afwijkend	Verwijzing	SCZ
FSL	Afwijkend	Verwijzing	SCZ
FSa	Afwijkend	Verwijzing	SCZ
FACB <sup>^</sup>	Afwijkend	Verwijzing + rapportage dragerschap <sup>§</sup>	$\alpha$ -thalassemie + drager HbC
FADB <sup>^</sup>	Afwijkend	Verwijzing + rapportage dragerschap <sup>§</sup>	$\alpha$ -thalassemie + drager HbD
FAEB <sup>^</sup>	Afwijkend	Verwijzing + rapportage dragerschap <sup>§</sup>	$\alpha$ -thalassemie + drager HbE
FASB <sup>^</sup>	Afwijkend	Verwijzing + rapportage dragerschap <sup>§</sup>	$\alpha$ -thalassemie + drager SCZ
FEa <sup>^</sup>	Afwijkend	Verwijzing	$\beta$ -thalassemie major of $\beta$ thalassemie minor
F	Afwijkend	Verwijzing	$\beta$ -thalassemie major of delta $\beta$ thalassemie (of HPFH)
FE	Afwijkend	Verwijzing	$\beta$ -thalassemie major of $\beta$ -thalassemie minor
FL	Afwijkend	Verwijzing	$\beta$ -thalassemie intermedia
FAB	Afwijkend	Verwijzing	$\alpha$ -thalassemie
FX	Afwijkend	Verwijzing	Hemoglobinopathie nog nader te specificeren
FAS	Afwijkend	Rapportage dragerschap <sup>§</sup>	Dragerschap SCZ
AF	Negatief	Geen <sup>*</sup>	
FA en overige patronen	Negatief	Geen	

<sup>^</sup> Sinds 1-1-2010, maar ook al eind 2009 gebruikt.

<sup>\*</sup> Indien geen sprake van bloedtransfusie en hielprik in de eerste week uitgevoerd is de classificatie 'negatief'. Voor kinderen ouder dan 60 dagen en bloedtransfusie is onbekend is de classificatie eveneens 'negatief'

<sup>§</sup> zie hieronder bij 'Rapportage HbS-dragerschap' voor meer informatie



### Screeningsuitslagen

Tabel 6.2a geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik. In 2012 zijn 74 (0,42%) kinderen met een vermoeden op een ernstige vorm van hemoglobinopathie direct verwezen na de eerste hielprik, daarnaast zijn nog 4 kinderen verwezen naar een kinderarts bijvoorbeeld na een herhaalde eerste hielprik. In totaal zijn dus 78 (0,44%) kinderen verwezen. Dit wijkt niet af van voorgaande jaren. Van deze 78 zijn 38 (0,22%) verwezen in verband met een HPLC-patroon passend bij SCZ (tabel 6.2b). Met ingang van 1-1-2010 is de screening enigszins aangepast waardoor er minder kinderen met het patroon FAB worden verwezen. Het patroon FAB past bij kinderen die een vorm van  $\alpha$ -thalassemie kunnen hebben (tabel 6.1). Deze wijziging heeft effect gehad (tabel 6.2b). Echter in 2012 zijn weer meer kinderen met FAB verwezen. Mogelijk hangt dit samen met de wijziging van de gradiënt in de methode per 1-10-2011. Door deze wijziging moest het afkappunt aangepast worden. Het aantal kinderen met een klinisch relevante  $\alpha$ -thalassemie is veel lager dan het aantal kinderen dat verwezen wordt. Mogelijk is het nieuwe afkappunt van 16% voor de FAST-piek (zie boven) toch iets te laag gekozen. Indien ook in 2013 het aantal verwijzingen hoog is verdient het aanbeveling om onderzoek te doen naar de juiste afkappunt voor  $\alpha$ -thalassemie.

In de categorie 'onvoldoende vulling' vallen de monsters die niet analyseerbaar zijn voor SCZ. Het monster kan onvoldoende of onbetrouwbaar materiaal bevatten ('onvoldoende vulling') of de uitslag is niet-classificeerbaar vanwege een bloedtransfusie. In 2012 is bij 6,14% van de kinderen sprake van 'onvoldoende vulling'. Dit is vergelijkbaar met voorgaande jaren.

Tabel 6.2a Uitslagen bij de screening op SCZ bij eerste hielprik in de periode 2007 t/m 2012

Uitslagen 1 <sup>e</sup> hielprik:	2007	2008	2009	2010	2011	2012	
	%	%	%	%	%	%	N
Afwijkend	0,35	0,46	0,53	0,51	0,34	0,42	74
HbS dragerschap				4,67	4,63	4,75	838
Negatief	986,97	985,90	982,95	983,86	985,73	986,73	174.113
Onvoldoende vulling <sup>^</sup>	4,68	4,52	5,17	7,69	7,88	6,14	1.084
Te vroeg geprikt <sup>**</sup>	0,07	0,13	0,22	0,15	0,17	0,20	35
"Missing" <sup>#</sup>	5,72	4,88	4,96	2,94	1,10	1,17	206
Onbekend <sup>&amp;</sup>	2,21	4,11	1,76	0,10	0,07	0,52	91
Niet uitgevoerd <sup>§</sup>			0,10	0,09	0,09	0,07	13
Gescreend (N)	182.302	185.738	186.128	185.034	180.602	176.454	

<sup>^</sup> inclusief de kinderen waarvan de uitslag niet-classificeerbaar is vanwege een bloedtransfusie

<sup>\*\*</sup> het betreft hierbij kinderen die te vroeg geprikt zijn in verband met de andere aandoeningen waarop gescreend wordt. Bij de screening op SCZ speelt te vroeg prikken echter geen rol. De screening kan zelfs al uitgevoerd worden met behulp van navelstrengbloed

<sup>#</sup> nieuwe categorie sinds 2006. Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen .

<sup>&</sup> onbekend: er is niet voldoende informatie beschikbaar voor het laboratorium om de uitslag te interpreteren. Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden voor de bloedafname. In 2007 en 2008 zat hier ook de categorie 'niet uitgevoerd' bij.

<sup>§</sup> vanaf 2009 wordt de categorie 'niet uitgevoerd' apart weergegeven

Tabel 6.2b Verwijzingen bij de screening op SCZ en andere vormen van ernstige hemoglobinopathie in de periode 2007 t/m 2012

HPLC-patroon	2007		2008		2009		2010		2011		2012	
	N	‰	N	‰	N	‰	N	‰	N	‰	N	‰
SCZ (FS, FSC, FSD, FSE, FSO, FSL, FSa)	41	0,22	33	0,18	31	0,17	42	0,23	39	0,22	38	0,22
$\beta$ -thalassemie major (F, FE, FL) (FEa, vanaf 1-1-2010)	0	0,00	2	0,01	8	0,04	7	0,04	6	0,03	3	0,02
Een vorm van $\alpha$ -thalassemie (FAB)	18	0,10	51	0,27	60	0,32	47	0,25	19	0,11	37	0,21
HbP (FX)	5	0,03	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Overig (FACB, FADB, FAEB, FASB, nieuw vanaf 1-1-2010, maar ook al eind 2009 gebruikt)	0	0,00	0	0,00	1	0,01	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Gescreend (N)	182.302		185.738		186.128		185.034		180.602		176.454	

### Rapportage HbS dragerschap

Er zijn 838 (4,75‰) kinderen gerapporteerd aan de huisarts, in verband met een vermoedelijk dragerschap van HbS (tabel 6.3). In 2011, 2010, 2009, 2008 en 2007 ging het om respectievelijk 4,63‰, 4,68‰, 4,37‰, 4,57‰ en 4,42‰ van de kinderen. De vermoedelijke dragers van SCZ vanwege HbS bevinden zich vooral in Rotterdam (prevalentie 1,5%), Amsterdam (prevalentie 1,3%) en Flevoland (prevalentie 1,2%). De laagste prevalenties (0,2%) zijn gevonden in Friesland, Drenthe, Overijssel, Gelderland en Zeeland (tabel 6.3).

Tabel 6.3 Prevalentie van vermoedelijk dragerschap van HbS naar provincie/stad bij kinderen geboren in 2012

Provincie/stad	Gescreend Vermoedelijk dragerschap SCZ				
	N	n	Geen drager		Drager
			%	n	%
Groningen	5.588	5.566	99,6	22	0,4
Friesland	6.518	6.505	99,8	13	0,2
Drenthe	4.457	4.448	99,8	9	0,2
Overijssel	12.410	12.382	99,8	28	0,2
Flevoland	5.049	4.987	98,8	62	1,2
Gelderland	19.872	19.831	99,8	41	0,2
Utrecht	15.008	14.969	99,7	39	0,3
Noord-Holland (excl. A'dam)	18.962	18.881	99,6	81	0,4
Amsterdam	10.801	10.660	98,7	141	1,3
Zuid-Holland (excl. R'dam)	33.519	33.330	99,4	189	0,6
Rotterdam	7.467	7.353	98,5	114	1,5
Zeeland	3.624	3.615	99,8	9	0,2
Noord-Brabant	24.109	24.042	99,7	67	0,3
Limburg	9.070	9.047	99,7	23	0,3
Nederland	176.454	175.616	99,5	838	0,5

Over de snelheid en de uitkomsten van het deeltraject rondom vermoedelijk dragerschap van HbS, zoals het gesprek tussen huisarts en ouders en de mate waarin ouders zich laten testen zijn geen gegevens beschikbaar.

## 6.2 Verwijzingen

In 2012 zijn 78 kinderen verwezen naar een kinderarts. Volgens de richtlijnen moeten de kinderen verwezen worden naar een kinderarts-hematoloog in een academisch ziekenhuis en bijvoorbeeld niet naar een algemeen kinderarts. In 2012 werden 70 (90%) van de 78 kinderen verwezen naar een kinderarts-hematoloog in een academisch ziekenhuis. Van de 38 kinderen met een HPLC-patroon passend bij SCZ werden 35 (92%) verwezen naar een academisch ziekenhuis en 3 naar een algemeen ziekenhuis. Van de overige kinderen werden 5 kinderen met een patroon passend bij  $\alpha$ -thalassemie verwezen naar een algemeen ziekenhuis.

## 6.3 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de hielprik en melding aan de huisarts dat een kind verwezen dient te worden;
- de geboorte en de melding aan de huisarts dat het kind verwezen dient te worden;
- de melding aan de huisarts en het eerste consult bij de kinderarts-hematoloog;
- de geboorte en het eerste consult bij de kinderarts-hematoloog.

De tijdigheid van het proces is bij de screening op SCZ van minder belang dan bij veel van de andere aandoeningen waarop gescreend wordt.

### **Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts**

De verstreken tijd tussen de hielprik en het moment waarop de DVP-vestiging de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden is van 75 (96%) kinderen bekend. De tijdsduur van dit traject is bij 55 (73%) kinderen korter dan of gelijk aan 7 dagen. In 20 (27%) van de gevallen duurde het langer dan 7 dagen.

### **Leeftijd bij melding aan de huisarts**

De leeftijd van de kinderen bij de melding aan de huisarts is bekend van 75 (96%) van de 78 kinderen. Van deze kinderen zijn er 19 (25%) gemeld op of voor dag 7, 43 (57%) van dag 8 tot en met dag 14 en 13 (18%) op dag 15 of later.

### **Interval tussen melding aan de huisarts en eerste consult bij de kinderarts-hematoloog**

Dit interval is bekend van 44 (56%) kinderen. In 2012 was dit interval bij 24 (55%) kinderen ook daadwerkelijk 4 weken of minder. Bij 20 (45%) kinderen duurde het langer dan 4 weken. In het huidige Draaiboek (versie 9.1) wordt gesteld dat het wenselijk is dat dit interval niet langer dan drie weken duurt. Bij 16 (36%) kinderen was dit interval 3 weken of minder.

### **Leeftijd waarop het eerste consult bij de kinderarts-hematoloog plaatsvond**

De leeftijd van het eerste consult is bekend van 45 (58%) kinderen. Afsproken is dat het eerste consult in 90% van de gevallen verdacht voor SCZ voor de leeftijd van 8 weken dient plaats te vinden. Bij 73% van de kinderen met een uitslag passend bij sikkelcelziekte vond het consult voor de 8<sup>e</sup> levensweek plaats (tabel 6.4a). Tabel 6.4b geeft de leeftijd bij eerste consult van de overige kinderen die naar een kinderarts verwezen zijn.

Tabel 6.4a Leeftijd bij eerste consult bij de kinderarts-hematoloog bij kinderen verwezen met een uitslag passend bij sikkelcelziekte geboren in 2012

Leeftijd (weken)	n	%	cum %
≤ 4	12	54,5	54,5
5 tot 8	4	18,2	72,7
8 tot 12	4	18,2	90,9
12 tot 16	1	4,5	95,5
16 tot 20	0	0	95,5
21 t/m 24	0	0	95,5
> 24 weken	1	4,5	100
Totaal	22	100	

Tabel 6.4b Leeftijd bij eerste consult bij de kinderarts-hematoloog bij kinderen verwezen met overige uitslagen (uitslagen niet passend bij sikkelcelziekte) geboren in 2012

Leeftijd (weken)	n	%	cum %
≤ 4	1	4,3	4,3
5 tot 8	17	73,9	78,3
8 tot 12	4	17,4	95,7
12 tot 16	0	0	95,7
16 tot 20	1	4,3	100
21 t/m 24	0	0	100
> 24 weken	0	0	100
Totaal	23	100	

## 6.4 Diagnose

Er zijn in 2012 38 kinderen verwezen naar een kinderarts met een patroon passend bij SCZ. Bij 34 is de diagnose SCZ bevestigd van 4 ontbreken de gegevens van de kinderarts nog (diagnose onbekend). Tabel 6.5 geeft het aantal patiënten met de (waarschijnlijkheids)diagnose SCZ naar regio voor kinderen geboren in 2012. De prevalentie is het hoogst in Flevoland (0,10%).

Tabel 6.5 Kinderen geboren in 2012 met de (waarschijnlijkheids)diagnose sikkelcelziekte naar provincie/stad

Provincie/stad	Gescreend		(waarschijnlijkheids)diagnose			
	N	n	Geen SCZ/onbekend		SCZ	
			n	%	n	%
Groningen	5.588	5.587	99,98		1	0,02
Friesland	6.518	6.518	100,00		0	0,00
Drenthe	4.457	4.457	100,00		0	0,00
Overijssel	12.410	12.410	100,00		0	0,00
Flevoland	5.049	5.044	99,90		5	0,10
Gelderland	19.872	19.871	99,99		1	0,01
Utrecht	15.008	15.007	99,99		1	0,01
Noord-Holland (excl. A'dam)	18.962	18.960	99,99		2	0,01
Amsterdam	10.801	10.794	99,94		7	0,06
Zuid-Holland (excl. R'dam)	33.519	33.510	99,97		9	0,03
Rotterdam	7.467	7.462	99,93		5	0,07
Zeeland	3.624	3.624	100,00		0	0,00
Noord-Brabant	24.109	24.108	100,00		1	0,00
Limburg	9.070	9.068	99,98		2	0,02
Nederland	176.454	176.420	99,98		34	0,02

### Thalassemie

Bij de screening op SCZ zijn in 2012 37 (0,21‰) kinderen met het HPLC-patroon FAB (passend bij een vorm van  $\alpha$ -thalassemie) verwezen naar de kinderarts (tabel 6.6). Hiervan hebben 4 kinderen de klinisch relevante vorm met 3 deleties (HbH-ziekte).

Bij alle drie kinderen die bij screening ingestuurd werden op verdenking van  $\beta$ -thalassemie is door de kinderarts ook de diagnose  $\beta$ -thalassemie gesteld (tabel 6.6).

### (Nog) geen conclusie mogelijk

Bij 6 verwezen kinderen was op het moment van schrijven van dit rapport geen (waarschijnlijkheids)diagnose bekend. Een kind hiervan was overleden en van 1 kind hebben de ouders verder onderzoek geweigerd. Het overleden kind had het patroon FAB. Het is daarom mogelijk dat het kind overleden is aan een ernstige vorm van  $\alpha$ -thalassemie. Dit kon echter niet nagegaan worden omdat de uitslag van dit kind niet aan de huisarts gemeld is door de DVP en ook niet doorgegeven is aan de kinderarts-hematoloog. Van de overige vier hebben we ondanks herhaald rappelleren (nog) geen bericht gekregen van de kinderarts.

## 6.5 Validiteit

Het doel van de screening is het opsporen van alle patiënten met SCZ. In de programmacommissie neonatale hielprikscreening (PNHS) die het CvB adviseert is afgesproken dat onder een positieve testuitslag worden verstaan: Alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is met een HPLC-patroon passend bij SCZ. De gebruikte screeningsmethode spoort echter ook andere vormen van hemoglobinoopathiën (HbP) op. Kinderen met een uitslag passend bij thalassemie dienen naar de mening van de Gezondheidsraad ook verwezen te worden ondanks het feit dat nog niet bewezen is dat vroegdiagnostiek gezondheidsschade kan voorkomen. De Gezondheidsraad (2005) verwoordt het als volgt: "Zoals vermeld brengt screening op SCZ door onderzoek van abnormale hemoglobines ook bepaalde vormen van thalassemie aan het licht. De commissie acht dit, hoewel de voordelen daarvan voor de betrokkenen beperkt zijn, geen overwegend bezwaar tegen de screening op SCZ." Het opsporen van patiënten met thalassemie is voorlopig niet het primaire doel van de screening. Dit kan zich echter wijzigen. Zo wordt door sommigen gesteld dat een deel van de kinderen met thalassemie wel degelijk baat heeft bij screening.

Tabel 6.6 geeft een overzicht van het HPLC-patroon waarop de verwijzing is gebaseerd naar (waarschijnlijkheids)diagnose. 34 van de 38 kinderen met een HPLC-patroon passend bij SCZ hadden tevens de (waarschijnlijkheids)diagnose SCZ, van de andere 4 is de diagnose onbekend. Er werden geen kinderen met SCZ geboren in 2012 gemeld als gemist bij de screening (tabel 6.7).

Wel is een kind met SCZ gemist geboren in 2013. Oorzaak van het missen betrof een combinatie van factoren. Praeventis noteerde een verkeerde waarde en de handmatige controle conform het kwaliteitssysteem werd niet volledig gevolgd. In Praeventis werd door een fout in het registratiesysteem een kleine a gewijzigd in een grote A. De uitslag werd FSA in plaats van FSa. De DVP beschouwde het kind daarom als drager, terwijl het een uitslag was die wees op SCZ. Het laboratorium heeft daarom geen fout gemaakt. Wel is er mogelijk bij het overdragen van de uitslagen niet gehandeld volgens het Draaiboek. In versie 9.1 staat hierover: "Het laboratorium meldt dagelijks: • 'niet-negatieve' uitslagen (onvoldoende materiaal, dubieuze, afwijkende en dragerschap uitslagen) direct na het bekend worden telefonisch aan het RIVM-DVP doorgegeven. Daarna worden deze uitslagen nog gefaxt naar het RIVM-DVP". Oftewel strikt genomen had dit incident niet hoeven plaatsvinden. Het is wenselijk de procedures wat betreft het doorgeven van uitslagen van kinderen met een afwijkende uitslag nog eens na te lopen en zo nodig aan te scherpen. De fout in Praeventis is inmiddels hersteld.

De screening op SCZ heeft in 2012 een sensitiviteit van 100%, een specificiteit van 100% en een positief voorspellende waarde van 100% (34/34).

Tabel 6.6 HPLC-patroon van verwezen kinderen naar (waarschijnlijkheids)diagnose in 2012

HPLC-patroon	Patroon passend bij:	(waarschijnlijkheids)diagnose					Totaal	
		SCZ	$\beta$ -thal	$\alpha$ -thal	Overig HbP	Geen HbP		Onbekend
FS	SCZ	25 <sup>1</sup>	0	0	0	0	4	29
FSC	SCZ	8 <sup>2</sup>	0	0	0	0	0	8
FSD	SCZ	0	0	0	0	0	0	0
FSE	SCZ	0	0	0	0	0	0	0
FSO	SCZ	0	0	0	0	0	0	0
FSL	SCZ	0	0	0	0	0	0	0
FSa	SCZ	1 <sup>3</sup>	0	0	0	0	0	1
FEa	$\beta$ -thalassemie major of $\beta$ -thalassemie minor	0	0	0	0	0	0	0
FACB	$\alpha$ -thalassemie + drager C	0	0	0	0	0	0	0
FADB	$\alpha$ -thalassemie + drager D	0	0	0	0	0	0	0
FAEB	$\alpha$ -thalassemie + drager E	0	0	0	0	0	0	0
FASB	$\alpha$ -thalassemie + drager SCZ	0	0	0	0	0	0	0
F	$\beta$ -thalassemie major of $\beta$ -thalassemie intermedia	0	3 <sup>4</sup>	0	0	0	0	3
FE	HbE/ E of HbE / $\beta$ -thalassemie	0	0	0	0	0	0	0
FL	$\beta$ -thalassemie major	0	0	0	0	0	0	0
FAB	$\alpha$ -thalassemie	0	0	33 <sup>7</sup>	1 <sup>5</sup>	1 <sup>5</sup>	2 <sup>6</sup>	37
FX	Hemoglobinopathie nog nader te specificeren	0	0	0	0	0	0	0
Totaal		34	3	33	1	1	6	78

<sup>1</sup> 18 kinderen HbSS, 4 kinderen HbS $\beta$ -thalassemie en 3 overige SCZ (1 kind HbS0-Arab, 1 kind HbSS of HbS $\beta$ -thalassemie en 1 kind niet gespecificeerd).

<sup>2</sup> allen HbSC. Van 1 kind met HPLC-patroon FSC was SC genetisch bevestigd en  $\alpha$ -thalassemie niet gedaan

<sup>3</sup> wegens systeemfout (a <-> A) te laat verwezen

<sup>4</sup> allen (homozygote)  $\beta$ -thalassemie major

<sup>5</sup> geen bijzonderheden bekend

<sup>6</sup> 1 kind niet verschenen en 1 kind niet verwezen (overleden)

<sup>7</sup> 4 van deze 33 kinderen hebben de klinisch relevante vorm met drie deleties.

Tabel 6.7 Bij TNO aangemelde kinderen als (mogelijk) niet door de screening opgespoorde patiënt sinds de start van de screening (1-1-2007).

Pat. Nr.	geboorte jaar	gevonden in:	HPLC-patroon	(Waarschijnlijkheids)diagnose	Foutnegatief
1	2007	2008	HbFS	SCZ	-
2	2007	2008	FCS	SCZ	-
3	2007	2008	?	$\beta 0/ \beta +$ -thal	-
4	2007	2008	HbSS	SCZ	+
5	2007	2008	?	Homozygote $\beta$ -thal.	-
6	2010	2011	?	Heterozygote $\alpha$ -thal type 2	-
7	2010	2011	?	Heterozygote $\alpha$ -thal type 2	-
8	2003	2012	?	$\beta$ -thal	-
9	2004	2012	?	$\beta$ -thal	-
10	2012	2012	?	HbSc	-
11	2013	2013	FSa*	SCZ	-

\* Oorzaak missen was een fout in Praeventis. Daardoor werd de screeningsuitslag veranderd. Een kleine a werd grote A, dus FSA i.p.v. de correcte FSa uitslag. De DVP beschouwde het kind als drager, terwijl de oorspronkelijke en correcte uitslag wees op SCZ. Het kind is wel gemist, maar heeft geen fout-negatieve uitslag

## 6.6 Indicatoren voor jaarlijkse monitoring

In deze paragraaf worden de indicatoren uitgewerkt die voor de jaarlijkse monitoring van de screening op SCZ vastgesteld zijn. Het betreft in totaal acht indicatoren (tabel 6.8). Voor de berekening van alle indicatoren, behalve de indicator verwijzingen, dient opgemerkt te worden dat dit exclusief thalassemie is (teller en noemer). Bij drie indicatoren worden de streefcijfers niet gehaald:

1. Het promillage verwijzingen was minder dan het streefcijfer: 0,22% i.p.v. 0,3 – 0,6%.
2. De leeftijd bij eerste diagnostiek was hoger dan verwacht: 73% van de kinderen met de (waarschijnlijkheids)diagnose SCZ werden binnen acht weken door de kinderarts gezien, terwijl het streefcijfer 90% of hoger is. Ook is het streven om bij *alle* kinderen met de (waarschijnlijkheids)diagnose SCZ het diagnostisch onderzoek te starten voor de 12<sup>e</sup> week niet gehaald; slechts bij 91% is dit gelukt.
3. Van de verwezen kinderen met een HPLC-patroon passen bij SCZ is 92% onderzocht in een academisch ziekenhuis, terwijl het streefcijfer 95% is.

Ad 1) Het lijkt erop dat het streefcijfer voor verwijzingen niet goed gekozen is en bijstelling behoeft. Mogelijk zijn de streefcijfers abusievelijk gebaseerd op alle verwezen kinderen (sikkelcelziekte en thalassemie) in plaats van alleen op sikkelcelziekte.

Ad 2) In versie 9.1 van het Draaiboek wordt zelfs gesteld dat de eerste afspraak bij de kinderhematoloog 3 weken na de geboorte van het kind moet plaats te vinden. Dit criterium wordt bij lange na niet gehaald. Het verdient aanbeveling het criterium in het Draaiboek aan te passen aan het streefcijfer van de indicator.

Tabel 6.8 Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse monitoring in 2012 en tussenhaakjes in 2011

Afkorting	Processtap	Streefcijfer	2012(2011)
	<b>Verwijzen *</b>		
spec_V1m	Verwijzingen (‰ verwijzingen i.v.m. (verdenking op) SCZ)	0,3 – 0,6‰	<b>0,22‰** (0,22‰**)</b>
	<b>Diagnostiek</b>		
spec_D1m	Leeftijd 1 <sup>ste</sup> diagnostiek (excl. thalassemie) (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) SCZ het 1 <sup>ste</sup> diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd)	<8 weken → ≥90%; <12 weken → 100%	<8 weken → <b>73%** (69%**)</b> ; <12 weken → <b>91%** (87%**)</b>
	<b>Start behandeling</b>		
spec_B1m	Behandeling in academisch ziekenhuis (excl. thalassemie) (% verwezen kinderen dat onder behandeling is genomen in een academisch ziekenhuis)	≥ 95%	<b>92%** (97%)</b>
	<b>Overig</b>		
spec_O1m	Detectiecijfer (excl. thalassemie) (% of ‰ kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose SCZ)	0,11 – 0,23‰	0,19‰ (0,2‰)
spec_O2m	Gemiste patiënten (excl. thalassemie) (Aantal fout-negatieven)	0	0 (0)
spec_O3m	Sensitiviteit (excl. thalassemie) (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht- positieven + fout-negatieven) x 100%	100%	100% (100%)
spec_O4m	Specificiteit (excl. thalassemie) (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht- negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)	≥ 99,99%	100% (100%)
spec_O5m	Positief voorspellende waarde (excl. thalassemie) (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht- positieven + fout-positieven) (x100%)	≥ 80%	100% (100%)

\* Voor de processtappen Uitnodigen, Screenen, Terugkoppeling van de uitslag en Behandelen zijn geen indicatoren vastgesteld.

\*\* Streefcijfer niet gehaald



## 7 Screening op Cystic Fibrosis (CF)

De screening op CF ofwel taaislijmziekte is op 1 mei 2011 landelijk ingevoerd. CF is een van de meest voorkomende autosomaal recessief overervende aandoeningen in Nederland. De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het Cystic Fibrosis Conductance Transmembrane Regulator (CFTR) – gen. Deze mutaties leiden tot een afgenomen chloridetransport, waardoor de mucus in meerdere organen dikker en taaier is dan normaal. Dit dikke, taaie slijm leidt tot recidiverende en later chronische luchtweginfecties. Blokkade van de afvoerkanalen van de pancreas veroorzaakt malabsorptie en daardoor ondervoeding. Pasgeborenen kunnen een ileus hebben door droog en dik meconium.

Dankzij neonatale screening kunnen patiënten met CF door vroege behandeling een bijna gelijke groei en voedingstoestand hebben als gezonde kinderen. Ook behouden zij langer een goede longfunctie dan het geval geweest zou zijn zonder screening. Verder biedt screening ouders de mogelijkheid van gezinsplanning. Een nadere beschrijving van de aandoening wordt gegeven op de website van het RIVM (zie:

[http://www.rivm.nl/Onderwerpen/H/Hieiprik/Voor\\_professionals/Toolkit\\_CF/Cystic\\_fibrosis](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/H/Hieiprik/Voor_professionals/Toolkit_CF/Cystic_fibrosis) ). Er wordt onderscheid gemaakt tussen een ernstige vorm, ‘klassieke CF’, en een mild verlopende vorm, ‘niet-klassieke CF’. Kinderen met niet-klassieke vorm van CF hebben meestal een niet-afwijkende of dubieuze zweetestuitslag. Ook hebben zij vaak geen klachten of slechts geringe klachten op latere leeftijd.

Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de screening in 2012. Paragraaf 7.1 gaat in op de analysemethode, afkappunten en screeningsuitslagen. Paragraaf 7.2 geeft een beschrijving van de kinderen die naar de kinderarts zijn verwezen. In paragraaf 7.3 worden de tijdsduren gegeven die gepaard gaan met de uitvoering van de screening. In paragraaf 7.4 gaan we in op de gestelde diagnoses van kinderen verwezen naar een CF-centrum en in 7.5 beschrijven we de validiteit van de screeningsprocedure. 7.6 geeft een samenvatting van de indicatoren voor jaarlijks monitoring die door de Programmacommissie Neonatale HieiprikScreening (PNHS) zijn vastgesteld voor de screening op CF.

### 7.1 Analysemethode, afkappunten en screeningsuitslagen

Na een bespreking van de analysemethode en afkappunten worden de uitslagen van de eerste hieiprik gepresenteerd.

#### Analysemethode en afkappunten

De screening op CF is gebaseerd op een vier-stapsstrategie. Stap 1 en 2 bestaan uit twee immunochemische testen, namelijk voor de bepaling van Immunoreactief Trypsinogeen (IRT; stap 1) en Pancreatitis Associated Proteïen (PAP; stap 2). IRT komt vrij na schade aan de pancreas en is verhoogd bij pasgeborenen met CF. De pancreassecretie van PAP is stress geïnduceerd. Stap 3 betreft DNA-mutatieanalyse. De vierde stap is het sequencen van het gehele CFTR-gen. Deze laatste stap wordt aangeduid als EGA-onderzoek (Extended Gene Analysis; ook EGA betreft DNA-onderzoek). Het resultaat van de eerste stap ‘IRT’ bepaalt of de tweede stap ‘PAP’ wordt uitgevoerd. Afhankelijk van het resultaat van ‘PAP’ wordt de derde stap ‘DNA’ en eventueel nog de vierde stap ‘EGA’ uitgevoerd. Hieronder geven we de afkappunten voor elk van de stappen.

**Stap 1. IRT**

Voor IRT geldt één afkapgrens, namelijk 60 µg/l bloed. Een IRT-concentratie < 60 µg/l bloed wordt als negatief beschouwd. In alle hielprikmonsters met een IRT ≥ 60 µg/l bloed (ongeveer 1% van de monsters) wordt als tweede stap het eiwit PAP bepaald (tabel 7.1).

Tabel 7.1 Afkapgrenzen voor IRT bij de screening op CF

IRT (µg/l bloed)	Interpretatie	Actie
< 60	Negatief	Geen
≥ 60	Afwijkend	Bepaling van PAP

**Stap 2. PAP**

Voor PAP zijn twee afkapgrenzen vastgesteld, die afhangen van de hoogte van de IRT-concentratie. Deze zijn weergegeven in tabel 7.2.

Tabel 7.2 Afkapgrenzen voor PAP bij de screening op CF

PAP (µg/l bloed)	IRT (µg/l bloed)	Interpretatie	Actie
< 1,6	Niet van belang	Negatief	Geen
≥ 1,6 - < 3,0 en	< 100	Negatief	Geen
	≥ 100	Afwijkend	DNA-mutatieanalyse
≥ 3,0 en	≥ 60	Afwijkend	DNA-mutatieanalyse

**Stap 3. DNA-mutatieanalyse**

Als zowel IRT als PAP afwijkend zijn volgt DNA-mutatieanalyse. Met behulp van de Line Probe Assay (LiPA) van Innogenetics wordt gescreend op 35 mutaties waarvan bekend is dat ze CF kunnen veroorzaken. Hierbij kunnen 0, 1 of 2 mutaties worden gevonden. De interpretatie en actie zijn mede afhankelijk van de IRT-concentratie (tabel 7.3). Bij een hoge IRT (≥ 100 µg/l bloed) en een PAP ≥ 1,6 wordt altijd EGA-onderzoek gedaan, ook als via DNA geen mutaties gevonden zijn. Dit is de *failsafe*-procedure. Dit wordt gedaan om te zien of er toch mutaties zijn, die niet in het DNA-mutatiepanel zitten.

Tabel 7.3 Interpretatie en actie na DNA-mutatieanalyse bij de screening op CF

Aantal mutaties	IRT (µg/l bloed)	Interpretatie	Actie
0	< 100	Negatief	Geen
	≥ 100	Nog onbekend	EGA
1	-----	Nog onbekend	EGA
2 <sup>1</sup>	-----	Afwijkend	Verwijzen

Niet alle mutaties zijn klinisch relevant. Daarnaast is de klinische relevantie van sommige mutaties onbekend. De relevantie wordt met een letter code aangegeven: A (afwijkend) betekent klinisch relevant; N (negatief) betekent klinisch niet relevant; en bij O (onbekend) is de klinische relevantie onbekend.

**Stap 4. EGA-onderzoek**

Als laatste stap kan het CFTR-gen worden gesequenced. Ook hier zijn 0, 1 of 2 mutaties mogelijk. Bij 0 mutaties bij zowel DNA als EGA wordt de uitslag van de screening als CF-negatief beschouwd (geen actie). Ook hier hebben we te maken met de klinische relevantie van de mutaties (letter code A, N of O). De uiteindelijke interpretatie en actie op basis van DNA en/of EGA-onderzoek staat in tabel 7.4.

Tabel 7.4 Interpretatie en actie na DNA-mutatieanalyse en/of EGA-onderzoek bij de screening op CF

Mutatie 1	Mutatie 2 ^	Interpretatie	Actie
N	-	Negatief	Geen
N	N	Negatief	Geen
N	O	Negatief	Geen
A	-	Afwijkend	Info CF-dragerschap^^
A	N	Afwijkend	Info CF-dragerschap^^
A	A	Afwijkend	Verwijzen
A	O	Afwijkend	Verwijzen
O	O	Afwijkend	Verwijzen
O	-	-	Geen

^ classificatie van mutaties: A (afwijkend) = klinisch relevant; N (negatief) = klinisch niet relevant; O (onbekend) = klinische relevantie onbekend

^^ tot 9-4-2013, vanaf 9-4-2013 worden ook deze kinderen verwezen naar de kinderarts. Dit betreft alleen dragers met een hoge IRT- en PAP-uitslag, want alleen zij krijgen de DNA-mutatieanalyse en evt. EGA. Deze dragers vormen slechts een klein deel van alle CF-dragers.

Afhankelijk van gevonden resultaten luidt de uitslag van de screening: 'negatief' (geen CF), 'drager' (kind is niet ziek maar is drager van een CF-mutatie) of 'afwijkend' (kind heeft waarschijnlijk CF). Als blijkt dat de pasgeborene drager is van CF kan de huisarts de ouders doorverwijzen naar een afdeling klinische genetica voor erfelijkheidsvoorlichting en – onderzoek. Als de screeningsuitslag afwijkend is wordt het kind verwezen naar een kinderlongarts, werkzaam in één van de CF-centra.

De uitslag dragerschap wordt sinds 9 april 2013 niet langer gehanteerd. Alle kinderen met een afwijkende uitslag worden sindsdien verwezen naar een CF-centrum.

#### Screeningsuitslagen

Tabel 7.5 geeft een overzicht van de uitslagen bij de screening op CF in 2012. Het totaal aantal uitslagen dat na DNA-mutatieanalyse of EGA-onderzoek als afwijkend werd aangemerkt was 37 (0,21%). Een afwijkende uitslag betekent dat er sprake is van 2 mutaties bij DNA-mutatieanalyse of bij EGA-analyse (classificatie van mutaties A+A, A+O of O+O). Bij 9 (0,05%) pasgeborenen was er sprake van dragerschap.

Het percentage hielprikkaartjes met onvoldoende bloed was in 2012 3,41‰ (tabel 7.5). Bij sommige kinderen dient de hielprik herhaald te worden omdat ze te vroeg geprikt zijn. Het promillage 'te vroeg geprikte kinderen' was in 2012 0,20‰.

De categorie "onbekend" betreft 90 (0,51‰) kinderen waarbij niet voldoende informatie beschikbaar is voor het laboratorium om een uitslag te interpreteren. Dat is bijvoorbeeld het geval wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden voor de bloedafname.

In 2012 zijn er vanaf de start van de screening op CF 21 (0,12‰) kinderen waarbij de conclusie bij de eerste hielprik "niet-uitgevoerd" is. Nagegaan zal moeten worden of deze kinderen niet geregistreerd horen te worden bij de categorie 'niet-deelname' (zie verder hoofdstuk 2).

Het promillage kinderen waarbij de uitslag van de hielprik geregistreerd staat als "missing" is in 2012 1,18‰. Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen. Het RIVM-DVP gaat na welke kinderen het betreft. Er wordt actie

ondernomen om deze groep preciezer te definiëren en te registreren. Uiteindelijk dient deze groep naar 0 teruggebracht te worden.

Tabel 7.5 Uitslagen hielprik en verwijzingen naar de kinderlongarts bij de CF-screening in 2011 (1-5-2011 t/m 31-12-2011) en geheel 2012

Conclusie	2011*		2012
	%	%	N
Na 1 <sup>e</sup> hielprik:			
- Negatief	993,37	994,32	175.453
- CF-drager	0,06	0,05	9
- CF-afwijkend	0,22	0,21	37
- Onvoldoende vulling <sup>^</sup>	4,83	3,41	602
- Te vroeg geprikt	0,17	0,20	35
- Onbekend <sup>@</sup>	0,17	0,51	90
- Niet uitgevoerd	0,26	0,12	21
- Missing <sup>#</sup>	0,94	1,18	208
Verwezen na 1 of meer hielprikken	0,22	0,22	38
Gescreend (N)	125.415		176.455

\*de landelijke CF-screening is op 1 mei 2011 ingevoerd

<sup>^</sup> inclusief de kinderen waarbij de uitslag niet-classificeerbaar is vanwege een bloedtransfusie

<sup>@</sup> onbekend: er is niet voldoende informatie beschikbaar voor het laboratorium om een uitslag te interpreteren. Dat is bijvoorbeeld het geval, wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden voor de bloedafname

<sup>#</sup> Deze groep kinderen heeft veel ontbrekende gegevens, waaronder de screeningsuitslagen

## 7.2 Verwijzingen

In 2012 zijn 38 (0,22%) kinderen naar een kinderlongarts verwezen in verband met een afwijkende CF-uitslag (tabel 7.5). Bij zeven van de 38 verwezen kinderen was er sprake van een meconium ileus. Van deze kinderen kan aangenomen worden dat ze waarschijnlijk ook zonder screening op CF zouden zijn onderzocht. Bij één van de kinderen met een meconium ileus is een zweettest gedaan voordat de uitslag van de screening bekend was.

De indicator “verwijzingen” wordt berekend op basis van het aantal verwijzingen (n=38) exclusief de kinderen met een meconium ileus (n=7) en de kinderen met niet-klassieke CF (n=4). In 2012 bedraagt deze indicator 0,15% (27/(176.455 -11)). Bij de CF-screening wordt verwacht dat het promillage kinderen dat wordt verwezen naar een kinderarts ligt tussen de 0,15 en 0,3%. Het daadwerkelijk in 2012 gevonden promillage voldoet hieraan.

In 2012 zijn 9 kinderen bij de screening als CF-drager aangemerkt. Omdat later vastgesteld is dat in de groep die als drager bij de screening is afgegeven ook CF-patiënten kunnen voorkomen is besloten ook deze groep toch te verwijzen naar een CF-centrum. Vanaf 9-4-2013 zijn de screeningscriteria officieel gewijzigd en is besloten dat de dragers die opgespoord worden met de screening ook voor verwijzing in aanmerking komen. Dit betreffen dragers met een hoge IRT-, en PAP-uitslag. Het betreft dus slechts een klein deel van alle dragers met CF. Bij geen van de 9 kinderen die als “draggers” zijn aangemerkt bij de screening in 2012 is CF vastgesteld.

### 7.3 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd er bij de groep verwezen kinderen verstrijkt tussen:

- de geboorte en de melding aan de huisarts dat het kind verwezen dient te worden;
- de geboorte en het eerste consult van de kinderlongarts;
- de geboorte en de start van de behandeling in het ziekenhuis.

#### Leeftijd bij melding aan de huisarts

De datum waarop de huisarts is geïnformeerd door de DVP dat een kind verwezen moet worden is geregistreerd bij 32 (84%) van de 38 kinderen. Van de 32 kinderen zijn er 30 (94%) gemeld voor of op de 30ste dag na de geboorte. De overige twee kinderen zijn gemeld op dag 33 en dag 37.

#### Leeftijd bij eerste diagnostiek

Bij 24 (63%) van de 38 kinderen is de leeftijd waarop het eerste consult van de kinderlongarts plaatsvond bekend. Van de patiënten met een klassieke vorm van CF zonder meconium ileus heeft 86% het eerste consult binnen 30 dagen gehad (tabel 7.6). Hiermee wordt niet voldaan aan het streefcijfer van 90%. Bovendien is verbetering in de registratie van de datum bij eerste diagnostiek nodig: deze ontbreekt bij ruim één-derde.

Tabel 7.6 Leeftijd bij eerste diagnostiek van kinderen verwezen bij de screening op CF geboren in 2012

Leeftijd (in dagen)	Klassieke CF		Niet klassieke CF	Onbekend	Totaal
	Zonder meconium ileus	Met meconium ileus			
≤ 21 dagen	6 (43%)	4 (80%)	1 (25%)	0 (0%)	11 (46%)
> 21 en < 30	6 (43%)	0 (0%)	2 (50%)	1 (100%)	9 (38%)
≥ 30	2 (14%)	1 (20%)	1 (25%)	0 (0%)	4 (17%)
Totaal	14 (100%)	5 (100%)	4 (100%)	1 (100%)	24 (100%)

### 7.4 Diagnose

Bij 27 van de 38 (71%) kinderen die naar een kinderarts zijn verwezen is klassieke CF vastgesteld (tabel 7.7).

Tabel 7.7 Diagnosen bij de kinderen die verwezen zijn naar een kinderarts, geboren in 2012

Diagnose	n
Klassieke CF	27
Zonder meconium ileus	20
Met meconium ileus	7
Niet klassieke CF	4
(Nog) geen conclusie	1
Geen CF	0
(Nog) onbekend	6

#### CF

In 2012 zijn 31 CF-patiënten opgespoord met de screening (tabel 7.7). Vier van deze kinderen hebben de niet-klassieke vorm van CF. Het detectiecijfer (het aantal patiënten met klassieke CF (exclusief de patiënten met een meconium ileus (n=7)) gedeeld door het aantal levendgeborenen dat gescreend is (exclusief de patiënten met een meconium ileus (n=7) en

niet-klassieke CF (n=4)) is  $20/(176.455 - 11)=0,11\%$ . Dit valt binnen de streefcijfers (0,08 – 0,21%).

### Leeftijd bij behandeling

Van 28 van de 31 (90%) kinderen met CF was de datum waarop met de behandeling is gestart bekend. Bij 3 (11%) is de behandeling op dag 30 of later gestart (tabel 7.8). Van de patiënten met de klassieke vorm van CF zonder meconium ileus is 89% (17/19) behandeld voor dag 30. CF-patiënten met meconium ileus worden –zoals verwacht- allemaal tijdig behandeld.

Tabel 7.8 Leeftijd bij start behandeling van de kinderen met CF geboren in 2012

Interval (in dagen)	Klassieke CF		Niet Klassieke CF	Totaal
	Zonder meconium ileus	Met meconium ileus		
≤ 7 dagen	2 (11%)	4 (67%)	0 (0%)	6 (21%)
> 7 en < 30	15 (79%)	2 (33%)	2 (67%)	19 (68%)
≥ 30	2 (11%)	0 (0%)	1 (33%)	3 (11%)
Totaal	19 (100%)	6 (100%)	3 (100%)	28 (100%)

### Geen CF

Bij geen van de 38 verwezen kinderen is in het CF-centrum geconcludeerd dat er geen sprake was van CF (tabel 7.7).

### Diagnose naar regio

Tabel 7.9 toont de diagnose van de in 2012 bij de screening verwezen kinderen naar regio van de woonplaats.

Tabel 7.9 Diagnose naar regio van de woonplaats van kinderen geboren in 2012

Regio/stad	Diagnose		Nog onbekend	Totaal
	Klassieke CF*	Niet-klassieke CF of (nog) geen conclusie mogelijk		
Groningen	0	0	0	0
Friesland	1	0	0	1
Drenthe	0	0	1	1
Overijssel	2	1	0	3
Flevoland	1	0	0	1
Gelderland	3	1	0	4
Utrecht	0	0	0	0
Noord-Holland (excl. A'dam)	7	1	3	11
Amsterdam	1	0	1	2
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	3	1	0	4
Rotterdam	1	1	0	2
Zeeland	1	0	0	1
Noord-Brabant	4	0	1	5
Limburg	3	0	0	3
Totaal	27*	5	6	38

\* incl. 7 patiënten met meconium ileus.

## 7.5 Validiteit

In het geval van de CF-screening zal onder een positieve testuitslag worden verstaan: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is (n=38). Bij meconium ileus wordt de diagnose CF vaak al op basis van klinische symptomen gesteld en is daarom meestal al voor de hielprikuitslag bekend. In de PNHS is afgesproken bij het berekenen van de validiteit de patiënten met een meconium ileus buiten beschouwing te laten. Daarnaast is bij de start van de screening afgesproken ook kinderen met een niet-klassieke vorm van CF buiten beschouwing te laten. Recent is echter besloten kinderen, die verwezen zijn naar een kinderarts en die de niet-klassieke vorm blijken te hebben, als fout-positief te beschouwen. De ANHS-CF zal de PNHS waarschijnlijk binnenkort aanbevelen bij de volgende rapportages de validiteit zowel inclusief als exclusief de kinderen met een meconium ileus te presenteren.

In dit rapport laten we naast de kinderen met een meconium ileus (n=7) nog buiten beschouwing evenals kinderen waarbij nog geen conclusie mogelijk of bekend is (n=7). Het aantal kinderen met een afwijkende uitslag is dan 24. De positief voorspellende waarde is 83% (20/24) (tabel 7.10). Het streefcijfer voor de positief voorspellende waarde bij de screening op CF is  $\geq 65\%$ .

Sinds de start van de screening is van 10 patiënten bekend dat ze gemist zijn, waarvan 3 met een meconium ileus (tabel 7.11)). Daarnaast is nog een patiënt met een niet-klassieke vorm van CF gemeld. De doelgroep van de screening is klassieke CF, met andere woorden de patiënt met niet-klassieke CF dient niet als gemist beschouwd te worden en is daarom niet vermeld in tabel 7.11.

Nadat twee patiënten, die door de screening als “drager” waren afgegeven, op grond van klinische symptomen zijn opgespoord is besloten alle “dragere” die gevonden zijn vanaf de invoering van de screening in 1-5-2011 alsnog op te roepen voor nader onderzoek. Hierdoor is nog een derde patiënt opgespoord. Het betreft de kinderen met nr 4-6 in tabel 7.11. Bij alle drie de patiënten bleek naast de mutatie die gevonden was bij screening ook sprake te zijn van een bepaald type deletie-mutatie die niet gevonden kan worden met de methoden zoals die nu bij de screening gebruikt worden. Hiervoor is een aanvullende analyse (MPLA-onderzoek) nodig die thans niet wordt verricht. Aangezien 3 van de 19 “dragere” toch CF bleken te hebben is besloten de screeningscriteria te herzien. Vanaf 9-4-2013 worden ook alle kinderen met slechts 1 afwijkende mutatie (en uiteraard hoge IRT en PAP uitslagen) verwezen naar een CF-centrum.

Zover bekend is 1 kind met klassieke CF geboren in 2012 gemist bij de screening (nr 3 in tabel 7.11). De sensitiviteit in 2012 is voorlopig 95% (20/21) en de specificiteit 99,998% (176.416/176.420).

Tabel 7.10 Validiteit van de screening op CF van kinderen geboren in 2012

Verwijzing geïndiceerd	Sprake van klassieke CF		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	20	4	24
Nee	1	176.416	176.417
Totaal	21	176.420	176.441 <sup>^</sup>

<sup>^</sup> excl. 14 kinderen (7 patiënten met een meconium ileus en 7 kinderen waarbij nog geen conclusie mogelijk of bekend is).

Tabel 7.11 Bij TNO aangemelde kinderen met klassieke CF die sinds de landelijke start van de screening op 1 mei 2011 niet zijn opgespoord

Nr.	Geb.jaar	gevonden in:	IRT (µg/l bloed)	PAP (µg/l bloed)	Screenings-uitslag	Diagnose	Mutaties1	Mutaties2	Meconium ileus
1*	2011	2012	106	1,5	Negatief	CF	nd	nd	+
2**	2011	2012	45	nd	Negatief	CF	F508del	N1303K	-
3*	2012	2012	123	1,3	Negatief	CF	F508del	R553X	-
4#	2011	2013	305	5,6	CF-Drager	CF	F508del	Del exon 17a/b	-
5#	2011	2013	160	14,3	CF-Drager	CF	711+1G>T	Del exon 11	-
6#	2013	2013	300	10,1	CF-Drager	CF	F508del	Del exon 19	-
7*	2013	2013	76	1,5	Negatief	CF	F508del	F508del	-
8**	2013	2013	27	nd	Negatief	CF	F508del	F508del	+\$
9*	2013	2013	78	1,6	Negatief	CF	F508del	F508del	+\$
10**	2014	2014	57	10,6	Negatief	CF	F508del	N1303K	-

\* gemist door PAP &lt; afkappunt

\*\* gemist door IRT &lt; afkappunt

# gemist doordat er alleen sequencing en geen MPLA wordt verricht bij screening

\$ betreft identieke tweeling

## 7.6 Indicatoren voor jaarlijkse monitoring

In deze paragraaf worden de indicatoren uitgewerkt die voor de jaarlijkse monitoring van de screening op CF vastgesteld zijn. Het betreft in totaal zeven indicatoren (tabel 7.12). In de tabel worden tevens de streefcijfers weergegeven.

Bij twee indicatoren is het streefcijfer niet gehaald. Het betreft leeftijd bij eerste diagnostiek. Van de CF-patiënten (excl. meconium ileus en niet-klassieke vormen) heeft 86% het eerste consult binnen 30 dagen na de geboorte. Het streefcijfer is 90% of meer. Ook in 2011 is dit streven niet gehaald.

Daarnaast is 1 patiënt gemist in 2012.

Tabel 7.12 Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse monitoring van de screening op CF in 2012 en tussen haakjes in 2011

Afkorting	Processtap	Streefcijfer	2012 (2011)
	<b>Verwijzen *</b>		
spec_V1m	Verwijzingen (%o verwijzingen i.v.m. (verdenking op) CF)	0,15 - 0,30%o	0,15%o (0,16%o)
	<b>Diagnostiek</b>		
spec_D1m	Leeftijd 1 <sup>ste</sup> diagnostiek (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) CF dat het 1 <sup>ste</sup> diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd)	Bij ≥ 90% van de CF-patiënten met klassieke CF (excl. meconium ileus) eerste consult binnen 30 dagen na geboorte	<b>86%** (83%**)</b>
	<b>Overig</b>		
spec_O1m	Detectiecijfer (% of %o kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose klassieke CF (excl. meconium ileus)	0,08 – 0,21%o	0,11%o (0,14%o)
spec_O2m	Gemiste patiënten met klassieke CF	0	1** (3** ^)



Afkorting	Processtap	Streefcijfer	2012 (2011)
	(Aantal fout-negatieven excl. meconium ileus)		
spec_O3m	Sensitiviteit (uitgaande van klassieke CF en excl. meconium ileus) (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) x 100%	100%	95%** ( <b>86%** ^)</b>
spec_O4m	Specificiteit \$ (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)	≥ 99,99%	99,998% (100%)
spec_O5m	Positief voorspellende waarde \$ (excl. meconium ileus) (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-positieven) (x100%)	≥ 65%	83% (100%)

\* Voor de processtappen Uitnodigen, Screenen, Terugkoppeling van de uitslag en Behandelen zijn geen indicatoren vastgesteld.

\*\* Voldoet niet aan de streefcijfers

^ bijgesteld sinds vorig rapport

\$ Gezien de discussie in de ANHS-CF is besloten in dit rapport kinderen met niet-klassieke CF niet meer te excluderen en als fout-positief te beschouwen

## A Derde meetpunt CH 2007

In deze paragraaf wordt verslag uitgebracht over het derde meetpunt bij de screening op CH. Het betreft kinderen die verwezen naar de kinderarts i.v.m. verdenking op CH en die geboren zijn in 2007. Omdat de precieze diagnose van enkele kinderen nog niet vaststaat bij de jaarlijkse rapportages is besloten om in het jaar dat de kinderen vier jaar zijn geweest een derde meetpunt in te stellen. De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten. Bij het derde meetpunt wordt, bij de behandelend kinderarts, nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CH of waarbij nog geen conclusie mogelijk was. Kinderartsen die gemeld hebben dat er geen conclusie mogelijk is, omdat de betreffende patiënt overleden is, worden niet opnieuw benaderd. Indien de subclassificatie al bekend is bij het eerste of tweede meetpunt wordt ook geen verdere navraag gedaan. De diagnosen zijn van belang omdat zij de 'gouden standaard' vormen waaraan de screeningsprocedure getoetst wordt.

Voor een uitvoerig verslag verwijzen we naar een eerdere rapportage over dit geboortecohort.

Het derde meetpunt heeft geleid tot enkele verschuivingen (zie de tabel 1).

Tabel 1: Diagnosen gesteld bij de kinderen verwezen bij de screening op CH geboren in 2007

Diagnose	1 <sup>e</sup> meetpunt		3 <sup>e</sup> meetpunt	
	N	n	N	n
PERMANENTE CH	57		56	
CH-T (primaire CH)		57		53
CH-C (secundaire/tertiaire CH)		0		1
CH-T of CH-C		0		2
PASSAGERE CH	18		20	
GEEN CH	134		137	
(NOG) GEEN CONCLUSIE MOGELIJK	13		10	
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK BEKEND	4		3	
Totaal	226		226*	

## B Achtergrondtabellen screeningsuitslagen

### AGS (zie ook hoofdstuk 3)

Tabel 3 geeft de uitslagen van alle hielprikken die bij de screening op AGS zijn afgenomen. Om het aantal combinaties enigszins overzichtelijk te houden zijn alle conclusies die niet A(fwijkend), D(ubieus) of N(egatief) zijn samengevat met een "E". De tabel laat zien dat na een 'dubieuze' hielprik veelal een 'negatieve' uitslag volgt. Zo waren er in 2012 119 niet-overleden kinderen met het patroon "D-N", 2 met "D-N-N", 2 met "E-D-N" en 1 met "N-D-N", oftewel een 'dubieuze' (eerste) hielprik gevolgd door een 'negatieve' (tweede) hielprik. Er zijn kinderen met uitslagen waarbij de screening niet afgerond is. Alle kinderen met een bijzonder patroon, zoals "D-E" en "N-D-E", worden door TNO gemeld bij het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM.

Tabel 3 Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op AGS in 2012

AGS 2012		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	12
	A-A	1
	D-A	12
	D-E	7
	D-E-N	3
	D-N	119
	D-N-N	2
	E	273
	E-D-E-N	1
	E-D-N	2
	E-E	5
	E-E-N	2
	E-N	158
	E-N-E	10
	E-N-N	3
	N	175.339
	N-D-E	1
	N-D-N	1
	N-E	173
	N-E-E	8
	N-E-N	1
N-N	57	
N-N-E	1	
	Subtotaal	176.191
overleden na 1 of meer hielprikken	D-E	4
	E	29
	E-E	2
	E-N	10
	N	213
	N-E	4
	N-E-N	1
N-N-E	1	
	Subtotaal	264
	Totaal	176.455

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies, d.w.z. "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

**CH (zie ook hoofdstuk 4)**

Tabel 4 geeft de uitslagen van alle afgenomen hielprikken. Om het aantal combinaties enigszins overzichtelijk te houden zijn alle conclusies die niet A(fwijkend), D(ubieus) of N(egatief) zijn samengevat met een "E". Er zijn kinderen met uitslagen waarbij de screening niet afgerond is. Het betreft de niet-overleden kinderen met het patroon 'D-E' (n=33), 'A-D-E' (n=1), 'D-E-E' (n=1), 'E-D-E' (n=1), 'N-D-E' (n=1). Bij deze kinderen speelt in het algemeen iets bijzonders. Zekerheidshalve worden al deze kinderen door TNO gerapporteerd aan het CvB van het RIVM om na te gaan of ze niet toch verwezen hadden moeten worden. Het verdient aanbeveling de registratie bij deze kinderen aan te passen. Dit is al opgepakt door het RIVM. Verder laat de tabel zien dat een groot deel van de kinderen na een tweede hielprik niet verwezen hoeft te worden. Zo waren er in 2012 702 niet-overleden kinderen met een 'dubieuze' eerste hielprik die bij de tweede hielprik een 'negatieve' uitslag hadden (hierbij zijn kinderen met herhaalde hielprikken buiten beschouwing gelaten).

Tabel 4 Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op CH in 2012

CH 2012		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	141
	A-A-E	1
	A-D-A-A	1
	A-D-E	1
	A-E	2
	A-N	2
	D	0
	D-A	165
	D-A-N-E	1
	D-E	33
	D-E-A	1
	D-E-E	1
	D-E-N	3
	D-N	702
	D-N-A	2
	D-N-E	2
	D-N-N	1
	E	273
	E-A	2
	E-D-A	4
	E-D-E	1
	E-D-N	3
	E-E	6
	E-E-N	5
	E-N	509
	E-N-E	12
	E-N-N	2
	E-N-N-E	1
	N	174.077
	N-A	2
	N-D-A	2
	N-D-E	1
N-D-N	2	
N-E	169	
N-E-E	7	
N-N	54	
	<b>Subtotaal</b>	<b>176.191</b>
overleden na 1 of meer hielprikken	A	6
	A-A	1
	A-E	1
	D	2
	D-A	3
	D-E	6
	D-N	6
	E	29
	E-D-N	1
	E-E	1
	E-N	8
	N	194
	N-E	4
N-E-N	1	
N-N-E	1	
	<b>Subtotaal</b>	<b>264</b>
	<b>Totaal</b>	<b>176.455</b>

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies, d.w.z. "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

**Metabole aandoeningen (zie ook hoofdstuk 5)**

Tabel 5a tot en met 5m geven de uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op metabole aandoeningen. Tabel 5a laat onder andere zien dat maximaal 3 hielprikken zijn uitgevoerd bij de screening op PKU. Er zijn geen kinderen waarbij de screening niet afgerond is.

Tabel 5a Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op PKU in 2012

PKU 2012		
	Uitslagen^	n
in leven	A	9
	D-A	5
	D-A-E	1
	D-N	3
	E	273
	E-E	3
	E-E-N	3
	E-N	212
	E-N-E	11
	E-N-N	3
	N	175.278
	N-E	168
	N-E-E	7
	N-E-N	1
	N-N	61
N-N-E	1	
	Subtotaal	176.039
overleden na 1 of meer hielprikken	E	29
	E-E	2
	E-N	10
	N	217
	N-E	4
	N-E-N	1
	Subtotaal	264
	Totaal	176.303

^ A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies, d.w.z. "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

Tabel 5b Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op 3MHM in 2012

3MHM 2012		
	Uitslagen^	n
in leven	A	14
	E	273
	E-E	19
	E-E-N	3
	E-N	269
	E-N-E	11
	E-N-N	3
	N	175.364
	N-E	167
	N-E-E	7
	N-E-N	1
	N-N	59
	N-N-E	1
		Subtotaal
overleden na 1 of meer hielprikken	E	29
	E-E	2
	E-N	10
	N	217
	N-E	4
	N-E-N	1
	Subtotaal	264
	Totaal	180.602

^ A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies, d.w.z. "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

Tabel 5c Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op BIO in 2012

BIO 2012		
	Uitslagen^	n
in leven	A	19
	E	273
	E-E	5
	E-E-N	7
	E-N	552
	E-N-E	11
	E-N-N	3
	E-N-N-E	1
	N	175.088
	N-E	165
	N-E-E	6
	N-E-N	1
	N-N	60
		Subtotaal
overleden na 1 of meer hielprikken	E	29
	E-E	2
	E-N	11
	N	216
	N-E	4
	N-E-N	1
	Subtotaal	264
	Totaal	176.455

^ A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies, d.w.z. "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

Tabel 5d Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op GAL in 2012

GAL 2012		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	51
	E	275
	E-E	7
	E-E-N	6
	E-N	441
	E-N-E	11
	E-N-N	3
	N	175.162
	N-E	168
	N-E-E	7
	N-E-N	1
	N-N	58
	N-N-E	1
		Subtotaal
overleden na 1 of meer hielprikken	E	29
	E-E	2
	E-N	11
	N	216
	N-E	4
	N-E-N	1
	Subtotaal	264
	Totaal	176.455

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies, d.w.z. "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

Tabel 5e Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op GA-I in 2012

GA-I 2012		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	7
	E	273
	E-E	19
	E-E-N	3
	E-N	269
	E-N-E	11
	E-N-N	3
	N	175.371
	N-E	167
	N-E-E	7
	N-E-N	1
	N-N	59
	N-N-E	1
		Subtotaal
overleden na 1 of meer hielprikken	E	29
	E-E	2
	E-N	10
	N	217
	N-E	4
	N-E-N	1
	Subtotaal	264
	Totaal	176.455

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies, d.w.z. "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"



Tabel 5f Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op HCY in 2012\*

HCY 2012		
	Uitslagen^	n
in leven		
	Subtotaal	
overleden na 1 of meer hielprikken		
	Subtotaal	
	Totaal	

^ A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies, d.w.z. "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

\* HCY screening is opgeschort met ingang van 1-10-2010

Tabel 5g Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op IVA in 2012

IVA 2012		
	Uitslagen^	n
in leven	A	4
	E	273
	E-E	19
	E-E-N	3
	E-N	269
	E-N-E	11
	E-N-N	3
	N	175.374
	N-E	167
	N-E-E	7
	N-E-N	1
	N-N	59
	N-N-E	1
	Subtotaal	176.191
overleden na 1 of meer hielprikken	E	29
	E-E	2
	E-N	10
	N	217
	N-E	4
	N-E-N	1
	Subtotaal	264
	Totaal	176.455

^ A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies, d.w.z. "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

Tabel 5h Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op MSUD in 2012

MSUD 2012		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	5
	E	271
	E-E	1
	E-E-N	2
	E-N	198
	E-N-E	6
	E-N-N	2
	N	175.444
	N-E	172
	N-E-E	7
	N-E-N	2
	N-N	76
	N-N-E	4
		Subtotaal
overleden na 1 of meer hielprikken	E	28
	E-E	2
	E-N	8
	N	218
	N-E	4
	N-E-N	1
	N-N	2
	N-N-E	1
	Subtotaal	264
	Totaal	176.454

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies, d.w.z. "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

Tabel 5i Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op MCAD in 2012

MCAD 2012		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	23
	E	272
	E-E	19
	E-E-N	3
	E-N	269
	E-N-E	11
	E-N-N	3
	N	175.355
	N-E	167
	N-E-E	7
	N-E-N	1
	N-N	59
	N-N-E	1
		Subtotaal
overleden na 1 of meer hielprikken	E	29
	E-A	1
	E-E	2
	E-N	9
	N	217
	N-E	4
	N-E-N	1
	Subtotaal	264
	Totaal	176.454

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies, d.w.z. "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

Tabel 5j Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op TFP/LCHAD in 2012

TFP/LCHAD 2012		
	Uitslagen^	n
in leven	A	4
	E	273
	E-E	19
	E-E-N	3
	E-N	269
	E-N-E	11
	E-N-N	3
	N	175.374
	N-E	167
	N-E-E	7
	N-E-N	1
	N-N	59
	N-N-E	1
		Subtotaal
overleden na 1 of meer hielprikken	E	29
	E-E	2
	E-N	10
	N	217
	N-E	4
	N-E-N	1
	N-N-E	1
	Subtotaal	264
	Totaal	176.455

^ A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies, d.w.z. "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

Tabel 5k Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op TYR-I in 2012

TYR-I 2012			
	Uitslagen^	n	
in leven	E	272	
	E-E	4	
	E-E-N	3	
	E-N	214	
	E-N-E	11	
	E-N-N	3	
	N	175.448	
	N-E	167	
	N-E-E	7	
	N-E-N	1	
	N-N	59	
	N-N-E	1	
		Subtotaal	176.190
	overleden na 1 of meer hielprikken	E	29
E-E		2	
E-N		10	
N		217	
N-E		4	
N-E-N		1	
N-N-E		1	
	Subtotaal	264	
	Totaal	176.454	

^ A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies, d.w.z. "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

Tabel 5l Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op VLCAD in 2012

VLCAD 2012		
	Uitslagen^	n
in leven	A	3
	E	272
	E-E	19
	E-E-N	3
	E-N	269
	E-N-E	11
	E-N-N	3
	N	175.375
	N-E	167
	N-E-E	7
	N-E-N	1
	N-N	59
	N-N-E	1
		Subtotaal
overleden na 1 of meer hielprikken	E	29
	E-E	2
	E-N	10
	N	217
	N-E	4
	N-E-N	1
	N-N-E	1
	Subtotaal	264
	Totaal	176.454

^ A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies, d.w.z. "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

Tabel 5m Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op OCTN2 (voorheen aangeduid met C0-def) in 2012

OCTN2 2012		
	Uitslagen^	n
in leven	D-A	16
	D-N	54
	E	273
	E-E	3
	E-E-N	3
	E-N	215
	E-N-E	11
	E-N-N	3
	N	175.377
	N-E	168
	N-E-E	7
	N-E-N	1
	N-N	59
	N-N-E	1
	Subtotaal	176.191
overleden na 1 of meer hielprikken	E	29
	E-E	2
	E-N	10
	N	217
	N-E	4
	N-E-N	1
	N-N-E	1
	Subtotaal	264
	Totaal	176.455

^ A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies, d.w.z. "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

**Sikkelcelziekte (zie ook hoofdstuk 6)**Tabel 6 Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op sikkelcelziekte in 2012 *exclusief 838 dragers*

SCZ 2012		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	73
	E	271
	E-A	6
	E-E	122
	E-E-E	26
	E-E-E-E	1
	E-E-E-N	2
	E-E-E-N-E	1
	E-E-N	29
	E-E-N-E	1
	E-N	801
	E-N-E	82
	E-N-E-E	1
	E-N-E-E-E	1
	E-N-N	1
	E-N-N-E	1
	N	173.709
	N-E	157
	N-E-E	4
	N-E-E-N	1
N-N	60	
N-N-E	2	
	Subtotaal	175.352
overleden na 1 of meer hielprikken	A	1
	E	35
	E-E	42
	E-E-E	3
	E-N	3
	N	178
N-E	2	
	Subtotaal	264
	Totaal	175.616

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies, d.w.z. "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"

**Cystic Fibrosis (zie ook hoofdstuk 7)**Tabel 7 Uitslagen van alle afgenomen hielprikken bij de screening op Cystic Fibrosis in 2012 *exclusief 9 dragers*

CF 2012		
	Uitslagen <sup>^</sup>	n
in leven	A	35
	A-E	1
	E	276
	E-A	1
	E-E	8
	E-E-N	7
	E-N	609
	E-N-E	10
	E-N-N	3
	E-N-N-E	1
	N	175.009
	N-E	157
	N-E-E	3
	N-E-N	1
	N-N	61
	Subtotaal	176.182
overleden na 1 of meer hielprikken	A	1
	E	29
	E-E	3
	E-N	9
	N	217
	N-E	4
	Subtotaal	264
	Totaal	176.446

<sup>^</sup> A=Afwijkend, D=Dubieus, N=Negatief; E=alle overige conclusies, d.w.z. "te vroeg geprikt", "onbekend", "niet-classificeerbaar", "niet-uitgevoerd" en "missing"