

**TNO-rapport**

**KvL/JPB/2006.008**

**Evaluatie van de screening op AGS/CHT/PKU bij  
kinderen geboren in 2004**

Wassenaarseweg 56  
Postbus 2215  
2301 CE Leiden

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

T 071 518 18 18  
F 071 518 19 20

Datum                      Februari 2006

Auteur(s)                C.I. Lanting  
                                 P.H. Verkerk

Alle rechten voorbehouden.

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, foto-kopie, 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 onderzoekopdrachten aan TNO, dan wel de betreffende terzake tussen de partijen gesloten overeenkomst.

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

© 2006 TNO

Auteurs  
Lanitng C.I.  
Verkerk P.H.

Projectnummer  
60388

ISBN-nummer  
ISBN-10: 90-5986-189-2  
ISBN-13: 978-90-5986-189-2

## Samenvatting

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CHT) en fenyketonurie (PKU) over alle in 2004 in Nederland geboren kinderen.

### *Deelname aan de screening op AGS/CHT/PKU*

De deelname aan de screening op AGS/CHT/PKU was in 2004 99,74% (hierbij zijn de kinderen die voor de screeningsleeftijd overleden zijn, buiten beschouwing gelaten). Dit is vergelijkbaar met voorgaande jaren. Het percentage niet-deelname varieerde van 0,00% (Friesland) tot 1,24% (Zeeland).

### *Screening op AGS*

Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de screening op AGS bedroeg 0,1%. Dit is vergelijkbaar met 2003.

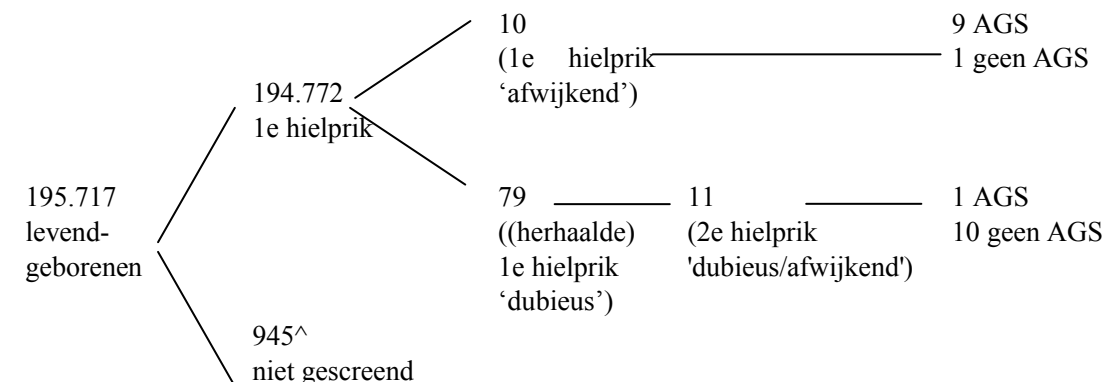
In 2004 werd bij de eerste hielprik bij 10 (0,01%) kinderen een afwijkende uitslag vastgesteld. Het aantal dubieuze uitslagen was 79 (0,04%).

Het aantal naar een kinderarts verwezen kinderen was 21. Bij 10 was sprake van AGS (8 klassieke zoutverliezende vorm, 1 klassieke niet-zoutverliezende vorm, één subclassificatie onbekend). Het is opvallend dat alle 10 patiënten met AGS jongens waren. Dit wijkt sterk af van de verhouding 1:1 die op theoretisch basis verwacht zou worden. Sinds de landelijke start van de screening in 2002 was 75% van de verwezen kinderen van het mannelijke geslacht.

Van de 7 klassieke zoutverliezers waarvan het tijdstip waarop behandeling plaatsvond bekend was werden er 3 (43%) in de eerste levensweek behandeld; 4 (57%) werden na dag 7, maar voor dag 11 gehandeld. Het natriumgehalte bij diagnostisch onderzoek was in één geval <130 mmol/l. Elf kinderen hadden een foutpositieve uitslag. In 2004 werd 1 kind met AGS niet door de screening opgespoord. Er was 1 kind met geboortegewicht 4245 gram en zwangerschapsduur 41 weken die de klassieke niet-zoutverliezende vorm van AGS bleek te hebben, maar niet door de screening was opgespoord. De screeningsuitslag was 80 nmol/l (negatief) en dit werd bevestigd bij heranalyse. Verwijzing vond plaats op basis van een vergrote clitoris door de consultatiebureauarts. Vanaf de landelijke start van de screening in 2002 zijn bij TNO geen patiënten gemeld die bij de screening niet werden gevonden en waarbij er sprake was van de klassieke zoutverliezende vorm van AGS.

De testsensitiviteit, de specificiteit en de positief voorspellende waarde waren in 2004 respectievelijk 91%; 99,9% en 48%. De programmasensitiviteit was 87%. Als er vanuit gegaan wordt dat alleen patiënten met de klassieke zoutverliezende vorm van AGS tot de gezochte groep behoren dan zou de testsensitiviteit in 2004 100% zijn en de programmasensitiviteit 88%. De specificiteit en positief voorspellende waarde zouden dan ongewijzigd blijven.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de AGS-screening in 2004 weer:



^ Waarvan 431 overleden voor de screeningsleeftijd;

#### Screening op CHT

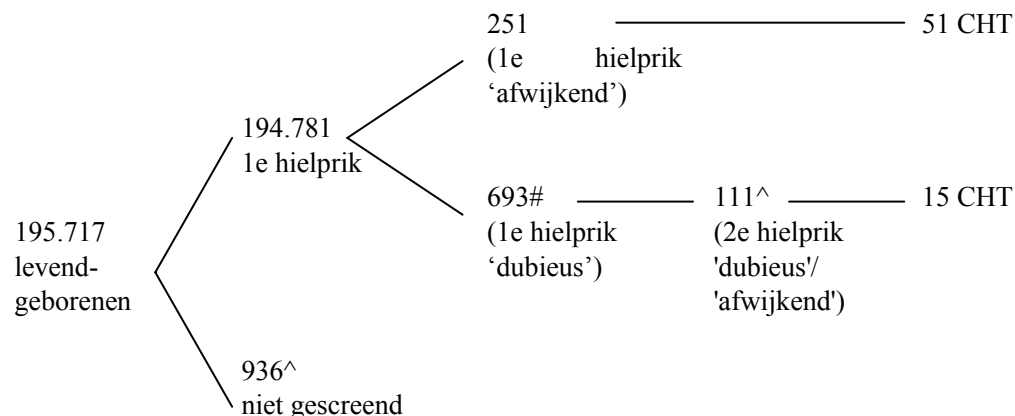
Het percentage dubieuze uitslagen is in 2004 (0,34%) vergelijkbaar met 2003 (0,30%) en 2002 (0,36%). Het percentage dubieuze uitslagen in 2004 is in de regio's Noord-Oost, Noord-West en Zuid-West op hetzelfde niveau gebleven als in 2003. In de regio Midden en Zuid-Oost is het hoger dan in 2003. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de CHT-screening was 0,51%. Dit is vergelijkbaar met 2003 en 2002, maar onder het niveau van voorgaande jaren.

In 2004 werden 362 kinderen op grond van de screeningsuitslagen verwezen naar een kinderarts. Om een indruk te verkrijgen waar vertraging optreedt in het screeningsproces is het traject van geboorte tot behandeling verdeeld in de volgende '90%-haalbaarheidsintervallen': (1) geboorte tot eerste hielprik (duur 8 dagen), (2) eerste hielprik tot tweede hielprik (duur 10 dagen), (3) hielprik tot melding aan de huisarts (duur 7 dagen) en (4) melding aan de huisarts tot diagnostisch onderzoek (duur 3 dagen). Onder een 90%-haalbaarheidsinterval verstaan we een traject met een zodanige duur dat het haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen c.q. informatie van kinderen (hielpriksetje, uitslagen) het traject kan afleggen. De gerealiseerde percentages in 2004 waren respectievelijk (1) 93%, (2) 86%, (3) 98% en (4) 97%. De meeste trajecten verliepen sneller dan in voorgaande jaren het geval was. Sinds 1993 is de aanbevolen leeftijd voor het uitvoeren van de hielprik met twee dagen vervroegd. Deze wijziging heeft in de praktijk geleid tot een vervroeging met ruim drie dagen. Was de gemiddelde leeftijd bij de hielprik in 1993 nog 8,1 dagen, in 2004 was deze leeftijd 4,7 dagen. Er waren in 2004 drie kinderen die ten onrechte werden verwezen.

Van de 362 kinderen die verwezen werden naar de kinderarts werd bij 60 primaire congenitale hypothyreoïdie (CHT) en bij 6 secundaire/tertiaire CHT vastgesteld. Uitgaande van alle patiënten werd 95% voor de streefdatum van 21 dagen behandeld met schildklierhormoon, uitgaande van de patiënten met ernstige CHT was dit 100%. Bij 16 kinderen was er sprake van passagère CHT, bij 18 was nog geen conclusie mogelijk, bij 248 werden geen afwijkingen vastgesteld en van 14 is de uitslag van het diagnostisch onderzoek niet bekend.

De testsensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde waren in 2004 respectievelijk 100%; 99,8% en 18%. De programmasensitiviteit was 97%. Op dit moment is er geen enkele patiënt, geboren in 2004, bekend met een foutnegatieve screeningsuitslag.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de CHT-screening in 2004 weer:



^ Waarvan 431 overleden voor de screeningsleeftijd

# 671 (1e hielprik) + 22 (herhaalde 1e hielprik)

^106 (2e hielprik) + 5 (herhaalde 2e hielprikken)

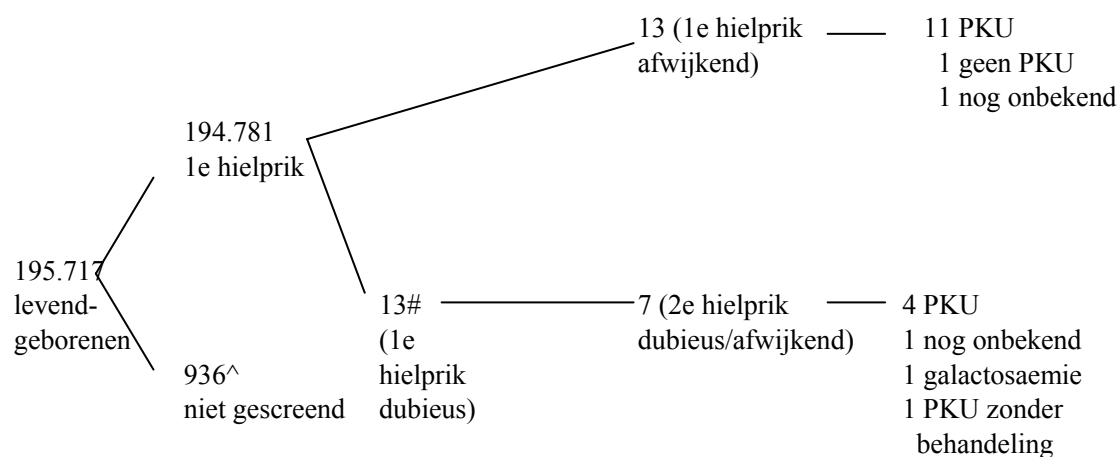
#### Screening op PKU

Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes in 2004 bedroeg 0,41%. In de periode 1995-2001 was er sprake van een toename. De daling die er op volgde zette zich door in 2004.

In 2004 werd bij de eerste hielprik bij 13 (0,01%) kinderen een afwijkende uitslag vastgesteld. Het aantal dubieuze uitslagen bij de eerste hielprik is 13 (0,01%). In 2001 was het percentage dubieuze uitslagen gestegen t.o.v. voorgaande jaren. In 2002 is dit weer aanzienlijk gedaald. Deze daling zette zich voort in 2003 en 2004. Het totale aantal naar een kinderarts verwezen kinderen is 20. Van de 20 kinderen die werden verwezen op basis van de screening was bij 15 behandeling noodzakelijk.

De testsensitiviteit, de specificiteit en positief voorspellende waarde voor de screening op PKU waren in 2004 respectievelijk 100%; 99,9% en 75%. De programma-sensitiviteit was 99%. Vanaf 1998 zijn geen patiënten geboren met een foutnegatieve uitslag bij de screening.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de PKU-screening in 2004 weer:



^ Waarvan 431 overleden voor de screeningsleeftijd

# 13 (1e hielprik) + 0 (herhaalde 1e hielprik)



## Betekenis van afkortingen en termen

AGS	Adrenogenitaal syndroom
'Afwijkende' uitslag	Uitslag waarbij directe verwijzing naar de kinderarts geïndiceerd is.
CHT	Congenitale hypothyreoïdie
'Dubieuze' uitslag	Uitslag waarbij een tweede hielprik geïndiceerd is als het een eerste hielprik betreft en verwijzing als het een tweede hielprik betreft
Entadministratie	Instantie betrokken bij de organisatie en uitvoering van de screening op AGS, CHT en PKU in het kader van de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten (verder zijn zij bijvoorbeeld betrokken bij het Rijksvaccinatieprogramma en de screening en vaccinatie op hepatitis B)
Fout-negatief	Een kind waarbij wel sprake is van AGS of CHT of waarbij behandeling met een fenylalanine beperkt dieet of met BH4 nodig is, maar dat op grond van de screeningsuitslagen niet voor verwijzing in aanmerking komt en dat op het moment van de hielprik nog niet behandeld wordt
Fout-positief	Een kind waarbij geen sprake is van AGS of CHT en waarbij geen behandeling met een fenylalanine beperkt dieet of met BH4 nodig is, maar dat op grond van de screeningsuitslagen wel voor verwijzing in aanmerking komt.
Herhaalde 1e hielprik	Indien bij de eerste hielprik sprake is van onvoldoende of onbetrouwbare vulling dient de hielprik herhaald te worden. Om misverstanden met een tweede hielprik te voorkomen wordt in dergelijke gevallen gesproken van een herhaalde eerste hielprik.
Medisch adviseur	De medisch adviseur (voorheen Provinciale Arts Jeugdgezondheidszorg) is de verantwoordelijk geneeskundige verbonden aan de entadministratie.
'Negatieve' uitslag	'Normale' uitslag
Onvoldoende vulling	Van onvoldoende vulling is sprake indien op het filtreerpapier van een hielpriksetje te weinig bloed is verzameld om een betrouwbare laboratoriumbepaling mogelijk te maken.

Onterechte verwijzing	Verwijzing die niet volgens de screeningsprocedure verliep.
Positief waarde	voorspellende De kans op ziekte indien de testuitslag positief is.
PKU	Phenylketonurie
Sensitiviteit	De kans dat degene met de gezochte ziekte een positieve testuitslag heeft. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen de test- en programmasensitiviteit (zie bijlage A).
Specificiteit	De kans dat degene die de ziekte niet heeft een negatieve testuitslag heeft.
T4	Schildklierhormoon (thyroxine)
TBG-deficiëntie	Aangeboren tekort aan thyroxine-bindend globuline (TBG). Kinderen met een TBG-deficiëntie hebben een (zeer) laag T4 bij de screening. Het betreft echter een onschuldige aandoening, waarbij geen behandeling nodig is.
TSH	Thyreoïd-stimulerend hormoon, ook wel aangeduid met de term thyreotropine. Dit hormoon wordt geproduceerd in de hersenen (hypofyse). Het zet de schildklier aan tot de afgifte van T4.
Tweede hielprik	Indien bij de eerste hielprik sprake is van een 'dubieuze' uitslag dient een tweede hielprik verricht te worden ter bevestiging van de gevonden uitslag.
Vervolgonderzoek	Vervolgonderzoek kan bestaan uit een tweede hielprik of uit een verwijzing naar een kinderarts
17OHP	17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron



# Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>Inleiding.....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>Deelname aan de screening.....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>Screening op AGS.....</b>	<b>17</b>
3.1	Beloop van de screening.....	17
3.1.1	Analysemethode en afkappunten.....	17
3.1.2	Screeningsuitslagen en verwijzingen .....	19
3.2	De populatie verwezen kinderen .....	23
3.2.1	Geregistreerde meldingen.....	23
3.2.2	Tijdsduren.....	23
3.2.3	Diagnosen.....	24
3.3	De methode van screening .....	29
<b>4</b>	<b>Screening op CHT .....</b>	<b>31</b>
4.1	Beloop van de screening.....	31
4.1.1	Analyse methode en afkappunten.....	31
4.1.2	Screeningsuitslagen en verwijzingen .....	33
4.1.3	Onvoldoende vullingen .....	37
4.2	De populatie verwezen kinderen .....	39
4.2.1	Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen.....	39
4.2.2	Enkele kenmerken van de verwezen kinderen .....	39
4.2.3	Tijdsduren.....	40
4.2.4	Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen .....	46
4.3	Diagnosen.....	47
4.3.1	Permanente CHT .....	47
4.3.2	Passagère CHT .....	52
4.3.3	(Nog) geen conclusie mogelijk.....	53
4.3.4	Geen CHT .....	54
4.3.5	Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend.....	56
4.3.6	Behandeling in relatie tot diagnose .....	56
4.3.7	Diagnose naar entadministratie .....	56
4.4	De methode van screening .....	57
4.5	3e meetpunt 1999 .....	58
<b>5</b>	<b>Screening op PKU .....</b>	<b>61</b>
5.1	Beloop van de screening.....	61
5.1.1	Analysemethoden en afkappunten.....	61
5.1.2	Screeningsuitslagen en verwijzingen .....	61
5.1.3	Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes.....	65
5.2	De populatie verwezen kinderen .....	66
5.2.1	Geregistreerde meldingen.....	66
5.2.2	Tijdsduren.....	66
5.2.3	Diagnosen.....	67
5.3	De methode van screening .....	71
<b>6</b>	<b>Literatuur.....</b>	<b>75</b>

## Bijlage(n)

A Test- en programmasensitiviteit



# 1 Inleiding

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CHT) en fenyketonurie (PKU) over alle in 2004 in Nederland geboren kinderen. Screening op PKU vindt in Nederland plaats sinds 1974. In 1981 werd daar de screening op CHT aan toegevoegd. Na een uitgebreid pilotonderzoek is de screening op AGS medio 2000 geïncorporeerd in het bestaande programma.

De wijze van verslaglegging is grotendeels gelijk aan die van de voorgaande jaren. In hoofdstuk 2 wordt ingegaan op de deelname aan de screening op AGS, CHT en PKU. De gegevens van dat hoofdstuk zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de regionale entadministraties.

In de hoofdstukken 3 tot en met 5 worden de resultaten van de screening op AGS, CHT en PKU afzonderlijk besproken. Hierbij wordt per aandoening ingegaan op de uitvoering van de screening, de screeningsuitslagen en verwijzingen en het verloop van de screening. Daarnaast wordt de populatie verwezen kinderen beschreven. Alle uit de screening voortkomende verwijzingen naar de kinderarts worden door de entadministraties aan TNO-KvL gemeld. De uitslagen van de diagnostische onderzoeken worden door de kinderartsen aan TNO-KvL gezonden. Bij TNO-KvL vindt koppeling van deze gegevens plaats, controle, verwerking, analyse en verslaglegging. De in het TNO-databestand verzamelde gegevens van de verwezen kinderen worden gecontroleerd op volledigheid en discrepanties. Bij onvolledigheid werden ontbrekende gegevens opgevraagd en bij discrepanties werd nadere informatie ingewonnen. Het bestand wordt continu bijgewerkt. Voor de registratie is een privacyreglement opgesteld dat op te vragen is bij TNO-KvL en bij de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.

Verder wordt ingegaan op de methode van screening. Onder screening wordt verstaan een eenvoudig uit te voeren test waarmee onderscheid kan worden gemaakt in een groep die de gezochte ziekte mogelijk wel en een groep die de ziekte zeer waarschijnlijk niet heeft. Een goed inzicht in de effectiviteit van de screeningstest wordt verkregen door het nagaan van de sensitiviteit, de specificiteit en de positief voorspellende waarde.

Tenslotte willen we hier allen bedanken die meewerkten aan het tot stand komen van dit rapport, speciaal de uitvoerders van de hielprik, de medewerkers van de entadministraties, de medisch adviseurs van de entadministraties, de medewerkers van de screeningslaboratoria, de huisartsen en de kinderartsen.



## 2 Deelname aan de screening

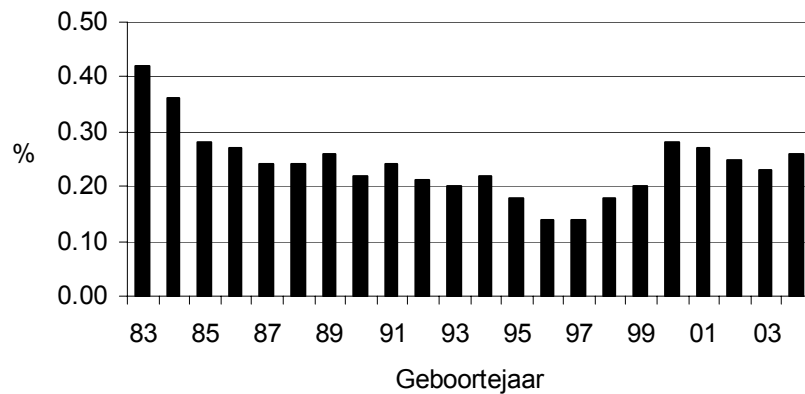
De hielprik wordt uitgevoerd door een medewerker van een thuiszorgorganisatie, kraamcentrum of ziekenhuis, verloskundige of huisarts. De vier cirkels behoren geheel met bloed gevuld te worden. De aanbevolen leeftijd om de hielprik te verrichten is op dag 4 tot en met 7 na de geboorte (geboortedag geldt als dag 0). De setjes worden naar één van de vijf Nederlandse screeningslaboratoria gestuurd. Nederland is wat dit betreft opgedeeld in vijf regio's, te weten Noord-Oost (Groningen, Friesland, Drenthe en Overijssel), Midden (Gelderland en Utrecht), Noord-West (Noord-Holland en Flevoland), Zuid-West (Zuid-Holland en Zeeland) en Zuid-Oost (Noord-Brabant en Limburg).

In 2004 werd bij 194.781 (99,52%) van de 195.717 levendgeborenen in Nederland een hielprik afgenomen. Wanneer kinderen, die vóór de screeningsleeftijd overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten, werd 99,74% onderzocht. De redenen van niet-deelname worden hieronder weergegeven in vergelijking met enkele voorgaande jaren (tabel 2.1). Bij enkele kinderen wordt opgegeven dat geen hielprik verricht is, omdat de ouders vertrokken zijn. Een kind wordt in deze categorie ondergebracht wanneer de ouders niet blijken te wonen op het aangegeven adres of wanneer de ouders verhuisd zijn naar het buitenland. Het is daarom aannemelijk dat enkele van deze kinderen elders in Nederland of in het buitenland toch gescreend zijn.

Tabel 2.1 De redenen van niet-deelname aan de AGS/ CHT/ PKU-screening in 1998 tot en met 2004

Redenen	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	
	%	%	%	%	%	%	n	%
Weigering en bezwaar	0,06	0,06	0,06	0,05	0,06	0,05	176	0,08
Overleden	0,28	0,32	0,29	0,27	0,25	0,23	431	0,22
Vertrokken	0,04	0,04	0,06	0,05	0,05	0,04	95	0,05
Onbekend	0,08	0,10	0,16	0,12	0,13	0,13	234	0,12
Totaal	0,46	0,52	0,57	0,50	0,50	0,46	936	0,48
Pasgeborenen	199.752	202.477	207.579	204.527	202.844	201.554	195.717	

Figuur 2.1 geeft het percentage niet-deelname in 2004 in vergelijking met voorgaande jaren. Sinds 1997 leek er een stijgende lijn in het percentage niet-deelname te zitten. Deze stijging werd met name veroorzaakt door een stijging in de categorie 'onbekend'. Vanaf 2001 daalde het percentage niet-deelname. Het percentage niet deelname in 2004 is vergelijkbaar met voorgaande jaren. De lichte toename in de categorie 'weigering en bezwaar' wordt veroorzaakt door een gewijzigde vorm van registratie. Voor 2004 werden alle Nederlandse kinderen die in Duitsland of België werden geprikt als deelnemers geregistreerd. Vanaf 2004 worden alle ouders die in het grensgebied wonen gevraagd de hielprik in Nederland te laten verrichten. Dit laatste wordt nogal eens geweigerd. De percentages in deze figuur zijn berekend ten opzichte van het aantal in leven zijnde kinderen bij de hielprik.



Figuur 2.1 Niet-deelname aan de screening op AGS/CHT/PKU in 1983 tot en met 2004. Percentages berekend ten opzichte van het aantal nog in leven zijnde kinderen bij de hielprik

Tabel 2.2a toont de deelname naar provinciale en grootstedelijke entadministratie. Het percentage niet-gescreenden (excl. overleden kinderen), in 2004 varieerde van 0,00% (Friesland) tot 1,24% (Zeeland).

Tabel 2.2a Deelname en de redenen van niet-deelname aan de AGS/CHT/PKU-screening naar entadministratie; geboortejaar 2004

Redenen van niet deelname								
Entadministratie	Geborenen	gescreend	niet-gescreend*		Weigering /bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend
Groningen	6173	6166	1	(0.02)	1	6	0	0
Friesland	7589	7570	0	(0.00)	0	19	0	0
Drenthe	5344	5327	1	(0.02)	1	16	0	0
Overijssel	14083	14032	17	(0.12)	14	34	1	2
Flevoland	5298	5273	12	(0.23)	7	13	4	1
Gelderland	23557	23429	53	(0.23)	12	75	13	28
Utrecht & Noord-Holland (excl. A dam)**	37672	37443	118	(0.31)	26	111	0	92
Amsterdam	11233	11119	79	(0.71)	13	35	34	32
Zuid-Holland (excl. R dam)	34849	34689	83	(0.24)	9	77	24	50
Rotterdam	7264	7218	38	(0.52)	4	8	12	22
Zeeland	4110	4052	51	(1.24)	45	7	2	4
Noord-Brabant	27635	27604	8	(0.03)	7	23	0	1
Limburg	10910	10859	44	(0.40)	37	7	5	2
Nederland	195717	194781	505	(0.26)	176	431	95	234

\* exclusief overleden kinderen

\*\* Onderverdeling is niet bekend, alleen totalen.

Entadministraties die in 2004 relatief gezien wat meer niet-gescreenden hadden, hadden dit veelal ook in voorgaande jaren (tabel 2.2b). Opvallend is de stijging in Zeeland en Limburg. Dit wordt veroorzaakt door de hiervoor beschreven wijziging van de manier van registratie voor 2004 versus na 2004 van kinderen die in Duitsland of België werden geboren.

Tabel 2.2b Niet-deelname\* aan de screening naar entadministratie in 1998 tot en met 2004

Entadministratie	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
	%	%		%	%	%	%
Groningen	0.05	0.05	0.06	0.06	0.05	0.02	0.02
Friesland	0.08	0.03	0.05	0.06	0.03	0.03	0.00
Drenthe	0.07	0.02	0.03	0.00	0.09	0.02	0.02
Overijssel	0.11	0.17	0.13	0.08	0.11	0.07	0.12
Flevoland	0.25	0.31	0.16	0.15	0.11	0.25	0.23
Gelderland	0.27	0.26	0.37	0.21	0.22	0.21	0.23
Utrecht	0.10	0.18	0.10	0.38	0.27	0.47	**
Noord-Holland (excl. A'dam)	0.10	0.06	0.39	0.25	0.44	0.47	0.31
Amsterdam	0.52	0.68	1.03	0.98	1.12	0.39	0.71
Zuid-Holland (excl. R'dam)	0.36	0.36	0.52	0.24	0.33	0.27	0.24
Rotterdam	0.11	0.27	0.28	0.58	0.22	0.11	0.52
Zeeland	0.16	0.33	0.25	0.36	0.19	0.21	1.24
Noord-Brabant	0.07	0.04	0.05	0.05	0.03	0.07	0.03
Limburg	0.02	0.07	0.00	0.01	0.00	0.05	0.40
Nederland	0.18	0.20	0.28	0.23	0.25	0.16	0.26

\* exclusief overleden kinderen

Conclusie: het percentage niet-deelname (exclusief overleden kinderen) in 2004 is vergelijkbaar met 2003. Na een aanvankelijke stijging in de periode 1998 tot en met 2000 waren de percentages voor 2001 en 2002 weer lager maar nog steeds hoger dan de percentages in de periode tot 1998. In 2003 is het percentage niet-deelname teruggekeerd naar het niveau van 1998 en daarvoor. In 2004 is het weer iets hoger. Het percentage niet-deelname (exclusief overleden kinderen) varieerde tussen de entadministraties van 0,00% tot 1,24% en is het hoogst in Zeeland (1,24%) en Amsterdam (0,71%).





## 3 Screening op AGS

In dit hoofdstuk wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS) bij alle in 2004 in Nederland geboren kinderen. De wijze van verslaglegging is grotendeels gelijk aan die van de screening op PKU en CHT. In paragraaf 3.1 wordt ingegaan op het verloop van de screening. In paragraaf 3.2 wordt de populatie verwezen kinderen beschreven, en paragraaf 3.3 betreft de evaluatie van de methode van screening. Op 1 juli 2000 werd de screening op AGS geïncorporeerd in de bestaande screening op CHT en PKU. Sinds 1 januari 2002 wordt de evaluatie van de screening op AGS uitgevoerd door TNO-KvL. Vergelijking met resultaten uit voorgaande jaren is dus (vooralsnog) slechts op beperkte schaal mogelijk.

### 3.1 Beloop van de screening

Na een korte weergave van de uitvoering van de screening op AGS in Nederland (3.1.1) wordt het beloop van de screening besproken aan de hand van de uitslagen van de eerste en tweede hielprik en de verwijzingen en wordt nader ingegaan op het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapier strookjes (3.1.2).

#### 3.1.1 *Analysemethode en afkappunten*

De uitvoering van de hielprik wordt beschreven in hoofdstuk 2. In het hielprik bloed wordt de concentratie  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron (17OHP) bepaald. Is er sprake van AGS, dan is de concentratie van 17 OHP verhoogd. Het neonataal 17OHP wordt bepaald met behulp van de AutoDELFIA methode. Dit is een volledig geautomatiseerde, fluoro-immunochemische bepaling.

De hoogte van de 17OHP uitslag is gerelateerd aan de rijpheid van de bijnier en daarmee aan de zwangerschapstermijn. Afkapgrenzen op basis van zwangerschapsduur liggen daarom voor de hand. Echter, tot en met 31 december 1998 werd op de hielpriksetjes geen zwangerschapstermijn ingevuld bij een geboortegewicht > 2500 gram. Dientengevolge werden de afkapgrenzen in de eerste periode gebaseerd op geboortegewicht. Uit een regressie analyse bleek echter dat zwangerschapsduur een betere voorspeller was van het 17OHP gehalte dan geboortegewicht (van der Kamp, 2001). Vanaf 1 januari 1999 zijn de grenzen dan ook primair gebaseerd op zwangerschapsduur. Om het aantal foutpositieve uitslagen te verminderen werd op dat moment ook de ondergrens omhoog gebracht van 60 naar 80 nmol/L serum. Per 1 januari 2000 werd de prematurengrens veranderd van 37+0 weken naar 36+0 weken zodat de grens gelijk is aan de prematurengrens bij de CHT-screening. Om de afkapgrenzen beter te laten aansluiten bij de fysiologische trend, en hierdoor een verbetering van de sensitiviteit te bewerkstelligen, werd vanaf 1 juli 2000 een extra categorie toegevoegd. Op 1 maart 2001 werden de grenzen (m.u.v. de grenswaarde >500 nmol/l) met 10% verhoogd als correctie voor de gewijzigde aanname voor de berekening van de hematocriet van de 17-OHP-standaarden. In de tabel 3.1 wordt een historisch overzicht gegeven van de afkapgrenzen die gehanteerd werden sinds de start van het pilotonderzoek in 1998. Indien de zwangerschapsduur onbekend is, dan worden de grenzen op basis van geboortegewicht gebruikt.

Tabel 3.1 Afkapgrenzen van 1-1-1998 tot 1-1-2002

Periode	Geboortegewicht (gram)	Zwangerschapsduur (weken)	17OHP gehalte (nmol/L serum)
1998	≤ 2500 en	≤ 32	≥ 500
	≤ 2500 en	32 t/m 36+0	≥ 300
	≤ 2500 en	> 36+0/onbekend	≥ 240
	> 2500/ onbekend		≥ 60
1999	≤ 2100	≤ 33+6	≥ 500
	2101 t/m 2500	34 t/m 37+0	≥ 200
	> 2500/ onbekend	≥ 37+1	≥ 80
1-1-2000 tot 1-7-2000	≤ 2100	≤ 33+6	≥ 500
	2101 t/m 2500	34 t/m 36+0	≥ 200
	> 2500/ onbekend	≥ 36+1	≥ 80
1-7-2000 tot 1-3-2001	≤ 2100	≤ 33+0	≥ 500
	2101 t/m 2500	33+1 t/m 35+0	≥ 250
	2501 t/m 2700	35+1 t/m 36+0	≥ 150
	> 2700/ onbekend	≥ 36+1	≥ 80
1-3-2001 tot 1-1-2002	≤ 2100	≤ 33+0	≥ 500
	2101 t/m 2500	33+1 t/m 35+0	≥ 275
	2501 t/m 2700	35+1 t/m 36+0	≥ 165
	> 2700/ onbekend	≥ 36+1	≥ 90

Tot 1-1-2002 werd de uitslag van de hielprik geclassificeerd als ‘negatief’ dan wel ‘afwijkend’, waarbij dit laatste gold als een indicatie tot verwijzing. Vanaf 1-1-2002 werd daar de categorie ‘dubieus’ aan toegevoegd. Kinderen met een screeningsuitslag die wordt gecategoriseerd als dubieus komen in aanmerking voor een tweede hielprik. In de tabellen 3.2a en 3.2b wordt de interpretatie van de uitslag van de eerste hielprik gegeven. Deze is gebaseerd op de zwangerschapsduur, en indien deze onbekend is op het geboortegewicht.

Tabel 3.2a Interpretatie van de AGS-uitslag bij de eerste hielprik

Zwangerschapsduur (weken)	17OHP (nmol/l serum)				
	< 89	90-149	150-274	275-499	≥ 500
≤ 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 3.2b Interpretatie van de AGS-uitslag en actie bij de eerste hielprik indien zwangerschapsduur onbekend

Geboortegewicht (gram)	17OHP (nmol/l serum)				
	≤ 89	90-149	150-274	275-499	≥ 500
≤ 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

Bij een afwijkende eerste hielprikuitslag dient dezelfde dag verwijzing naar een kinderendocrinologisch centrum plaatst te vinden. Een dubieuze eerste hielprik uitslag is een indicatie voor een tweede hielprik. Bij kinderen met een zwangerschapsduur groter dan 33+0 weken wordt de tweede hielprik 7-9 dagen na de eerste hielprik afgenomen. Bij kinderen met een zwangerschapsduur kleiner of gelijk aan 33+0 weken wordt de tweede hielprik 14-16 dagen na de eerste afgenomen. Als er sprake is van gebruik van glucocorticoiden, dan dient de tweede hielprik 7-9 dagen na het stoppen van deze medicatie afgenomen te worden.

De tabellen 3.3a en 3.3b geven de interpretatie van de AGS-uitslag 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

Zwangerschapsduur (weken)	17OHP (nmol/l serum)			
	≤89	90-149	150-274	≥ 275
≤ 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 zwangerschapsduur onbekend

Geboortegewicht (gram)	17OHP (nmol/l serum)			
	≤89	90-149	150-274	≥ 275
≤ 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

### 3.1.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 3.4 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste en tweede hielprik. Bij 10 (0,01%) kinderen werd een afwijkende uitslag vastgesteld bij de eerste hielprik. Bij alle

10 werd nader diagnostisch onderzoek verricht. Er waren 79 (0,04%) kinderen met een dubieuze uitslag bij de eerste hiehprik. Dit is vergelijkbaar met het percentage van 2003 (0,06%). Na de eerste hiehprik was er bij 240 (0,12%) kinderen sprake van onvoldoende vulling. Dit is vergelijkbaar met het percentage gevonden in 2003 (0,11%) (figuur 3.1). Bij 93 (0,05%) kinderen was een herhaalde eerste hiehprik nodig omdat de hiehprik te vroeg was afgenomen. Bij 7 kinderen werd geen tweede hiehprik of herhaalde eerste hiehprik afgenomen terwijl dat wel geïndiceerd was omdat het kind inmiddels overleden was of omdat de ouders weigerden. Na de tweede hiehprik werden 11 (0,01%) kinderen verwezen. Er werden geen kinderen verwezen na een derde of vierde hiehprik. Het totale aantal verwijzingen is dus 21. Ter vergelijking, in 2003 werden 40 kinderen verwezen en in 2002 43 (figuur 3.2).

Tabel 3.4 Uitslagen en verwijzingen na 1e en 2e (herhaalde 1e) hiehprik in 2004

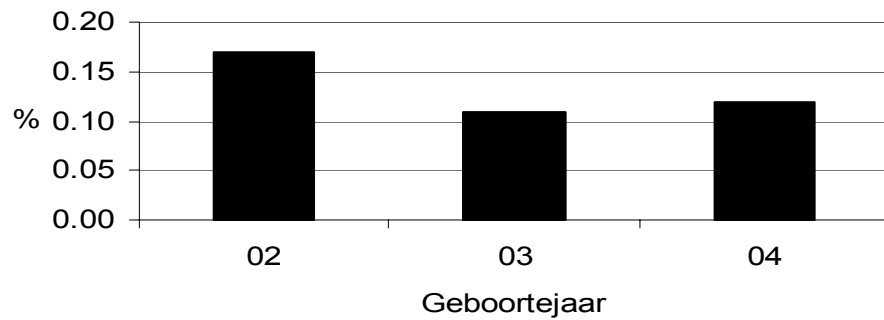
	n	%*
Na 1e hiehprik:		
Negatief	194350	997.83
Dubieus	79	0.41
Afwijkend	10	0.05
Onvoldoende vulling	240	1.23
Anders@	93	0.48
Verwezen	10	0.05
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	0	0.00
Na herhaalde 1e en 2e hiehprik:		
Niet verricht (wel geïndiceerd)&	7	0.04
Negatief	391	2.01
w.v. bij 1e hp dubieus	64	0.33
w.v. bij 1e hp OV/anders	327	1.68
Afwijkend	11	0.05
w.v. bij 1e hp dubieus	10	0.05
w.v. bij 1e hp OV/anders	1	0.00
Onvoldoende vulling	1	0.01
w.v. bij 1e hp dubieus	0	0.00
w.v. bij 1e hp OV/anders	3	0.01
Anders@	0	0.00
Verwezen	11	0.06
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	0	0.00
Verwezen na 1e en 2e hiehprik	21	0.11
3e of 4e hiehprik	5	0.03
w.v. verwezen	0	0.00
Totaal verwezen	21	0.11
Totaal gescreend	194772	

\* Van het totale aantal gescreende zuigelingen;

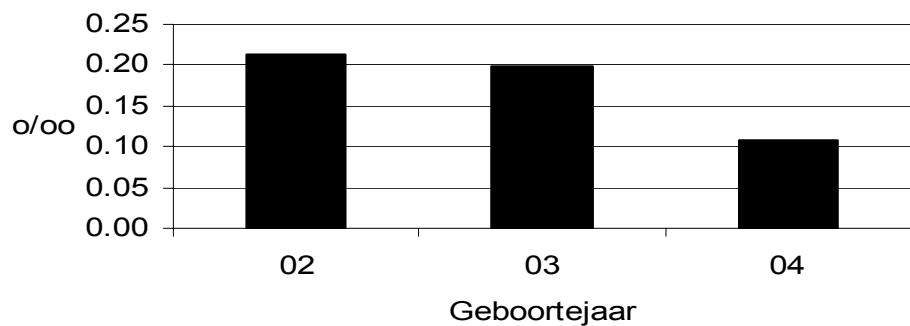
@ Bijv. te vroeg geprikt of bepaling mislukt;

& Bijv. ouders weigeren of kind overleden;

OV onvoldoende vulling.



Figuur 3.1 Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de screening op AGS vanaf de landelijke invoering van het programma tot en met 2004



Figuur 3.2 Percentage verwijzingen bij de screening op AGS naar geboortejaar

Tabel 3.5 toont de uitslagen en de verwijzingen na de eerste en tweede (herhaalde eerste) hielprik in 2004 naar entadministratie. Het percentage onvoldoende vullingen was het laagst in Limburg en Zeeland (0,00%) en het hoogst in Amsterdam (0,44%) en Rotterdam (0,42%). Evenals vorig jaar bevat de categorie mislukt/te vroeg geprikt in Rotterdam een relatief groot aantal. Dit ondanks diverse acties van de entadministratie (meer instructie, aanspreken van individuele prikkers e.d.) om zowel het percentage onvoldoende vulling als mislukt/te vroeg geprikt terug te dringen.

Tabel 3.5 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede (herhaalde eerste) hielprik in 2004 naar entadministratie

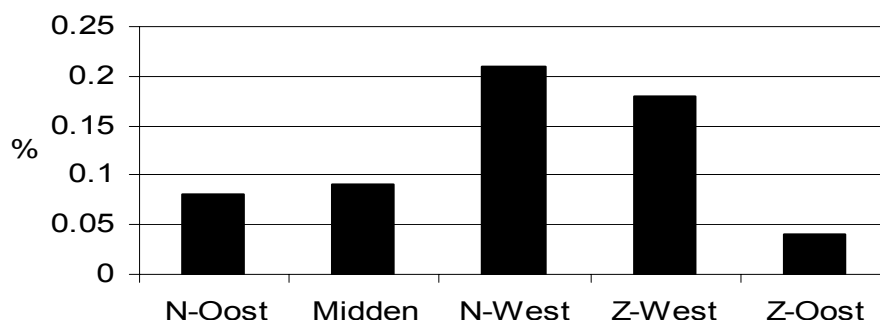
		1e hielprik						herhaalde 1e en 2e hielprik				Verwezen
		neg.	dub.	afw.	onvold. vulling		mislukt / te vroeg geprikt		neg. afw.		n	%*
Entadministratie	Gescreend				n	(%)*						
Groningen	6166	6149	7	0	10	(0.16)	0		15	2	2	(0.03)
Friesland	7570	7561	6	1	2	(0.03)	0		6	2	3	(0.04)
Drenthe	5327	5314	7	1	5	(0.09)	0		12	0	1	(0.02)
Overijssel	14032	14017	6	0	9	(0.06)	0		13	2	2	(0.01)
Flevoland	5273	5267	3	1	2	(0.04)	0		5	0	1	(0.02)
Gelderland	23429	23395	7	2	23	(0.10)	2		31	0	2	(0.01)
Utrecht	15751	15730	5	0	14	(0.09)	0		19	0	0	(0.00)
Noord-Holland (excl. A'dam)	21685	21643	14	0	28	(0.13)	0		40	1	1	(0.01)
Amsterdam	11119	11053	2	1	49	(0.44)	14		64	1	2	(0.02)
Zuid-Holland (excl. R dam)	34689	34605	13	3	51	(0.15)	17		72	3	6	(0.02)
Rotterdam	7218	7129	1	0	30	(0.42)	58		30	0	0	(0.00)
Zeeland	4052	4051	0	0	0	(0.00)	1		1	0	0	(0.00)
Noord-Brabant	27604	27578	8	1	17	(0.06)	0		24	0	1	(0.00)
Limburg	10859	10585	0	0	0	(0.00)	1		1	0	0	(0.00)
Nederland	194772	194350	79	10	240	(0.12)	93		391	11	21	(0.01)

\* ten opzichte van het aantal gescreenden

Tabel 3.6 en figuur 3.3 tonen deze gegevens naar verzorgingsgebied van de laboratoria. Het percentage onvoldoende vullingen in de regio's Noord-West en Zuid-West was vergelijkbaar, terwijl dat in de regio's Noord-Oost, Midden en Zuid-Oost lager is. Het percentage dubieuze en afwijkende uitslagen was vergelijkbaar voor elk van de vijf regio's. Het percentage mislukt/te vroeg geprikt is relatief hoog in de regio Zuid-West.

Tabel 3.6 Screeningsuitslagen na eerste hielprik in 2004 naar verzorgingsgebied van de laboratoria

Verzorgings- Gebied Laboratorium	1e hielprik										Mislukt / te vroeg geprikt	
	gescreend	neg.		dub.		afw.		onvold.vulling				
		n	%	n	%	n	%	n	%	n		%
Noord-Oost	33095	33041	(99.84)	26	(0.08)	2	(0.01)	26	(0.08)	0	(0.00)	
Midden	39182	39125	(99.86)	12	(0.03)	2	(0.01)	37	(0.09)	2	(0.01)	
Noord-West	38073	37963	(99.70)	19	(0.05)	2	(0.00)	79	(0.21)	14	(0.04)	
Zuid-West	45959	45785	(99.62)	14	(0.03)	3	(0.01)	81	(0.18)	76	(0.17)	
Zuid-Oost	38463	38436	(99.93)	8	(0.02)	1	(0.00)	17	(0.04)	1	(0.00)	
Totaal	194772	194350	(99.78)	79	(0.04)	10	(0.01)	240	(0.12)	93	(0.05)	



Figuur 3.3 Percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de screening op AGS naar laboratorium in 2004

#### Conclusies:

1. In 2004 werd bij 10 kinderen een afwijkende uitslag van de eerste hiehprik vastgesteld; het totale aantal verwijzingen was 21
2. Het percentage onvoldoende vullingen was 0,12%. Dit is vergelijkbaar met het percentage gevonden in 2003 (0,11%)

### 3.2 De populatie verwezen kinderen

In dit hoofdstuk worden de kinderen beschreven die voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts worden verwezen. Aan de orde komen het aantal geregistreerde meldingen (3.2.1), de tijdsduren (3.2.2) en de diagnosen (3.3.3)

#### 3.2.1 Geregistreerde meldingen

In 2004 werden 21 kinderen bij TNO gemeld. Dit komt overeen met het aantal verwijzingen dat volgens de rapportage van de entadministraties werd verwezen (zie tabel 3.4).

#### 3.2.2 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de geboorte en de eerste hiehprik (3.2.2.1)
- de eerste hiehprik en de tweede hiehprik (3.2.2.2)
- de geboorte en de melding aan de huisarts dat het kind verwezen dient te worden (3.2.2.3)
- de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts (3.2.2.4)
- de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts (3.2.2.5).

##### 3.2.2.1 Interval tussen geboorte en eerste hiehprik

De aanbevolen leeftijd voor het verrichten van de hiehprik is 4 tot 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Bij 20 van de 21 kinderen bij wie nader diagnostisch onderzoek werd verricht was de datum van de eerste hiehprik bekend. Bij alle 20 (100%) kinderen vond de screening plaats op de leeftijd van 4 tot en met 7 dagen (in 2003 was dit 85%, in 2002 100%). In 17 gevallen betrof het dag 4, in 2 gevallen dag 5 en in 1 geval dag 6.

### 3.2.2.2 *Interval tussen eerste en tweede hielprik*

Van vijf van de zes kinderen die werden verwezen voor diagnostisch onderzoek was het interval tussen 1e en 2e 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. Bij 3 kinderen met een zwangerschapsduur < 33 weken was het interval 14 dagen. Eén kind met een zwangerschapsduur van 33 weken werd na 6 dagen opnieuw geprikt. De overige (> 33 weken) werden na 7 of 8 dagen geprikt.

### 3.2.2.3 *Leeftijd bij verwijzing*

De datum bij verwijzing was bekend bij 15 van de 21 kinderen waarbij diagnostisch onderzoek werd verricht. Verwijzing vond plaats voor dag 8 bij 8 (53%) kinderen. Er werden 2 (13%) kinderen in de tweede levensweek (dag 8 tot dag 15) verwezen. In 2003 was dit 52%, in 2002 37%. Vijf kinderen (33%) werden verwezen op dag 15 of later; 4 na twee hielprikken en 1 na één hielprik. Allen hadden geen AGS.

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

De verstreken tijd tussen het moment waarop de entadministratie de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden en het diagnostisch onderzoek was bekend bij 13 kinderen. Bij 12 (92%) was dit één dag of minder. In één geval was het interval 3 dagen. In 2003 was het in 81% één dag of minder, in 2002 was dit 88%.

### 3.2.2.5 *Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond*

Bij 17 van de 21 kinderen is de datum van het diagnostisch onderzoek bekend. Bij 5 (29%) vond dit plaats voor dag 8. In 2003 was dit 39% en in 2002 53%. Het betrof 4 kinderen met AGS en 1 waarbij geen sprake was van AGS. Van de 4 kinderen met AGS die voor dag 8 werden onderzocht was bij 3 kinderen de subclassificatie bekend; bij alle drie betrof het de klassieke zoutverliezende vorm.

Bij nog eens 5 (30%) kinderen vond het diagnostisch onderzoek op dag 8 tot en met 11 plaats. Allen hadden AGS. Er waren 4 klassieke zoutverliezers en één klassieke niet-zoutverliezer.

In 2 (10%) gevallen vond het diagnostisch onderzoek op dag 12 t/m 14 plaats. Beide hadden twee hielprikken ondergaan. Het ging om 2 kinderen zonder AGS.

Bij de overige 5 (24%) varieerde dit van dag 14 tot dag 40. Alle 5 kinderen hadden een tweede hielprik ondergaan. Bij 3 bleek er geen sprake van AGS, bij één was er sprake van de klassieke zout-verliezende vorm van AGS en bij één was de diagnose onbekend.

### 3.2.3 *Diagnosen*

De diagnostische conclusies van de 21 kinderen die bij TNO werden gemeld worden hieronder weergegeven.

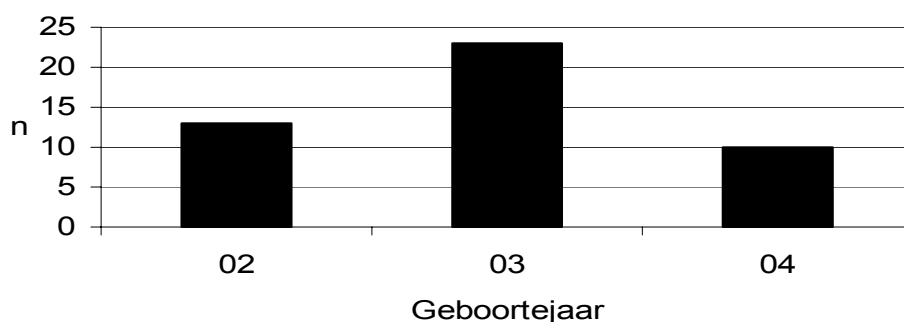
AGS	10
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke zoutverliezende vorm	8
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke niet-zoutverliezende vorm	1
21 hydroxylase deficiëntie, niet klassieke vorm	0
andere enzymdeficiëntie	0
onbekend	1
GEEN AGS	11
(NOG) GEEN CONCLUSIE	0
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK VERRICHT OF BEKEND	0



Op elk van de diagnosegroepen wordt hieronder nader ingegaan (3.2.3.1 tot en met 3.2.3.4). Tenslotte worden de diagnosen naar regio van entadministratie weergegeven (3.2.3.5).

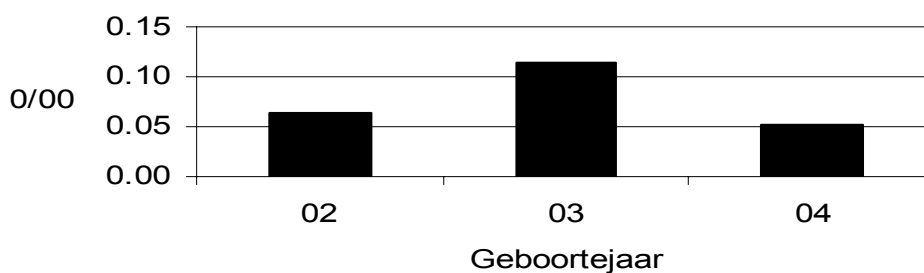
### 3.2.3.1 AGS

Het aantal AGS patiënten in 2004 bedraagt 10. Zowel in 2000 als in 2001 werden 17 patiënten met AGS opgespoord. In 2002 waren het er 13 en in 2003 23 (figuur 3.4a+b). Tabel 3.7a toont enige gegevens van de in 2004 geboren patiënten met AGS. Uitgaande van een poissonverdeling zijn de 95% betrouwbaarheidsintervalgrenzen van het aantal geboorten per jaar 7 en 23. De variatie in het aantal patiënten per jaar is dus gebaseerd op toeval.



Figuur 3.4a Aantal patiënten met AGS naar geboortejaar

De prevalentie van AGS in 2004 is 1 : 19.477 geborenen (figuur 3.4b). De prevalentie van AGS was 1 : 15.552 in 2002, 1 : 12.158 in 2001 en 1 : 12.244 in 2000 (Stikkelbroeck et al., 2002). In 2003 was het 1 : 8.775 geborenen.



Figuur 3.4b Prevalentie van AGS naar geboortejaar

De 10 patiënten met AGS waren allen jongens. Dit wijkt sterk af van de verhouding 1:1 die op theoretisch basis verwacht zou worden. Er is ook een overmaat aan jongens die op basis van de screening wordt verwezen; sinds de landelijke start van de screening in 2002 was 75% van de verwezen kinderen van het mannelijk geslacht. De reden hiervoor is onbekend.

Van 9 van de 10 patiënten met AGS was de subclassificatie bekend. 8 kinderen hadden de klassieke zoutverliezende vorm van AGS en 1 kind had de klassieke niet-zoutverliezende vorm (TNO nr. 402). Het natriumgehalte bij diagnostisch onderzoek

was bij 1 kind < 130 mmol/l, namelijk 127 mmol/l. Het laagst gemeten natriumgehalte varieerde van 124 tot 139 mmol/l.

Er werden bovendien drie kinderen aangemeld waarbij op basis van een ambigu genitaal verdenking op AGS bestond. Bij 1 kind werd de diagnose AGS gesteld, bij de andere 2 is de diagnose nog onbekend (naschrift oktober 2005: beide kinderen hadden geen AGS). Alle drie werden niet gevonden bij de screening.

Tabel 3.7a Enige gegevens van verwezen kinderen met AGS, geboren in 2004

TNO nr.	Geb. gewicht	Zw. Duur	m/v	17- OHP 1e hp	17- OHP diagn. onderz	Na in serum*	K in serum*	Na in urine	Lft start beh.
	g	wkn		nmol/l	nmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	dgn
402+	4070	42	m	272	88	138	5	.	32
403	3250	39	m	465	461	139	6	40	5
404	3700	42	m	160	90	135	5	4	8
407	3820	37	m	160	90	135	5	4	6
410	2940	37	m	600	210	141	5	71	5
411	3710	40	m	600	401	.	.	41	8
413	3970	40	m	600	698	134	7	16	9
414	3726	40	m	600	250	136	8	.	6
417	2910	38	m	600	600	133	7	20	9
419	4295	42	m	600	1000	127	7	35	8

+ klassieke niet-zoutverliezende vorm

\* Laagst resp. hoogst gemeten gehalte

Bij AGS is er sprake van bijnierhormoontekort (cortisol en aldosteron) en een overproductie van 17-hydroxyprogesteron (17OHP) en mannelijk hormoon (androgenen). Tekort aan aldosteron veroorzaakt ernstig zoutverlies en uitdroging, tekort aan cortisol kan lage bloedsuikers en lage bloeddruk veroorzaken en door de overproductie van mannelijk hormoon, al tijdens de zwangerschap kan bij meisjes vermannelijking van de geslachtsorganen voorkomen. Om verstoring van de elektrolythuishouding te voorkomen zou op dag 8 met de behandeling gestart moeten worden (van der Kamp, 2001). Van alle 10 patiënten was de leeftijd waarop behandeling plaatsvond bekend. Bij 4 (40%) kinderen, 3 klassieke zoutverliezers, 1 met onbekende subclassificatie, werd de behandeling op of voor dag 7 gestart (tabel 3.7a+b). Bij 5 (50%; allen klassieke zoutverliezers) van de kinderen met AGS vond behandeling plaats na dag 7, maar voor dag 11 (tabel 3.7a+b). Eén kind werd op levensdag 32 (TNO nr. 402; klassieke niet-zoutverliezer) behandeld. De gemiddelde leeftijd waarop behandeling werd gestart was 9,6 dagen als uitgegaan wordt van alle patiënten met AGS, en 7,1 dagen als alleen de klassieke zoutverliezers worden beschouwd.

Tabel 3.7b Leeftijd waarop behandeling werd gestart bij kinderen met AGS geboren in 2004

Interval (dagen)	n	Cumulatief %
≤ 1	0	0
2-5	2	20
6	2	40
7	0	40
8	3	70
9	2	90
10	0	90
≥ 11	1	100
Totaal	10	100

3.2.3.2 *Geen AGS*

In 2004 bleken 11 van de 21 verwezen kinderen geen AGS te hebben. Het betrof 7 jongens en 4 meisjes (Tabel 3.8a).

Tabel 3.8a Enige gegevens van verwezen kinderen die geen AGS bleken te hebben, geboren in 2004

TNO nr.	Geb. gewicht	Zw. Duur	m/v	17-OHP 1e hp	17-OHP diagn. onderz	Lft. diagn.*
	g	wkn		nmol/l	nmol/l	dgn
405	1020	26	m	600	4	24
406	2330	35	m	192	.	.
408	2570	37	m	104	.	.
409	3390	36	m	99	22	30
412	3260	36	m	93	134	15
415	900	25	m	505	143	.
416	1700	33	v	448	23	.
418	2660	36	m	144	25	13
420	870	26	v	600	121	21
421	2370	36	v	99	174	13
422	2710	39	v	107	.	.

\* In alle gevallen betrof het twee hielprikken

Van alle 11 kinderen waren zwangerschapsduur én geboortegewicht bekend. Tabel 3.8b toont de verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur van deze kinderen.

Tabel 3.8b Verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur bij kinderen geboren in 2004 die werden verwezen voor nader diagnostisch onderzoek en waarbij geen sprake was van AGS

Geboortegewicht (gram)	Zwangerschapsduur (weken)				Totaal
	≤ 33+0	33+1 t/m 35+0	35+1 t/m 36+0	≥ 36+1	
< 2100 g	4	0	0	0	4
2101-2500 g	0	1	0	1	2
2501-2700 g	0	0	0	2	2
≥ 2701 g	0	0	0	3	3
Totaal	4	1	0	6	11

3.2.3.3 *(nog) geen conclusie mogelijk*

Deze categorie bevat bij rapportage geen kinderen meer.

3.2.3.4 *Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend*

Deze categorie bevat in 2004 geen kinderen.

3.2.3.5 *Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen*

De verwijscriteria bij de AGS-screening zijn tamelijk ingewikkeld door de verschillende criteria die worden gehanteerd voor de verschillende zwangerschapsduren cq geboortegewichten. Het is daarom niet ondenkbaar dat daarbij fouten optreden. In 2004 waren er geen kinderen die op onterechte gronden verwezen werden. In 2003 werd 1 kind niet volgens de screeningsprocedure verwezen.

3.2.3.6 *Diagnosen naar entadministratie*

Tabel 3.10 toont de diagnosen van de in 2004 bij de screening verwezen kinderen naar entadministratie.

Tabel 3.10 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 2004

Regio entadministratie	AGS	Geen AGS	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	0	2	0	0	2
Friesland	1	1	0	0	2
Drenthe	1	0	0	0	1
Overijssel	0	2	0	0	2
Flevoland	1	0	0	0	1
Gelderland	2	0	0	0	2
Utrecht	0	0	0	0	0
Noord-Holland (excl. A'dam)	0	2	0	0	2
Amsterdam	1	1	0	0	2
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	3	3	0	0	6
Rotterdam	0	0	0	0	0
Zeeland	0	0	0	0	0
Noord-Brabant	1	0	0	0	1
Limburg	0	0	0	0	0
Totaal	10	11	0	0	21

Conclusie:

Het aantal AGS patiënten in 2004 bedroeg 10. Alle klassieke zoutverliezers werden voor dag 11 behandeld.

### 3.3 De methode van screening

De uitvoering van de screening is beschreven in paragraaf 3.1.1.1

In het geval van de AGS-screening zal onder een positieve testuitslag worden verstaan: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is.

Tot degenen met de ziekte worden alle patiënten met AGS gerekend. Het aantal terecht-positieven is 10. Er zijn geen kinderen gemeld die direct postnataal gediagnosticeerd werden op basis van een ambigue genitaal of een sib met AGS (zie paragraaf 3.2.3.1).

Tabel 3.11 geeft een overzicht van de diagnose naar verwijzindicatie. Het aantal fout-positieven is 11 (zie paragraaf 3.2.3.2).

In 2004 werd 1 kind geboren met een fout-negatieve uitslag. Het betrof een kind met geboortegewicht 4245 gram en zwangerschapsduur 41 weken. De screeningsuitslag was 80 nmol/l (negatief). Dit werd bevestigd bij heranalyse. Verwijzing vond plaats door de consultatiebureau-arts op basis van een vergrote clitoris. De diagnose AGS werd bevestigd door DNA-diagnostiek. Het betreft een klassieke niet-zoutverliezende vorm.

Het aantal terecht-negatieven is 194.750, namelijk 194.772 (het aantal gescreenden) minus 22 (het aantal terecht-positieven + fout-positieven + fout-negatieven). Nemen we aan dat het aantal fout-negatieven 1 is en het aantal anderszins door de screening gemiste kinderen 0 is (hierover kan pas over enige jaren volledige duidelijkheid worden verkregen), dan kan de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde berekend worden. Er kan een onderscheid gemaakt worden tussen de test- en programmasensitiviteit. In de eerste variant worden alleen de resultaten van de testprocedure betrokken, terwijl in de tweede variant de screening als keten van gebeurtenissen wordt gezien met bij elke stap kans op het missen van patiënten door niet-deelname, fout-negatieve test uitslagen, fouten bij de uitvoering e.d.. In 2004 was de testsensitiviteit 91%. De specificiteit was 99,9% en de positief voorspellende waarde 48%. De programmasensitiviteit was 87%.

Als er vanuit gegaan wordt dat alleen patiënten met de klassieke zoutverliezende vorm van AGS tot de gezochte groep behoren dan is de testsensitiviteit 100%. De specificiteit en de positief voorspellende waarde blijven onveranderd respectievelijk 99,9% en 48%. De programmasensitiviteit is dan 88%.

Ter vergelijking, in 2002 was de testsensitiviteit 92%, de specificiteit 99,9% en de positief voorspellende waarde was 27%. In 2001 was dat respectievelijk 100; 99,9 en 8,1% (Stikkelbroeck et al., 2002). De verbetering van de positief voorspellende waarde sinds 2002 is het gevolg van de invoering van de classificatie 'dubieus' bij de eerste hielprik.

Tabel 3.11 Diagnose naar verwijfsindicatie bij de screening op AGS in 2004

Verwijzing geïndiceerd	AGS		Totaal
	Ja	Neen	
Ja	10	11	21
Neen	1	194.750	194.751
Totaal	11	194.761	194.772

Vanaf de landelijke start van de screening in 2002 zijn bij TNO tot op heden geen patiënten gemeld die bij de screening niet werd gevonden en waarbij er sprake was van de klassieke zoutverliezende vorm van AGS (tabel 3.12). In 2004 zijn naast de eerder beschreven patiënt die zeker gemist is nog 2 patiënten (tweeling; meisjes) geboren die niet door de screening werden gesignaleerd en waarbij mogelijk sprake is van AGS (naschrift oktober 2005: diagnose geen AGS).

Tabel 3.12 Niet door de screening opgespoorde patiënten met AGS bij TNO aangemeld sinds de landelijke start van de screening in 2002

TNO nr.	Geb. jaar	m/v	Hp uitslag	17-OHP diagn. onderzoek	diagnose
	g		nmol/l	nmol/l	
001	2000	v	37	237	Niet-klassieke vorm
002	2004	v	80	342	Klassieke niet-zoutverliezer

## 4 Screening op CHT

Dit hoofdstuk betreft de screening op CHT. Eerst komt het beloop van de screening aan bod (4.1), gevolgd door een beschrijving van de populatie kinderen die werden verwezen voor diagnostisch onderzoek (4.2). Vervolgens wordt ingegaan op de diagnosen (4.3) en de methode van screening (4.4). Tenslotte worden in paragraaf 4.5 de resultaten vermeldt van het derde meetpunt bij kinderen geboren in 1998. Het derde meetpunt wordt afgenomen op de leeftijd van vier tot vijf jaar, waarbij nogmaals bij de behandelende kinderarts wordt geïnformeerd naar de diagnose en subclassificatie.

### 4.1 Beloop van de screening

Na een korte weergave van de uitvoering van de CHT-screening in Nederland (4.1.1) wordt het beloop van de screening besproken aan de hand van de uitslagen van eerste en tweede hielprik en de verwijzingen (4.1.2). In 4.1.3 wordt nader ingegaan op het aantal onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes.

#### 4.1.1 *Analyse methode en afkappunten*

De uitvoering van de hielprik wordt beschreven in hoofdstuk 2. Van alle binnengekomen bloedmonsters wordt in de vijf screeningslaboratoria de thyroxine (T4)-concentratie bepaald; deze wordt uitgedrukt in standaarddeviatie (SD) ten opzichte van het daggemiddelde. Is de T4 SD-waarde  $\leq -0,8$  (in ongeveer 20% van de monsters), dan wordt uit hetzelfde filtreerpapier-bloed het gehalte van het thyroïd stimulerend hormoon (TSH) bepaald. Vanaf 1-1-1995 wordt eveneens het TBG bepaald bij de screening. Het TBG wordt alleen bepaald bij die kinderen wier T4 SD-waarde  $\leq -1,6$  is (ongeveer 5% van de monsters). Wanneer de T4-, respectievelijk TSH-waarden, sterk afwijkend zijn ('afwijkende' waarden) is dit een indicatie voor directe 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 en 4.1b).

Tabel 4.1a Interpretatie en actie bij uitslag van de eerste hieiprik

T4 (SD) en T4/TBG-ratio (SD/nmol)**	TSH (mE/l)		
	'afwijkend' ≥ 50)	'dubieus' (20 t/m 49)	'negatief' (≤ 19)
'afwijkend' (T4 < -3,0)*	Verwijzen	verwijzen^	verwijzen^
'dubieus' (T4 -2,9 t/m -1,6 en T4/TBG-ratio < 8,5)	Verwijzen	tweede hieiprik	tweede hieiprik^
'negatief' (T4 -2,9 t/m -1,6 en T4/TBG-ratio > 8,6) of (T4 > -1,5)	Verwijzen	tweede hieiprik	geen actie

\* Is het T4 'afwijkend' (-3,0 SD, -3,1 SD, -3,2 SD, etc.) dan wordt niet gewacht tot de TBG-uitslag bekend is, maar wordt direct verwezen. In deze groep komen namelijk de patiënten voor met een ernstige vorm van CHT. Wachten op de TBG-uitslag zou tot ongewenste vertraging leiden bij de behandeling

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

^ Met uitzondering van prematuren en laat gescreeende kinderen zie 4.1.1.1

Tabel 4.1b Interpretatie en actie bij tweede hieiprik

T4 (SD) en T4/TBG-ratio (SD/nmol)**	TSH (mE/l)		
	'afwijkend' (≥ 50)	'dubieus' (20 t/m 49)	'negatief' (≤ 19)
'afwijkend' (T4 < -3,0)*	Verwijzen	verwijzen	verwijzen^
'dubieus' (T4 -2,9 t/m -1,6 en T4/TBG-ratio < 8,5)	Verwijzen	verwijzen	verwijzen^
'negatief' (T4 -2,9 t/m -1,6 en T4/TBG-ratio > 8,6) of (T4 > -1,5)	Verwijzen	verwijzen	geen actie

^ Met uitzondering van prematuren en laat gescreeende kinderen zie 4.1.1.1

#### 4.1.1.1 Uitzonderingspositie prematuren en laat gescreeende kinderen

Bij prematuur geboren is niet alleen de T4-concentratie, maar ook de T4/TBG-ratio vaak verlaagd. Voor deze kinderen gelden daarom andere criteria voor vervolgonderzoek. De definitie van prematuur bij de CHT-screening is: zwangerschapsduur van < 36 weken én een geboortegewicht van < 2500 gram. Voor deze groep geldt alleen de uitslag van de TSH-bepaling als criterium voor



vervolgonderzoek. Tot 1992 gold daarbij nog als extra criterium dat de hielprik op de leeftijd van 6 tot en met 9 dagen verricht moest zijn. Ondanks de prematurenregeling was het percentage prematuren in de groep verwezen kinderen aanzienlijk hoger dan in de algemene populatie het geval was. In 1992 is daarom nagegaan of de prematurenregeling zodanig aangepast kon worden dat een wezenlijke vermindering optreedt van het aantal verwezen prematuren, zonder dat het aantal gemiste patiënten met CHT toeneemt. Het bleek dat het laten vallen van het leeftijdscriterium de beste oplossing was. Vanaf 1 januari 1993 is de aangepaste prematurenregeling van kracht. In het 'Draaiboek neonatale screening op AGS, CHT en PKU' (vierde herziene uitgave, 2001) staat de gehele procedure gedetailleerd beschreven.

Als gevolg van de fysiologische daling van het T4 in de eerste levensmaanden hebben laat gescreende kinderen een grote kans op een dubieuze of afwijkende T4-screening. Om deze reden wordt vanaf medio 1996 bij kinderen die op dag 60 (geboortedag geldt als dag 0) of later gescreend worden, alleen de TSH-concentratie gebruikt als criterium voor een tweede hielprik of een verwijzing.

#### 4.1.2 *Screeningsuitslagen en verwijzingen*

Tabel 4.2a geeft het aantal herhalingsonderzoeken en verwijzingen weer. In tabel 4.2b worden enkele belangrijke gegevens uit tabel 4.2a vergeleken met voorgaande jaren. Bij 259 (0,13%) kinderen werd bij de eerste hielprik een 'afwijkende' uitslag vastgesteld. Van deze 259 kinderen werd bij 251 nader diagnostisch onderzoek verricht. Bij 671 (0,34%) kinderen was er sprake van een 'dubieuze' uitslag. Bij 996 (0,51%) was er onvoldoende bloed afgenomen en was een herhaalde eerste hielprik noodzakelijk.

Het percentage 'dubieuze' en 'afwijkende' uitslagen in 2004 (0,34% en 0,13%, respectievelijk) is vergelijkbaar met dat van de afgelopen jaren (figuren 4.1 en 4.2). Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes was vergelijkbaar met dat in 2003 en 2002, maar aanzienlijk lager dan dat in de periode voor 2002 (zie tabel 4.2b en figuur 4.4).

Het aantal naar een kinderarts verwezen kinderen na één of twee hielprikken bedroeg 357. Bij 25 kinderen werden drie of zelfs vier hielprikken afgenomen, hiervan werden 5 kinderen verwezen. Het totale aantal verwezen kinderen volgens de kwartaallijsten is dus 362. Dit aantal is gelijk aan het aantal dat gemeld is met behulp van de registratieformulieren. Bij 6 kinderen werd een tweede hielprik verricht, ondanks het feit dat de uitslag van de eerste hielprik 'negatief' was.

Na de eerste hielprik werd bij 40 kinderen geen tweede hielprik verricht, hoewel dit wel geïndiceerd was, omdat de ouders weigerden of het kind inmiddels overleden was. Acht kinderen werden na de eerste hielprik niet verwezen, hoewel dit op grond van de screeningsuitslagen wel noodzakelijk was. Er waren 5 kinderen met onvoldoende vulling bij de tweede hielprik.

Tabel 4.2a Uitslagen en verwijzingen bij de CHT-screening in 2004

	n	%*
Na 1e hielprik:		
Negatief	192758	98.96
Dubieus	671	0.34
Afwijkend	259	0.13
Onvoldoende vulling	996	0.51
Anders@	100	0.05
Verwezen	251	0.12
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	8	0.00
Na herhaalde 1e of 2e hielprik:		
Niet verricht (wel geïndiceerd)&	40	0.02
Negatief	1594	0.82
w.v. bij 1e hp dubieus	532	0.27
w.v. bij 1e hp OV/anders	1062	0.55
Dubieus	109	0.06
w.v. bij 1e hp eveneens dubieus	89	0.05
w.v. bij 1e hp OV/anders	20	0.01
Afwijkend	17	0.01
w.v. bij 1e hp dubieus	15	0.01
w.v. bij 1e hp OV/anders	2	0.00
Dubieus^ + afwijkend	106	0.05
Onvoldoende vulling	5	0.00
w.v. bij 1e hp dubieus	2	0.00
w.v. bij 1e hp OV/anders	3	0.00
Anders@	1	0.00
Verwezen	106	0.05
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	0	0.00
Verwezen na 1 of 2 hielprikken	357	0.18
3 of 4 hielprikken	25	0.01
w.v. verwezen	5	0.00
Totaal verwezen	362#	0.18
Totaal gescreend	194781	

\* Van het totale aantal gescreende zuigelingen;

^ en 1e hielprik eveneens dubieus;

@ Bijv. te vroeg geprikt of bepaling mislukt;

& Bijv. ouders weigeren of kind overleden;

OV onvoldoende vulling;

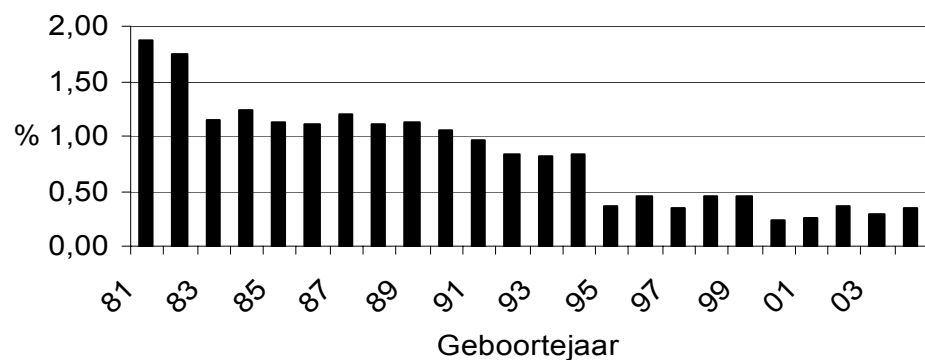
# volgens de registratieformulieren werden ook 362 kinderen verwezen (zie paragraaf 4.2.1).

Tabel 4.2b Uitslagen en verwijzingen bij de CHT-screening in 1998 tot en met 2004

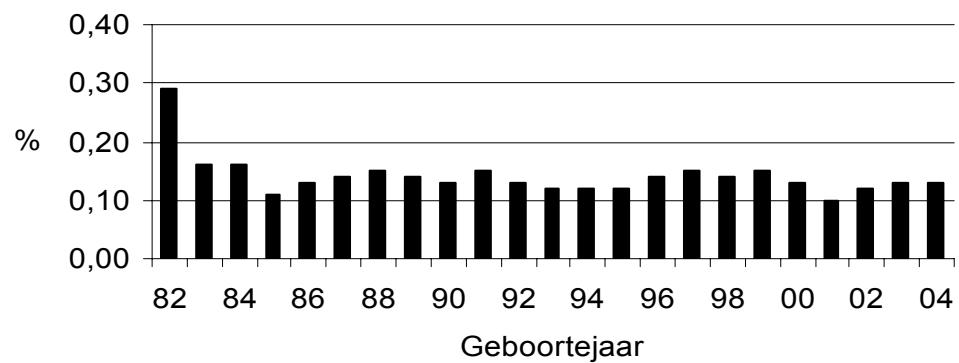
	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
	%	%	%	%	%	%	%
Na 1e hieiprik:							
- Negatief	98,66	98,65	98,72	98,83	98,97	99,06	98,96
- Dubieus	0,46	0,45	0,24	0,26	0,36	0,30	0,34
- Afwijkend	0,14	0,15	0,13	0,10	0,12	0,13	0,13
- Onvoldoende vulling^^	0,75	0,75	0,89	0,77	0,55	0,48	0,51
- Te vroeg geprikt/overige	0,00	0,00	0,02	0,04	0,04	0,04	0,05
Na herhaalde 1e en 2e hieiprik:							
- Negatief	1,08	1,08	1,08	0,99	0,81	0,70	0,82
- Dubieus^ + afwijkend	0,10	0,08	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05
Verwezen na 1 of 2 hieiprikken	0,23	0,23	0,16	0,14	0,16	0,18	0,18
Gescreend	198.830	201.421	206.400	203.514	201.837	200.635	194.781

^ en eerste hieiprik eveneens 'dubieus'

^^ definitie zie 4.1.3



Figuur 4.1 'Dubieuze' screeningsuitslagen naar geboortejaar



Figuur 4.2 'Afwijkende' screeningsuitslagen naar geboortejaar

Tabel 4.3 toont de uitslagen en verwijzingen na (herhaalde) eerste en tweede hielprik naar entadministratie van de woonplaats. Het percentage 'onvoldoende vullingen' varieerde van 0,29% (Limburg) tot 0,85% (Rotterdam).

Tabel 4.3 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede (herhaalde eerste) hielprik in 2004 naar entadministratie

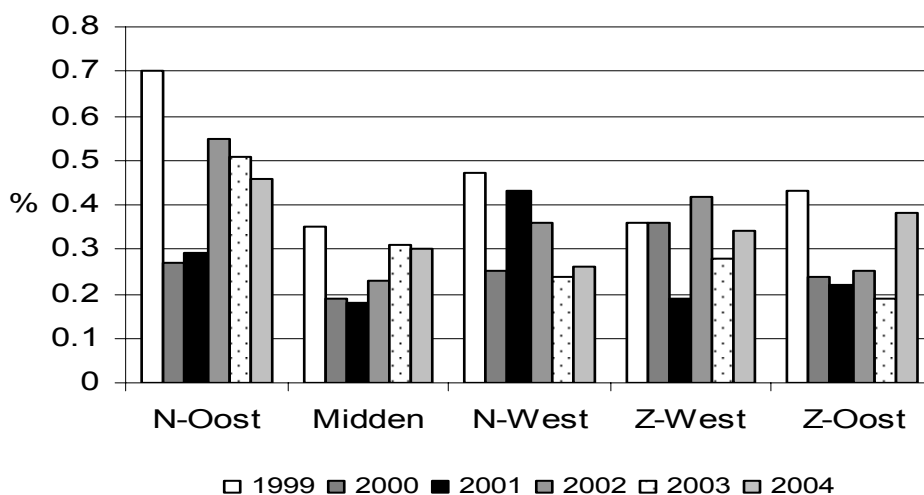
Entadministratie	Gescreend	1e hielprik						herhaalde 1e en 2e hielprik verwezen			
		neg.	dub.	afw.	onvold.	vulling	mislukt / te vroeg geprik	neg.	dub.	n	%*
									+afw.		
					n	(%)*					
Groningen	6166	6095	24	6	41	(0.66)	0	64	1	7	(0.11)
Friesland	7570	7499	28	12	31	(0.41)	0	50	6	17	(0.22)
Drenthe	5327	5261	38	3	25	(0.47)	0	57	6	9	(0.17)
Overijssel	14032	13873	61	11	87	(0.62)	0	131	13	24	(0.17)
Flevoland	5273	5235	6	7	25	(0.47)	0	31	0	7	(0.13)
Gelderland	23429	23217	61	54	95	(0.41)	2	138	10	61	(0.26)
Utrecht	15758	15624	55	19	60	(0.38)	0	106	5	23	(0.15)
Noord-Holland (excl. A'dam)	21685	21495	61	25	104	(0.48)	0	154	9	34	(0.16)
Amsterdam	11119	11005	33	18	49	(0.44)	14	93	3	20	(0.18)
Zuid-Holland (excl. R dam)	34689	34341	120	42	167	(0.48)	19	265	14	55	(0.16)
Rotterdam	7218	7073	20	9	61	(0.85)	58	73	7	13	(0.18)
Zeeland	4052	4006	16	4	25	(0.62)	1	40	1	5	(0.12)
N.Brabant	27604	27280	96	34	194	(0.70)	0	259	22	56	(0.20)
Limburg	10859	10754	52	15	32	(0.29)	6	76	9	24	(0.22)
Nederland	194781	192758	671	259	996	(0.51)	100	1594	106	357	(0.18)

\* ten opzichte van het aantal gescreenden

Tabel 4.4 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik naar verzorgingsgebied van de screeningslaboratoria. De regio Noord-Oost heeft het hoogste percentage 'dubieuze' uitslagen (0,46%). In figuur 4.3 wordt het percentage dubieuze uitslagen voor elk van de vijf regio's gegeven voor de periode 1999 tot en met 2004. Het percentage dubieuze uitslagen in 2004 is in de regio's Noord-Oost, Noord-West, Zuid-West en Midden ongeveer op hetzelfde niveau gebleven als in 2003. In de regio Zuid-Oost is het percentage gestegen in vergelijking met 2003 (0,19% in 2003 en 0,38% in 2004).

Tabel 4.4 Screeningsuitslagen na eerste hielprik in 2004 naar verzorgingsgebied van de laboratoria

Verzorgings- gebied laboratorium	gescreend	1e hielprik									
		neg.		dub.		afw.		onvold.vulling		mislukt / te vroeg geprikt	
		n	%	n	%	N	%	N	%	n	%
Noord-Oost	33095	32728	(98.89)	151	(0.46)	32	(0.10)	184	(0.56)	0	(0.00)
Midden	39187	38841	(99.12)	116	(0.30)	73	(0.19)	155	(0.40)	2	(0.01)
Noord-West	38077	37735	(99.10)	100	(0.26)	50	(0.13)	178	(0.47)	14	(0.04)
Zuid-West	45959	45417	(98.82)	156	(0.34)	55	(0.12)	253	(0.55)	78	(0.17)
Zuid-Oost	38463	38034	(98.88)	148	(0.38)	49	(0.13)	226	(0.59)	6	(0.02)
Totaal	194781	192758	(98.96)	671	(0.34)	259	(0.13)	996	(0.51)	100	(0.05)



Figuur 4.3 Percentage 'dubieuze' uitslagen in 1997-2004 naar verzorgingsgebied van de laboratoria

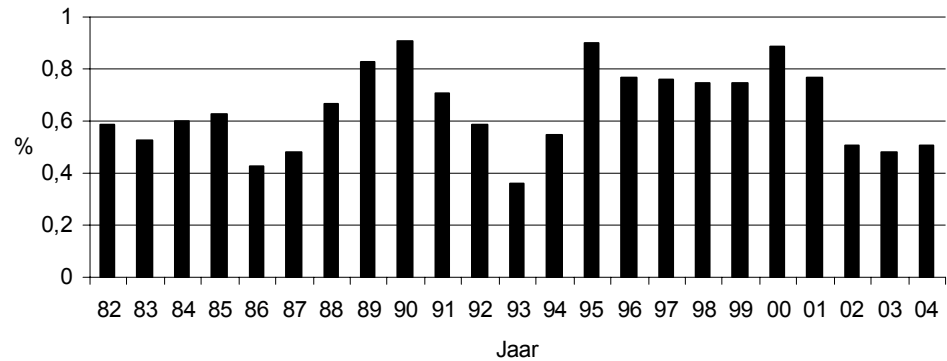
#### 4.1.3 Onvoldoende vullingen

##### Definitie

Van onvoldoende vulling wordt hier gesproken indien een setje onvoldoende of onbetrouwbaar bloed bevat voor alle noodzakelijke bepalingen. Bij de interpretatie van deze definitie dient men zich te realiseren dat bij de CHT-screening drie bepalingen verricht worden. T4 bij alle kinderen, TSH bij die kinderen waarvan het T4 tot de 20% laagste waarden van een dag behoort en TBG bij die kinderen waarvan het T4 tot de 5% laagste waarden van een dag behoort. Setjes die voldoende bloed bevatten voor een T4 en TSH-bepaling, maar onvoldoende voor een TBG-bepaling zullen daarom in slechts 5% van de gevallen op grond van deze definitie als 'onvoldoende gevuld' geclassificeerd worden. Deze definitie geeft dus een gunstiger beeld van het aantal 'onvoldoende vullingen' dan in werkelijkheid het geval is. Voordeel van deze definitie is dat ze direct aangeeft bij hoeveel kinderen een herhaalde hielprik noodzakelijk was. Aangezien 'onvoldoende vullingen' vanaf het begin van de screening op deze wijze is gedefinieerd, vereenvoudigt dit het interpreteren van trendanalyses.

### Verloop

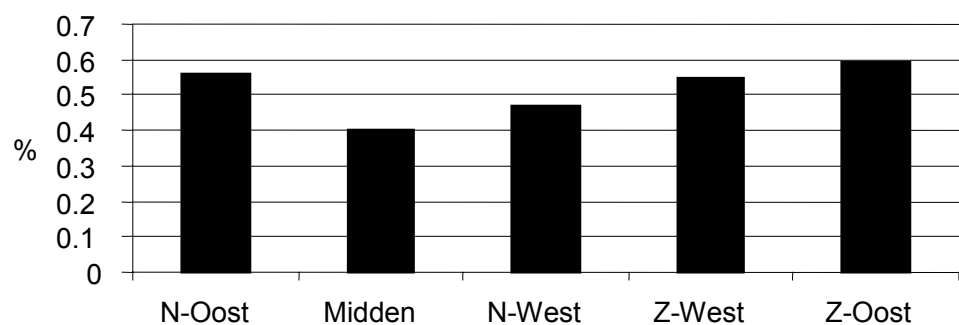
Figuur 4.4 geeft het verloop van het percentage ‘onvoldoende vullingen’ bij de screening op CHT. Op CHT wordt gescreend vanaf 1 januari 1981.



Figuur 4.4 Percentage onvoldoende vullingen ten opzichte van het aantal gescreenden bij de screening op CHT vanaf de invoering van beide screeningsprogramma's tot en met 2004

In 1993 was het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes het laagst sinds de start van de screening. Daarop volgde een periode met een toegenomen aantal ‘onvoldoende vullingen’. In 2004, evenals in 2002 en 2003, is het percentage ‘onvoldoende vullingen’ bij de CHT-screening aanzienlijk gedaald ten opzichte van voorgaande jaren.

Figuur 4.5 geeft de percentages onvoldoende vullingen (OV) bij de screening op CHT naar verzorgingsgebied van de laboratoria.



Figuur 4.5 Percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de CHT-screening naar laboratorium in 2004

### Conclusie:

Het percentage ‘onvoldoende vullingen’ bij de CHT-screening is in 2004 vergelijkbaar met 2003 en 2002, maar onder het niveau van de daaraan voorafgaande periode.

## 4.2 De populatie verwezen kinderen

In dit hoofdstuk wordt de populatie kinderen beschreven die voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts zijn verwezen. In 4.2.1 wordt het aantal geregistreerde meldingen gegeven betreffende kinderen die verwezen zijn. Verder komen in dit hoofdstuk aan de orde enkele kenmerken van de verwezen kinderen (4.2.2), de tijdsduren (4.2.3) en de niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen (4.2.4).

### 4.2.1 Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen

Over het geboortjaar 2004 meldden de entadministraties aan TNO-KvL 362 kinderen die in aanmerking kwamen voor verwijzing naar een kinderarts (tabel 4.5). Dit is identiek aan het aantal dat volgens de kwartaallijsten is verwezen (zie 4.1.2).

Tabel 4.5 Aantal verwezen kinderen, geboren in 2004 naar entadministratie

Entadministratie	Totaal	Na 1e hieiprik	Na 2e, 3e of 4e hieiprik
Groningen	7	6	1
Friesland	16	12	4
Drenthe	10	3	7
Overijssel	25	11	14
Gelderland	61	54	7
Utrecht	23	19	4
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	34	25	9
Amsterdam	20	18	2
Flevoland	7	7	0
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	57	42	15
Rotterdam	13	9	4
Zeeland	5	4	1
Noord-Brabant	57	34	23
Limburg	25	15	10
Onbekend	2		2
Totaal	362	259	103

### 4.2.2 Enkele 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 (zie 4.1.1.1). Hoewel het aantal verwezen kinderen hierdoor aanzienlijk daalde, bleef het percentage prematuren hoog. Zo varieerde het percentage vroeggeborenen (zwangerschapsduur < 37 weken) onder de verwezen kinderen in de periode 1996 tot en met 2003 van 10 tot 18% (tabel 4.6). In de algemene populatie is dit percentage slechts 5 (Verkerk & Noord-Zaadstra 1991). Door de wijziging van de prematurenregeling per 1 januari 1993 (zie 4.1.1) is het aantal verwezen 'prematuren' verder afgenomen. Het percentage vroeggeborenen in 2004 is 16%.

Verder blijkt onder de verwezen kinderen het percentage jongens en het percentage overleden kinderen hoog te zijn. De man/vrouw ratio was in 2004 1,6 (tabel 4.6). Deze scheve man/vrouw-ratio wordt 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 (zie 5.4.1). De

hoge mortaliteit kan verklaard worden uit het feit dat bij zeer zieke kinderen vaker lage T4-concentraties vóórkomen.

Tabel 4.6 Geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur en mortaliteit in de groep verwezen kinderen naar geboortejahr (percentages)

Kenmerk	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
<b>Geslacht</b>								
Jongen	64	64	64	65	64	61	56	61
Meisje	36	36	36	35	36	39	44	39
<b>Prematuur<sup>^</sup></b>								
Ja	5	4	5	4	5	5	4	3
Nee	95	96	95	96	95	95	96	97
<b>Geboortegewicht</b>								
<b>≤ 2500 gram</b>								
Ja	17	11	13	13	12	12	11	11
Nee	83	89	87	87	88	88	89	89
<b>Zwangerschapsduur</b>								
<b>≤ 36 weken</b>								
Ja	17	18	18	13	10	15	16	16
Nee	83	82	82	87	90	86	84	84
<b>Overleden</b>								
Ja	3	4	4	5	5	6	4	3
nee/onbekend	97	96	96	95	95	94	97	97

<sup>^</sup> geboortegewicht < 2500 g en zwangerschapsduur < 36 weken

#### Conclusie:

- Het percentage kinderen met een laag geboortegewicht en het percentage vroeggeborenen in de groep verwezen kinderen is de laatste jaren stabiel.
- De man/vrouw ratio onder de in 2004 verwezen kinderen was 1,6. Dit is vergelijkbaar met de voorgaande jaren.

#### 4.2.3 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de geboorte en de eerste hielprik (4.2.3.1)
- de eerste hielprik en de tweede hielprik (4.2.3.2)
- de eerste hielprik (of bij twee hielprikken, de tweede hielprik) en de melding aan de huisarts dat het kind verwezen dient te worden (4.2.3.3)
- de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts (4.2.3.4)
- de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts (4.2.3.5).

Om een beter inzicht te verkrijgen waar vertraging optreedt in het tijdspad wordt met zogenaamde '90%-haalbaarheidsintervallen' gewerkt. Onder een 90%-haalbaarheids-interval verstaan we een deeltraject met een zodanige duur, dat het haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen c.q. informatie van de kinderen (hielpriksetje, uitslagen)



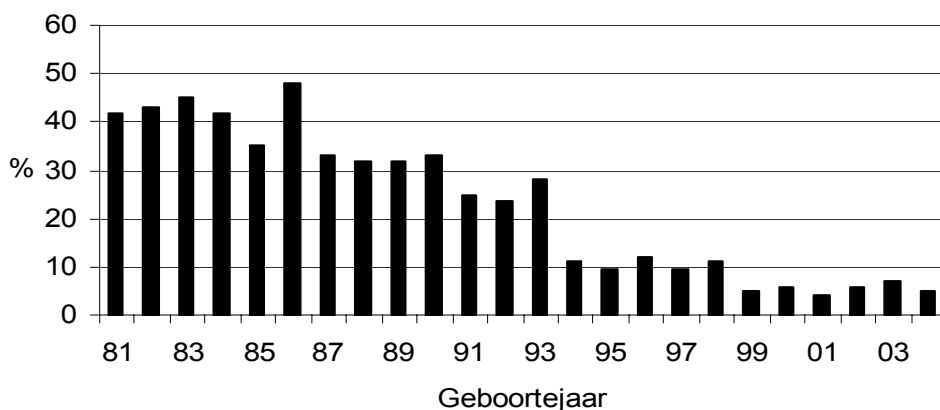
het traject kan afleggen. In overleg met de medisch adviseurs van de entadministraties en de entadministrateurs is de duur van de verschillende intervallen bepaald. Zo werd het traject van geboorte tot hielprik op 8 dagen gesteld. Met andere woorden het werd aannemelijk geacht dat het cumulatieve percentage kinderen dat geprikt is op dag 8 90% is. Een lager percentage dan 90% op een '90%-haalbaarheidsinterval' wijst erop dat nog verbetering mogelijk is.

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 buiten beschouwing gelaten.

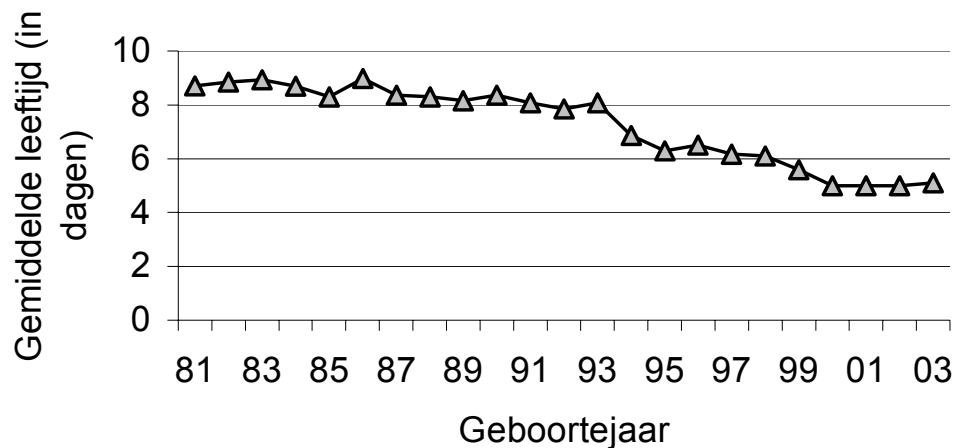
#### 4.2.3.1 Leeftijd bij eerste hielprik

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject van geboorte tot hielprik is gesteld op 8 dagen. In 2004 werd 5% na de leeftijd van 8 dagen geprikt (tabel 4.7). Dit is vergelijkbaar met dat van de afgelopen jaren. In de periode 1981-1993 waren deze percentages beduidend hoger en in de periode 1994 tot 1999 iets hoger. De dalingen van de percentages werden veroorzaakt door de vervroeging van de leeftijd bij de eerste hielprik met 1 dag in 1993 en 1999 (figuur 4.6a). Tabel 4.7 geeft een overzicht naar entadministratie van de leeftijd bij de eerste hielprik. Het percentage ontbrekende gegevens varieerde in de periode 1981 tot en met 2002 van 3 (in 2001) tot en met 19 (in 1985). In 2004 was het percentage ontbrekende gegevens 2.

De gemiddelde leeftijd bij de hielprik in 2004 was 4,7 dagen. In 2003 was het 5,1 dagen. In 2002, evenals in 2001, was het 5,0 dagen (figuur 4.6b) (opmerking: bij het berekenen van deze gemiddelden zijn leeftijden ouder dan 21 dagen buiten beschouwing gelaten).



Figuur 4.6a Percentage verwezen kinderen gescreend na de leeftijd van 8 dagen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar



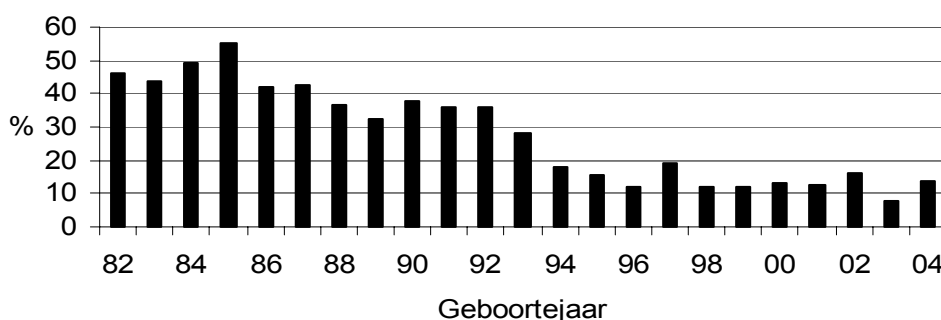
Figuur 4.6b Gemiddelde leeftijd bij eerste hielprik van 1981 tot en met 2004

Tabel 4.7 Verwezen kinderen gescreend na de leeftijd van 8 dagen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	gescreend na leeftijd van 8 dagen					
	ja		nee		Totaal	
	n	%	n	%	N	%
Groningen	0	(0)	6	(100)	6	(100)
Friesland	0	(0)	14	(100)	14	(100)
Drenthe	2	(29)	5	(71)	7	(100)
Overijssel	0	(0)	22	(100)	22	(100)
Gelderland	1	(2)	54	(98)	55	(100)
Utrecht	0	(0)	21	(100)	21	(100)
Noord-Nederland	2	(7)	29	(93)	31	(100)
Amsterdam	2	(13)	14	(87)	16	(100)
Flevoland	0	(0)	5	(100)	5	(100)
Zuid-Holland	2	(4)	50	(96)	52	(100)
Rotterdam	2	(20)	8	(80)	10	(100)
Zeeland	1	(33)	2	(67)	3	(100)
Noord-Brabant	3	(7)	42	(93)	45	(100)
Limburg	2	(8)	16	(92)	24	(100)
Totaal	17	(5)	294	(94)	311	(100)

#### 4.2.3.2 Interval tussen de eerste en tweede hielprik

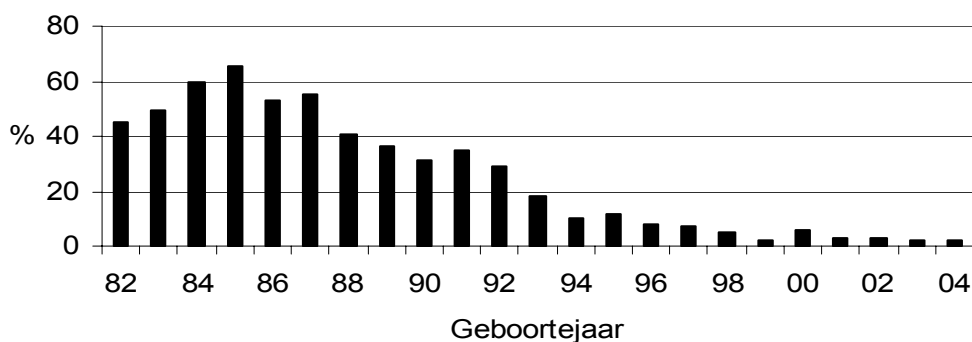
Het 90%-haalbaarheidsinterval voor het traject van eerste tot tweede hielprik is gesteld op 10 dagen. In 2004 duurde het in 14% (n=11) van de gevallen langer dan 10 dagen. Dit is vergelijkbaar met de voorgaande 5 jaar (figuur 4.7). In 19% van de gevallen ontbrak de datum van de eerste en/of tweede hielprik. In de periode 1981 tot en met 2003 varieerde het percentage ontbrekende gegevens van 10 tot 35. Gezien het kleine aantal kinderen dat twee hielprikken heeft gehad is een uitsplitsing naar entadministratie achterwege gelaten.



Figuur 4.7 Interval tussen de eerste en tweede hielprik 11 dagen of langer bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortejaar

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

Indien een kind verwezen moet worden naar een kinderarts meldt de entadministratie dit bij de huisarts. Bij het berekenen van de tijd tussen hielprik en melding aan de huisarts is bij kinderen die na de eerste hielprik verwezen zijn uitgegaan van de datum van de eerste hielprik, en bij kinderen die na de tweede hielprik verwezen zijn, is uitgegaan van de datum van de tweede hielprik. Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen hielprik en melding aan de huisarts is gesteld op 7 dagen. In 2004 duurde dit traject in 4 (2%) gevallen langer dan 7 dagen. Dit percentage is vergelijkbaar met dat gevonden in voorgaande jaren. Tabel 4.8 toont de verdeling naar entadministratie. Figuur 4.8 geeft het percentage waarbij het traject langer was dan een week voor de periode vanaf 1981. De gegevens van 1981 dienen zeer voorzichtig geïnterpreteerd te worden. In dat jaar ontbrak namelijk van 79% de datum van de hielprik en/of de datum van melding. Maar ook in de periode 1982 tot en met 2003 kon in een groot deel van de gevallen dit interval niet berekend worden (range 12% tot 34%). In 2004 was dit percentage 22.



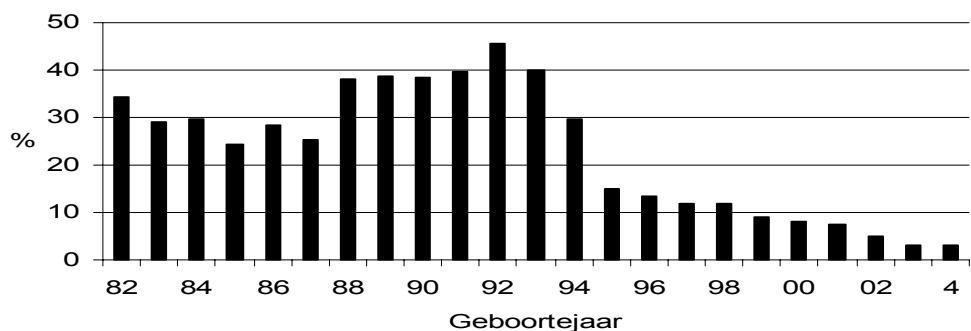
Figuur 4.8 Interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortejaar

Tabel 4.8 Interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen geboren in 2004 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	interval groter dan 1 week					
	ja		nee		totaal	
	n	%	n	%	N	%
Groningen	0	(0)	4	(100)	4	(100)
Friesland	0	(0)	12	(100)	12	(100)
Drenthe	0	(0)	7	(100)	7	(100)
Overijssel	1	(6)	17	(94)	18	(100)
Gelderland	0	(0)	53	(100)	53	(100)
Utrecht	0	(0)	14	(100)	14	(100)
Noord-Holland	0	(0)	21	(100)	21	(100)
Amsterdam	1	(10)	9	(90)	10	(100)
Flevoland	0	(0)	7	(100)	7	(100)
Zuid-Holland	2	(6)	32	(94)	34	(100)
Rotterdam	0	(0)	9	(100)	9	(100)
Zeeland	0	(0)	3	(100)	3	(100)
Noord-Brabant	0	(0)	43	(100)	43	(100)
Limburg	0	(0)	15	(100)	15	(100)
Totaal	4	(2)	246	(98)	250	(100)

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

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek door de kinderarts is destijds gesteld op vier dagen. Enige jaren geleden werd gesteld dat drie dagen een betere grens is. In 2004 gold voor 3% (n=9) van de gevallen dat dit traject langer duurde dan drie dagen. Dit is een voortzetting van de dalende trend die in 1993 is ingezet (figuur 4.9). De gegevens van 1981 dienen zeer voorzichtig geïnterpreteerd te worden. In dat jaar ontbrak namelijk van 75% de datum van melding en/of van diagnostisch onderzoek. Maar ook in de periode 1982 tot en met 2003 kon in een aanzienlijk deel van de gevallen dit interval niet berekend worden (range 12% tot 34%). In 2004 was dit percentage 21. Tabel 4.9a geeft een overzicht van het interval tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek. Tabel 4.9b geeft een overzicht naar entadministratie van dit interval.



Figuur 4.9 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek langer dan 3 dagen bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar

Tabel 4.9a Interval tussen de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek bij kinderen geboren in 2004 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram

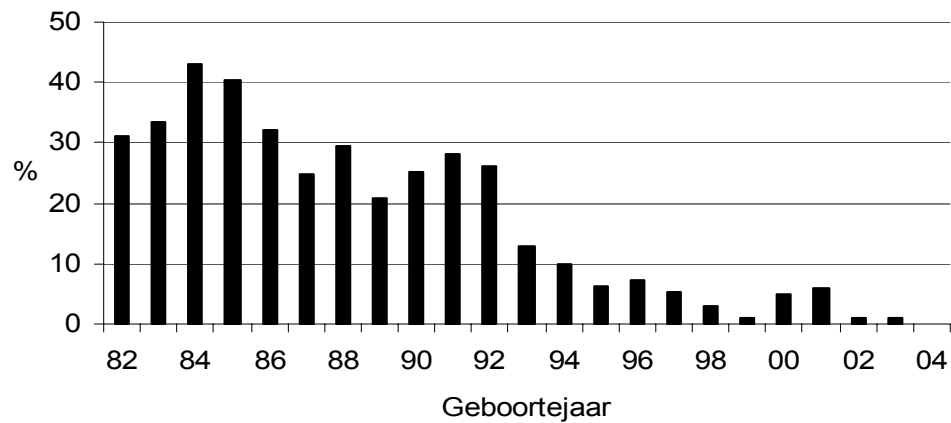
Interval (dagen)	n	%
≤ 1	229	91,0
2	7	3,0
3	7	3,0
4	1	0,0
> 4	8	3,0

Tabel 4.9b Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek langer dan 3 dagen bij kinderen geboren in 2004 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

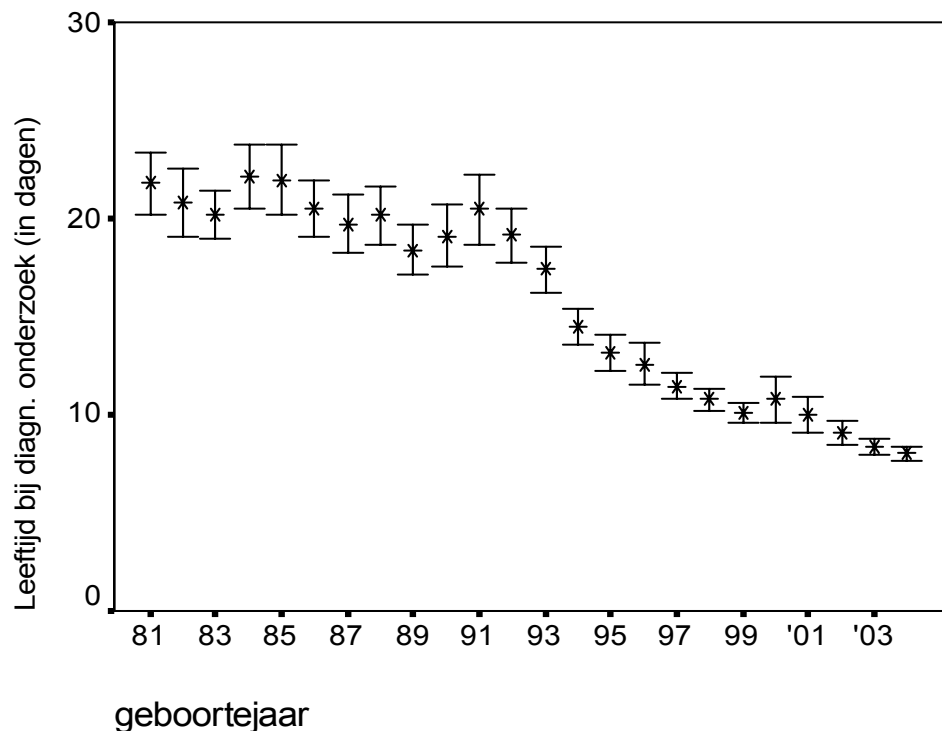
Entadministratie	interval langer dan 3 dagen					
	ja		nee		totaal	
	n	%	n	%	n	%
Groningen	0	(0)	4	(100)	4	(100)
Friesland	0	(0)	12	(100)	12	(100)
Drenthe	0	(0)	7	(100)	7	(100)
Overijssel	2	(11)	16	(89)	18	(100)
Gelderland	4	(8)	49	(93)	53	(100)
Utrecht	0	(0)	13	(100)	13	(100)
Noord-Holland	0	(0)	22	(100)	22	(100)
Amsterdam	0	(0)	10	(100)	10	(100)
Flevoland	0	(0)	4	(100)	4	(100)
Zuid-Holland	0	(0)	38	(100)	38	(100)
Rotterdam	1	(11)	8	(89)	9	(100)
Zeeland	0	(0)	3	(100)	3	(100)
Noord-Brabant	2	(4)	44	(96)	46	(100)
Limburg	0	(0)	13	(100)	13	(100)
Totaal	9	(3)	243	(96)	252	(100)

#### 4.2.3.5 Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Van de kinderen die direct voor verwijzing in aanmerking kwamen was in 2004 geen enkel kind drie weken of ouder bij diagnostisch onderzoek (figuur 4.10a). De gemiddelde leeftijd bij diagnostisch onderzoek bij kinderen die direct verwezen werden is de afgelopen jaren aanzienlijk lager dan in de eerste jaren van het screeningsprogramma (figuur 4.10b). In 2004 kon bij 14 (6%) kinderen dit interval niet berekend worden, omdat de datum van diagnostisch onderzoek ontbrak. In de periode 1981 tot en met 2003 varieerde dit percentage van 1 tot en met 23%. Een uitsplitsing naar entadministratie is achterwege gelaten in verband met kleine aantallen.



Figuur 4.10a Leeftijd bij diagnostisch onderzoek drie weken of ouder bij direct verwezen kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortejaar



Figuur 4.10b Gemiddelde leeftijd in dagen (en 95% betrouwbaarheidsinterval) bij diagnostisch onderzoek bij direct verwezen kinderen

#### 4.2.4 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen

In de periode 1981 tot en met 1994 waren de verwijscriteria bij de CHT-screening al tamelijk ingewikkeld. Door de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 is de complexiteit van de verwijscriteria nog verder toegenomen (zie 4.1.1). Het is daarom te verwachten dat daarbij fouten optreden. Van de 362 kinderen die in 2004 naar een kinderarts werden verwezen, bleek bij 3 (1%) dat ten onrechte vervolgonderzoek was aangevraagd (tabel 4.10). Geen van hen had CHT. In de periode 1987 tot en met 2003 varieerde het percentage onterecht verwezen kinderen van 1 tot 4.

Tabel 4.10 Overzicht van kinderen die ten onrechte werden verwezen naar de kinderarts

TNO reg.nr	1e hielprik			2e hielprik			zw.duur (wk)	geb.gew. (g)	regio entadministratie
	T4 (SD)	T4/TBG Ratio	TSH (mE/l)	T4 (SD)	T4/TBG ratio	TSH (mE/l)			
61	-2,2	9,1	2	-3,0	6,5	17	.	.	Friesland
178	-4,2	4,4	3	.	.	.	28	610	Zeeland
216	-3,4	5,0	2	.	.	.	33	1480	Gelderland

Conclusie:

- In 2004 verliep het verwijstraject opnieuw sneller in vergelijking met voorgaande jaren.
- Er werden slechts 3 (1%) kinderen ten onrechte verwezen naar een kinderarts.

### 4.3 Diagnosen

In het TNO-databestand waren de gegevens van 362 verwezen kinderen verzameld. Het bestand wordt continu bijgewerkt. In dit rapport is uitgegaan van het bestand op 12-9-2005.

De diagnostische conclusies zijn in de volgende 5 rubrieken gegroepeerd:

PERMANENTE CHT	66
PRIMAIR	60
SECUNDAIR/TERTIAIR	6
PASSAGERE CHT	16
GEEN CHT	248
(NOG) GEEN CONCLUSIE	18
GEEN DIAGNOSTISCH ONDER- ZOEK VERRICHT OF BEKEND	14
	362

Op elk van deze diagnosegroepen wordt in het kader van evaluatie van de screening hieronder nader ingegaan (4.3.1 – 4.3.5). Hierna worden de discrepanties tussen diagnose en behandeling besproken (4.3.6). Het hoofdstuk wordt besloten met de diagnosen naar regio van entadministratie (4.3.7).

#### 4.3.1 *Permanente CHT* *Definitie*

Van permanente CHT, in tegenstelling tot passagère CHT, wordt gesproken indien de opgespoorde hypofunctie van de schildklier meer dan een jaar bestaat, c.q. geacht wordt te zullen blijven bestaan. De grens van één jaar is hierbij arbitrair. Bij de meeste gevallen (met stoornis in de aanleg van de schildklier) is het permanente karakter duidelijk. In enkele gevallen (van secundaire/tertiaire hypothyreoïdie en van partiële dyshormonogenese) kan binnen een jaar de schildklierfunctie echter genormaliseerd zijn. Kinderen die overleden zijn voor het eerste levensjaar en waarbij de diagnose alleen gesteld werd op grond van de serumwaarden, worden ingedeeld bij de groep kinderen met '(nog) geen conclusie', tenzij bij sectie duidelijke schildklierpathologie zou zijn gevonden.

Indien op grond van de serumbevestigingen bij het eerste diagnostisch onderzoek blijkt dat het kind waarschijnlijk CHT 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 CHT (de metabole stoornissen) 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 wordt voorkomen dat het kind jarenlang onnodig wordt behandeld, indien het een geval van passagère CHT zou betreffen. Tabel 4.11 toont van alle 66 verwezen kinderen met primaire of secundaire/tertiaire CHT het geslacht, de uitslagen bij de eerste hielprik en diagnostisch onderzoek, het al of niet aanwezig zijn van klinische symptomen bij eerste diagnostisch onderzoek, leeftijd bij behandeling en de subclassificatie. Alvorens nader wordt ingegaan op de subclassificatie volgt eerst een korte bespreking van de prevalentie, de man/vrouw-ratio, de leeftijd bij de ingang van de behandeling en voorts de klinische symptomatologie bij het eerste onderzoek van de kinderarts.

#### *Prevalentie*

Het aantal opgespoorde patiënten met primaire CHT in 2004 is 60. De prevalentie is 1:3.246 geborenen. In 2003 was de prevalentie 1:2.826 geborenen en in 2002 1:3.881 geborenen. In andere westerse landen worden meestal prevalenties van 1:3000 tot 1:4000 gemeld. Het aantal opgespoorde patiënten met secundaire/tertiaire CHT, ook wel aangeduid met de term congenitale thyreotropine deficiëntie syndroom (CTDS), is 6. De prevalentie van secundaire of tertiaire CHT is 1:32.462 gescreenden. In 2003 was de prevalentie 1:16.719 gescreenden. Deze prevalentie is vergelijkbaar met de prevalentie in de afgelopen jaren. Lanting et al. (2005) rapporteerden een prevalentie van 1:16.000 over de periode 1995 tot en met 2000.

#### *Man/vrouw-ratio*

Onder de 60 patiënten met primaire CHT waren 17 jongens en 43 meisjes (man/vrouw-ratio 0,4). Bij de patiënten met secundaire/tertiaire CHT waren 4 jongens en 2 meisjes (man/vrouw-ratio 2,0).



Tabel 4.11 Enige gegevens van verwezen kinderen met permanente CHT, geboren in 2004

A	gesl	TNO- regnr	Lft Dg	1e screening			1e diagnostisch onderzoek			beh	Diagnose	
				T4 sd	T4/ TBG ratio	TSH mE/l	lft dg	klin* sympt	vrij T4 pmol/l	TSH** mE/l	lft dg	
1	v	184	5	-4,8	1,2	240	7	+	6	100	7	Primair; agenesie
2	v	289	4	-4,8	0,9	211	7	+	5	100	7	Primair; agenesie
3	v	207	4	-4,7	4,5	10	7	+	16	12	13	Secundair/tertiair
4	v	319	4	-4,6	1,6	215	8	+	4	511	9	Primair; agenesie
5	m	26	6	-4,3	1,4	500	9	-	15	500	9	Primair; agenesie
6	m	78	5	-4,3	1,5	428	6	+	2	605	6	Primair; org. defect
7	v	172	4	-4,3	2,9	2	9	x	11	4	14	Secundair/tertiair
8	m	36	4	-4,1	2,8	240	8	-	5	477	8	Primair; agenesie
9	v	212	5	-4,1	5,8	239	10	-	2	460	10	Primair
10	v	275	5	-4,1	x	200	7	+	2	357	8	Primair
11	m	276	10	-4,0	3,6	240	13	+	2	744	14	Primair; agenesie
12	m	294	5	-3,9	2,3	200	10	+	3	555	10	Primair
13	v	51	4	-3,8	3,8	240	6	+	5	335	6	Primair; agenesie
14	v	240	4	-3,6	2,8	240	6	x	5	805	6	Primair; agenesie
15	v	257	4	-3,6	2,7	259	6	-	4	75	6	Primair; agenesie
16	m	12	4	-3,5	5,0	235	7	+	3	513	8	Primair
17	m	56	5	-3,5	3,2	500	9	+	5	75	9	Primair; agenesie
18	m	2	5	-3,4	4,6	240	9	+	5	424	9	Primair; org. defect
19	v	113	4	-3,4	3,0	200	10	+	5	924	10	Primair; agenesie
20	v	132	6	-3,4	4,3	240	14	+	5	100	14	Primair; agenesie
21	v	146	x	-3,4	4,6	200	6	-	7	75	7	Primair; agenesie
22	v	285	4	-3,4	3,3	240	8	+	4	314	8	Primair; agenesie
23	v	250	5	-3,3	5,2	240	9	+	6	100	9	Primair; agenesie
24	v	204	4	-3,2	5,3	240	7	-	5	100	7	Primair; ectopie
25	m	14	4	-3,1	12,7	3	x	-	x	x	6	Secundair/tertiair
26	m	93	4	-3,1	4,4	168	6	x	11	75	6	Primair; agenesie
28	v	219	4	-3,0	5,7	240	5	-	4	100	5	Primair; agenesie
29	v	22	4	-2,9	5,0	19	17	-	14	16	40	Primair
30	m	198	4	-2,9	4,8	200	7	-	7	100	7	Primair; ectopie
31	m	133	4	-2,8	7,6	240	0	-	5	100	0	Primair; org. defect
32	v	246	4	-2,8	7,8	240	6	x	6	150	6	Primair; agenesie
33	v	6	5	-2,6	4,8	215	8	-	7	100	8	Primair; agenesie
34	v	84	4	-2,6	6,5	143	6	+	10	100	6	Primair
35	v	245	4	-2,6	7,1	211	6	+	10	74	7	Primair
36	v	55	5	-2,5	6,5	200	9	x	9	500	11	Primair; org. defect
37	m	3	4	-2,4	6,1	153	10	-	15	60	11	Primair
38	m	253	4	-2,4	6,7	130	9	x	9	98	9	Primair
39	m	286	5	-2,4	8,0	3	18	-	9	2	25	Secundair/tertiair
40	m	349	4	-2,4	5,1	6	16	+	9	7	16	Secundair/tertiair
41	v	72	4	-2,3	5,9	193	7	-	14	75	7	Primair
42	v	76	5	-2,3	10,1	34	16	x	13	11	34	Primair

A	1e screening						1e diagnostisch onderzoek				beh	Diagnose
	gesl	TNO-	Lft	T4	T4/ TBG	TSH	vrij				lft	
							lft	klin*	T4	TSH**		
m/v	regnr	Dg	sd	ratio	mE/l	dg	sympt	pmol/l	mE/l	dg		
43	v	94	4	-2,2	5,9	200	9	-	13	224	9	Primair; ectopie
44	m	313	4	-2,1	8,8	131	9	x	10	100	9	Primair; org. defect
45	m	129	6	-2,0	7,2	3	15	-	10	6	17	Secundair/tertiair
46	v	261	7	-2,0	12,0	46	14	-	15	40	15	Primair; org. defect
47	v	345	4	-1,9	8,7	94	6	-	16	50	6	Primair
48	v	97	7	-1,8	8,0	22	17	-	17	8	67	Primair
49	v	33	4	-1,6	9,3	43	9	-	17	36	15	Primair; ectopie
50	v	360	6	-1,6	6,0	318	9	-	8	160	9	Primair; ectopie
51	v	236	4	-1,4	x	228	9	x	18	123	9	Primair
52	v	304	4	-1,4	x	92	7	+	15	75	7	Primair; agenesie
53	v	16	3	-1,3	x	84	8	-	13	60	11	Primair; org. defect
54	v	269	5	-1,3	x	28	13	-	16	28	13	Primair; ectopie
55	v	165	5	-1,2	x	56	8	-	11	20	9	Primair
56	v	49	5	-1,1	x	42	14	-	15	45	15	Primair; org. defect
57	v	102	4	-1,1	x	82	6	-	18	114	18	Primair
58	v	268	4	-1,0	x	9	8	-	12	128	9	Primair; ectopie
59	m	309	4	-1,0	x	29	11	-	17	12	12	Primair
60	v	60	4	-0,9	x	269	9	-	13	147	25	Primair; ectopie
61	m	104	4	-0,9	x	30	19	-	10	x	19	Primair
62	v	202	4	-0,9	9,2	240	7	-	10	358	7	Primair; agenesie
63	v	327	4	-0,9	x	43	12	x	8	102	13	Primair; agenesie
64	m	90	4	-0,8	x	27	14	-	15	12	17	Primair
65	v	116	x	-0,8	x	75	8	-	15	72	14	Primair; ectopie
66	v	350	4	-0,8	x	94	8	-	14	57	8	Primair; ectopie

\* - = geen verschijnselen van hypothyreoïdie

+ = wel verschijnselen

x Niet bepaald of niet bekend

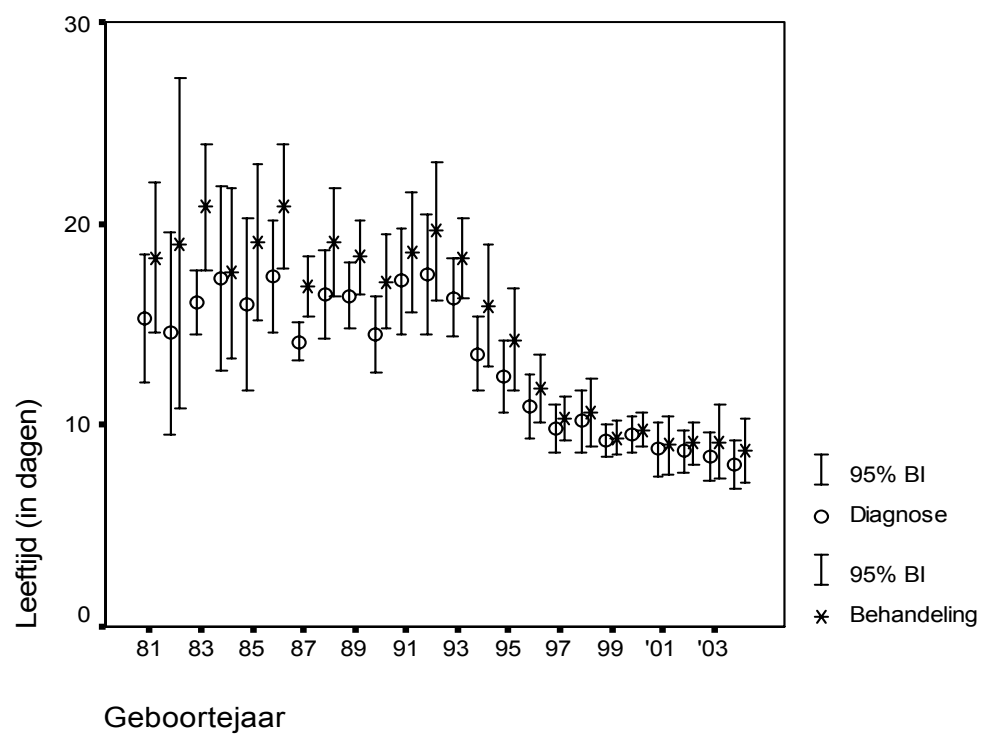
#### *Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling*

In 2004 was geen van de patiënten op de 21e levensdag of later bij de kinderarts (tabel 4.12). Bij het invoeren van de screening werd er naar gestreefd dat alle patiënten voor de 21e levensdag behandeld zouden worden. Uitgaande van alle patiënten met CHT geboren in 2004, is dit in 8% (n=5) van de gevallen niet gelukt (tabel 4.12). In voorgaande jaren was dit percentage hoger. Patiënten met een ernstige vorm van CHT (n=15), gedefinieerd als een totaal T4 kleiner dan 43 nmol/l of een vrij T4 kleiner dan 5 pmol/l), werden wel in alle gevallen behandeld voor de leeftijd van 21 dagen. Ook in voorgaande jaren werden alle patiënten met een ernstige vorm voor de leeftijd van 21 dagen behandeld. De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CHT was 8,7 dagen (SD 2,8 dagen) (figuur 4.12).

Tabel 4.12 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van verwezen kinderen met CHT over het geboortjaar 2004

Leeftijd (in dagen)	eerste diagn. ond.		behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0-13	54	83	49	74
14-20	11	100	12	92
21-27	0	100	2	95
≥ 28	0	100	3	100
Totaal	65*	100	66	100

\* Van één kind was de datum van eerste diagnostisch onderzoek niet bekend



Figuur 4.12 Gemiddelde leeftijd bij eerste diagnostiek en behandeling van patiënten met ernstige CHT naar geboortjaar

*Niet dankzij de screening opgespoord*

Voor 5 (8%) patiënten gold dat dit het geval was.

*Klinische symptomatologie*

De vraag naar verschijnselen van CHT werd door 56 kinderartsen beantwoord (35 kinderartsen met nee en 21 met ja).

#### 4.3.1.1 Primaire CHT

Primaire CHT is te onderscheiden in stoornis in de aanleg van de schildklier en stoornis in de hormoonstofwisseling.

- *Aanlegstoornis*

Bij de meeste patiënten met primaire CHT is er sprake van een stoornis in de aanleg van de schildklier: thans 33 patiënten (tabel 4.13). Het is waarschijnlijk dat dit aantal nog toeneemt met enkele patiënten uit de groep van primaire CHT met (nu nog) onbekende subclassificatie.

- *Dyshormonogenese*

Bij 8 patiënten werd een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, allen met een organificatie-defekt.

Het stellen van de oorzakelijke diagnose is met name van belang om de ouders een gefundeerd erfelijkheidsadvies te kunnen geven. De meeste vormen van dyshormonogenese 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; ook andere wijzen van overerving doen zich voor.

- *Primaire CHT, met (nog) onbekende classificatie*

Het betreft 19 patiënten.

#### 4.3.1.2 Secundaire/tertiaire CHT

Er zijn 6 patiënten met een hypofysaire/hypothalame insufficiëntie opgespoord (tabel 4.13).

Tabel 4.13 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 2004

Subclassificatie	n
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
Agensie	23
Ectopie	10
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	8
Tg-synthese-defekt	0
dejodase-defekt	0
Geen subclassificatie	19
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	6
TOTAAL	66

#### 4.3.2 Passagère CHT

Onder passagère CHT wordt hier verstaan hypothyreoïdie die aangetoond wordt bij diagnostisch onderzoek en die spontaan, en binnen één jaar, verdwijnt. Tijdelijk is daarbij de T4-waarde verlaagd (< 70 nmol/l, en niet berustend op TBG-deficiëntie, zie 4.4.1) en/of de TSH-waarde verhoogt (> 10 mE/l) geweest. Indien bij de screening een verhoogde TSH-waarde en/of verlaagde T4-waarde wordt gevonden - bij alle verwezenen is dat het geval - en bij nader diagnostisch onderzoek blijkt dit niet (meer) het geval te zijn, dan wordt in deze rapportage gesproken van 'geen CHT'.

Passagère CHT is volgens deze criteria een verzameling van bij screening verwezen kinderen, waarbij de serologisch verkregen laboratoriumwaarden passen bij een tijdelijk verminderde functie/regulatie van de schildklier. De schildklierregulatie hangt voor een groot deel samen met de rijping van het individu, in casu van die van het hypothalamus/hypofyse/schildkliersysteem van de pasgeborene. Deze staat onder invloed van uitwendige omstandigheden als ziekte/stress, overmaat of tekort aan jodium en andere. Delange (1985) vat de voornaamste etiologische kenmerken hierbij als volgt samen (tabel 4.14). Het verschil tussen deze onderscheiden subgroepen is betrekkelijk.

Tabel 4.14 Voornaamste kenmerken van de passagère verstoringen in schildklierfunctie en -regulatie welke bij prematuren worden gerapporteerd (Delange, 1985)

Stoornissen	Serumwaarden		Etiologie
	T4	TSH	
Passagère hypothyroxinemie	↓	N	Onrijpheid van de hypothalamus/hypofyse/schildklier
Passagère hyperthyreotropinemie	N	↑	jodium-overmaat, jodium-deficiëntie, idiopathisch
Passagère primaire hypothyreoïdie	↓	↑	therapie van thyreostatica bij de moeder, jodium-overmaat, jodium-deficiëntie, immunologische factoren, idiopathisch

Door de kinderartsen werden 16 kinderen met passagère CHT aangemeld. Het waren 9 jongens en 7 meisjes. Zeven kinderen werden behandeld met schildklierhormoon en 7 niet. Van 2 kinderen was dit gegeven onbekend.

#### *Verhoogde TSH-waarden bij screening*

Er waren in 2004 57 kinderen met een TSH > 50 mE/l serum bij de eerste hielprik, en wel:

- primaire CHT	48 (zie tabel 4.11)
- passagère CHT	4
- geen CHT	1
- (nog) geen conclusie	2 (zie tabel 4.15)
- geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	2
totaal	<u>57</u>

#### 4.3.3 (Nog) geen conclusie mogelijk

Deze groep bevat 18 kinderen. Tabel 4.15 toont enkele gegevens van deze kinderen. Voor zover bekend zijn 5 van hen overleden.

Tabel 4.15 Enige gegevens van verwezen kinderen waarbij (nog) geen conclusie mogelijk was, geboren in 2004

B	gesl. m/v	TNO- regnr.	geb.gew. g	zwang. duur wk	1e screening		1e diagn. onderz.				behandeling	overleden
					T4 sd	T4/TBG ratio	TSH mE/l	T4 nmol/l	TSH mE/l	TBG^ nmol/l	ja/nee, aantal	
											dagen	
1	m	8	1390	38	-3,4	7,0	2	x	1	x	+, 95	+
2	v	34	2060	33	-1,2	x	27	x	37	x	+, x	x
3	m	52	2430	39	-4,0	6,2	11	x	9	x	-	x
4	v	67	2930	40	-2,0	5,7	126	x	2386	x	+, x	x
5	m	80	2940	38	-4,1	7,2	3	x	5	x	-	x
6	v	112	3425	40	-3,5	5,5	3	x	1	x	-	x
7	v	142	3800	41	-2,0	8,2	3	x	6	x	-	x
8	v	179	2755	40	-2,4	5,6	15	x	16	x	-	x
9	m	203	2760	37	-1,8	8,2	5	x	4	x	+, x	x
10	m	262	3340	40	-1,2	x	67	158	29	x	+, x	x
11	m	266	2730	37	-3,9	6,2	3	x	5	x	-	+
12	v	278	2990	40	-2,8	7,2	3	97	5	444	+, x	x
13	v	321	4000	42	-2,9	7,7	3	x	1	x	-	x
14	m	322	3150	33	-3,7	6,9	3	x	3	148	-	x
15	v	344	2525	35	-2,5	7,4	3	x	4	x	+, x	x
16	m	352	3400	36	-4,3	1,6	15	40	11	294	+, x	x
17	v	356	1810	36	-2,7	7,0	3	x	2	408	x	x
18	m	361	x	x	-3,3	x	x	x	x	x	x	+

+ ja

- nee

^ ofwel T3-harsopname, waarbij N = normaal

x niet bepaald/niet bekend

#### 4.3.4 Geen CHT

Bij 248 van de 362 verwezen kinderen werd na diagnostisch onderzoek geconcludeerd dat er geen sprake was van CHT. Bij velen vormde een laag T4-gehalte reden om, zo dit bij het eerste onderzoek niet reeds was gebeurd, ook nog onderzoek naar TBG-deficiëntie te verrichten.

TBG-deficiëntie is, evenals een laag geboortegewicht, een veel voorkomende oorzaak van een verlaagd totaal T4. Ook na de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 blijft TBG-deficiëntie de oorzaak van een groot aantal fout-positieve uitslagen. Dit komt omdat besloten is dat TBG-screeningsuitslag alleen een rol speelt bij kinderen met een T4 in de range van -1,6 SD tot en met -2,9 SD. Bij kinderen met een T4 van -3,0 SD of lager wordt de TBG-uitslag niet afgewacht. Deze kinderen worden meteen verwezen. Onder deze kinderen is de kans op ernstige CHT zo hoog dat wachten op de TBG-uitslag tot onwenselijke vertraging zou leiden bij de behandeling.

Gezien de storende rol die TBG-deficiëntie in de CHT-screening speelt, wordt deze eigenschap hierna kort besproken.

#### 4.3.4.1 TBG-deficiëntie

Een aantal individuen, zowel kinderen als volwassenen heeft weinig of geen thyroxine-bindend globuline (TBG), hetgeen zich kan uiten in een verlaagd (totaal) T4-gehalte in het serum. TBG-deficiëntie is geen oorzaak van klinische verschijnselen. De voornaamste rol van het transporteiwit TBG is waarschijnlijk het fungeren als buffersysteem dat plotselinge veranderingen in de hormoonconcentraties kan opvangen. TBG-deficiëntie is een relatief frequent voorkomende eigenschap die in de meeste gevallen recessief erfelijk is, en via het X-chromosoom wordt overgedragen. Het komt derhalve meer bij jongens voor dan bij meisjes. In de literatuur worden, mede afhankelijk van de gekozen definitie, prevalenties opgegeven van 1 : 3.080 tot 1 : 10.000.

Bij de screening kan hypothyroxinemie behalve op hypofunctie van de schildklier en op prematuritas evenzeer berusten op een TBG-deficiëntie. Behandeling met schildklierhormoon uitsluitend op grond van een lage totale T4-waarde, zonder onderzoek naar TBG-deficiëntie, is derhalve niet juist.

#### Definitie en prevalentie

Als criterium voor TBG-deficiëntie wordt hier gesteld een serologische TBG-waarde van < 15 mg/l (280 nmol/l). Bij ontbreken van dit gegeven werd uitgegaan van de T3-harsopname of TBG-test. Tot 1988 werd de uitslag opgevraagd en waarden < 80% werden als TBG-deficiëntie beschouwd. Vanaf 1988 wordt gevraagd: "Wijst T3-harsopname of TBG-test op TBG-deficiëntie? ( ) ja ( ) nee".

Volgens de genoemde criteria werd in 2004 bij 43 kinderen, 35 jongens en 8 meisjes, TBG-deficiëntie geregistreerd. Dit is 0,022% van het aantal gescreenden. Dit is vergelijkbaar met het percentage in 2003. De verdeling van TBG-deficiëntie naar entadministratie is weergegeven in tabel 4.16.

Tabel 4.16 TBG-deficiëntie van de verwezen kinderen in 2004 naar entadministratie van de woonplaats

Regio Entadministratie	n
Groningen	2
Friesland	1
Drenthe	0
Overijssel	2
Flevoland	3
Gelderland	12
Utrecht	4
Noord-Holland (excl. Amsterdam)*	4
Amsterdam	1
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	7
Rotterdam	0
Zeeland	1
Noord-Brabant	2
Limburg	4
Totaal	43

#### 4.3.5 *Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend*

Van de 362 verwijzingen ter diagnostiek van mogelijke congenitale hypothyreoïdie is van 14 (4%) kinderen, ondanks herhaald rappelleren bij de kinderarts, geen diagnose bij TNO-KvL bekend. In 1992 tot en met 2003 varieerden deze percentages van 1% tot 4%.

#### 4.3.6 *Behandeling in relatie tot diagnose*

In het kader van de screening wordt aan de kinderarts van elke verwezen patiënt gevraagd of behandeling met schildklierhormoon plaatsvond en zo ja, gedurende welke periode. De voornaamste discrepanties die zich daarbij kunnen voordoen zijn dat kinderen met permanente CHT niet worden behandeld, en dat kinderen waarbij de diagnose 'geen CHT' werd gesteld wel worden behandeld.

##### *Wel CHT, geen behandeling*

Van alle 66 patiënten met permanente CHT is bekend dat zij zijn behandeld met schildklierhormoon.

##### *Geen CHT, wel behandeling*

Dit vond plaats bij 4 kinderen.

#### 4.3.7 *Diagnose naar entadministratie*

In tabel 4.17 worden de diagnoses weergegeven naar entadministratie.

Tabel 4.17 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 2004

Regio entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	3	0	4	0	0	7
Friesland	1	1	12	1	1	16
Drenthe	0	0	8	1	1	10
Overijssel	5	0	20	0	0	25
Flevoland	0	0	7	0	0	7
Gelderland	8	4	47	2	0	61
Utrecht	6	0	14	3	0	23
Noord-Holland (excl. A'dam)	10	2	20	1	1	34
Amsterdam	6	0	12	2	0	20
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	10	2	40	3	2	57
Rotterdam	5	2	6	0	0	13
Zeeland	2	0	3	0	0	5
Noord-Brabant	7	4	40	4	2	57
Limburg	3	1	15	1	5	25
Buitenland	0	0	0	0	0	0
Onbekend	0	0	0	0	1	1
Totaal	66	16	248	18	14	362



#### 4.4 De methode van screening

Voor een bespreking van de gebruikte screeningsmethodiek in het algemeen verwijzen we naar de rapportages over 1986 en 1987. De verwijscriteria zijn vermeld in paragraaf 4.1.1.

In het geval van de CHT-screening waarbij sommige kinderen, namelijk degenen met een 'dubieuze' uitslag, nogmaals getest worden, zal onder een positieve testuitslag verstaan worden: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is. Uitslagen, waarbij geen verwijzing geïndiceerd is worden als negatief beschouwd.

In Nederland is destijds gekozen voor een gecombineerde T4/TSH-screening omdat hiermee naast patiënten met primaire CHT ook patiënten met secundaire/tertiaire CHT opgespoord kunnen worden. Uit eerdere rapportages is gebleken dat kinderen met een primaire CHT vrijwel altijd gevonden zouden worden wanneer het TSH als criterium voor verwijzing wordt gehanteerd. Patiënten met secundaire/tertiaire CHT hebben normale TSH-waarden en onderscheiden zich alleen van gezonde kinderen op grond van hun verlaagde T4-waarden. In voorgaande rapportages is aangegeven dat de positief voorspellende waarde van de screening tamelijk laag is (variërend van 6 tot 30%). De voornaamste oorzaak van de lage voorspellende waarde is het feit dat we in Nederland ook kinderen verwijzen die alleen een laag (totaal) T4 hebben. Behalve patiënten met CHT hebben ook veel kinderen zonder CHT lage T4 waarden. Met name komt dit voor onder prematuren (zie 4.1.1) en kinderen met een TBG-deficiëntie (zie 4.3.4.1). De voormalige Landelijke Begeleidingscommissie-CHT (LBC-CHT) en de Landelijke Adviescommissie-CHT hebben zich daarop afgevraagd hoe dit probleem ondervangen zou kunnen worden. In de groep met een laag screenings-T4 en een normaal screenings-TSH bevinden zich de patiënten met secundaire/tertiaire CHT. De Landelijke Adviescommissie-CHT en de voormalige LBC-CHT achten het op klinische gronden bijzonder wenselijk dat deze patiënten ook opgespoord worden. De voormalige LBC-CHT heeft daarom besloten dat nagegaan moet worden of een forse vermindering van het aantal fout-positieve uitslagen mogelijk is zonder patiënten met secundaire/tertiaire CHT te missen. Dit kan bereikt worden door naast het T4 en het TSH ook het thyroxine-bindend globuline (TBG) te bepalen uit hielprikbloed. Op grond van de gunstige resultaten van een door het Praeventiefonds gesubsidieerd project hiernaar is met ingang van 1 januari 1995 TBG toegevoegd aan de screeningsmethode (zie ook 4.1.1).

##### *Sensitiviteit*

Er is tot op heden geen patiënt met CHT aangemeld met een fout-negatieve screeningsuitslag geboren in 2004. Er waren geen anderszins door de screening gemiste kinderen. De testsensitiviteit in 2004 is dus 100%. Hierbij dient opgemerkt dat het altijd mogelijk is dat er na verloop van tijd over 2004 nog meer door de screening gemiste kinderen aangemeld worden. De programmasensitiviteit is 97% (Bijlage A).

##### *Specificiteit*

Nemen we eenvoudigheidshalve aan dat onder de verwezen kinderen waarbij de diagnose (nog) niet bekend is geen patiënten met CHT voorkomen dan zijn er in 2004 van de gescreenden 194.715 kinderen zonder CHT, namelijk 194.781 (totaal gescreend) minus 66 (CHT). Van de 362 verwezen kinderen zijn er 3 ten onrechte verwezen (zie 4.2.4), oftewel 359 zijn terecht verwezen. Van deze 359 hadden 66 wel CHT en 293 geen CHT. De specificiteit is:  $(194.715 - 293)/194.715$  is 99,8%.

### *Positief voorspellende waarde*

Van de 359 (362 - 3 onterecht verwezen kinderen) terecht verwezen kinderen hadden 66 kinderen CHT. De positief voorspellende waarde is 18% (66/359). Ter vergelijking, vanaf 1988 tot 2000 varieerde de positief voorspellende waarde van 6 (1988 en 1991) tot 21% (2000). In 2001 was de positief voorspellende waarde relatief hoog met 30%, in 2003 was het 23%.

Tabel 4.18 geeft de positief voorspellende waarde weer naar screeningscategorie van de kinderen die naar een kinderarts verwezen zijn. Uit de tabel blijkt dat de kans op CHT met name hoog is bij kinderen met 'afwijkende' TSH-waarden.

Tabel 4.18 Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de gescreeende kinderen, geboren in 2004, die in aanmerking kwamen voor verwijzing

T4 en TBG	TSH			Totaal
	'afwijkend'	'dubieus'	'negatief'	
'afwijkend'	24/24 (=100%)	0/0 (= 0%)	3/178 (=2%)	27/202 (=14%)
'dubieus'	12/14 (=86%)	1/1 (= 100%)	4/84 (=5%)	17/99 (=17%)
'negatief'	12/17 (=71%)	9/20 (= 45%)	0/0 (= 0%)	21/37 (=57%)
totaal	48/55 (=87%)	10/21 (= 48%)	7/262 (=3%)	65/338 (=19%)

zie paragraaf 3.1 voor de definities van 'afwijkend', 'dubieus' en 'negatief'

Opm. Onterecht verwezen kinderen en kinderen waarbij de diagnostische gegevens ontbreken zijn geëxcludeerd

### Conclusie:

Er is tot op heden geen patiënt geboren in 2004 bekend die gemist is bij de screening door een fout-negatieve screeningsuitslag.

## 4.5 3e meetpunt 1999

### *Inleiding*

In deze paragraaf wordt verslag uitgebracht over het derde meetpunt van de kinderen verwezen bij de screening op CHT en geboren in 1999, die in het jaar van de rapportage minimaal 4 jaar oud zijn. Omdat de precieze diagnose van enkele kinderen nog niet vaststaat bij de jaarlijkse rapportages werd besloten om in het jaar dat de kinderen vier jaar zijn geweest een derde meetpunt in te stellen. De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten. Bij het derde meetpunt wordt, bij de behandelend kinderarts, nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CHT of waarbij nog geen conclusie mogelijk was. Kinderartsen die bij de eerste twee meetpunten gemeld hadden dat geen conclusie mogelijk was, omdat de betreffende patiënt overleden was worden niet opnieuw benaderd. Indien de subclassificatie bekend was bij het eerste of tweede meetpunt werd ook geen verdere navraag gedaan. De diagnoses zijn van belang omdat zij de 'gouden standaard' vormen waaraan de screeningsprocedure getoetst wordt.

Voor een uitvoerig verslag verwijzen we naar de rapportage bij kinderen geboren in 1998. In deze bijlage beperken we ons tot de subclassificatie van de patiënten met CHT en geven we een overzicht van de diagnoses naar entadministratie.

#### *Subclassificatie*

Van de 477 verwezen kinderen hadden bij het derde meetpunt 83 kinderen permanente CHT.

De voornaamste wijzigingen ten opzichte van het eerste en tweede meetpunt zijn:

Van de 11 kinderen die geclassificeerd waren als permanente CHT, bleken er 2 geen CHT te hebben, 7 passagère CHT en 2 'geen conclusie'.

Van de 27 kinderen die geclassificeerd waren als 'nog geen conclusie mogelijk' bleken 8 geen CHT, 3 passagère CHT en 5 permanente CHT te hebben. Elf waren overleden.

Twee kinderen bij wie de diagnose bij het eerste meetpunt onbekend was bleken geen CHT te hebben. Tabel 4.19 geeft een overzicht gegeven van de subclassificatie.

Tabel 4.19 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1999

Subclassificatie	n
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
Agenesie	26
Ectopie	17
Anders	1
Dyshormonogenese	
Organificatie-defekt	10
Tg-synthese-defect	3
Dejodase-defekt	1
Trapping -defekt	0
Anders	6
Subclassificatie onbekend	10
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	9
TOTAAL	83

Bij 5 kinderen was ook na het derde meetpunt geen conclusie mogelijk.



## 5 Screening op PKU

In dit hoofdstuk wordt het beloop van de screening op PKU in Nederland (5.1) en de populatie verwezen kinderen (5.2) besproken. Daarnaast wordt ingegaan op de methode van screening (5.3).

### 5.1 Beloop van de screening

Na een korte weergave van de uitvoering van de PKU-screening in Nederland (5.1.1) wordt in deze paragraaf het beloop van de screening besproken aan de hand van de uitslagen van eerste en tweede hielprik en de verwijzingen (5.1.2). In 5.1.3 wordt nader ingegaan op het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreer- papierstrookjes.

#### 5.1.1 *Analysemethoden en afkappunten*

De uitvoering van de hielprik wordt beschreven in hoofdstuk 1. Vóór 1 januari 1995 werd de fenylalanineconcentratie in het hielprikbloed bepaald met behulp van een microbiologische en semi-kwantitatieve test volgens Guthrie (1963). Vanaf 1 januari 1995 zijn de laboratoria overgegaan op een analysemethode die gebaseerd is op de enzymatische omzetting van het fenylalanine door het enzym fenylalaninedehydrogenase en het co-enzym NAD. Hierbij wordt NADH gevormd, dat vervolgens met behulp van een kleurreactie (colorimetrisch) bepaald wordt.

Is de fenylalanineconcentratie groter dan of gelijk aan 0,48 mmol/l (= 480 µmol/l), dan is de uitslag 'afwijkend' (vóór 1994 werd dit aangeduid met de term 'positief') en is dit een indicatie voor directe verwijzing naar een universitaire afdeling Kindergeneeskunde. Bij een gehalte aan fenylalanine groter dan of gelijk aan 0,24 en kleiner dan 0,48 mmol/l is de uitslag 'dubieus' en moet een tweede hielprik worden verricht. Is na een tweede hielprik de uitslag wederom 'dubieus', dan wel 'afwijkend', dan is dit eveneens een indicatie tot verwijzing.

#### 5.1.2 *Screeningsuitslagen en verwijzingen*

Tabel 5.1a geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste en tweede hielprik. In tabel 5.1b wordt een overzicht gegeven van de uitslagen over de afgelopen jaren. Bij 13 (0,01%) kinderen werd bij de eerste screening een afwijkende uitslag vastgesteld. Bij alle 13 werd nader diagnostisch onderzoek verricht. Er waren 13 (0,01%) kinderen met een dubieuze uitslag bij de eerste hielprik. Bij 10 van de 13 kinderen met een dubieuze uitslag bij de eerste hielprik werd een 2e hielprik verricht. Bij 3 kinderen met een dubieuze eerste screeningsuitslag werd geen 2e hielprik verricht. De reden voor het niet verrichten van een tweede hielprik is meestal dat het kind overleden is of de ouders weigeren. Bij 4 kinderen werd een 3e of 4e hielprik verricht. Bij de eerste hielprik was er bij 796 (0,41%) kinderen sprake van 'onvoldoende vulling'. Van deze 796 waren er 4 waarbij geen 2e hielprik kon worden verricht omdat ze inmiddels overleden waren of omdat de ouders verder onderzoek weigerden. Bij 93 kinderen was sprake van een herhaalde hielprik omdat de hielprik te vroeg was afgenomen. Er kwamen dus 899 (796 + 4 + 93) kinderen in aanmerking voor een herhaalde eerste hielprik. Na de eerste en tweede hielprik werden 20 kinderen verwezen. Er werden geen kinderen verwezen na een 3e of 4e hielprik, noch werden kinderen verwezen nadat de 1e hielprik herhaald was omdat deze te vroeg was afgenomen. Het totale aantal verwijzingen is dus 20 (0,01%).

Tabel 5.1a Uitslagen en verwijzingen na de eerste en tweede hiehprik in 2004

	N	‰
Na 1e hiehprik:		
Negatief	193.866	995.30
Dubieus	13	0.07
Afwijkend	13	0.07
Onvoldoende vulling	796	4.09
Anders@	93	0.48
Verwezen	13	0.07
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	0	0.00
Na herhaalde 1e en 2e hiehprik:		
Niet verricht (wel geïndiceerd)&	7	0.04
Negatief	886	4.55
w.v. bij 1e hp dubieus	3	0.02
w.v. bij 1e hp OV/anders	883	4.53
Dubieus	7	0.04
w.v. bij 1e hp eveneens dubieus	6	0.03
w.v. bij 1e hp OV/anders	1	0.01
Afwijkend	1	0.01
w.v. bij 1e hp dubieus	1	0.01
w.v. bij 1e hp OV/anders	0	0.00
Dubieus^ + afwijkend	7	0.04
Onvoldoende vulling	1	0.01
w.v. bij 1e hp dubieus	0	0.00
w.v. bij 1e hp OV/anders	1	0.01
Anders@	0	0.00
Verwezen	7	0.04
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	0	0.00
Verwezen na 1e en 2e hiehprik	20	0.10
3e of 4e hiehprik	4	0.02
w.v. verwezen	0	0.00
Totaal verwezen	20	0.10
Totaal gescreend	194.781	

\* Van het totale aantal gescreende zuigelingen

^ en 1e hiehprik eveneens dubieus

@ Bijv. te vroeg geprikt of bepaling mislukt

& Bijv. ouders weigeren of kind overleden

OV onvoldoende vulling

In de eerste jaren van het screeningsprogramma was het percentage dubieuze uitslagen bij de eerste hiehprik het hoogst. In 1975 lag de top. Toen had bijna 0,4% van de gescreenden een dubieuze uitslag. De laatste jaren ligt dit percentage aanzienlijk lager. In 2001 was het percentage dubieuze uitslagen gestegen t.o.v. voorgaande jaren. In

2002 is dit percentage aanzienlijk gedaald; van 0,03% in 2001 tot 0,01% in 2002 en 2003. In 2004 is het percentage ook 0,01%.

Tabel 5.1b Uitslagen en verwijzingen na de eerste en tweede hielprik in 1998 tot en met 2004

Uitslag	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
	‰	‰	‰	‰	‰	‰	‰
Na 1e hielprik:							
Negatief	996,35	997,18	994,81	992,43	994,90	995,38	995,30
Dubieus	0,10	0,14	0,15	0,25	0,10	0,06	0,07
Afwijkend	0,09	0,08	0,06	0,09	0,08	0,06	0,07
Onvoldoende vulling	3,45	2,57	4,80	6,83	4,56	4,02	4,09
Bepaling mislukt/ te vroeg geprikt	0,02	0,02	0,19	0,40	0,36	0,51	0,48
Na herhaalde 1e en 2e hielprik:							
Negatief	3,48	2,62	4,98	7,25	4,70	4,18	4,55
Dubieus^ + afwijkend	0,04	0,05	0,04	0,06	0,05	0,02	0,04
Verwezen	0,12	0,14	0,11	0,15	0,12	0,08	0,10
Gescreend	198.830	201.421	206.400	203.514	201.837	200.635	194.781

^ en eerste hielprik eveneens 'dubieus'

Tabel 5.2 toont de uitslagen en de verwijzingen na de eerste, herhaalde eerste en tweede hielprik naar entadministratie. Het percentage onvoldoende vullingen ten opzichte van het aantal gescreenden varieerde van 0,17% (Flevoland en Limburg) tot 0,91% (Rotterdam). Tabel 5.3 toont deze gegevens naar verzorgingsgebied van het laboratorium.

Tabel 5.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede (herhaalde eerste) hielprik in 2004 naar entadministratie

Entadministratie	Gescreend	1e hielprik						Herhaalde 1e en 2e hielprik		Verwezen	
		neg.	dub.	afw.	Onvold.vulling		mislukt/t e vroeg geprik	neg.	dub. + afw.	N	%*
					N	%*					
Groningen	6166	6135	1	0	30	(0.49)	0	30	1	1	(0.02)
Friesland	7570	7549	0	1	20	(0.26)	0	20	0	1	(0.01)
Drenthe	5327	5311	0	0	16	(0.30)	0	16	0	0	(0.00)
Overijssel	14032	13966	1	1	63	(0.45)	0	63	1	2	(0.02)
Flevoland	5273	5264	0	0	9	(0.17)	0	9	0	0	(0.00)
Gelderland	23429	23332	2	2	91	(0.39)	2	93	1	3	(0.01)
Utrecht	15758	15704	2	1	51	(0.32)	0	52	0	1	(0.01)
Nrd. Holland (excl. A dam)	21685	21629	1	1	54	(0.25)	0	54	1	2	(0,01)
Amsterdam	11119	11055	1	0	49	(0.44)	14	64	0	0	(0.00)
Zuid-Holland (excl. R dam)	34689	34475	2	1	194	(0.56)	17	207	0	1	(0.00)
Rotterdam	7218	7093	0	1	66	(0.91)	58	65	0	1	(0.01)
Zeeland	4052	4026	0	0	25	(0.62)	1	26	0	0	(0.00)
N.Brabant	27604	27489	2	3	110	(0.40)	0	110	2	5	(0.02)
Limburg	10859	10837	1	2	18	(0.17)	1	19	1	3	(0.03)
Nederland	194781	193866	13	13	796	(0.41)	93	886	7	20	(0.01)

\* Ten opzicht van het aantal gescreenden

Tabel 5.3 Screeningsuitslagen bij de PKU-screening na eerste hielprik naar verzorgingsgebied van de laboratoria in 2004

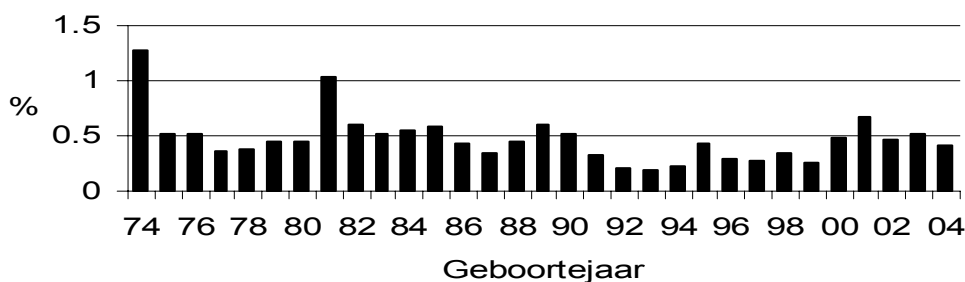
Verzorgingsgebied laboratorium	Gescreend	1e hielprik									
		Negatief		Dubieus		Afwijkend		Onvoldoende vulling		Mislukt/te vroeg geprik	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Noord-Oost	33095	32961	(99.60)	2	(0.01)	3	(0.01)	129	(0.39)	0	(0.00)
Midden	39187	39036	(99.61)	3	(0.01)	3	(0.01)	142	(0.36)	2	(0.01)
Noord-West	38077	37948	(99.66)	2	(0.01)	1	(0.00)	112	(0.29)	14	(0.04)
Zuid-West	45959	45594	(99.21)	2	(0.00)	2	(0.00)	285	(0.62)	76	(0.17)
Zuid-Oost	38463	38326	(99.64)	3	(0.01)	5	(0.01)	128	(0.33)	1	(0.00)
Totaal	194781	193866	(99.53)	13	(0.01)	13	(0.01)	796	(0.41)	93	(0.05)



### 5.1.3 Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes

#### *Verloop*

Figuur 5.2 geeft het verloop van het percentage 'onvoldoende vullingen' van de screening op PKU.

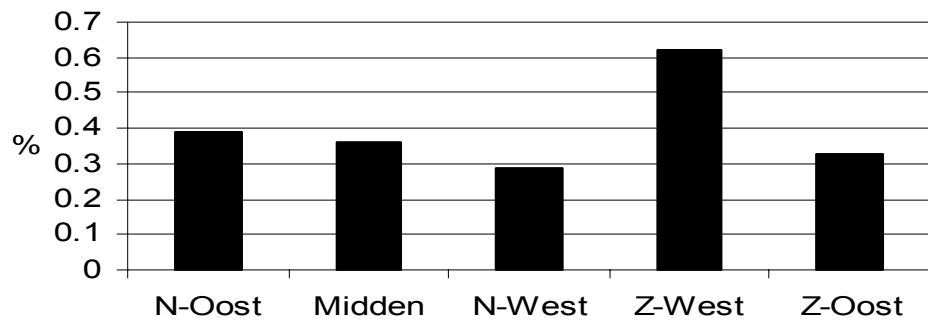


Figuur 5.2 Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de screening op PKU vanaf de invoering van beide screeningsprogramma's tot en met 2004

Op PKU wordt gescreend vanaf 1 september 1974. Bij het begin van het screeningsprogramma was het percentage 'onvoldoende vullingen' hoog. In 1992-1994 was het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes het laagst sinds de start van de screening. In de periode 1995-1999 varieerde het percentage 'onvoldoende vulling' bij de PKU-screening van 0,26% (1999) tot 0,43% (1995) (zie ook tabel 5.4a). In 2000 was het 0,48%, en in 2001 0,68%. Er was dus sprake van een toename. In 2002 is het percentage weer gedaald naar 0,46%. Deze daling zette zich door in 2003, toen het percentage 0,40% was. In 2004 is het 0,41%. Toch blijft het percentage hoger dan in de voorgaande periode 1995-1999. Een mogelijke verklaring voor de toename van het percentage 'onvoldoende vulling' is de invoering van de landelijke screening op AGS medio 2000 kunnen zijn. De prioriteit van de uitvoering van de analyses werd op dat moment gewijzigd van eerst PKU en dan CHT naar eerst AGS, dan CHT en tenslotte PKU.

#### *Onvoldoende vullingen bij de PKU screening naar verzorgingsgebied van de laboratoria*

Het totale aantal onvoldoende vullingen bij de PKU- screening in een regio zal voor een deel bepaald worden door degenen die het bloed afnemen en voor een deel door de werkwijze in het laboratorium. Figuur 5.3 geeft de percentages onvoldoende vullingen (OV) bij de PKU screening naar verzorgingsgebied van de laboratoria. Het percentage 'onvoldoende vullingen' is het hoogst in de regio Zuid-West, gevolgd door de regio's Noord-Oost, Midden en Zuid-Oost. Het laagste percentage wordt gevonden in de regio Noord-West.



Figuur 5.3 Percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de PKU-screening naar laboratorium in 2004

**Conclusie:**

Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes is in 2004 vergelijkbaar met dat in 2003.

## 5.2 De populatie verwezen kinderen

In dit hoofdstuk worden de kinderen beschreven die voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts werden verwezen. Aan de orde komen het aantal geregistreerde meldingen (5.2.1), de tijdsduren (5.2.2) en de diagnoses (5.2.3).

### 5.2.1 Geregistreerde meldingen

In 2004 werd bij 20 kinderen nader diagnostisch onderzoek verricht.

### 5.2.2 Tijdsduren

Vanaf midden 1999 is de aanbevolen leeftijd voor het afnemen van de hielprik met één dag vervroegd. Sindsdien wordt aanbevolen de hielprik te verrichten op de leeftijd van 4 tot en met 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Voor alle 20 verwezen kinderen was de datum van de eerste hielprik bekend. Bij alle 20 (100%) kinderen, vond de screening plaats op de leeftijd van 4 tot en met 7 dagen. De screening op AGS en CHT wordt tegelijk met de screening op PKU uitgevoerd. Bij de screening op CHT is het aantal verwezen kinderen aanzienlijk hoger dan bij die op PKU en AGS en dus zullen schattingen van de leeftijd bij de hielprik gebaseerd op de verwezen kinderen bij de CHT-screening betrouwbaarder zijn dan die gebaseerd op de PKU-screening.

De verstreken tijd tussen het moment waarop de entadministratie de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden en het diagnostisch onderzoek was bekend bij 17 kinderen. Bij 1 kind was de datum van het eerste diagnostisch onderzoek niet bekend. Bij 1 kind (TNO nr. 0419) werd de diagnose PKU gesteld op basis van een sib met PKU; het eerste diagnostisch onderzoek vond dan ook al voor de screening plaats (te weten op dag 1). Bij 6 (35%) kinderen met een afwijkende screeningsuitslag werd het diagnostisch onderzoek nog op dezelfde dag verricht als waarop de entadministratie de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden (tabel 5.4a). Bij 8 (47%) kinderen vond het diagnostisch onderzoek de volgende dag plaats. In twee (12%) gevallen was het interval gelijk aan 2 dagen, in 1 (6%) geval was het 4 dagen (tabel 5.4a).

Tabel 5.4a Interval tussen het moment waarop de entadministratie de huisarts meldt dat het kind verwezen moet worden op grond van de screening op PKU en het diagnostisch onderzoek voor kinderen geboren in 2004

Interval (dagen)	n	%
0	6	(35)
1	8	(47)
2	2	(12)
3	0	(0)
4	1	(6)
Totaal	17	(100)

Van alle 20 verwezen kinderen is de leeftijd bij diagnostisch onderzoek bekend (tabel 5.4b). Bij 19 (95%) werd het diagnostisch onderzoek verricht vóór de 14e dag. Eén kind werd op dag 16 gezien voor diagnostisch onderzoek.

Tabel 5.4b Leeftijd bij diagnostisch onderzoek voor kinderen geboren in 2004

leeftijd (dagen)	N	%
< 8	10	(50)
8-14	9	(45)
≥ 14	1	(5)
Totaal	20	(100)

In 2004 was bij 15 kinderen behandeling noodzakelijk. Bij allen is de tijdsduur tussen diagnostisch onderzoek en behandeling bekend. De meerderheid (n=9; 60%) werd nog dezelfde dag of de dag opvolgend aan het diagnostisch onderzoek behandeld. In 3 gevallen was dat op de 3e dag na het diagnostisch onderzoek en in 3 gevallen vond behandeling op klinische gronden later plaats.

#### Conclusie:

In 2004 vond bij 95% van de verwezen kinderen het diagnostisch onderzoek voor dag 14 plaats. Bij allen werd het diagnostisch onderzoek op of voor dag 21 uitgevoerd.

### 5.2.3 Diagnosen

Door de voormalige Landelijke Begeleidingscommissie (LBC)-PKU werd PKU als volgt gedefinieerd:

- een concentratie van fenylalanine in het serum bij de onbehandelde patiënt van > 0,50 mmol/l (> 500 µmol/l);
- een tolerantie voor fenylalanine in het dieet op de leeftijd van één jaar < 50 mg/kg lichaamsgewicht;
- de aanwezigheid van grote hoeveelheden fenylalaninemetabolieten bevestigt de diagnose.

Van HPA werd gesproken als bij de onbehandelde patiënt de fenylalanineconcentratie > 0,24 mmol/l (> 240 µmol/l) bedroeg en tevens niet aan de criteria voor de diagnose PKU werd voldaan. Niet bij alle patiënten met HPA was een fenylalanine-beperkt dieet noodzakelijk.

Vanaf 2003 wordt door de Landelijke Adviescommissie (LAC)-PKU de volgende richtlijn gehanteerd:

- bij fenylalanineconcentraties  $> 360 \mu\text{mol/l}$  in serum van de onbehandelde patiënt is behandeling aangewezen (dieet en/of BH4 cofactor);
- bij fenylalanineconcentraties  $> 240 \mu\text{mol/l}$  is follow-up geïndiceerd.

De term HPA (hyperfenylalaninemie; fenylalanineconcentratie  $> 240 \mu\text{mol/l}$ ) werd hierbij verlaten. In plaats daarvan wordt de term PKU gehanteerd voor alle vormen van fenylalaninehydroxylasedeficientie. De reden voor deze wijziging is het internationale gebrek aan consensus over de definitie van HPA “versus PKU” en de indicaties voor behandeling bij patienten met milde vormen van fenylalaninehydroxylasedeficientie.

De verantwoordelijkheid voor het stellen van de diagnose ligt bij de behandelend kinderarts van het academisch centrum. Tabel 5.5 toont enige screenings- en diagnostische gegevens van de 15 PKU patiënten die met een fenylalanine-beperkt dieet worden behandeld en/of die een cofactor tetrahydrobiopterine (BH4) deficiëntie hebben. Bij TNO nr 0401 was na ruim 1 jaar follow-up de phenylalanine concentratie  $>360 \mu\text{mol/l}$  waarna tot behandeling werd overgegaan. TNO nr. 0419 werd voorafgaande aan de screeningsuitslag gediagnostiseerd naar aanleiding van een sib met PKU.

Tabel 5.5 Kinderen met PKU behandeld met een fenylalanine-beperkt dieet en/of BH4 cofactor deficientie, geboren in 2004

		1e screening		2e screening		1e diagnostisch onderzoek					Beh	
TNO	Gesl	lft	fenyl-	lft	Phe	lft	Phe	tyro-sine	Phe	BH4	Lft dg	
reg.	m/v	dg	alanine	dg	μmol/l	dg	μmol/l	μmol/l	metab.	test		
nr.			μmol/l									
Amsterdam AMC												
1	0407	V	5	650	X	X	7	783	114	X	+	8
Amsterdam VU												
2	0420	M	4	310	9	310	10	310	63	+	-	164
Groningen												
3	0401	V	4	250	9	260	11	209	X	-	-	469
4	0416	V	5	880	X	X	7	983	42	+	-	8
5	0419	V	4	1100	X	X	1*	325	X	X	-	5
Maastricht												
6	0410	V	4	310	7	380	12	263	42	X	+	193
7	0412	M	6	880	X	X	8	1182	44	X	-	10
Nijmegen												
8	0409	V	4	950	X	X	7	1263	61	+	-	9
9	0411	M	4	1200	X	X	8	2135	60	X	-	8
10	0414	V	6	1000	X	X	8	2139	55	+	-	9
11	0415	M	3	730	X	X	7	1400	X	X	-	7
12	0417	M	5	1100	X	X	7	1800	X	+	-	8
Rotterdam												
13	0402	M	4	240	6	380	7	323	99	X	-	9
14	0408	V	5	1130	X	X	8	1367	47	X	-	9
Utrecht												
15	0406	M	4	750	X	X	6	1083	64	X	X	7

X = gegeven ontbreekt/niet verricht

\* = diagnose PKU op basis van een sib met PKU

Tabel 5.6 toont enige screenings- en diagnostische gegevens van de 5 verwezen kinderen, waarbij behandeling met een fenylalanine-beperkt dieet niet geïndiceerd was en waarbij er geen sprake was van BH4 responsiviteit, alsmede de verwezen kinderen waarvan de diagnose alsnog onbekend is. Drie kinderen hadden geen PKU, 1 kind had een milde vorm van PKU waarbij behandeling met een fenylalanine-beperkt dieet niet geïndiceerd was. Eén kind (TNO nr. 0404) had galactosemie.

Tabel 5.6 Kinderen, geboren in 2004 en verwezen bij de screening op PKU, waarbij de behandeling met het fenylalanine-beperkte dieet BH4 niet geïndiceerd was

			1e screening		2e screening		1e diagnostisch onderzoek			
TNO reg. nr.	gesl m/v		lft dg	fenyl-alanine $\mu\text{mol/l}$	lft dg	fenyl-alanine $\mu\text{mol/l}$	lft dg	fenyl-alanine $\mu\text{mol/l}$	BH4 test	Diagnose
Groningen										
1	0403	V	4	530	-	-	12	89	X	Geen PKU
Nijmegen										
2	0404	M	5	350	6	780	7	900	X	Galactosemie
3	0405	M	4	600	X	X	6	X	X	Geen PKU
Niet-academisch										
4	0413	M	4	320	8	240	9	70	X	Geen PKU
5	0418	M	4	240	11	250	16	195	X	PKU

X = gegeven ontbreekt

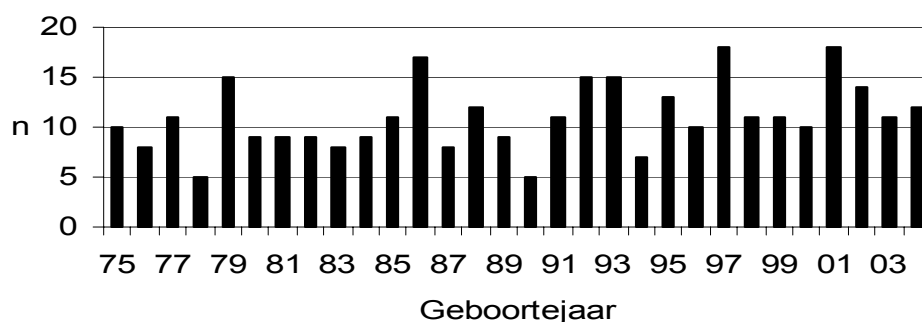
Tabel 5.7 toont de diagnoses van de in 2004 bij de screening verwezen kinderen naar entadministratie.

Tabel 5.7 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats bij de PKU-screening geboren in 2004

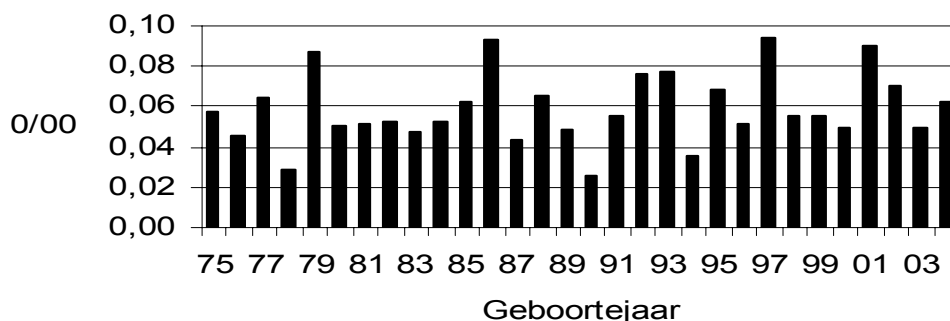
Regio entadministratie	PKU met dieet / BH4-synth-def.	PKU zonder dieet	Geen PKU	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	1	0	0	0	0	1
Friesland	0	0	1	0	0	1
Drenthe	0	0	0	0	0	0
Overijssel	2*	1	0	0	0	3
Flevoland	0	0	0	0	0	0
Gelderland	1	0	2	0	0	3
Utrecht	1	0	0	0	0	1
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	2	0	0	0	0	2
Amsterdam	0	0	0	0	0	0
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	1	0	0	0	0	1
Rotterdam	0	0	0	0	0	0
Zeeland	0	0	0	0	0	0
Noord-Brabant	4	0	1	0	0	5
Limburg	3	0	0	0	0	3
Buitenland	0	0	0	0	0	0
Onbekend	0	0	0	0	0	0
Totaal	15	1	4	0	0	20

\* 1 kind werd gevonden op basis van een sib met PKU

In de periode 1 september 1974 tot en met 31 december 2004 zijn 333 patiënten geboren met PKU waarbij behandeling met een fenylalanine-beperkt dieet en/of cofactor BH4 noodzakelijk is. Wordt 1974 buiten beschouwing gelaten dan varieerde het aantal van deze patiënten per jaar van 5 (1978 en 1990) tot en met 18 (1997 en 2001) (figuur 5.4a). Gemiddeld werden in de periode 1975 tot en met 2004 11,1 patiënten per jaar geboren. Uitgaande van een poissonverdeling zijn de 95% betrouwbaarheidsintervalgrenzen van het aantal geboorten per jaar 6 en 20. Met andere woorden toeval is waarschijnlijk de oorzaak voor de variatie in het aantal PKU-patiënten waarbij behandeling noodzakelijk is dat per jaar geboren wordt. In 2004 was het aantal patiënten met PKU dat behandeld werd 12. Figuur 5.4b toont de prevalentie van PKU waarbij behandeling noodzakelijk is naar geboortejaar.



Figuur 5.4a Aantal PKU-patiënten waarbij behandeling noodzakelijk is naar geboortejaar



Figuur 5.4b Prevalentie van PKU waarbij behandeling noodzakelijk is naar geboortejaar

### 5.3 De methode van screening

De uitvoering van de screening is beschreven in paragraaf 5.1.1.

In het geval van de PKU-screening waarbij sommige kinderen, namelijk degenen met een dubieuze uitslag, nogmaals getest worden, zal onder een positieve testuitslag verstaan worden: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is. Uitslagen, waarbij verwijzing niet geïndiceerd is, worden als negatief beschouwd.

Tot degenen met de gezochte ziekte worden gerekend:

- Patiënten met PKU waarbij behandeling met een fenylalanine-beperkt dieet geïndiceerd is;

- Patiënten met een tekort van de co-factor tetrahydrobiopterine (BH4) die alleen met BH4 (in combinatie met andere medicijnen) behandeld kunnen worden.
- Patiënten met BH4-responsieve PKU die met dieet en BH4 behandeld kunnen worden.

Tabel 5.8 geeft een overzicht van de diagnose naar verwijfsindicatie. Het aantal terecht-positieven is 15 (zie ook tabel 5.5). Het aantal fout-positieven 5 (hierbij nemen we voorlopig aan dat de kinderen waarvan de uitslag onbekend is niet behandeld werden; zie tabel 5.6).

Tot op heden is er geen kind bekend met een fout-negatieve uitslag die geboren is in 2004 (zie tabel 5.9) en zijn er - sinds 1998- geen anderszins door de screening gemiste patiënten bekend. Pas na enige jaren kunnen hierover betrouwbare uitspraken gedaan worden. Vanaf de start van de screening in 1974 is nu van 6 kinderen bekend dat er sprake is van PKU terwijl dit bij de screening niet werd gevonden (tabel 5.9).

Het aantal terecht-negatieven is 194.766 namelijk 194.781 (het aantal gescreenden), minus 15 (het aantal terecht-positieven + fout-positieven + fout-negatieven). We nemen aan dat zowel het aantal fout-negatieven als het aantal anderszins door de screening gemiste patiënten 0 is (pas over enige jaren bestaat hierover enige duidelijkheid). Met behulp hiervan, samen met het deelnamepercentage van de screening en de gegevens uit tabel 35a, kan de test- en programmasensitiviteit (zie Bijlage A), de specificiteit en positief voorspellende waarde berekend worden:

- testsensitiviteit is 100%
- programmasensitiviteit is 99%
- specificiteit is 99,9%
- positief voorspellende waarde is 75%.

Ter vergelijking: in een overzichtsartikel over 20 jaar screenen op PKU in Nederland wordt een testsensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde gemeld van respectievelijk 98%, 99,99% en 50% (Verkerk 1995).

Tabel 5.8 Diagnose naar verwijfsindicatie bij de screening op PKU in 2004

Verwijfsindicatie	PKU		
	Ja	Neen	Totaal
Ja	15	5	20
Neen	0	194.761	194.761
Totaal	15	194.766	194.781



Tabel 5.9 Enkele gegevens van de zes PKU-patiënten waarbij behandeling noodzakelijk was en die niet werden gevonden bij de screening in de periode 1974-2004

TNO-reg.nr.	geslacht	geboortejaar	jaar van opsporing	phe-conc. bij diagn. onderz. ( $\mu\text{mol/l}$ )
8410	v	1984	1986	2037
8527	v	1985	1992	1729
8714	m	1987	1989	2000
8813	v	1988	1988	1074
9222	v	1992	1995	1508
0106	v	1998	2001	500

Conclusie: De screeningsprocedure op PKU heeft een zeer hoog discriminerend vermogen. Ondanks de relatief lage prevalentie is het aantal fout-positieven gering. Sinds de start van de screening is nu van zes patiënten, waarbij volgens de geldende criteria behandeling noodzakelijk was, bekend dat zij niet opgespoord zijn door de screening.



## 6 Literatuur

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS/AMERICAN THYROID ASSOCIATION. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1987;80:745-9.

BONGERS-SCHOKKING JJ, VULSMA T, VERKERK PH. Congenitale hypothyreoïdie: werkboek voor diagnostiek en behandeling, 3e herziene uitgave. Oss: Nourypharma BV, 1997.

DELANGE F, BOURDOUX P, ERMANS AM. Transient disorders of thyroid function and regulation in preterm infants. In: Delange F, Fisher DA, Malvaux P, eds. *Pediatric and Adolescent Endocrinology*. vol. 14. Basel: Karger, 1985: pp 369-93.

DERKSEN-LUBSEN G. Screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands. Proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam, 1981.

ELVERS LH, DIEPENDAAL GAM, BLONK HJ, LOEBER JG. Evaluatie van de Quantase Phenylalanine bepaling en het Millipore Multiscreen Assay System als methode voor de screening van pasgeborenen op PKU. Bilthoven: RIVM, 1994. Rapport nr. 199003029.

ELVERS LH, DIEPENDAAL GAM, BLONK HJ, LOEBER JG. Phenylketonuria screening using the Quantase phenylalanine kit in combination with a microfilter system and the dye Tartrazine. *Screening* 1995;3:209-23.

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

IGZ. Draaiboek neonatale screening op PKU en CHT, 1998, 3e uitgave.

IGZ. Draaiboek neonatale screening op AGS, CHT en PKU, 2001, 4e uitgave.

JONGE GA de. Congenitale hypothyreoïdie in Nederland. *Tijdschr Kindergeneesk* 1977;45:1-5.

KAMP HJ van der. Congenital adrenal hyperplasia: treatment and neonatal screening. Proefschrift Universiteit Leiden, 2001.

LANTING CI, TIJN DA van, LOEBER G, VULSMA T, VIJLDER J de, VERKERK PH. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program. *Pediatrics* 2005;116:167-73.

LOEBER JG, ELVERS LH, ENDERT E, LANDEGHEM AAJ van, RONDEEL JMM, VERHEUL FEAM. Neonatale screening op phenylketonurie, congenitale hypothyreoïdie en adrenogenitaal syndroom. Bilthoven: RIVM kwartaal en jaarverslagen 1981-2001.

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

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

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

STIKKELBROECK MML, KAMP HJ van der, BAARLE W VAN, LANTING CI, ELVERS LH, VERKERK PH, VERHEUL FEAM, NOORDAM C, HOOGH PAAM de, LOEBER JG, OTTEN BJ. Neonatale screening op het adrenogenitaal syndroom. Pilotonderzoek en landelijke invoering 1998-2001. Bilthoven: RIVM, 2002. Publ. nr. 199003063/2002.

STIKKELBROECK MML, OTTEN BJ. Het adrenogenitaal syndroom: klinische aspecten en neonatale screening. Ned Tijdschr Geneesk 2002;146(6):246-9.

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

VERKERK PH, NOORD-ZAADSTRA BM van. Leefstijl, omgevingsfactoren, uitkomsten van zwangerschap en gezondheid. Leiden: NIPG-TNO, 1991.

VERKERK PH, DERKSEN-LUBSEN G, VULSMA T, LOEBER JG, VIJLDER JJM de, VERBRUGGE HP. Evaluatie van een decennium neonatale screening op congenitale hypothyreoïdie in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137: 2199-2205.

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

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

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

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

VERKERK PH, LOEBER JG, VULSMA T, VIJLDER JJM de. De waarde van de bepaling van thyroxine-bindend globuline bij de screening op congenitale hypothyreoïdie. Publ. nr. 95.062. Leiden: TNO-KvL, 1995.

VERKERK PH, ZAAL MAE van. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1995 en 3e meetpunt 1990: Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. Leiden: TNO-KvL, 1996. Publ.nr. 96.069.

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

VULSMA T, DELEMARRE HA, MUINCK KEIZER SMPF de, WIEDIJK BM, GONS MH, VERKERK PH, VIJLDER JJM de. Detection and classification of congenital thyrotropin deficiency in the Netherlands. International Symposium Thyroid gland, Environment and Autoimmunity 1989, Amsterdam (abstract).

VIJLDER JJM de. In en om de schildklier. Inaugurele rede Universiteit van Amsterdam, 1988.

WILSON JMG, JUNGER G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization, 1968. Public Health Paper, no. 34.



## A Test- en programmasensitiviteit

Voor de evaluatie van de screening op AGS, CHT en PKU worden de specificiteit, de sensitiviteit en de positief voorspellende waarde berekend. De positief voorspellende waarde is gedefinieerd als de kans op ziekte bij een positieve testuitslag, en de specificiteit als de kans dat degene die de ziekte niet heeft ook een negatieve testuitslag heeft. De sensitiviteit is de kans dat degene met de gezochte ziekte ook een positieve screeningsuitslag heeft.

Wat betreft de sensitiviteit kan er onderscheid gemaakt worden in de testsensitiviteit en de programmasensitiviteit. Bij de testsensitiviteit wordt alleen het resultaat van de testprocedure beschouwd. Bij de programmasensitiviteit wordt de screening als een keten van gebeurtenissen gezien waarbij bij elke stap een kans bestaat op het missen van patiënten door niet-deelname, fout-negatieve testuitslagen, fouten bij de uitvoering van de test e.d.

De programmasensitiviteit kan op twee manieren berekend worden. Ten eerste is er de geobserveerde programmasensitiviteit op basis van het aantal gemiste patiënten in het gehele screeningsprogramma. Een andere mogelijkheid is om de programmasensitiviteit te zien als een functie van de deelname aan het gehele screeningsprogramma en de testsensitiviteit. Bijvoorbeeld: Stel in een populatie neemt 50% van de bevolking deel aan het gehele screeningsprogramma en de kans dat de in dat screeningsprogramma gehanteerde test in geval van ziekte ook daadwerkelijk een positieve uitslag aangeeft (=testsensitiviteit) is ook 50%. Dan is de kans dat degene met de gezochte ziekte ook gevonden wordt in het screeningsprogramma gelijk aan  $50\% * 50\% = 25\%$ .

Als maat voor de deelname aan het screeningsprogramma kan voor het deelnamepercentage aan de eerste hielprik gekozen worden. Beter is het om de deelname aan de verschillende stappen in het screeningsproces te betrekken. Als bijvoorbeeld 100% van de bevolking deel neemt aan stap één van een screeningsprogramma, terwijl slechts 50% ook deelneemt aan stap 2, dan is de deelname aan het gehele screeningsprogramma  $100\% * 50\% = 50\%$ . Complicerende factor als het gaat de screening op AGS/CHT/PKU is dat slechts een klein deel van de kinderen die een eerste hielprik ondergaat, ook voor een tweede hielprik in aanmerking komt. Om dit te ondervangen werd er voor gekozen het deelnamepercentage aan elk van de trajecten (eerste hielprik vs eerste + tweede hielprik) te wegen aan de hand van het aantal per traject opgespoorde patiënten. Het deelnamepercentage aan het gehele screeningsprogramma wordt dan als volgt berekend:  $\% \text{ deelname aan eerste hielprik} * [(\% \text{ kinderen met een afwijkende eerste hielprik uitslag dat vervolgens door een kinderarts(-endocrinoloog) wordt gezien} * \text{aantal opgespoorde patiënten met een afwijkende eerste hielprik uitslag}) + (\% \text{ deelname aan tweede hielprik} * \% \text{ kinderen met een afwijkende of dubieuze tweede hielprik uitslag dat door de kinderarts wordt gezien} * \text{aantal opgespoorde patiënten met een afwijkende of dubieuze tweede hielprik uitslag})] / \text{totaal aantal opgespoorde patiënten}$ . Bij het vaststellen van de deelname percentages wordt uitgegaan van het aantal in leven zijnde kinderen, dus exclusief niet-deelname door overlijden. Daarnaast wordt aangenomen dat elk kind dat door een kinderarts(-endocrinoloog) gezien wordt vervolgens ook het gehele diagnostische traject doorloopt.

Hieronder wordt een en ander nader uitgewerkt voor AGS, CHT en PKU. Hierbij moet opgemerkt worden dat pas na enige tijd betrouwbare uitspraken gedaan kunnen worden over het aantal gemiste patiënten.

#### *AGS*

In 2004 werden 10 patiënten met AGS opgespoord met behulp van het screeningsprogramma. Er is tot nu toe 1 kind bekend met een fout-negatieve testuitslag geboren in 2004. Dat betekent dat de in 2004 geobserveerde testsensitiviteit 91% is. De in dat jaar geobserveerde programmasensitiviteit is dan ook 91% (aantal opgespoorde patiënten / (totaal aantal patiënten - aantal prenataal opgespoorde patiënten) \* 99%. Op basis van de gegevens in tabel 6 kunnen we de deelname aan het gehele screeningsprogramma voor AGS berekenen, namelijk  $99,74\% * [(100\% * 9) + (99,98\% * 100\% * 0) / 10] = 88\%$ . De sensitiviteit van het gehele programma is dan ook 87% (deelname \* geobserveerde testsensitiviteit =  $88\% * 99\%$ ).

#### *CHT*

Er werden in totaal 66 patiënten met CHT opgespoord. Er zijn geen kinderen aangemeld met een fout-negatieve testuitslag. De deelname aan het gehele screeningsprogramma voor CHT is (tabellen 1 en 16a):  $99,74\% * [(96,81\% * 51) + (96,81\% * 100\% * 15) / 66] = 97\%$ . Hieruit volgt dat:

De geobserveerde testsensitiviteit is 100%

De geobserveerde programmasensitiviteit is ook 100%

De sensitiviteit van het gehele screeningsprogramma voor CHT is 97% ( $97\% * 100\%$ )

#### *PKU*

Er werden in 2004 15 patiënten geboren met PKU of HPA met een fenylalanine-beperkt dieet/stoornis in BH4 co-factor. Tot op heden is er geen kind bekend met een fout-negatieve uitslag geboren in 2004. De deelname aan het gehele screeningsprogramma voor PKU/HPA is (tabel 5.1a:  $99,74\% * [(100\% * 14) + (83,63\% * 100\% * 1) / 15] = 99\%$ . Hieruit volgt:

De geobserveerde testsensitiviteit is 100%

De geobserveerde programmasensitiviteit is ook 100%

De sensitiviteit van het gehele screeningsprogramma voor PKU/HPA is 99% ( $99\% * 100\%$ ).