

Earth, Life & Social Sciences

Schipholweg 77-89

2316 ZL Leiden

Postbus 3005

2301 DA Leiden

www.tno.nl

T +31 88 866 90 00

TNO-rapport**TNO/CH R10611****Evaluatie van de neonatale hielprikscreening
bij kinderen geboren in 2014**

Datum	Mei 2016
Auteur(s)	Y. Schönbeck A. Rijpstra P.H. Verkerk
Aantal pagina's	80
Opdrachtgever	RIVM
Projectnummer	060.07794

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.

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	Adrenogenaal syndroom
BIO	Biotinidase deficiëntie
C0-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 hypothalame/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
Detectiecijfer	Het percentage of promillage kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose voor een specifieke ziekte uit de neonatale hielprikscreening
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
MI	Bij een meconium ileus (MI) is het darmkanaal van een pasgeborene geblokkeerd door meconium. Komt regelmatig voor bij kinderen met CF.
Missing uitslag	Ontbrekende screeningsuitslag – wordt sinds 2006 apart geregistreerd
MSUD	Maple syrup urine disease
MZ	Metabole ziekten
Negatieve uitslag	Uitslag die binnen de referentiegrenzen valt en dus als 'normaal' wordt beschouwd
NSCK	Nederlands SignaleringsCentrum Kindergeneeskunde
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Onbekende uitslag	Er is onvoldoende 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 viel ook de uitslag 'niet uitgevoerd' onder deze categorie.
Onvoldoende vulling	Van 'onvoldoende vulling' is sprake indien op het filtreerpapier van een hielpriksetje te weinig bloed is verzameld om alle benodigde laboratoriumanalyses te kunnen uitvoeren. Tevens wordt deze aanduiding gebruikt indien het bloedmonster tijdens of na afname aan omstandigheden blootgesteld is geweest, zodat een betrouwbare screeningsuitslag niet mogelijk is. 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.
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 screeningsuitslag afwijkend is (dus indien de screeningsuitslag aanleiding is voor verwijzing naar een kinderarts)

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 evaluatie van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CH), enkele metabole aandoeningen, sikkelcelziekte (SCZ) en cystische fibrose (CF ofwel taaislijmziekte) bij Nederlandse kinderen geboren in 2014. Dit evaluatierapport betreft met name het deel van de screening vanaf verwijzing tot en met het diagnostisch onderzoek. In een eerder afzonderlijk monitorrapport over 2014 is ingegaan op het deel van de screening tot aan de verwijzing naar de kinderarts. 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

Wanneer de kinderen die overleden zijn voordat de hielprik uitgevoerd kon worden (n=388) buiten beschouwing worden gelaten dan is $175.323/(176.952-388)=99,30\%$ gescreend.

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 2014 98,5% binnen 168 uur afgenomen. De gemiddelde leeftijd bij afname van de (eerste) hielprik is in 2013 114 uur (4,8 dagen).

Tabel 1: Aantallen kinderen verwezen bij de screening op AGS, CH, metabole ziekten, sikkelcelziekte en CF alsmede aantallen opgespoorde patiënten* in 2014. In 2014 is bij 175.323 kinderen een hielprik afgenomen.

Aandoening	Verwezen kinderen	Opgespoorde patiënten*
AGS	22	6 ^{&}
CH	387	77 [^]
MZ	146	59
Sikkelcelziekte	35 [§]	29
CF	34	12 [#]

* niet bij alle verwezen kinderen is de diagnose al bekend

& met de klassieke zout-verliezende vorm van AGS

[^] met permanente CH

[§] met een HPLC-patroon passend bij sikkelcelziekte, daarnaast zijn nog 36 kinderen verwezen met andere HPLC-patronen

[#] met klassieke CF, exclusief 2 kinderen met meconium ileus

AGS

Doel van de screening is op AGS is het opsporen van patiënten met de klassieke zout-verliezende vorm. In 2014 is bij 24 kinderen een afwijkende screeningsuitslag gevonden. Hiervan zijn 22 voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts verwezen (tabel 1). Eén kind is niet verwezen omdat het is overleden op dag 5, waarna er geen verder diagnostisch onderzoek is uitgevoerd. Een ander kind is geprikt op dag 1 omdat een wisseltransfusie nodig was. Dit kind had een afwijkende uitslag voor AGS. Deze uitslag is doorgegeven aan de behandelend arts, welke

contact heeft gehad met de endocrinoloog. Besloten werd om te wachten op de uitslag van de herhaalde eerste hielprik. De 17OHP daarvan was normaal (3 nmol/l bloed). Het kind komt niet voor in Neorah. Strikt genomen had dit kind wel in Neorah moeten worden opgenomen. Neorah dient immers alle kinderen te bevatten die op grond van de screeningsuitslagen voor verwijzing in aanmerking komen plus de patiënten die gemist zijn bij de screening. Bij 10 kinderen is AGS vastgesteld, waarvan 6 de klassieke zout-verliezende vorm hebben.

In 2014 is een kind met AGS geboren dat niet bij de screening is gevonden. Dit kind heeft een (genetisch bevestigde) klassieke zout-verliezende vorm en is buiten de hielprik om en wel direct na de geboorte gevonden. De vroege behandeling heeft waarschijnlijk geleid tot een negatieve hielprikuitslag. De screeningsuitslag wordt daarom niet beschouwd als fout-negatief. In 2014 zijn de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde respectievelijk 100%, 99,99% en 32%.

Voor alle indicatoren met betrekking op de screening voor AGS zijn de streef- of signaalwaarden behaald.

CH

In 2014 zijn 387 kinderen verwezen naar een kinderarts (tabel 1). Hiervan hebben 77 kinderen CH, waarvan 64 met thyroïdale (primaire) CH, 9 met centrale (secundaire/tertiaire) CH en van 4 is deze indeling niet bekend. Van de patiënten met een ernstige vorm van CH is 91% behandeld vóór de leeftijd van 15 dagen.

In 2014 is een kind met een centrale vorm van CH gemist bij de screening. Dit kind had een fout-negatieve screeningsuitslag. De sensitiviteit van de screening is 99% in 2014. De specificiteit is 99,835% en de positief voorspellende waarde 21%.

Voor alle indicatoren geldt dat de streef- of signaalwaarden gehaald zijn, met uitzondering van de indicatoren fout-negatieven en de daarmee samenhangende indicator sensitiviteit alsmede de indicator specificiteit. De lage specificiteit wordt veroorzaakt door een toename in met name het aantal dubieuze T4/TBG uitslagen. Hierdoor neemt het aantal tweede hielprikken en het aantal verwijzingen toe. De laboratoria en TNO gaan momenteel na wat de oorzaak is en hoe dit opgelost kan worden.

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 2014 werden 146 kinderen naar een kinderarts verwezen in verband met verdenking op een metabole ziekte waarop gescreend wordt (tabel 1). Er waren geen kinderen met meer dan één afwijkende uitslag. Bij 59 kinderen is een metabole aandoening vastgesteld waarop gescreend wordt.

- Het screeningsprogramma op metabole ziekten bestaat uit 13 screenings. Voor ieder van deze screenings is het van belang de testkarakteristieken sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde (PVW) na te gaan. Beschouwt men de 13 screenings op metabole aandoeningen gemakshalve als een screening op één aandoening ("metabole ziekte") dan is de sensitiviteit 98%, de specificiteit 99,95% en de positief voorspellende waarde 41%. In 2014 is een gemiste patiënt met VLCAD gemeld, geboren in 2014. Het betreft de helft van een tweeling, waarbij het andere kind ook heeft VLCAD. Het kind is

waarschijnlijk gemist ten gevolge van een glucoseinfuus. In 2014 is een (ander) kind met VLCAD overleden voordat de hielprik werd afgenomen. Ook is in 2014 een kind overleden op dag 3 als gevolg van wiegendood (ook wel aangeduid met Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)), voordat de hielprik werd afgenomen. Er waren geen lichaamsvloeistoffen voor analyse beschikbaar, wel een huidbiopt. Hierin werd MCAD vastgesteld. Omdat deze laatste twee kinderen geen hielprik hebben gehad tellen ze mee bij de indicator 'gemiste patiënten' en niet bij de indicator fout-negatieven.

Bij vijf indicatoren zijn de streef- of signaalwaarden niet gehaald: leeftijd 1^e diagnostiek (89%), gemiste patiënten met MCAD (n=1), gemiste patiënten met VLCAD (n=1), fout-negatieven met VLCAD (n=1) en daarmee samenhangend de indicator sensitiviteit bij VLCAD (80%). Verder voldeed de specificiteit bij de screening op galactosemie net niet aan de streefwaarde (99,966%, terwijl de streefwaarde > 99,97% is).

Sikkelcelziekte

In 2014 zijn 72 kinderen verwezen naar een kinderarts (tabel 1), waarvan 35 met een HPLC-patroon passend bij sikkelcelziekte (SCZ), 33 met een patroon passend bij α -thalassemie, 1 met patroon passend bij α -thalassemie plus drager SCZ en 3 met een patroon passend bij β -thalassemie. Van de 35 kinderen verwezen met een HPLC-patroon passend bij SCZ is bij 29 ook SCZ vastgesteld en van 6 kinderen is de diagnose nog niet bekend of geregistreerd. Van de 33 kinderen die verwezen zijn met een HPLC-patroon passend bij α -thalassemie hebben 3 de klinisch relevante vorm van α -thalassemie met 3 deleties (HbH-ziekte). De drie kinderen die verwezen zijn met een HPLC-patroon passend bij β -thalassemie hebben alle drie de diagnose β -thalassemie major gekregen.

In de afgelopen jaren was het aantal kinderen dat in verband met FAB verwezen werd relatief hoog ten opzichte van het aantal met een klinisch relevante vorm van α -thalassemie (HbH-ziekte). Het verdient daarom aanbeveling om onderzoek te doen of de afkapgrens voor de FAST peak aangepast kan worden.

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 β -thalassemie major te verkleinen. Als gevolg van deze wijziging is het aantal verwijzingen in verband met mogelijk beta-thalassemie ook toegenomen. In de afgelopen jaren is het aantal verwijzingen echter weer opvallend laag. Dit verdient aandacht, omdat een te laag aantal verwijzingen kan leiden tot het missen van patiënten.

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 2014 zowel de sensitiviteit, de specificiteit als de positief voorspellende waarde 100%. De screening op sikkelcelziekte heeft een hoog onderscheidend vermogen.

Bij alle indicatoren is de streef- of signaalwaarde gehaald, met uitzondering van de indicator leeftijd bij diagnostiek: 86% van de kinderen is gezien <12weken, terwijl 90% of hoger het streven is.

CF

De screening op cystische fibrose (CF ofwel taaislijmziekte), is op 1 mei 2011 landelijk ingevoerd. In 2014 zijn 34 kinderen naar een CF-centrum verwezen in verband met een afwijkende CF-uitslag (tabel 1). De indeling klassieke CF/CFSPID ("CF Screen Positive Inconclusive Diagnosis", voorheen niet-klassieke CF) is gebaseerd op de subclassificatie door de kinderarts en, bij het ontbreken daarvan, op de indeling door TNO en de ANHS-CF o.b.v. de mutatie gevonden bij de screening. Veertien van de verwezen kinderen zijn daarmee als klassieke CF geclassificeerd. Daarvan hebben twee kinderen een meconium ileus. Van twee kinderen is de conclusie nog niet bekend, van 18 kinderen is vrijwel zeker dat ze geen klassieke CF hebben.

Sinds 2014 worden de indicatoren detectiecijfer, tijdigheid 1^e diagnostiek, gemiste patiënten, fout-negatieven, sensitiviteit, positief voorspellende waarde apart weergegeven inclusief en exclusief kinderen met een meconium ileus.

Sinds de start van de screening zijn 18 patiënten gemeld met klassieke CF die gemist zijn bij de screening als gevolg van fout-negatieve screeningsuitslagen. In 2014 zijn drie patiënten geboren met een klassieke vorm van CF die een fout-negatieve screeningsuitslag hadden.

De sensitiviteit in 2014 is 80% exclusief meconium ileus en 82% inclusief meconium ileus. De specificiteit 99,990%. De positief voorspellende waarde is 40% exclusief meconium ileus en 44% inclusief.

Bij vier indicatoren is in 2014 het streefcijfer niet gehaald. Het betreft het aantal fout-negatieven (n=3) en de bovengenoemde sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde.

Aanbevelingen

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.

CH

- Er is de laatste jaren sprake van een duidelijke toename van het aantal dubieuze en afwijkende uitslagen. Het is wenselijk na te gaan wat hiervan de oorzaak is.

HbP/Sikkelcelziekte

- 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.
- Het aantal kinderen met een klinisch relevante α -thalassemie (HbH-ziekte) is veel lager dan het aantal kinderen dat verwezen wordt. Het verdient aanbeveling onderzoek te doen naar de juiste afkapgrens voor α -thalassemie.
- 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 β -thalassemie major te verkleinen. Als gevolg van deze wijziging is het aantal verwijzingen in verband met mogelijk β -thalassemie sindsdien ook toegenomen. In de afgelopen jaren is het aantal verwijzingen echter weer opvallend laag. Dit verdient aandacht, omdat een te laag aantal verwijzingen kan leiden tot het missen van patiënten.

CF

- Bij de screening op CF is de leeftijd waarop de hielprik 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 (MLPA-onderzoek) nodig die nu niet wordt verricht. Aanbevolen wordt na te gaan of MLPA-onderzoek toegevoegd zou kunnen worden aan het CF-screeningsprotocol.
- Na 9-4-2013 zijn de criteria gewijzigd (zie hiervoor), waardoor de sensitiviteit is toegenomen, maar de specificiteit en de positief voorspellende waarde wat is afgenomen. Het verdient aanbeveling de streefcijfers voor de positief voorspellende waarde en de specificiteit opnieuw te bezien.

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.
- Bij de screening op AGS is in 2014 een kind met een afwijkende uitslag niet opgenomen in Neorah. Hierbij heeft vermoedelijk meegespeeld dat de kinderarts besloten heeft niet de gebruikelijke diagnostiek in te zetten, maar de uitslag van een volgende hielprik af te wachten. Dit kind is niet opgenomen in Neorah. Strikt genomen had dit kind echter wel in Neorah moeten worden opgenomen. Neorah dient immers alle kinderen te bevatten die op grond van de screeningsuitslagen voor verwijzing in aanmerking komen plus de patiënten die gemist zijn bij de screening.

Inhoudsopgave

	Afkortingen en begrippen	2
	Samenvatting	5
1	Inleiding	12
1.1	Kader	12
1.2	Opdracht	13
1.3	Methode	13
1.4	Leeswijzer	13
1.5	Dank	14
2	Deelname en leeftijd bij de eerste hielprik	15
2.1	Deelname	15
2.2	Leeftijd bij eerste hielprik	16
3	Screening op AGS	18
3.1	Analysemethode, afkappunten en screeningsuitslagen	18
3.2	Verwijzingen	20
3.3	Tijdsduren	21
3.4	Diagnose	22
3.5	Validiteit	23
3.6	Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie	24
4	Screening op CH	27
4.1	Analysemethoden, afkappunten en screeningsuitslagen	27
4.2	Verwijzingen	30
4.3	Tijdsduren	31
4.4	Diagnose en behandeling	35
4.5	Validiteit	38
4.6	Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie	39
5	Screening op metabole aandoeningen	42
5.1	Methode, afkappunten en screeningsuitslagen	43
5.2	Verwijzingen	47
5.3	Tijdsduren	48
5.4	Diagnose	49
5.5	Validiteit	51
5.6	Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie	54
6	Screening op sikkelcelziekte	57
6.1	Analysemethode, interpretatie van patronen en screeningsuitslagen	57
6.2	Verwijzingen	61
6.3	Tijdsduren	62
6.4	Diagnose	63
6.5	Validiteit	64
6.6	Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie	66
7	Screening op Cystic Fibrosis (CF)	69
7.1	Analysemethode, afkappunten en screeningsuitslagen	69

7.2	Verwijzingen	72
7.3	Tijdsduren	72
7.4	Diagnose.....	73
7.5	Validiteit	76
7.6	Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie	78

1 Inleiding

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CH), 13 metabole ziekten (MZ), sikkelcelziekte (SCZ) en cystic fibrosis (CF) bij Nederlandse kinderen die in 2014 geboren zijn. Dit evaluatierapport betreft met name het deel van de screening vanaf verwijzing tot en met het diagnostisch onderzoek. In een afzonderlijk monitortrapport¹ wordt ingegaan op het deel van de screening tot aan de verwijzing naar een kinderarts. Screening op phenylketonurie (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 opgenomen in het bestaande programma. Op 1-1-2007 werd de screening uitgebreid met 13 metabole ziekten (MZ) en sikkelcelziekte (SCZ). 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 SCZ. De screening op homocystinurie (HCY) is met ingang van 1-10-2010 opgeschort en maakt vanaf 1 april 2016 ook formeel geen deel meer uit van het screeningsprogramma. De screening op cystische fibrose (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, waarvoor ze TNO opdracht heeft gegeven deze uit te voeren. Het CvB heeft een Programmacommissie Neonatale Hielprikscreening (PNHS) ingesteld die het CvB adviseert. Daarnaast heeft de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) Adviescommissies Neonatale Hielprik Screening (ANHS) ingesteld voor de verschillende aandoeningen waarop gescreend wordt (ANHS-CH voor Congenitale hypothyreoïdie, ANHS-AGS voor Adrenogenitaalsyndroom, ANHS-MZ voor Metabole Ziekten, ANHS-HbP voor sikkelcelziekte). 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).

¹ Schönbeck Y, Rijpstra A, Verkerk PH. Neonatale hielprikscreening – Monitor 2014. TNO Leiden, 2015. Rapportnummer TNO/CH 2015 R11438

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

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 Methode

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 registreren de kinderartsen de diagnostische gegevens zelf en wel in de webbased applicatie 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 TNO-registratie is een privacyreglement opgesteld dat op te vragen is bij TNO en bij de NVK. Voor Neorah zijn privacyzaken geregeld in een gebruikersreglement.

1.4 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. Bovendien wordt ingegaan op de kwaliteit van de methode van screening.

De resultaten worden samengevat in een set indicatoren die voor de jaarlijkse monitoring en evaluatie 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.

1.5 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 en ANHS-CF), 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

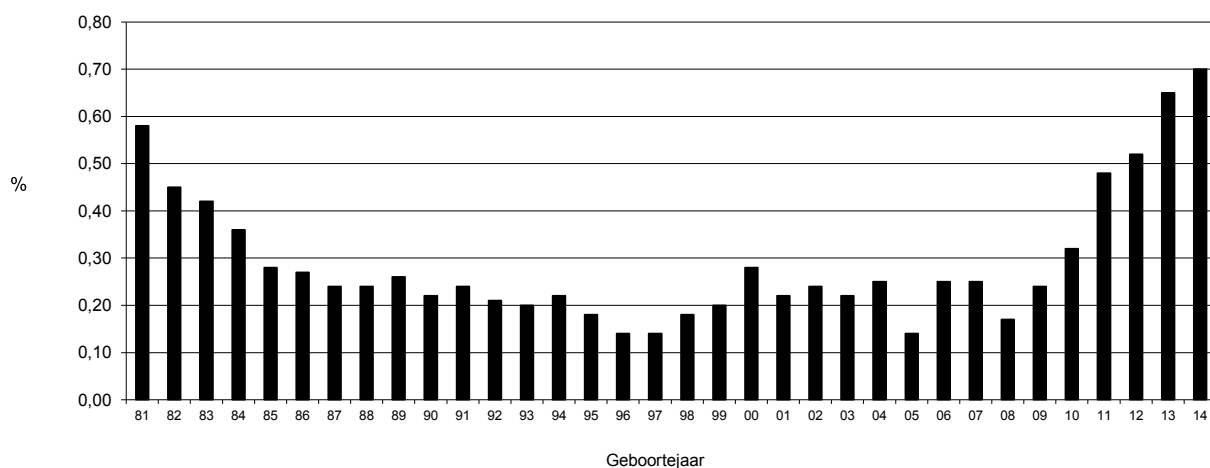
In dit hoofdstuk wordt summier ingegaan op de deelname (2.1) en de leeftijd waarop de hielprik wordt afgenomen (2.2). Voor nadere informatie over deze aspecten verwijzen we naar het TNO-rapport “Neonatale hielprikscreening – monitor 2014”².

De hielprik wordt onder verantwoordelijkheid van de Jeugdgezondheidszorg uitgevoerd door een medewerker van een thuiszorgorganisatie of GGD, of ‘uitbested’ aan kraamcentrum, ziekenhuis, verloskundige of huisarts.

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 jaar 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 2014 bedroeg het aantal kinderen in Praeventis dat voor de screening in aanmerking kwam 176.952. In 2014 is bij 175.323 pasgeborenen een hielprik afgenomen. Wanneer de kinderen die overleden zijn voordat de hielprik uitgevoerd kon worden (n=388) buiten beschouwing worden gelaten dan is $175.323/(176.952-388)=99,30\%$ gescreend. De niet-deelname is de afgelopen jaren toegenomen (figuur 2.1). Deze toename is in ieder geval voor een deel het gevolg van een registratieartefact. Waarschijnlijk lag de echte niet-deelname in voorgaande jaren iets hoger dan in figuur 2.1 wordt getoond.



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

² Schönbeck Y, Rijpstra A, Verkerk PH. Neonatale hielprikscreening – Monitor 2014. TNO Leiden, 2015. Rapportnummer TNO/CH 2015 R11438

2.2 Leeftijd bij eerste hielprik

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 hielprik screening 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 2014 wordt de (eerste) hielprik gemiddeld 114 uur (4,8 dagen) na de geboorte afgenomen (figuur 2.2 en tabel 2.1). 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.

Van de pasgeborenen is 98,5% voor de leeftijd van 168 uur (de 7^e levensdag) gescreend.

Van de pasgeborenen die in Nederland geboren zijn is 98,8% voor de leeftijd van 168 uur (de 7^e levensdag) gescreend. Van de pasgeborenen die in het buitenland geboren zijn is 25,3% voor de leeftijd van 168 uur (de 7^e levensdag) gescreend.



Figuur 2.2: Gemiddelde leeftijd bij eerste hielprik van 1981 tot en met 2014

Er is een verschil in leeftijd waarop zorgorganisaties de eerste hielprik afnemen (tabel 2.1). In ziekenhuizen is de tijdsduur vanaf de geboorte tot het moment waarop de (eerste) hielprik wordt afgenomen gemiddeld het kortst (92 uur). Bij GGD-medewerkers (129 uur) is de periode van geboorte tot eerste hielprik gemiddeld het langst.

Tabel 2.1: Leeftijd bij eerste hielprik in uren naar type screener in 2014

Leeftijd bij (eerste) hielprik	< 72 uur	< 96 uur	< 120 uur	< 168 uur	gemiddeld	
Screener	n	%	%	%	uren	
JGZ [@]	8.729	0,2	36,7	75,0	99,1	111
GGD	20.435	0,3	26,1	59,2	97,8	129
Huisarts	66	3,0	34,8	74,2	95,5	114
Thuiszorg	85.897	0,1	32,2	67,2	98,1	119
Verloskundig	34.092	0,5	52,7	89,1	99,3	102
e Ziekenhuis	18.259	2,2	71,7	94,2	99,2	92
Totaal	167.478 [^]	0,8	40,1	74,0	98,5	114

[@] JGZ-organisatie met een andere organisatiestructuur dan die van GGD'en en thuiszorgorganisaties

[^] van sommige kinderen ontbreekt de datum van hielprik

In Nederland komen kinderen tot de leeftijd van 6 maanden in aanmerking voor een hielprik. In 2014 werden echter 361 kinderen (0,2%) nog na de leeftijd van 6 maanden gescreend (tabel 2.2).

Tabel 2.2: Leeftijd bij eerste hielprik bij kinderen geboren in 2014

Leeftijd bij (eerste) hielprik	n	%	cum %
< 7 dagen (168 uur)	164.943	98,5	98,5
7 - 30 dagen	1.783	1,1	99,6
31 - 60 dagen	168	0,1	99,7
61 - 90 dagen	104	0,1	99,7
91 - 120 dagen	40	0,0	99,7
121 - 150 dagen	44	0,0	99,8
150 - 180 dagen	35	0,0	99,8
>= 181 dagen	361	0,2	100,0
Totaal	167.478 [^]	100,0	

[^] van sommige kinderen ontbreekt de datum van hielprik

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 2014. 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 α -hydroxyprogesteron (17OHP) bepaald met behulp van de AutoDELFLIA methode. Dit is een volledig geautomatiseerde, fluoro-immunochemische bepaling.

In 1998 is gestart met een pilotstudy, en in 2002 is de screening landelijk ingevoerd. De evaluatie van de screening is aanvankelijk door medewerkers van de universiteit in Nijmegen verricht. Vanaf 2002 wordt 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 ^e hielprik	Actie
Afwijkend	Verwijzing zo spoedig mogelijk
Dubieus	Aanvraag tweede hielprik. Dag van afname wordt als volgt bepaald: <ul style="list-style-type: none"> • Zwangerschapsduur > 33+0 weken: tweede hielprik op dag 7-9 na eerste hielprik. • Zwangerschapsduur ≤ 33+0 weken: tweede hielprik op dag 14-16 na eerste hielprik. • Indien gebruik van glucocorticoïden dan hielprik pas op dag 7-9 na stoppen van glucocorticoïden.
Negatief	Geen

Bij een afwijkende eerste hielprikuitslag dient z.s.m. (binnen 24 uur) 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 glucocorticoïden (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 glucocorticoïden 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 glucocorticoïdgebruik: als het kind glucocorticoïdmedicatie heeft, dan wordt de tweede hielprik pas afgenomen 7-9 dagen na stoppen van deze medicatie, om invloed van glucocorticoïden 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 hieiprik

Uitslag 2 ^e hieiprik	Actie
Afwijkend	Verwijzing zo spoedig mogelijk
Negatief	Bericht aan ouders

Screeningsuitslagen

Tabel 3.4 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hieiprik. De categorie "missing" bestaat uit 47 (0,27‰) kinderen waarbij de screeningsuitslagen ontbreken en waarvan de reden van het ontbreken van deze uitslagen ook niet is geregistreerd in Praeventis. In de voorgaande jaren was dit promillage aanzienlijk hoger. Deze afname komt door een betere registratie bij de DVP's. De categorie "onbekend" betreft 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. Over de jaren fluctueerde dit aantal. In 2014 kwam dit voor het eerst niet voor. Daarnaast is er nog de categorie "Niet uitgevoerd". Deze categorie bestaat slechts uit een zeer gering aantal kinderen. Tabel 3.4 bevat alleen de kinderen die niet gecodeerd zijn bij de variabele "niet-deelname". Deze categorie zou daarom eigenlijk niet voor mogen komen.

Voor meer informatie over de screeningsuitslagen verwijzen we naar het TNO-rapport "Neonatale hieiprikscreening – monitor 2014".

Tabel 3.4: Uitslagen en verwijzingen naar de kinderarts bij de AGS-screening in 2006 tot en met 2014

Conclusie	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	n
	‰	‰	‰	‰	‰	‰	‰	‰	
Na 1e hieiprik*:									
- Negatief	992,22	989,18	991,74	994,15	996,37	996,29	997,10	997,80	174.938
- Dubieus	0,68	0,75	0,76	1,03	1,00	0,83	0,96	0,70	123
- Afwijkend	0,08	0,10	0,09	0,11	0,08	0,07	0,11	0,07	13
- Onvold. vulling	1,47	1,23	1,10	1,43	1,15	0,84	0,87	0,95	166
- Te vroeg geprikt	0,09	0,13	0,22	0,15	0,17	0,20	0,11	0,09	15
- "Missing"	4,69	4,90	4,97	2,96	1,10	1,18	0,40	0,27	47
- Onbekend	0,77	3,71	1,04	0,10	0,06	0,51	0,38	0	0
- Niet uitgevoerd			0,08	0,08	0,08	0,07	0,08	0,12	21
Afwijkend na 1 of meer hieiprikken	0,20	0,18	0,13	0,22	0,17	0,14	0,24	0,14	24
Gescreend (N)	182.303	185.743	186.128	185.037	180.603	176.455	171.562	175.323	

* zie voor nadere uitleg van de verschillende uitslagen de lijst met afkortingen en begrippen voor in het rapport

3.2 Verwijzingen

In 2014 hadden 24 (0,14‰) kinderen afwijkende screeningsuitslagen (tabel 3.4). Hiervan zijn 22 voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts verwezen. Eén kind is niet verwezen omdat het is overleden op dag 5, waarna er geen verder diagnostisch onderzoek is uitgevoerd. Een ander kind is geprikt op dag 1 omdat een wisseltransfusie nodig was. Dit kind had een afwijkende uitslag voor AGS. Deze uitslag is doorgegeven aan de behandelend arts, welke contact heeft gehad met de endocrinoloog. Besloten werd te wachten op de uitslag van de herhaalde eerste hieiprik. De 17OHP daarvan was normaal (3 nmol/l bloed). Het kind blijkt

niet voor te komen in Neorah. Strikt genomen had dit kind wel in Neorah moeten worden opgenomen. Neorah dient immers alle kinderen te bevatten die op grond van de screeningsuitslagen voor verwijzing in aanmerking komen plus de patiënten die gemist zijn bij de screening.

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 11 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 11 kinderen had één kind een zwangerschapsduur ≤ 33 weken. Bij dit kind werd de tweede hielprik op 14 dagen na de eerste afgenomen, dus binnen het aanbevolen interval. De andere 10 kinderen hadden een zwangerschapsduur > 33 weken. Hiervan zijn negen kinderen binnen 7 tot 9 dagen opnieuw geprikt. Eén kind werd pas na 18 dagen weer geprikt. De tweede hielprik is dus bij 10 kinderen op tijd verricht, en bij één kind te laat.

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 21 kinderen bekend. De tijdsduur van dit traject is bij alle kinderen kleiner of gelijk aan 5 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 17 (77%) van de 22 kinderen. Bij al deze kinderen (100%) kinderen is dit interval 1 dag of minder. Bij één van deze kinderen is de datum van diagnostisch onderzoek foutief ingevoerd in Neorah (interval 243 dagen). Doordat over dit kind ook gegevens in de TNO-database zijn geregistreerd werd duidelijk dat het om een invoerfout gaat en dat diagnostisch onderzoek binnen 1 dag plaatsvond.

Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond

Bij alle 6 (100%) patiënten met de klassieke zout-verliezende vorm is vóór de leeftijd van 15 dagen diagnostiek ingesteld. Hiermee is het streefcijfer van 90% of hoger behaald.

Tabel 3.5: Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond bij kinderen verwezen na 1 of 2 hielprikken bij de screening op AGS geboren in 2014*

Leeftijd (dagen)	Klassieke zout-verliezende vorm		Overige vormen/ subcl. onbekend/ geen AGS		Totaal*	Cum %
	verwezen na 1 ^e hp	verwezen na 2 ^e hp	verwezen na 1 ^e hp	verwezen na 2 ^e hp		
≤ 7	5	0	2	0	7	41
8-11	0	0	0	1	1	47
12-14	0	1	0	3	4	71
≥15	0	0	0	5	5	100
Totaal	5	1	2	9	17	100

*bij 5 kinderen ontbrak de datum van het diagnostisch onderzoek

3.4 Diagnose

Van de 22 kinderen die naar de kinderarts verwezen zijn hebben er 10 (45%) AGS, waarvan 6 met de klassieke zout-verliezende vorm (tabel 3.6). De diagnoses in tabel 3.6 zijn voor het merendeel van de kinderen gebaseerd op gegevens uit Neorah, met uitzondering van drie kinderen. Van deze drie heeft TNO de uitslagen rechtstreeks van de kinderarts gekregen. Ondanks herhaald verzoek van TNO aan de betreffende kinderartsen om deze diagnoses ook vast te leggen in Neorah was dat ten tijde van het schrijven van dit rapport nog niet gedaan. Van twee kinderen ontbreekt de subclassificatie, van een kind is onbekend of er diagnostisch onderzoek is verricht.

Tabel 3.6: Diagnosen gesteld bij de kinderen die bij de screening op AGS verwezen zijn naar een kinderarts, geboren in 2014

Diagnose	N	n
AGS	10	
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke zout-verliezende vorm		6
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke niet-zout-verliezende vorm		1
21 hydroxylase deficiëntie, niet klassieke vorm		1
Andere enzymdeficiëntie		0
Nog onbekend		2 [^]
GEEN AGS	11 [†]	
(NOG) GEEN CONCLUSIE	0	
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK VERRICHT OF BEKEND	1 [*]	

[^] ondanks (herhaald) verzoek geen subclassificatie geregistreerd

[†] exclusief een kind waarbij endocrinoloog is geconsulteerd na afwijkende eerste hielprik, maar dat niet formeel is verwezen (zie toelichting in paragraaf 3.2)

^{*} ondanks (herhaald) verzoek geen diagnose geregistreerd

AGS

Het aantal AGS patiënten in 2014 bedraagt 10. Acht zijn verwezen na de eerste en twee na de tweede hielprik. Bij zes van de tien was het laagste natrium bekend. Vier van de zes hadden een laagste natrium <135 mmol/l (referentiewaarden Na⁺: 135-145 mmol/l serum). De prevalentie van AGS in 2014 is uitgaande van de kinderen die bij de screening zijn gevonden 1: 17.532.

Bij één van de tien AGS patiënten is aangegeven dat het kind niet door de screening werd opgespoord: van dit kind is de diagnose direct postnataal gesteld op basis van een ambigue genitaal.

Geen AGS

In 2014 bleken 11 (50%) van de 22 verwezen kinderen geen AGS te hebben. Van alle 11 kinderen zijn zwangerschapsduur én geboortegewicht bekend. Tabel 3.7 toont de verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur van deze kinderen. Drie van deze kinderen hebben een zwangerschapsduur ≤ 36 weken.

Tabel 3.7: Verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur bij kinderen geboren in 2014 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	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2101-2500 g	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (9%)
2501-2700 g	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	2 (18%)	3 (27%)
≥ 2701 g	0 (0%)	2 (18%)	0 (0%)	5 (45%)	7 (64%)
Totaal	0 (0%)	3 (27%)	0 (0%)	8 (73%)	11 (100%)

Diagnose naar regio

Tabel 3.8 toont de diagnoses van de in 2014 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 2014

Regio/stad	AGS	Geen AGS	(Nog) geen conclusie mogelijk	Onbekend	Totaal
Groningen	1	0	0	0	1
Friesland	0	2	0	0	2
Drenthe	2	0	0	0	2
Overijssel	1	0	0	0	1
Flevoland	0	1	0	0	1
Gelderland	1	1	0	0	2
Twente	0	0	0	0	0
Utrecht	1	3	0	0	4
Noord-Holland (excl. A'dam)	1	0	0	0	1
Amsterdam	0	0	0	0	0
Zuid-Holland (excl. R'dam)	3	1	0	1	5
Rotterdam	0	0	0	0	0
Zeeland	0	0	0	0	0
Noord-Brabant	0	3	0	0	3
Limburg	0	0	0	0	0
Totaal	10	11	0	1	22

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 zes.

In 2014 is een kind met AGS geboren dat niet bij de screening is gevonden, maar reeds daarvoor (antenataal op basis van virilisatie). Het betreft nummer 10 in tabel 3.10. Dit kind heeft een (genetisch bevestigde) klassieke zout-verliezende vorm en is buiten de hielprik om gevonden. De vroege behandeling heeft waarschijnlijk geleid tot een negatieve hielprikuitslag. De screeningsuitslag wordt daarom niet beschouwd als fout-negatief.

Indien we de drie kinderen waarvan de diagnose niet zeker of niet bekend is buiten beschouwing laten, is de In 2014 is de positief voorspellende waarde 32% (6/19) (tabel 3.9). In 2013 was dit 20%, in 2012 32%, in 2011 16%, in 2010 18% en in 2009 29%.

In 2014 is de sensitiviteit (voorlopig) 100% (6/6) en de specificiteit 99,99% (175.301/175.314).

Tabel 3.9: Diagnose naar verwijzindicatie bij de screening op AGS in 2014

Verwijzing geïndiceerd	AGS (klassieke zout-verliezer)		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	6	13	19 [^]
Nee	0	175.301	171.521
Totaal	6	175.314	175.320

[^] exclusief twee kinderen met onbekende subclassificatie en exclusief een kind waarvan de diagnose onbekend is

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	17OHP diagn. Ond. 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	2010	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	2009	2013	m	43	43	niet klassieke vorm	negatief
009	2012	2012	m	52	134	klassieke niet-zoutverliezer	negatief
010 [§]	2014	2014	v	?	?	klassieke vorm zoutverliezer	negatief

* 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

[§] Op basis van virilisatie al antenataal gediagnosticeerd. Het betreft een genetisch bevestigde klassieke zout-verliezende vorm. De vroege behandeling heeft waarschijnlijk geleid tot een negatieve hielprikuitslag, daarom wordt dit niet als een fout-negatieve screeningsuitslag beschouwd

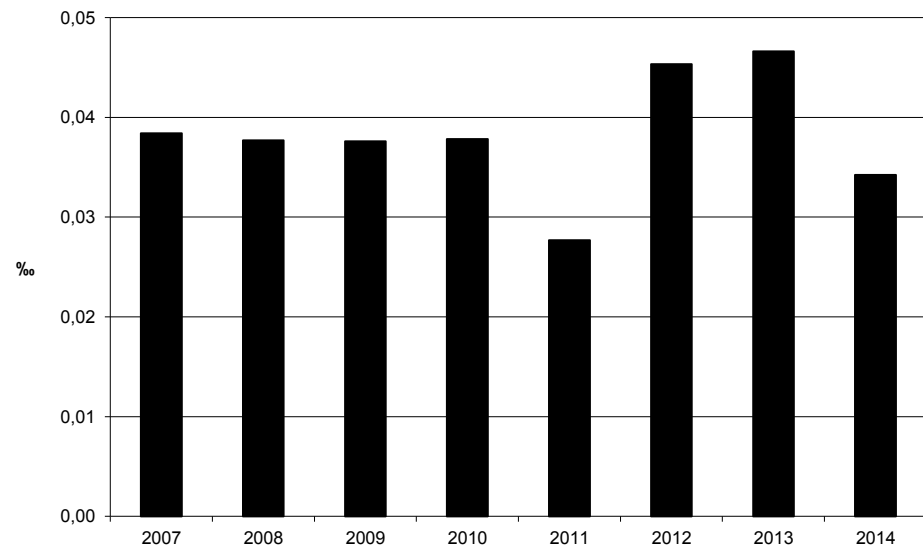
3.6 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie

In deze paragraaf wordt een samenvatting gegeven van de indicatoren die voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op AGS vastgesteld zijn (tabel 3.11). Bij alle indicatoren is het streefcijfer gehaald.

Tabel 3.11: Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse evaluatie van de screening op AGS in 2014 en tussen haakjes in 2013.

Processtap	Streef- en signaalwaarden*	2014 (2013)
Diagnostiek		
Leeftijd 1 ^{ste} diagnostiek (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) AGS het 1 ^{ste} diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd, exclusief niet-klassieke vorm van AGS)	<15 dagen → ≥ 90%	100% (80%)
Overig		
Detectiecijfer (‰ kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose AGS (excl. niet-klassieke vorm van AGS))	Vergelijking in de tijd	0,03‰ (0,05‰) (Zie figuur 3.1)
Gemiste patiënten (aantal klassieke zout-verliezers die niet via de screening zijn opgespoord, waarbij er ergens iets is mis gegaan in het proces en wat niet toe te schrijven is aan de test)	0	0 (0)
Fout-negatieven (aantal klassieke zout-verliezers die niet via de screening zijn opgespoord maar wel hebben deelgenomen aan de screening. Dit gaat specifiek over die kinderen die niet door de screeningstest zijn opgespoord. Gemiste patiënten om andere redenen (bijvoorbeeld administratief) vallen onder de indicator gemiste patiënten	0	0 (0)
Sensitiviteit (alleen klassieke vorm van AGS) (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) x 100%	100%	100% (100%)
Specificiteit (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)	> 99,98%	99,99% (99,98%)
Positief voorspellende waarde (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-positieven) (x100%)	> 15%	32% (20%)

* de streefwaarden in 2014 zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als in de voorliggende jaren



Figuur 3.1: Detectiecijfer AGS (alleen klassieke zoutverliezende vorm) van 2007 t/m 2014

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 in 2014 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).

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 eerst de thyroxine (T4)-concentratie bepaald; deze wordt uitgedrukt in standaarddeviatie (SD) ten opzichte van het daggemiddelde. 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 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 ($\leq -3,0$) bij de eerste hielprik worden niet meer verwezen indien het TBG ≤ 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/ μ mol l bloed)*	TSH (mE/l bloed)		
	afwijkend (≥ 22)	dubieus (8 t/m 21)	negatief (≤ 7)
afwijkend ($T4 \leq -3,0$)*	afwijkend	afwijkend	afwijkend
dubieus ($T4 -2,9$ t/m $-1,6$ en $T4/TBG$ -ratio ≤ 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 μ mol/l. Voorbeeld: T4 is $-2,7$ SD en TBG is 400 nmol/l bloed (= $0,4$ μ 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/ μ mol bloed)*	TSH (mE/l bloed)		
	afwijkend (≥ 22)	dubieus (8 t/m 21)	negatief (≤ 7)
afwijkend ($T4 \leq -3,0$)	afwijkend	afwijkend	afwijkend
dubieus ($T4 -2,9$ t/m $-1,6$ en $T4/TBG$ -ratio ≤ 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/ μ mol l bloed)*	TSH (mE/l bloed)		
	afwijkend (≥ 22)	dubieus (8 t/m 21)	negatief (≤ 7)
afwijkend ($T4 \leq -3,0$ en $TBG > 40$ nmol/l bloed)	afwijkend	afwijkend	afwijkend
dubieus ($-3,0 < T4 \leq -1,6$ en $T4/TBG$ -ratio ≤ 17)	afwijkend	dubieus	dubieus
negatief ($-3,0 < T4 \leq -1,6$ en $T4/TBG$ -ratio > 17) of ($T4 < -3,0$ en $TBG \leq 40$ nmol/l) 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/ μ mol l bloed)* [§]	TSH (mE/l bloed)		
	afwijkend (≥ 22)	dubieus (8 t/m 21)	negatief (≤ 7)
afwijkend ($T4 \leq -3,0$)	afwijkend	afwijkend	afwijkend
dubieus ($-3,0 < T4 \leq -1,6$ en $T4/TBG$ -ratio ≤ 17)	afwijkend	afwijkend [^]	afwijkend [^]
negatief ($-3,0 < T4 \leq -1,6$ en $T4/TBG$ -ratio > 17) of ($T4 < -3,0$ en $TBG \leq 40$ nmol/l) of ($T4 > -1,6$)	afwijkend	afwijkend [^]	negatief

* zie tabel 4.1a

[§] bij een tweede hielprik wordt altijd de TBG-concentratie en dus een ratio bepaald, maar bij een afwijkend T4 wordt een kind direct verwezen (de TBG-uitslag wordt dan niet afgewacht)

[^] officieel is deze classificatie 'dubieus', maar de handeling is conform 'afwijkend'

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
≥22	afwijkend
8 t/m 21	dubieus
≤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

[^] officieel is deze classificatie dubieus, maar de handeling is conform 'afwijkend'

Screeningsuitslagen

Tabel 4.2 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik. Het percentage dubieuze uitslagen toont een sterk stijgende trend sinds 2007. Hiervoor hebben we al eerder aandacht gevraagd. Het RIVM is inmiddels onderzoek gestart naar de oorzaken. De categorie "missing" bestaat uit 47 (0,03%) kinderen waarbij de screeningsuitslagen ontbreken en waarvan de reden van het ontbreken van deze uitslagen ook niet is geregistreerd in Praeventis. In de voorgaande jaren was dit promillage aanzienlijk hoger. Deze afname komt door een betere registratie bij de DVP's.

Er zijn in 2014, in tegenstelling tot voorgaande jaren, geen uitslagen geclassificeerd als 'onbekend'. In 2013 werd dit nog 65 maal geregistreerd. De categorie 'onbekend' betreft 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. Voor meer informatie over de screeningsuitslagen verwijzen we naar het TNO-rapport "Neonatale hielprikscreening – monitor 2014".

Tabel 4.2: Uitslagen en verwijzingen bij de CH-screening naar geboortjaar in 2006 tot en met 2014

Conclusie	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	n
	%	%	%	%	%	%	%	%	
Na 1e hielprik*:									
- Negatief	98,92	98,52	98,56	98,65	98,91	98,90	99,00	98,76	173.155
- Dubieus	0,19	0,38	0,51	0,52	0,47	0,53	0,55	0,74	1.298
- Afwijkend	0,07	0,10	0,08	0,10	0,09	0,09	0,06	0,06	110
- Onvold. vulling	0,24	0,26	0,28	0,39	0,36	0,29	0,29	0,38	674
- Te vroeg geprikt	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01	16
- Missing	0,48	0,49	0,50	0,30	0,11	0,12	0,04	0,03	47
- Onbekend	0,09	0,24	0,05	0,02	0,02	0,05	0,04	0,00	0
- Niet uitgevoerd			0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	23
Afwijkend na 1 of meer hielprikken	0,12	0,17	0,17	0,19	0,18	0,20	0,19	0,22	387
Gescreend (N)	182.307	185.744	186.128	185.036	180.602	176.455	171.562	175.323	

* zie voor nadere uitleg van de verschillende uitslagen de lijst met afkortingen en begrippen voor in het rapport

4.2 Verwijzingen

In 2014 zijn 387 (0,22%) kinderen naar een kinderarts verwezen vanwege verdenking op CH (tabel 4.2). Evenals het percentage dubieuze uitslagen neemt ook dit percentage de laatste jaren toe. Acht van deze kinderen zijn niet bij TNO aangemeld (gegevens zijn wel opgevraagd bij het RIVM, maar nog niet ontvangen). Deze kinderen konden daarom niet meegenomen worden in de analyses in dit hoofdstuk.

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 'prematuuren' verder afgenomen. In 2014 was het aantal prematuren onder de verwezen kinderen 3,4%. Onder de verwezen kinderen is het percentage jongens hoog, net als in voorgaande jaren. De man/vrouw ratio was in 2014 1,3 (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. Het percentage overleden kinderen in 2014 is met 1,3% aanzienlijk lager dan in voorgaande jaren, maar nog steeds hoog. Dit komt doordat lage T4-concentraties vaker bij zeer zieke kinderen voorkomen.

Tabel 4.3: Geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur en mortaliteit in de groep kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH in percentages naar geboortjaar in 2007 t/m 2014

Kenmerk	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Geslacht								
Jongen	62	64	64	60	60	60	61	57
Meisje	38	36	36	40	40	40	39	43
Prematuur[^]								
Ja	4	4	2	1	3	2	3	3
Nee	96	96	98	99	97	98	97	97
Geboortegewicht								
≤ 2500 gram								
Ja	13	16	10	12	11	16	17	13
Nee	87	84	90	88	89	84	83	87
Zwangerschapsduur								
≤ 36 weken								
Ja	14	10	10	9	9	9	13	10
Nee	86	90	90	91	91	91	87	90
Overleden								
Ja	7,1	7,3	3,8	4,2	5,3	3,8	4,1	1,3
Nee/Onbekend	92,9	92,6	96,2	95,8	94,7	96,2	95,9	98,7

[^] geboortegewicht ≤ 2500 gram én zwangerschapsduur ≤ 36 weken

4.3 Tijdsduren

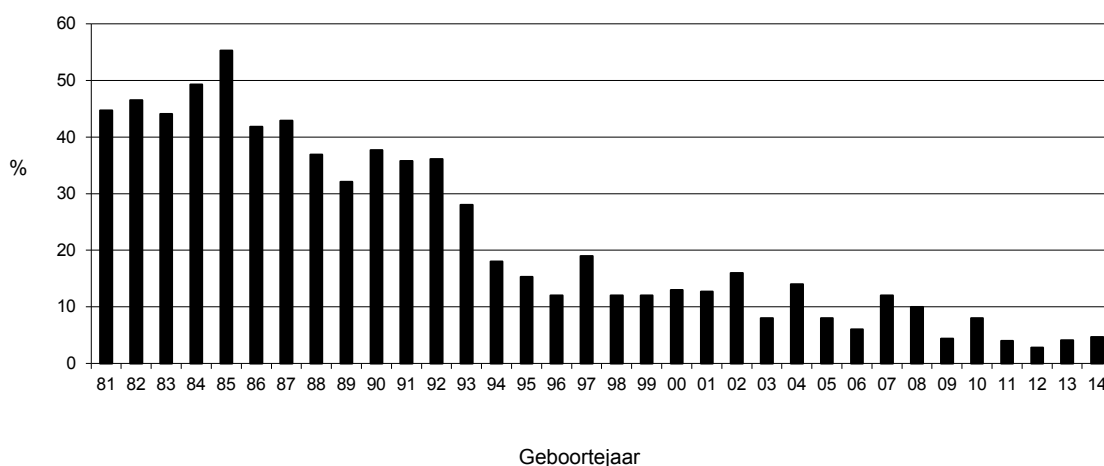
In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de eerste hielprik en de tweede hielprik
- de eerste hielprik (of bij twee hielprikken, de tweede hielprik) 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
- Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling bij CH-patiënten

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 hielprik thuis zijn, hebben we bij alle analyses kinderen met een laag geboortegewicht (≤ 2500 gram) buiten beschouwing gelaten. Door wijzigingen in de verwijscriteria is het percentage kinderen met een laag geboortegewicht onder de verwezen kinderen de laatste jaren aanzienlijk lager dan in de eerste jaren (en dan met name 1981 en 1982) 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. Verder beperken we ons tot de groep kinderen die uiteindelijk verwezen is.

Interval tussen de eerste en tweede hielprik

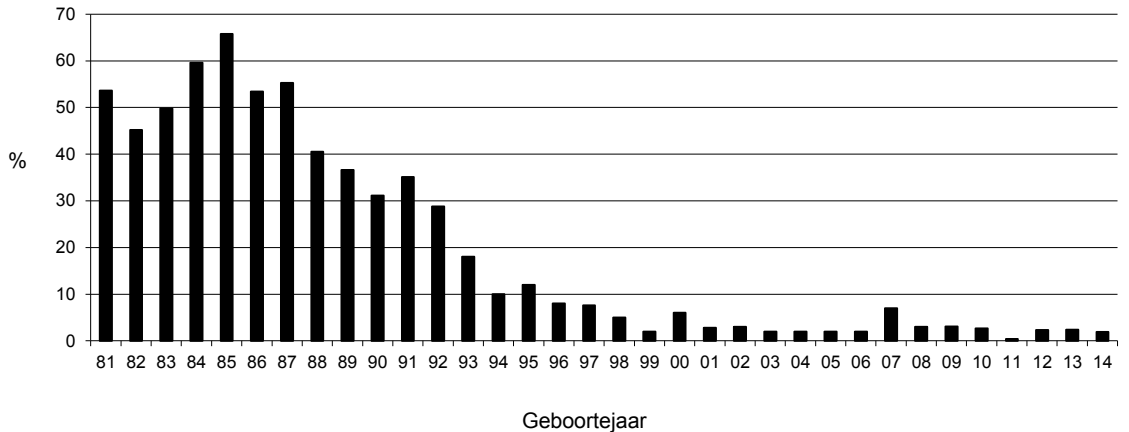
Pas sinds enkele jaren ontvangt TNO de screeningsgegevens van alle kinderen die een tweede hielprik hebben gekregen. Daarvoor waren deze gegevens alleen bekend van de verwezen kinderen. Vanwege de vergelijkbaarheid tussen de jaren is bij deze analyse uitgegaan van de groep die uiteindelijk verwezen is. Van 215 kinderen zijn de data van de eerste en tweede hielprik bekend en is het geboortegewicht hoger dan 2500 gram. Van deze 215 kinderen was bij 10 (4,7%) dit interval langer dan 10 dagen (figuur 4.1). In de beginjaren was dit percentage aanzienlijk hoger.



Figuur 4.1: Percentage interval tussen de eerste en tweede hielprik groter dan 10 dagen bij kinderen die verwezen zijn bij de screening op CH met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortejaar (1981-2014)

Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

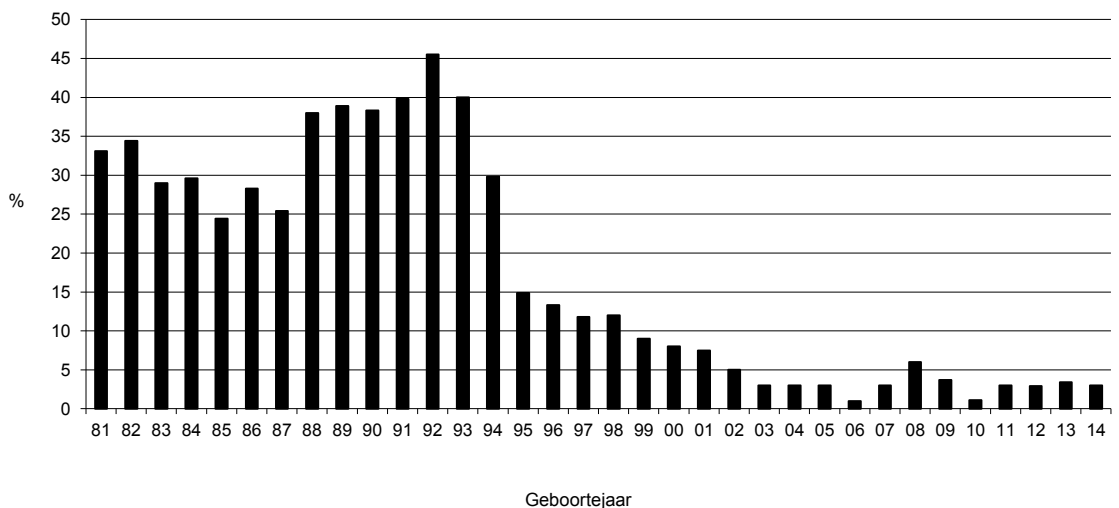
Indien een kind verwezen moet worden naar een kinderarts meldt de DVP-vestiging dit aan de huisarts. Bij het berekenen van de tijd tussen hielprik en melding aan de huisarts is bij kinderen die na de tweede hielprik zijn verwezen, uitgegaan van de datum van de tweede hielprik. Van 265 kinderen is de datum van hielprik en datum van verwijzing bekend en is het geboortegewicht hoger dan 2500 gram. Van deze 265 kinderen duurde dit traject in 5 (1,9%) gevallen langer dan 7 dagen (figuur 4.2).



Figuur 4.2: Percentage interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen die verwezen zijn bij de screening op CH met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar (1981-2014)

Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek

Van 267 kinderen met een geboortegewicht hoger dan 2500 gram is zowel de datum van het onderzoek als van de verwijzing bekend. In 2014 heeft dit interval bij 8 kinderen (3,0%) langer dan drie dagen geduurd (tabel 4.4 en figuur 4.3).



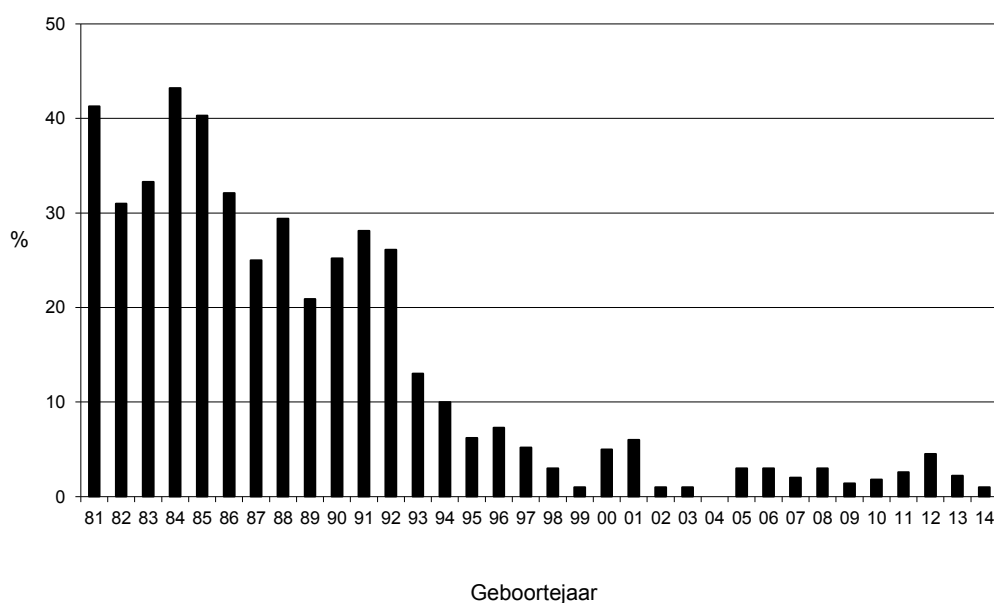
Figuur 4.3: Percentage interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek groter dan 3 dagen bij kinderen die verwezen zijn bij de screening op CH met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar (1981-2014)

Tabel 4.4: Interval tussen de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek bij kinderen geboren in 2014 die verwezen zijn bij de screening op CH met een geboortegewicht groter dan 2500 gram.

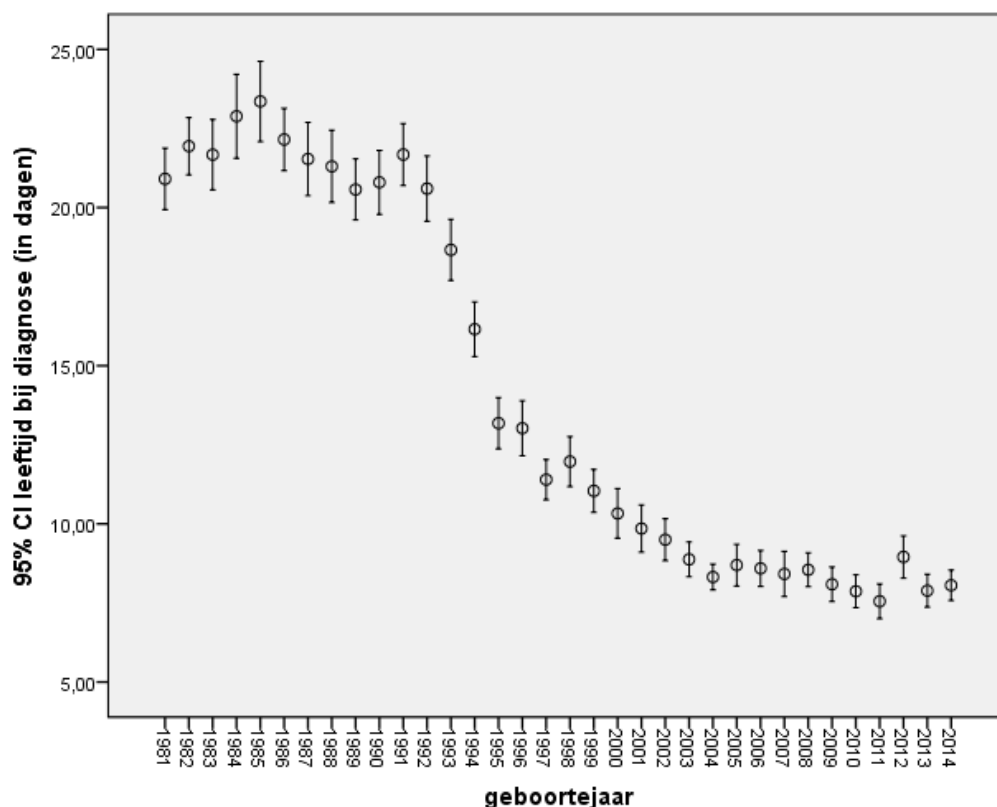
Interval (dagen)	n	%
≤ 1	243	91,0
2	5	1,9
3	11	4,1
4	2	0,7
> 4	6	2,2
Totaal	267	100

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Uitgaande van alle kinderen die direct na de eerste hielprik zijn verwezen is bij 1,0% diagnostisch onderzoek verricht op de leeftijd van drie weken of ouder (figuur 4.4). Van de kinderen die na een 2^{de} hielprik zijn verwezen is 15,3% 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 4.5).



Figuur 4.4: Percentage kinderen met een leeftijd bij diagnostisch onderzoek van drie weken of ouder en een geboortegewicht groter dan 2500 gram die direct na de eerste hielprik zijn verwezen bij de screening op CH naar geboortjaar (1981-2014)



Figuur 4.5 Gemiddelde leeftijd in dagen (en 95% betrouwbaarheidsinterval) bij diagnostisch onderzoek bij kinderen die direct na de eerste hielprik zijn verwezen bij de screening op CH in 1981 t/m 2014

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling bij CH-patiënten

Uitgaande van alle patiënten heeft 91% het eerste diagnostisch onderzoek voor de leeftijd van 15 dagen gekregen (tabel 4.6a). Uitgaande van de patiënten met een *ernstige vorm van CH* (gedefinieerd als een vrij T4 kleiner dan 5 pmol/l serum of een totaal T4 kleiner dan 43 nmol/l serum), was dit 100% (tabel 4.6b). De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CH in 2014 is 7 dagen (figuur 4.6).

Tabel 4.6a: Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van CH-patiënten geboren in 2014

Leeftijd (in dagen)	Eerste diagnostisch onderzoek		Behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0-14	68	91	51	78
15-21	5	97	8	91
>21	2	100	6	100
Totaal	75 *		65 **	

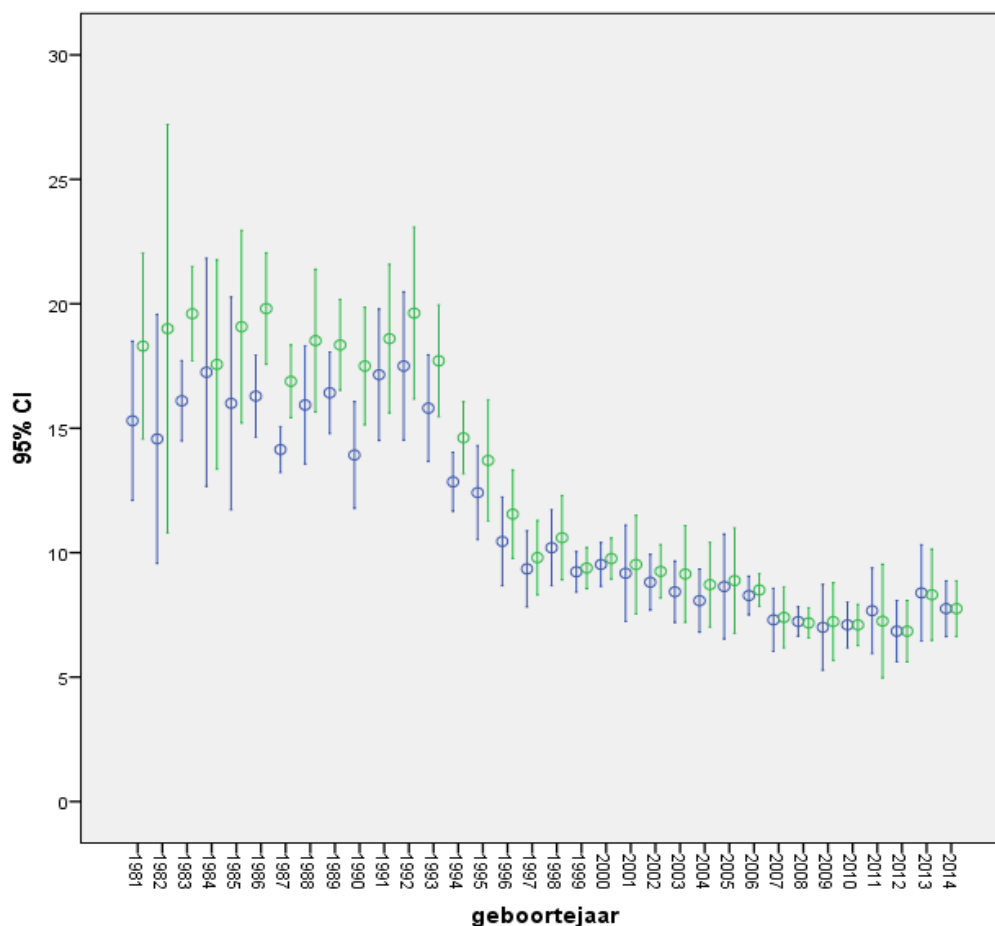
* van 2 kinderen ontbreekt dit gegeven

** van 12 kinderen ontbreekt dit gegeven.

Tabel 4.6b: Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van CH-patiënten met ernstige CH geboren in 2014

Leeftijd (in dagen)	Eerste diagnostisch onderzoek		Behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0-14	13	100	13	100
>14	0	100	0	100
Totaal	13*		13*	

* van 1 kind ontbreekt dit gegeven



Figuur 4.6: Gemiddelde leeftijd (in dagen) en 95% betrouwbaarheidsinterval bij eerste diagnostiek (blauw) en behandeling (groen) bij patiënten met ernstige CH naar geboortjaar (1981 t/m 2014)

4.4 Diagnose en behandeling

In het TNO-databestand zijn de gegevens van 379 van de 387 naar een kinderarts verwezen kinderen geregistreerd (tabel 4.5). Van acht kinderen met een afwijkende screeningsuitslag zijn bij TNO geen gegevens bekend, doordat de verwijzingen nog niet door het RIVM bij TNO zijn gemeld. Van 366 (95%) kinderen is een diagnostische conclusie bekend. Hiervan is bij 77 (21%) kinderen permanente CH vastgesteld, waarvan 64 met CH-T (voorheen aangeduid met primaire CH), 9 met CH-C (voorheen aangeduid met secundaire/tertiaire CH) en bij 4 is de indeling in CH-T of CH-C niet bekend.

Tabel 4.5: Diagnosen gesteld bij de kinderen die bij de screening op CH verwezen zijn naar een kinderarts, geboren in 2014

Diagnose	n	n
PERMANENTE CH	77	
CH-T (primaire CH)		64
CH-C (secundaire/tertiaire CH)		9
CH-T of CH-C		4
PASSAGERE CH	8	
GEEN CH	281	
(NOG) GEEN CONCLUSIE MOGELIJK	11	
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK BEKEND	10 ^{*^}	
Totaal	387	

* waarvan 1 overleden

[^] inclusief 8 verwezen kinderen die niet bij TNO zijn aangemeld

Subclassificatie

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.

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 11 kinderen sprake van agenesie, bij 9 van ectopie en bij 3 van dysgenese (tabel 4.7).

Bij 13 patiënten is een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon (dys hormonogenese) gevonden. Alle 13 kinderen hebben een organificatie-defect. 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 2014 zijn 9 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 2014

Subclassificatie	N	n
CH-T	64	
Aanlegstoornis		
agenesie		10
ectopie		9
dysgenesie		3
Dyshormonogenese		
organificatie-defect		13
Tg-synthese-defect		0
deiodase-defect		0
CH en Down-syndroom		0
Anders		0
Geen subclassificatie		24
Missing		5
CH-C	9	
CH-T of CH-C	4	
Totaal	77	

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 2014

Regio/stad	Permanente CH	Passagère CH	Geen CH	(nog) Geen conclusie mogelijk	Onbekend	Totaal
Groningen	2	0	3	0	0	5
Friesland	4	0	12	1	0	17
Drenthe	1	0	4	0	0	5
Overijssel	4	0	19	2	0	25
Flevoland	4	0	3	1	0	8
Gelderland	8	2	26	1	0	37
Utrecht	10	1	10	0	0	21
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	4	0	16	0	1	21
Amsterdam	7	0	9	0	0	16
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	8	1	74	2	1	86
Rotterdam	3	0	12	1	0	16
Zeeland	1	1	18	1	0	21
Noord-Brabant	11	1	49	0	0	61
Limburg	6	2	17	0	0	25
Onbekend	4	0	9	2	8 [^]	23
Totaal	77	8	281	11	10 [^]	387

[^] inclusief 8 verwezen kinderen die niet bij TNO zijn aangemeld

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.

Via het NSCK is één kind, geboren in 2014 en opgespoord in 2014, gemeld als gemist bij de screening op CH (tabel 4.9 en 4.10). De screeningsuitslagen bij de eerste hielprik waren: T4 -1,4 SD; TBG 279 nmol/l bloed, T4/TBG 13,6 en TSH 3. TBG hoeft pas bepaald te worden als het T4 \leq -1,6 SD is. Toch is het TBG wel bepaald bij dit kind. De T4/TBG-ratio was dubieus (\leq 17). Dit kind kwam niet voor een tweede hielprik in aanmerking, omdat het T4 dan ook \leq -1,6 SD dient te zijn en dat was niet het geval bij dit kind. Nadat bekend was dat het kind gemist is, is er nog een heranalyse uitgevoerd. Alleen het T4 is toen opnieuw bepaald. De uitslag was opnieuw -1,4SD. Bij de patiënt is een centrale vorm van CH (panhypopituitarisme) vastgesteld. Daarnaast is er begin 2016 nog een kind, geboren in 2013, buiten de NSCK om gemeld bij TNO door een kinderarts. Het betreft een kind gemist bij de screening met een centrale vorm van CH. Het RIVM is door TNO op de hoogte gesteld van dit kind. Nadere gegevens ontbreken nog. De sensitiviteit van de screening is 99% (77/78) in 2014.

Indien we de 21 kinderen waarvan de diagnose niet bekend is buiten beschouwing laten is de specificiteit 99,84% (174.935/175.224) en de positief voorspellende waarde 21% (77/366). Ter vergelijking, vanaf 1988 tot en met 2013 varieerde de positief voorspellende waarde van 6% (in 1988 en 1991) tot 30% (2001). Het detectiecijfer is 0,044% (77/175.302).

Tabel 4.9: Diagnose naar verwijzindicatie bij kinderen die direct verwezen zijn vanwege verdenking op CH geboren in 2014

Verwijzing geïndiceerd	CH		
	Ja	Nee	Totaal
Ja	77	289	366 [^]
Nee	1	174.935	174.936
Totaal	78	175.224	175.302 [^]

[^] exclusief 21 kinderen waarvan de diagnose niet bekend is (waarvan er 8 niet bij TNO zijn aangemeld)

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		
				<i>gram</i>	<i>weken</i>	<i>SD</i>	<i>ratio</i>	<i>nmol/l bloed</i>		
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	-2,50	14,2	1	negatief	Geen CH
11326 [^]	2011	2012	?	?	?	?	?	?	?	Geen CH
11327	2011	2012	?	?	?	?	?	?	?	CH-T
13315 [*]	2013	2013	m	895	25,6	-3,6	8,7	2	negatief	CH-T
13316 [*]	2013	2013	v	600	28,2	-1,7	16,9	8	dubieus	CH-T
13338 [#]	2013	2016	v	4350	42,0	-1,2	n.a.	1	negatief	CH-C
14278 [†]	2014	2014	v	4240	41,6	-1,4	13,6	3	negatief	CH-C

[^] abusievelijk gemeld via het NSCK

^{*} abusievelijk in eerste instantie gemeld als gemiste AGS; uitslagen 2^e hielprik: T4 -2,4, T4/TBG 16,5, TSH 7.

[#] rechtstreeks bij TNO gemeld, dus buiten het NSCK om

[†] TBG hoeft alleen bepaald te worden als het T4 \leq -1,6 SD is, maar is bij dit kind wel bepaald (279 nmol/l bloed).

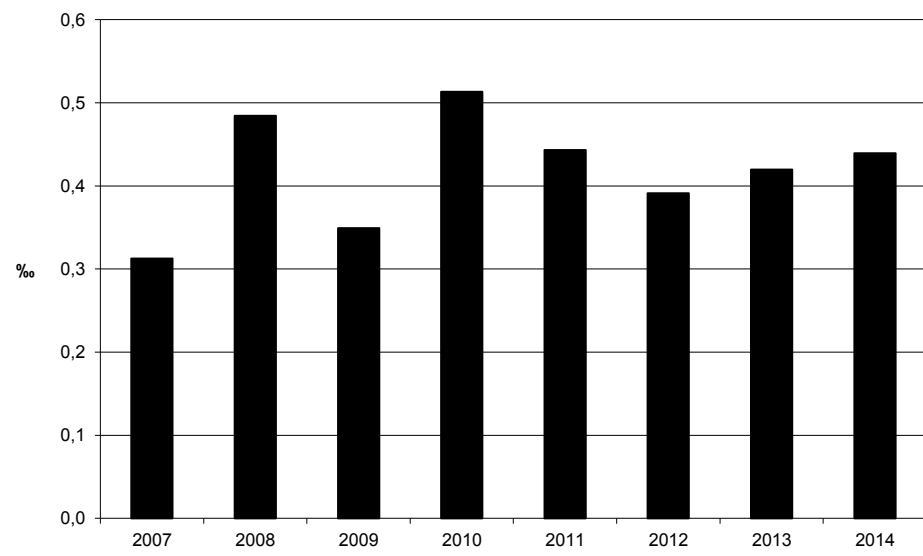
4.6 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie

In deze paragraaf wordt een samenvatting van de indicatoren gegeven die voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op CH vastgesteld zijn (tabel 4.11). Bij drie indicatoren is het streefcijfer niet gehaald. Het betreft de indicator 'fout-negatieven' en de daarmee samenhangende indicator sensitiviteit alsmede de indicator specificiteit. De lage specificiteit wordt veroorzaakt door een toename in met name het aantal dubieuze T4/TBG uitslagen. Hierdoor neemt het aantal tweede hielprikken en het aantal verwijzingen toe. De laboratoria en TNO gaan momenteel na wat de oorzaak is en hoe dit opgelost kan worden.

Tabel 4.11: Samenvatting van de indicatoren voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op CH in 2014 en tussen haakjes in 2013

Processtap	Streef- en signaalwaarden	2014 (2013)
Diagnostiek		
Leeftijd 1 ^{ste} diagnostiek (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) CH waarbij het 1 ^{ste} diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd)	<15 dagen → ≥ 90% (voor ernstige vormen, d.w.z. vrij T4<5 pmol/l bloed)	91% (92%)
Overig		
Detectiecijfer (% of ‰ kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose CH)	Vergelijking in de tijd	0,44‰ (0,42‰) (zie figuur 4.7)
Gemiste patiënten (aantal CH patiënten die niet via de screening zijn opgespoord, waarbij er ergens iets is mis gegaan in het proces en wat niet toe te schrijven is aan de test)	0	0 (0)
Fout-negatieven (aantal CH-patiënten die niet via de screening zijn opgespoord maar wel hebben deelgenomen aan de screening. Dit gaat specifiek over die kinderen die niet door de screeningstest zijn opgespoord. Gemiste patiënten om andere redenen (bijvoorbeeld administratief) vallen onder de indicator gemiste patiënten	0	1* (2*)
Sensitiviteit (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) x 100%	100%	99%* (97%)*
Specificiteit (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)	> 99,84%	99,835%* (99,85%)
Positief voorspellende waarde (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-positieven) (x100%)	> 15%	21% (22%)

* streefcijfer niet gehaald (de streefwaarden in 2014 zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als in de voorliggende jaren)



Figuur 4.7: Detectiecijfer CH van 2007 t/m 2014

5 Screening op metabole aandoeningen

De screening op PKU vindt plaats sinds 1974, terwijl de screeningen op de andere metabole ziekten (MZ) in 2007 landelijk zijn ingevoerd. In dit hoofdstuk beschrijven we de screening op metabole aandoeningen voor kinderen geboren in 2014. In tabel 5.1 zijn de metabole aandoeningen waarop in Nederland wordt gescreend weergegeven. Meer informatie over onderstaande aandoeningen vindt u op de website van het RIVM (<http://www.rivm.nl/hielprik/aandoeningen/>). De diagnostische gegevens zijn verkregen via de Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (www.ddrmd.nl), waarvoor dank.

Tabel 5.1: Metabole aandoeningen in het programma

Aandoening	Afkorting
3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie	3-MCC [^]
Biotinidase deficiëntie	BIO
Galactosemie	GAL
Glutaar acidurie type I	GA-I
HMG-CoA lyase deficiëntie	HMG [^]
Homocystinurie*	HCY
Isovaleriaan acidurie	IVA
Maple syrup urine disease	MSUD
Medium-chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie	MCAD
Multipele CoA carboxylase deficiëntie	MCD [^]
Phenylketonurie	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 en maakt vanaf 1-4-2016 ook formeel geen onderdeel meer uit van de neonatale hielprikscreening.

[^] drie aandoeningen worden in de rapportage samengenomen onder de term 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 hielprikscreening carnitine (C0) bepaald. Ook hiervoor is een afkappunt vastgesteld en worden er kinderen verwezen als het C0-gehalte na een tweede hielprik 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 2014 (5.1). Paragraaf 5.2 beschrijft de tijdsduren van de verschillende stappen in het screeningsproces. Paragraaf 5.3 geeft de diagnoses 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 geldt dat er sinds 1-1-2013 uitsluitend afwijkende en negatieve (“normale”) uitslagen mogelijk zijn. Bij PKU waren tot 1-1-2013 drie categorieën uitslagen mogelijk: afwijkend, dubieus en negatief. De classificatie ‘dubieus’ is vanaf 1-1-2013 vervallen.

Methode en afkapgrenzen

PKU

Vóór 1 januari 1995 werd de phenylalanineconcentratie 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 phenylalanine door het enzym phenylalanine 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.

De tabellen 5.1a en 5.1b geven de afkapgrenzen bij de screening op PKU tot 1-1-2013. Indien bij PKU de *eerste* hielprik dubieus is wordt een *tweede* hielprik afgenomen. Is deze wederom dubieus of afwijkend dan is verwijzing alsnog geïndiceerd.

Tabel 5.1c geeft de afkapgrenzen bij de screening op PKU vanaf 1-1-2013. De tabellen 5.2a en 5.2b geven de afkapgrenzen voor de overige metabole aandoeningen.

Tabel 5.1a: Afkapgrenzen bij de screening op PKU bij de *eerste* hielprik tot 1-1-2013

Phenylalanineconcentratie ($\mu\text{mol/l}$ bloed)	Uitslag	Actie
$\geq 400^*$	afwijkend	verwijzen
$\geq 200^\wedge$ en $< 400^*$	dubieus	tweede hielprik
$< 200^\wedge$	negatief	geen
Phenylalanine/tyrosine afkapratio ≥ 3	wordt niet meegenomen voor verwijzing	

* voor 1-10-08 was deze afkapgrens 480 $\mu\text{mol/l}$ bloed

^\wedge voor 1-10-08 was deze afkapgrens 240 $\mu\text{mol/l}$ bloed

Tabel 5.1b: Afkapgrenzen bij de screening op PKU bij de *tweede* hielprik tot 1-1-2013

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 $\geq 200 \mu\text{mol/l}$ bloed en de phenylalanine/tyrosine-ratio is als primaire merker toegevoegd (afkapgrens $\geq 1,0$) Voor afwijkend moet aan beide voorwaarden worden voldaan.

Tabel 5.1c: Afkapgrenzen bij de screening op PKU vanaf 1-1-2013

Phenylalanineconcentratie ($\mu\text{mol/l}$ bloed) en Phenylalanine/tyrosine-ratio	Uitslag	Actie
phenylalanineconcentratie ($\mu\text{mol/l}$ bloed) ≥ 200 én phenylalanine/tyrosine-ratio $\geq 1,0$	afwijkend	verwijzen
In alle andere gevallen	negatief	geen

Overige metabole aandoeningen

Per 1-7-2014 zijn de afkapgrenzen voor GAL gewijzigd. Sinds deze datum wordt de uitslag als afwijkend geclassificeerd indien de waarden voor GALT én TGAL afwijkend zijn. De afkapgrenzen voor de overige metabole aandoeningen uit tabel 5.2a zijn niet gewijzigd ten opzichte van 2013.

Tabel 5.2a: 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 [^]
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 1-7-12) $\leq 15\%$ tov run (1-7-12 tot 1-7-14) $\leq 2,7$ U/dl bloed (vanaf 1-7-14) ≥ 900 GALT werd tot 1-7-2014 uitgedrukt als % en daarna als U/dl bloed	Afwijkend Afwijkend Afwijkend Afwijkend <i>alleen verwijzing als beide merkers afwijkend zijn</i> 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 Afwijkend
MSUD	Maple syrup urine disease	leu val	≥ 400 ≥ 400	Afwijkend Afwijkend <i>alleen verwijzing als beide merkers afwijkend zijn</i>
HCY	Homocystinurie	met	≥ 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 ≥ 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.

[^] Is de uitslag afwijkend dan wordt een kind direct verwezen naar een kinderarts

Tabel 5.2b: Afkapgrenzen bij aandoeningen waarvoor de screening is gebaseerd op de bepaling van *acylcarnitines*

Mnemonic	Aandoening	Merker	Afkapgrens (µmol/l bloed) of ratio	Interpretatie^^
OCTN2-def [#]	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/C2 C14:1/C16 (sec ^)	≥ 0,80 (tot 1-10-10) ≥ 0,60 (vanaf 1-10-10) óf ≥ 0,023 (vanaf 1-7-13) ≥ 0,25	Afwijkend Afwijkend Afwijkend <i>alleen verwijzing als één van beide merkers afwijkend is</i> 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

[#] OCTN2-deficiëntie (voorheen aangeduid met C0-def) behoort niet tot het screeningsprogramma

^^ 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

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

Screeningsuitslagen

Tabel 5.3 geeft een overzicht van de uitslagen van de eerste hielprik voor de metabole aandoeningen. Het aantal afwijkende uitslagen varieert tussen 1 (TFP/LCHAD) en 61 (GAL). Het percentage onvoldoende vullingen varieert tussen 0,14% (MSUD, PKU, TYR-I en OCTN2-def) en 0,42% (BIO). Voor alle aandoeningen werd er 18 keer te vroeg geprikt, behalve voor PKU (17 keer). Het

percentage 'missing' was voor alle aandoeningen 0,03%. Er waren in 2014 geen onbekende uitslagen (in 2013: 0,04%). Het percentage niet uitgevoerde hielpriken varieerde per aandoening tussen 0,012% en 0,014%. Voor meer informatie over de screeningsuitslagen verwijzen we naar het TNO-rapport "Neonatale hielprikscreening – monitor 2014".

Tabel 5.3: Uitslagen[§] na eerste hielprik voor metabole aandoeningen in 2014

Aandoening (mnemonic)	Geschr.		Negatief		Afwijkend		Onvold. vulling		Te vroeg geprik		Missing		Onbekend		Niet uitgevoerd	
	N	n	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
3-MHM [#]	175.323	174.929	174.929	99,77	7	0,004	301	0,17	18	0,01	47	0,03	0	0,00	21	0,012
BIO	175.323	174.485	174.485	99,52	12	0,007	738	0,42	18	0,01	47	0,03	0	0,00	23	0,013
GAL	175.323	174.627	174.627	99,60	61	0,035	547	0,31	18	0,01	47	0,03	0	0,00	22	0,013
GA-I	175.323	174.934	174.934	99,78	2	0,001	301	0,17	18	0,01	47	0,03	0	0,00	21	0,012
HCY ^{**}																
IVA	175.323	174.932	174.932	99,77	4	0,002	301	0,17	18	0,01	47	0,03	0	0,00	18	0,012
MSUD	175.323	174.989	174.989	99,81	9	0,005	239	0,14	18	0,00	47	0,03	0	0,00	18	0,012
MCAD	175.323	174.915	174.915	99,77	21	0,012	301	0,17	18	0,01	47	0,03	0	0,00	18	0,012
PKU	175.323	174.980	174.980	99,80	19	0,011	239	0,14	17	0,01	47	0,03	0	0,00	21	0,012
TFP/LCHAD	175.323	174.935	174.935	99,78	1	0,001	301	0,17	18	0,01	47	0,03	0	0,00	19	0,012
TYR-I	175.323	174.996	174.996	99,81	2	0,001	239	0,14	18	0,01	47	0,03	0	0,00	18	0,012
VLCAD ^{&}	175.323	174.931	174.931	99,78	6	0,003	300	0,17	18	0,01	47	0,03	0	0,00	18	0,012
OCTN2-def [@]	175.323	174.933	174.933	99,78	62*	0,035*	238	0,14	18	0,01	47	0,03	0	0,00	25	0,014

[§] zie voor nadere uitleg van de verschillende uitslagen de lijst met afkortingen en begrippen voor in het rapport

* voor OCTN2-def (voorheen aangeduid met C0-def) is het aantal en het percentage dubieuze uitslagen weergegeven. Van de 62 zijn 11 kinderen verwezen, alleen bij de 2^e hielprik (2 keer dubieus).

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

& per 1-7-2013 is de afkapgrens voor VLCAD gewijzigd; classificatie afwijkend indien C14:1≥0.60 µmol/l bloed of ratio C14:1/C2≥0.023. Secundaire merker C14:1/C16 vervalt

** screening is opgeschort met ingang van 1-10-2010 en maakt vanaf 1-4-2016 ook formeel geen onderdeel meer uit van de neonatale hielprikscreening.

@ OCTN2-deficiëntie behoort niet tot het screeningsprogramma

5.2 Verwijzingen

Op basis van de gegevens uit Praeventis zijn er 155 verwijzingen in verband met een afwijkende screeningsuitslag voor metabole aandoeningen, inclusief 11 voor OCTN2-deficiëntie. Er waren geen kinderen met meer dan één afwijkende uitslag voor metabole aandoeningen.

Uit de gegevens in Neorah blijkt dat twee kinderen zonder afwijkende screeningsuitslag zijn verwezen:

- Een kind is verwezen met een negatieve GAL-uitslag. Een voorlopige uitslag is door het laboratorium ten onrechte aan het DVP als afwijkend doorgegeven, waarna het kind is verwezen. Het labformulier laat een afwijkende uitslag GALT van 15% zien, maar er is een heranalyse geweest en uiteindelijk was de GALT 29% en negatief. Dit was in de periode waarbij bij een $GALT \leq 3,5$ U/dl de GALT fictief op 15% werd gezet, zodat ook de TGAL bepaald kon worden. De GALT werd destijds geheranalyseerd. Het RIVM gaat hier een melding van doen bij het MIC (Meld- en informatiecentrum).
- Een kind is verwezen voor VLCAD, terwijl in Praeventis geen afwijkende uitslag staat. Dit kind is verwezen op basis van de afwijkende uitslag die per fax door het lab is aangeleverd aan het RIVM ($C14:1/C2 = 0,023$). Deze waarde staat ook in Neorah. In Praeventis staat $C14:1/C2 = 0,021$ (niet-afwijkend). De medisch adviseur heeft contact opgenomen met het lab over deze discrepantie. Er wordt onderzocht hoe de uitslag fout in Praeventis terecht is gekomen. De uitslag in Praeventis is inmiddels aangepast.

In 2014 zijn daarmee in totaal 157 kinderen verwezen, waarvan 146 voor een metabole aandoening die behoort tot het screeningsprogramma en 11 voor OCTN2-deficiëntie.

5.3 Tijdsduren

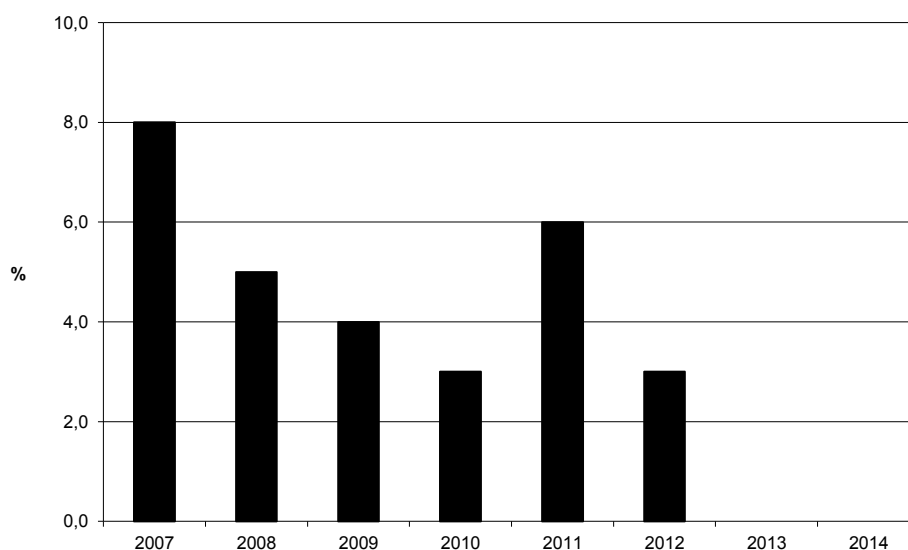
In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de eerste 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.
- de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts
- de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts

We beperken ons hier tot de 146 verwezen kinderen die tot het officiële programma horen.

Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

Van alle 146 verwijzingen is bekend hoe lang dit interval heeft geduurd. Bij alle verwijzingen vond melding aan de huisarts binnen 1 week (d.w.z. voor dag 8) plaats. Dat was in 2013 ook het geval. In voorgaande jaren lag dit percentage hoger (figuur 5.1).



Figuur 5.1 Percentage interval tussen de hieiprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen die verwezen zijn bij de screening op metabole ziekten naar geboortejaar (2007-2014)

Leeftijd bij melding aan de huisarts

De leeftijd bij telefonische melding aan de huisarts door de medisch adviseur is bekend van alle 146 verwijzingen. Van deze verwijzingen zijn 104 (71%) gemeld voor dag 8 en 43 (29%) van dag 8 tot dag 12. In 2013 werd 62% gemeld voor dag 8, 37% van dag 8 tot dag 15 en 1% op dag 15 of later. In 2012 werd 55% gemeld voor dag 8, 45% van dag 8 tot dag 15 en 1% op dag 15 of later. De melding aan de huisarts vindt dus steeds sneller plaats.

Interval tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek

Van 145 van de 146 verwijzingen is bekend hoe lang het interval tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek heeft geduurd. Bij 133 (92%) verwijzingen duurde dit interval 1 dag of korter, bij 4 (3%) 2 dagen en bij 8 (6%) langer dan 2 dagen. In 2013 duurde dit bij 86% 1 dag of korter, bij 6% 2 dagen en bij 8% langer dan 2 dagen.

Leeftijd bij 1e diagnostisch onderzoek

Van 145 van de 146 verwijzingen is de leeftijd bij diagnostisch onderzoek bekend. Diagnostisch onderzoek heeft bij 89% plaats gevonden voordat het kind 10 dagen oud is. In 2013 was dit 84%.

5.4 Diagnose

In 2014 werd bij 59 van de 146 verwezen kinderen een metabole aandoening vastgesteld waarop wordt gescreend. Daarnaast zijn er 11 kinderen verwezen met een (2x) dubieuze carnitine-uitslag (C0). Eén van hen had OCTN2-deficiëntie, 9 van deze kinderen hadden voor zover bekend geen OCTN2-deficiëntie (tabel 5.5), van 1 kind was de uitslag nog onbekend.

Er is via de DDRMD een kind gemeld dat fout-positief was voor MSUD. De uitslag komt niet voor in Praeventis en het kind was ook niet geregistreerd in Neorah. Dit kind is overleden voordat de uitslag van de screening bekend werd. Dit kind is niet meegenomen in de analyses en valt ook niet onder de 157 verwezen kinderen.

Een van de 157 kinderen die verwezen zijn voor MSUD is de helft van een tweeling. Bij vergelijking tussen de screeningsgegevens uit Praeventis en de diagnostische gegevens uit Neorah en de DD-RMD is gebleken dat per abuis de andere helft van de tweeling in Neorah terecht is gekomen met de afwijkende uitslag, waarbij diagnostisch onderzoek nog niet bekend was. Het juiste kind blijkt echter door de kinderarts te zijn gezien. Dit is teruggekoppeld aan het RIVM, alwaar deze casus wordt bekeken.

Tabel 5.5: Diagnosen vastgesteld bij de kinderen die in 2014 bij de screening op metabole ziekten zijn verwezen[§]

Diagnose	n
Wel metabole aandoening waarop gescreend wordt	59
Geen metabole aandoening waarop gescreend wordt	97
w.v. verwezen ivm 2x dubieuze carnitine-uitslag	11 [#]
(Nog) geen conclusie	0
Diagnostisch onderzoek nog niet bekend	1 [*]
Totaal	157

[§] gebaseerd op de Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (www.ddrmd.nl)

[#] van deze kinderen had één kind OCTN2-deficiëntie, en was van één kind de uitslag nog niet bekend

^{*} kind met verdenking op MSUD dat in Neorah was verwisseld met tweelingzusje, waarbij diagnostisch onderzoek nog niet bekend was.

Tabel 5.6 toont de diagnose van de in 2014 bij de screening verwezen kinderen naar regio.

Tabel 5.6: Diagnose naar regio van de woonplaats van de kinderen verwezen voor een metabole aandoening waarop gescreend[^] wordt in 2014

Regio/stad	Metabole ziekte	Geen metabole ziekte	(Nog) geen conclusie mogelijk	Missing	Totaal
Groningen	2	5	0	0	7
Friesland	0	5	0	1*	6
Drenthe	1	1	0	0	2
Overijssel	5	6	0	0	11
Flevoland	3	3	0	0	6
Gelderland	8	12	0	0	21
Utrecht	3	4	0	0	7
Noord-Holland (excl. A'dam)	7	10	0	0	17
Amsterdam	5	6	0	0	11
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	7	12	0	0	19
Rotterdam	2	1	0	0	3
Zeeland	3	3	0	0	6
Noord-Brabant	7	14	0	0	21
Limburg	6	4	0	0	10
Onbekend	0	0	0	0	0
Totaal	59	86	0	1	146

* kind met verdenking op MSUD dat in Neorah was verwisseld was met tweelingzusje, waarbij diagnostisch onderzoek nog niet bekend was.

[^] exclusief 11 kinderen verwezen voor OCTN2-deficiëntie – behoort niet tot het screeningsprogramma.

5.5 Validiteit

Het screeningsprogramma op metabole aandoeningen bestaat nu uit 13 afzonderlijke screeningen (de screening op HCY is opgeschort). Voor ieder van deze screeningen 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 98%, de specificiteit 99,95% en de positief voorspellende waarde 41%. Bij het berekenen van de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde hebben we de kinderen bij wie de diagnose nog niet bekend is buiten beschouwing gelaten. De positief voorspellende waarde was in 2013 34%, 2012 31%, 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, met uitzondering van galactosemie (GAL), geldt dat de testkarakteristieken er gunstig uitzien. Bij de screening op GAL is de positief voorspellende waarde laag. Bij GA-I en TYR_I was de positief

voorspellende waarde ook laag. Hier speelt echter mee dat bij deze aandoeningen het aantal verwijzingen zeer laag is. Per 1-7-2014 zijn de afkappunten bij de screening op GAL gewijzigd.

Gemiste patiënten

De afgelopen jaren zijn de volgende patiënten gemeld die gemist zijn, of fout-negatief zijn bij de screening:

- In 2011 is een patiënt met HCY, geboren in het voorjaar van 2009, gemeld (zie de rapportage over 2010³).
- 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: methionine 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 jongen met een familie die bekend is met VLCAD. Het kind heeft twee afwijkende mutaties, echter de metabolieten zijn niet afwijkend.
- In 2014 is een gemiste patiënt met VLCAD gemeld, geboren in 2014. Het betreft een meisje met een fout-negatieve uitslag. Helft van een tweeling, andere kind heeft ook VLCAD. Het kind is waarschijnlijk gemist ten gevolge van een glucoseinfuus.
- In 2014 is een kind met VLCAD overleden voordat de hielprik werd afgenomen (leeftijd van overlijden is onbekend). Omdat het kind geen hielprik heeft gehad, telt het niet mee in de analyses in dit rapport. Het kind wordt wel vermeld in tabel 5.9 bij de indicator 'gemiste patiënten'.
- In 2014 is een kind overleden op dag 3 als gevolg van wiegendood (ook wel aangeduid met Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)), voordat de hielprik werd afgenomen. Er waren geen lichaamsvloeistoffen voor analyse beschikbaar, wel een huidbiopt. Hierin werd MCAD is vastgesteld. Omdat het kind geen hielprik heeft gehad, telt het niet mee in de analyses in dit rapport. Het betreft echter wel een gemist kind, en het kind wordt daarom vermeld in tabel 5.9 bij de indicator 'gemiste patiënten'.

³ Rijpstra A, Lanting CI, Breuning-Boers JM, Verkerk PH. Evaluatie van de neonatale hielprik screening bij kinderen geboren in 2010. TNO, Leiden. 2012. Rapportnummer TNO/CH 2012.004.

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 2014

Aandoening	Verwachte aantal patiënten volgens de Gezondheidsraad (2005)	verwachte aantal patiënten volgens de DDRMD [§]	a			d			PVW %
			TP n	FP n	FN n	TN n	sens %	spec %	
3-MHM [#]	?	2 per jaar	5	2	0	175.316	100	99,999	71
BIO	2 per jaar	1-2 per jaar	7	5	0	175.311	100	99,997	58
GAL	6 per jaar	4-8 per jaar	2	60	0	175.261	100	99,966	3
GA-I	1 per jaar	1 per 2 jaar	0	2	0	175.321	**	99,999	0
HCY*	1-2 per jaar	1-2 per jaar							
IVA	3 per jaar	1 per 3 jaar	2	2	0	175.319	100	99,999	50
MSUD	1 per jaar	1 per 2 jaar ^{^^}	1	7	0	175.314 [†]	100	99,996	13
MCAD	15-17 per jaar	7-9 per jaar	21	0	0	175.302	100	100	100
PKU	11 per jaar	10-14 per jaar	16	3	0	175.304	100	99,998	84
TFP/LCHAD	?	1 per 2 jaar	1	0	0	175.322	100	100	100
TYR-I	2 per jaar	1 per 2 jaar	0	2	0	175.321	**	99,999	0
VLCAD	?	1 per 2 jaar	4	3	1	175.315	80	99,998	57
Totaal			59	86	1	175.176 [†]	98	99,951	41

[§] Dutch Diagnosis Registry Metabolic Diseases

[#] 3-MHM is een verzamelnaam voor 3-methylcrotonyl-CoA Carboxylase (3-MCC) deficiëntie, HMG-CoA lyase deficiëntie en multipiele CoA carboxylase deficiëntie. Deze drie aandoeningen hebben dezelfde merker

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

^{^^} aangepast t.o.v. vorige rapportages waarin vermeld werd dat er 1-2 patiënten per jaar verwacht werden

** onbepaald (i.v.m. delen door 0)

[†] exclusief een kind waarbij de diagnose nog onbekend is

Vanaf 2012 is het aantal opgespoorde patiënten bij de screening op biotinidase deficiëntie (BIO) beduidend lager dan in de voorgaande jaren (tabel 5.8 en figuur 5.2). Omstreeks 2012 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 voor 2012 opgespoorde patiënten heeft een zodanig mild beeld dat behandeling, achteraf gezien, niet nodig was. Oftewel het aantal opgespoorde patiënten met BIO is vanaf 2012 lager dan in voorgaande jaren door aanscherping van de diagnosecriteria. Verder kon hierdoor ook het afkapcriterium bij de screening op BIO aangepast worden. Vanaf 1-7-2012 wordt een strenger criterium gehanteerd, waardoor ook het aantal verwijzingen is afgenomen.

Tabel 5.8: Terecht-positieven (TP) en positief voorspellende waarde (PVW) van de screeningstesten die voor de verschillende metabole aandoeningen wordt gebruikt van 2008* tot en met 2014

Aandoening	2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014	
	TP	PVW	TP	PVW	TP	PVW	TP	PVW	TP	PVW	TP	PVW	TP	PVW
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
3-MHM	3	75	5	50	4	36	1	11	4	33	2	40	5	71
BIO	34	40	33	56	13	32	25	43	6	32	5	45	7	58
GAL	7	15	0	0	6	8	2	3	6	12	2	4	2	3
GA-I	1	5	1	8	1	5	3	20	0	0	1	33	0	0
HCY**	0	0	2	22	1	11								
IVA	2	100	3	60	2	50	1	50	2	50	1	50	2	50
MSUD	0	0	0	0	1	5	0	0	0	0	0	0	1	13
MCAD	22	92	19	70	18	78	24	96	19	83	21	95	21	100
PKU	24	96	21	95	12	67	9	69	12	75	11	85	16	84
TFP/LCHAD	0	0	1	100	0	0	3	20	1	20	0	0	1	100
TYR-I	1	100	2	33	1	25	1	100	0	**	1	100	0	0
VLCAD	3	100	0	0	2	67	1	33	1	25	3	20	4	57
Totaal	97	39	87	41	61	26	71	29	51	31	47	36	59	41

* in 2007 toen de screeningen startten, werden geen gegevens van de kinderartsen ontvangen

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

5.6 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie

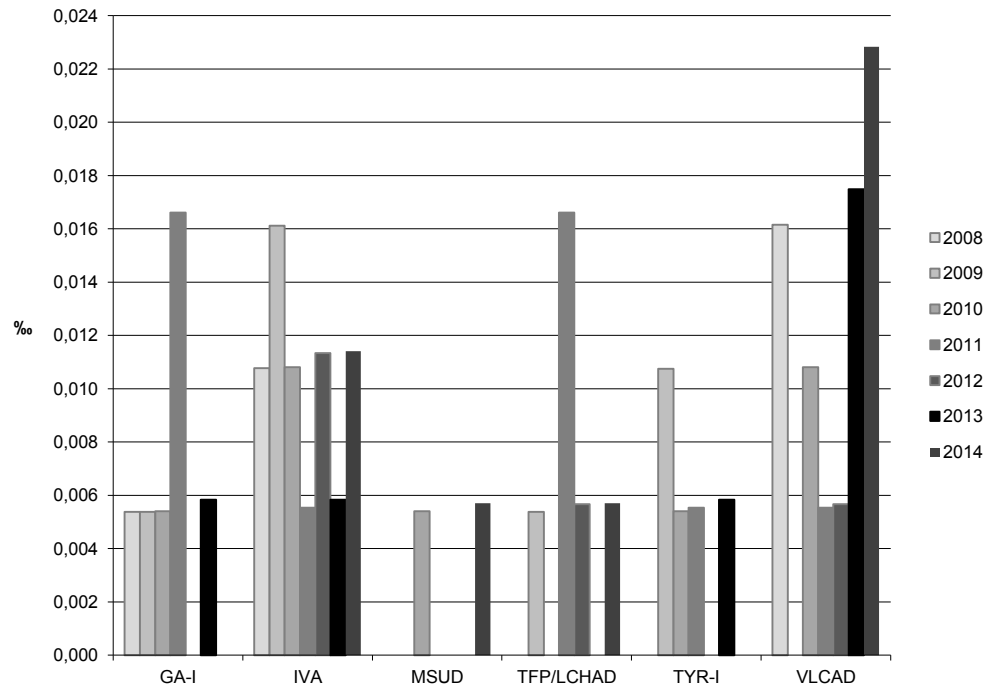
In deze paragraaf wordt een samenvatting gegeven van de indicatoren die voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op MZ vastgesteld zijn (tabel 5.9). Bij vijf indicatoren is het streefcijfer niet gehaald: leeftijd 1^e diagnostiek, 1 gemiste patiënten met MCAD, 1 patiënt met een fout-negatieve screeningsuitslag bij VLCAD en daarmee samenhangend de sensitiviteit bij VLCAD alsmede de specificiteit bij screening op galactosemie.

Tabel 5.9: Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse evaluatie van de screening op metabole aandoeningen in 2014 en tussen haakjes 2013

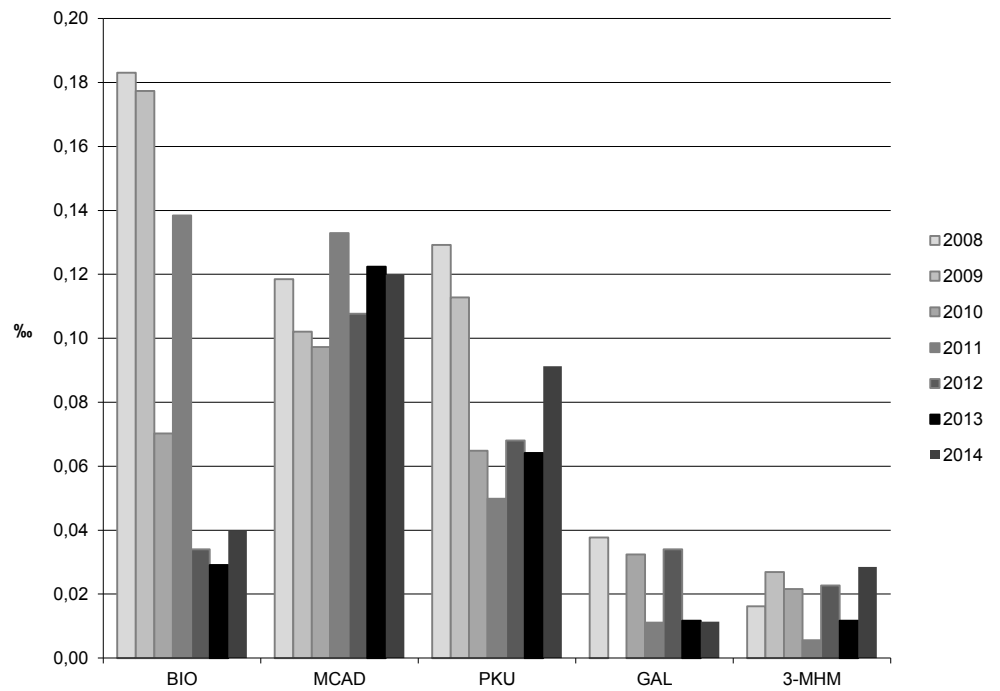
Processtap	Streef- en signaalwaarden	2014 (2013)
Diagnostiek		
Leeftijd 1 ^{ste} diagnostiek (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) een specifieke MZ het 1 ^{ste} diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd)	GA-I, IVA, MSUD, TYR-I, HCY, 3-MHM, PKU, MCAD, LCHAD, VLCAD, BIO, GAL, OCTN2 ^{&} : <10 dagen → ≥ 90%	89%* (84%*) (in het rapport over 2013 stond abusievelijk 77% i.p.v. 84%)
Overig		
Detectiecijfer (% of ‰ kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose van een specifieke MZ)	Vergelijking in de tijd	3-MHM: 0,029 (0,012)‰ BIO: 0,040 (0,029)‰ GAL: 0,011 (0,012)‰ GA-I: 0 (0,006)‰ IVA: 0,0011 (0,006)‰ MSUD: 0,006 (0)‰ MCAD: 0,120 (0,122)‰ PKU: 0,091 (0,064)‰ TFP/LCHAD: 0,006 (0)‰ TYR-I : 0 (0,006)‰ VLCAD: 0,023 (0,017)‰ (Zie figuren 5.2 en 5.3)
Gemiste patiënten (aantal patiënten met MZ die niet via de screening zijn opgespoord, waarbij er ergens iets is mis gegaan in het proces en wat niet toe te schrijven is aan de test)	Elk van de MZ: 0	Alle MZ, behalve MCAD: MCAD: 1* (0)
Fout-negatieven (aantal patiënten met MZ die niet via de screening zijn opgespoord maar wel hebben deelgenomen aan de screening. Dit gaat specifiek over die kinderen die niet door de screeningstest zijn opgespoord. Gemiste patiënten om andere redenen (bijvoorbeeld administratief) vallen onder de indicator gemiste patiënten	Elk van de MZ: 0	Alle MZ, behalve VLCAD: VLCAD: 1* (1*)
Sensitiviteit (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) (x100%)	Elk van de MZ: 100%	Alle MZ, behalve VLCAD: 100 (100)% VLCAD: 80* (75)%
Specificiteit (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)	GAL > 99,97% BIO > 99,97% Overige MZ > 99,99%	3-MHM: 99,999 (99,998)% BIO: 99,997 (99,997)% GAL: 99,966* (99,973)% GA-I: 99,999 (99,999)% IVA: 99,999 (99,999)% MSUD: 99,996 (99,997)% MCAD: 100 (99,999)% PKU: 99,998 (99,999)% TFP/LCHAD: 100 (99,999)% TYR-I : 99,999 (100)% VLCAD: 99,998 (99,993)%
Positief voorspellende waarde (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-positieven) (x100%)	PKU > 60%; MCAD > 70% , overige MZ per aandoening geen signaalwaarde i.v.m. veelal kleine aantallen positieve uitslagen per jaar	PKU 84 (85)% MCAD 100 (95)%

* streefcijfer niet gehaald (de streefwaarden in 2014 zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als in de voorliggende jaren)

& voorheen aangeduid met C0-def



Figuur 5.2: Detectiecijfer GA-I, IVA, MSUD, TFP/LCHAD, TYR-I en VLCAD van 2008 t/m 2014 (in 2007 werden geen gegevens van de kinderartsen ontvangen)



Figuur 5.3 Detectiecijfer BIO, MCAD, PKU, GAL en 3MHM van 2008 t/m 2014 (in 2007 werden geen gegevens van kinderartsen ontvangen)

6 Screening op sikkelcelziekte

De screening op sikkelcelziekte (SCZ) is in 2007 landelijk ingevoerd. 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 α - of β -thalassemie en eventueel ook op β -thalassemie dragerschap (Mantikou 2009). Kinderen met een uitslag passend bij thalassemie dienen naar de mening van de Gezondheidsraad (2005) 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 β -thalassemie major te verkleinen.

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 β^+ -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 vóór 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 α -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 [^]	Afwijkend	Verwijzing + rapportage dragerschap [§]	α -thalassemie + drager HbC
FADB [^]	Afwijkend	Verwijzing + rapportage dragerschap [§]	α -thalassemie + drager HbD
FAEB [^]	Afwijkend	Verwijzing + rapportage dragerschap [§]	α -thalassemie + drager HbE
FASB [^]	Afwijkend	Verwijzing + rapportage dragerschap [§]	α -thalassemie + drager SCZ
FEa [^]	Afwijkend	Verwijzing	β -thalassemie major of β thalassemie minor
F	Afwijkend	Verwijzing	β -thalassemie major of delta β thalassemie (of HPFH)
FE	Afwijkend	Verwijzing	β -thalassemie major of β - thalassemie minor
FL ^{&}	Afwijkend	Verwijzing	β -thalassemie intermedia
FAB	Afwijkend	Verwijzing	α -thalassemie
FX	Afwijkend	Verwijzing	Hemoglobinopathie nog nader te specificeren
FAS	Afwijkend	Rapportage dragerschap [§]	Dragerschap SCZ
AF	Negatief	Geen*	
FA en overige patronen	Negatief	Geen	

[^] sinds 1-1-2010, maar ook al eind 2009 gebruikt.

* 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'

[§] zie hieronder bij 'Rapportage HbS-dragerschap' voor meer informatie

[&] tot 1-3-2013 in het hemoglobinepatroon opgenomen

Screeningsuitslagen

Tabel 6.2a geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hieiprik. In 2014 zijn 71 (0,40‰) kinderen met een vermoeden op een ernstige vorm van hemoglobinopathie direct verwezen na de eerste hieiprik. Dit wijkt niet af van voorgaande jaren. Van deze 71 zijn 35 (0,20‰) 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 α -thalassemie kunnen hebben (tabel 6.1). Deze wijziging heeft effect gehad (tabel 6.2b). Echter, sinds 2012 zijn er 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 α -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. Gezien het relatief hoge aantal verwijzingen met de uitslag FAB verdient het aanbeveling om onderzoek te doen naar de juiste afkappunt voor α -thalassemie.

Met ingang van 09-04-2009 is de afkappunt 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 β -thalassemie major te verkleinen. Als gevolg van deze wijziging is het aantal verwijzingen in verband met mogelijk β -thalassemie toegenomen (tabel 6.2b). De laatste jaren is het aantal verwijzingen weer laag. Dit verdient aandacht, omdat een te laag aantal verwijzingen kan leiden tot het missen van patiënten.

Voor meer informatie over de screeningsuitslagen verwijzen we naar het TNO-rapport "Neonatale hieiprikscreening – monitor 2014".

Tabel 6.2a: Uitslagen bij de screening op SCZ in de periode 2007 t/m 2014

Conclusie*	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	n
	%o	%o	%o	%o	%o	%o	%o	%o	
Negatief	986,97	985,90	982,95	983,86	985,73	986,73	987,92	987,31	173.099
Afwijkend	0,35	0,46	0,53	0,51	0,34	0,42	0,45	0,40	71 [^]
HbS dragerschap				4,67	4,63	4,75	4,87	4,71	826
Onvoldoende vulling	4,68	4,52	5,17	7,69	7,88	6,14	5,79	7,08	1242
Te vroeg geprikt**	0,07	0,13	0,22	0,15	0,17	0,20	0,12	0,10	18
"Missing"	5,72	4,88	4,96	2,94	1,10	1,17	0,40	0,27	47
Onbekend	2,21	4,11	1,76	0,10	0,07	0,52	0,37	0,00	0
Niet uitgevoerd			0,10	0,09	0,09	0,07	0,08	0,11	20
Gescreend (N)	182.302	185.738	186.128	185.034	180.602	176.454	171.562	175.323	

* zie voor nadere uitleg van de verschillende conclusies de lijst met afkortingen en begrippen voor in het rapport

[^] inclusief twee kinderen die gemeld stonden bij VUmc maar in werkelijkheid door de medisch adviseur naar een niet-academisch ziekenhuis zijn verwezen, alwaar verwijzing naar een academisch centrum niet nodig werd geacht.

** 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

Tabel 6.2b: Verwijzingen bij de screening op SCZ en andere vormen van ernstige hemoglobinopathie in de periode 2007 t/m 2014

HPLC-patroon	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014	
	n	‰	n	‰	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	40	0,23	35	0,20
β-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	1	0,01	3	0,02
Een vorm van α-thalassemie (FAB)	18	0,10	51	0,27	60	0,32	47	0,25	19	0,11	37	0,21	36	0,21	33	0,19
HbP (FX)	5	0,03	0	0,00	0	0,00	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)	0	0,00	0	0,00	1	0,01	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1*	0,00
Gescreend (N)	182.302		185.738		186.128		185.034		180.602		176.454		171.562		175.3232	

* Dit kind heeft tweemaal een eerste hielprik gehad, waarbij zowel patroon FAS als FASB is vastgesteld. Zie paragraaf 6.2 voor een uitgebreide toelichting op deze case..

Rapportage HbS dragerschap

Er zijn 826 (4,71‰) kinderen gerapporteerd aan de huisarts, in verband met een vermoedelijk dragerschap van HbS (tabel 6.3). In 2013, 2012, 2011, 2010, 2009, 2008 en 2007 ging het om respectievelijk 4,87‰, 4,75‰, 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 1,4%), Amsterdam (prevalentie 1,4%) en Flevoland (prevalentie 1,1%). De laagste prevalenties (0,2%) zijn gevonden in Drenthe, Overijssel en Gelderland (tabel 6.3).

Tabel 6.3: Prevalentie van vermoedelijk dragerschap van HbS naar provincie/stad bij kinderen geboren in 2014

Provincie/stad	Gescreend		Vermoedelijk dragerschap		
	n	Geen drager		Drager	
		n	%	n	%
Groningen	5.346	5.325	99,6	21	0,4
Friesland	6.346	6.330	99,7	16	0,3
Drenthe	4.365	4.355	99,8	10	0,2
Overijssel	12.074	12.044	99,8	30	0,2
Flevoland	4.941	4.885	98,9	56	1,1
Gelderland	19.894	19.857	99,8	37	0,2
Utrecht	14.837	14.790	99,7	47	0,3
Noord-Holland (excl. A'dam)	19.111	19.038	99,6	73	0,4
Amsterdam	10.718	10.570	98,6	148	1,4
Zuid-Holland (excl. R'dam)	33.543	33.370	99,5	173	0,5
Rotterdam	7.365	7.261	98,6	104	1,4
Zeeland	3.624	3.611	99,6	13	0,4
Noord-Brabant	24.312	24.247	99,7	65	0,3
Limburg	8.810	8.778	99,6	32	0,4
Onbekend	37	36	97,3	1	2,7
Nederland	175.323	174.497	99,5	826	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, omdat deze informatie momenteel (nog) niet wordt geregistreerd.

6.2 Verwijzingen

Van 72 kinderen is bekend dat ze verwezen zijn naar een kinderarts. Dit is inclusief één verwezen kind dat op basis van de eerste hielprik niet verwezen had hoeven worden. Bij dit kind werd de eerste hielprik afgenomen in het ziekenhuis, maar het hielprikkaartje kwam niet binnen de gestelde tijd aan. Er is daarom een opdracht voor een nieuwe eerste hielprik gegeven. De uitslag daarvan was FAS (dragerschap). De ouders en huisarts zijn daarover volgens de procedure in het draaiboek Neonatale hielprikscreening geïnformeerd. Pas daarna kwam het oude (eerste) hielprikkaartje aan in het laboratorium en dit kaartje werd alsnog geanalyseerd. Het gevonden patroon daarbij was FASB en dus afwijkend van de eerste uitslag. Het patroon FASB is aanleiding voor verwijzing naar een kinderarts-hematoloog. Over deze verschillende uitslagen is door de medisch adviseur overlegd met een kinderarts-hematoloog in een academisch ziekenhuis, waarna besloten is om dit kind alsnog te verwijzen.

Volgens de richtlijnen moeten de kinderen verwezen worden naar een kinderarts-hematoloog in een academisch ziekenhuis en bijvoorbeeld niet naar een algemeen kinderarts. Alle 72 kinderen zijn in Neorah toegewezen aan een kinderarts-hematoloog in een academisch ziekenhuis. Bij het rappelleren voor diagnoses werd duidelijk dat twee kinderen (patronen FAB en FS2) door de medisch adviseur in Neorah aan een academisch centrum zijn toegewezen, maar in werkelijkheid naar een niet-academisch centrum zijn verwezen (3%). Aldaar werd verdere verwijzing

niet nodig geacht. Van het kind met FS2-patroon is bekend dat er overleg is geweest met een academisch centrum omtrent het te voeren beleid.

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 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 71 van de 72 (99%) kinderen bekend. De tijdsduur van dit traject is bij 52 (73%) kinderen korter dan of gelijk aan 7 dagen. Bij de 30 (27%) overige kinderen varieerde dit traject van 8 tot en met 58 dagen.

Leeftijd bij melding aan de huisarts

De leeftijd van de kinderen bij de melding aan de huisarts is bekend van 71 (99%) van de 72 kinderen. Van deze kinderen zijn er 11 (15%) gemeld op of voor dag 7, 47 (66%) 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 62 (86%) kinderen. In 2014 was dit interval bij 37 (60%) kinderen 4 weken of minder. Bij 25 (40%) kinderen duurde het langer dan 4 weken.

Leeftijd waarop het eerste consult bij de kinderarts-hematoloog plaatsvond

De leeftijd van het eerste consult is bekend van 29 van de 35 (83%) kinderen verdacht van SCZ. Afgesproken is dat het eerste consult in 90% van de gevallen voor de leeftijd van 12 weken dient plaats te vinden. Bij 86% van de kinderen met een uitslag passend bij SCZ vond het consult voor de 12^e levensweek plaats (tabel 6.4a, zes leeftijden ontbreken). Daarmee is de streefwaarde in 2014 niet gehaald. Tabel 6.4b geeft de leeftijd bij eerste consult van de overige kinderen (oftewel de kinderen met uitslagen passend bij thalassemie) 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 2014

Leeftijd (weken)	n	%	valid cum %
≤ 4	8	27,6	27,6
5 tot 8	11	37,9	65,5
8 tot 12	6	20,7	86,2
12 tot 16	2	6,9	93,1
16 tot 20	1	3,4	96,6
21 t/m 24	0	0	96,6
> 24 weken	1	3,4	100,0
Totaal	29*	100	

* 6 leeftijden ontbreken

Tabel 6.4b: Leeftijd bij eerste consult bij de kinderarts-hematoloog bij kinderen verwezen met uitslagen passend bij thalassemie, geboren in 2014

Leeftijd (weken)	n	%	cum %
≤ 4	13	38,2	38,2
5 tot 8	14	41,2	79,4
8 tot 12	4	11,8	91,2
12 tot 16	2	5,9	97,1
16 tot 20	0	0	97,1
21 t/m 24	0	0	97,1
> 24 weken	1	2,9	100,0
Totaal	34*	100	

* 3 leeftijden ontbreken

6.4 Diagnose

Er zijn in 2014 35 kinderen (0,020‰) verwezen naar een kinderarts met een patroon passend bij SCZ. Bij 29 (0,020‰ van alle gescreende kinderen, 83% van de verwezen kinderen) is de diagnose SCZ bevestigd, van 6 is de diagnose nog onbekend. Tabel 6.5 geeft het aantal patiënten met de (waarschijnlijkheids)diagnose SCZ naar regio voor kinderen geboren in 2014. De prevalentie is het hoogst in Flevoland (0,12%).

Tabel 6.5: Kinderen geboren in 2014 met de (waarschijnlijkheids)diagnose sikkelcelziekte naar provincie/stad

Provincie/stad	Gescreend		(waarschijnlijkheids)diagnose		
	n	Geen SCZ/onbekend		SCZ	
		n	%	n	%
Groningen	5.346	5.345	99,98	1	0,02
Friesland	6.346	6.346	100,00	0	0,00
Drenthe	4.365	4.365	100,00	0	0,00
Overijssel	12.074	12.073	99,99	1	0,01
Flevoland	4.941	4.935	99,88	6	0,12
Gelderland	19.894	19.892	99,99	2	0,01
Utrecht	14.837	14.836	99,99	1	0,01
Noord-Holland (excl. A'dam)	19.111	19.111	100,00	0	0,00
Amsterdam	10.718	10.713	99,95	5	0,05
Zuid-Holland (excl. R'dam)	33.543	33.538	99,99	5	0,01
Rotterdam	7.365	7.358	99,90	7	0,10
Zeeland	3.624	3.623	99,97	1	0,03
Noord-Brabant	24.312	24.312	100,00	0	0,00
Limburg	8.810	8.810	100,00	0	0,00
Onbekend	37	37	100,00	0	0,00
Nederland	175.323	175.294	99,98	29	0,02

Thalassemie

Bij de screening zijn in 2014 33 (0,19‰) kinderen met het HPLC-patroon FAB (passend bij een vorm van α -thalassemie) en 1 kind met FASB (α -thalassemie plus SCZ-dragerschap, zie ook paragraaf 6.2) verwezen naar de kinderarts (tabel 6.6). Hiervan zijn 3 kinderen gemeld met HbH-ziekte. Van 4 kinderen is geen (waarschijnlijkheids)diagnose bekend.

Uit tabel 6.6. blijkt verder dat er in 2014 ook 3 kinderen met een HPLC-patroon passend bij beta-thalassemie zijn verwezen.

Geen diagnose bekend

Bij 10 verwezen kinderen was op het moment van schrijven van dit rapport geen (waarschijnlijkheids)diagnose bekend. Bij screening waren de HPLC-patronen van deze kinderen als volgt: 4 FAB en 6 FS (waarvan eenmaal FS1 en eenmaal FS2).

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 hemoglobinopathieën (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. In 2005 verwoordt de Gezondheidsraad 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 was niet het primaire doel van de screening. In 2015 heeft de Gezondheidsraad echter aanbevolen om deze ziekten op te nemen in de hielprik. De minister heeft dit advies overgenomen en het CvB gevraagd na te gaan hoe en wanneer dit geïmplementeerd kan worden.

Tabel 6.6 geeft een overzicht van het HPLC-patroon waarop de verwijzing is gebaseerd naar (waarschijnlijkheids)diagnose. Bij 29 van de 35 kinderen met een HPLC-patroon passend bij SCZ werd de (waarschijnlijkheids)diagnose SCZ gesteld. Van de andere 6 was de diagnose bij het opstellen van dit hoofdstuk nog niet geregistreerd in Neorah.

De screening op SCZ heeft in 2014 een sensitiviteit van 100%, een specificiteit van 100% en een positief voorspellende waarde van 100% (bij deze berekening zijn kinderen waarvan de diagnose onbekend is geëxcludeerd).

Tabel 6.6: HPLC-patroon van verwezen kinderen naar (waarschijnlijkheids)diagnose in 2014

HPLC-patroon	Patroon passend bij:	(waarschijnlijkheids)diagnose						Totaal
		SCZ	β -thal	α -thal	Overig HbP	Geen HbP	Onbekend	
FS	SCZ	20 [¥]	0	0	0	0	6 [^]	26
FSC	SCZ	9	0	0	0	0	0	9
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	0	0	0	0	0	0	0
FEa	β -thalassemie major of β -thalassemie minor	0	0	0	0	0	0	0
FACB	α -thalassemie + drager C	0	0	0	0	0	0	0
FADB	α -thalassemie + drager D	0	0	0	0	0	0	0
FAEB	α -thalassemie + drager E	0	0	0	0	0	0	0
FASB	α -thalassemie + drager SCZ	0	0	1 [†]	0	0	0	1
F	β -thalassemie major of β -thalassemie intermedia	0	3 [*]	0	0	0	0	3
FE	HbE/ E of HbE / β -thalassemie	0	0	0	0	0	0	0
FL ^{&}	β -thalassemie major	0	0	0	0	0	0	0
FAB	α -thalassemie	0	0	29	0	0	4	33
FX	Hemoglobinopathie nog nader te specificeren	0	0	0	0	0	0	0
Totaal		29	3	30	0	0	10	72

[&] tot 1-3-2013 in het hemoglobinepatroon opgenomen

[¥] in 2014 eenmaal patroon FS1 bij deze groep meegeteld

[^] in 2014 eenmaal patroon FS1 en eenmaal patroon FS2 bij deze groep meegeteld

[†] Dit kind heeft tweemaal een eerste hielprik gehad, waarbij zowel patroon FAS als FASB is vastgesteld. Zie paragraaf 6.2 voor een uitgebreide toelichting op deze case.

^{*} in 2014 eenmaal patroon F1 bij deze groep meegeteld

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 β -thal.	-
6	2010	2011	?	Heterozygote α -thal type 2	-
7	2010	2011	?	Heterozygote α -thal type 2	-
8	2003	2012	?	β -thal	-
9	2004	2012	?	β -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

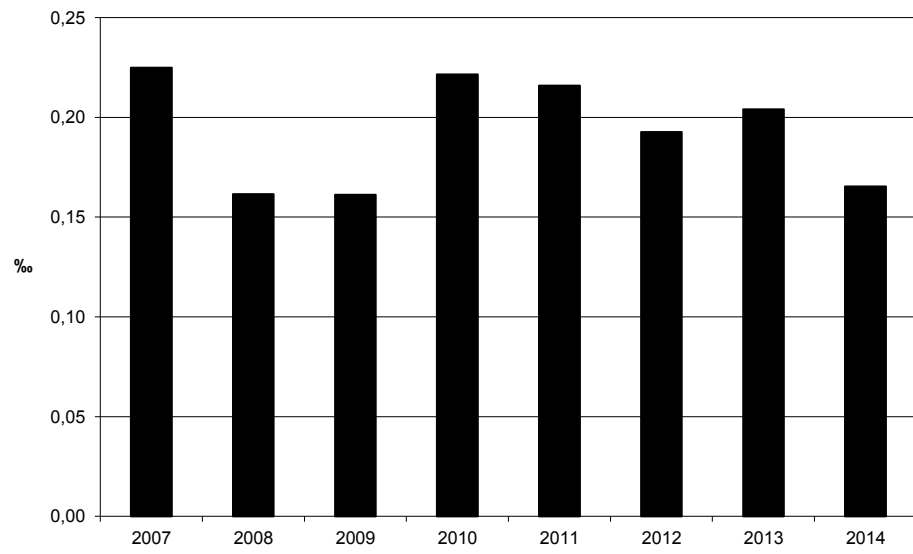
6.6 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie

In deze paragraaf wordt een samenvatting gegeven van de indicatoren die voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op SCZ vastgesteld zijn (tabel 6.8). Bij alle indicatoren is het streefcijfer gehaald, met uitzondering van de indicator "leeftijd bij diagnostiek".

Tabel 6.8: Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse evaluatie van de screening op SCZ in 2014 en tussenhaakjes in 2013

Processtap	Streef- en signaalwaarden	2014 (2013)
Leeftijd bij diagnostiek		
Leeftijd 1 ^{ste} diagnostiek (excl. thalassemie) (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) SCZ het 1 ^{ste} diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd)	<12 weken → ≥ 90%	86%* (91%)
Behandeling		
Behandeling in academisch ziekenhuis (excl. thalassemie) (% verwezen kinderen dat onder behandeling is genomen in een academisch ziekenhuis)	≥ 95%	97% (100%)
Overig		
Detectiecijfer (excl. thalassemie) (% of ‰ kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose SCZ)	Vergelijking in de tijd	0,17‰ (0,20‰) (Zie figuur 6.1)
Gemiste patiënten (excl. thalassemie) (aantal patiënten die niet via de screening zijn opgespoord, waarbij er ergens iets is mis gegaan in het proces en wat niet toe te schrijven is aan de test)	0	0 (0)
Fout-negatieven (excl. thalassemie) (aantal patiënten die niet via de screening zijn opgespoord maar wel hebben deelgenomen aan de screening. Dit gaat specifiek over die kinderen die niet door de screeningstest zijn opgespoord. Gemiste patiënten om andere redenen (bijvoorbeeld administratief) vallen onder de indicator gemiste patiënten)	0	0 (0)
Sensitiviteit (excl. thalassemie) (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) x 100%	100%	100% (100%)
Specificiteit (excl. thalassemie) (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)	> 99,99%	100% (100%)
Positief voorspellende waarde (excl. thalassemie) (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-positieven) (x100%)	> 90%	100% (100%)

* streefcijfer niet gehaald (de streefwaarden in 2014 zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als in de voorliggende jaren)



Figuur 6.1 Detectiecijfer SCZ van 2007 t/m 2014

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.

Een nadere beschrijving van de aandoening wordt gegeven op de website van het RIVM (zie: http://www.rivm.nl/Onderwerpen/H/Hielprik_voor_professionals/). Het klinisch beloop van CF kan zeer sterk verschillen. De hielprikscreening is erop gericht om kinderen met een ernstig klinisch beloop vroegtijdig te ontdekken, dit noemen wij meestal klassieke CF. Daarnaast worden door de screening ook kinderen ontdekt met één of twee mutaties met een onzeker klinisch beloop. Als de zweetest afwijkend is hebben deze kinderen vrijwel zeker CF met een ernstig klinisch beloop. Als de zweetest in het grijze gebied ligt of normaal is, is CF niet met zekerheid aan te tonen maar ook niet uit te sluiten. Deze groep kinderen werden vaak met de term niet-klassieke CF aangeduid maar deze terminologie is niet juist. Niet-klassieke CF is een vorm van CF met slechts weinig klachten en dat is kort na de geboorte niet vast te stellen. Daarom is de terminologie voor deze groep kinderen gewijzigd in "CF Screen Positive Inconclusive Diagnosis" (CFSPID). Deze kinderen worden over het algemeen wel langdurig eenmaal jaarlijks gecontroleerd.

Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de screening in 2014. 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 evaluatie die door de Programmacommissie Neonatale Hielprik Screening (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 hielprik 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 *fail-safe*-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 [^]	----	Afwijkend	Verwijzen

[^]Classificatie van mutaties A+A, A+O of O+O; zie hieronder en zie tabel 7.4

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	Verwijzen^^
A	N	Afwijkend	Verwijzen^^
A	A	Afwijkend	Verwijzen
A	O	Afwijkend	Verwijzen
O	O	Afwijkend	Verwijzen
O	-	Negatief	Geen

^ classificatie van mutaties: A (afwijkend) = klinisch relevant; N (negatief) = klinisch niet relevant; O (onbekend) = klinische relevantie onbekend, - = geen 2^e mutatie gevonden

^^ tot 9-4-2013 werd informatie over CF-dragerschap gegeven, 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) of 'afwijkend' (kind heeft waarschijnlijk CF). Als de screeningsuitslag afwijkend is wordt het kind verwezen naar een kinderlongarts, werkzaam in één van de CF-centra.

Tot 9-4-2013 werd ook de uitslag dragerschap gehanteerd (tabel 7.4), vanaf die tijd is dit niet meer het geval en worden alle kinderen met hoge IRT en PAP uitslagen ook als zij slechts 1 klinisch relevante mutatie hebben verwezen naar een CF-centrum.

Screeningsuitslagen

Tabel 7.5 geeft een overzicht van de uitslagen bij de screening op CF in 2014. Het totaal aantal uitslagen dat na DNA-mutatieanalyse of EGA-onderzoek als afwijkend werd aangemerkt was 33 (0,19%).

Voor meer informatie over de screeningsuitslagen verwijzen we naar het TNO-rapport "Neonatale hielprikscreening – monitor 2014".

Tabel 7.5: Uitslagen hielprik en verwijzingen naar de kinderlongarts bij de CF-screening in 2011 (1-5-2011 t/m 31-12-2011), 2012, 2013 en 2014

Conclusie	2011*	2012	2013	2014	n
	%	%	%	%	
Na 1 ^e hielprik [§] :					
- Negatief	993,37	994,32	995,51	994,56	174.369
- CF-drager	0,06	0,05	0,03	n.v.t. [‡]	n.v.t. [‡]
- CF-afwijkend	0,22	0,21	0,19 [†]	0,19	32 ^μ
- Onvoldoende vulling	4,83	3,41	3,28	4,76	835
- Te vroeg geprikt	0,17	0,20	0,12	0,10	18
- Onbekend	0,17	0,51	0,37	0,00	0
- Niet uitgevoerd	0,26	0,12	0,10	0,12	21
- Missing	0,94	1,18	0,40	0,27	47
Afwijkend na 1 of meer hielprikken	0,22	0,22	0,20	0,19	33 ^{& μ}
Gescreend (N)	125.415	176.455	171.562	175.323	

[§] zie voor nadere uitleg van de verschillende conclusies de lijst met afkortingen en begrippen voor in het rapport

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

[‡] sinds 9-4-2013 worden dragers als afwijkend beschouwd en verwezen.

[†] In 2013 zijn 6 kinderen gevonden met slechts 1 klinisch relevante mutatie (4 zijn gevonden voor 9-4-13 en 2 erna, de laatste 2 zijn als afwijkend geregistreerd)

[&] inclusief 1 kind met afwijkende uitslag na herhaalde 1e hielprik

^μ inclusief 1 kind dat ten onrechte is verwezen als gevolg van verwisseling in het lab; exclusief kind met werkelijk afwijkende uitslag. Verwisseling werd ontdekt een week na eerste consult bij de kinderarts. Kind met werkelijke afwijkende uitslag is toen alsnog ook verwezen. Dit kind met werkelijk afwijkende uitslag is NIET opgenomen in tabel 7.5 (afwijkende uitslag stond nog niet in Praeventis).

7.2 Verwijzingen

In 2014 zijn 34 (0,19%) kinderen naar een kinderlongarts verwezen in verband met een afwijkende CF-uitslag (tabel 7.5). Van deze 34 kinderen is een kind ten onrechte verwezen, als gevolg van een verwisseling in het lab. Deze verwisseling werd een week na het eerste consult bij de kinderarts ontdekt. Het kind met de werkelijke afwijkende uitslag is toen alsnog ook verwezen. Deze situatie is door het RIVM uitgebreid met betreffende ouders besproken en afgehandeld.

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 diagnostiek (eerste consult) van de kinderlongarts.

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 alle 34 kinderen. Van de 34 kinderen zijn er 30

(88%) gemeld voor of op de 30ste dag na de geboorte. De overige vier kinderen zijn gemeld op dag 32 (2x), 35 en dag 36.

Leeftijd bij eerste diagnostiek

Bij alle 34 kinderen (100%) is de leeftijd waarop het eerste consult van de kinderlongarts plaatsvond bekend. Van de patiënten met een klassieke vorm van CF zonder meconium ileus is 92% binnen 30 dagen gezien (tabel 7.6). Hiermee wordt voldaan aan het streefcijfer van 90%. Wanneer de kinderen met meconium ileus meegeteld worden, is 86% gezien binnen 30 dagen. Daarmee wordt niet aan het streefcijfer voldaan.

Tabel 7.6: Leeftijd bij eerste diagnostiek van kinderen verwezen bij de screening op CF geboren in 2014

Leeftijd (in dagen)	Klassieke CF*	
	Zonder meconium ileus	Met meconium ileus [^]
≤ 21 dagen	10 (83,3%)	1 (50%)
> 21 en < 30	1 (8,3%)	0 (0%)
≥ 30	1 (8,3%)	1 (50%)
Totaal	12	2

* Indeling klassieke CF is door TNO en de ANHS-CF gemaakt o.b.v. de mutaties gevonden bij screening.

[^] In Neorah is bij twee kinderen met CF geregistreerd dat zij een meconium ileus (MI) hebben. We hebben aangenomen dat geen van de andere patiënten een meconium ileus heeft.

7.4 Diagnose

Bij 21 van de 34 (62%) kinderen die naar een kinderarts zijn verwezen is in Neorah de diagnose CF geregistreerd (tabel 7.7a). Begin 2014 heeft TNO voorstellen gedaan de wijze waarop in Neorah de diagnose wordt vastgelegd te vereenvoudigen en eenduidiger te maken. Dit is in de loop van 2014 wat betreft de CF registratie ook ingevoerd. Zo kan de kinderarts bij de diagnose nu ook eenvoudig aangeven of het kind een klassieke vorm of CFSPID heeft. (Ten tijde van het schrijven van dit rapport werd in Neorah nog de term niet-klassiek gebruikt, deze term zal echter binnenkort vervangen worden door CFSPID.) Voorheen kon dit alleen met een open tekst veld worden aangegeven en werd dit door de kinderarts vaak niet vermeld. In 2014 ontbrak de subclassificatie klassiek versus CFSPID nog vaak. De zweetest wordt beschouwd als de gouden standaard voor de diagnose CF. De gegevens van de zweetest zoals die nu ingevoerd worden in Neorah worden nog als te onbetrouwbaar beschouwd om de indeling klassieke CF of CFSPID mee te maken. Op basis van bepaalde gevonden DNA-mutaties kan wel met een grote mate van waarschijnlijkheid een indeling in klassiek versus CFSPID gemaakt worden.

De screening is ingevoerd om de klassieke vorm van CF tijdig op te sporen. Slechts bij 2 patiënten is expliciet vermeld dat het de klassieke vorm betreft. In tabel 7.7b is de indeling in klassieke CF en CFSPID gemaakt door TNO en de ANHS-CF op basis van de mutaties die gevonden zijn bij de screening. Van meerdere mutaties is bekend dat ze vrijwel altijd tot de klassieke vorm van CF leiden. Zie de toelichting onderaan tabel 7.7b voor meer informatie over deze indeling. Met grote

waarschijnlijkheid zijn er 14 klassieke CF patiënten opgespoord, maar dit aantal kan mogelijk nog iets hoger liggen.

Tabel 7.7a: Diagnosen zoals ingevuld in Neorah bij de kinderen die verwezen zijn naar een kinderarts, geboren in 2014

Diagnose	N	
Wel CF	21	
Klassieke CF	2	
Zonder meconium ileus		0
Met meconium ileus		2
CFSPID [#]	4	
Geen indeling in klassieke / CFSPID	15	
Geen CF	10	
Equivocaldiagnose	3 [^]	
Totaal	34	

[^] waarvan één gemeld als drager, en twee met de mutaties F508del / R117H-7T-9T

[#] In Neorah werd in 2014 nog de term niet-klassiek gebruikt, binnenkort zal deze term vervangen worden door CFSPID

Tabel 7.7b: Diagnosen na interpretatie* van gegevens bij de kinderen die verwezen zijn naar een kinderarts, geboren in 2014

Diagnose	n	
Klassieke CF	14 [^]	
Zonder meconium ileus		12 [†]
Met meconium ileus		2 [†]
(Nog) geen conclusie	2 ^{^^}	
Geen CF/CFSPID	18	
Eén mutatie gevonden bij screening		8
F508del / R117H-7T-9T		6
Overige mutaties**		4
Totaal	34	

* indeling klassieke CF vs CFSPID is voor kinderen waarbij de subclassificatie in Neorah ontbrak door TNO en de ANHS-CF gemaakt o.b.v. de mutaties gevonden bij screening

[^] waarvan 2x volgens kinderarts en 12x o.b.v. het 1e DNA tijdens screening (10x tweemaal F508del, 1x tweemaal 711+1G>T, 1x tweemaal 2183AA>G)

[†] bij twee kinderen gemeld in Neorah, rest meegeteld als 'zonder meconium ileus'

^{^^} 2 mutaties gevonden bij 2^o DNA onderzoek bij screening, maar op basis daarvan niet in te delen in wel CF of CFSPID

** Overige mutaties, waarbij in Neorah door de arts is aangegeven dat het niet om (klassieke) CF gaat

In 2014 zijn 14 klassieke-CF-patiënten opgespoord met de screening (tabel 7.7b), waaronder twee kinderen met een meconium ileus. Van geen enkel kind was de datum bij behandeling geregistreerd. Dit maakt analyse van dit gegeven niet mogelijk.

Diagnose naar regio

Tabel 7.8a toont de diagnose van de in 2014 bij de screening verwezen kinderen naar regio van de woonplaats. In het evaluatierapport 2013 bleek de weergave van de aantallen in tabel 7.8 helaas niet correct. Daarom staat onder tabel 7.8a ook tabel 7.8b met de correcte cijfers voor 2013.

Tabel 7.8a: Diagnose naar regio van de woonplaats van kinderen geboren in 2014

Regio/stad	Diagnose			Totaal
	Klassieke CF*	CFSPID / geen CF	Nog onbekend	
Groningen	2	0	0	2
Friesland	0	0	0	0
Drenthe	0	0	0	0
Overijssel	0	2	0	2
Flevoland	0	0	0	0
Gelderland	1	1	0	2
Utrecht	1	2	1	4
Noord-Holland (excl. A'dam)	5	0	0	5
Amsterdam	0	2	0	2
Zuid-Holland (excl. R'dam)	2	3	0	5
Rotterdam	0	2	0	2
Zeeland	0	0	0	0
Noord-Brabant	0	3	0	3
Limburg	3	3	1	7
Totaal	14	18	2	34

* indeling klassieke CF vs geen (klassieke) CF is voor kinderen waarbij de subclassificatie in Neorah ontbrak door TNO en de ANHS-CF gemaakt o.b.v. de mutaties gevonden bij screening

Tabel 7.8b: Diagnose naar regio van de woonplaats van kinderen geboren in 2013 (GECORRIGEERD)

Regio/stad	Diagnose					Totaal
	Klassieke CF*	CFSPID	(nog) geen conclusie mogelijk	Geen CF	Nog onbekend	
Groningen	1	0	1	1	0	3
Friesland	1	1	0	1	0	3
Drenthe	2	0	0	0	0	2
Overijssel	4	0	1	1	0	6
Flevoland	0	0	0	2	0	2
Gelderland	1	0	1	0	0	2
Utrecht	3	0	0	3	0	6
Noord-Holland (excl. A'dam)	1	0	0	1	0	2
Amsterdam	1	0	0	1	0	2
Zuid-Holland (excl. R'dam)	5	0	0	0	1	6
Rotterdam	0	0	0	0	0	0
Zeeland	0	0	0	0	0	0
Noord-Brabant	2	0	0	0	0	2
Limburg	0	0	0	0	0	0
Totaal	21	1	3	10	1	36

7.5 Validiteit

In het geval van de CF-screening zal onder een positieve testuitslag worden verstaan: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is (n=34). Bij de start van de screening is afgesproken kinderen met CFSPID buiten beschouwing te laten. Besloten is de kinderen die verwezen zijn naar een kinderarts en die CFSPID blijken te hebben, als fout-positief te beschouwen.

Bij kinderen met een meconium ileus wordt de diagnose CF vaak al op basis van klinische symptomen gesteld. De diagnose CF is in deze groep daarom meestal al voor de hieprikuitslag bekend. In de PNHS is daarom bij de start van de screening (1-5-2011) op CF besloten om voor het bepalen van de validiteit kinderen met meconium ileus buiten beschouwing te laten. Echter, vanuit de ANHS-CF is begin 2016 het verzoek gekomen om voor relevante indicatoren zowel de cijfers inclusief als exclusief kinderen met meconium ileus weer te geven, omdat gebleken is dat kinderen met een meconium ileus niet altijd op basis van klinische symptomen op vroege leeftijd gevonden worden. Dit verzoek is door de PNHS goedgekeurd. Al in dit rapport worden voor de relevante indicatoren cijfers inclusief en exclusief kinderen met meconium ileus gepresenteerd.

Voor het bepalen van de validiteit laten we in dit rapport kinderen waarbij nog geen conclusie mogelijk of bekend is (n=2) buiten beschouwing. Het aantal kinderen met een afwijkende uitslag is dan 32, inclusief 2 kinderen met meconium ileus.

Sinds de start van de screening is van 18 patiënten bekend dat ze niet met de screening zijn gevonden, waarvan 4 met een meconium ileus (tabel 7.10)). Daarnaast is nog een patiënt met CFSPID gemeld. De doelgroep van de screening is klassieke CF, met andere woorden de patiënt met CFSPID dient niet als gemist beschouwd te worden en is daarom niet vermeld in tabel 7.10.

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 gemiste patiënt opgespoord met klassieke CF die als screeningsuitslag “drager” had. Het betreft de kinderen met nr. 4-6 in tabel 7.10. 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 (MLPA-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 zijn 3 kinderen met klassieke CF geboren in 2014 gemist bij de screening (nr 15, 16, 17 in tabel 7.10). Twee van hen had geen meconium ileus, bij de ander is dat niet bekend. Een van de gemiste kinderen (nr 17 in tabel 7.10) werd al prenataal gediagnosticeerd i.v.m. een zusje met CF. Hoewel al voor de hieprikuitslag duidelijk was dat dit kind CF heeft, gaf de hieprikuitslag een negatieve uitslag (IRT 317 en PAP 0,7 – zou met de nieuwe screeningscriteria wel zijn opgespoord). De sensitiviteit in 2014 is voorlopig 80% (12/15) exclusief meconium ileus en 82% (14/17) inclusief meconium ileus. De specificiteit 99,990% (175.286/175.304). De

positief voorspellende waarde is 40% (12/30) exclusief meconium ileus en 44% (14/32) inclusief. Het detectiecijfer exclusief meconium ileus (n=2) is $12/(175.319)=0,068\%$. Het detectiecijfer inclusief meconium ileus is $14/175.321=0,080\%$.

Tabel 7.9: Validiteit van de screening op CF van kinderen geboren in 2014

Verwijzing geïndiceerd	Sprake van klassieke CF		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	14*	18	32*†
Nee	3#	175.286	175.289
Totaal	17*	175.304	175.321*†^

* incl. 2 kinderen met een meconium ileus

† excl. 2 kinderen waarbij de diagnose nog niet bekend is

^ excl. 2 kinderen waarbij de diagnose niet bekend is

incl. 1 kind dat al via prenatale diagnostiek werd gevonden, maar waarbij de screeningsuitslag negatief was

In 2014 is een kind met een fout-negatieve uitslag, geboren in 2012, gevonden (nr 11 in tabel 7.10). Het kind is gemeld via NSCK, maar niet via die weg bij TNO bekend geworden. TNO werd via de ANHS-CF op de hoogte gebracht. Met de nieuwe screeningscriteria zou dit kind wel zijn opgespoord. Begin 2016 is via de NSCK een kind gemeld dat is geboren in 2012 (nr 18 in tabel 7.10). Dit kind heeft halverwege 2015 de diagnose CF gekregen na een afwijkende zweetest. Het kind heeft een oudere zus met CF, maar werd pas laat ontdekt doordat de hielprikuitslag niet afwijkend was.

Tabel 7.10: 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	F508del	F508del	+
2**	2011	2012	45	0,08	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	2,7^^	Negatief	CF	F508del	F508del	+ [§]
9*	2013	2013	78	1,6	Negatief	CF	F508del	F508del	+ [§]
10**	2013	2013	41	4,3	Negatief	CF	F508del	F508del	?
11	2012	2014	200	1,0	Negatief	CF	?	?	?
12*	2013	2014	122	1,2	Negatief	CF	F508del	G542X	-
13**	2013	2014	36	71,8	Negatief	CF	F508del	F508del	+
14!	2013	2014	89	3,6	Negatief	CF	1259insA	S1159F	?
15**	2014	2014	57	10,6	Negatief	CF	F508del	N1303K	-
16*	2014	2014	174	1,3	Negatief	CF	F508del	F508del	?
17^	2014	2014	317	0,7	Negatief	CF	F508del	F508del	-
18~	2012	2015	?	?	?	CF	F508del	A455E	-

* gemist agv PAP < afkappunt

** gemist agv IRT < afkappunt

gemist doordat er alleen sequencing en geen MLPA wordt verricht bij screening

! gemist agv het feit dat er geen mutaties gevonden zijn

§ betreft identieke tweeling

^^ dd 24-7-14 vastgesteld

^ ia prenatale diagnostiek reeds vastgesteld, maar met negatieve hiepruk

~ in maart 2016 via NSCK gemeld bij TNO. Heeft afwijkende zweetest en milde vorm van CF. Heeft ouder zusje met CF, maar is pas laat opgespoord door normale uitslag bij de hieprukscreening.

7.6 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie

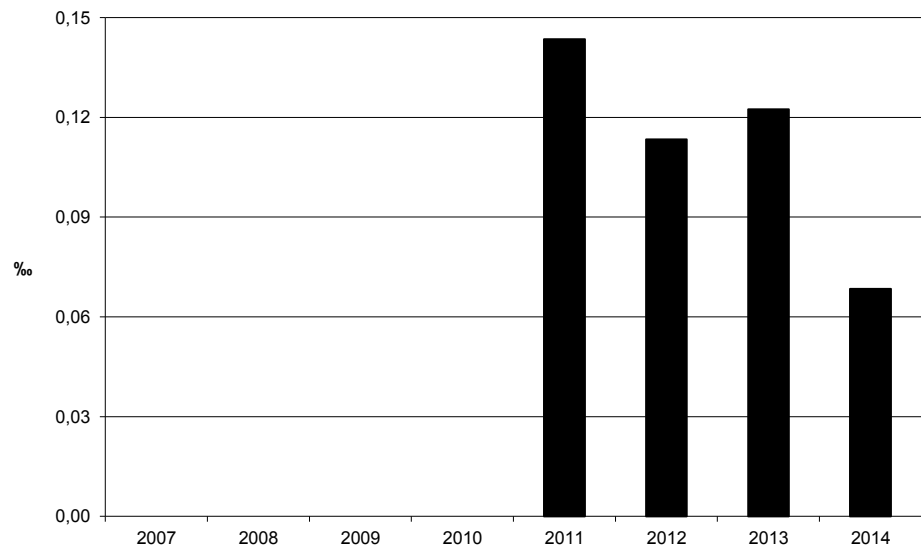
In deze paragraaf worden een samenvatting gegeven van de indicatoren die voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op CF vastgesteld zijn (tabel 7.11). Bij vier indicatoren is in 2014 het streefcijfer niet gehaald. Het betreft het aantal fout-negatieven (excl. CFSPID) en daarmee ook de sensitiviteit. Verder voldoen ook de specificiteit en de positief voorspellende waarde niet aan de criteria. Bij de leeftijd 1^e diagnostiek is het streefcijfers niet behaald als de kinderen met meconium ileus worden meegeteld. Al deze criteria zijn opgesteld vóór 9-4-2013. Na 9-4-2013 zijn de criteria gewijzigd (zie hiervoor), waardoor de sensitiviteit is toegenomen, maar de specificiteit en de positief voorspellende waarde wat zijn afgenomen. Het verdient aanbeveling de streefcijfers voor de positief voorspellende waarde en de specificiteit opnieuw te bezien. Opvallend is de daling van het aantal opgespoorde patiënten in 2014.

Tabel 7.11: Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse evaluatie van de screening op CF in 2014 en tussen haakjes in 2013

Processtap	Streef- en signaalwaarden	2014 (2013)
Diagnostiek		
Leeftijd 1 ^{ste} diagnostiek (% direct verwezen patiënten met (verdenking op) CF dat het 1 ^{ste} 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	92% excl. MI 86% incl. MI* (90% excl. MI)
Overig		
Detectiecijfer (% of ‰ kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose klassieke CF (excl. meconium ileus))	Vergelijking in de tijd	0,068‰ excl. MI 0,080 ‰ incl. MI (0,12‰ excl. MI) (Zie figuur 7.1)
Gemiste patiënten met klassieke CF (excl. meconium ileus) (aantal patiënten die niet via de screening zijn opgespoord, waarbij er ergens iets is mis gegaan in het proces en wat niet toe te schrijven is aan de test)	0	0 excl. MI 0 incl. MI (0 excl. MI)
Fout-negatieven met klassieke CF (excl. meconium ileus) (aantal patiënten die niet via de screening zijn opgespoord maar wel hebben deelgenomen aan de screening. Dit gaat specifiek over die kinderen die niet door de screeningstest zijn opgespoord. Gemiste patiënten om andere redenen (bijvoorbeeld administratief) vallen onder de indicator gemiste patiënten)	0	3 excl. MI* 3 incl. MI* (5 excl. MI*)
Sensitiviteit (uitgaande van klassieke CF) (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-negatieven) x 100% (sinds 2014 cijfers exclusief én inclusief meconium ileus)	100%	80% excl. MI* 82% incl. MI* (81% excl. MI*)
Specificiteit § (Aantal terecht-negatieven) / (aantal terecht-negatieven + aantal fout-positieven) (x100%)	> 99,99%	99,990%* (99,994%)
Positief voorspellende waarde § (Aantal terecht-positieven) / (aantal terecht-positieven + fout-positieven) (x100%) (sinds 2014 cijfers exclusief én inclusief meconium ileus)	> 65%	40% excl. MI* 44% incl. MI* (66% excl. MI)

* streefcijfer niet gehaald (de streefwaarden in 2014 zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als in de voorliggende jaren)

§ kinderen met CFSPID worden als fout-positief beschouwd



Figuur 7.1 Detectiecijfer CF van 2011 t/m 2014 excl. MI (voor 2011 werd er niet op CF gescreend)