

**RAPPORTAGE VAN DE SCREENING OP
FENYLKETONURIE BIJ KINDEREN
GEBOREN IN 1995**

**Verslag van de Landelijke
Begeleidingscommissie PKU**

PG 96.068

december 1996

P.H. Verkerk
M.A.E. van Zaal



ISBN nr. 90-6743-444-2

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van f 21,--incl. BTW) op postbankrekeningnr. 99.889 ten name van het PG-TNO te Leiden onder vermelding van bestelnummer PG 96.068

SAMENVATTING	i
INLEIDING	1
1. DEELNAME AAN DE SCREENING	3
2. BELOOP VAN DE SCREENING	7
2.1 De uitvoering van de screening	7
2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen	8
2.3 Onvoldoende vullingen	11
3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN	15
3.1 Geregistreerde meldingen	15
3.2 Tijdsduren	15
3.3 Diagnoses	18
4. DE METHODE VAN SCREENING	23
LITERATUUR	25

SAMENVATTING

In 1995 was de deelname aan de PKU-screening 99,78%. Dit percentage komt overeen met het voorgaande jaar. Tussen de entadministraties varieerde het percentage deelname van 99,02% (Zeeland) tot 100% (Drenthe).

Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bedroeg 0,43%, hetgeen twee keer zo hoog is als in 1994. Deze stijging hangt mogelijk samen met de volgende drie factoren. Ten eerste, vanaf 1 januari 1995 zijn er geen afzonderlijke PKU en CHT-laboratoria meer, maar zijn deze samengevoegd tot vijf screeningslaboratoria. Voor 1995 werd in sommige PKU-laboratoria het beste vlekje achtergehouden en de mindere vlekjes doorgestuurd, waardoor het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de PKU-screening laag kon zijn. Ten tweede, bij de CHT-screening worden vanaf 1995 drie bepalingen (T4, TSH en TBG) verricht, terwijl er voorheen twee bepaald werden verricht (T4 en TSH). Hierdoor zal het vaker voorkomen dat er onvoldoende bloed is voor alle bepalingen. Ten derde, de introductie van de minilancet als vervanger van de jenner in de loop van 1995.

Vanaf 1995 wordt de fenylalanineconcentratie niet meer bepaald met de Guthrie-test (een microbiologische en semikwantitatieve test), maar met een kwantitatieve analysemethode. Deze methode is gebaseerd op de enzymatische omzetting van het fenylalanine door het enzym fenylalaninehydrogenase en het co-enzym NAD. Hierbij wordt NADH gevormd, dat vervolgens met behulp van een kleurreactie (colorimetrisch) bepaald wordt. Zover thans nagegaan kan worden, voldoet deze methode goed. Wel lijkt door de introductie van deze methode het aantal dubieuze uitslagen in absolute zin licht te zijn toegenomen. Waren er in 1994 19 dubieuze uitslagen (0,01%) in 1995 is dit aantal toegenomen tot 79 (0,04%). Het aantal afwijkende screeningsuitslagen (fenylalanineconcentratie $\geq 480 \mu\text{mol/l}$) wijkt niet af van dat in voorgaande jaren.

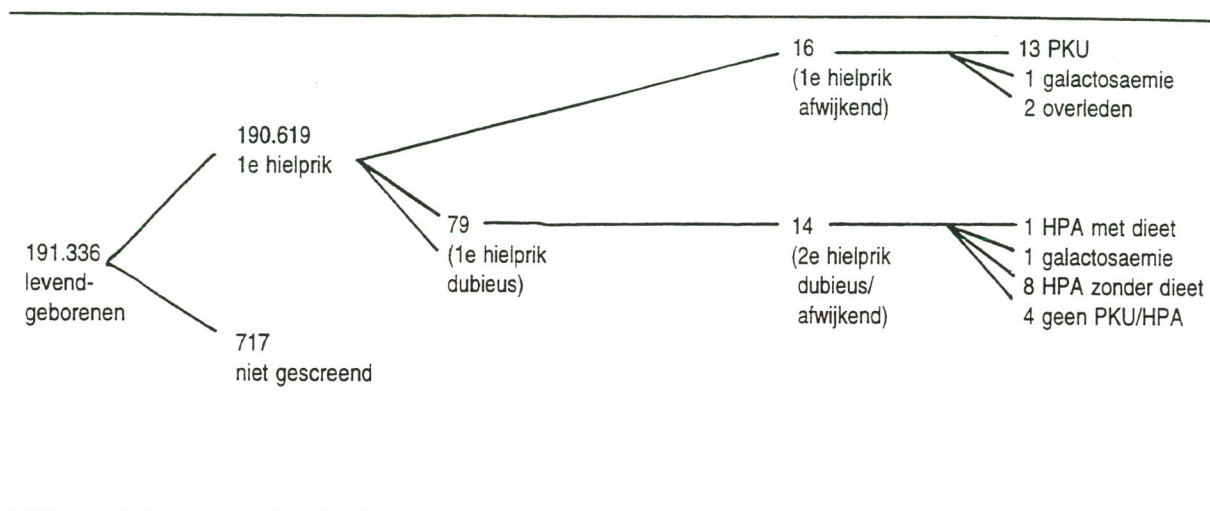
Eind 1993 is de aanbevolen leeftijd voor het uitvoeren van de hielprik met één dag vervroegd. Thans wordt aanbevolen de hielprik uit te voeren op de leeftijd van 5 tot en met 7 dagen, waarbij de geboortedag als dag 0 geldt. Dankzij de inspanningen van de medewerkers van de entadministraties en de jeugdgezondheidszorg heeft deze wijziging ook in de praktijk geleid tot een vervroeging van de leeftijd bij de hielprik met één dag. Was de gemiddelde leeftijd bij de hielprik in 1993 nog 8,1 dagen in 1994 is deze leeftijd 6,9 dagen en in 1995 6,3 dagen.

Het totale aantal naar een kinderarts verwezen kinderen is 28. Hiervan hadden 13 patiënten PKU.

In 1995 is opnieuw een PKU-patiënt met een fout-negatieve screeningsuitslag opgespoord. Sinds de start van de screening is nu van vijf patiënten bekend dat zij gemist zijn bij de screening.

De laatste jaren komt het nog maar zelden voor dat een patiënt met PKU behandeld wordt na de leeftijd van 21 dagen.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 1995 weer:



INLEIDING

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op fenylketonurie (PKU) bij alle in 1995 in Nederland geboren kinderen. De wijze van verslaglegging is grotendeels gelijk aan die van vorige jaren.

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

Een belangrijk verschil in 1995 ten opzichte van voorgaande jaren is de screeningsmethode. Voor 1995 werd de fenylalanineconcentratie bepaald met de Guthrie-test (een microbiologische en semikwantitatieve test). Vanaf 1 januari 1995 wordt een kwantitatieve analysemethode ingezet. Deze methode is gebaseerd op de enzymatische omzetting van het fenylalanine door het enzym fenylalaninehydrogenase en het co-enzym NAD. Hierbij wordt NADH gevormd, dat vervolgens met behulp van een kleurreactie (colorimetrisch) bepaald wordt.

Dank wordt gebracht aan allen die meewerkten aan deze neonatale screening, speciaal aan de uitvoerders van de hiehprik, de provinciale en grootstedelijke entadministraties en artsen jeugdgezondheidszorg, de screeningslaboratoria en de kinderartsen van de universitaire pediatrie centra voor stofwisselingsziekten. Slechts door de medewerking van velen, verenigd in een goede landelijke organisatie, zijn de screening op PKU en de rapportage ervan mogelijk.

1. DEELNAME AAN DE SCREENING

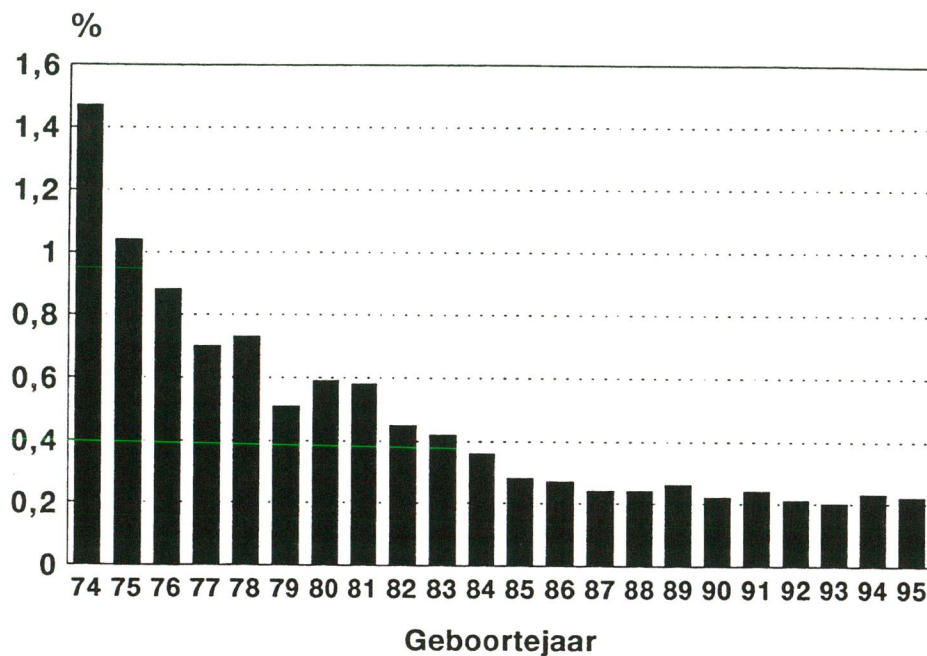
De gegevens van dit hoofdstuk zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de provinciale en grootstedelijke entadministraties. Bij 190.619 (99,63%) van de 191.336 levendgeborenen werd in 1995 de hielprik afgenomen. Wanneer kinderen, die vóór de screeningsleeftijd overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten, werd 99,78% onderzocht. De redenen van niet-deelname worden hieronder weergegeven in vergelijking met enkele voorgaande jaren (tabel 1).

Tabel 1 Redenen van niet-deelname aan de PKU-screening in 1989 tot en met 1995

Redenen	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	
	%	%	%	%	%	%	n	%
Weigering en bezwaar	0,12	0,11	0,10	0,08	0,10	0,07	122	0,06
Overleden	0,16	0,19	0,16	0,15	0,08	0,06	292	0,15
Vertrokken	0,04	0,04	0,05	0,05	0,03	0,06	171	0,09
Onbekend	0,09	0,07	0,08	0,07	0,08	0,09	132	0,07
Totaal	0,42	0,41	0,39	0,45	0,28	0,29	717	0,37
Totaal aantal pasgeborenen	187.972	196.908	198.206	196.423	194.815	195.655	191.336	

Figuur 1 geeft het percentage niet-deelname in 1995 vergeleken met dat van de voorgaande jaren. De percentages in deze figuur zijn berekend ten opzichte van het aantal nog in leven zijnde pasgeborenen bij de hielprik. Zoals vorig jaar reeds vermeld is, wordt sinds enige tijd niet meer door alle entadministraties het aantal kinderen geregistreerd dat overleden is in de periode na de geboorte en de afname van de hielprik. Voor een goede vergelijking tussen de verschillende jaren en tussen de entadministraties van de deelname is daarom de groep overleden kinderen buiten beschouwing gelaten.

Figuur 1 Niet-deelname aan de PKU-screening in 1974 tot en met 1995 (percentages berekend ten opzichte van het aantal nog in leven zijnde kinderen bij de hielprik)



Tabel 2 toont de deelname per provinciale en grootstedelijke entadministratie. Het percentage niet-gescreenden varieerde van 0,00% (Drenthe) tot 0,98% (Zeeland).

Tabel 2 Deelname en redenen van niet-deelname aan de PKU-screening naar entadministratie in 1995

Entad- ministratie	Geborenen	gescreend	niet- gescreend [^]	Redenen van niet deelname			
				weigering/ bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend
Groningen	6336	6333	3 (0,05%)	3	0	0	0
Friesland	7579	7548	3 (0,04%)	1	28	2	0
Drenthe	5329	5325	0 (0,00%)	0	4	0	0
Overijssel	13312	13257	24 (0,18%)	21	31	3	0
Flevoland	4156	4140	5 (0,12%)	3	11	2	0
Gelderland	23312	23229	45 (0,19%)	20	38	0	25
Utrecht	14055	13976	23 (0,16%)	14	56	3	6
Noord-Holland (excl. A dam)	21795	21706	27 (0,12%)	17	62	6	4
Amsterdam	9123	9070	50 (0,55%)	7	3	35	8
Zuid-Holland (excl. R dam)	34123	34025	60 (0,18%)	8	38	23	29
Rotterdam	7053	7006	28 (0,40%)	0	19	8	20
Zeeland	4407	4364	43 (0,98%)	6	0	3	34
Noord-Brabant	28224	28202	22 (0,08%)	20	0	0	2
Limburg	12532	12438	92 (0,73%)	2	2	86	4
Nederland	191336	190619	425 (0,22%)	122	292	171	132

[^] exclusief overleden kinderen

Entadministraties die in 1995 relatief gezien wat meer niet-gescreenden hadden, hadden dit veelal ook in voorgaande jaren (tabel 3).

Tabel 3 Niet-deelname[^] aan de screening naar entadministratie in 1989 tot en met 1995

Ent-administratie	1989 %	1990 %	1991 %	1992 %	1993 %	1994 %	1995 %
Groningen	0,10	0,05	0,25	0,03	0,10	0,08	0,05
Friesland	0,26	0,25	0,26	0,21	0,22	0,25	0,41
Drenthe	0,14	0,20	0,11	0,34	0,11	0,00	0,08
Overijssel	0,41	0,50	0,45	0,30	0,29	0,33	0,41
Flevoland	0,43	0,49	0,23	0,43	0,24	0,35	0,38
Gelderland	0,46	0,46	0,46	0,34	0,29	0,28	0,36
Utrecht	0,49	0,37	0,44	0,40	0,32	0,23	0,56
Noord-Hol. (excl. A'dam)	0,23	0,28	0,29	0,37	0,24	0,26	0,41
Amsterdam	0,59	0,73	0,62	0,60	0,48	0,48	0,58
Zuid-Hol. (excl. R'dam)	0,54	0,46	0,44	0,40	0,36	0,31	0,29
Rotterdam	0,52	0,65	0,72	0,40	0,55	1,03	0,67
Zeeland	0,52	0,42	0,42	0,44	0,69	0,53	0,98
Noord-Brabant	0,41	0,36	0,39	0,44	0,19	0,16	0,08
Limburg	0,34	0,30	0,11	0,05	0,02	0,22	0,75
Nederland	0,41	0,40	0,39	0,36	0,28	0,29	0,37

[^] inclusief overleden kinderen

Conclusie: het percentage niet-gescreenden in 1995 komt overeen met het voorgaande jaar. De absolute verschillen in de percentages niet-deelname tussen de verschillende entadministraties zijn gering.

2. BELOOP VAN DE SCREENING

Na een korte weergave van de uitvoering van de PKU-screening in Nederland (2.1) wordt het beloop van de screening besproken aan de hand van de uitslagen van eerste en tweede hielprik en de verwijzingen (2.2). In 2.3 wordt nader ingegaan op het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes.

2.1 De uitvoering van de screening

De hielprik wordt uitgevoerd door de verpleegkundige ouder- en kindzorg (voorheen aangeduid met wijkverpleegkundige), verloskundige, huisarts, of door een medewerker van het kraamcentrum of ziekenhuis, waarbij vier cirkels filtreerpapier geheel met bloed gevuld worden. Vanaf eind 1993 is de aanbevolen leeftijd voor het verrichten van de prik met 1 dag vervroegd. De aanbevolen leeftijd is vanaf die tijd de leeftijd van 5 tot en met 7 dagen (de geboortedag geldt daarbij als dag 0). De setjes worden naar één van de vijf Nederlandse screeningslaboratoria gestuurd. Voor 1 januari 1995 waren er nog aparte laboratoria voor de PKU-, en de CHT-screening. Vanaf deze datum wordt al het laboratoriumwerk in een regio uitgevoerd in één screeningslaboratorium. Nederland is opgedeeld in vijf regio's, te weten Noord-Oost (Groningen, Friesland, Drenthe en Overijssel), Midden (Gelderland en Utrecht), Noord-West (Noord-Holland, Flevoland en Amsterdam), Zuid-West (Zuid-Holland, Zeeland en Rotterdam) en Zuid-Oost (Noord-Brabant en Limburg).

Voor 1 januari 1995 werd de fenylalanineconcentratie bepaald met behulp van een microbiologische en semikwantitatieve 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 fenylalaninehydrogenase 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 één van de 8 universiteitskinderklinieken. Bij een gehalte aan fenylalanine groter dan of gelijk aan 0,24 en kleiner dan 0,48 mmol/l is de uitslag dubieus en moet een tweede hielprik worden verricht. Is na een tweede hielprik de uitslag wederom dubieus, dan wel afwijkend, dan is dit eveneens een verwijsindicatie.

2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 4 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste en tweede hielprik. Bij 16 kinderen werd een afwijkende uitslag vastgesteld. Van deze 16 werd bij 14 kinderen nader diagnostisch onderzoek verricht. Bij twee was dit niet mogelijk, omdat ze overleden waren. Van één van deze kinderen is bekend dat er sprake was van multiple aangeboren afwijkingen. 79 kinderen kwamen in aanmerking voor een tweede hielprik en 973 kinderen (824 + 149) kwamen in aanmerking voor een herhaalde eerste hielprik. Bij 5 kinderen kon geen tweede hielprik of herhaalde eerste hielprik uitgevoerd worden: 1 overleden, 1 verhuisd naar het buitenland, 1 weigering ouders en bij 2 was de reden onbekend. Van de 79 kinderen met een dubieuze eerste hielprik, hadden 14 opnieuw een dubieuze of afwijkende uitslag. Al deze 14 kinderen werden verwezen. Bij 1028 was de uitslag van het tweede onderzoek negatief en bij 5 was er sprake van 'onvoldoende vulling'.

In de eerste jaren van het screeningsprogramma was het percentage dubieuze uitslagen bij de eerste hielprik het hoogst (figuur 2). 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 1994 was dit percentage 0,01. In 1995 is dit toegenomen tot 0,04%. Deze lichte stijging hangt waarschijnlijk samen met de nieuwe bepalingsmethode voor fenylalanine (zie 2.1).

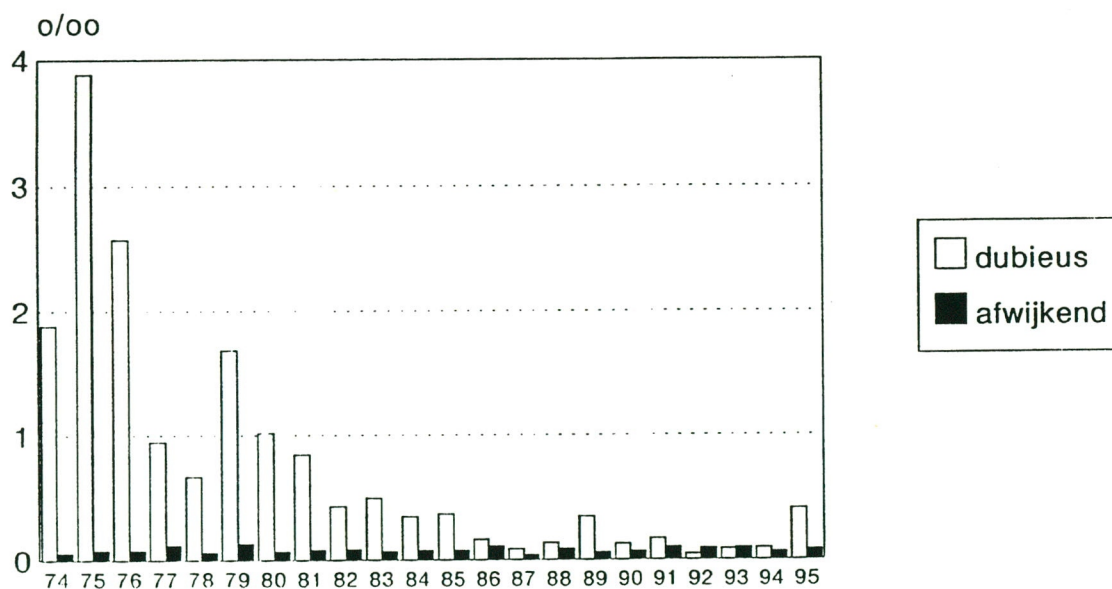
Bij 149 (0,08%) kinderen moest de hielprik herhaald worden omdat de bepaling mislukt was of omdat de hielprik te vroeg was afgenomen. Dit is vergelijkbaar met het voorgaande jaar.

Tabel 4 Uitslagen en verwijzingen na de eerste en tweede hielprik in 1990 tot en met 1995

Uitslag	1990	1991	1992	1993	1994	1995	
	o/oo	o/oo	o/oo	o/oo	o/oo	n	o/oo
Na 1e hielprik:							
Negatief	994,21	995,86	997,22	997,59	996,92	189551	994,40
Dubieus	0,13	0,17	0,05	0,09	0,10	79	0,41
Afwijkend	0,07	0,10	0,09	0,10	0,06	16	0,08
Onvoldoende vulling	5,11	3,27	2,07	1,94	2,23	824	4,32
Bepaling mislukt/ te vroeg geprikt	0,48	0,60	0,57	0,29	0,69	149	0,78
Na herhaalde 1e en 2e hielprik:							
Negatief	5,59	3,94	2,65	2,21	2,92	1028	5,39
Dubieus^ + afwijkend	0,02	0,02	0,02	0,05	0,04	14	0,07
Totaal verwezen	0,08	0,13	0,10	0,15	0,10	28	0,15
Totaal gescreend	196.118	197.432	195.720	194.269	195.084	190.619	

^ en eerste hielprik eveneens 'dubieus'

Figuur 2 Dubieuze en afwijkende uitslagen bij de screening op PKU vanaf 1974 tot en met 1995



Tabel 5 toont de uitslagen en de verwijzingen na de eerste, herhaalde eerste en tweede hielprik naar entadministratie en tabel 6 toont deze gegevens naar verzorgingsgebied van het laboratorium. Het percentages onvoldoende vullingen varieerde van 0% (Flevoland) tot 1,51% (Rotterdam) (tabel 5). Het percentage 'onvoldoende vullingen' is, evenals vorig jaar, met name hoog in de regio's Zuid-West en Midden (tabel 6).

Tabel 5 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede (herhaalde eerste) hielprik bij de PKU-screening in 1995 naar entadministratie

Entad- ministratie	gescreend	1e hielprik						herhaalde 1e en 2e hielprik		verwezen	
		neg.	dub.	afw.	onvold.vulling		mislukt/ te vroeg geprik	neg.	dub. + afw.	n	% *
					n	(%)*					
Groningen	6333	6324	4	0	5	(0,08)	0	9	0	0	(0,00)
Friesland	7548	7538	5	2	3	(0,04)	0	8	0	2	(0,03)
Drenthe	5325	5313	5	0	1	(0,02)	6	11	1	1	(0,02)
Overijssel	13257	13221	6	1	7	(0,05)	22	34	1	1	(0,01)
Flevoland	4140	4128	1	0	0	(0,00)	11	11	1	1	(0,02)
Gelderland	23229	23051	15	2	159	(0,68)	2	169	1	3	(0,01)
Utrecht	13976	13908	6	0	62	(0,44)	0	66	1	1	(0,01)
N.Holland	21706	21633	6	3	21	(0,10)	43	69	1	4	(0,02)
(excl. A'dam)											
Amsterdam	9070	9050	6	0	14	(0,15)	0	18	2	2	(0,02)
Z.Holland	34025	33667	5	2	351	(1,03)	0	355	1	3	(0,01)
(excl. R'dam)											
Rotterdam	7006	6834	2	0	106	(1,51)	64	171	1	1	(0,01)
Zeeland	4364	4337	1	0	26	(0,60)	0	27	0	0	(0,00)
N.Brabant	28202	28153	12	4	33	(0,12)	0	41	4	8	(0,03)
Limburg	12438	12394	5	2	36	(0,29)	1	39	0	1	(0,01)
Nederland	190619	189551	79	16	824	(0,43)	149	1028	14	28	(0,01)

* ten opzichte van het aantal gescreenden

Tabel 6 Screeningsuitslagen bij de PKU-screening na eerste hielprik in 1995 naar verzorgingsgebied van de laboratoria

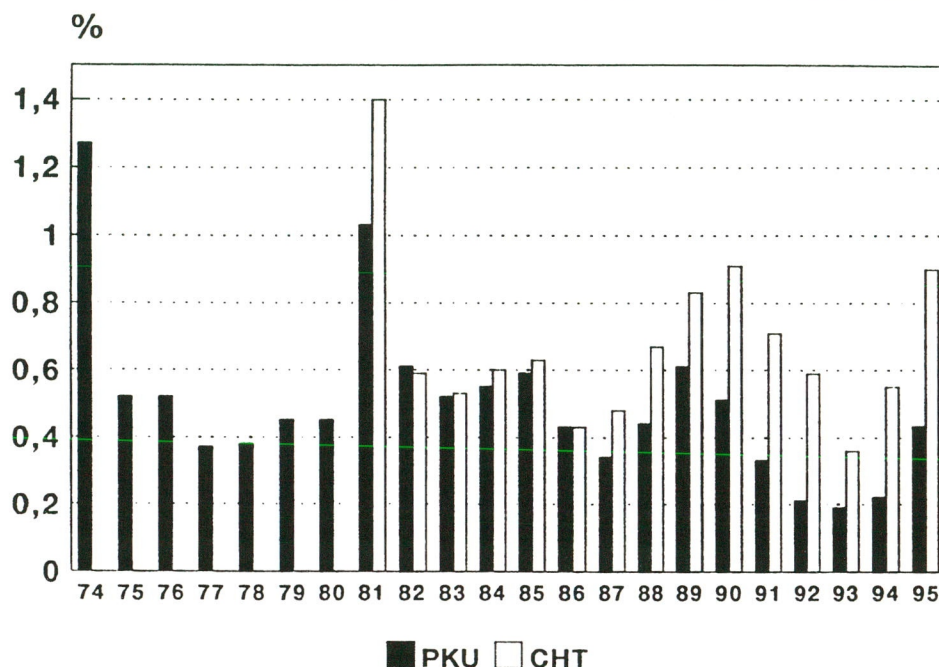
laboratorium	ge- screend	1e hielprik								Mislukt/ te vroeg geprik	
		neg.		dub.		afw.		onvold.vulling			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Noord-Oost	32463	32396	99,79	20	0,06	3	0,01	16	0,05	28	0,09
Midden	37205	36959	99,34	21	0,06	2	0,01	221	0,59	2	0,01
Noord-West	34916	34811	99,70	13	0,04	3	0,01	35	0,10	54	0,15
Zuid-West	45395	44838	98,77	8	0,02	2	0,00	483	1,06	64	0,14
Zuid-Oost	40640	40547	99,77	17	0,04	6	0,01	69	0,17	1	0,00
Totaal	190619	189551	99,44	79	0,04	16	0,01	824	0,43	149	0,08

2.3 Onvoldoende vullingen

Verloop

Figuur 3 geeft het verloop van het percentage onvoldoende vullingen van de screening op PKU en van de screening op CHT. Op PKU wordt gescreend vanaf 1 september 1974 en op CHT vanaf 1 januari 1981. Bij het begin van beide screeningsprogramma's was het percentage onvoldoende vullingen hoog. In de periode 1982 tot en met 1986 was het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU-screening vrijwel gelijk aan dat bij de CHT-screening. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bedroeg in 1995 0,43%, hetgeen twee zo hoog is als in 1994. In 1994 was dit percentage namelijk 0,22 (tabel 4). In 1992-1994 was het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes het laagst sinds de start van de screening. De stijging in 1995 hangt mogelijk samen met de volgende drie factoren. Ten eerste, vanaf 1 januari 1995 zijn er geen afzonderlijke PKU en CHT-laboratoria meer, maar worden alle bepalingen per regio in één screeningslaboratorium verricht. Voor 1995 werd in sommige PKU-laboratoria het beste vlekje achtergehouden en de mindere vlekjes doorgestuurd, waardoor het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de PKU-screening laag was. Ten tweede, bij de CHT-screening worden vanaf 1995 drie bepalingen (T4, TSH en TBG) verricht, terwijl er voorheen twee bepaald werden (T4 en TSH). Hierdoor zal het vaker voorkomen dat er onvoldoende bloed is voor alle bepalingen. Ten derde, de introductie van de minilancet als vervanger van de jenner in de loop van 1995.

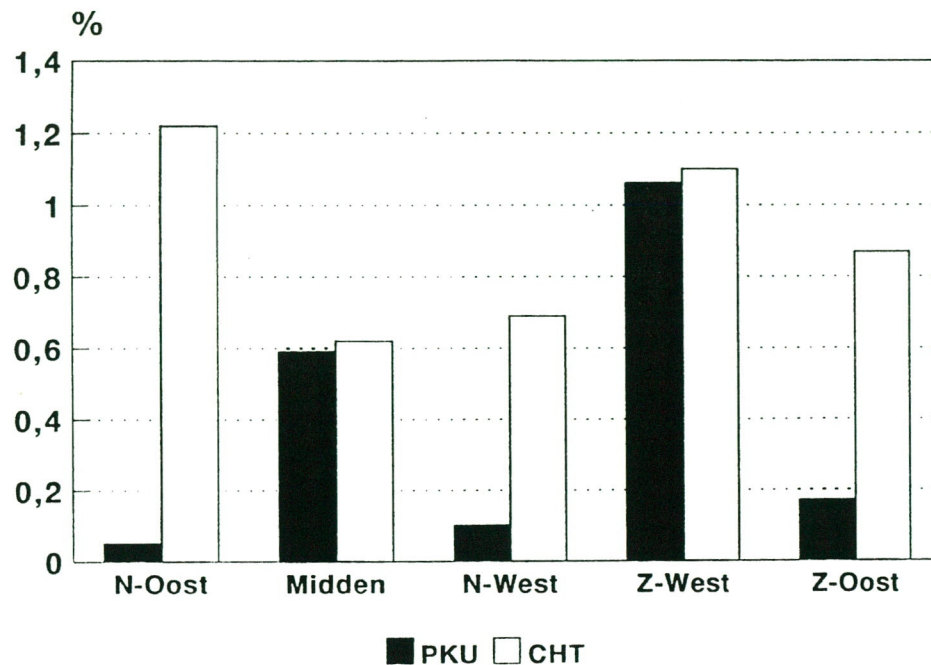
Figuur 3 Onvoldoende vullingen bij de screening op PKU en CHT vanaf de invoering van beide screeningsprogramma's tot en met 1995



Onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening naar verzorgingsgebied van de laboratoria

Het totale aantal onvoldoende vullingen bij de PKU- en CHT-screening in een regio zal voor een belangrijk deel bepaald worden door degenen die het bloed afnemen. Het verschil in het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening kan wijzen op een verschillend beleid van het screeningslaboratorium. Bij laboratoria die voorrang geven aan de CHT-bepalingen boven de PKU-bepalingen zal vaker een herhaalde eerste hielprik uitgevoerd om bloed te verkrijgen voor de PKU-bepaling, terwijl bij laboratoria die voorrang geven aan de PKU-screening dit andersom zal liggen. Figuur 4 geeft de percentages onvoldoende vullingen (OV) bij de PKU en CHT screening in 1995.

Figuur 4 Percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de PKU-, en CHT-screening naar laboratorium in 1995



In de regio's Midden en Zuid-West zijn de verschillen in het percentage OV tussen de PKU-, en CHT-screening gering. In de overige regio's en met name in Noord-Oost is de het percentage onvoldoende vullingen met name hoog bij de CHT-screening. Een verklaring zou kunnen zijn dat ondanks het feit dat hiervoor een protocol bestaat er toch door de laboratoria verschillend wordt omgegaan met setjes die onvoldoende materiaal bevatten voor alle bepalingen.

Conclusie:

- 1) In 1995 is er een toename van het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes.
- 2) In 1995 is er een lichte toename van het percentage dubieuze uitslagen.

3. 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 (3.1), de tijdsduren (3.2) en de diagnoses (3.3).

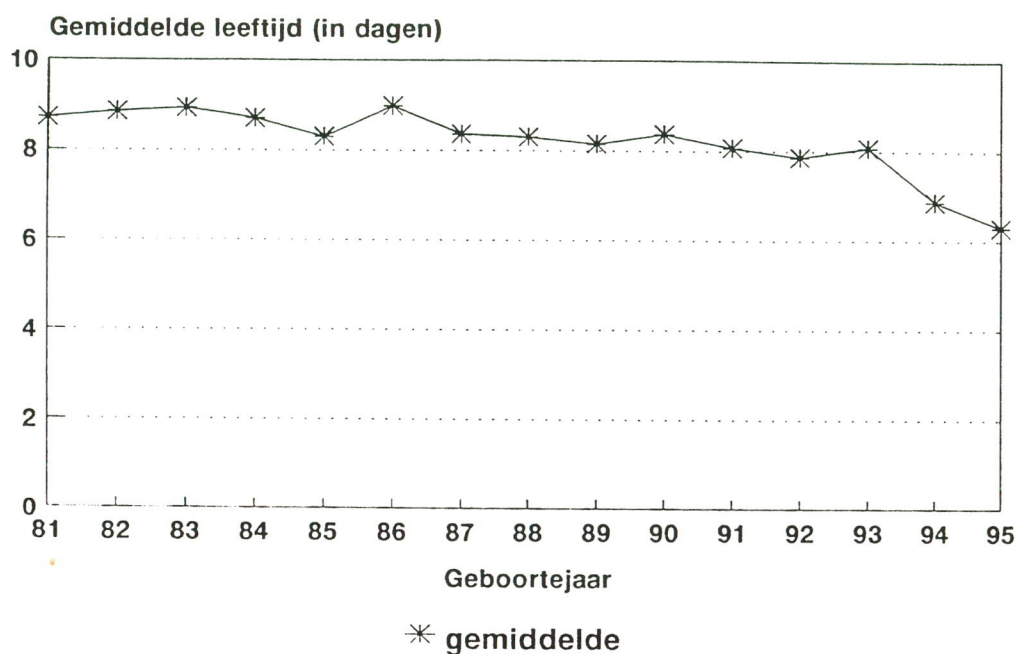
3.1 Geregistreerde meldingen

In 1995 werd bij 28 kinderen nader diagnostisch onderzoek verricht in verband met een afwijkende screeningsuitslag.

3.2 Tijdsduren

Eind 1993 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 5 tot en met 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Van alle 28 kinderen, waarbij nader diagnostisch onderzoek werd verricht, was de datum van de hielprik bekend. Van deze kinderen werd 93% (25/28) gescreend op de leeftijd van 5 tot en met 7 dagen. In 1994, 1993, 1992, 1991 en 1990 waren deze percentages respectievelijk 67, 43, 65, 56 en 64. Geen van de kinderen werd na de 14e levensdag gescreend. Gezien de kleine aantallen dienen deze percentages voorzichtig geïnterpreteerd te worden. De screening op CHT wordt tegelijk met de screening op PKU uitgevoerd. Bij de screening op CHT is het aantal verwezen kinderen aanzienlijk hoger (in 1995 $n=376$) 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. Ook volgens schattingen gebaseerd op de verwijzingen bij de CHT-screening is er een duidelijke vervroeging van de leeftijd bij de hielprik opgetreden (figuur 5). De gemiddelde leeftijd bij de hielprik was in 1995 6,3 dagen in 1994 6,9 dagen en in 1993 8,1 dagen (opmerking: bij het berekenen van deze gemiddelden zijn leeftijden groter dan 21 dagen buiten beschouwing gelaten).

Figuur 5 Gemiddelde leeftijd bij de hielprik in 1981 tot en met 1995



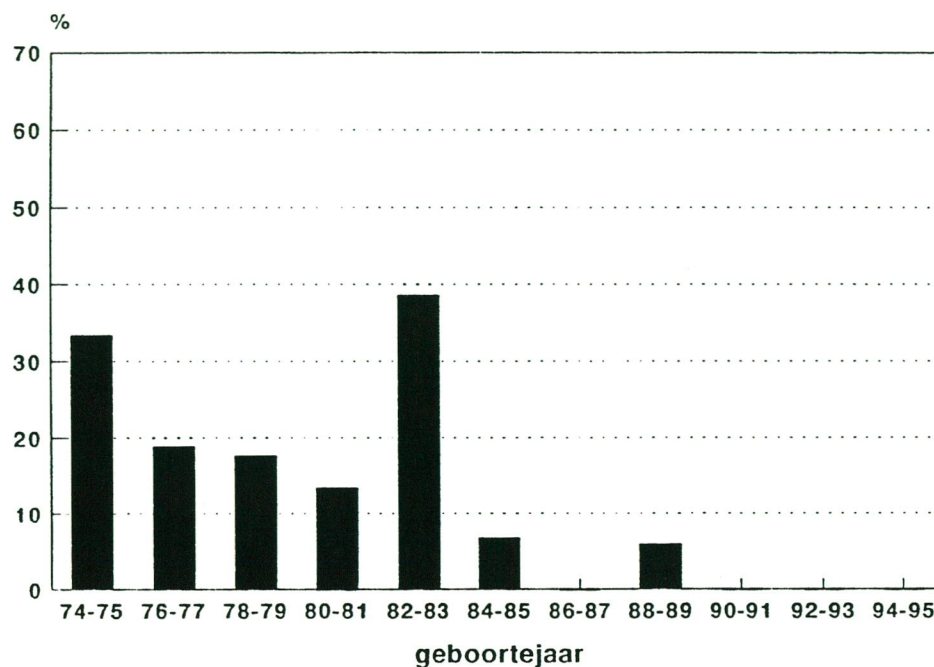
De verstreken tijd tussen het moment waarop de entadministratie de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden en diagnostisch onderzoek was bij drie kinderen langer dan 5 dagen.

Zover bekend was bij alle 28 kinderen op drie na het diagnostisch onderzoek verricht voor de 21e dag.

De tijd tussen het diagnostisch onderzoek en de behandeling was meestal één tot twee dagen.

De behandeling vindt de laatste jaren eerder plaats in vergelijking met de beginperiode van de screening (figuur 6).

Figuur 6 Percentage PKU-patiënten waarbij de leeftijd bij start van de behandeling groter was dan of gelijk aan drie weken naar geboortjaar



Conclusie:

- De vervroeging van de leeftijd bij de hielprik met één dag eind 1993 heeft ook in de praktijk geleid tot een afname met één dag. Dit is te danken aan de inspanningen van de medewerkers van de entadministraties en in de jeugdgezondheidszorg alsmede enkele publikaties in tijdschriften gericht op verloskundigen en verpleegkundigen.
- Het komt de laatste jaren vrijwel niet meer voor dat een PKU-patiënt pas na de 21e dag behandeld wordt.

3.3 Diagnoses

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

- PKU (fenyلكetonurie): een concentratie van fenylalanine in het serum bij de onbehandelde patiënt van $\geq 0,50$ mmol/l (≥ 500 μ mol/l); en voorts dat de tolerantie voor fenylalanine in het dieet ≤ 50 mg/kg lichaamsgewicht bedraagt op de leeftijd van één jaar; de aanwezigheid van grote hoeveelheden fenylalaninemetabolieten bevestigt de diagnose;
- HPA (hyperfenylalaninaemie), indien bij de onbehandelde patiënt de concentratie $\geq 0,24$ mmol/l (≥ 240 μ mol/l) bedraagt en tevens niet aan de criteria voor de diagnose PKU wordt voldaan. In de groep HPA is een belangrijk onderscheid het al of niet noodzakelijk geachte fenylalanine-beperkte dieet.

De verantwoordelijkheid voor het stellen van de diagnose ligt bij de behandelend kinderarts van het academisch centrum.

Tabel 7 toont enige screenings-, en diagnostische gegevens van de 14 patiënten die met een fenylalanine-beperkt dieet behandeld worden. Het betreft 13 patiënten met PKU en één patiënt met HPA.

Tabel 7 Kinderen met PKU of HPA behandeld met een fenylalanine-beperkt dieet, geboren in 1995

		1e screening		2e screening		1e diagnostisch onderzoek					beh		
TNO reg. nr.	gesl m/v	lft dg	fenyl- alanine μmol/l	lft dg	fenyl- alanine μmol/l	lft dg	fenyl- alanine μmol/l	tyro- sine μmol/l	fenyl- alanine metab.	BH4 test	lft dg	diagnose	
Amsterdam AMC													
1	9527	m	7	1830	x	x	11	2469	45	+	x	12	PKU
Amsterdam VU													
2	9520	v	5	>1800	14	>480	11	1587	149	+	-	13	PKU
3	9528	m	7	1230	x	x	12	1837	67	+	-	14	PKU
Groningen													
4	9504	v	6	520	x	x	7	243	64	x	x	17	PKU
5	9513	v	5	1700	x	x	7	1788	27	+	-	7	PKU
6	9516	v	5	370	9	310	12	252	58	-	-	12	HPA
Leiden													
7	9517	v	x	1500	x	x	9	1319	52	+	-	12	PKU
Maastricht													
8	9512	m	7	1430	x	x	10	740	x	x	-	11	PKU
Nijmegen													
9	9507	v	5	1660	x	x	8	2100	129	+	-	9	PKU
10	9522	m	5	>1300	x	x	7	1500	x	+	-	8	PKU
11	9524	v	4	830	x	x	7	1010	x	+	x	8	PKU
Rotterdam													
Utrecht													
12	9509	m	6	980	x	x	9	986	93	x	-	11	PKU
13	9510	m	10	490	x	x	17	472	50	x	-	17	PKU
14	9519	v	5	840	x	x	9	852	53	x	-	9	PKU

Opm. Referentiewaarden fenylalanine: 26 μmol/l tot 98 μmol/l

x = gegeven ontbreekt/niet verricht

Tabel 8 toont enige screenings-, en diagnostische gegevens van de 14 verwezen kinderen, waarbij de behandeling met een fenylalanine-beperkte dieet niet geïndiceerd was. Bij twee patiënten werd galactosaemie vastgesteld.

Tabel 8 Kinderen, geboren in 1995 en verwezen bij de screening op PKU, waarbij de behandeling met het fenylalanine-beperkte dieet niet geïndiceerd was

TNO reg. nr.	1e screening			2e screening		1e diagnostisch onderzoek		diagnose
	gesl m/v	lft dg	fenyl- alanine μmol/l	lft dg	fenyl- alanine μmol/l	lft dg	fenyl- alanine μmol/l	
Amsterdam AMC								
Amsterdam VU								
1 9503	v	7	390	11	290	x	x	geen PKU/HPA HPA
2 9523	v	6	400	11	> 480	44	x	
Groningen								
Leiden								
Maastricht								
3 9502	m	5	330	12	460	14	220	HPA
Nijmegen								
4 9506	v	6	280	8	270	14	187	geen PKU/HPA
5 9508	m	5	250	x	300	x	x	geen PKU/HPA
6 9515	v	5	240	8	450	9	101	galactosaemie
Rotterdam								
7 9501	m	5	280	11	270	21	131	HPA
8 9511	v	6	>480	x	x	x	x	galactosaemie
9 9514	v	5	370	10	460	x	170	geen PKU/HPA
10 9518	m	5	320	7	255	13	149	HPA
11 9525	m	5	240	8	250	25	130	HPA
Utrecht								
12 9505	v	7	320	13	250	19	163	HPA
13 9521	v	6	290	8	600	13	187	HPA
14 9526	v	5	310	11	270	16	234	HPA

Opm. Referentiewaarden fenylalanine: 26 $\mu\text{mol/l}$ tot 98 $\mu\text{mol/l}$
 x = gegeven ontbreekt/niet verricht

Tabel 9 toont de diagnoses van de in 1995 bij de screening verwezen kinderen naar entadministratie.

Tabel 9 Diagnoses naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1995

Regio entadministratie	PKU/ HPA met dieet	HPA zonder dieet	Geen PKU/ HPA	Totaal
Groningen	0	0	0	0
Friesland	2	0	0	2
Drenthe	1	0	0	1
Overijssel	0	0	1	1
Flevoland	0	1	0	1
Gelderland	2	0	1	3
Utrecht	0	1	0	1
Noord-Holland	3	1	0	4
(excl. Amsterdam)				
Amsterdam	0	1	1	2
Zuid-Holland	2	0	1	3
(excl. Rotterdam)				
Rotterdam	0	1	0	1
Zeeland	0	0	0	0
Noord-Brabant	3	3	2	8
Limburg	1	0	0	1
 Totaal	 14	 8	 6	 28

4. DE METHODE VAN SCREENING

Onder screening wordt verstaan een eenvoudig uit te voeren test waarmee onderscheid kan worden gemaakt in een groep die de gezochte ziekte mogelijk wel, en een groep die de ziekte zeer waarschijnlijk niet heeft.

De uitvoering van de screening is beschreven in paragraaf 2.1.

Een goed inzicht in de effectiviteit van de screeningstest wordt verkregen door het nagaan van de sensitiviteit, specificiteit en de positief voorspellende waarde. Onder de sensitiviteit van een test verstaat men de kans dat degene met de gezochte ziekte een positieve testuitslag heeft en onder de specificiteit de kans dat degene die de ziekte niet heeft een negatieve testuitslag heeft. De positief voorspellende waarde is de kans op ziekte indien de testuitslag positief is.

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

Tot degenen met de gezochte ziekte worden gerekend:

- patiënten met PKU;
- patiënten met HPA, waarbij de behandeling met een fenylalanine-beperkt dieet geïndiceerd is;
- patiënten met een tekort van de co-factor tetrahydrobiopterine (BH4).

Tabel 10 geeft een overzicht van de diagnose naar verwijzindicatie. Het aantal terecht-positieven is 14 (zie ook tabel 7). Het aantal fout-positieven is 14 (zie tabel 8).

Tot op heden zijn nog geen fout-negatieven bekend, geboren in 1995. Pas na enige jaren kunnen hierover betrouwbaarder uitspraken gedaan worden.

Het aantal terecht-negatieven is 190.591 namelijk 190.619 (het aantal gescreenden, zie hoofdstuk 1) minus 28 (het aantal terecht-positieven + fout-positieven + fout-negatieven). De sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde zijn nu als volgt te berekenen:

- sensitiviteit is 100% ($14/(14 + 0)$)
- specificiteit is 100% ($190.591/(14 + 190.591)$)
- positief voorspellende waarde is 50% ($14/(14 + 14)$).

Tabel 10 Diagnose naar verwijsindicatie bij de screening op PKU in 1995

Verwijzing geïndiceerd	PKU/HPA met fenylalanine-beperkt dieet/stoornis in de BH ₄ -co-factor		Totaal
	Ja	Neen	
Ja	14	14	28
Neen	0	190.591	190.591
Totaal	14	190.605	190.619

Gemiste patiënt

In 1995 is een patiënt met PKU opgespoord, geboren in 1992, met een fout-negatieve screeningsuitslag. Er is bij de patiënt sprake van psychomotorische retardatie. Het kind is een zus van een PKU-patiënt geboren in 1995 (zie tabel 7, nr. 12). Nader onderzoek naar de oorzaak van het missen bleek helaas niet meer mogelijk, omdat het filtreerpapierstrookje met de bloedvlekjes niet meer bewaard werd. Sinds de start van de screening in 1974 zijn er nu 5 patiënten met PKU die gemist zijn (zie tabel 11).

Tabel 11 Enkele gegevens van de vijf PKU-patiënten die gemist zijn bij de screening

TNO- reg. nr.	ge- slacht	geboorte- jaar	woonplaats	jaar van opsporing	phe-conc. bij diagn. onderz. ($\mu\text{mol/l}$)	kliniek
8410	v	1984	Elsloo	1986	2037	AZN
8527	v	1985	Voorburg	1992	1729	AZL
8714	m	1987	Enschede	1989	2000	AZG
8813	v	1988	Maastricht	1988	1074	AZM
9222	v	1992	Driebruggen	1995	1508	WKZ

Conclusie: De screeningsprocedure op PKU heeft een zeer hoog discriminerend vermogen. Ondanks de relatief lage prevalentie is het aantal fout-positieven gering. In 1995 is opnieuw een PKU-patiënt met een fout-negatieve screeningsuitslag opgespoord. Sinds de start van de screening is nu van vijf patiënten bekend dat zij gemist zijn bij de screening.

LITERATUUR

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.

GENEESKUNDIGE HOOFDINSPECTIE VAN DE VOLKSGEZONDHEID. Draaiboek screening op PKU en CHT, 1993, 2e uitgave.

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

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

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

MEIJER WJ. Tien jaar landelijk screeningsonderzoek naar het voorkomen van fenylketonurie in Nederland: derde verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985;129:74-6.

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

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

VAANDRAGER GJ, VERKERK PH. Rapportage van de screening op fenylketonurie bij kinderen geboren in 1987. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. Leiden: NIPG-TNO, 1988. Publ.nr.88.060.

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

VERKERK PH, VAANDRAGER GJ, SENGERS RCA. Vijftien jaar landelijke screening op fenylketonurie in Nederland: vierde verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. Ned Tijdschr Geneesk 1990;134:2533-6.

VERKERK PH, VERLOOVE-VANHORICK SP. Rapportage van de screening op fenylketonurie bij kinderen geboren in 1992. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. Leiden: NIPG-TNO, 1993. Publ.nr.93.083.

VERKERK PH, VERLOOVE-VANHORICK SP. Rapportage van de screening op fenylketonurie bij kinderen geboren in 1993. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. Leiden: TNO-PG, 1994. Publ.nr. 94.064.

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

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

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

VERKERK PH. Rapportage van de screening op fenylketonurie bij kinderen geboren in 1994. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie PKU. Leiden: TNO-PG, 1995. Publ.nr. 95.070.

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

Reprografie: TNO-PG
Projectnummer: 5845