

Neonatale screening op het adrenogenitaal syndroom

Pilotonderzoek en landelijke invoering

1998-2001



Projectgroep AGS-screening

M.M.L. Stikkelbroeck¹, H.J. van der Kamp², W. van Baarle³, C.I. Lanting⁴, L.H. Elvers⁵, P.H. Verkerk⁴, F.E.A.M. Verheul³, C. Noordam¹, PA.A.M. de Hoogh⁶, J.G. Loeber⁵, B.J. Otten¹
RIVM rapport 199003063/2002

¹Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, afdeling Kinderendocrinologie

²Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, afdeling Kinderendocrinologie

³IJsselland Ziekenhuis, Capelle a/d IJssel, Algemeen Klinisch Laboratorium

⁴TNO Preventie en Gezondheid, Leiden

⁵RIVM, Bilthoven, Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en Screening

⁶Landelijke Vereniging van Entadministraties, Bunnik

Dit project werd gesubsidieerd door Zorg Onderzoek Nederland en het College voor Zorgverzekeringen

Voorwoord

Deze rapportage bevat de resultaten van de neonatale screening op het adrenogenitaal syndroom (AGS) in 1998 tot en met 2001.

Het pilotonderzoek naar de neonatale AGS-screening liep van 1998 tot en met 1999. Toen naar aanleiding van de resultaten van het pilotonderzoek besloten werd tot landelijke invoering op 1 juli 2000, werd de pilotfase verlengd tot 1 juli 2000.

Deel A van dit rapport is dan ook de rapportage van januari 1998 tot en met juni 2000, deel B betreft de rapportage over het gehele jaar 2000 en deel C de rapportage over 2001.

Alle afzonderlijke rapportages zijn vastgesteld door de Projectgroep AGS-screening, verantwoordelijk voor het pilotonderzoek en de begeleiding van de landelijke invoering van de AGS-screening.

Dr. B.J. Otten, kinderarts-endocrinoloog,
Projectcoördinator en voorzitter Projectgroep AGS-screening

ABSTRACT

Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands: Pilot screening programme, 1998-2001

Objectives: To evaluate the feasibility of newborn screening on congenital adrenal hyperplasia (CAH) in the Netherlands and possibilities for incorporation into the existing screening programme on congenital hyperplasia (CH) and phenylketonuria (PKU). To determine the sensitivity, specificity and prevalence of CAH. **Methods:** A 2½ year pilot screening programme started on 1 January 1998 in 2 out of the 5 regions (45% of a total 200,000 newborns per year). With AutoDelfia, 17 α -OHP was measured in dried blood spots in the same heelstick sample as for CH/PKU-screening taken on day 4-7 after birth (day 0). Cut-off levels in 1998 were primarily based on birth weight and from 1 January 1999 on gestational age; the minimum cut-off level in 1998 was 60 nmol/l serum and from 1 January 1999, 80 nmol/l serum. All newly diagnosed CAH patients were reported to the Dutch Paediatric Surveillance Unit to detect false negatives and to determine the prevalence in the region with and without screening.

Results: Intra- and interassay variance with the AutoDelfia method was ~10%. Prevalence in the region with screening (221,418 newborns, 18 patients: 9F,9M) and without screening (281,166 newborns, 25 patients: 12F,13M) was 1:12,301 and 1:11,247, respectively. Sensitivity was 100%, specificity 99.9% and positive predictive value 6.2%. Three out of the 9 females and all males with CAH in the screening region were clinically not suspected. All CAH patients in the region with screening were treated before severe salt wasting was apparent (sodium: 133.6 \pm 3.2 mmol/l serum; mean \pm SD), while in the region without screening most patients had severe hyponatraemia (sodium: 119.9 \pm 10.5 mmol/l serum; mean \pm SD). The mean period of hospitalization for male patients detected through screening was 6 days less than for male patients in the region without screening.

Conclusion: Screening on CAH in the Netherlands is effective and can be incorporated into the existing screening programme for CH/PKU.

INHOUD

| | |
|---|-----------|
| Lijst van gebruikte afkortingen..... | 4 |
| ABSTRACT..... | 5 |
| SAMENVATTING..... | 6 |
| Deel A Pilotonderzoek januari 1998 tot en met juni 2000..... | 7 |
| Deel B Neonatale screening in 2000..... | 55 |
| Deel C Neonatale screening in 2001..... | 79 |

Lijst van gebruikte afkortingen

| | |
|-------|--|
| AGS | Adrenogenitaal syndroom |
| AKL | Algemeen Klinisch Laboratorium, Capelle a/d IJssel |
| CDC | Center of Disease Controle, Atlanta |
| CHT | Congenitale hypothyreoïdie |
| DGKC | Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie |
| NSCK | Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde |
| 17OHP | 17-hydroxyprogesteron |
| PKU | Phenylketonurie |
| PVW | Positief voorspellende waarde |
| RIVM | Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven |
| S&S | Schleicher & Schüll |

SAMENVATTING

Het doel van deze studie was te onderzoeken of neonatale screening op adrenogenitaal syndroom (AGS) in Nederland haalbaar was en of dit kon worden ingepast in de bestaande screeningsprogramma's voor congenitale hypothyreoidie (CHT) en phenylketonurie (PKU), en verder om de prevalentie van AGS en de sensitiviteit en specificiteit van de gebruikte methode vast te stellen.

Op 1 januari 1998 werd met financiële ondersteuning van ZonMw een tweejarig pilotonderzoek gestart in twee van de vijf screeningsregio's, waarbij iets minder dan de helft van alle pasgeborenen gescreend werden. De concentratie van het steroid 17α -hydroxyprogesteron werd gemeten in de monsters hielprikbloed, afgenoem voor de CHT/PKU screening. De afkapgrenzen waren in 1998 gebaseerd op het geboortegewicht, en vanaf 1999 op de zwangerschapsduur. Om fout-negatieve resultaten op te sporen en om de prevalentie van AGS vast te stellen in de screeningsregio en de controle regio werden alle kinderartsen verzocht om ziektegevallen te melden aan het Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde (NSCK).

De gebruikte meetmethode kende een binnen- en tussenmeetsessiespreiding van ca. 10 %. De prevalentie in de screeningsregio (221.418 pasgeborenen, 18 patiënten; 9F,9M) was 1:12.301 en in de controle regio (281.166 pasgeborenen, 25 patiënten; 12F,13M) 1:11.247. De sensitiviteit was 100%, specificiteit 99,9% en positief voorspellende waarde 6,2%.

Drie van de 9 meisjes en alle jongens waren klinisch niet verdacht. Alle AGS-patiënten in de screeningsregio konden worden behandeld voordat de zoutcrisis intrad (natrium: $133,6 \pm 3,2$ mmol/l serum) terwijl in de controle regio de meeste patiënten ernstige hyponatriemie vertoonden (natrium: $119,9 \pm 10,5$ mmol/l serum). Ook de opnameduur in het ziekenhuis was voor jongens in de screeningsregio gemiddeld 6 dagen korter.

Op basis van deze gunstige resultaten van het pilotonderzoek werd door het Ministerie van VWS besloten om de proefscreening uit te breiden tot het gehele land gedurende 2 jaar, d.w.z. 2000 en 2001. Door aanloopproblemen met de financiering via het College van Zorgverzekeringen kon deze uitbreiding echter pas per 1 juli 2000 worden geëffectueerd. Nadat ook deze periode succesvol was afgesloten heeft de Minister van VWS besloten om de screening op AGS per 1 januari 2002 in het reguliere neonatale screeningprogramma op te nemen.

Deel A

Pilotonderzoek

januari 1998 tot en met juni 2000

INHOUDSOPGAVE DEEL A

| | |
|---|-----------|
| I PILOTONDERZOEK 1998-1999 | 10 |
| 1 INLEIDING | 10 |
| 2 METHODOLOGISCHE ASPECTEN | 11 |
| 2.1 KEUZE VAN DE METHODE | 11 |
| 2.2 PRINCIPE VAN DE AUTODELFIJA METHODE VOOR NEONATAAL 17OHP | 11 |
| 2.3 EVALUATIE AUTODELFIJA VOOR 17OHP | 11 |
| 2.4 RESULTATEN MET DE AUTODELFIJA METHODE | 12 |
| 3 AFKAPGRENZEN | 16 |
| 4 RESULTATEN | 17 |
| 4.1 AANTALLEN | 17 |
| 4.2 AGS-PATIËNTEN | 17 |
| 4.3 FOUTPOSITIEVE UITSLAGEN | 20 |
| 4.4 17OHP-BEPALING IN HIELPRIKBLOED VAN BEKENDE AGS-PATIËNTEN | 24 |
| 5 ANALYSE KOSTEN EN BATEN | 26 |
| 5.1 KOSTEN | 26 |
| 5.2 BATEN | 26 |
| 5.3 VERGELIJKING NEONATALE SCREENING OP AGS, CHT EN PKU | 27 |
| 6 DISCUSSIE | 28 |
| CONCLUSIE EN AANBEVELING | 29 |
| SAMENVATTING PILOTONDERZOEK 1998-1999 | 30 |
| LITERATUUR | 32 |

| | |
|--|-----------|
| II ADDENDUM 2000: VERLENGD PILOTONDERZOEK JANUARI - JUNI 2000 | 33 |
| 1 INLEIDING | 33 |
| 2 METHODOLOGISCHE ASPECTEN | 33 |
| 3 AFKAPGRENZEN | 33 |
| 4 RESULTATEN | 34 |
| 4.1 AANTALLEN | 34 |
| 4.2 AGS-PATIËNTEN | 35 |
| 4.3 FOUTPOSITIEVE UITSLAGEN | 36 |
| 5 CONCLUSIE | 37 |
| | |
| III TOTAALOVERZICHT PILOTONDERZOEK JANUARI 1998 - JUNI 2000 | 38 |
| 1 RESULTATEN | 38 |
| 2 CONCLUSIE | 43 |
| APPENDIX A KWALITEITSCONTROLE | 44 |
| APPENDIX B FREQUENTIEVERDELING 17OHP-RESULTATEN IN 1999 | 47 |
| APPENDIX C NSCK VRAGENLIJST | 49 |

1 Inleiding

Het adrenogenitaal syndroom (AGS) is een erfelijke aandoening die wordt veroorzaakt door een stoornis in de productie van steroïdhormonen in de bijnier, in 95% van de gevallen veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym 21-hydroxylase.¹ Biochemisch uit dit defect zich in een tekort aan cortisol en aldosteron en een ophoping van 17 α -hydroxyprogesteron (17OHP) en mannelijke hormonen. Klinisch wordt AGS gekenmerkt door zoutverlies (in 75% van de patiënten), uitdroging, lage bloeddruk en lage bloedsuikers. In de 2^e tot 3^e levensweek kunnen deze patiënten dan ook in een levensbedreigende toestand raken. Patiënten die een dergelijke bijniercrisis hebben doorgemaakt, blijken meer leerstoornissen (35-50%) en een lagere intelligentie te hebben.²⁻⁴ Behalve dat er sprake is van een tekort aan cortisol en aldosteron is er ook sprake van een overproductie van mannelijke hormonen. Hierdoor kunnen meisjes voor de geboorte een vermannelijking van hun uitwendige genitaliën krijgen en worden zij soms ten onrechte voor een jongetje aangezien. Indien AGS tijdig wordt onderkend, is de ziekte goed behandelbaar en kan hersenschade of overlijden worden voorkomen.

De prevalentie varieert van 1:282 in Alaska tot 1:20.000 in de meeste kaukasische populaties.⁵ In Nederland was de prevalentie van dit ziektebeeld onbekend. Op basis van gegevens in andere Europese landen was de verwachting dat de prevalentie 1: 12.000 zou zijn.^{7;8}

Vanaf 01-01-1998 is in Nederland gedurende 2 jaar screening op AGS toegevoegd aan de bestaande screening op CHT en PKU. Uit het hielprikbloed dat bij pasgeborenen wordt afgenomen werd tevens het 17OHP gehalte bepaald in de provincies Gelderland, Utrecht, Zeeland en Zuid Holland. In deze regio's fungeren het RIVM te Bilthoven en het IJssellandziekenhuis te Capelle a/d IJssel (AKL) als screeningslaboratoria. Indien de 17OHP concentratie te hoog was, lichtte het laboratorium de coördinator in die vervolgens de huisarts, de entadministratie en de ouders informeerde. Op basis van de hoogte van de 17OHP concentratie en de conditie van het kind vond er een risico-inschatting plaats. Een kind met een hoog risico voor het hebben van AGS werd in een ziekenhuis (bij voorkeur een academische kinderkliniek) opgenomen, bij een niet-verdacht kind werd alleen de hielprik herhaald.

Om de effectiviteit van het screeningsprogramma te bepalen vond in geheel Nederland tevens een registratie van AGS patiënten plaats via het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde (NSCK). Alle kinderartsen werd gevraagd om AGS-patiënten te melden gedurende de periode 01-01-98 tot 01-07-2000. De neonatale screening en de landelijke registratie hebben meer duidelijkheid gegeven over de prevalentie van AGS in Nederland.

2 Methodologische aspecten

2.1 Keuze van de methode

Voor de bepaling van 17 α -hydroxyprogesteron (17OHP) in hielprikbloed kwamen twee commercieel verkrijgbare methoden in aanmerking: de Coat-A-Count radioimmunoassay van DPC (Los Angelos, USA) en de AutoDELFIA van Perkin Elmer (voorheen Wallac, Turku, Finland). Met de DPC-methode werd in 1994 een vooronderzoek uitgevoerd. Analytisch gezien bleek het een goede methode. DPC kon echter niet garanderen dat gedurende de hele pilotscreening dezelfde batch antiserum geleverd kon worden. Daarnaast ging de DPC-procedure uit van een overnacht incubatie, zodat resultaten pas de volgende dag beschikbaar zijn. Met de AutoDELFIA werden de resultaten doorgaans op dezelfde dag verkregen. Bovendien werd de AutoDELFIA-methode al in enkele screeningslaboratoria gebruikt voor de bepaling van thyroxine (T4) en TSH in hielprikbloed in het kader van de CHT screening. Het lag dus voor de hand dat die laboratoria bij een eventuele landelijke invoering van de AGS screening een voorkeur voor deze methode zouden hebben. Een ander voordeel van de AutoDELFIA was dat de methode geen gebruik maakt van radio-isotopen. Daarom werd besloten in eerste instantie alleen de AutoDELFIA te evalueren als kandidaat voor de screening.

2.2 Principe van de AutoDELFIA methode voor neonataal 17OHP

De AutoDELFIA methode voor neonataal 17OHP is een volledige geautomatiseerde, fluorimmunochemische bepaling, die wordt uitgevoerd in microtiterplaten. De concentratie 17OHP wordt bepaald in een 3 mm ponsje uit gedroogde bloedvlekken die, door middel van de hielprik in het kader van de screening op PKU/CHT op filterpapier zijn verzameld. De methode is gebaseerd op een competitie tussen europium gelabeld 17OHP en het 17OHP uit het hielprikmonster voor een beperkt aantal bindingsplaatsen op een specifiek konijnenantiserum gericht tegen 17OHP. Een tweede antiserum, geit-anti-konijn-IgG is gebonden aan de wand van de putjes van de microtiterplaten en zorgt voor de scheiding tussen antilichaamgebonden en vrij 17OHP. Na het verwijderen van de vrije fractie middels wassen, wordt het europium door middel van een ‘enhancement solution’ vrijgemaakt, de fluorescentie gemeten en tenslotte de concentratie 17OHP berekend met behulp van een standaardcurve.

2.3 Evaluatie AutoDELFIA voor 17OHP

De AutoDELFIA OHP-methode werd in mei 1997 geëvalueerd. De resultaten zijn in detail beschreven in Elvers et al.⁹ Hierna volgen de belangrijkste conclusies:

- De procentuele variatiecoëfficiënt, als maat voor de spreiding binnen meetsessies, varieerde voor calibratoren en hielprikmonsters met een concentratie 15 - 536 nmol/L serum, van 5,2 tot 11,6%.
- De procentuele variatiecoëfficiënt, als maat voor de spreiding tussen meetsessies voor twee controlemonsters met 40 en 110 nmol/L serum bedroeg 10%.
- De gemiddelde duplofout voor 993 hielprikmonsters bedroeg 5,9%.
- De minimaal detecteerbare dosis bleek 5 nmol/L serum.

- De terugwinning voor toegevoegd 17OHP in 30 kwaliteitscontrolemonsters van het Center of Disease Controle (CDC, Atlanta) was goed: AutoDELFIA = $0,87 * \text{CDC} - 0,93$; $r = 0,995$.
- In 16 patiënten met de klassieke vorm van AGS en 4 'late onset'-patiënten werd eveneens de 17OHP concentratie bepaald; de resultaten van deze patiënten staan in paragraaf 4.4.
- In 993 hielpriksmonsters van pasgeborenen zonder AGS werd de 17OHP concentratie bepaald voor het vaststellen van de afkapgrenzen; voor de resultaten hiervan wordt verwezen naar hoofdstuk 3.

De gevonden procentuele variatiecoëfficiënten voor binnen- en tussen meetsessie-spreiding en de gemiddelde duplo-fout zijn zeer acceptabel en vergelijkbaar met wat doorgaans voor dit soort technieken, waarbij de analyse wordt uitgevoerd in ponsjes van gedroogde bloedvlekken, wordt gevonden.

Op grond van de positieve resultaten van deze evaluatie werd besloten de AutoDELFIA methode te gebruiken voor de pilot-screening.

2.4 Resultaten met de AutoDELFIA methode

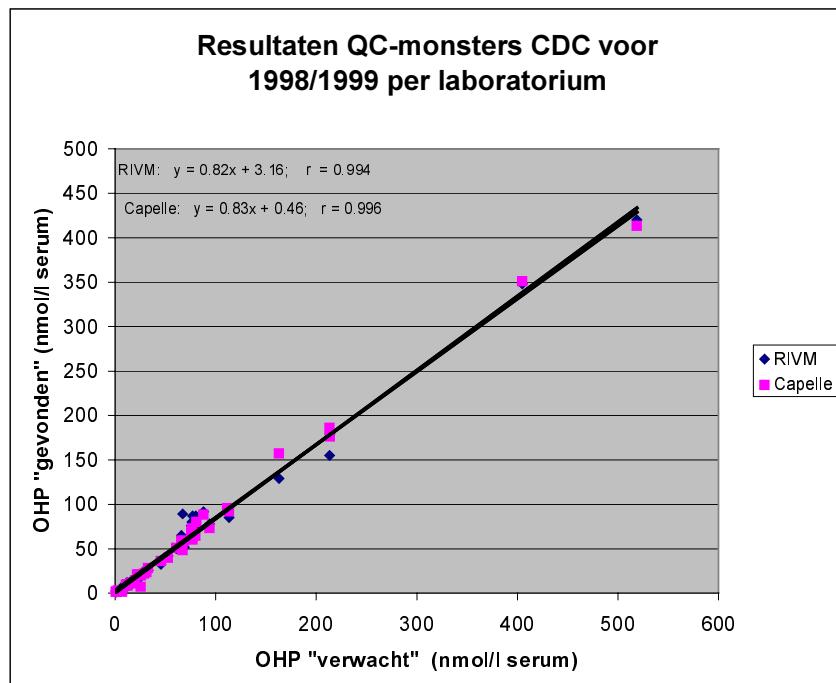
De resultaten voor analytische aspecten, zoals binnen- en tussen meetssessie-spreiding, dupliceerbaarheid, interne en externe kwaliteitscontrolemonsters waren over de gehele periode van de pilot-screening goed en vergelijkbaar met die gevonden in de evaluatieperiode (zie 2.3). De resultaten waren bovendien voor beide laboratoria, het RIVM in Bilthoven en het IJsselland ziekenhuis in Capelle a/d IJssel vergelijkbaar. Ter illustratie hiervan staan in de figuren 1 en 2 en in appendix A de resultaten van 1998-1999 voor beide laboratoria voor de monsters van de externe kwaliteitsbewakingsprogramma's van het CDC (figuur 1) en het Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie (DGKC) (figuur 2). Op de X-as staat het gemiddeld gevonden resultaat van alle deelnemende laboratoria (ALTM), onder weglating van uitbijters. De resultaten van beide laboratoria vallen voor de CDC-monsters nagenoeg samen. De relatief lage helling van de regressielijn voor beide laboratoria (0,82 en 0,83) wordt mogelijk veroorzaakt door verschillen in het filtreerpapier. In de VS gebruikt men voor de screening het filtreerpapier Schleicher & Schüll (S&S) #903; de kwaliteitscontrolemonsters van het CDC zijn dan ook op dit filtreerpapier gemaakt. In Europa wordt voor de screening S&S #2992 gebruikt. Voor de monsters van de DGKC is de spreiding tussen beide laboratoria iets groter, maar zeker binnen de grenzen van wat voor dit soort methoden kan worden verwacht.

De (cumulatieve) frequentieverdeling van de 17OHP-resultaten van de hielpriksmonsters uit 1999 staan per kwartaal en per laboratorium in appendix B. Het meetniveau ligt voor het RIVM iets hoger ten opzichte van het AKL; zie ook figuur 3. Het RIVM vindt in vergelijking met het AKL ook een iets hoger percentage monsters met als uitslag $\geq 80 \text{ nmol/L}$ (0,80% versus 0,57%). Analytisch gezien zijn daar geen oorzaken voor gevonden; resultaten van interne en externe kwaliteitsbewakingsprogramma's steunden het gesigneerde verschil niet. Ook het gebruik van verschillende lotnummers van kits/calibratoren in Bilthoven respectievelijk Capelle a/d IJssel bleek niet de verklaring te zijn voor de geconstateerde verschillen. Een mogelijke verklaring zou nog kunnen zijn dat er verschillen zijn tussen de setjes (verschillen in de dikte van het filtreerpapier) die in Utrecht/Gelderland en in Zuid-Holland/Zeeland in omloop zijn. Ook bestaan er verschillen tussen de populaties pasgeborenen: het aandeel prematurity in de regio van het RIVM is groter, vergeleken met de regio van Capelle a/d IJssel.

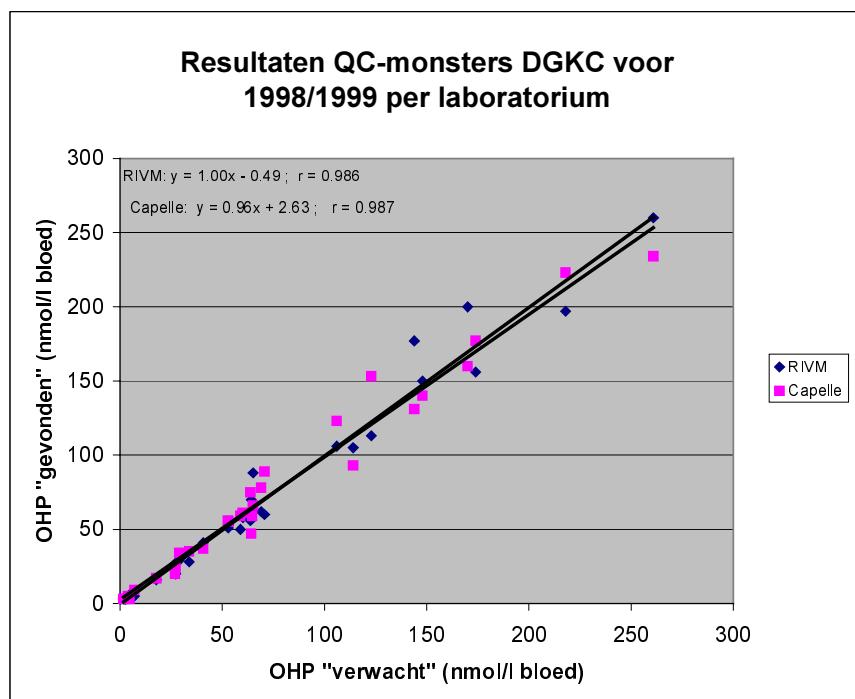
Ten aanzien van de gebruikte apparatuur/programmatuur was er, voornamelijk in het eerste kwartaal van 1998, een aantal problemen van technische aard. Dit had echter geen effect op de betrouwbaarheid van de afgegeven resultaten. Door de leverancier van de reagentia/apparatuur werd overigens telkens zeer adequaat gereageerd. In 1999 hebben zich geen noemenswaardige problemen voorgedaan.

Figuur 1. Resultaten voor het externe kwaliteitsbewakingsprogramma van het CDC (1998-1999).

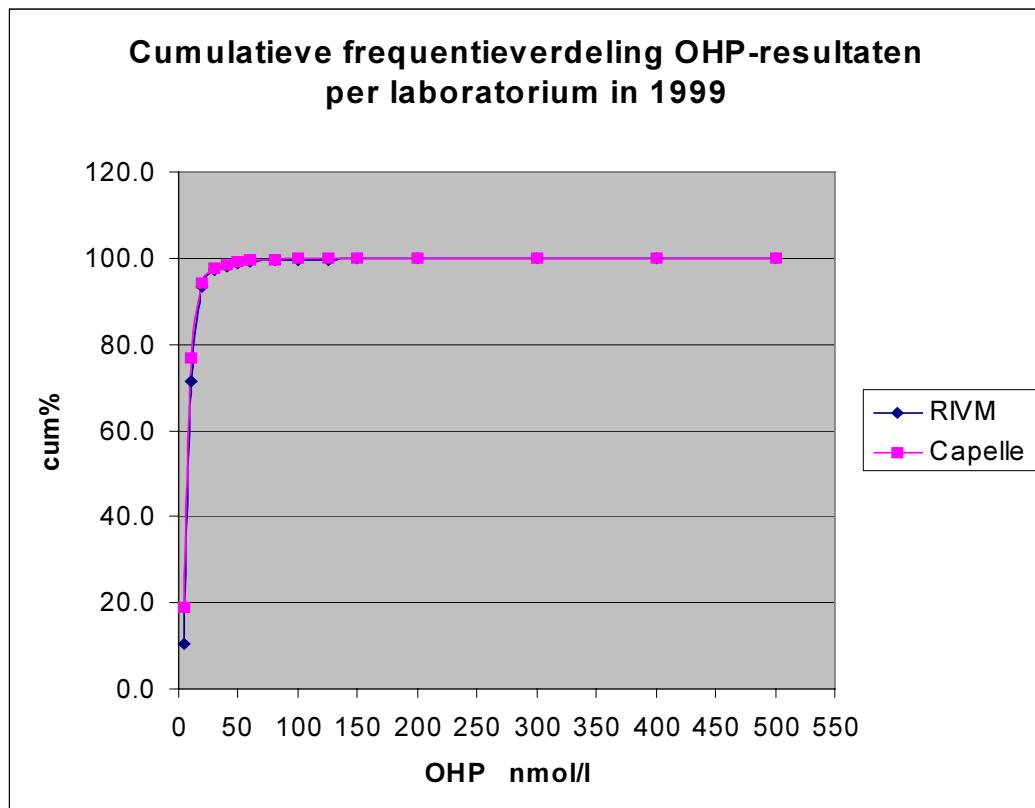
Op de X-as is de ALTM (all laboratories trimmed mean) gegeven.

*Figuur 2. Resultaten voor het externe kwaliteitsbewakingsprogramma van het DGKC (1998-1999).*

Op de X-as is de ALTM (all laboratories trimmed mean) gegeven.



Figuur 3. Cumulatieve frequentieverdeling 17OHP resultaten per laboratorium in 1999



3 Afkapgrenzen

In 1997 werd met de AutoDELFIA methode bij 993 hielpriemonsters van neonaten zonder AGS de 17OHP concentratie bepaald.⁹ De hoogte van de 17OHP uitslag is gerelateerd aan de rijpheid van de bijnier en daarmee aan de zwangerschapstermijn.¹⁰ Hoe onrijper de bijnier, hoe hoger de 17OHP concentratie. Afkapgrenzen op basis van zwangerschapstermijn lijken derhalve voor de hand te liggen. Echter op de hielprijsjes werd tot 01-01-1999 geen zwangerschapstermijn ingevuld bij een geboortegewicht > 2500 gram. Op grond hiervan werden afkapgrenzen vastgesteld, waarboven een gemeten 17OHP concentratie als afwijkend werd beschouwd. Per 01-01-1999 werden op de hielprijsjes zowel het geboortegewicht als de zwangerschapstermijn vermeld, waardoor afkapgrenzen konden worden aangepast.

Tabel 3.1 Afkapgrenzen in 1998 en 1999

| Jaar | Geboortegewicht (gram) | Zwangerschapsduur (weken) | Afkapgrens (nmol/L serum) |
|------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 1998 | ≤ 2500 én..... | ≤ 32 | ≥ 500 |
| | | >32 t/m 36 ⁺⁰ | ≥ 300 |
| | | >36 of onbekend | ≥ 240 |
| | > 2500 of onbekend | | ≥ 60 |
| 1999 | ≤ 2100 | ≤33 ⁺⁶ | ≥ 500 |
| | 2101-2500 | 34 t/m 36⁺⁶ | ≥ 200 |
| | >2500 | ≥37 | ≥ 80 |

Afkapgrenzen waren in 1998 primair gebaseerd op geboortegewicht; in 1999 primair op zwangerschapsduur (vetgedrukt). In 1999 werd, bij het ontbreken van informatie over de zwangerschapsduur, een beoordeling gemaakt op basis van het geboortegewicht. Deze situatie deed zich 11 maal voor.

4 Resultaten

Dit hoofdstuk bevat een overzicht van de screeningsresultaten en de resultaten van de registratie van AGS-patiënten in Nederland (opgespoord via het NSCK) in 1998 en 1999. Zowel de kinderen met een definitieve diagnose AGS t.g.v. een 21-hydroxylase deficiëntie (paragraaf 4.2) als de foutpositieve uitslagen (paragraaf 4.3) worden besproken. De resultaten zijn ook beschreven in Van der Kamp et al.⁵

4.1 Aantallen

Tabel 4.1.1 Resultaten van de screening 1998-1999

| | 1998 | 1999 | 1998+1999 |
|-----------------------------------|-------------|-------------|--------------|
| Aantal gescreenden | 87.827 | 88.857 | 176.684 |
| Aantal ≥ 60 nmol/L | 1129 (1,3%) | 1074 (1,2%) | 2203 (1,2%) |
| Aantal ≥ 80 nmol/L | 614 (0,69%) | 602 (0,68%) | 1216 (0,68%) |
| Onterechte meldingen ^a | 23 (0,03%) | 31 (0,03%) | 54 (0,03%) |
| Aantal patiënten | 10 | 5 | 15 |
| Patiënten met baat ^b | 60% | 60% | 60% |
| Prevalentie | 1:8.783 | 1:17.771 | 1:11.778 |
| Foutpositieve uitslagen | 214 (0,24%) | 26 (0,03%) | 0 |
| Foutnegatieve uitslagen | 0 | 0 | 0 |
| Positief voorspellende waarde | 4,5% | 16% | |

^aOnterechte melding: na bekend worden van de zwangerschapsduur bleek de uitslag niet afwijkend te zijn.

^bPatiënt met baat: patiënt was op moment van de uitslag nog niet klinisch verdacht.

4.2 AGS-patiënten

In deze paragraaf wordt een overzicht gegeven van de AGS-patiënten in de regio van de screening en in de rest van Nederland. De gegevens uit de regio buiten de screening zijn verkregen via het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde (NSCK). Bij deze registratie worden kinderartsen verzocht om alle nieuw gediagnosticeerde kinderen met AGS aan te melden. Vervolgens werd er een vragenlijst opgestuurd door de coördinator. Tabel 4.2.1 bevat de gegevens van de opgespoorde AGS patiënten bij de screening. In tabel 4.2.2 zijn de gegevens vermeld van de patiënten opgespoord m.b.v. de NSCK registratie. In de screeningsregio werden geen additionele patiënten via de NSCK registratie opgespoord.

Tabel 4.2.1 AGS-patiënten gevonden bij neonatale screening 1998-1999

| P | geb jaar | geb gew | zw dr | gsl | Ind hrk | dag hpr | dag ther | kln verd | 17 OHP hpr ^a | 17 OHP srm | Na srm | K srm | Na urn |
|----|-------------|------------|----------|-----|------------|------------|-------------|-------------|-------------------------------|------------------|-----------|----------|-----------|
| 1 | 1997 | 3750 | 42,2 | V | NL | 6 | 10 | nee | 346 | 400 | 130 | 6,9H | 19 |
| 2 | 1998 | 3960 | 40,4 | M | NL | 5 | 9 | nee | 356 | 1047 | 135 | 6,1 | 23 |
| 3 | 1998 | 2600 | 37,4 | V | NL | 5 | 6 | ja | 1238 | >400 | 142 | 4,1 | 19 |
| 4 | 1998 | 3530 | 40,3 | V | Ant | 5 | 4 | ja | >550 | 2132 | 135 | 7,5H | 35 |
| 5 | 1998 | 2870 | 40,2 | V | NL | 5 | 5 | ja | 1218 | 1440 | 134 | 5,7 | 66 |
| 6 | 1998 | 3345 | 38,6 | V | Tun | 3 | 3 | ja | 559 | 490 | 135 | 4,8 | 14 |
| 7 | 1998 | 3500 | 38,0 | M | NL | 30 | 31 | nee | 384 | 500 | 129 | 6,8 | 23 |
| 8 | 1998 | 3410 | 39,4 | M | NL | 5 | 6 | nee | 753 | 207 | 136 | 5,9 | 27 |
| 9 | 1998 | 2940 | 38,2 | M | Mol | 5 | 9 | nee | >500 | 1479 | 134 | 6,8 | 30 |
| 10 | 1998 | 2850 | 39,1 | M | Egy | 5 | 7 | nee | 914 | - ^b | 136 | 5,3 | 27 |
| 11 | 1999 | 4055 | 38,2 | V | NL | 5 | 9 | nee | 221 | 245 | 132 | 6,1 | 15 |
| 12 | 1999 | 3690 | 41,3 | M | NL | 6 | 9 | nee | 848 | 907 | 129 | 8,1 | 50 |
| 13 | 1999 | 3135 | 37,3 | V | NL | 6 | 11 | nee | 180 | 137 | 138 | 5,6 | 19 |
| 14 | 1999 | 3250 | 42,1 | M | NL | 6 | 1 | pre | 139 | 140 | 136 | 4,1 | - |
| 15 | 1999 | 3880 | 42 | V | NL | 1 | 4 | ja | 1087 | 515 | 134 | 4,6 | - |

Verklaring index van links naar rechts: Patiënt, geboortejaar, geboortegewicht in gram, zwangerschapsduur in weken.dagen (amenorroedeuur), geslacht m=man/v=vrouw, land herkomst ouders (volgens opgave kinderarts-endocrinoloog): Nederland, Antillen, Tunesië, Molukken, Egypte, dag hielpriek, dag start therapie, klinische verdenking op basis van afwijkend genitaal, 17-hydroxyprogesterongehalte in hielprikbloed, in serum (normaal < 6 à 9 nmol/L), natrium in mmol/l serum (normaal 135-145), kalium in mmol/l serum (normaal 3,5-5,0) H=monster hemolytisch, urine natrium mmol/ portie (normaal <20).

^aCursief gedrukt: uitslag op basis van extrapolatie, formeel aangegeven als >600 nmol/L

^bBij deze patiënt werd in eerste instantie geen 17OHP bepaald, androsteendion was echter > 35 nmol/L. In een latere fase bleek het 17OHP 1188 nmol/L.

De meeste patiënten in zowel de screeningsregio als de niet-screeningsregio hebben de zoutverliezende vorm van AGS. In de screeningsregio hebben patiënt 8 en 13 de niet-zoutverliezende klassieke vorm van AGS (DNA patiënt 8: puntmutatie IVS2-13A/C>G en frameshift mutatie 1447-1448GG>C, DNA patiënt 13: homozygoot voor Ile172Asn). In de niet-screeningsregio heeft patiënt 10 (DNA: Ile172ASN en grote deletie) waarschijnlijk de niet-zoutverliezende klassieke vorm van AGS. Patiënt 13 heeft op klinische gronden waarschijnlijk de niet-zoutverliezende klassieke vorm van AGS. Bij de meeste NSCK patiënten is er sprake van ernstig zoutverlies.

Het geboortegewicht van de AGS-patiënten was niet significant afwijkend van normaal. De mannelijke AGS patiënten (screening en NSCK, n=17) hadden een mediaan (range) geboortegewicht van 3715 (2850-4880) gram bij een zwangerschapstermijn van 40,4 (37 – 42,3) weken. De vrouwelijke AGS-patiënten (screening en NSCK, n=17) hadden een mediaan (range) geboortegewicht van 3360 (1340-4055) gram bij een zwangerschapstermijn van 39,8 (30,3 – 42,2) weken. In de Nederlandse populatie is het gemiddelde geboortegewicht voor jongens 3364 en voor meisjes 3286 gram.¹² Van 12 van de 34 kinderen bleken een of beide ouders een niet-Nederlandse achtergrond te hebben.

Tabel 4.2.2 AGS-patiënten gevonden in de regio zonder screening m.b.v. NSCK in 1998-1999

| P | geb jaar | geb gew | zw dr | gsl | lnd hrk | dag opn | dag ther | kln verd | 17 OHP hpr ^a | 17 OHP srm ^b | Na srm | K srm | Na urn |
|-----------------|-------------|------------|----------|----------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------|----------|-----------|
| 1 | 1997 | 4225 | 41,2 | M | Mrk | 39 | 46 | - | 1100 | 600 | 124 | 6,8 | 49 |
| 2 | 1998 | 3780 | 41,6 | M | NL | 13 | 16 | - | 829 | >50 | 118 | 9,4 | 17 |
| 3 | 1998 | 4880 | 41,6 | M | Afg | 34 | 38 | - | 718 | 2000 | 101 | 7,3 | - |
| 4 | 1998 | 3430 | 37,0 | M | Tur | 21 | 24 | - | 1230 | 1050 | 110 | 8,9 | 22 |
| 5 | 1998 | 3425 | 40,0 | M | Arm | 9 | 10 | - | 677 | 937 | 130 | 8,4 | 67 |
| 6 | 1998 | 4070 | 40,0 | M | Mrk | 25 | 25 | - | 674 | St.pr. | 110 | 8,0 | 38 |
| 7 | 1998 | 3740 | 40,2 | M | NL | 12 | 13 | - | 1090 | 6000 | 126 | 8,2 | 18 |
| 8 | 1998 | 4025 | 42,3 | M | NL | 15 | 21 | - | 672 | 2350 | 115 | 11,0 | 50 |
| 9 | 1998 | 2890 | 38,4 | V | Pak | 0 | 6 | Ja | 125 | 680 | 136 | 5,6 | 23 |
| 10 | 1998 | 3370 | 40,3 | V | NL | 0 | 11 | Ja | 312 | 84 | 134 | 6,3 | 8 |
| 11 ^c | 1998 | 1340 | 30,3 | V | NL | 0 | 0 | Pre | - | DNA | - | - | - |
| 12 | 1999 | 4300 | 42 | M | NL | 10 | 14 | - | 984 | 1100 | 116 | 9,5 | 31 |
| 13 | 1999 | 2095 | 33,2 | V | NL | 95 | 115 | - | 912 | 320 | 137 | 4,9 | 11 |
| 14 | 1999 | 4020 | 40,4 | M | NL | 15 | 15 | - | 231 | 1845 | 120 | 8,9 | 31 |
| 15 | 1999 | 3620 | 40,4 | V ^d | Tur | 6 | 14 | - | 1085 | 2550 | 129 | 6,5 | 23 |
| 16 | 1999 | 3250 | 39,4 | V | NL | 0 | 3 | Ja | 825 | 986 | 129 | 5,6 | 37 |
| 17 | 1999 | 3550 | 41,1 | V | NL | 0 | 5 | Ja | 905 | 890 | 129 | 7,5 | 27 |
| 18 | 1999 | 3750 | 40,3 | V | NL | 0 | 5 | Ja | 1832 | 740 | 127 | - | - |
| 19 | 1999 | 3500 | 41,2 | V | Ant | 0 | 10 | Ja | 1019 | - | 142 | 5,3 | 78 |

Verklaring index van links naar rechts: Patiënt, geboortejaar, geboortegewicht in gram, zwangerschapsduur in weken.dagen (amenorroedeuur), geslacht m=man/v=vrouw, land herkomst ouders (volgens opgave kinderarts-endocrinoloog): Nederland, Turkije, Pakistan, Afghanistan, Armenië en Marokko, dag opname, dag start therapie, klinische verdenking op basis van afwijkend genitaal bij geboorte of prenataal al bekend ('Pre'), 17-hydroxyprogesterongehalte in hielprikbloed, in serum (normaal < 6 à 9 nmol/L), natrium in mmol/l serum (normaal 135-145), kalium in mmol/l serum (normaal 3,5-5,0), Urine natrium mmol/ portie (normaal <20).

^aBij deze patiënten werd het hielprikbloed achteraf onderzocht. Cursief gedrukt: uitslag op basis van extrapolatie, formeel afgegeven als >600 nmol/L

^bIndien 17OHP in serum niet bekend: diagnose op basis van steroïdprofiel (St.pr.), DNA (DNA), dan wel onbekend (-).

^cDeze patiënt werd, vanwege het ontbreken van gegevens, niet opgenomen in tabel 4.4.1.

^dOuders hebben er voor gekozen om dit kind als jongen op te voeden gezien ernstige virilisatie.

Tabel 4.2.3 Resultaten 1998 en 1999, screeningsregio versus regio zonder screening

| | Screening | Geen screening |
|-------------------------------------|----------------|----------------|
| Prevalentie | 1:11.778 | 1:11.753 |
| Lfd opname (dgn) | 6 (0-9) | 10 (0-95) |
| Lfd therapie (dgn) | 7 (1-31) | 14 (0-115) |
| Serum natrium (mmol/l) ^a | 135 (129-142) | 127 (101-142) |
| Serum kalium (mmol/l) | 5,9 (4,1-8,1) | 7,6 (4,9-9,7) |
| 17OHP serum (nmol/L) | 555 (180-1238) | 867 (231-1230) |

Mediaan en spreiding. Lfd=leeftijd, normaalwaarden serum natrium 135-145 mmol/l, kalium 3,5-5,0 mmol/l, normaalwaarde 17-hydroxyprogesteron < 6 - 9 nmol/L. ^aIn regio van de screening was de laagste serum natrium concentratie 129 mmol/L in 2 van de 15 patiënten In de regio zonder screening hadden 8 van de 19 patiënten een serum natrium concentratie van ≤ 124 mmol/L.

Zoals uit de tabel blijkt werd er geen verschil in prevalentie gevonden. Daarbij dient men zich te realiseren dat de prevalentie per jaar sterk kan wisselen zoals ook bij de PKU screening wordt gezien. Patiënten met AGS in de regio van screening konden in veel betere klinische conditie worden opgenomen en de behandeling kon gemiddeld 7 dagen eerder starten. Onder normale omstandigheden zouden patiënten met een laag natriumgehalte in het bloed geen natrium in de urine verliezen. Zoals te verwachten hadden patiënten die eerder opgespoord waren een lager 17OHP gehalte in het serum.

Tabel 4.2.4 AGS-patiënten: klinisch verdacht vergeleken met klinisch niet-verdacht

| | Klinisch verdacht ^a | | Klinisch niet-verdacht | |
|------------------------|--------------------------------|----------------|------------------------|----------------------------|
| | Screening | Geen screening | Screening | Geen screening |
| Aantal m/v | 1 / 5 | 0 / 7 | 6 / 3 | 10 / 2 |
| Lfd opname (dgn) | 0 | 0 | 7 (2-9) | 15 (6-95) |
| Lfd therapie (dgn) | 4 (1-6) | 5 (0-11) | 9 (7-31) | 19 (10-115) ^b |
| Serum natrium (mmol/l) | 135 (134-142) | 134 (127-142) | 134 (129-138) | 119 (101-137) ^c |
| Serum kalium (mmol/l) | 4,7 (4,1-7,5) | 5,6 (5,1-7,5) | 6,1 (5,3-8,1) | 8,2 (4,9-9,7) |
| 17OHP serum (nmol/L) | 823 (139-1238) | 608 (125-1019) | 384 (180-914) | 870 (231-1230) |
| Duur opname | | | 7 (5-14) | 13 (6-24) |

Aantal: m=man/v=vrouw, 17OHP=17-hydroxyprogesteron in nmol/L serum in hielprikbloed.

^aKlinische verdenking op basis van ambigue genitalia bij meisjes, 1 prenataal gediagnosticeerde jongen.

^bStart therapie op dag 115 bij een meisje met klassieke AGS zonder zoutverlies

^cConcentratie serum natrium jongens (n=10) mediaan 117 mmol/L, meisjes (n=2) 127 en 137 mmol/L.

Uit tabel 4.2.4 blijkt dat er bij ruim 60% van de patiënten (21/34) geen klinische verdenking op AGS bestond. In de klinisch niet-verdachte groep konden patiënten door vroege detectie 10 dagen eerder worden behandeld. In de klinisch verdachte groep kon de behandeling ook eerder starten bij de patiënten in de screeningsregio.

4.3 Foutpositieve uitslagen

Indien een uitslag boven de afkapgrens ligt is er sprake van een afwijkende uitslag. De procedure bij afwijkende uitslag is dan van toepassing. Daaruit zal blijken of er sprake is van

een foutpositieve uitslag of van een AGS patiënt. De afkapgrenzen staan beschreven in hoofdstuk 3. De procedure bij afwijkende uitslag is als volgt:

Kinderen met een zwangerschapsduur $\leq 33^{+6}$ weken en uitslag $\geq 500 \text{ nmol/L}$

Indien een uitslag boven de afkapgrens ligt, wordt na 2 weken de hielpriek herhaald. Indien de uitslag hiervan beneden de afkapgrens gedaald is (gecorrigeerd voor postconceptionele leeftijd) dan valt het kind in de categorie foutpositief. Bij een eerste uitslag $> 800 \text{ nmol/L}$ wordt ervan uitgegaan dat er sprake is van AGS totdat het tegendeel bewezen is.

Kinderen met een zwangerschapsduur 34 t/m 36 $^{+6}$ weken en uitslag $\geq 200 \text{ nmol/L}$

- 200-300 nmol/L: hielpriek na 1 week herhalen
- 300-500 nmol/L: beschouwen als high-risk patiënt, klinische observatie en hielpriek na 1 week herhalen
- $> 500 \text{ nmol/L}$: beschouwen als AGS-patiënt protocol diagnostiek&behandeling

Indien de uitslag van de diagnostische hielpriek beneden de afkapgrens gedaald is (gecorrigeerd voor postconceptionele leeftijd) dan valt het kind in de categorie foutpositief.

Kinderen met een zwangerschapsduur vanaf 37 weken en uitslag $\geq 80 \text{ nmol/L}$

- 80-200 nmol/L: herhalen hielpriek na 1 week
- 200-300 nmol/L: beschouwen als high-risk patiënt, indien opgenomen klinische observatie en hielpriek na 1 week herhalen, indien thuis dan polibezoek in WKZ, SKZ, AZL of AZN¹, controle gewicht, afname 17OHP, Na⁺/K⁺ en herhalen hielpriek
- $> 300 \text{ nmol/L}$: beschouwen als AGS-patiënt, protocol diagnostiek&behandeling

Indien de uitslag van de diagnostische hielpriek beneden de afkapgrens gedaald is (gecorrigeerd voor postconceptionele leeftijd) dan valt het kind in de categorie foutpositief.

Tabel 4.3.1 Foutpositieve uitslagen in 1998: verdeling geboortegewicht en zwangerschapsduur

| | < 2500 gr ^a | 2500-3000 gr | $\geq 3000 \text{ gr}$ | Totaal | |
|-------------------|------------------------|--------------|------------------------|------------------|---------|
| < 34 weken | 7 | 12 | - | 19 | (8,9%) |
| 34 t/m 36,6 weken | 1 | 106 | 21 | 128 | (60,1%) |
| ≥ 37 weken | - | 24 | 42 | 66 | (31,0%) |
| Totaal | 8 (3,8%) | 142 (66,7%) | 63 (29,6%) | 213 ^b | (100%) |

^aAfkapgrenzen waren in 1998 op basis van geboortegewicht (vetgedrukt).

^bHet totaal aantal foutpositieve uitslagen in 1998 is 214 (tabel 4.1.1). Omdat van 1 kind de zwangerschapstermijn niet bekend was, zijn er maar 213 in deze tabel opgenomen.

Uit tabel 4.3.1 valt op te maken dat in de categorie 2500-3000 gram 83% van de kinderen (118/142) prematuur (<37 weken) is. In 1999 werden dan ook afkapgrenzen op basis van zwangerschapsduur ingevoerd.

¹ WKZ = Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht; SKZ = Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam; AZL = Academisch Ziekenhuis Leiden (nu Leids Universitair Medisch Centrum); AZN = Academisch Ziekenhuis Nijmegen (nu Universitair Medisch Centrum St Radboud Nijmegen).

Tabel 4.3.2 Foutpositieve uitslagen in 1999: verdeling geboortegewicht en zwangerschapsduur

| | < 2500 gr | 2500-3000 gr | \geq 3000 gr | Totaal |
|-----------------------------------|-----------|--------------|----------------|------------|
| < 34 weken^a | 6 | - | - | 6 (23,1%) |
| 34 t/m 36,6 weken | 2 | 1 | 1 | 4 (15,4%) |
| \geq 37 weken | 1 | 4 | 11 | 16 (61,5%) |
| Totaal | 9 (34,6%) | 5 (19,2%) | 12 (46,2%) | 26 (100%) |

^aAfkapgrenzen waren in 1999 op basis van zwangerschapsduur (vetgedrukt).

Uit tabel 4.3.2 valt op te maken dat het aantal foutpositieve uitslagen onder prematuren in 1999 sterk is afgenomen ten opzichte van 1998 en dat het merendeel van de foutpositieve uitslagen nu voorkomt bij à terme neonaten (16/26, 62%). In de volgende tabel wordt een vergelijking getoond van 1998 en 1999.

Tabel 4.3.3 Foutpositieve uitslagen in 1998 en 1999: verdeling zwangerschapsduur

| | 1998 | 1999 |
|-----------------------------------|------|------|
| < 34 weken | 19 | 6 |
| 34 t/m 36,6 weken | 128 | 4 |
| \geq 37 weken | 66 | 16 |
| Totaal | 213 | 26 |

Tabel 4.3.4 Foutpositieve uitslagen in 1998 en 1999: dag van eerste en diagnostische hielpri

| Dag | Eerste hielpri | Diagnostische hielpri |
|------------|----------------|-----------------------|
| Gemiddelde | 5,7 | 14,6 |
| Mediaan | 5,0 | 12,0 |
| SD | 1,7 | 9,5 |
| Spreiding | 4-22 | 6-92 |

De eerste hielpri vond plaats op dag 5 (mediaan) en de diagnostische hielpri op dag 12 (mediaan), conform de richtlijnen (zie boven). De ruime spreiding geeft aan dat er nog ruimte is voor verbetering.

Tabel 4.3.5 Foutpositieve uitslagen in 1998 en 1999: 17OHP concentraties

| 17OHP (nmol/L) | Eerste hielprik | Diagnostische hielprik |
|----------------|-----------------|------------------------|
| Gemiddelde | 115 | 54 |
| Mediaan | 76 | 48 |
| SD | 121 | 48 |
| Spreiding | 60-656 | 5-500 |

De grote spreiding in uitslagen zoals te zien in tabel 4.3.5 wordt veroorzaakt door een aantal prematures bij wie hogere uitslagen werden gemeten.

4.4 17OHP-bepaling in hielprikbloed van bekende AGS-patiënten

In tabel 4.4.1 staan de resultaten van de 17OHP bepaling van 52 patiënten met de klassieke² vorm van AGS en 5 patiënten met de ‘late onset’³ vorm van AGS. De hielprikseljes van de PKU/CHT screening werden bij het RIVM voor langere tijd bewaard. Achteraf is in het resterende hielprikbloed van deze bekende patiënten de concentratie van het 17OHP bepaald. Bij zeven AGS-patiënten (1, 3, 5, 9, 27, 32 en 45) was de behandeling al gestart vóór de afname van de hielprik voor PKU/CHT: de concentratie van het 17OHP varieerde van 125-550 nmol/L. Voor de (op de datum van de hielprik) niet-behandelde AGS-patiënten varieerde de concentratie van 119- >600 nmol/L. Bij de ‘late onset’ patiënten lag de 17OHP concentratie duidelijk op een lager niveau: 117-164 nmol/L serum.

Tabel 4.4.1 Resultaten 17OHP-bepaling in hielprikbloed van AGS-patiënten geboren in de periode t/m 1999

| Patiënt | Geslacht | Geboortejaar | Geb. gewicht | Zwangerschap termijn | 17OHP ^a | Soort AGS |
|---------|----------|--------------|--------------|----------------------|--------------------|-----------------------|
| 1 | v | 1992 | | | 139 | Klassiek ^b |
| 2 | m | 1992 | | | 754 | Klassiek |
| 3 | v | 1993 | 4300 | 40 | 140 | Klassiek ^b |
| 4 | v | 1993 | 3300 | 40 | 160 | Late onset |
| 5 | v | 1993 | 2960 | 40 | 513 | Klassiek ^b |
| 6 | v | 1993 | 3500 | 40 | 785 | Klassiek |
| 7 | m | 1993 | 3550 | 42 | 975 | Klassiek |
| 8 | m | 1994 | 3770 | 41 | 142 | Late onset |
| 9 | v | 1994 | 2140 | 34 | 146 | Klassiek ^b |
| 10 | m | 1994 | 3420 | 40 | 351 | Klassiek |
| 11 | m | 1994 | 3220 | 40 | 859 | Klassiek |
| 12 | m | 1994 | | | 882 | Klassiek |
| 13 | m | 1994 | | | 926 | Klassiek |
| 14 | m | 1994 | | | 945 | Klassiek |
| 15 | m | 1994 | 3475 | 37 | 1212 | Klassiek |
| 16 | v | 1995 | 2750 | 37 | 117 | Late onset |
| 17 | v | 1995 | | | 909 | Klassiek |
| 18 | v | 1996 | | | 119 | Klassiek ^c |
| 19 | m | 1996 | 3585 | 39 | 149 | Late onset |
| 20 | v | 1996 | 3500 | 41 | 164 | Late onset |

Vervolg tabel op volgende pagina

² Klassieke vorm van AGS: ernstige vorm van AGS die meestal gepaard gaat met zoutverlies en Addisonse crisis, al kort na de geboorte.

³ Late onset vorm van AGS: milde vorm van AGS, meestal zonder zoutverlies. Patiënten presenteren zich vanaf de leeftijd van ongeveer 3 jaar met groeiversnelling en pubisbehariging.

Tabel 4.4.1 Resultaten 17OHP-bepaling in hielprikbloed van AGS-patiënten geboren in de periode t/m 1999 (vervolg)

| Patiënt | Geslacht | Geboortejaar | Geb. gewicht | Zwangerschap termijn | 17OHP hpr ^a | Soort AGS |
|---------|----------|--------------|--------------|----------------------|------------------------|-----------------------|
| 21 S | v | 1997 | 3750 | 42,2 | 346 | Klassiek |
| 22 | m | 1997 | 2840 | 42 | 560 | Klassiek |
| 23 | m | 1997 | 3910 | 40 | 903 | Klassiek |
| 24 | m | 1997 | 3410 | 39 | 913 | Klassiek |
| 25 N | m | 1997 | 4225 | 41,2 | 1100 | Klassiek |
| 26 | m | 1997 | 1585 | 34 | 1870 | Klassiek |
| 27 N | v | 1998 | 2890 | 38,4 | 125 | Klassiek ^b |
| 28 N | v | 1998 | 3370 | 40,3 | 312 | Klassiek |
| 29 S | m | 1998 | 3960 | 40,4 | 356 | Klassiek |
| 30 S | m | 1998 | 3500 | 38 | 384 | Klassiek |
| 31 S | m | 1998 | 2940 | 38,2 | 500 | Klassiek |
| 32 S | v | 1998 | 3530 | 40,3 | 550 | Klassiek ^b |
| 33 S | v | 1998 | 3345 | 38,6 | 559 | Klassiek |
| 34 S | m | 1998 | 3410 | 39,4 | 753 | Klassiek |
| 35 N | m | 1998 | 4025 | 42,3 | 672 | Klassiek |
| 36 N | m | 1998 | 4070 | 40 | 674 | Klassiek |
| 37 N | m | 1998 | 3425 | 40 | 677 | Klassiek |
| 38 N | m | 1998 | 4880 | 41,6 | 718 | Klassiek |
| 39 N | m | 1998 | 3780 | 41,6 | 829 | Klassiek |
| 40 S | m | 1998 | 2850 | 39,1 | 914 | Klassiek |
| 41 N | m | 1998 | 3740 | 40,2 | 1090 | Klassiek |
| 42 S | v | 1998 | 2870 | 40,2 | 1218 | Klassiek |
| 43 N | m | 1998 | 3430 | 37 | 1230 | Klassiek |
| 44 S | v | 1998 | 2600 | 37,4 | 1238 | Klassiek |
| 45 S | m | 1999 | 3250 | 42,1 | 139 | Klassiek ^b |
| 46 S | v | 1999 | 3135 | 37,3 | 180 | Klassiek |
| 47 S | v | 1999 | 4055 | 38,2 | 221 | Klassiek |
| 48 N | m | 1999 | 4020 | 40,4 | 231 | Klassiek |
| 49 N | v | 1999 | 3250 | 39,4 | 825 | Klassiek |
| 50 S | m | 1999 | 3690 | 41,3 | 848 | Klassiek |
| 51 N | v | 1999 | 3550 | 41,1 | 905 | Klassiek |
| 52 N | v | 1999 | 2095 | 33,2 | 912 | Klassiek |
| 53 N | m | 1999 | 4300 | 42 | 984 | Klassiek |
| 54 N | v | 1999 | 3500 | 41,2 | 1019 | Klassiek |
| 55 N | v | 1999 | 3620 | 40,4 | 1085 | Klassiek |
| 56 S | v | 1999 | 3880 | 42 | 1087 | Klassiek |
| 57 N | v | 1999 | 3750 | 40,3 | 1832 | Klassiek |

Verklaring afkortingen van links naar rechts: Patiënt, S=screening (15 patiënten) N=NSCK (18 patiënten, 1 van de in totaal 19 NSCK-patiënten is niet opgenomen in deze tabel vanwege ontbreken van hielprikggegevens), geslacht: man (m) / vrouw (v), geboortejaar, geboortegewicht, zwangerschapstermijn in weken.dagen (amenorroeuur), 17-hydroxyprogesteron in hielprikbloed, soort AGS (klassiek, late onset)

^aCursief gedrukt: uitslag op basis van extrapolatie, formeel aangegeven als >600 nmol/L.

^bStart behandeling al vóór de datum van de hielprik.

^cClitoromegalie bij geboorte, echter diagnose AGS op 4-jarige leeftijd.

5 Analyse kosten en baten

5.1 Kosten

Tabel 5.1.1 Kosten neonatale screening op AGS per jaar

| | |
|---|---------------|
| <u>Laboratorium</u> | |
| Personele kosten | fl. 240.000 |
| Materiele kosten (200.000 hielprikkens à fl. 7,50=) | fl. 1.500.000 |
| -reagentia | |
| -apparatuur | |
| <u>Verwezen kinderen bij afwijkende diagnostische hielprik (geen AGS)</u> | |
| Kinderarts (40 verwijzingen/jaar) | fl. 10.000 |
| -30% particulier (fl. 82,50) | |
| -70% ziekenfonds (jaarkaart fl. 320,=) | |
| Serummonsters (laboratorium) | fl. 3.000 |
| <u>Entadministratie</u> | |
| Medisch adviseur (1fte), totaal in Nederland | fl. 117.000 |
| Administratie (1fte), totaal in Nederland | fl. 40.000 |
| <u>Evaluatie landelijk screeningsprogramma conform PKU/CHT</u> | |
| Secretaresse | fl. 25.000 |
| Epidemioloog | fl. 65.000 |
| Totaal ^a | fl. 2.000.000 |
| <u>Kosten per zuigeling^b</u> | fl. 10 |

^aDeze begroting is exclusief eventuele kosten gemaakt voor herhaalde hielprikkens.

^bBerekening op basis van aanname van 200.000 pasgeborenen per jaar.

De screening op AGS verliep in de pilotfase via een centrale coördinator. Hier is mede voor gekozen om de tijdsduur tussen het moment van het bekend worden van de afwijkende uitslag van de hielprik en het moment van start van de behandeling zo kort mogelijk te houden.¹¹ Indien blijkt dat met het bestaande meldingssysteem voor neonatale screening (PKU, CHT) patiënten met AGS (te) laat worden verwezen, dient aanstelling van een centrale coördinator in de toekomst te worden overwogen.

5.2 Baten

De voordelen van de screening op AGS zijn:

1. Het voorkomen van de gevolgen van een tekort aan cortisol en aldosteron: zoutverlies, lage bloeddruk met slechte doorbloeding van de hersenen en overlijden.
2. Vervroegde identificatie van onjuiste geslachtstoekenning bij ernstig vermannelijkte meisjes.

3. Onderkennen van dragerschap binnen een familie met mogelijkheid van prenatale diagnostiek bij een volgende zwangerschap ter voorkoming van ernstige vermannelijking bij meisjes.

Aangezien zoutverlies bij AGS optreedt in de 2^e-3^e levensweek is het essentieel dat de diagnose voor die tijd gesteld kan worden. Zoals uit tabel 4.2.3 blijkt, werd de behandeling van AGS patiënten in de screeningsregio gestart op dag 7 en was er op dat moment nog geen ernstig zoutverlies. In vergelijking met de regio zonder screening is er een winst van 7 dagen voor start behandeling. De patiënten in de regio zonder screening hadden ook ernstiger zoutverlies (gemiddeld serum natrium bij jongens: 117 mmol/l, normaalwaarde; 135-145 mmol/l). Uit literatuur is bekend dat kinderen die neonataal een periode van ernstig zoutverlies en lage bloedsuikers hebben doorgemaakt, een lager IQ (gemiddeld 104 versus 117) en meer leerstoornissen hebben dan de niet zoutverliezers.²⁻⁴ Deze kinderen belanden vaker op scholen voor speciaal onderwijs of hebben extra begeleiding nodig.

Indien er een vergelijking wordt gemaakt tussen de patiënten in de regio met en zonder screening blijkt dat jongens in de regio van screening minder lang zijn opgenomen (7 dagen versus 13 dagen) waarmee een besparing per jaar van fl. 150.000 gemoeid is.

5.3 Vergelijking neonatale screening op AGS, CHT en PKU

Tabel 5.3.1 Vergelijking programma's pre- en postnatale screening

| | AGS-screening | CHT-screening | PKU-screening | Screening irregulaire antistoffen ^a |
|-------------------------|---------------|---------------|---------------|--|
| Sensitiviteit | 1,0 | 0,98 | 0,96 | |
| Specificiteit | 0,9976 | 0,9965 | 0,9999 | |
| Prevalentie | 1:10.000 | 1:3.000 | 1:18.000 | |
| Casus | 20 | 60 | 11 | 3 |
| Baat ^b | (65%) | 24 (40%) | 9 (80%) | |
| Foutpositieve uitslagen | (400) | 700 | 13 | |
| Kosten | fl. 2.000.000 | | | fl. 1.460.000 |
| - per casus | fl. 100.000 | fl. 47.000 | fl. 104.000 | fl. 486.000 |
| -per casus met baat | fl. 150.000 | fl. 118.000 | fl. 127.000 | |

^aUit: besluit Ziekenfondsraad: subsidiëring nationaal programma pre- en postnatale preventie bij zwangeren en pasgeborenen 1998 (nr. 782).

^bCasus met baat AGS, PKU: indien patiënt op moment van de uitslag nog niet klinisch verdacht was, CHT: indien patiënt de ernstige vorm van CHT had.

6 Discussie

Dit rapport geeft een overzicht van de resultaten van de 2-jarige neonatale screening op AGS in de provincies Gelderland, Utrecht, Zuid Holland en Zeeland. In 1998 was de specificiteit 99,76 % met een positief voorspellende waarde van 4,5 %. In 1999 werden de afkapgrenzen aangepast. De specificiteit en positief voorspellende waarde verbeterden tot respectievelijk 99,97% en 16%. Er waren geen meldingen van gemiste patiënten. De prevalentie was 1:11.764 met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 1:8507 - 1:16.835. Niet alleen jongens maar ook meisjes met AGS werden door de screening eerder opgespoord. Bij 3 van de 8 meisjes bestond er bij bekend worden van de screeningsuitslag nog geen klinische verdenking op AGS ondanks clitoromegalie. Door snelle detectie kon ernstig zoutverlies worden voorkomen bij patiënten in de regio van screening. In de regio zonder screening werden mannelijke neonaten met een gemiddeld serum natrium van 117 mmol/L opgenomen (normaal 135-145 mmol/L). Behandeling in de regio van screening kon 10 dagen eerder starten bij jongens en 1 dag eerder bij klinisch verdachte meisjes. De duur van opname kon met 6 dagen worden bekort bij jongens.

Het percentage foutpositieve uitslagen was 0,24% in 1998 en 0,03% in 1999. Veel foutpositieve uitslagen vielen in 1998 in de groep kinderen met een geboortegewicht > 2500 gram. In 1998 waren de afkapgrenzen gebaseerd op geboortegewicht. Het bleek dat 70 % van de kinderen met een foutpositieve uitslag en een geboortegewicht > 2500 gram, meer dan 3 weken te vroeg geboren waren. De hoogte van de 17OHP uitslag is gerelateerd aan de rijpheid van de bijnier en daarmee aan de zwangerschapstermijn. Hoe onrijper de bijnier, hoe hoger de 17OHP concentratie. Afkapgrenzen op basis van zwangerschapstermijn lijken derhalve meer voor de hand te liggen. De keuze van de afkapgrenzen uit het eerste screeningsjaar kwam voort uit het feit dat in Nederland op de hielprikkertjes tot 01-01-1999 geen zwangerschapstermijn werd ingevuld bij een geboortegewicht > 2500 gram. Per 01-01-1999 werden zowel geboortegewicht als zwangerschapstermijn vermeld. In 1999 waren de afkapgrenzen dan ook gebaseerd op zwangerschapsduur en werd de afkapgrens voor kinderen die niet te vroeg geboren waren verhoogd van 60 naar 80 nmol/L. Dit gaf een sterke afname van het aantal foutpositieve uitlagen (214 in 1998 naar 26 in 1999).⁵

Aangezien AGS-patiënten vóór dag 10 (het moment waarop zoutverlies ernstig kan worden) moeten worden opgespoord werd er voor de AGS screening een aangepaste verwijzingsprocedure gevuld. Afwijkende uitslagen werden door het laboratorium aan de coördinator gemeld zonder tussenkomst van de Entadministratie, zoals dat bij de PKU en CHT screening gebruikelijk is. Per 2002 zal getracht worden de screening op AGS te incorporeren in het bestaande neonatale screeningssysteem (onder de hulp van een coördinator).

In 1995 zijn bij de subsidie-aanvraag criteria gesteld waaraan de pilot AGS-screening zou moeten voldoen voordat eventueel tot implementatie overgegaan zou kunnen worden:

1. De *prevalentie* moet minimaal 1:20.000 zijn.
2. De *snelheid* van opsporen. Bij een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 99,97% van de gebruikte test zouden in een periode van 2 jaar in het gescreende gebied 14 AGS patiënten opgespoord kunnen worden, bij een verwachte prevalentie van 1: 12.000. Tenminste 9 patiënten moesten op dag 12 bij de kinderarts zijn (66%). Bij een

betrouwbaarheid interval van 95% ligt dit tussen de 53% en 78%. Onder deze voorwaarde is het dus onwaarschijnlijk dat dit percentage lager zou zijn dan 53%.

3. De specificiteit moet tenminste 99,9% zijn. In dat geval is bij een prevalentie van 1:12.000 en een sensitiviteit van 100% een *voorspellende waarde* van 8% mogelijk ofwel 1:13 verwezen kinderen heeft AGS.

Indien de huidige resultaten worden getoetst aan deze criteria, blijkt:

1. De *prevalentie* is 1: 12.000.
2. Patiënten werden *voor dag 10* behandeld.
3. De *positief voorspellende waarde* is momenteel 16 % (1999).

Tijdens de pilotfase van de CHT screening werd een positief voorspellende waarde van 1,2 – 4,0 % gevonden. In 1992, toen de landelijke screening ruim 10 jaar bestond, was de positief voorspellende waarde voor de CHT screening 6%.

Conclusie en aanbeveling

AGS voldoet als ziektebeeld aan de criteria van Wilson en Jungner. Gezien de resultaten is deze screening in de praktijk zinvol gebleken.

Per 01-07-2000 is er tot landelijke implementatie van de AGS-screening overgegaan.

Per 01-01-2002 zal getracht worden de neonatale screening op AGS te incorporeren in het bestaande screening systeem voor PKU en CHT.

Samenvatting pilotonderzoek 1998-1999

De pilotscreening op het adrenogenitaal syndroom (AGS) had als doel te inventariseren in hoeverre het mogelijk is om pasgeborenen met AGS op te sporen voordat zij ernstig ziek worden of overlijden. AGS is een erfelijke aandoening die wordt veroorzaakt door een stoornis in de productie van hormonen in de bijnier.¹ Biochemisch uit dit defect zich in een tekort aan cortisol en aldosteron en een ophoping van 17 α -hydroxyprogesteron (17OHP) en mannelijk hormoon. Klinisch wordt AGS gekenmerkt door zoutverlies, uitdroging, lage bloeddruk en lage bloedsuikers. Door de overproductie van mannelijk hormoon kunnen meisjes voor de geboorte een vermannelijking van hun uitwendige genitaliën krijgen en worden zij soms ten onrechte bij geboorte voor een jongetje aangezien. AGS is goed behandelbaar en indien tijdig onderkend kan hersenschade of overlijden worden voorkomen. Vanaf 01-01-1998 is in Nederland gedurende 2 jaar screening op AGS toegevoegd aan de bestaande screening op CHT en PKU in de provincies Gelderland, Utrecht, Zeeland en Zuid Holland. Uit het hielprikbloed werd in de screeningsregio tevens het 17OHP gehalte bepaald. Daarnaast vond in heel Nederland een registratie van AGS patiënten plaats. Dit project werd gefinancierd door Zorg Onderzoek Nederland, voorheen Praeventiefonds. De evaluatie van deze screening wordt in dit rapport beschreven.

In 1998 en 1999 zijn er bij de screening 15 AGS patiënten opgespoord. Negen daarvan waren klinisch niet verdacht. Vijf patiënten waren meisjes met een afwijkend genitaal waardoor verdenking bestond op AGS. Bij 1 patiënt werd de diagnose al voor geboorte gesteld, aangezien deze patiënt al een zusje had met AGS.

In het overige deel van Nederland, waar niet gescreend werd, zijn in dezelfde periode 19 patiënten gediagnosticeerd. Daarmee is de prevalentie van AGS patiënten in beide regio's gelijk (1: 12.000). Er is wel een groot verschil tussen de regio's in het tijdstip van opsporen van de patiënt en de klinische conditie bij diagnose. Bij patiënten in de regio van screening werd de behandeling gemiddeld 7 dagen eerder gestart (dag 7 versus dag 14). Patiënten in de regio hadden een gemiddeld natriumgehalte (zoutgehalte) in het bloed van 135 mmol/l (normaal waarde: 135-145 mmol/l). Patiënten buiten de regio van de screening kwamen met ernstig zoutverlies (natrium concentratie in bloed bij jongens was gemiddeld 117 mmol/l) in het ziekenhuis. Uit eerder onderzoek is gebleken dat patiënten met een dergelijk laag natriumgehalte een kans hebben op hersenschade, los van de kans op overlijden.²⁻⁴ Prospectief follow-up onderzoek van deze patiënten is nodig om hier een definitieve uitspraak over te doen.

Het percentage foutpositieve uitslagen was 0,24% in 1998 en 0,03% in 1999. In 1998 waren de afkapgrenzen gebaseerd op geboortegewicht. Veel foutpositieve uitslagen vielen in 1998 in de groep kinderen met een geboortegewicht > 2500 gram. Het bleek dat 70 % van deze kinderen meer dan 3 weken te vroeg geboren waren. De hoogte van de 17OHP uitslag is gerelateerd aan de rijpheid van de bijnier en daarmee aan de zwangerschapstermijn. Hoe onrijper de bijnier, hoe hoger de 17OHP concentratie. Afkapgrenzen op basis van zwangerschapstermijn lijken derhalve meer voor de hand te liggen. De keuze van de afkapgrenzen uit het eerste screeningsjaar kwam voort uit het feit dat op de hielpriksetjes tot 01-01-1999 geen zwangerschapstermijn werd ingevuld bij een geboorte gewicht > 2500 gram. Per 01-01-1999 werden zowel geboortegewicht als zwangerschapstermijn vermeld. In 1999 waren de afkapgrenzen dan ook gebaseerd op zwangerschapsduur en werd de afkapgrens voor

kinderen die niet te vroeg geboren waren verhoogd van 60 naar 80 nmol/L. Dit gaf een sterke afname van het aantal foutpositieve uitslagen (van 214 in 1998 naar 26 in 1999).⁵

Uitbreiding van de landelijke screening op PKU/CHT met AGS zal ongeveer fl. 2.000.000 per jaar extra kosten. Per opgespoord kind is dit fl. 100.000, een bedrag dat in dezelfde orde van grootte ligt als bij de PKU/CHT screening. Daartegenover staat een besparing van kosten die gemaakt worden voor: langdurige ziekenhuisopname, begeleiding bij leerstoornissen, psychologische begeleiding bij onjuiste geslachtstoekenning en preventie van vermannelijking van uitwendige genitalia bij meisjes door prenatale diagnostiek.

Concluderend kan gesteld worden dat AGS als ziektebeeld voldoet aan de criteria van Wilson en Jungner. Gezien de resultaten is deze screening in de praktijk zinvol gebleken.

Literatuur

1. Van der Kamp HJ, Otten BJ. Neonatale screening op het adrenogenitaal syndroom. Tijdschr Jeugdgezondheidsz. 1998;30:53-55.
2. Nass R, Baker S. Learning disabilities in children with congenital adrenal hyperplasia. J Child Neurol. 1991;6:306-312.
3. Donaldson MD, Thomas PH, Love JG, Murray GD, McNinch AW, Savage DC. Presentation, acute illness, and learning difficulties in salt wasting 21-hydroxylase deficiency. Arch Dis Child. 1994;70:214-218.
4. Helleday J, Bartfai A, Ritzen EM, Forsman M. General intelligence and cognitive profile in women with congenital adrenal hyperplasia (CAH). Psychoneuroendocrinology. 1994;19:343-356.
5. Van der Kamp HJ, Noordam C, Elvers LH, Van Baarle W, Otten BJ, Verkerk PH. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands. Submitted 2001.
6. Pang S, Shook MK. Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia [see comments]. Curr Opin Pediatr. 1997;9:419-423.
7. Thil'en A, Nordenstrom A, Hagenfeldt L, von Dobeln U, Guthenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. Pediatrics. 1998;101:E11.
8. Torresani T, Gruters A, Scherz R, Burckhardt JJ, Harras A, Zachmann M. Improving the efficacy of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by adjusting the cut-off level of 17-hydroxyprogesterone to gestational age. Screening. 1994;3:77-84.
9. Elvers B, VanDuin S, RIVM rapport 199003053 Loeber JG, Verheul FEAM. Evaluatie van de AutoDELFIA Neonatal 17 α -OH-Progesteron kit voor de pilot-screening op het adrenogenitaal syndroom (AGS). Bilthoven, RIVM 1998.
10. Van der Kamp HJ, Oudshoorn CGM, Elvers LH, Van Baarle W, Otten BJ, Wit JM, Verkerk PH. Should cut-off levels of 17-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia be based on birth weight or on gestational age. Submitted 2001.
11. Van der Kamp HJ, Otten BJ, Loeber JG, Verkerk PH. Time schedules of neonatal screening procedures in the Netherlands: feasibility of prevention of electrolyte disorders in congenital adrenal hyperplasia. Submitted 2001.
12. Swinkels H. Geboortelengte en -gewicht (Birth length and birth weight). Maandbericht Gezondheidsstatistiek. CBS 1989;4-12.

II Addendum 2000: verlengd pilotonderzoek januari - juni 2000

Voorzetting pilotperiode AGS-screening, ter overbrugging naar landelijke invoering op 1 juli 2000

1 Inleiding

In de eerste zes maanden van 2000 werd de pilotfase van de screening (in de provincies Gelderland, Utrecht, Zeeland en Zuid-Holland) gecontinueerd, ter overbrugging naar de landelijke invoering op 1 juli 2000. Subsidiëring voor deze periode werd verstrekt door Zorg Onderzoek Nederland. Het projectbureau AGS-screening (de coördinatie van de screening) werd verplaatst van het Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, naar het Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

Dit addendum bevat de resultaten van de AGS-screening over de eerste zes maanden van 2000. De nummering van de paragrafen en tabellen komt zoveel mogelijk overeen met de nummering in de rapportage 1998-1999 om vergelijking te vergemakkelijken.

2 Methodologische aspecten

Het gebruik van de AutoDELFIA 17-OHP-methode werd gecontinueerd.

3 Afkapgrenzen

Per 1 januari 2000 werd de prematurengrens veranderd van 36^{+6} weken naar 36^{+0} weken, zodat de grens gelijk was aan de prematurengrens bij de PKU- en CHT-screening.

Tabel 3.1 Afkapgrenzen in 2000 (januari t/m juni)

| Jaar | Geboortegewicht (gram) | Zwangerschapsduur (weken ^{+dag(en)}) | Afkapgrens (nmol/L serum) |
|------|---------------------------|---|------------------------------|
| 2000 | ≤ 2100 | $\leq 33^{+6}$ | ≥ 500 |
| | 2101-2500 | 34^{+0} t/m 36^{+0} | ≥ 200 |
| | > 2500 | $\geq 36^{+1}$ | ≥ 80 |

Afkapgrenzen waren in 2000, net als in 1999, primair op zwangerschapsduur (vetgedrukt). Als de zwangerschapsduur onbekend was, dan werd de uitslag beoordeeld op basis van geboortegewicht. Indien zowel zwangerschapsduur als geboortegewicht onbekend waren, dan werd de grens van ≥ 80 nmol/L gehanteerd.

4 Resultaten

Onderstaande tabellen bevatten een overzicht van de screeningsresultaten en de resultaten van de registratie van AGS-patiënten in Nederland (opgespoord via het NSCK) in de eerste zes maanden in 2000. Ter vergelijking zijn ook de resultaten over 1998 en 1999 opgenomen.

4.1 Aantallen

Tabel 4.1.1 Resultaten van de screening 2000 (januari t/m juni)

| | Regio screening 2000 (januari t/m juni) | Regio screening 1998+1999 |
|--|--|------------------------------|
| Aantal gescreeneden | 44.734 | 176.684 |
| Aantal ≥ 60 nmol/L | - ^a | 2203 (1,2%) |
| Aantal ≥ 80 nmol/L | 328 (0,73%) | 1216 (0,68%) |
| Aantal afwijkende uitslagen ^b | 36 (0,08%) | 309 (0,17%) |
| Onterechte meldingen ^c | 1 (0,002%) | 54 (0,03%) |
| Aantal patiënten | 3 | 15 |
| Patiënten met baat ^d | 67% | 60% |
| Prevalentie | 1:14.911 | 1:11.778 |
| Foutpositieve uitslagen | 32 | 214 / 26 (1998/1999) |
| Foutnegatieve uitslagen | 0 | 0 |
| Positief voorspellende waarde | 8,6% | 4,5% / 16% (1998/1999) |

^aIn 2000 was de grens van 17OHP voor à terme neonaten 80 nmol/l. Dat is de reden dat alleen het aantal uitslagen ≥ 80 nmol/l bekend is en niet het aantal ≥ 60 nmol/l.

^bHet totaal aantal afwijkende hielpriekuitslagen in 1998 en 1999 was 309 (54 onterecht, 15 patiënten, 240 foutpositieve uitslagen). In de eerste helft van 2000 was het totaal aantal 36 (1 onterecht, 3 patiënten, 32 foutpositieve uitslagen).

^cOnterechte melding: na bekend worden van de zwangerschapsduur bleek de uitslag niet afwijkend te zijn.

NB. Tot en met 1998 werd de zwangerschapsduur alleen vermeld bij een geboortegewicht < 2500 gram; vanaf 01-01-1999 moet de zwangerschapsduur in alle gevallen worden ingevuld op alle setjes.

^dPatiënt met baat: patiënt was op moment van de uitslag nog niet klinisch verdacht.

Tabel 4.1.2 Prevalentie AGS (klassieke vorm) in Nederland 2000 (januari t/m juni)

| | Regio screening 2000 (januari t/m juni) | Regio zonder screening 2000 (januari t/m juni) NSCK | Totaal 2000 (januari t/m juni) |
|------------------------------------|--|---|-----------------------------------|
| Aantal gescreeneden / pasgeborenen | 44.734 | 57.859 | 102.593 |
| Aantal AGS patiënten | 3 | 6 | 9 |
| Prevalentie AGS | | | 1:11.399 |

4.2 AGS-patiënten

In deze paragraaf wordt een overzicht gegeven van de AGS-patiënten die gediagnosticeerd zijn in de regio van de screening en in de rest van Nederland (NSCK), in de periode van januari tot en met juni 2000. In deze periode werden 44.734 neonaten gescreend op AGS. In totaal werden 9 patiënten gediagnosticeerd: 3 in de screeningsregio, 6 buiten de screeningsregio. In de screeningsregio werden buiten de patiënten bekend uit de screening geen andere patiënten via de NSCK registratie opgespoord; er waren dus geen foutnegatieve screeningsuitslagen.

Tabel 4.2.1 AGS-patiënten gevonden bij neonatale screening, januari t/m juni 2000

| P | No melding | geb gew | zw dr | gsl | lnd hrk | dag hpr | dag vw | dag ther | Kln Verd | 17 OHP hpr ^a | 17 OHP srm | Na srm | K srm | Na urn |
|---|---------------|------------|----------|-----|------------|------------|-----------|-------------|-------------|-------------------------------|------------------|-----------|----------|-----------|
| 1 | 18 | 4200 | 41,6 | V | NL | 1 | 0 | 3 | Ja | >570 | 740 | 136 | 4,6 | 24 |
| 2 | 19 | 3520 | 40,0 | M | NL | 4 | 8 | 13 | Nee | 246 | 250 | 137 | 5,4 | 24 |
| 3 | 32 | 3670 | 41,0 | M | NL | 5 | 8 | 8 | Nee | 1093 | 1200 | 134 | 6,8 | 10 |

Verklaring index van links naar rechts: Patiënt, nummer melding aan projectbureau, geboortegewicht in gram, zwangerschapsduur in weken.dagen (amenorroeduur), geslacht m=man/v=vrouw, land herkomst ouders (volgens opgave kinderarts-endocrinoloog): Nederland, dag hielpriek, dag verwijzing, dag start therapie, klinische verdenking op basis van afwijkend genitaal, 17-hydroxyprogesterongehalte in hielprikbloed, in serum (normaal < 6 à 9 nmol/L), natrium bij verwijzing in mmol/l serum (normaal 135-145), kalium bij verwijzing in mmol/l serum (normaal 3,5-5,0) H=monster hemolytisch, urine natrium mmol/ portie (normaal <20).

^aCursief gedrukt: uitslag op basis van extrapolatie, formeel afgegeven als >600 nmol/L

Tabel 4.2.2 AGS-patiënten gevonden in de regio zonder screening m.b.v. NSCK, januari t/m juni 2000

| P | No NSCK | geb gew | zw dr | gsl | lnd hrk | dag opn | dag ther | kln verd | 17 OHP Hpr ^a | 17 OHP srm ^b | Na srm | K srm | Na urn |
|---|------------|------------|----------|-----|------------|------------|-------------|-------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------|----------|-----------|
| 1 | 70 | 3820 | 41,1 | V | NL | 13 | 13 | - | 1583 | 8957 | 118 | 9,6 | 23 |
| 2 | 71 | 3665 | 42,0 | V | NL | 0 | 0 | ja | 30 ^c | 486 | 138 | 5,0 | 40 |
| 3 | 74 | 2980 | - | M | NL | 16 | 16 | - | >600 | St.pr. | 118 | 10,1 | - |
| 4 | 75 | 4200 | - | M | NL | 28 | 29 | - | 955 | 3026 | 107 | 6,4 | 27 |
| 5 | 77 | 4700 | 42,0 | M | NL | 0 | 3 | - | 758 | 1005 | 139 | 4,6 | 11 |
| 6 | 78 | 4290 | 40,6 | V | NL | 0 | 1 | ja | >600 | 2100 | 136 | 3,8 | - |

Verklaring index van links naar rechts: Patiënt, nummer NSCK, geboortegewicht in gram, zwangerschapsduur in weken.dagen (amenorroeduur), geslacht m=man/v=vrouw, land herkomst ouders (volgens opgave kinderarts-endocrinoloog): Nederland, dag opname, dag start therapie, klinische verdenking op basis van afwijkend genitaal bij geboorte, 17-hydroxyprogesterongehalte in hielprikbloed, in serum (normaal < 6 à 9 nmol/L), natrium in mmol/l serum (normaal 135-145), kalium in mmol/l serum (normaal 3,5-5,0), Urine natrium mmol/ portie (normaal <20).

^aBij deze patiënten werd het hielprikbloed achteraf onderzocht. Cursief gedrukt: uitslag op basis van extrapolatie, formeel afgegeven als >600 nmol/L

^bIndien 17OHP in serum niet bekend: diagnose op basis van steroidprofiel (St.pr.) of onbekend (-).

^cStart behandeling voor afname hielpriek.

4.3 Foutpositieve uitslagen

Indien een uitslag boven de afkapgrens ligt is er sprake van een afwijkende uitslag. De afkapgrenzen staan beschreven in paragraaf 3. De procedure bij afwijkende uitslag was in de eerste helft van 2000 als volgt, globaal conform de procedure in 1998 en 1999:

Bij een afwijkende uitslag van de eerste hielprik (concentratie 17OHP boven de afkapgrens) werd een risico-inschatting gemaakt door de medisch coördinator. Bij de inschatting werd de concentratie van het 17OHP en de heteroanamnese van kinderarts of huisarts betrokken.

Bij een laag risico (17OHP maximaal 50% boven de afkapgrens en het bestaan van bekende factoren bij een foutpositieve uitslag (bijv. hyperbilirubinemie, sepsis)) werd alleen een diagnostische hielprik afgesproken. Meestal betrof dit zieke neonaten, opgenomen in het ziekenhuis. Afhankelijk van de zwangerschapsduur werd de diagnostische hielprik één of twee weken na de eerste hielprik verricht (categorie kortste zwangerschapsduur: 2 weken, overige: 1 week).

Bij een hoog risico (17OHP meer dan 100% boven de afkapgrens, gewicht onder geboortegewicht) vond directe verwijzing plaats naar een kinderendocrinologisch centrum.

Tabel 4.3.1 Foutpositieve uitslagen in 2000 (januari t/m juni): verdeling geboortegewicht en zwangerschapsduur

| | ≤ 2100 g | 2101-2500 | >2500 | Totaal | |
|--|-------------------|------------------|------------------|-----------|---------------|
| ≤33⁺⁶ weken | 14 | - | - | 14 | (43,8%) |
| 34⁺⁰ t/m 36⁺⁰ weken | 1 | 2 | 1 | 4 | (12,5%) |
| ≥ 36⁺¹ weken | 2 | 4 | 8 | 14 | (43,8%) |
| Totaal | 17 (53,1%) | 6 (18,8%) | 9 (28,1%) | 32 | (100%) |

^aAfkapgrenzen waren in 2000 (januari t/m juni) op basis van zwangerschapsduur (vetgedrukt).

Uit tabel 4.3.1 valt op te maken dat foutpositieve uitslagen met name voorkwamen bij de categorie ‘zwangerschapsduur ≤33⁺⁶ weken’ en ‘zwangerschapsduur ≥36⁺¹ weken’. Een vergelijking met de data uit 1998 en 1999 is slechts voor de categorie ‘zwangerschapsduur ≤33⁺⁶ weken’ mogelijk: het aantal foutpositieve uitslagen in deze categorie bedroeg 19 (8,9% van de foutpositieve uitslagen, in 1998) respectievelijk 6 (23,1%, 1999) en 14 (43,8%, januari tot en met juni 2000). De oorzaak van de relatieve toename in 2000 is onduidelijk. De aantallen in de andere categorieën zijn niet vergelijkbaar omdat de grenzen van zwangerschapsduur zijn veranderd.

In de categorie ‘zwangerschapsduur ≥36⁺¹ weken’ was 42,3% (6/14) van de foutpositieve uitslagen van neonaten met een zwangerschapsduur van 36⁺¹ tot en met 36⁺⁶ weken (17OHP uitslagen variërend van 81-173 nmol/l, dus alle <200 nmol/l). Verandering van de prematurengrens met ingang van 1 januari 2000 van 37⁺⁰ naar 36⁺⁰ leverde dus 6 extra foutpositieve uitslagen op.

Tabel 4.3.2 Foutpositieve uitslagen in 2000 (januari t/m juni) en 1998-1999: dag van eerste en de diagnostische hielpriek

| Dag | 1 ^e hielpriek (2000, jan t/m jun) n=29 | 1 ^e hielpriek (1998-1999) | Diagn. hielpriek (2000, jan t/m jun) n=26 | Diagn. hielpriek (1998-1999) |
|------------|---|---|---|---------------------------------|
| Gemiddelde | 5,3 | 5,7 | 14,3 | 14,6 |
| Mediaan | 5,0 | 5,0 | 13,0 | 12,0 |
| SD | 1,1 | 1,7 | 4,6 | 9,5 |
| Spreiding | 3-7 | 4-22 | 6-20 | 6-92 |

In de eerste zes maanden van 2000 vond de eerste hielpriek plaats op dag 5,0 (mediaan) en de diagnostische hielpriek op dag 13 (mediaan), conform de richtlijnen (zie boven). Opgemerkt dient te worden dat de datum van afname niet was ingevuld op 3 setjes (1^e hielpriek) en 6 setjes (diagnostische hielpriek).

5 Conclusie

In de eerste zes maanden van 2000 werd de pilotscreening op AGS voortgezet, ter overbrugging van de periode tot landelijke invoering van de AGS-screening op 1 juli 2000.

De resultaten van deze periode komen overeen met de resultaten uit de periode 1998-1999. Belangrijk verschil lag in de toename van het aantal foutpositieve uitslagen, die ten dele te verklaren is uit de aanpassing van de afkapgrenzen (aanpassing van de prematureengrens).

III Totaaloverzicht pilotonderzoek januari 1998 - juni 2000

1 Resultaten

Tabel III.a Resultaten pilotperiode: januari 1998 t/m juni 2000

| | Regio met screening (januari 1998 t/m juni 2000) | Regio zonder screening (januari 1998 t/m juni 2000) NSCK |
|--|---|--|
| Aantal gescreeneden / pasgeborenen | 221.418 | 281.166 |
| Aantal ≥ 80 nmol/L | 1544 (0,70%) | |
| Aantal afwijkende uitslagen ^a | 345 (0,16%) | |
| Aantal patiënten | 18 | 25 |
| Patiënten met baat ^b | 61% (11/18) | |
| Prevalentie | 1:12.301 | 1:11.247 |
| Positief voorspellende waarde ^c | 6,2% | |
| Sensitiviteit | 100% | |
| Specificiteit | 99,9% | |

^aUitslagen ≥ 80 nmol/L die na beoordeling op basis van zwangerschapsduur of geboortegewicht afwijkend zijn.

^bPatiënt met baat: patiënt was op moment van de uitslag nog niet klinisch verdacht.

^c((Aantal patiënten)/(afwijkende uitslagen-onterechte meldingen))x100% = (18/(345-55))x100%.

Tabel III.b Prevalentie AGS (klassieke vorm) in Nederland: januari 1998 t/m juni 2000

| | Regio screening (jan. 1998 t/m juni 2000) | Regio zonder screening (jan. 1998 t/m juni 2000) NSCK | Totaal (jan. 1998 t/m juni 2000) |
|---------------------------------------|--|---|-------------------------------------|
| Aantal gescreeneden / pasgeborenen | 221.418 | 281.166 | 502.584 |
| Aantal AGS patiënten | 18 | 25 | 43 |
| Prevalentie AGS | | | 1:11.688 |

Overzicht AGS-patiënten

Dit overzicht bevat de gegevens van alle AGS-patiënten die in de pilotperiode van de AGS-screening (januari 1998 t/m juni 2000) zijn gediagnosticeerd naar aanleiding van de screening, of die zijn aangemeld via het NSCK (buiten de screeningsregio).

In tabel IIIe staan de 17OHP uitslagen (hielprik) van alle patiënten (uit screening of NSCK) waarvan uitslagen beschikbaar zijn.

Tabel III.c Overzicht AGS-patiënten uit screening, pilotperiode januari 1998 t/m juni 2000

| P | geboorte-jaar (No melding) | geb gew | zw dr | gsl | lnd hrk | dag hpr | Dag Ther | kln verd | 17 OHP hpr ^a | 17 OHP srm | Na srm | K srm | Na urn |
|----|----------------------------|---------|-------|-----|---------|---------|----------|----------|-------------------------|----------------|--------|-------|--------|
| 1 | 1997 | 3750 | 42,2 | V | NL | 6 | 10 | nee | 346 | 400 | 130 | 6,9H | 19 |
| 2 | 1998 | 3960 | 40,4 | M | NL | 5 | 9 | nee | 356 | 1047 | 135 | 6,1 | 23 |
| 3 | 1998 | 2600 | 37,4 | V | NL | 5 | 6 | ja | 1238 | >400 | 142 | 4,1 | 19 |
| 4 | 1998 | 3530 | 40,3 | V | Ant | 5 | 4 | ja | >550 | 2132 | 135 | 7,5H | 35 |
| 5 | 1998 | 2870 | 40,2 | V | NL | 5 | 5 | ja | 1218 | 1440 | 134 | 5,7 | 66 |
| 6 | 1998 | 3345 | 38,6 | V | Tun | 3 | 3 | ja | 559 | 490 | 135 | 4,8 | 14 |
| 7 | 1998 | 3500 | 38,0 | M | NL | 30 | 31 | nee | 384 | 500 | 129 | 6,8 | 23 |
| 8 | 1998 | 3410 | 39,4 | M | NL | 5 | 6 | nee | 753 | 207 | 136 | 5,9 | 27 |
| 9 | 1998 | 2940 | 38,2 | M | Mol | 5 | 9 | nee | >500 | 1479 | 134 | 6,8 | 30 |
| 10 | 1998 | 2850 | 39,1 | M | Egy | 5 | 7 | nee | 914 | - ^b | 136 | 5,3 | 27 |
| 11 | 1999 | 4055 | 38,2 | V | NL | 5 | 9 | nee | 221 | 245 | 132 | 6,1 | 15 |
| 12 | 1999 | 3690 | 41,3 | M | NL | 6 | 9 | nee | 848 | 907 | 129 | 8,1 | 50 |
| 13 | 1999 | 3135 | 37,3 | V | NL | 6 | 11 | nee | 180 | 137 | 138 | 5,6 | 19 |
| 14 | 1999 | 3250 | 42,1 | M | NL | 6 | 1 | pre | 139 | 140 | 136 | 4,1 | - |
| 15 | 1999 | 3880 | 42 | V | NL | 1 | 4 | ja | 1087 | 515 | 134 | 4,6 | - |
| 16 | 2000 (18) | 4200 | 41,6 | V | NL | 1 | 3 | ja | >570 | 740 | 136 | 4,6 | 24 |
| 17 | 2000 (19) | 3520 | 40,0 | M | NL | 4 | 13 | nee | 246 | 250 | 137 | 5,4 | 24 |
| 18 | 2000 (32) | 3670 | 41,0 | M | NL | 5 | 8 | nee | 1093 | 1200 | 134 | 6,8 | 10 |

Verklaring index van links naar rechts: Patiënt, geboortejaar (nummer melding aan projectbureau), geboortedatum, geboortegewicht in gram, zwangerschapsduur in weken.dagen (amenorroedeuur), geslacht m=man/v=vrouw, land herkomst ouders (volgens opgave kinderarts-endocrinoloog): Nederland, Antillen, Tunesië, Molukken, Egypte, dag hielprik, dag start therapie, klinische verdenking op basis van afwijkend genitaal of prenataal bekend ('Pre'), 17-hydroxyprogesterongehalte in hielprikbloed, in serum (normaal < 6 à 9 nmol/L), natrium in mmol/l serum (normaal 135-145), kalium in mmol/l serum (normaal 3,5-5,0) H=monster hemolytisch, urine natrium mmol/ portie (normaal <20).

^aCursief gedrukt: uitslag op basis van extrapolatie, formeel afgegeven als >600 nmol/L

^bBij deze patiënt werd in eerste instantie geen 17OHP bepaald, androsteendion was echter > 35 nmol/L. In een latere fase bleek het 17OHP 1188 nmol/L.

Tabel III.d Overzicht AGS-patiënten uit de niet-screeningsregio (NSCK), pilotperiode januari 1998 t/m juni 2000

| P | geb dat | geb gew | zw dr | gsl | lnd hrk | dag opn | dag ther | Kln Verd | 17 OHP hpr ^a | 17 OHP srm ^b | Na srm | K srm | Na urn |
|-----------------|------------|------------|----------|----------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------|----------|-----------|
| 1 | 1997 | 4225 | 41,2 | M | Mrk | 39 | 46 | - | 1100 | 600 | 124 | 6,8 | 49 |
| 2 | 1998 | 3780 | 41,6 | M | NL | 13 | 16 | - | 829 | >50 | 118 | 9,4 | 17 |
| 3 | 1998 | 4880 | 41,6 | M | Afg | 34 | 38 | - | 718 | 2000 | 101 | 7,3 | - |
| 4 | 1998 | 3430 | 37,0 | M | Tur | 21 | 24 | - | 1230 | 1050 | 110 | 8,9 | 22 |
| 5 | 1998 | 3425 | 40,0 | M | Arm | 9 | 10 | - | 677 | 937 | 130 | 8,4 | 67 |
| 6 | 1998 | 4070 | 40,0 | M | Mrk | 25 | 25 | - | 674 | St.pr. | 110 | 8,0 | 38 |
| 7 | 1998 | 3740 | 40,2 | M | NL | 12 | 13 | - | 1090 | 6000 | 126 | 8,2 | 18 |
| 8 | 1998 | 4025 | 42,3 | M | NL | 15 | 21 | - | 672 | 2350 | 115 | 11,0 | 50 |
| 9 | 1998 | 2890 | 38,4 | V | Pak | 0 | 6 | Ja | 125 | 680 | 136 | 5,6 | 23 |
| 10 | 1998 | 3370 | 40,3 | V | NL | 0 | 11 | Ja | 312 | 84 | 134 | 6,3 | 8 |
| 11 ^c | 1998 | 1340 | 30,3 | V | NL | 0 | 0 | Pre | - | DNA | - | - | - |
| 12 | 1999 | 4300 | 42 | M | NL | 10 | 14 | - | 984 | 1100 | 116 | 9,5 | 31 |
| 13 | 1999 | 2095 | 33,2 | V | NL | 95 | 115 | - | 912 | 320 | 137 | 4,9 | 11 |
| 14 | 1999 | 4020 | 40,4 | M | NL | 15 | 15 | - | 231 | 1845 | 120 | 8,9 | 31 |
| 15 | 1999 | 3620 | 40,4 | V ^d | Tur | 6 | 14 | - | 1085 | 2550 | 129 | 6,5 | 23 |
| 16 | 1999 | 3250 | 39,4 | V | NL | 0 | 3 | Ja | 825 | 986 | 129 | 5,6 | 37 |
| 17 | 1999 | 3550 | 41,1 | V | NL | 0 | 5 | Ja | 905 | 890 | 129 | 7,5 | 27 |
| 18 | 1999 | 3750 | 40,3 | V | NL | 0 | 5 | Ja | 1832 | 740 | 127 | - | - |
| 19 | 1999 | 3500 | 41,2 | V | Ant | 0 | 10 | Ja | 1019 | - | 142 | 5,3 | 78 |
| 20 | 2000 (70) | 3820 | 41,1 | V | NL | 13 | 13 | - | 1583 | 8957 | 118 | 9,6 | 23 |
| 21 | 2000 (71) | 3665 | 42,0 | V | NL | 0 | 0 | Ja | 30 ^e | 486 | 138 | 5,0 | 40 |
| 22 | 2000 (74) | 2980 | - | M | NL | 16 | 16 | - | >600 | St.pr. | 118 | 10,1 | - |
| 23 | 2000 (75) | 4200 | - | M | NL | 28 | 29 | - | 955 | 3026 | 107 | 6,4 | 27 |
| 24 | 2000 (77) | 4700 | 42,0 | M | NL | 0 | 3 | - | 758 | 1005 | 139 | 4,6 | 11 |
| 25 | 2000 (78) | 4290 | 40,6 | V | NL | 0 | 1 | Ja | >600 | 2100 | 136 | 3,8 | - |

Verklaring index van links naar rechts: Patiënt, geboortejaar (nummer NSCK), geboortegewicht in gram, zwangerschapsduur in weken.dagen (amenorroedeuur), geslacht m=man/v=vrouw, land herkomst ouders (volgens opgave kinderarts-endocrinoloog): Nederland, Turkije, Pakistan, Afghanistan, Armenië en Marokko, dag opname, dag start therapie, klinische verdenking op basis van afwijkend genitaal bij geboorte of prenataal al bekend ('Pre'), 17-hydroxyprogesteron gehalte in hielprikbloed, in serum (normaal < 6 à 9 nmol/L), natrium in mmol/l serum (normaal 135-145), kalium in mmol/l serum (normaal 3,5-5,0), Urine natrium mmol/ portie (normaal <20).

^aBij deze patiënten werd het hielprikbloed achteraf onderzocht. Cursief gedrukt: uitslag op basis van extrapolatie, formeel aangegeven als >600 nmol/L

^bIndien 17OHP in serum niet bekend: diagnose op basis van steroïdprofiel (St.pr.), DNA (DNA), dan wel onbekend (-).

^cDeze patiënt werd, vanwege het ontbreken van gegevens, niet opgenomen in tabel IIIe.

^dOuders hebben er voor gekozen om dit kind als jongen op te voeden gezien ernstige virilisatie.

^eStart behandeling voor afname hielprik.

Tabel III.e Resultaten 17OHP-bepaling in hielprikbloed van AGS-patiënten geboren in de periode t/m juni 2000

| Nummer | Geslacht | Geboortejaar | Geb. gewicht | Zwangerschap Termijn | 17OHP ^a | Soort AGS |
|--------|----------|--------------|--------------|-------------------------|--------------------|-----------------------|
| 1 | v | 1992 | | | 139 | Klassiek ^b |
| 2 | m | 1992 | | | 754 | Klassiek |
| 3 | v | 1993 | 4300 | 40 | 140 | Klassiek ^b |
| 4 | v | 1993 | 3300 | 40 | 160 | Late onset |
| 5 | v | 1993 | 2960 | 40 | 513 | Klassiek ^b |
| 6 | v | 1993 | 3500 | 40 | 785 | Klassiek |
| 7 | m | 1993 | 3550 | 42 | 975 | Klassiek |
| 8 | m | 1994 | 3770 | 41 | 142 | Late onset |
| 9 | v | 1994 | 2140 | 34 | 146 | Klassiek ^b |
| 10 | m | 1994 | 3420 | 40 | 351 | Klassiek |
| 11 | m | 1994 | 3220 | 40 | 859 | Klassiek |
| 12 | m | 1994 | | | 882 | Klassiek |
| 13 | m | 1994 | | | 926 | Klassiek |
| 14 | m | 1994 | | | 945 | Klassiek |
| 15 | m | 1994 | 3475 | 37 | 1212 | Klassiek |
| 16 | v | 1995 | 2750 | 37 | 117 | Late onset |
| 17 | v | 1995 | | | 909 | Klassiek |
| 18 | v | 1996 | | | 119 | Klassiek ^c |
| 19 | m | 1996 | 3585 | 39 | 149 | Late onset |
| 20 | v | 1996 | 3500 | 41 | 164 | Late onset |
| 21 S | v | 1997 | 3750 | 42,2 | 346 | Klassiek |
| 22 | m | 1997 | 2840 | 42 | 560 | Klassiek |
| 23 | m | 1997 | 3910 | 40 | 903 | Klassiek |
| 24 | m | 1997 | 3410 | 39 | 913 | Klassiek |
| 25 N | m | 1997 | 4225 | 41,2 | 1100 | Klassiek |
| 26 | m | 1997 | 1585 | 34 | 1870 | Klassiek |
| 27 N | v | 1998 | 2890 | 38,4 | 125 | Klassiek ^b |
| 28 N | v | 1998 | 3370 | 40,3 | 312 | Klassiek |
| 29 S | m | 1998 | 3960 | 40,4 | 356 | Klassiek |
| 30 S | m | 1998 | 3500 | 38 | 384 | Klassiek |
| 31 S | m | 1998 | 2940 | 38,2 | 500 | Klassiek |
| 32 S | v | 1998 | 3530 | 40,3 | 550 | Klassiek ^b |
| 33 S | v | 1998 | 3345 | 38,6 | 559 | Klassiek |
| 34 S | m | 1998 | 3410 | 39,4 | 753 | Klassiek |
| 35 N | m | 1998 | 4025 | 42,3 | 672 | Klassiek |
| 36 N | m | 1998 | 4070 | 40 | 674 | Klassiek |
| 37 N | m | 1998 | 3425 | 40 | 677 | Klassiek |
| 38 N | m | 1998 | 4880 | 41,6 | 718 | Klassiek |
| 39 N | m | 1998 | 3780 | 41,6 | 829 | Klassiek |
| 40 S | m | 1998 | 2850 | 39,1 | 914 | Klassiek |

Vervolg tabel op volgende pagina

Tabel III.e Resultaten 17OHP-bepaling in hielprikbloed van AGS-patiënten geboren in de periode t/m juni 2000 (vervolg)

| Nummer | Geslacht | Geboortejaar | Geb. gewicht | Zwangerschap Termijn | 17OHP ^a | Soort AGS |
|--------|----------|--------------|--------------|-------------------------|--------------------|-----------------------|
| 41 N | m | 1998 | 3740 | 40,2 | 1090 | Klassiek |
| 42 S | v | 1998 | 2870 | 40,2 | 1218 | Klassiek |
| 43 N | m | 1998 | 3430 | 37 | 1230 | Klassiek |
| 44 S | v | 1998 | 2600 | 37,4 | 1238 | Klassiek |
| 45 S | m | 1999 | 3250 | 42,1 | 139 | Klassiek ^b |
| 46 S | v | 1999 | 3135 | 37,3 | 180 | Klassiek |
| 47 S | v | 1999 | 4055 | 38,2 | 221 | Klassiek |
| 48 N | m | 1999 | 4020 | 40,4 | 231 | Klassiek |
| 49 N | v | 1999 | 3250 | 39,4 | 825 | Klassiek |
| 50 S | m | 1999 | 3690 | 41,3 | 848 | Klassiek |
| 51 N | v | 1999 | 3550 | 41,1 | 905 | Klassiek |
| 52 N | v | 1999 | 2095 | 33,2 | 912 | Klassiek |
| 53 N | m | 1999 | 4300 | 42 | 984 | Klassiek |
| 54 N | v | 1999 | 3500 | 41,2 | 1019 | Klassiek |
| 55 N | v | 1999 | 3620 | 40,4 | 1085 | Klassiek |
| 56 S | v | 1999 | 3880 | 42 | 1087 | Klassiek |
| 57 N | v | 1999 | 3750 | 40,3 | 1832 | Klassiek |
| 58 S | v | 2000 | 4200 | 41,6 | >570 | Klassiek |
| 59 S | m | 2000 | 3520 | 40,0 | 246 | Klassiek |
| 60 S | m | 2000 | 3670 | 41,0 | 1093 | Klassiek |
| 61 N | v | 2000 | 3820 | 41,1 | 1583 | Klassiek |
| 62 N | v | 2000 | 3665 | 42,0 | 30 | Klassiek ^b |
| 63 N | m | 2000 | 2980 | - | >600 | Klassiek |
| 64 N | m | 2000 | 4200 | - | 955 | Klassiek |
| 65 N | m | 2000 | 4700 | 42,0 | 758 | Klassiek |
| 66 N | v | 2000 | 4290 | 40,6 | >600 | Klassiek |

Verklaring afkortingen van links naar rechts: patiënt, S=screening (18 patiënten) N=NSCK (24 patiënten, 1 van de in totaal 25 NSCK-patiënten is niet opgenomen in deze tabel vanwege ontbreken van hielprikggegevens), geslacht: man (m) / vrouw (v), geboortejaar, geboortegewicht, zwangerschapstermijn in weken.dagen (amenorroedeuur), 17-hydroxyprogesteron in hielprikbloed, soort AGS (klassiek, late onset)

^aCursief gedrukt: uitslag op basis van extrapolatie, formeel afgegeven als >600 nmol/L.

^bStart behandeling al vóór de datum van de hielprik.

^cClitoromegalie bij geboorte, echter diagnose AGS op 4-jarige leeftijd.

2 Conclusie

Tijdens de pilotperiode van de neonatale screening op het adrenogenitaal syndroom van januari 1998 tot en met juni 2000 is gebleken dat kon worden voldaan aan de vooropgestelde eisen aan de prevalentie, snelheid van opsporen en de specificiteit en sensitiviteit van de gebruikte screeningsmethode. De prevalentie van de klassieke vorm van AGS was in deze periode 1:11.688. Er werden 345 afwijkende hielprikslagen gevonden, waarvan 18 patiënten. De positief voorspellende waarde van de afwijkende hielprikslag was 6,2 %⁴. In de regio zonder screening werden 25 patiënten aan het NSCK gemeld. In de regio met screening werden bij het NSCK geen patiënten gemeld die door de screening gemist zijn.

De screening van pasgeborenen op AGS is zinvol gebleken, omdat door tijdige herkenning en behandeling ernstige complicaties van het syndroom voorkomen konden worden. Per 1 juli 2000 is de AGS-screening dan ook landelijk ingevoerd en per 1 januari 2002 zal de organisatie van de AGS-screening volledig worden geïntegreerd in de bestaande organisatie van de neonatale screening op PKU en CHT. van opsporen en specificiteit en sensitiviteit van de gebruikte screeningsmethode.

⁴ Positief voorspellende waarde: ((aantal patiënten)/(afwijkende uitslagen-onterechte meldingen))x100%=(18/(345-55))x100%=6,2%.

Appendix A Kwaliteitscontrole

Tabel A.1 Resultaten CDC kwaliteitscontrolemonsters in 1998 en 1999 per laboratorium

| opgave CDC ^a | | RIVM, Bilthoven | | AKL, Capelle a/d IJssel | |
|-------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| monster | verwacht (nmol/L) | gevonden (nmol/L) | gevonden/verwacht (%) | gevonden (nmol/L) | gevonden/verwacht (%) |
| 98/1 #1 | 25,8 | 20,1 | 78 | 19,8 | 77 |
| #2 | 31,5 | 24,3 | 77 | 23,4 | 74 |
| #3 | 33 | 25,8 | 78 | 28,2 | 85 |
| #4 | 52,8 | 41,7 | 79 | 39,9 | 76 |
| #5 | 405 | 348 | 86 | 351 | 87 |
| 98/2 #1 | 16,2 | 14,1 | 87 | 11,7 | 72 |
| #2 | 3 | 3 | 100 | 3 | 100 |
| #3 | 213,6 | 179,1 | 84 | 176,1 | 82 |
| #4 | 45,6 | 32,4 | 71 | 36,3 | 80 |
| #5 | 111,3 | 91,8 | 82 | 95,7 | 86 |
| 98/3 #1 | 519 | 420 | 81 | 413,1 | 80 |
| #2 | 20,1 | 15 | 75 | 14,1 | 70 |
| #3 | 113,4 | 84,9 | 75 | 91,8 | 81 |
| #4 | 213,3 | 155,1 | 73 | 186 | 87 |
| #5 | 16,8 | 10,8 | 64 | 10,8 | 64 |
| 98/4 #1 | 25,6 | 18,6 | 73 | 7,2 | 28 |
| #2 | 68,7 | 51,9 | 76 | 59 | 86 |
| #3 | 7 | 7,5 | 107 | 1,7 | 24 |
| #4 | 0,7 | 2,2 | 314 | 1,4 | 200 |
| #5 | 77,3 | 70,3 | 91 | 68 | 88 |
| 99/1 #1 | 163 | 129 | 79 | >138(157) | 96 |
| #2 | 22 | 20 | 91 | 21 | 97 |
| #3 | 61 | 50 | 82 | 51 | 83 |
| #4 | 23 | 21 | 91 | 21 | 91 |
| #5 | 81 | 72 | 89 | 80 | 99 |
| 99/2 #1 | 12,5 | 7,8 | 62 | 8 | 66 |
| #2 | 75,9 | 75,8 | 100 | 68 | 90 |
| #3 | 88 | 91,7 | 104 | 88 | 100 |
| #4 | 1,7 | <3 | ----- | <1,4 | ----- |
| #5 | 67,3 | 89,2 | 133 | 49 | 72 |
| 99/3 #1 | 11 | 9,4 | 85 | 9 | 85 |
| #2 | 11,9 | 12,2 | 103 | 10 | 83 |
| #3 | 76,4 | 80,2 | 105 | 73 | 95 |
| #4 | 1,3 | <3 | ----- | <1,4 | ----- |
| #5 | 77,2 | 86,9 | 113 | 60 | 78 |
| 99/4 #1 | 93,8 | 77,8 | 83 | 73 | 78 |
| #2 | 12 | 9,7 | 81 | 10 | 83 |
| #3 | 66,1 | 65 | 98 | 59 | 90 |
| #4 | 29 | 25,6 | 88 | 22 | 76 |
| #5 | 80,1 | 87,2 | 109 | 64 | 80 |

NB: de ratio ‘verwacht/gevonden’ is niet berekend voor monsters met ‘verwacht’ <10 nmol/L.

^aCDC=Center of Disease Controle

Tabel A.2 Resultaten DGKC kwaliteitscontrolemonsters in 1998 en 1999 per laboratorium

| opgave DGKC ^a | | RIVM, Bilthoven | | AKL, Capelle a/d IJssel | |
|--------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| monster | verwacht (nmol/L) | gevonden (nmol/L) | gevonden/verwacht (%) | gevonden (nmol/L) | gevonden/verwacht (%) |
| 98/1 #1 | 70,7 | 60 | 85 | 89 | 126 |
| #2 | 29 | 29 | 100 | 34 | 117 |
| #3 | 7 | 5 | --- | 9 | --- |
| #4 | 58,9 | 50 | 85 | 59 | 100 |
| 98/2 #1 | 63,8 | 56 | 88 | 75 | 118 |
| #2 | 52,8 | 51 | 97 | 56 | 106 |
| #3 | 17,7 | 16 | 90 | 17 | 96 |
| #4 | 33,7 | 28 | 83 | 35 | 104 |
| 98/3 #1 | 64,6 | 62 | 96 | 59 | 91 |
| #2 | 4,6 | 6 | --- | 3 | --- |
| #3 | 64,2 | 70 | 109 | 47 | 73 |
| #4 | 26,8 | 27 | --- | 20 | 75 |
| 98/4 #1 | 3,9 | 5 | --- | 5 | --- |
| #2 | 123 | 113 | 92 | 153 | 124 |
| #3 | 106 | 106 | 100 | 123 | 116 |
| #4 | 60 | 58 | 97 | 61 | 102 |
| 99/1 #1 | 69 | 62 | 90 | 78 | 113 |
| #2 | 3 | <5 | --- | <3 | --- |
| #3 | 218 | 197 | 90 | 223 | 102 |
| #4 | 174 | 156 | 90 | 177 | 102 |
| 99/2 #1 | 148 | 150 | | 140 | 95 |
| #2 | 53 | 53 | 100 | 55 | 104 |
| #3 | 2 | <5 | --- | <3 | --- |
| #4 | 27 | 20 | 74 | 24 | 88 |
| 99/3 #1 | 144 | 177 | 123 | 131 | 91 |
| #2 | 170 | 200 | 118 | 160 | 94 |
| #3 | 65 | 88 | 135 | 66 | 102 |
| #4 | 2 | <5 | --- | 3 | --- |
| 99/4 #1 | 2 | <5 | --- | 3 | --- |
| #2 | 41 | 41 | 101 | 37 | 91 |
| #3 | 114 | 105 | 92 | 93 | 82 |
| #4 | 261 | 260 | 100 | 234 | 90 |

NB: de ratio 'gevonden/verwacht' is niet berekend voor monsters met 'verwacht' <10 nmol/L.

^aDGKC=Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie

Appendix B Frequentieverdeling 17OHP-resultaten in 1999

Tabel B.1 Frequentieverdeling 17OHP-resultaten hielprikmesters in 1999, RIVM, Bilthoven

| 17OHP (nmol/L serum) | kwartaal 1999/1 | | kwartaal 1999/2 | | kwartaal 1999/3 | | kwartaal 1999/4 | | gehele 1999 | |
|-------------------------|-----------------|--------|-----------------|--------|-----------------|--------|-----------------|--------|-------------|--------|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| <10 | 551 | 5,61 | 939 | 9,12 | 1421 | 13,38 | 1406 | 14,06 | 4317 | 10,60 |
| 10-19 | 5198 | 52,96 | 6464 | 62,76 | 6701 | 63,12 | 6328 | 63,27 | 24691 | 60,62 |
| 20-29 | 3080 | 31,38 | 89,95 | 2210 | 21,46 | 93,34 | 1924 | 18,12 | 94,62 | 17,43 |
| 30-39 | 610 | 6,21 | 96,17 | 373 | 3,62 | 96,96 | 311 | 2,93 | 97,55 | 273 |
| 40-49 | 133 | 1,36 | 97,52 | 124 | 1,20 | 98,16 | 97 | 0,91 | 98,46 | 91 |
| 50-59 | 70 | 0,71 | 98,24 | 53 | 0,51 | 98,68 | 49 | 0,46 | 98,92 | 46 |
| 60-79 | 81 | 0,83 | 99,06 | 45 | 0,44 | 99,12 | 46 | 0,43 | 99,36 | 38 |
| 80-99 | 25 | 0,25 | 99,32 | 27 | 0,26 | 99,38 | 17 | 0,16 | 99,52 | 19 |
| 100-124 | 25 | 0,25 | 99,57 | 19 | 0,18 | 99,56 | 17 | 0,16 | 99,68 | 17 |
| 125-149 | 12 | 0,12 | 99,69 | 15 | 0,15 | 99,71 | 9 | 0,08 | 99,76 | 8 |
| 150-199 | 16 | 0,16 | 99,86 | 14 | 0,14 | 99,84 | 10 | 0,09 | 99,85 | 17 |
| 200-299 | 9 | 0,09 | 99,95 | 9 | 0,09 | 99,93 | 6 | 0,06 | 99,91 | 8 |
| 300-399 | 3 | 0,03 | 99,98 | 3 | 0,03 | 99,96 | 6 | 0,06 | 99,97 | 4 |
| 400-499 | 1 | 0,01 | 99,99 | 0 | 0,00 | 99,96 | 2 | 0,02 | 99,99 | 2 |
| >=500 | 1 | 0,01 | 100,00 | 4 | 0,04 | 100,00 | 1 | 0,01 | 100,00 | 1 |
| TOTAAL | 9815 | | 10299 | | 10617 | | 10001 | | 40732 | |
| <80 nmol/L | 9723 | 99,06% | 10208 | 99,12% | 10549 | 99,36% | 9925 | 99,24% | 40405 | 99,20% |
| >= 80 nmol/L | 92 | 0,94% | 91 | 0,88% | 68 | 0,64% | 76 | 0,76% | 327 | 0,80% |
| als afwijkend gemeld | 15 | 0,132% | 20 | 0,166% | 3 | 0,024% | 1 | 0,008% | 39 | 0,081% |
| terecht gemeld | 8 | 0,070% | 10 | 0,083% | 3 | 0,024% | 0 | 0,000% | 21 | 0,044% |
| onterecht gemeld | 7 | | 10 | | 0 | | 1 | | 18 | |

Tabel B.2 Frequentieverdeling 17OHP-resultaten hielprikmesters in 1999, AKL, Capelle a/d IJssel

| 17OHP nmol/L serum | kwartaal 1999/1 | | kwartaal 1999/2 | | kwartaal 1999/3 | | kwartaal 1999/4 | | geheel 1999 | |
|-----------------------|-----------------|--------|-----------------|-------|-----------------|--------|-----------------|--------|-------------|-------|
| | N | % | cum% | N | % | cum% | N | % | cum% | % |
| <10 | 794 | 6,99 | 6,99 | 2210 | 18,38 | 18,38 | 4588 | 36,25 | 36,25 | 12,74 |
| 10-19 | 6430 | 56,59 | 63,58 | 7188 | 59,79 | 78,17 | 6558 | 51,82 | 88,07 | 75,25 |
| 20-29 | 3108 | 27,35 | 90,93 | 1987 | 16,53 | 94,69 | 1094 | 8,64 | 96,71 | 23,52 |
| 30-39 | 616 | 5,42 | 96,35 | 368 | 3,06 | 97,75 | 211 | 1,67 | 98,38 | 352 |
| 40-49 | 173 | 1,52 | 97,87 | 106 | 0,88 | 98,63 | 80 | 0,63 | 99,01 | 122 |
| 50-59 | 72 | 0,63 | 98,51 | 51 | 0,42 | 99,06 | 40 | 0,32 | 99,33 | 49 |
| 60-79 | 77 | 0,68 | 99,18 | 47 | 0,39 | 99,45 | 44 | 0,35 | 99,67 | 47 |
| 80-99 | 35 | 0,31 | 99,49 | 14 | 0,12 | 99,57 | 17 | 0,13 | 99,81 | 31 |
| 100-124 | 24 | 0,21 | 99,70 | 26 | 0,22 | 99,78 | 10 | 0,08 | 99,89 | 19 |
| 125-149 | 12 | 0,11 | 99,81 | 11 | 0,09 | 99,87 | 6 | 0,05 | 99,94 | 8 |
| 150-199 | 13 | 0,11 | 99,92 | 7 | 0,06 | 99,93 | 3 | 0,02 | 99,96 | 7 |
| 200-299 | 5 | 0,04 | 99,97 | 6 | 0,05 | 99,98 | 4 | 0,03 | 99,99 | 7 |
| 300-399 | 2 | 0,02 | 99,98 | 1 | 0,01 | 99,99 | 1 | 0,01 | 100,00 | 1 |
| 400-499 | 1 | 0,01 | 99,99 | 0 | 0,00 | 99,99 | 0 | 0,00 | 100,00 | 0 |
| >=500 | 1 | 0,01 | 100,00 | 1 | 0,01 | 100,00 | 0 | 0,00 | 100,00 | 0 |
| TOTAAL | 11363 | | | 12023 | | | 12656 | | 12103 | 48145 |
| <80 nmol/L | 11270 | 99,18% | | 11957 | 99,45% | | 12615 | 99,68% | | 12030 |
| >= 80 nmol/L | 93 | 0,82% | | 66 | 0,55% | | 41 | 0,32% | | 73 |
| als afwijkend gemeld | 9 | 0,079% | | 10 | 0,083% | | 1 | 0,008% | | 2 |
| terecht gemeld | 7 | 0,062% | | 2 | 0,017% | | 1 | 0,008% | | 1 |
| onterecht gemeld | 2 | | | 8 | | | 0 | | | 1 |

Appendix C NSCK Vragenlijst

Vragenlijst AGS naar aanleiding van signalering via het Nederlands Signalerings-Centrum Kindergeneeskunde.

Contactpersoon: Mw. H.J. v.d. Kamp, telefoon 071-5261663

Wij verzoeken u de vragenlijst zo volledig mogelijk in te vullen. Bij vragen kunt u contact met ons opnemen. NSCK-code

A. **Kinderarts**

1. Naam : _____
2. Ziekenhuis : _____
3. Adres : _____
4. Telefoon : _____
5. Fax : _____
6. E-mail : _____

B. **Patiënt gegevens**

1. Initialen (vn, tussenvoegsels, an)
2. Geboortedatum (d/m/j)
3. Geslacht Man / vrouw
4. Geboorte provincie _____
5. Woonprovincie _____
6. Postcode (cijfers)
7. Zwangerschapsduur(wkn,dgn)
8. Partus (Hoofd, Stuit) (hoofdletter invullen
(Spontaan, Vacuum, Forceps, Keizersnede) indien van toepassing)
9. Geboortegewicht gram
10. Afkomst vader Afkomst moeder
 Nederland Nederland
 Turkije Turkije
 Marokko Marokko
 Suriname Suriname
 Anders, nl: Anders, nl:
 Onbekend Onbekend

C. Diagnose

11. Hoe werd de diagnose gesteld:

a) Prenataal onderzoek i.v.m. AGS:

- Werd er prenataal onderzoek op AGS verricht ? Ja / Nee, ga naar 11b
- Werd er een "vlokkentest" gedaan voor DNA-onderzoek op AGS ? Ja / Nee
- Werd er vruchtwaterpunctie gedaan voor onderzoek op AGS ? Ja / Nee
- Had de foetus AGS ? Ja / Nee
- Foetale leeftijd op moment diagnose : □□weken
- Werd er tijdens de graviditeit dexamethason gebruikt
ter voorkoming van virilisatie bij een vrouwelijke foetus? Ja / Nee
 gedurende welke termijn? Van □□weken tot □□weken
 welke dosering □ daags □,□□ mg

b) AGS-screening m.b.v hielprikk:

- Werd er screening verricht ? Ja / Nee, ga naar 11c
- Was de screening afwijkend ? Ja / Nee
- Wat was de 17OHP concentratie in het hielprikbloed (indien bekend) □□□□ nmol/L

c) Klinische verdenking:

- Was er klinische verdenking op AGS ? Ja / Nee, ga naar 12
- Ontstond de verdenking door zoutverlies ? Ja / Nee
- Ontstond de verdenking door een afwijkend genitaal ? Ja / Nee

12. Wat is de uiteindelijke diagnose ?

- 21-hydroxylase klassieke AGS (zoutverliezer)
- 21-hydroxylase klassieke AGS (niet zoutverliezer)
- 11-hydroxylase
- andere vorm, nl
- onbekend

13. Wat was voor u doorslaggevend voor het stellen van de diagnose ?

14. Datum stellen diagnose (d/m/j) □□ □□ □□

D. Klinische verschijnselen bij opname

(meerdere items mogelijk)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Spugen | <input type="checkbox"/> Hypotensie / shock |
| <input type="checkbox"/> Slecht drinken | <input type="checkbox"/> Hyperkaliaemie |
| <input type="checkbox"/> Slechte gewichtstoename | <input type="checkbox"/> Hyponatriaemie |
| <input type="checkbox"/> Versnelde lengtegroei | <input type="checkbox"/> Hypoglycaemie |
| <input type="checkbox"/> Afwijkend genitaal | <input type="checkbox"/> Geen |
| <input type="checkbox"/> Pigmentatie gonadale wallen | <input type="checkbox"/> Anders, nl..... |
| <input type="checkbox"/> Pubisbeharig | |

15. Welke datum werd patient met deze verschijnselen opgenomen (d/m/j) **E. Lichamelijk onderzoek bij opname**Datum (d/m/j): Algehele conditie: niet ziek / matig ziek / ernstig ziekPercentage dehydratie %Pols frequentie minBloeddruk / mm HgGewicht: gramLengte: cmSchedelomvang: cmPraderstadium: Palpabele gonaden: Links ja / nee, Rechts ja / nee

Clitoromegalie: nee / ja, cm

Fusie gonadale wallen: ja / nee

Urethra-opening op top phallus: ja / nee

Pigmentatie: nee / matig / duidelijk

Penislengte: cmBeharing: P A

F. Laboratorium bij opname

(venapunctie , indien andere eenheden deze op stippellijn invullen)

*Indien diagnostiek andere datum, dan graag datum ook vermelden***Bloed**

| | | |
|-------------------------------|---|------------------|
| Natrium | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | mmol/l / |
| Laagste natrium | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | mmol/l dd |
| Kalium | <input type="text"/> , <input type="text"/> | mmol/l / |
| Ureum | <input type="text"/> , <input type="text"/> | mmol/l / |
| Kreat | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | µmol/l / |
| Glucose | <input type="text"/> , <input type="text"/> | mmol/l / |
| Aldosteron | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | nmol/L / |
| Renine | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | µg/l / |
| Plasma Renine Act. | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | µg/l/uur / |
| DHEA | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | nmol/L / |
| Androsteendion | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | nmol/L / |
| 17-hydroxyprogesteron | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | nmol/L / |
| <u>17-hydroxypregnolenon</u> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | nmol/L / |
| Testosteron | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | nmol/L / |
| Cortisol | <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> | µmol/l / |
| ACTH | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | ng/l / |
| Compound-S (11-deoxycortisol) | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | nmol/L / |
| DOC | <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> | nmol/L / |
| ACTH stimulatie test | | |
| basaal 17OHP | <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> | nmol/L / |
| 60 min 17OHP | <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> | nmol/L / |
| Chromosomen | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | |
| Urine | | |
| Na | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | mmol/l / |
| K | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | mmol/l / |
| DNA onderzoek | nee/ ja, | uitslag |

G. Familieanamnese

16. Bestaat er een positieve familie anamnese voor AGS ? Ja / Nee, ga naar 17

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> vader | <input type="checkbox"/> moeder |
| <input type="checkbox"/> broertje | <input type="checkbox"/> zusje |

Vaderszijde:

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> grootvader | <input type="checkbox"/> grootmoeder |
| <input type="checkbox"/> oom | <input type="checkbox"/> tante |
| <input type="checkbox"/> neef | <input type="checkbox"/> nicht |

Moederszijde:

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> grootvader | <input type="checkbox"/> grootmoeder |
| <input type="checkbox"/> oom | <input type="checkbox"/> tante |
| <input type="checkbox"/> neef | <input type="checkbox"/> nicht |

H. Behandeling

17. Wanneer werd met behandeling gestart?-.....-.....

18. Wat was gewicht bij start behandeling?gram
Wat was het laagste gewicht ooit gemeten?gram

19. Was intraveneuze vochttoediening noodzakelijk? Ja / Nee

20. Welke medicatie werd gegeven bij diagnose:

- | | |
|--|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Hydrocortison, | □□,□□ - □□,□□ - □□,□□ mg |
| <input type="checkbox"/> Fludrocortison, | □□,□□ - □□,□□ - □□,□□ g |
| <input type="checkbox"/> NaCl, | □ daags □,□□ gram / □□□ ml 10% |
| <input type="checkbox"/> Andere, nl | |

Als onderhoudsmedicatie:

- | | |
|--|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Hydrocortison, | □□,□□ - □□,□□ - □□,□□ mg |
| <input type="checkbox"/> Fludrocortison, | □□,□□ - □□,□□ - □□,□□ g |
| <input type="checkbox"/> NaCl, | □ daags □,□□ gram / □□□ ml 10% |
| <input type="checkbox"/> Andere, nl | |

Datum ontslag □□-□□-□□

Deel B

Neonatale screening in 2000

INHOUDSOPGAVE DEEL B

| | |
|---|-----------|
| 1 INLEIDING | 57 |
| 2 METHODOLOGISCHE ASPECTEN | 57 |
| 2.1 LABORATORIUMONDERZOEK | 57 |
| 2.2 NSCK-REGISTRATIE | 57 |
| 3 AFKAPGRENZEN | 57 |
| 4 RESULTATEN NEONATALE SCREENING OP AGS IN 2000 | 58 |
| 4.1 AANTALLEN | 58 |
| 4.2 BEOORDELING UITSLAGEN EN VERVOLGBELEID | 60 |
| 4.3 AGS-PATIËNTEN | 60 |
| 4.4 FOUTPOSITIEVE UITSLAGEN | 64 |
| 4.5 NADERE DIAGNOSTIEK | 65 |
| 5 VOORBEREIDING LANDELIJKE INVOERING NEONATALE AGS-SCREENING | 66 |
| 5.1 BESLUITVORMING | 66 |
| 5.2 FINANCIERING | 66 |
| 5.3 AANSTURING | 66 |
| 5.4 SCREENINGSLABORATORIA | 67 |
| 5.5 DRAAIBOEK | 67 |
| 5.6 VERWIJZING | 67 |
| 5.7 PRIVACYREGLEMENT | 67 |
| 5.8 INFORMATIE VOOR HUISARTS EN OUDERS OVER AFWIJKENDE HIELPRIKUITSLAG | 67 |
| 6 VOORLICHTING LANDELIJKE INVOERING NEONATALE AGS-SCREENING | 69 |
| 6.1 SELECTIE DOELGROEPEN | 69 |
| 6.2 VOORLICHTINGSACTIVITEITEN PER DOELGROEP | 69 |
| 6.3 ADRESSEN VAN DOELGROEPEN | 70 |
| 6.4 ORGANISATIE VAN DE VOORLICHTING | 70 |
| 6.5 HIELPRIKFOLDER VOOR OUDERS | 70 |
| 6.6 MEDIA | 71 |
| 6.7 INCIDENTELE VOORLICHTING | 71 |
| 7 DISCUSSIE EN CONCLUSIE | 72 |
| BIJLAGEN | 73 |
| BIJLAGE 1: AFWIJKENDE HIELPRIKUITSLAGEN VOOR 17OHP IN 2000: BELOOP NA MELDING AAN PROJECTBUREAU | 73 |
| BIJLAGE 2: DOELGROEPEN VOORLICHTING BIJ LANDELIJKE INVOERING AGS-SCREENING | 74 |
| OUDERS | 74 |
| BIJLAGE 3: VERZENDLIJST DRAAIBOEK NEONATALE SCREENING OP AGS, TWEEDE UITGAVE, MEI 2000 | 75 |
| BIJLAGE 4: TIJDSEBLOOP ACTIVITEITEN BIJ LANDELIJKE INVOERING AGS-SCREENING PER 1 JULI 2000 | 76 |
| BIJLAGE 5: OVERZICHT VAN KORTE BERICHTEN EN ARTIKELEN IN HET KADER VAN DE VOORLICHTING | 77 |

1 Inleiding

Deze rapportage bevat de resultaten van de neonatale screening op AGS in 2000 en een verslag van de voorbereidingen voor landelijke invoering van de AGS-screening in Nederland.

Op basis van de gunstige resultaten van de pilotperiode (1998-1999) waarin de screening op AGS in de provincies Gelderland, Utrecht, Zeeland en Zuid-Holland bij ruim 176.000 pasgeborenen was uitgevoerd, besloot de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) om de screening landelijk in te voeren, met ingang van 1 juli 2000. In de eerste zes maanden van 2000 werd het pilotproject gecontinueerd, ter overbrugging tot landelijke invoering op 1 juli 2000. Deze periode is dus te beschouwen als verlenging van de pilotperiode 1998-1999 en de resultaten ervan zijn derhalve niet alleen in deze rapportage maar ook als addendum opgenomen in de ‘Rapportage van het pilotonderzoek neonatale screening op het adrenogenitaal syndroom (AGS) Januari 1998 tot en met juni 2000’.

Per 1 juli 2000 is de AGS-screening landelijk ingevoerd. De resultaten van de laatste zes maanden van 2000 hebben dus betrekking op het gehele land. In de rapportage 2000 is op sommige punten onderscheid gemaakt tussen de periode voor en na landelijke invoering.

Naast de screeningsresultaten bevat dit rapport een overzicht van de activiteiten ten behoeve van de landelijke invoering van de AGS-screening, met name op het gebied van organisatorische en financiële voorbereiding en de voorlichting.

2 Methodologische aspecten

2.1 Laboratoriumonderzoek

Het gebruik van de AutoDELFIA methode voor de bepaling van 17-hydroxyprogesteron (17OHP) werd gecontinueerd. Met ingang van 1 oktober 2000 en later zijn in alle provincies nieuwe hielprijsjes ingevoerd. Een van de redenen was de wens tot internationale standaardisatie van het filtreerpapier: in plaats van Schleicher&Schull n° 2992 (tot op dat moment in gebruik) werd n° 903 geïntroduceerd. Met deze overgang werden ook 17OHP-calibratoren op n° 903 in gebruik genomen. Om praktische redenen werd besloten om voor de berekening van de nominale waarden van de calibratoren in nmol/l serum uit te gaan van het door de fabrikant opgegeven percentage hematocriet van 55%. Bij het gebruik van de calibratoren op het oude filtreerpapier (n° 2992) was echter altijd uitgegaan van een hematocriet van 50%. Hierdoor kwamen de uitslagen van de nieuwe hielprijsjes gemiddeld 10% hoger uit. Daarop zouden per 01-03-2001 de afkapgrenzen worden aangepast.

2.2 NSCK-registratie

De registratie van nieuw gediagnosticeerde AGS-patiënten door het Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde werd in 2000 gecontinueerd. Het doel van de registratie veranderde met de landelijke invoering van de screening op 1 juli 2000: vanaf dat moment verviel de doelstelling om een vergelijking te kunnen maken tussen patiënten die wel en niet met de screening werden gevonden. Met de landelijke invoering van de AGS-screening werd het belangrijkste doel van de registratie om foutnegatieve screeningsresultaten op te sporen.

3 Afkapgrenzen

De afkapgrenzen zijn op 01-01-2000 en 01-07-2000 gewijzigd. De eerste wijziging hield de aanpassing van de prematurengrens (zwangerschapsduur) in: met de verschuiving van de

grens in zwangerschapsduur van 36^{+6} naar 36^{+0} weken werd tegemoet gekomen aan de wens om de prematurengrens gelijk te stellen met de prematurengrens bij de CHT-screening.

Bij de tweede wijziging (01-07-2000) vond splitsing en herverdeling van categorieën plaats ter verbetering van de sensitiviteit.

Tabel 3.1 Afkapgrenzen in 2000

| Periode | Zwangerschapsduur (weken ^{+dagen}) | Geboortegewicht (gram) | Afkapgrens (nmol/L serum) |
|------------------------------|--|--|---|
| 01-01-2000 t/m 30-06-2000 | $\leq 33^{+6}$ 34^{+0} t/m 36^{+0} $\geq 36^{+1}$ | ≤ 2100 2101-2500 >2500 of onbekend | ≥ 500 ≥ 200 ≥ 80 |
| 01-07-2000 t/m 31-12-2000 | $\leq 33^{+0}$ 33^{+1} t/m 35^{+0} 35^{+1} t/m 36^{+0} $\geq 36^{+1}$ | ≤ 2100 2101-2500 2501-2700 ≥ 2701 of onbekend | ≥ 500 ≥ 250 ≥ 150 ≥ 80 |

Afkapgrenzen waren primair gebaseerd op zwangerschapsduur (vetgedrukt). Bij het ontbreken van informatie over de zwangerschapsduur, werd een beoordeling gemaakt op basis van het geboortegewicht.

4 Resultaten neonatale screening op AGS in 2000

Dit hoofdstuk bevat een overzicht van de screeningsresultaten en de resultaten van de registratie van nieuw gediagnosticeerde AGS-patiënten in Nederland (opgespoord via het NSCK) in 2000.

4.1 Aantallen

Tabel 4.1.1 Resultaten van de screening in 2000

| | 01-01-2000 t/m 30-06-2000 (pilot) | 01-07-2000 t/m 31-12-2000 (landelijk) | Totaal 2000 ^d |
|--|--------------------------------------|--|--------------------------|
| Aantal gescreeneden | 44.734 | 105.559 | 150.293 |
| Aantal ≥ 80 nmol/L | 328 (0,73%) | 755 (0,72%) | 1083 (0,72%) |
| Aantal afwijkende uitslagen ^a | 36 (0,08%) | 88 (0,08%) | 124 (0,08%) |
| AGS patiënten | 3 | 7 | 10 |
| Patiënten met baat ^b | 67% | 86% | 80% |
| Foutnegatieve uitslagen | 0 | 0 | 0 |
| Sensitiviteit | | | 100% |
| Specificiteit ^c | | | 99,93% |

^aHet aantal afwijkende uitslagen is het aantal gemelde afwijkende uitslagen aan het projectbureau. Hieronder vallen dus ook de ontrechte afwijkende uitslagen.

^bPatiënt met baat: patiënt was op moment van de uitslag nog niet klinisch verdacht.

^cSpecificiteit: ((gescreeneden-(afwijkende uitslagen-ontrechte meldingen))/(gescreeneden-patiënten))x100% = ((150.293-(124-10))/(150.293-10))x100% = 99,93%.

^dDit betreft dus niet alle pasgeborenen in Nederland.

Alle 17OHP-uitslagen ≥ 80 nmol/l werden afzonderlijk beoordeeld aan de hand van de afkapgrenzen (zie paragraaf 3). Indien een afwijkende uitslag werd vastgesteld, dan werd dit gemeld door het screeningslaboratorium aan het projectbureau. De volgende tabel geeft een overzicht van alle meldingen aan het projectbureau in 2000. In bijlage 1 wordt een gedetailleerd overzicht gegeven van het verdere beloop na melding aan het projectbureau.

Tabel 4.1.2 Meldingen van afwijkende hielprikslagen aan het projectbureau AGS-screening in 2000

| | 01-01-2000 t/m 30-06-2000 (pilot) | 01-07-2000 t/m 31-12-2000 (landelijk) | Totaal 2000 |
|--|--------------------------------------|--|-------------|
| Aantal afwijkende uitslagen (totaal) | 36 | 88 | 124 |
| Onterechte meldingen ^a | 1 | 9 | 10 |
| AGS-patiënten | 3 | 7 | 10 |
| Foutpositieve uitslagen | 32 | 66 | 98 |
| Diagnostiek nog niet afgerond ^b | 0 | 2 | 2 |
| Overig ^c | 0 | 4 | 4 |
| Positief voorspellende waarde ^d | | | 8,8% |

^aOnterechte melding: na achterhalen van de zwangerschapsduur door de medisch coördinator bleek de uitslag niet afwijkend te zijn.

^bNadere diagnostiek: naar aanleiding van afwijkende hielprikslagen.

^cOverig: kind overleden (n=2), abstinerend beleid (n=1), setjesverwisseling (n=1).

^dPositief voorspellende waarde van een afwijkende hielprikslag voor het daadwerkelijk bestaan van AGS is: ((aantal patiënten)/(afwijkende uitslagen-onterechte meldingen))x100% = (10/(124 -10)) x 100% = 8,8%

Tabel 4.1.3 Dag van afname eerste en diagnostische hielprik

| Dag | 1 ^e hielprik n=109 | diagnostische hielprik n=63 |
|-----------|----------------------------------|--------------------------------|
| Mediaan | 5,0 | 12,0 |
| Spreiding | 1-8 ^a | 6-27 |

Datum van afname was niet ingevuld op 15 setjes (1^e hielprik) en 61 setjes (diagnostische hielprik) in 2000.

^aAfname levensdag 1 (n=1), levensdag 2 (n=1), levensdag 3 (n=2), levensdag 8 (n=3).

Afname van de eerste hielprik had plaatsgevonden op de voorkeursdag (levensdag 4) bij 49 van de 124 meldingen (39,5%) en tijdens de voorgeschreven periode (levensdag 4-7) bij 102 van de 124 meldingen (82,3%). Van de overigen was de afname te vroeg (n=4, 3,2%), te laat (n=3, 2,4%) of was geen afnamedatum bekend (n=15, 12,1%).

Afname van de diagnostische hielprik had meestal plaatsgevonden op de dag volgens advies van de medisch coördinator (zie paragraaf 4.2.1). De spreiding was groot vanwege de afspraak om bij pasgeborenen met een zwangerschapsduur van $\leq 33^{+6}$ of $\leq 33^{+0}$ (vóór resp. na 01-07-2000) de diagnostische hielprik pas 2 weken na afname van de eerste hielprik af te nemen.

Tabel 4.1.4 Prevalentie AGS (klassieke vorm) in Nederland in 2000^a

| | 01-01-2000 t/m 30-06-2000 | 01-07-2000 t/m 31-12-2000 | Totaal 2000 |
|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------|
| Aantal pasgeborenen ^b | 102.593 ^c | 105.559 | 208.152 |
| AGS patiënten | 9 ^d | 8 ^e | 17 |
| Prevalentie | | | 1:12.244 |

^aAlle nieuw gediagnosticeerde patiënten in Nederland, bekend uit screening of uit NSCK.

^bVolgens opgave RIVM en TNO-PG (pasgeborenen bekend uit de neonatale screening).

^cIn pilotregio 44.734, buiten pilotregio 57.859.

^d3 patiënten uit screening, 6 patiënten uit NSCK bekend.

^e7 patiënten uit screening, 1 patiënt uit NSCK bekend (meisje met ambigu genitaal, reeds behandeld ten tijde van de hielprik).

4.2 Beoordeling uitslagen en vervolgbeleid

4.2.1 Eerste hielpriek

Bij een afwijkende uitslag van de eerste hielpriek (concentratie 17OHP boven de afkapgrens) werd een risico-inschatting gemaakt door de medisch coördinator. Bij de inschatting werd de concentratie van het 17OHP en de heteroanamnese van kinderarts of huisarts betrokken.

Bij een laag risico (globaal 17OHP maximaal 100% boven de afkapgrens en het bestaan van bekende factoren bij een foutpositieve uitslag (bijv. hyperbilirubinemie, sepsis)) werd alleen een diagnostische hielpriek afgesproken. Meestal betrof dit zieke neonaten, opgenomen in het ziekenhuis. Afhankelijk van de zwangerschapsduur werd de diagnostische hielpriek één of twee weken na de eerste hielpriek verricht (categorie kortste zwangerschapsduur: 2 weken, overige: 1 week).

Bij een hoog risico (globaal 17OHP meer dan 100% boven de afkapgrens, gewicht onder geboortegewicht) vond directe verwijzing plaats naar een kinderendocrinologisch centrum. Dit kwam in 2000 12 keer voor. Bij 9 van deze kinderen werd de diagnose AGS gesteld (zie bijlage 1).

4.2.2 Diagnostische hielpriek

De uitslag van de diagnostische hielpriek werd beoordeeld op basis van de afkapgrenzen voor de eerste hielpriek, met correctie voor de postnatale leeftijd. Bij beoordeling van de uitslag werd ook altijd naar glucocorticoïdmedicatie gevraagd, omdat het gebruik ervan kan leiden tot foutnegatieve screeningsuitslagen. Indien de uitslag van de diagnostische hielpriek afwijkend was óf normaal, maar mét glucocorticoïdmedicatie, dan werd het kind verwezen naar een kinderendocrinologisch centrum. Dit kwam in 2000 13 keer voor. Tot op heden werd bij 1 van deze kinderen de diagnose AGS gesteld (zie bijlage 1).

In totaal werden 25 kinderen verwezen naar een kinderendocrinologisch centrum, hetzij direct na de uitslag van de eerste hielpriek ($n=12$), hetzij na de uitslag van de diagnostische hielpriek ($n=13$) (zie ook bijlage 1).

4.2.3 Positief voorspellende waarde

Positief voorspellende waarde van een afwijkende hielpriekuitslag voor het daadwerkelijk bestaan van AGS was 8,8%. Als een kind verwezen werd vanwege een afwijkende uitslag van de eerste of de diagnostische hielpriek, was de positief voorspellende waarde van de verwijzing 40% (10 van de 25 verwezen kinderen hadden daadwerkelijk AGS).

Als een kind verwezen werd vanwege een afwijkende eerste hielpriekuitslag (hoog risico, directe verwijzing), was de positief voorspellende waarde van de verwijzing 75% (9 van de 12 direct verwezen kinderen hadden daadwerkelijk AGS).

Als een kind verwezen werd naar aanleiding van een afwijkende uitslag van de diagnostische hielpriek, was de positief voorspellende waarde van de verwijzing 7,7% (1 van de 13 kinderen had daadwerkelijk AGS).

4.3 AGS-patiënten

In deze paragraaf wordt een overzicht gegeven van de AGS-patiënten die in 2000 zijn gevonden met screening of gemeld via het NSCK.

In de eerste helft van 2000 werden binnen de screeningsregio 3 patiënten gedetecteerd en buiten de screeningsregio (NSCK) 6 patiënten geregistreerd.

In de tweede helft van 2000 (na landelijke invoering) werden in heel Nederland met screening 7 patiënten gedetecteerd. Via het NSCK werd één extra patiënt met de klassieke

zoutverliezende vorm van AGS gemeld: een meisje met ambiguë genitalia externa, dat al behandeld werd met hydrocortison ten tijde van de hielprikk. Er werden dus voor zover bekend geen foutnegatieve screeningsuitslagen gevonden.

Tabel 4.3.1 AGS-patiënten gevonden bij neonatale screening in 2000

| P | nº mld | geb gew | zw dr | gs l | lnd hrk | dag hpr | dag vw | dag ther | kln verd | 17 OHP hpr ^a | 17 OHP srm | Na srm | K srm | Na urn | diag n |
|----|-----------|------------|----------|---------|------------|------------|-----------------|-----------------|-------------|-------------------------------|------------------|-----------|----------|-----------|-----------|
| 1 | 18 | 4200 | 41,6 | V | NL | 1 | 0 | 3 | ja | >570 | 740 | 136 | 4,6 | 24 | SW |
| 2 | 19 | 3520 | 40,0 | M | NL | 4 | 8 | 13 | nee | 246 | 250 | 137 | 5,4 | 24 | SW |
| 3 | 32 | 3670 | 41,0 | M | NL | 5 | 8 | 8 | nee | 1093 | 1200 | 134 | 6,8 | 10 | SW |
| 4 | 44 | 4000 | 41,3 | M | NL | 6 | 10 | 10 | nee | 924 | 735 | 134 | 5,3 | 18 | SW |
| 5 | 46 | 3240 | 40,0 | M | S | 4 | 7 | 77 ^b | nee | 221 | 285 | 135 | 5,1 | 17 | SV |
| 6 | 50 | 3300 | 38,2 | V | M | 4 | 0 | 4 | ja | 1500 | 2400 | 144 | 5,1 | 40 | SW |
| 7 | 60 | 2870 | 35,4 | M | NL | 6 | 8 | 8 | nee | 590 | 347 | 125 | 6,0 | 20 | SW |
| 8 | 84 | 3540 | 41,3 | M | NL | 4 | 6 | 6 | nee | >600 | 1950 | 137 | 5,6 | 41 | SW |
| 9 | 106 | 3755 | 38,0 | M | J/B/Z | 4/11 | 12 ^c | 30 | nee | 90/90 | 206 | 135 | 4,9 | <10 | SV |
| 10 | 111 | 2940 | 39,4 | M | NL | 5 | 6 | 6 | nee | 1240 | 218 | 130 | 6,2 | - | SW |

Verklaring index van links naar rechts: Patiënt, nummer melding aan projectbureau, geboortegegewicht in gram, zwangerschapsduur in weken.dagen (amenorroeduur), geslacht m=man/v=vrouw, land herkomst ouders (volgens opgave kinderarts-endocrinoloog): NL=Nederland, S=Suriname, M=Marokko, J=voormalig Joegoslavië, B=België, Z=Zaire, dag hielprijs, dag verwijzing, dag start therapie, klinische verdenking, 17-hydroxyprogesterongehalte in hielprixbloed, in serum (normaal < 6 à 9 nmol/L), natrium bij verwijzing in mmol/l serum (normaal 135-145), kalium bij verwijzing in mmol/l serum (normaal 3,5-5,0), urine natrium mmol/l (in portie) (normaal <20). Diagnose: SW= ‘saltwasting’ (zoutverliezende klassieke vorm AGS), SV= ‘simple virilizing’ (niet-zoutverliezende klassieke vorm AGS).

^aCursief gedrukt: uitslag op basis van extrapolatie, formeel afgegeven als >600 nmol/L.

^bBij deze patiënt werd therapie pas gestart toen diagnostiek was afgerond en ouders overtuigd waren van de noodzaak tot behandeling.

^cDeze patiënt werd verwezen naar aanleiding van de diagnostische hielprijs.

In bovenstaande tabel staat een overzicht van de patiënten die met screening zijn gedetecteerd. Van de 10 patiënten hadden 8 de klassieke zoutverliezende vorm en 2 de klassieke niet-zoutverliezende vorm (‘simple virilizing’). Eén patiënt was prematuur, de overige waren à terme geboren. De dag van de eerste hielprijs was binnen de daarvoor gestelde termijn (levensdag 4 tot en met 7) met uitzondering van patiënt 1 die op levensdag 1 al een hielprijs kreeg vanwege sterke verdenking op AGS.

Verwijzing vond plaats vóór levensdag 10 bij 7 van de 8 zoutverliezende AGS-patiënten en op levensdag 10 bij één zoutverliezende patiënt (hielprijs op levensdag 6, donderdag, uitslag en verwijzing op maandag, levensdag 10).

Therapie werd uiterlijk op levensdag 13 gestart, behalve bij de twee jongens met de ‘simple virilizing’ vorm van AGS. Omdat bij deze vorm geen zoutverlies optreedt kan start van de behandeling worden uitgesteld totdat definitieve bevestiging van de diagnose is verkregen.

Er was bij verwijzing reeds sprake van hyponatriëmie (serum natrium <135 mmol/l) bij 4 van de 10 patiënten, maar slechts 1 hiervan had een natriumconcentratie < 130 mmol/l. Hyperkaliëmie (serum kalium > 5,0 mmol/l) werd gevonden bij 8 van de 10 patiënten, maar slechts 1 hiervan had een kaliumconcentratie > 6,5 mmol/l.

De twee meisjes met AGS die met screening werden opgespoord (nº 1 en 6) waren beide al direct na de geboorte klinisch verdacht vanwege ambiguë genitalia externa.

Tabel 4.3.2 AGS-patiënten gevonden met behulp van het NSCK in 2000

| P | nº NSCK | geb gew | zw dr | gsl | lnd hrk | dag opn | dag ther | kln verd | 17 OHP hpr ^a | 17 OHP srm ^b | Na srm | K srm | Na urn | diagn |
|----|------------|------------|----------|-----|------------|------------|-------------|-------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------|----------|-----------|-------|
| 1 | 70 | 3820 | 41,1 | V | NL | 13 | 13 | nee | 1583 | 8957 | 118 | 9,6 | 23 | SW |
| 2 | 71 | 3665 | 42,0 | V | NL | 0 | 0 | ja | 30 ^c | 486 | 138 | 5,0 | 40 | SW |
| 3 | 74 | 2980 | - | M | NL | 16 | 16 | nee | >600 | St.pr. | 118 | 10,1 | - | SW |
| 4 | 75 | 4200 | - | M | NL | 28 | 29 | nee | 955 | 3026 | 107 | 6,4 | 27 | SW |
| 5 | 77 | 4700 | 42,0 | M | NL | 0 | 3 | nee | 758 | 1005 | 139 | 4,6 | 11 | SW |
| 6 | 78 | 4290 | 40,6 | V | NL | 0 | 1 | ja | >600 | 2100 | 136 | 3,8 | - | SW |
| 7 | 91 | 1870 | 35,1 | V | A/J | 0 | 1 | ja | <80 ^c | - | - | - | - | SW |
| 8 | 82 | - | 41,0 | V | NL | geb. 1987 | ja | - | 143 | - | - | - | - | NC |
| 9 | 86 | - | 41,0 | M | NL | geb. 1985 | ja | - | 239 | - | - | - | - | NC |
| 10 | 92 | - | - | V | NL | geb. 1993 | ja | - | 25 | - | - | - | - | NC |
| 11 | 98 | 4250 | 41,4 | M | NL | geb. 1991 | ja | - | 490 | - | - | - | - | NC |

Verklaring index van links naar rechts: Patiënt, nummer melding aan NSCK, geboortegewicht in gram, zwangerschapsduur in weken.dagen (amenorroeduur), geslacht m=man/v=vrouw, land herkomst ouders (volgens opgave kinderarts-endocrinoloog): NL=Nederland, A=Antillen, J=voormalig Joegoslavië, dag opname, dag start therapie, klinische verdenking, 17-hydroxyprogesterongehalte in hielprikbloed, in serum (normaal < 6 à 9 nmol/L), natrium in mmol/l serum (normaal 135-145), kalium in mmol/l serum (normaal 3,5-5,0), Urine natrium mmol/l (in portie) (normaal <20), diagnose: SW='saltwasting' (zoutverliezende klassieke vorm AGS), NC='nonclassic' (niet-klassieke vorm).

^aBij deze patiënten werd het hielprikbloed achteraf onderzocht. Cursief gedrukt: uitslag op basis van extrapolatie, formeel afgegeven als >600 nmol/L

^bIndien 17OHP in serum niet bekend: diagnose op basis van steroïdprofiel (St.pr.).

^cStart behandeling voor afname hielprik.

In bovenstaande tabel staat een overzicht van de nieuw gediagnosticeerde AGS-patiënten die in 2000 aan het NSCK zijn gemeld en die niet uit de screening bekend zijn. De patiënten die gemeld zijn via het NSCK, maar wel uit de screening bekend waren, staan vermeld in tabel 4.3.1.

Bij het NCSK werden in 2000 7 patiënten met de zoutverliezende vorm gemeld, waarvan 6 in de eerste zes maanden van 2000 (allen buiten de screeningsregio) en 1 in november 2000 (dit patiëntje was ten tijde van de hielprik al bekend vanwege ambigu genitaal en al behandeld met glucocorticoïden, dus uitslag 17OHP negatief). Er werden voor zover bekend geen foutnegatieve screeningsuitslagen gevonden. In het hielprikmonster van de 6 kinderen met de zoutverliezende vorm buiten de screeningsregio werd alsnog een 17OHP-bepaling gedaan in het resterende hielprikbloed. De resultaten hiervan staan ook in de tabel.

Naast de 7 zoutverliezende patiënten werden 4 patiënten gemeld met de niet-klassieke vorm ('late onset'). Van deze kinderen was geen hielprikmonster meer beschikbaar. Omdat de NSCK-registratie in principe bedoeld was voor kinderen geboren in of na 1992 is het aantal meldingen van de niet-klassieke vorm waarschijnlijk niet representatief voor de daadwerkelijke prevalentie van deze vorm.

4.4 Foutpositieve uitslagen

Foutpositieve uitslagen van de eerste hielprijs werden vastgesteld indien:

- directe verwijzing geen afwijkingen opleverde (n=3)
- uitslag van diagnostische hielprijs normaal was (n=85)
- verwijzing naar aanleiding van de diagnostische hielprijs geen afwijkingen opleverde (n=10)

In totaal werden 98 foutpositieve uitslagen vastgesteld. In de volgende tabellen wordt een overzicht gegeven.

Tabel 4.4.1 Foutpositieve uitslagen in 2000 (januari t/m juni): verdeling zwangerschapsduur en geboortegewicht

| | ≤ 2100 g | 2101-2500 g | >2500 g of onbekend | Totaal | |
|-------------------------------------|-------------------|------------------|---------------------|-----------|----------------|
| ≤33⁺⁶ weken | 14 | - | - | 14 | (43,8 %) |
| 34 t/m 36⁺⁰ weken | 1 | 2 | 1 | 4 | (12,5 %) |
| ≥ 36⁺¹ weken | 2 | 4 | 8 | 14 | (43,8 %) |
| Totaal | 17 (53,1%) | 6 (18,8%) | 9 (28,1%) | 32 | (100 %) |

Tabel 4.4.2 Foutpositieve uitslagen in 2000 (juli t/m december): verdeling zwangerschapsduur en geboortegewicht

| | ≤ 2100 g | 2101-2500 g | 2501-2700 g | ≥ 2701 of onbekend | Totaal | |
|--|-------------------|-------------------|-----------------|--------------------|-----------|---------------|
| ≤ 33⁺⁰ weken | 8 | - | - | 2 ^a | 10 | (15,2%) |
| 33⁺¹ t/m 35⁺⁰ weken | 2 | 3 | - | 1 ^b | 6 | (9,1%) |
| 35⁺¹ t/m 36⁺⁰ weken | 2 | 3 | 1 | 2 | 8 | (12,1%) |
| ≥ 36⁺¹ weken | 3 | 8 | 4 | 27 | 42 | (63,6%) |
| Totaal | 15 (22,7%) | 14 (21,2%) | 5 (7,6%) | 32 (48,5%) | 66 | (100%) |

^{a,b}Van twee kinderen is alleen de zwangerschapsduur bekend (zwangerschapsduur resp. 25⁺² en 34⁺²).

Na landelijke invoering is het aantal foutpositieve uitslagen ongeveer verdubbeld. De meerderheid van de foutpositieve uitslagen deed zich voor in het laatste kwartaal (46 van de 64 foutpositieve uitslagen). Dit zou mede te verklaren zijn door de (geleidelijke) invoering van het nieuwe filtreerpapier vanaf 1 oktober 2000. Het is bekend dat de uitslagen hierdoor hoger uitvallen (paragraaf 2.1). Hieruit volgt ook een (gedeeltelijke) verklaring voor de toename van het aantal à terme pasgeborenen in de groep foutpositieven: het aantal uitslagen tussen 80 en 100 nmol/l was 7 in het derde kwartaal en 17 in het vierde kwartaal.

4.5 Nadere diagnostiek

In onderstaande tabel staat een overzicht van de casus waarbij de nadere diagnostiek nog niet is afgerond. Dit zijn kinderen die naar aanleiding van de uitslag van de diagnostische hielprikkijn verwezen.

Tabel 4.5.1 Diagnostiek nog niet afgerond, d.d. 28-02-2002

| P | nº melding | geb gew | zw dr | gsl | 17OHP 1 ^e HP (nmol/l) | 17OHP diagn. HP (nmol/l) | Kinderendocrinologisch centrum |
|---|---------------|------------|----------|-----|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| 1 | 105 | 2840 | 38,0 | M | 216 | 191 | AZR |
| 2 | 119 | 3480 | 41,6 | M | 103 | 94 | VUMC |

Verklaring index van links naar rechts: Patiënt, nummer melding aan projectbureau, geboortegewicht in gram, zwangerschapsduur in weken.dagen (amenorroeduur), geslacht m=man/v=vrouw, concentratie 17OHP in eerste en diagnostische hielprik, kinderendocrinologisch centrum waar het kind vervolgd wordt: AZR= Academisch Ziekenhuis Rotterdam/Sophia Kinderziekenhuis, VUMC= VU Medisch Centrum Amsterdam.

5. Voorbereiding landelijke invoering neonatale AGS-screening

5.1 Besluitvorming

De Minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) berichtte in december 1999 aan het College voor Zorgverzekeringen dat zij besloten had tot landelijke invoering van de AGS-screening in 2000, op basis van de gunstige resultaten van het pilotproject. In februari 2000 volgde een verzoek van VWS aan CVZ tot voorbereiding van een subsidieregeling, vooralsnog voor het jaar 2000. De reden van de keuze voor een subsidieregeling was gelegen in de ruimere mogelijkheden tot beïnvloeding van de uitvoering en eventuele bijsturing gedurende de implementatiefase. Ter overbrugging van het gat dat zou ontstaan tussen het einde van het pilotproject (31 december 1999) en het moment van landelijke invoering (1 juli 2000), verzocht VWS ZorgOnderzoek Nederland (ZON) om de financiering van het pilotproject voort te zetten tot 1 juli 2000.

5.2 Financiering

Op verzoek van de Minister van VWS werd de financiering voor de eerste helft van het jaar 2000 voortgezet door ZON en werd een subsidieregeling voor landelijke invoering voorbereid door CVZ.

Ter voorbereiding van een subsidiebesluit ontving CVZ op verzoek een schriftelijke verklaring van bereidheid tot participatie van de screeningslaboratoria, een overzicht van de voorlichtingsactiviteiten en een overzicht van de taken van de medisch coördinator van het projectbureau en de voorgenomen wijzigingen in de hielprikkolder voor ouders van de Landelijke Vereniging van Entadministraties (LVE). Begin mei 2000 volgde het besluit dat CVZ akkoord ging met de financiering van de implementatie van de AGS-screening per 1 juli 2000.

5.3 Aansturing

De aansturing van de landelijke invoering van de AGS-screening werd verzorgd door de projectgroep AGS-screening, die ook de pilotfase had begeleid. Deze projectgroep bestond op 1 januari 2000 uit: dr. B.J. Otten (kinderarts-endocrinoloog, projectleider AGS-screening, UMC St Radboud, Nijmegen), dr. C. Noordam (kinderarts-endocrinoloog, UMC St Radboud, Nijmegen), mw. drs. M.M.L. Stikkelbroeck (arts, coördinator 2000-2001, UMC St Radboud, Nijmegen), mw. dr. H.J. v.d. Kamp (kinderarts-endocrinoloog, coördinator 1998-2000, LUMC, Leiden), dr. J.G. Loeber (biochemicus, RIVM, Bilthoven), L.H. Elvers (RIVM, Bilthoven), dr. F.E.A.M. Verheul (klinisch chemicus, AKL, Capelle a/d IJssel), mw. W. van Baarle (AKL, Capelle a/d IJssel), dr. P.H. Verkerk (arts-epidemioloog, TNO-PG, Leiden) en mr. P.A.A.M. de Hoogh (Landelijke Vereniging van Entadministraties (LVE), Bunnik). In augustus 2000 trad mw. dr. C.I. Lanting (TNO-PG, Leiden) toe tot de projectgroep.

De concrete voorbereiding en uitvoering van de voorlichting werd verzorgd door het projectbureau AGS-screening, gevestigd in het UMC St Radboud (Nijmegen), bestaande uit dr. B.J. Otten (projectcoördinator), dr. C. Noordam, mw. drs. M.M.L. Stikkelbroeck (medisch coördinator) en mw. T. Gommans (secretaresse).

De Landelijke Begeleidingscommissie CHT verklaarde zich bereid om ook de AGS-screening te begeleiden.

De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) heeft in mei 2000 de Landelijke Adviescommissie AGS opgericht, waarin onder meer vertegenwoordigers van de

kinderendocrinologische centra zitting hebben. De commissie adviseert over behandeling en diagnostiek bij AGS.

5.4 Screeningslaboratoria

Voor het laboratoriumonderzoek werden, naast het RIVM (Bilthoven) en het AKL (Capelle a/d IJssel) ook de overige drie screeningslaboratoria betrokken, die reeds onderzoek deden naar PKU en CHT: Laboratorium voor Endocrinologie, AMC (Amsterdam), het Centraal Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium, St Elisabeth Ziekenhuis (Tilburg) en het Klinisch Chemisch Laboratorium, Isala Klinieken (Zwolle). Voor de bepaling van het 17OHP werd door alle laboratoria gebruik gemaakt van dezelfde methode: de AutoDELFIA (Perkin Elmer, Finland). Coördinatie van de vijf screeningslaboratoria was in handen van dr. J.G. Loeber, hoofd van het Laboratorium voor Infectieziektendiagnostiek en screening, RIVM te Bilthoven. Voorbereiding van de nieuw betrokken screeningslaboratoria vond plaats via het reguliere overleg van de screeningslaboratoria en door het ter beschikking stellen van Standard Operation Procedures.

5.5 Draaiboek

Het draaiboek ‘Neonatale screening op AGS’ werd herzien door de projectgroep AGS-screening. Omdat uit overleg met de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) duidelijk was geworden dat accorderen van het draaiboek door IGZ (conform het draaiboek PKU-CHT) niet noodzakelijk was, werd het draaiboek vastgesteld door de projectgroep zelf. IGZ heeft gezorgd voor vermenigvuldiging en distributie van het draaiboek. De verzendlijst was gebaseerd op de verzendlijst voor het draaiboek PKU-/CHT-screening (1998) en waar nodig aangevuld (zie bijlage 3).

5.6 Verwijzing

In overleg met de Sectie Endocrinologie en de Sectie Kindergeneeskunde in Algemene Ziekenhuizen stelde het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) in 2000 vast dat kinderen met een afwijkende hielprikuitslag voor AGS en een sterke verdenking hierop, in een kinderendocrinologisch centrum behandeld dienen te worden. De belangrijkste overwegingen waren de lage prevalentie en de complexiteit van de behandeling. Het besluit werd gepubliceerd in de NVK-nieuwbrief van oktober 2000.

5.7 Privacyreglement

In overleg met de afdeling Juridische Zaken van het UMC St Radboud heeft het projectbureau een privacyreglement opgesteld voor de registratie van persoonsgegevens die met de screening verband houden. Dit privacyreglement voorzag in de regels omtrent opslag van persoonsgegevens (schriftelijk en elektronisch) en het raadplegen van deze gegevens. Het privacyreglement is aangemeld bij de Registratiekamer in augustus 2000 en trad op 1 september 2000 in werking. Het was niet mogelijk om het reglement met terugwerkende kracht van toepassing te laten verklaren. Derhalve is geen poging gedaan om de ouders van de kinderen die reeds geregistreerd waren bij het projectbureau in het UMC St Radboud (sinds januari 2000) alsnog explicet op de hoogte te stellen van het bestaan van de registratie en het reglement. Vanaf 1 september werden alle ouders van kinderen met een afwijkende hielprikuitslag voor AGS op de hoogte gebracht van het bestaan van de persoonsregistratie en het privacyreglement, door middel van de brief aan ouders (zie volgende paragraaf).

5.8 Informatie voor huisarts en ouders over afwijkende hielprikuitslag

Voor huisartsen en voor ouders werden informatiebrieven opgesteld door het projectbureau, in samenwerking met de projectgroep. Hierbij werden ook een vertegenwoordiger van de vakgroep Huisartsgeneeskunde (UMC St Radboud) en ouders betrokken.

In de brief werd uitleg gegeven over AGS en over de betekenis van een afwijkende hielprikslag voor AGS. Ook werd in de ouderbrief melding gemaakt van de registratie van persoonsgegevens en het bestaan van een privacyreglement.

De brieven werden op 1 september in gebruik genomen, bij het van kracht worden van het privacyreglement. Bij melding van een afwijkende hielprikslag ontving de huisarts de informatie per fax, nadat telefonisch contact was gelegd door de medisch coördinator. Ook de brief voor ouders werd meegezonden, zodat de huisarts deze bij het huisbezoek direct kon overhandigen en bespreken. Als het kind in het ziekenhuis was opgenomen, werd de brief aan de behandelend kinderarts verzonden.

6 Voorlichting landelijke invoering neonatale AGS-screening

Het streven was om alle betrokkenen in te lichten vóór datum van landelijke invoering, 1 juli 2000. De deelnemers aan het pilotproject werden reeds in december 1999 door middel van een brief op de hoogte gebracht over continuering van het pilotproject na 1 januari 2000.

De voorbereiding en uitvoering van de voorlichting strekte zich uit over de periode van januari 2000 tot 1 juli 2000. Het College voor Zorgverzekeringen gaf al in een vroeg stadium aan mede sturing te willen geven aan de voorlichtingsactiviteiten. In elke fase is nauw overleg geweest tussen CVZ, de projectgroep en het projectbureau.

6.1 Selectie doelgroepen

Doelgroepen voor de voorlichting werden vastgesteld door de projectgroep en CVZ. De volgende categorieën werden onderscheiden: landelijke organisaties, regionale organisaties, beroepsverenigingen, individuele beroepsbeoefenaren en ouders (zie bijlage 2). Per doelgroep werden de voorlichtingsactiviteiten vastgelegd. Ook alle betrokkenen uit de pilotregio werden bij deze voorlichtingscampagne benaderd.

6.2 Voorlichtingsactiviteiten per doelgroep

6.2.1 Landelijke organisaties

Voor zover niet reeds betrokken bij de landelijke invoering van de AGS-screening werden de landelijke organisaties per brief geïnformeerd. Het contact met de gemeenten, via de Vereniging van Nederlandse Gemeenten (VNG), werd onderhouden door de LVE. Ook is door de LVE een artikel over de screening gepubliceerd in het blad Burgerzaken van de VNG, gekoppeld aan informatie over de nieuwe hielprikkolder voor ouders (uit te reiken bij geboorteaanmelding).

6.2.2 Regionale organisaties

De entadministraties werden voorgelicht tijdens een gemeenschappelijke vergadering van directeuren en medisch adviseurs in december 1999 (LVE). De medisch adviseurs van de entadministraties ontvingen in januari 2000 een voorlichtingspakket voor voorlichting aan stafartsen in hun regio. De stafartsen hebben vervolgens in de loop van het eerste halfjaar van 2000 regionale bijeenkomsten georganiseerd om medewerkers van Thuiszorg- en Kraamzorginstellingen voor te lichten. Daarnaast hebben alle Thuiszorg- en Kraamzorginstellingen een brief ontvangen van het projectbureau.

Asielzoekerscentra werden benaderd door een brief aan de regiomanagers Stichting Medische Opvang Asielzoekers (MOA) en aan de Thuiszorgcoördinatoren voor de asielzoekerzorg, beide betrokken bij de medische zorg voor asielzoekers sinds 1 januari 2000.

De ziekenhuizen werden ingelicht door middel van een brief aan de directie.

De vijf screeningslaboratoria ontvingen een brief over de verwijzingsprocedure en de bereikbaarheid van het projectbureau.

6.2.3 Beroepsverenigingen

Besturen van beroepsverenigingen ontvingen een brief en een nieuwsbrief. De nieuwsbrief (een versie voor artsen, een versie voor niet-artsen) was bestemd voor publicatie in hun periodiek. De overgrote meerderheid van de organisaties heeft toegezegd (een deel van) de nieuwsbrief ook daadwerkelijk te publiceren.

6.2.4 Individuele beroepsbeoefenaren

Huisartsen, kinderartsen, gynaecologen, verloskundigen en hoofdverpleegkundigen van neonatologie- en kraamafdelingen ontvingen persoonlijk een brief (de laatste groep niet op naam).

6.2.5 Ouders

Voor ouders werd de folder 'Hielprik bij pasgeborenen' opnieuw uitgegeven door de LVE. Ook werden persberichten verspreid naar de landelijke media en de categorale bladen (zie onder 6.6 Media).

Bovengenoemde brieven en nieuwsbrieven werden opgesteld door het projectbureau, in nauw overleg met de projectgroep en CVZ. Ook werd advies ingewonnen van 'proeflezers', bij voorkeur uit de discipline van de doelgroep.

6.3 Adressen van doelgroepen

De Inspectie voor de Gezondheidszorg heeft adressen van Thuiszorg- en Kraamzorginstellingen en van de individuele beroepsbeoefenaren (huisartsen, kinderartsen, verloskundigen en gynaecologen) beschikbaar gesteld, op voorwaarde dat IGZ een kopie zou ontvangen van de brieven. Het uittreksel uit het BIG-register voor de individuele beroepsbeoefenaren bevatte ± 13.000 adressen (ruim 9000 huisartsen, 900 kinderartsen, 700 gynaecologen en 2100 verloskundigen).

Voor de mailing aan thuiszorgorganisaties is aanvankelijk gebruik gemaakt van het bestand van de Landelijke Vereniging voor Thuiszorg (LVT) en van het Branchebelang Thuiszorg Nederland (BTN), dat zij op verzoek beschikbaar hadden gesteld, ruim voordat de adreslijsten via IGZ werden aangeleverd. Later bleek, na vergelijking van de LVT- en BTN-bestanden met het bestand van IGZ, dat ruim 300 organisaties niet bij LVT noch BTN aangesloten waren. Deze organisaties hebben alsnog een brief ontvangen.

Adressen van regiomanagers Stichtingen Medische Opvang Asielzoekers en Thuiszorgcoördinatoren voor de asielzoekerzorg zijn beschikbaar gesteld door de Stichting MOA Utrecht (GGD Utrecht).

De overige adressen (van bijvoorbeeld beroepsverenigingen) waren zonder uitzondering via internet beschikbaar.

6.4 Organisatie van de voorlichting

Concrete afspraken over de invulling en uitvoering van het voorlichtingsplan zijn gemaakt tussen het projectbureau en het College voor Zorgverzekeringen.

Uitgangspunten waren dat het projectbureau verantwoordelijk zou zijn voor de voorbereiding en uitvoering van de voorlichting en dat het projectbureau ook de taak van woordvoerder en voorlichter op zich zou nemen. Op verzoek van CVZ werd voor elke mailing het briefpapier van het projectbureau gebruikt.

Bij het opstellen en versturen van de persberichten voor categorale bladen en de landelijke media is medewerking verleend door drs. M. Geldof (communicatie-adviseur CVZ).

6.5 Hielprikfolder voor ouders

Voorlichting aan ouders over de hielprik bestond al in de vorm van een folder, die uitgereikt werd bij geboorteaanmelding bij de gemeente. De LVE zorgde voor aanpassing van de algemene

folder ('Hielpriek bij pasgeborenen'). Naar aanleiding van de ontwikkelingen met betrekking tot de opslag en beheer van hielprikkarten is de folder in oktober 2000 opnieuw aangepast met de opname van een passage over medisch wetenschappelijk onderzoek en de opslag en beheer van hielprikkarten.

6.6 Media

Naar aanleiding van een bericht in het besluitenbulletin van CVZ publiceerde de Volkskrant al begin mei 2000 een artikel over de screening (Wetenschapsbijlage), in nauw overleg met het projectbureau. In bijlage 5 staat een overzicht van korte berichten en artikelen in het kader van de AGS-screening.

Eind juni werd het persbericht met een begeleidende brief voor de categorale bladen (ouderen- en kindbladen) verstuurd, wat geen reactie opleverde.

Het persbericht ten behoeve van de landelijke media werd overgenomen door het ANP en verscheen op 27 juni 2000 in alle grote dagbladen.

6.7 Incidentele voorlichting

Het projectbureau vervulde de taak van informatiepunt voor alle betrokkenen bij de AGS-screening. Vooral in de maanden juni en juli 2000 werd regelmatig telefonisch contact gelegd, met name door uitvoerders van de hielpriek. Vaak werd dan schriftelijke informatie toegezonden, meestal in de vorm van de nieuwsbrief, die gebruikt was voor voorlichting aan de beroepsverenigingen.

7 Discussie en conclusie

In 2000 is de neonatale screening op AGS overgegaan van een pilotonderzoek in vier provincies tot een screeningsonderzoek voor alle pasgeborenen in Nederland. De resultaten van de screening in 2000 weerspiegelen dus twee periodes (voor en na landelijke invoering op 1 juli). In het geheel zijn de resultaten van 2000 globaal vergelijkbaar met de resultaten van de pilotperiode in 1998 en 1999. De prevalentie van de klassieke vorm van AGS in heel Nederland was in 2000 vergelijkbaar met gemiddeld in 1998-1999 (1:12.244 vs. 1:11.764). Wat betreft de positief voorspellende waarde van een afwijkende hielprikslag voor het daadwerkelijk bestaan van AGS, is alleen vergelijking met het resultaat in 1999 nuttig, omdat in 1998 de afkapgrenzen nog waren gebaseerd op geboortegewicht. In 2000 was de positief voorspellende waarde laag in vergelijking met 1999 (8,8% resp. 16%). De specificiteit van de screening was 99,93%, (ten opzichte van 99,97% in 1998-1999) en de sensitiviteit 100% (er werden voor zover bekend geen foutnegatieve uitslagen gevonden).

Het aandeel onterechte meldingen in 2000 (0,007%) was beduidend lager dan in 1998-1999 (0,03%). Hieruit kan opgemaakt worden dat zwangerschapsduur en geboortegewicht beter werden ingevuld op de hielprikslagjes.

Verwijzing van patiënten met de klassieke zoutverliezende vorm van AGS vond plaats vóór levensdag 10 bij 7 patiënten en op levensdag 10 bij 1 patiënt. Behandeling werd uiterlijk op levensdag 13 gestart. Omdat bekend is geworden dat hyponatriëmie en hyperkaliëmie al vanaf levensdag 6 kunnen optreden⁵ moet het streven van verwijzing vóór levensdag 12 worden aangescherpt naar verwijzing vóór levensdag 10.

Bij de twee patiënten met de niet-zoutverliezende klassieke vorm van AGS (beide jongens), die ook vanwege de screening werden gediagnosticeerd, werd behandeling pas later gestart. Indien deze patiënten niet met screening zouden zijn opgespoord, dan zou de aandoening zich waarschijnlijk pas op de peuterleeftijd gemanifesteerd hebben met pseudo pubertas praecox.

In december 1999 kwam het besluit van de Minister van VWS dat de AGS-screening landelijk ingevoerd zou moeten worden in 2000. De voorbereiding van de landelijke invoering en de voorlichting strekte zich uit over de gehele eerste helft van 2000.

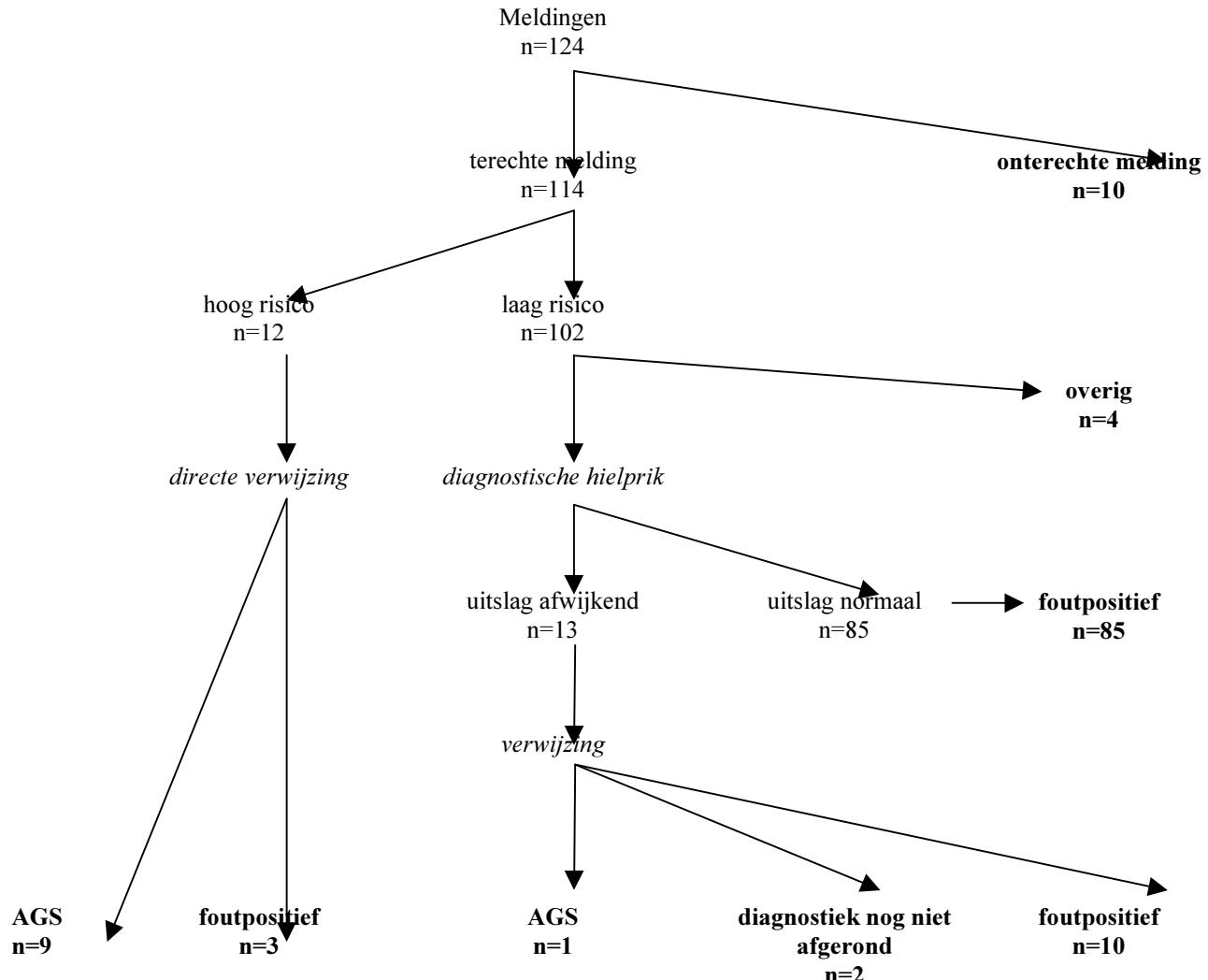
De projectgroep AGS-screening heeft, dankzij haar samenstelling van diverse direct betrokken partijen, inhoudelijk en doelgericht sturing kunnen geven aan de landelijke invoering, in samenwerking met CVZ en IGZ.

De landelijke invoering van de AGS-screening in 2000 is succesvol geweest. Vanaf 1 juli 2000 wordt de screening, tezamen met de screening op PKU en CHT aangeboden aan alle pasgeborenen in Nederland. De volgende stap naar volledige organisatorische integratie met de PKU- en CHT-screening wordt dan ook met vertrouwen tegemoet gezien. De specificiteit van de screening en de snelheid van verwijzing zijn de belangrijkste punten van aandacht.

⁵ Ontwikkeling van hyponatriëmie en hyperkaliëmie bij neonaten met het adrenogenitaal syndroom. HJ van der Kamp, MML Stikkelbroeck, BJ Otten. Tijdschrift voor Kindergeneeskunde 2001; 69 (5A): suppl 2, p 34-35.

Bijlagen

Bijlage 1: Afwijkende hielprikslagen voor 17OHP in 2000: beloop na melding aan projectbureau



Vetgedrukt: voorlopige categorieën.

AGS: AGS-patiënt; **Onterechte melding:** na achterhalen van de zwangerschapsduur door de medisch coördinator bleek de uitslag niet afwijkend te zijn; **Overig:** kind overleden (n=2), abstinerend beleid (n=1), setjesverwisseling (n=1).

In 2000 hadden van de 25 verwezen pasgeborenen 10 daadwerkelijk AGS. De positief voorspellende waarde van verwijzing was dus 40% (directe verwijzing n.a.v. eerste hielprik: 9/12 (75%), verwijzing n.a.v. diagnostische hielprik: 1/13 (7,7%)).

Bijlage 2: Doelgroepen voorlichting bij landelijke invoering AGS-screening**Landelijke organisaties**

Landelijke Vereniging van Entadministraties (LVE)
Landelijke Vereniging van Thuiszorg (LVT)
Landelijk Centrum voor Ouder- en Kindzorg (LCOKZ)
GGD-Nederland
Vereniging van Nederlandse Gemeenten (VNG)
TNO-Preventie en Gezondheid (TNO-PG)
Landelijke Begeleidingscommissie PKU en CHT (LBC-PKU, LBC-CHT)
Vereniging Nederlandse Patiënten/Consumenten Federatie (NPCF)
Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties betrokken bij erfelijk en/of aangeboren Aandoeningen (VSOP)
Nederlandse Vereniging voor Addison en Cushing patiënten (NVACP)

Regionale organisaties

Entadministraties
Thuiszorg- en kraamzorginstellingen
Asielzoekerscentra
Ziekenhuizen: medisch directeuren
Gemeenten
Screeningslaboratoria

Beroepsverenigingen

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
Landelijke Huisarts Vereniging (LHV)
Nederlands Huisarts Genootschap (NHG)
Vereniging van Verloskundig Actieve Huisartsen (VVAH)
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
Nederlandse Vereniging Jeugd Gezondheidszorg (NVJG)
Landelijke Federatie van Consultatiebureau-artsen-verenigingen (LFC)
Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV)
Vereniging van Kinderverpleegkundigen (VVKV)
Beroepsvereniging voor Obstetrisch en Gynaecologisch Verpleegkundigen (B*O*G*)
Vereniging voor Verpleegkundig Beroepsbeoefenaren in de Maatschappelijke Gezondheidszorg (VVVM)
Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie (NVKC)
Nederlandse Vereniging voor Klinische Genetica (NVKG)

Beroepsbeoefenaren

Huisartsen
Gynaecologen
Kinderartsen
Verloskundigen
Hoofdverpleegkundigen neonatologie- en kraamafdeling

Ouders

Bijlage 3: Verzendlijst Draaiboek Neonatale screening op AGS, tweede uitgave, mei 2000

(cursief: geadresseerden van het draaiboek PKU/CHT, derde uitgave 1998)

Entadministraties

Medisch adviseurs entadministraties

Thuiszorgorganisaties

Landelijk Centrum Ouder en Kindzorg (LC-OKZ)

Landelijke Vereniging van Entadministraties (LVE)

Landelijke Vereniging voor Thuiszorg (LVT)

Screeningslaboratoria (Amsterdam, Bilthoven, Capelle a/d IJssel, Tilburg, Zwolle)

Regionale Inspecties voor de Gezondheidszorg

Leden Landelijke Begeleidingscommissie PKU en CHT

Vereniging van Nederlandse Gemeenten (VNG)

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

Landelijke Huisarts Vereniging (LHV)

Nederlandse Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg (NVJG)

Landelijke Federatie van Consultatiebureau-artsenverenigingen (LFC)

Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV)

Vereniging voor Verpleegkundig Beroepsbeoefenaren in de Maatschappelijke Gezondheidszorg (VVVM)

Nederlands Huisarts Genootschap (NHG)

Vereniging van Verloskundig Actieve Huisartsen (VVAH)

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

Vereniging van Kinderverpleegkundigen (VVKV)

*Beroepsvereniging van Obstetrische en Gynaecologische Verpleegkundigen (B*O*G)*

*TNO-Preventie en Gezondheid**Ziekenhuizen*

College voor Zorgverzekeringen (CVZ)

Regiomanagers Medische Opvang Asielzoekers (MOA)

Thuiszorgcoördinatoren asielzoekerzorg

Landelijke Adviescommissie AGS

Bijlage 4: Tijdsbeloop activiteiten bij landelijke invoering AGS-screening per 1 juli 2000

- December 1999
- Mailing aan betrokkenen bij pilotfase over continuering van pilot
 - Voorlichting aan medisch adviseurs en directeuren van entadministraties (tijdens vergadering van Landelijke Vereniging van Entadministraties) en bespreking voorlichtingsstrategie
- Januari 2000
- Voorlopige afsprakenlijst voorlichting: identificeren betrokken partijen
 - Verstrekken voorlichtingsmateriaal t.b.v. voorlichting aan stafartsen thuiszorg door medisch adviseurs van entadministraties
 - Start aanpassen draaiboek, ten behoeve van landelijke invoering
- Februari 2000
- Overleg met CVZ aan de hand van voorlopige afsprakenlijst.
 - Inventariseren reeds verrichte voorlichting (mailing en publicaties) t.b.v. CVZ
 - Ouderfolder aan te passen door LVE
 - Start voorlichtingsbijeenkomsten door medisch adviseurs aan stafartsen en start voorlichting aan medewerkers kraamzorg
- April 2000
- Definitieve lijst van te informeren doelgroepen
 - Definitieve afspraken met CVZ: projectbureau AGS-screening zal voorlichting uitvoeren, onder toezicht van CVZ; (dit tezamen in een werkdocument: Rapportage voorlichting landelijke invoering neonatale AGS-screening op 1 juli 2000)
 - Eerste mailing naar beroepsorganisaties, incl. verzoek om aandacht aan AGS-screening in nieuwsbrief
 - Mailing naar landelijke organisaties
 - Contact met Inspectie voor Gezondheidszorg over verspreiding draaiboek en mailing aan individuele beroepsbeoefenaren: beschikbaar stellen adressen door Inspectie en BIG
 - Opzet nieuwsbrieven
 - Opzet brieven voor individuele beroepsbeoefenaren
- Mei 2000
- Bespreking met Postkamer en Mediagroep (UMC St Radboud) over mailing individuele beroepsbeoefenaren
 - Contact met Centraal Orgaan Opvang Asielzoekers over voorlichting aan betrokkenen
 - Brief aan thuiszorgorganisaties, aangesloten bij Landelijke Vereniging voor Thuiszorg, ingesloten bij mailing van LVT
 - Telefonisch overleg met beroepsorganisaties over publicatie van nieuwsbrief in ledenbulletin
 - Start overleg privacyreglement voor registratie, met Juridische Zaken UMC St Radboud
 - Overleg over inhoud brieven en nieuwsbrieven
 - Eerste contact met media, n.a.v. publicatie van besluitlijst (invoering AGS-screening) door CVZ
 - Overleg met CVZ over persberichten
 - Draaiboek AGS-screening vastgesteld (29 mei), verspreiding door IGZ en projectbureau
 - Beschikbaar komen van draaiboek op internetsite LVE
- Juni 2000
- Publicatie hielprikkolder (PKU, CHT en AGS) door LVE t.b.v. verspreiding door gemeenten bij geboorteaanmelding
 - Mailing aan kraamorganisaties, aangesloten bij Branchebelang Thuiszorg Nederland, (particuliere) organisaties
 - Mailing aan overige thuiszorg- en kraamorganisaties (niet aangesloten bij LVT of BTN), adressen via Inspectie
 - Mailing aan ziekenhuizen en hoofdverpleegkundigen
 - Mailing aan individuele beroepsbeoefenaren
 - Telefonisch overleg met entadministraties over voortgang van voorlichting en eventueel het signaleren van 'gaten'
 - Brief aan patiëntenorganisaties
 - Persberichten voor categoriale bladen: 19 juni
 - Algemeen persbericht: 26 juni per fax verstuurd door CVZ. ANP bericht in landelijke en regionale dagbladen op 27 juni
- Juli 2000
- Overleg met Registratiekamer over privacyreglement
 - Ontwerpen huisartsinformatie en ouderinformatie over registratie AGS-screening
- Augustus 2000
- Aanmelding privacyreglement bij Registratiekamer

Bijlage 5: Overzicht van korte berichten en artikelen in het kader van de voorlichting**Korte berichten**

Hielpriek houdt de meisjes vrouwelijker (De Volkskrant, Wetenschap, zaterdag 13 mei 2000)
Hielpriek ook voor adrenogenitaal syndroom (Ned Tijdschr Geneesk 2000 3 juni, Binnenlands nieuws)

Opsporen bijnierziekte via hielpriek (De Gelderlander, 27 juni 2000)

Een jongetje? Nee, toch een meisje (Radbode donderdag 31 augustus 2000, Reformatorisch Dagblad 19 september 2000)

Hielpriek test nu drie aangeboren ziekten (Consument en Gezond, Nieuwsbrief, november 2000)

Adrenogenitaal syndroom. Test op AGS (Diagned, juli 2000)

Meisjes worden geen jongens meer (CVZ.nl, juli 2000)

Bevolkingsscreening in Nederland. JBC de Klerk. Tijdschrift Kinderverpleegkunde 2000(2): 4-5.

Artikelen

Het adrenogenitaal syndroom. BJ Otten. Huisartsgeneeskunde 2000;17:14-17

Het adrenogenitaal syndroom. MML Stikkelbroeck, BJ Otten. Tijdschrift voor Verloskundigen 2000;25(12):880-885

Het adrenogenitaal syndroom. GN Zee, MML Stikkelbroeck, BJ Otten. Huisarts en Wetenschap 2001;44(7):301-303

Nieuwsbrief overgenomen in periodiek beroepsorganisaties

(voor zover toegezonden aan het projectbureau):

Screening op AGS (KNOV-bulletin, juni 2000)

Neonatale screening op adrenogenitaal syndroom per 1 juli 2000 (Ledenbulletin NVJG, juni 2000)

Invoering van neonatale screening op het adrenogenitaal syndroom (AGS) per 1 juli 2000 (NVK nieuwsbrief, juni 2000)

Persbericht AGS screening (Tijdschrift Kinderverpleegkunde, 2000, nr 3)

Deel C

Neonatale screening in 2001

INHOUDSOPGAVE DEEL C

| | |
|--|-----------|
| 1 INLEIDING | 81 |
| 2 METHODOLOGISCHE ASPECTEN | 81 |
| 2.1 LABORATORIUMONDERZOEK | 81 |
| 2.2 NSCK-REGISTRATIE | 81 |
| 3 AFKAPGRENZEN | 81 |
| 4 RESULTATEN NEONATALE SCREENING OP AGS IN 2001 | 82 |
| 4.1 AANTALLEN | 82 |
| 4.2 BEOORDELING UITSLAGEN EN VERVOLGBELEID | 84 |
| 4.3 AGS-PATIËNTEN | 85 |
| 4.4 FOUTPOSITIEVE UITSLAGEN | 88 |
| 4.5 NADERE DIAGNOSTIEK | 89 |
| 4.6 OVERIGE UITSLAGEN | 89 |
| 4.7 OVERWEGINGEN BIJ CASUÏSTIEK | 90 |
| 5 INTEGRATIE AGS-SCREENING IN NEONATAAL SCREENINGSPROGRAMMA | 91 |
| 5.1 AANSTURING | 91 |
| 5.2 FINANCIERING | 91 |
| 5.3 OVERDRACHT AAN MEDISCH ADVISEURS VAN DE ENTADMINISTRATIES | 91 |
| 5.4 BEREIKBAARHEID LABORATORIA, MEDISCH ADVISEURS EN KINDERENDOCRINOLOGISCHE CENTRA | 91 |
| 5.5 AFSPRAKEN RONDOM VERWIJZING | 92 |
| 5.6 AFKAPGRENZEN EN UITSAGVERWERKING | 92 |
| 5.7 NSCK-REGISTRATIE | 92 |
| 5.8 DRAAIBOEK NEONATALE SCREENING OP AGS, CHT EN PKU | 92 |
| 6 DISCUSSIE EN CONCLUSIE | 94 |
| BIJLAGEN | 95 |
| BIJLAGE 1: AFWIJKENDE HIELPRIKUITSLAGEN VOOR 17OHP IN 2001: BELOOP NA MELDING AAN PROJECTBUREAU | 95 |
| BIJLAGE 2: HERZIENING CRITERIA VOOR VERWIJZING TEN BEHOEVE VAN SCREENING OP AGS | 96 |
| BIJLAGE 3: AFKAPGRENZEN 17OHP MET INGANG VAN 01-01-2002 | 103 |

1 Inleiding

Deze rapportage bevat de resultaten van de neonatale screening op AGS in 2001. Op basis van de gunstige resultaten van het pilotonderzoek (1998-1999) waarin de screening op AGS in de provincies Gelderland, Utrecht, Zeeland en Zuid-Holland bij ruim 176.000 pasgeborenen was uitgevoerd, besloot de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) om de screening landelijk in te voeren, met ingang van 1 juli 2000. Tot 1 januari 2002 zou de coördinatie van de uitslagverwerking nog uitgevoerd worden door het projectbureau AGS-screening. Vanaf die datum zou de AGS-screening volgens plan ook organisatorisch volledig geïntegreerd worden in het bestaande programma van neonatale screening op phenylketonurie (PKU) en congenitale hypothyreoïdie (CHT).

Naast de screeningsresultaten in 2001 bevat dit rapport een kort verslag van de activiteiten in 2001 ten behoeve van de volledige integratie van de AGS-screening in het programma van neonatale screening op PKU en CHT.

2 Methodologische aspecten

2.1 Laboratoriumonderzoek

Het gebruik van de AutoDELFIA methode voor de bepaling van 17-hydroxyprogesteron (17OHP) werd gecontinueerd. In het laatste kwartaal van 2000 waren nieuwe hielpriksjes ingevoerd. Een van de redenen was de wens tot internationale standaardisatie van het filtreerpapier: in plaats van het filtreerpapier Schleicher&Schull (S&S) n° 2992 (tot op dat moment in gebruik) werd het filtreerpapier S&S n° 903 geïntroduceerd. Met deze overgang werden ook 17OHP-calibratoren op n° 903 in gebruik genomen. Om praktische redenen werd besloten om voor de berekening van de nominale waarden van de calibratoren in nmol/l serum uit te gaan van het door de fabrikant opgegeven percentage hematocriet van 55%. Bij het gebruik van de calibratoren op het oude filtreerpapier (n° 2992) was echter altijd uitgegaan van een hematocriet van 50%. Hierdoor kwamen de uitslagen van de nieuwe hielpriksjes gemiddeld 10% hoger uit. De projectgroep heeft daarop besloten de afkapgrenzen aan te passen. Deze wijziging werd per 01-03-2001 ingevoerd.

2.2 NSCK-registratie

De registratie van nieuw gediagnosticeerde AGS-patiënten door het Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde werd in 2001 gecontinueerd, met als doel het opsporen van foutnegatieve screeningsresultaten.

3 Afkapgrenzen

De afkapgrenzen zijn op 01-03-2001 gewijzigd (zie paragraaf 2.1 Laboratoriumonderzoek), met uitzondering van de afkapgrens voor de categorie zwangerschapsduur $\leq 33^{+0}$.

Tabel 3.1 Afkapgrenzen in 2001

| Periode | Zwangerschapsduur (weken ^{+dagen}) | Geboortegewicht (gram) | Afkapgrens (nmol/L serum) |
|------------------------------|---|---------------------------------|------------------------------|
| 01-01-2001 t/m 28-02-2001 | $\leq 33^{+0}$ | ≤ 2100 | ≥ 500 |
| | $33^{+1} \text{ t/m } 35^{+0}$ | 2101-2500 | ≥ 250 |
| | $35^{+1} \text{ t/m } 36^{+0}$ | 2501-2700 | ≥ 150 |
| | $\geq 36^{+1}$ | $\geq 2701 \text{ of onbekend}$ | ≥ 80 |
| 01-03-2001 t/m 31-12-2001 | $\leq 33^{+0}$ | ≤ 2100 | ≥ 500 |
| | $33^{+1} \text{ t/m } 35^{+0}$ | 2101-2500 | ≥ 275 |
| | $35^{+1} \text{ t/m } 36^{+0}$ | 2501-2700 | ≥ 165 |
| | $\geq 36^{+1}$ | $\geq 2701 \text{ of onbekend}$ | ≥ 90 |

Afkapgrenzen waren primair gebaseerd op zwangerschapsduur (vetgedrukt). Bij het ontbreken van informatie over de zwangerschapsduur, werd een beoordeling gemaakt op basis van het geboortegewicht.

4 Resultaten neonatale screening op AGS in 2001

Dit hoofdstuk bevat een overzicht van de screeningsresultaten en de resultaten van de registratie van nieuw gediagnosticeerde AGS-patiënten in Nederland (opgespoord via het NSCK) in 2001.

4.1 Aantallen

Tabel 4.1.1 Resultaten van de screening in 2001

| | 2001 | 2000 ^c |
|--|--------------|-------------------|
| Aantal gescreeneden | 206.687 | 150.293 |
| Aantal $\geq 80 \text{ nmol/L}$ | 2117 (1,02%) | 1083 (0,72%) |
| Aantal $\geq 90 \text{ nmol/L}^a$ | 1679 (0,81%) | - |
| Aantal afwijkende uitslagen ^b | 212 (0,10%) | 124 (0,08%) |
| AGS patiënten | 16 | 10 |
| Patiënten met baat ^c | 56,3% | 80% |
| Foutnegatieve uitslagen | 0 | 0 |
| Sensitiviteit | 100% | 100% |
| Specificiteit ^d | 99,91% | 99,93% |

^aMet ingang van 01-03-2001 werd de afkapgrens voor à terme pasgeborenen veranderd van 80 nmol/L naar 90 nmol/L (zie paragraaf 2.1 Laboratoriumonderzoek).

^bHet aantal afwijkende uitslagen is het aantal gemelde afwijkende uitslagen aan het projectbureau. Hieronder vallen dus ook de onterecht afwijkende uitslagen.

^cPatiënt met baat: patiënt was op moment van de hielprikuitslag nog niet klinisch verdacht.

^dSpecificiteit: ((gescreeneden-(afwijkende uitslagen-onterechte meldingen))/(gescreeneden-patiënten))x100% = ((206.687-(212-15)) / (206.687 - 16)))x100% = 99,91%

^eTer vergelijking zijn de aantallen van 2000 opgenomen. Dit betreft niet alle pasgeborenen in Nederland, in de eerste helft van 2000 werd alleen in de pilotregio op AGS gescreend.

Het percentage uitslagen $\geq 80 \text{ nmol/l}$ is in 2001 hoger dan in 2000. Dit is toe te schrijven aan het feit dat de uitslagen gemiddeld 10% hoger uitvielen na laboratoriumtechnische veranderingen in het laatste kwartaal van 2000 (zie paragraaf 2.1 Laboratoriumonderzoek).

Alle 17OHP-uitslagen $\geq 80 \text{ nmol/l}$ (tot 01-03-2001) respectievelijk $\geq 90 \text{ nmol/l}$ (vanaf 01-03-2001) werden afzonderlijk beoordeeld aan de hand van de afkapgrenzen (zie paragraaf 3). Indien een afwijkende uitslag werd vastgesteld, dan werd dit gemeld door het

screeningslaboratorium aan het projectbureau. De volgende tabel geeft een overzicht van alle meldingen aan het projectbureau in 2001. In bijlage 1 wordt een gedetailleerd overzicht gegeven van het verdere beloop na melding aan het projectbureau.

Tabel 4.1.2 Meldingen van afwijkende hielprikslagen aan het projectbureau AGS-screening in 2001

| | 2001 | 2000 ^e |
|--|------|-------------------|
| Aantal afwijkende uitslagen (totaal) | 212 | 124 |
| Onterechte meldingen ^a | 15 | 10 |
| AGS-patiënten | 16 | 10 |
| Foutpositieve uitslagen | 155 | 98 |
| Diagnostiek nog niet afgerond ^b | 17 | 2 |
| Overig ^c | 9 | 4 |
| Positief voorspellende waarde ^d | 8,1% | 8,8% |

^aOnterechte melding: na achterhalen van de zwangerschapsduur door de medisch coördinator bleek de uitslag niet afwijkend te zijn.

^bNadere diagnostiek: naar aanleiding van afwijkende hielprikslag (zie paragraaf 4.5).

^cOverig: kind overleden (n=2), infauste prognose (n=1), setjesverwisseling (n=3), slechte duplo zonder verwijzing (n=2), 1^e hielprik te vroeg in verband met wisseltransfusie (n=1) (zie paragraaf 4.6).

^dPositief voorspellende waarde van een afwijkende hielprikslag voor het daadwerkelijk bestaan van AGS is: ((aantal patiënten)/(afwijkende uitslagen-onterechte meldingen))x100% = (16 / (212 -15)) x 100% = 8,1%

^eTer vergelijking zijn de aantallen van 2000 opgenomen. Dit betreft niet alle pasgeborenen in Nederland, in de eerste helft van 2000 werd alleen in de pilotregio op AGS gescreend.

Tabel 4.1.3 Dag van afname eerste en diagnostische hielprik

| | | |
|-----------|----------------------------------|--------------------------------|
| Levensdag | 1 ^e hielprik n=196 | diagnostische hielprik n=92 |
| Mediaan | 4,0 | 13,0 |
| Spreiding | 0-14 ^a | 4-26 |

Datum van afname was niet ingevuld op 16 setjes (1^e hielprik) en 120 setjes (2^e hielprik) in 2001.

^aAfname levensdag 0 (n=1, vanwege wisseltransfusie), levensdag 2 (n=1, vanwege sterke verdenking op AGS), levensdag 3 (n=3, waarvan 1 wegens sterke verdenking op AGS), levensdag 8 (n=7), levensdag 9 (n=3), levensdag 10 (n=2) en levensdag 14 (n=1).

Afname van de eerste hielprik had plaatsgevonden op de voorkeursdag (levensdag 4) bij 102 van de 212 meldingen (48,2%) en tijdens de voorgeschreven periode (levensdag 4-7) bij 178 van de 212 meldingen (84,0%). Van de overigen was de afname te vroeg (n=5, 2,4%), te laat (n=13, 6,1%) of was geen afnamedatum bekend (n=16, 7,5%).

Afname van de diagnostische hielprik had meestal plaatsgevonden op de dag volgens advies van de medisch coördinator (zie paragraaf 4.2.1). Ook van setjes zonder afnamedatum (n=120), was deze vaak wel te herleiden (op basis van de dag ontvangst in laboratorium). De spreiding was groot vanwege de afspraak om bij prematuren met een zwangerschapsduur van $\leq 33^{+0}$ de diagnostische hielprik pas 2 weken na afname van de eerste hielprik af te nemen.

Tabel 4.1.4 Prevalentie AGS (klassieke vorm) in Nederland in 2001^a

| | 2001 | 2000 ^d |
|----------------------------------|-----------------|-------------------|
| Aantal pasgeborenen ^b | 206.687 | 208.152 |
| AGS patiënten | 17 ^c | 17 |
| Prevalentie | 1:12.158 | 1:12.244 |

^aAlle nieuw gediagnosticeerde patiënten in Nederland, bekend uit screening of uit NSCK.

^bVolgens opgave RIVM (pasgeborenen bekend uit de neonatale screening).

^c16 patiënten bekend uit screening, 1 patiënt bekend uit NSCK (meisje met ambigu genitalia externa, reeds behandeld ten tijde van de hielprixfname).

^dTer vergelijking zijn de aantallen van 2000 opgenomen. Hier betreft het wel alle pasgeborenen in Nederland en alle patiënten bekend uit screening (n=10) en uit NSCK (n=7).

4.2 Beoordeling uitslagen en vervolgbeleid

4.2.1 Eerste hielprixfname

Bij een afwijkende uitslag van de eerste hielprixfname (concentratie 17OHP boven de afkapgrens) werd een risico-inschatting gemaakt door de medisch coördinator. Bij de inschatting werd de concentratie van het 17OHP en de heteroanamnese van kinderarts of huisarts betrokken.

Bij een laag risico (globaal 17OHP maximaal 100% boven de afkapgrens en het bestaan van bekende factoren bij een foutpositieve uitslag (bijv. hyperbilirubinemie, sepsis)) werd alleen een diagnostische hielprixfname afgesproken. Meestal betrof dit zieke neonaten, opgenomen in het ziekenhuis. Afhankelijk van de zwangerschapsduur werd de diagnostische hielprixfname één of twee weken na de eerste hielprixfname verricht (zwangerschapsduur $\leq 33^{+0}$: 2 weken, overige: 1 week).

Bij een hoog risico (globaal 17OHP meer dan 100% boven de afkapgrens, gewicht onder geboortegewicht) vond directe verwijzing plaats naar een kinderendocrinologisch centrum. Dit kwam in 2001 in 19 gevallen voor. Bij 15 ervan werd de diagnose AGS gesteld (zie bijlage 1).

4.2.2 Diagnostische hielprixfname

De uitslag van de diagnostische hielprixfname werd beoordeeld op basis van de afkapgrenzen voor de eerste hielprixfname, met correctie voor de postnatale leeftijd. Bij beoordeling van de uitslag werd ook altijd naar glucocorticoïdmedicatie gevraagd, omdat het gebruik daarvan kan leiden tot foutnegatieve screeningsuitslagen. Indien de uitslag van de diagnostische hielprixfname afwijkend was óf normaal, maar mét glucocorticoïdmedicatie, dan werd het kind verwezen naar een kinderendocrinologisch centrum. Dit kwam in 2001 in 27 gevallen voor. Tot op heden is bij 1 van deze kinderen de diagnose AGS gesteld.

In totaal werden 46 kinderen verwezen naar een kinderendocrinologisch centrum, hetzij direct na de uitslag van de eerste hielprixfname (n=19), hetzij na de uitslag van de diagnostische hielprixfname (n=27) (zie ook bijlage 1).

4.2.3 Positief voorspellende waarde

Positief voorspellende waarde van een afwijkende hielprixfname voor het daadwerkelijk bestaan van AGS was 8,1%. Als een kind verwezen werd vanwege een afwijkende uitslag van de eerste of de diagnostische hielprixfname, was de positief voorspellende waarde van de verwijzing 34,8% (16 van de 46 verwezen kinderen hadden daadwerkelijk AGS).

Als een kind verwezen werd vanwege een afwijkende eerste hielpriksuitslag (hoog risico, directe verwijzing), was de positief voorspellende waarde van de verwijzing 78,9% (15 van de 19 direct verwezen kinderen had daadwerkelijk AGS).

Als een kind werd verwezen naar aanleiding van een afwijkende uitslag van de diagnostische hielpriksuitslag, was de positief voorspellende waarde van de verwijzing 3,7% (1 van de 27 kinderen had daadwerkelijk AGS).

4.3 AGS-patiënten

In deze paragraaf wordt een overzicht gegeven van de AGS-patiënten die in 2001 zijn gevonden met screening of gemeld via het NSCK. In 2001 werden 16 patiënten door middel van de screening opgespoord. Via het NSCK werd nog één andere patiënt met de klassieke vorm van AGS gemeld: een meisje met ambigu genitalia externa, dat al behandeld werd met hydrocortison ten tijde van de hielpriksuitslag (17OHP) had van 10 nmol/l. Er werden dus voor zover bekend geen foutnegatieve screeningsuitslagen gevonden.

In tabel 4.3.1 staat een overzicht van de patiënten die met screening zijn gedetecteerd. Van de 16 patiënten hadden 13 de klassieke zoutverliezende vorm en 3 de klassieke niet-zoutverliezende vorm ('simple virilizing'). Eén patiënt was prematuur, de overige waren à terme geboren.

De dag van de eerste hielpriksuitslag was binnen de daarvoor gestelde termijn (levensdag 4 tot en met 7) bij 13 patiënten. Bij patiënt 2 en 9 werd de hielpriksuitslag al op levensdag 3 resp. 2 verricht vanwege sterke verdenking op AGS (ambigu genitaal), bij patiënt 8 werd de hielpriksuitslag verricht op dag 8 zonder opgaaf van redenen.

Verwijzing vond plaats vóór levensdag 8 bij 12 van de 13 zoutverliezende AGS-patiënten en op levensdag 19 bij 1 zoutverliezende patiënt. Deze patiënt (n° 11) werd pas na de uitslag van de diagnostische hielpriksuitslag verwijzen. Op dat moment was er geen duidelijk zoutverlies, dus werd alleen gestart met hydrocortison. Pas op de leeftijd van ruim een maand werd licht zoutverlies vastgesteld (voor details zie voetnoot bij tabel 4.3.1).

Bij de 3 patiënten met de klassieke niet-zoutverliezende vorm vond verwijzing plaats op dag 6, 10 en 13 (voor details zie voetnoot bij tabel 4.3.1).

Therapie werd uiterlijk op levensdag 8 gestart bij 12 van de 16 patiënten. Van de overige 4 patiënten hadden 2 de zoutverliezende vorm en werd de therapie op levensdag 16 resp. 20 gestart (natrium in serum resp. 133 en 135 mmol/l). Bij 2 patiënten met de 'simple virilizing' vorm werd behandeling gestart op levensdag 16 resp. 36.

Er was bij verwijzing reeds sprake van hyponatriëmie (serum natrium <135 mmol/l) bij 5 van de 13 zoutverliezende patiënten en 2 hiervan hadden een natriumconcentratie van <130 mmol/l. Hyperkaliëmie (serum kalium >5,0 mmol/l) werd gevonden bij 7 van de 13 patiënten, en 3 hiervan hadden een kaliumconcentratie >6,5 mmol/l (waarvan 1 hemolytisch).

Van de 9 meisjes met AGS waren 3 bij geboorte niet klinisch verdacht (n° 3, 11 en 13) en werden primair opgespoord via de screening. Eén meisje met AGS (n° 7) was bij geboorte ontucht als jongen aangegeven. Ze werd primair met zoutverlies opgenomen op levensdag 7 en toen kwam de geslachtsverwisseling aan het licht. Op levensdag 8 werd de afwijkende hielpriksuitslag bekend.

Tabel 4.3.1 AGS-patiënten gevonden bij neonatale screening in 2001

| P | nº mld | geb gew | zw dr | gsl | Ind hrk | dag hpr | dag vw | dag ther | kln vrd | 17 OHP hpr | 17 OHP srm | Na srm | K srm | Na urn | dgn |
|----|-----------|------------|----------|-----|------------|-------------------|-----------------|-----------------|------------|------------------|------------------|-----------|----------|-----------|-----------------|
| 1 | 132 | 3445 | 39,5 | M | NL | 5 | 7 | 8 | nee | 193 | >80 | 130 | 5,8 | 8 | SW |
| 2 | 180 | 3450 | 40,0 | V | T | 3 | 0 | 5 | ja | >600 | 233 | 135 | 7,0H | 24 | SW |
| 3 | 202 | 3080 | 40,1 | V | NL | 4 | 6 | 6 | nee | 198 | 303 | 139 | 5,4 | 48 | SV ^g |
| 4 | 210 | 2830 | 40,4 | V | SL | 4 | 0 | 16 ^d | ja | 384 | 288 | 133 | 7,3 | 14 | SW |
| 5 | 211 | 3200 | 39,3 | V | M | 5 | 0 | 2 | ja | 202 ^e | 148 | 135 | 4,1 | - | SW |
| 6 | 224 | 2115 | 33,6 | M | NL | 4 | 7 | 7 | nee | >600 | >800 | 128 | 6,3 | 59 | SW |
| 7 | 226 | 3005 | 40,1 | V | NL | 6 | 7 ^b | 7 | ja | >600 | 1010 | 129 | 7,0 | 26 | SW |
| 8 | 240 | 3890 | 40,4 | M | S/VS | 8 | 10 | 36 | nee | 203 | 99 | 138 | 4,4 | 12 | SV ^h |
| 9 | 246 | 3000 | 37,4 | V | Ir | 2 | 0 | 4 | ja | >600 | 220 | 141 | 4,5 | 28 | SW |
| 10 | 254 | 2780 | 37,2 | M | NL | 4 | 0 | 5 | ja | >600 | 158 | 143 | 4,7 | - | SW |
| 11 | 255 | 3600 | 40,0 | V | NL | 7/14 | 19 ^c | 20 | nee | 129/213 | 300 | 135 | 5,0 | - | SW |
| 12 | 257 | 3740 | 40,6 | M | NL | 4 | 7 | 7 | nee | >600 | >100 | 134 | 6,1 | 20 | SW |
| 13 | 266 | 3250 | 40,0 | V | NL | 4 | 5 | 6 | nee | 307 | 59 | 145 | 4,1 | - | SW |
| 14 | 293 | 3750 | 39,0 | M | - | 5 | 7 | 7 | nee | >600 | 475 | 136 | 6,0 | 25 | SW |
| 15 | 303 | 2990 | 40,0 | M | NL | 7/10 ^a | 13 | 16 | nee | 84/403 | 130 | 132 | 5,5 | - | SV |
| 16 | 308 | 4070 | 41,5 | V | NL | 4 | 0 | 1 | ja | 241 ^f | 350 | 135 | 4,6 | 26 | SW |

Verklaring index van links naar rechts: Patiënt, nummer melding aan projectbureau, geboortegegewicht in gram, zwangerschapsduur in weken.dagen (amenorroeuur), geslacht m=man/v=vrouw, land herkomst ouders (volgens opgave kinderarts-endocrinoloog): NL=Nederland, T=Turkije, S=Spanje, SL=Sri Lanka, M=Marokko, VS=Verenigde Staten, I=Irak, dag hielpriek, dag verwijzing, dag start therapie, klinische verdenking, 17-hydroxyprogesterongehalte in hielpriekbloed, in serum (normaal < 6 à 9 nmol/L), natrium bij verwijzing in mmol/l serum (normaal 135-145), kalium bij verwijzing in mmol/l serum (normaal 3,5-5,0, H=hemolytisch), urine natrium mmol/l (in portie) (normaal <20). Diagnose: SW= 'saltwasting' (zoutverliezende klassieke vorm AGS), SV= 'simple virilizing' (niet-zoutverliezende klassieke vorm AGS).

^aBij deze patiënt met de klassieke niet-zoutverliezende vorm was de uitslag van de eerste hielpriek (afname op levensdag 7) niet afwijkend (17OHP 84 nmol/l). Vanwege onvoldoende materiaal voor CHT-vervolgonderzoek werd opnieuw een hielpriek gedaan. Omdat op het aanvraagformulier per abuis niets werd ingevuld, werden alle bepalingen weer gedaan. Uitslag van deze hielpriek (afname op levensdag 10) 17OHP 403 nmol/l.

^bBij geboorte werd dit kind ontrecht als jongen aangegeven. Op levensdag 7 werd het met zoutverlies opgenomen, waarbij de geslachtsverwisseling aan het licht kwam. Op levensdag 8 was de hielpriekuitslag bekend.

^cDeze patiënt werd verwiesen op grond van de uitslag van de tweede hielpriek. Eerste hielpriek 17OHP: 129 nmol/l (uitslag op levensdag 8). Zoutverlies was bij diagnose niet duidelijk, dus werd alleen hydrocortison gegeven. Pas op levensdag 35 werd gestart met fludrocortison (=aldosteronsuppletie) vanwege aanhoudend hoge plasma renine activiteit.

^dDe tijd tussen afname van de hielpriek en ontvangst op het laboratorium bedroeg 11 dagen (oorzaak onbekend). Het kind was opgevallen bij geboorte vanwege licht afwijkende genitalia externa en werd vervolgd.

^eOndanks start van behandeling met hydrocortison op levensdag 2 (verdenking AGS op basis van ambigu genitaal), werd in het hielpriekmonster (afname op levensdag 5) nog een 17OHP concentratie van 202 nmol/l gevonden.

^fOndanks start van behandeling met hydrocortison op levensdag 1 (verdenking AGS op basis van ambigu genitaal), werd in het hielpriekmonster (afname op levensdag 4) nog een 17OHP concentratie van 241 nmol/l gevonden.

^gNaar aanleiding van de diagnose klassieke niet-zoutverliezende AGS bij dit kind werd de diagnose bij een ouder broertje (2,5 jaar) ook gesteld.

^hBij deze patiënt is de endocriene diagnose vooralsnog niet bevestigd met DNA-onderzoek: geen van de bekende DNA-mutaties kon worden aangetoond.

In tabel 4.3.2 staat een overzicht van de nieuw gediagnosticeerde AGS-patiënten die in 2001 aan het NSCK zijn gemeld en die niet uit de screening bekend zijn. De patiënten die gemeld zijn via het NSCK, maar ook uit de screening bekend waren, staan vermeld in tabel 4.3.1.

Bij het NCSK werden in 2001 2 pasgeborenen met AGS gemeld. Bij één kind was de diagnose al bevestigd: een meisje met ambigu genitalia externa (no. 2 in tabel 4.3.2), dat al werd behandeld met hydrocortison ten tijde van de hielpriekafname, met een hielpriekuitslag (17OHP) van 10 nmol/l. Bij het andere kind bestaat nog steeds slechts een vermoeden van de diagnose. Er werden voor zover bekend geen foutnegatieve screeningsuitslagen gevonden.

Naast de 2 pasgeborenen werden 2 oudere kinderen gemeld met de niet-klassieke vorm ('late onset'). Van één van beide kinderen was het hielpriemonster nog beschikbaar en werd alsnog 17OHP bepaald. Omdat de NSCK-registratie in principe bedoeld was voor kinderen geboren in of na 1992 is het aantal meldingen van de niet-klassieke vorm waarschijnlijk niet representatief voor de daadwerkelijke prevalentie van deze vorm.

Tabel 4.3.2 AGS-patiënten gevonden met behulp van het NSCK in 2001

| P | nº NSCK | geb gew | zw dr | gsl | lnd hrk | dag opn | dag ther | kln verd | 17 OHP hpr | 17 OHP srm | Na srm | K srm | Na urn | diagn |
|---|------------|------------|----------|-----|------------|------------|-------------|-------------|------------------|------------------|-----------|----------|-----------|----------------|
| 1 | 107 | 3050 | 40,0 | M | NL | 14 | - | ja | 31 | 144 | 145 | 6,2 | <5 | ? ^c |
| 2 | 129 | 3180 | 37,4 | V | NL | 0 | 3 | ja | 10 ^a | - | - | - | - | SW |
| 3 | 110 | 3940 | 40,0 | M | NL | Geb. 1994 | | ja | - | 667 | 140 | 3,7 | - | NC |
| 4 | 115 | 3850 | 40,0 | M | NL | geb. 1997 | | ja | 193 ^b | 350 | - | - | - | NC |

Verklaring index van links naar rechts: Patiënt, nummer melding aan NSCK, geboortegewicht in gram, zwangerschapsduur in weken.dagen (amenorroeduur), geslacht m=man/v=vrouw, land herkomst ouders (volgens opgave kinderarts-endocrinoloog): NL=Nederland, dag opname, dag start therapie, klinische verdenking, 17-hydroxyprogesterongehalte in hielpriekbloed, in serum (normaal < 6 à 9 nmol/L), natrium in mmol/l serum (normaal 135-145), kalium in mmol/l serum (normaal 3,5-5,0), Urine natrium mmol/l (in portie) (normaal <20), diagnose: SW='saltwasting' (zoutverliezende klassieke vorm AGS), NC= 'nonclassic' (niet-klassieke vorm).

^aBij deze patiënt werd hydrocortison gestart voor afname van de hielpriek.

^bBij deze patiënt werd het hielpriekbloed achteraf onderzocht.

^cDiagnose nog onbekend (mogelijk andere enzymdeficiëntie dan 21-hydroxylase deficiëntie).

4.4 Foutpositieve uitslagen

Foutpositieve uitslagen van de eerste hielprikk werden vastgesteld indien:

- directe verwijzing geen afwijkingen opleverde (n=4)
- uitslag van diagnostische hielprikk normaal was (n=142)
- verwijzing naar aanleiding van de diagnostische hielprikk geen afwijkingen opleverde (n=9)

In totaal werden 155 foutpositieve uitslagen vastgesteld, 79,1% van het totaal aantal afwijkende hielprikkuitslagen (gecorrigeerd voor het aantal onterechte meldingen). In de volgende tabel wordt een overzicht gegeven.

Tabel 4.4.1 Foutpositieve uitslagen in 2001: verdeling zwangerschapsduur en geboortegewicht

| | ≤ 2100 g | 2101-2500 g | 2501-2700 g | ≥ 2701 of onbekend | Totaal | |
|--|------------|-------------|-------------|--------------------|--------|---------|
| ≤ 33⁺⁰ weken | 24 | - | - | - | 24 | (15,5%) |
| 33⁺¹ t/m 35⁺⁰ weken | 5 | 9 | 2 | - | 16 | (10,3%) |
| 35⁺¹ t/m 36⁺⁰ weken | 5 | 4 | 1 | 2 | 12 | (7,7%) |
| ≥ 36⁺¹ weken | 10 | 24 | 17 | 52 ^a | 103 | (66,5%) |
| Totaal | 44 (28,4%) | 37 (23,9%) | 20 (12,9%) | 54 (34,8%) | 155 | (100 %) |

^aVan één kind van de 52 was het geboortegewicht onbekend (zwangerschapsduur 36⁺¹).

De meerderheid van de foutpositieve uitslagen (103/155, 66,5%) werd gevonden in de categorie à terme pasgeborenen. Ongeveer de helft van deze kinderen (n=51) had een geboortegewicht van maximaal 2700 gram.

4.5 Nadere diagnostiek

In onderstaande tabel staat een overzicht van de casus waarbij de nadere diagnostiek nog niet is afgerond. Dit zijn kinderen die naar aanleiding van de uitslag van de diagnostische hielpriks zijn verwezen, met uitzondering van één kind (no. 7) dat vanwege de uitslag van de eerste hielprik werd verwezen.

Tabel 4.5.1 Diagnostiek nog niet afgerond, d.d. 28-02-2002

| P | nº melding | geb gew | zw dr | gsl | 17OHP 1 ^e HP (nmol/l) | 17OHP diagn. HP (nmol/l) | Kinderendocrinologisch centrum |
|----|---------------|------------|----------|-----|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| 1 | 128 | 3640 | 37,5 | M | 92 ^a | 32 | VUMC |
| 2 | 151 | 2000 | 36,6 | M | 135 | 93 | UMCN |
| 3 | 154 | 3300 | 37,0 | V | 81 | 104 | UMCU |
| 4 | 172 | 850 | 25,2 | M | 563 | 54 (dexamethason) | AZG |
| 5 | 188 | 3605 | 37,4 | M | 291 | 113 | AMC |
| 6 | 206 | 1300 | 28,1 | M | >600 | >600 | AZM |
| 7 | 214 | 4900 | 38,1 | V | 208 | - | AZM |
| 8 | 218 | 850 | 25,3 | V | >600 | 213 (hydrocortison) | AMC |
| 9 | 229 | - | 35,3 | M | 222 | 114 | UMCN |
| 10 | 256 | 3800 | 38,0 | M | 90 | 96 | AZR |
| 11 | 292 | 860 | 26,1 | V | 533 | 164 (hydrocortison) | AZM |
| 12 | 297 | 3070 | 35,2 | M | 233 | 128 | UMCN |
| 13 | 309 | 4730 | 41,3 | M | 118 | 186 | AZR |
| 14 | 311 | 3160 | 36,1 | M | 95 | 90 | AZR |
| 15 | 318 | 2200 | 35,5 | M | 233 | 104 | AZR |
| 16 | 321 | 3060 | 36,5 | M | 132 | 91 | AZR |
| 17 | 333 | 2755 | 38,4 | V | 128 | 116 | UMCN |

Verklaring index van links naar rechts: Patiënt, nummer melding aan projectbureau, geboortegewicht in gram, zwangerschapsduur in weken.dagen (amenorroeduur), geslacht m=man/v=vrouw, concentratie 17OHP in eerste en diagnostische hielprik (tussen aanhalingstekens: gebruik medicatie), kinderendocrinologisch centrum waar het kind vervolgd wordt: VUMC=VU Medisch Centrum Amsterdam, UMCN=Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, UMCU=Universitair Medisch Centrum Utrecht/Wilhelmina Kinderziekenhuis, AZG=Academisch Ziekenhuis Groningen, AMC=Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, AZM=Academisch Ziekenhuis Maastricht, AZR=Academisch Ziekenhuis Rotterdam/Sophia Kinderziekenhuis.
^aBij eerste uitslag is kinderarts-endocrinoloog reeds in consult gevraagd door behandelend kinderarts.

Van bovenstaande 17 pasgeborenen waren er 7 prematuur geboren (zwangerschapsduur <36⁺¹) en van de overige 10 à terme pasgeborenen had één een geboortegewicht <2700 gram. De afwijkende hielprikslagen waren dus maar ten dele toe te schrijven aan prematuriteit of dysmaturiteit. In drie gevallen was de diagnostische hielprik afgenoemt tijdens een periode van glucocorticoidmedicatie en was de uitslag dientengevolge niet te beoordelen.

4.6 Overige uitslagen

In de categorie ‘overige uitslagen’ kwamen voor: setjesverwisseling (n=3), kind overleden (n=2), infauste prognose (n=1), slechte duplo zonder verwijzing (n=2), 1^e hielprik te vroeg in verband met wisseltransfusie (n=1).

Setjesverwisseling kwam in 2001 driemaal voor (3/212, 1,4%). Onder setjesverwisseling wordt verstaan het onjuist koppelen van de afwijkende hielprikslag aan persoonsgegevens, met als gevolg dat het verkeerde kind wordt verwezen. In alle gevallen werd de verwisseling door het laboratorium ontdekt.

Op twee afwijkende uitslagen (uit hetzelfde laboratorium, met opeenvolgende labnummers) werd vanwege slechte duplo’s geen actie ondernomen, in afwachting van een hernieuwde

bepaling (beide meisjes). De hernieuwde bepaling leverden voor beide gevallen een negatieve uitslag op.

4.7 Overwegingen bij casuïstiek

In 2001 zijn de volgende waarnemingen gedaan die van belang zijn voor de screening en voor de diagnostiek van AGS-patiënten:

- Ondanks behandeling gedurende 3 dagen voorafgaand aan afname van de hielprijs zijn bij meisjes met de klassieke zoutverliezende vorm nog afwijkende hielprikslagen voor 17OHP te vinden (tabel 4.3.1, patiënt 5 en 16). Meisjes die al behandeld worden (diagnose vanwege ambigu genitalia externa) worden dus niet allemaal door de screening gemist.
- Ernstig zoutverlies kan optreden voor levensdag 8 (en voordat de screeningsuitslag bekend is) bij ernstig aangedane kinderen. Hielpriksname moet dus zo vroeg mogelijk in de gewenste periode (dus op levensdag 4) plaatsvinden om ernstig zoutverlies bij alle patiënten te kunnen voorkomen (tabel 4.3.1, patiënt 7).
- De klassieke niet-zoutverliezende vorm kan leiden tot afwijkende hielprikslagen, maar het is onbekend of ook negatieve uitslagen bij deze kinderen worden gevonden. Een casus demonstreert bij toeval de toename van 17OHP concentratie in de loop van de dagen: levensdag 7 17OHP 84 nmol/l, levensdag 10 17OHP 403 nmol/l (tabel 4.3.1, patiënt 15). Bij een normaal beloop van de screening zou deze patiënt gemist zijn.

5 Integratie AGS-screening in neonataal screeningsprogramma

In 2001 werden de voorbereidingen getroffen voor de volledige integratie van de AGS-screening in het bestaande programma van neonatale screening per 1 januari 2002. De belangrijkste wijziging hield in dat de entadministraties de uitslagverwerking voor de AGS-screening zouden overnemen van het projectbureau.

5.1 Aansturing

Het proces van integratie van de AGS-screening in het programma van de PKU- en CHT-screening werd aangestuurd door de projectgroep AGS-screening, die ook de pilotfase en de landelijke invoering had begeleid. Deze projectgroep bestond op 1 januari 2001 uit: dr. B.J. Otten (kinderarts-endocrinoloog, projectleider AGS-screening, UMC St Radboud, Nijmegen), dr. C. Noordam (kinderarts-endocrinoloog, UMC St Radboud, Nijmegen), mw. drs. M.M.L. Stikkelbroeck (arts, coördinator 2000-2001, UMC St Radboud, Nijmegen), mw. dr. H.J. v.d. Kamp (kinderarts-endocrinoloog, coördinator 1998-1999, LUMC, Leiden), dr. J.G. Loeber (biochimicus, RIVM, Bilthoven), L.H. Elvers (RIVM, Bilthoven), dr. F.E.A.M. Verheul (klinisch chemicus, AKL, Capelle a/d IJssel), mw. W. van Baarle (AKL, Capelle a/d IJssel), dr. P.H. Verkerk (arts-epidemioloog, TNO-PG, Leiden), mw. dr. C.I. Lanting (arts-onderzoeker, TNO-PG, Leiden) en mr. P.A.A.M. de Hoogh (Landelijke Vereniging van Entadministraties (LVE), Bunnik).

De concrete voorbereiding werd verzorgd door het projectbureau AGS-screening, gevestigd in het UMC St Radboud (Nijmegen), bestaande uit dr. B.J. Otten (projectcoördinator), dr. C. Noordam, mw. drs. M.M.L. Stikkelbroeck (medisch coördinator) en mw. T. Gommans (secretaresse).

5.2 Financiering

Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft in oktober 2001 aan de Minister van VWS geadviseerd om de subsidieregeling voor de AGS-screening om te zetten in een AWBZ verstrekkings. De financiële integratie van de AGS-, CHT- en PKU-screening was een belangrijke factor in de voorgenomen complete integratie. De noodzakelijke aanpassing van de beleidsregels entadministraties en het hielpriktarief door het College Tarieven Gezondheidszorg (CTG) ter voorbereiding van het ministerieel besluit kon niet voor 1 januari 2002 worden afgerond.

5.3 Overdracht aan medisch adviseurs van de entadministraties

De medisch adviseurs van de entadministraties hadden zich in de vergadering van 15 maart 2001 bereid verklaard om de coördinatie voor de AGS-screening per 1 januari 2002 op zich te nemen en te zorgen voor een geïntegreerd programma voor neonatale screening. Men zag het belang van snelheid van verwijzing en de noodzaak de organisatie zo in te richten dat snelheid gegarandeerd wordt. In een latere fase vond ook concrete inhoudelijke voorbereiding op de coördinatie van de uitslagverwerking plaats, aan de hand van het nieuwe draaiboek (zie paragraaf 5.8).

5.4 Bereikbaarheid laboratoria, medisch adviseurs en kinderendocrinologische centra

Tussen screeningslaboratoria en medisch adviseurs werden concrete afspraken gemaakt over bereikbaarheid op werk-, weekend- en feestdagen, in samenspraak met de Landelijke Vereniging van Entadministraties (LVE).

Het standpunt van de projectgroep AGS-screening was dat dagelijkse bereikbaarheid van de medisch adviseurs tot 18.00u een voldoende marge biedt om de screeningsuitslagen te kunnen ontvangen, met als overweging dat de screeningslaboratoria in principe tot 17.00u in bedrijf zijn. De medisch adviseurs zijn akkoord gegaan met dit standpunt. In 2003 zal worden bezien

of bereikbaarheid tot 18.00u nog steeds noodzakelijk is of dat dit kan worden teruggebracht tot 17.30u.

De bereikbaarheid van de kinderendocrinologische centra werd vastgelegd in een document dat wordt beheerd door de LVE. Wijzigingen worden door de Landelijke Adviescommissie AGS (LAC-AGS) direct aan de LVE doorgegeven. Het bereikbaarheidsoverzicht van de medisch adviseurs, ter beschikking gesteld aan de kinderartsen-endocrinologen, wordt ook door de LVE beheerd.

5.5 Afspraken rondom verwijzing

In overleg met de Sectie Endocrinologie en de Sectie Kindergeneeskunde in Algemene Ziekenhuizen had het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) in 2000 vastgesteld dat kinderen met een afwijkende hielprikuitslag voor AGS en een sterke verdenking op AGS, in een kinderendocrinologisch centrum behandeld dienen te worden. De belangrijkste overwegingen waren de lage prevalentie en de complexiteit van de behandeling. Het besluit was gepubliceerd in de NVK-nieuwbrief van oktober 2000.

De LAC-AGS, waarin alle kinderendocrinologische centra vertegenwoordigd zijn, heeft vastgesteld welke kinderendocrinologische centra in principe in aanmerking komen voor deelname aan de AGS-verwijzingen. Tijdens de vergadering van de LAC-AGS op 8 juni 2001 werd besproken dat de kinderartsen-endocrinologen uit deze centra mede verantwoordelijkheid dragen bij het verwijzingsproces bij de AGS-screening, samen met de medisch adviseur.

5.6 Afkapgrenzen en uitslagverwerking

De afkapgrenzen die vanaf 1 januari 2002 zullen gaan gelden, werden vastgesteld door de projectgroep (bijlage 3). Er zouden drie soorten uitslagen worden onderscheiden: negatief, dubieus en afwijkend (voorheen: negatief / afwijkend). De laboratoria hebben deze wijzigingen tijdig in de software kunnen doorvoeren. In bijlage 2 wordt de ontwikkeling van de afkapgrenzen sinds 1998 geschatst.

In het laatste kwartaal van 2001 werd de software in gebruik genomen waarmee uitslagen tussen screeningslaboratoria en entadministraties volledig via elektronische weg konden worden doorgegeven.

5.7 NSCK-registratie

Volgens afspraak zal de NSCK-registratie doorlopen tot 1 juli 2002, ter controle op de resultaten van het jaar 2001. Daarna zal de NSCK-registratie vervallen voor AGS. Volgens de Landelijke Begeleidingscommissies PKU en CHT/AGS is er geen behoefte aan een continue registratie voor foutnegatieve uitslagen van de neonatale screening.

5.8 Draaiboek Neonatale screening op AGS, CHT en PKU

De vierde uitgave van het 'Draaiboek Neonatale screening op AGS, CHT en PKU' werd voorbereid door mw. drs. M.M.L. Stikkelbroeck (coördinator AGS-screening), mw. drs. M.S. Angulo-Laurent (medisch adviseur PEA Utrecht) en dr. J.G. Loeber (coördinator neonatale screeningslaboratoria, RIVM, Bilthoven), in samenspraak met alle betrokken partijen.

Bij de ontwikkeling van het nieuwe draaiboek werden ook nieuwe standaardbrieven en voorlichtingsmateriaal over AGS voor huisartsen, ouders en uitvoerders ontwikkeld. Deze werden vastgesteld door de Landelijke Begeleidingscommissie AGS/CHT. Ook werden

registratieformulieren voor de entadministraties en voor behandelend kinderartsen-endocrinologen respectievelijk aangepast en ontwikkeld.

Het draaiboek werd uitgegeven en verspreid door de Inspectie voor de Gezondheidszorg, onder meer met hulp van de entadministraties.

6 Discussie en conclusie

De resultaten van de neonatale screening op AGS in 2001 komen globaal overeen met de resultaten sinds de start van het pilotonderzoek. De prevalentie van de klassieke vorm van AGS in heel Nederland was in 2001 vergelijkbaar met 2000 (1:12.158 vs. 1:12.244). In 2001 was de positief voorspellende waarde ook vergelijkbaar met 2000 (8,1% resp. 8,8%). De specificiteit van de screening was 99,91% (ten opzichte van 99,93% in 2000) en de sensitiviteit 100% (er werden voor zover bekend geen foutnegatieve uitslagen gevonden).

Verwijzing vond plaats uiterlijk op levensdag 8 bij 12 van de 13 patiënten met de klassieke zoutverliezende vorm van AGS. Behandeling werd bij deze patiënten uiterlijk op levensdag 16 gestart. Bij 1 zoutverliezende patiënt vond verwijzing en start van behandeling later plaats: het kind had een mild afwijkende eerste hielprikslag en werd pas naar aanleiding van de uitslag van de diagnostische hielprik verwezen (uiteindelijk mild zoutverlies op de leeftijd van ruim een maand). Het streven om de patiënten voor levensdag 10 te verwijzen werd dus deels gehaald. Bij één patiënt kwam de afwijkende hielprikslag op levensdag 8, één dag nadat het kind was opgenomen vanwege zoutverlies en geslachtsverwisseling aan het licht was gekomen.

Drie patiënten met de niet-zoutverliezende klassieke vorm van AGS werden opgespoord. Naar aanleiding hiervan werd bij één van deze kinderen ook de diagnose bij het oudere broertje gesteld.

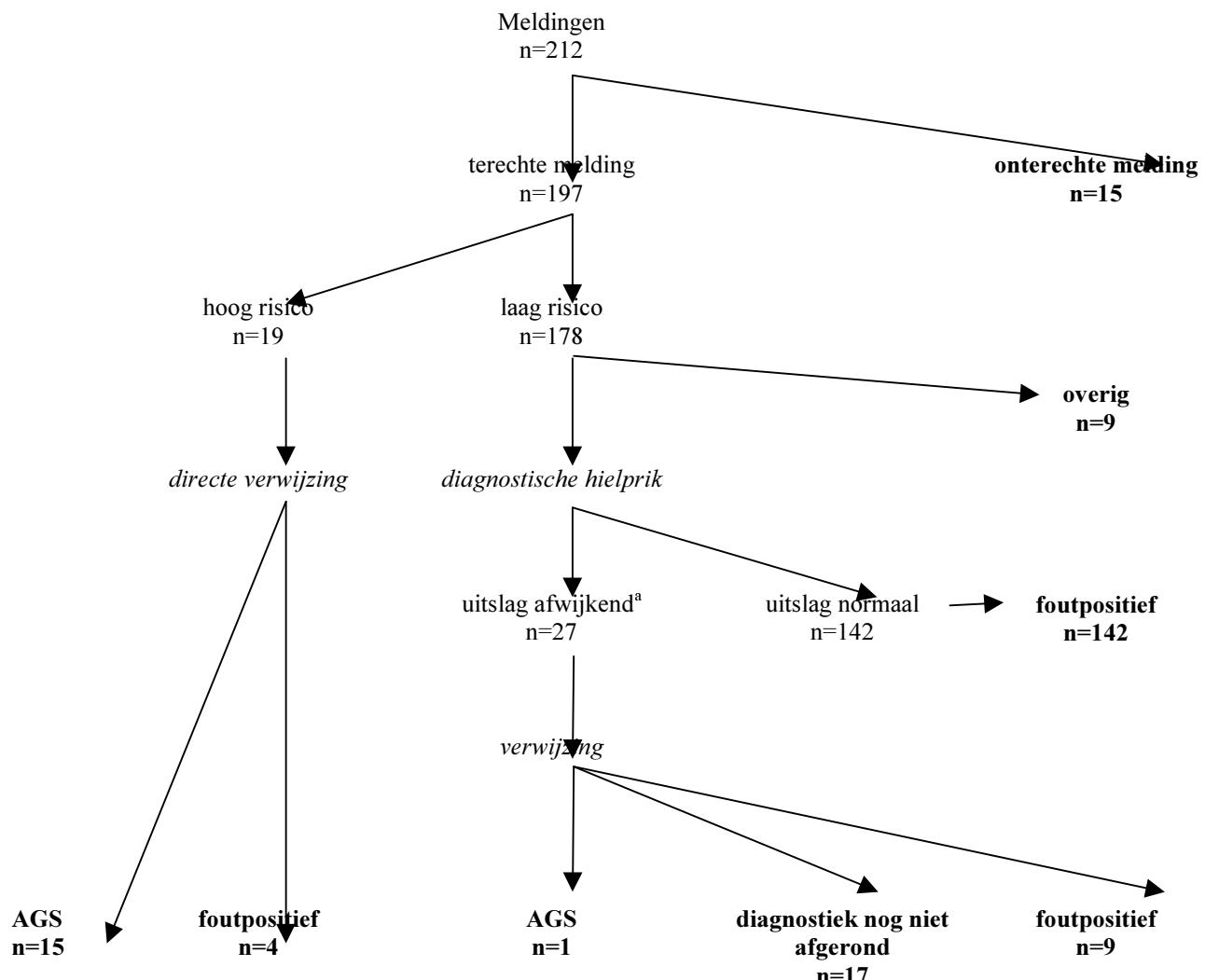
De meerderheid van de afwijkende hielprikslagen was foutpositief. Tweederde van de foutpositieve uitslagen werd bij à terme pasgeborenen gevonden. Opvallend is dat van deze kinderen, ongeveer de helft een geboortegewicht van 2700 gram of lager had. Het laag geboortegewicht kan een aanwijzing zijn voor vertraagde ontwikkeling in utero, hetgeen zou kunnen passen bij onrijpheid van de bijnier en hogere concentraties van 17OHP. Het is dan ook te overwegen om bij de à terme pasgeborenen bij de beoordeling van de 17OHP uitslag naast de zwangerschapsduur ook het geboortegewicht te betrekken, ter verbetering van de specificiteit van de screening.

Met het jaar 2001 werd de AGS-screening als project afgerond. In 2001 zijn de noodzakelijke voorbereidingen getroffen voor de volledige integratie van de AGS-screening in het bestaande programma voor neonatale screening per 1 januari 2002. De bereidheid van de medisch adviseurs om de coördinatie over te nemen speelde in de besluitvorming een belangrijke rol. Belangrijkste punten van aandacht waren in 2001 de inhoudelijke overdracht aan de medisch adviseurs, het opstellen van een geïntegreerd draaiboek en het maken van afspraken over bereikbaarheid van medisch adviseurs en kinderartsen-endocrinologen. Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) bracht het advies uit aan de Minister van VWS om de subsidieregeling voor de AGS-screening om te zetten in een AWBZ verstrekking. Dit was een belangrijke positieve impuls voor de voorgenomen complete integratie. De noodzakelijke aanpassing van de beleidsregels entadministraties en het hielpriktarief door het College Tarieven Gezondheidszorg (CTG) ter voorbereiding van het ministerieel besluit kon niet voor 1 januari 2002 worden afgerond.

De neonatale screening op AGS is na het pilotonderzoek vanaf 1998 en de landelijke invoering op 1 juli 2000, in 2001 als project afgerond. Voor een succesvolle continuering van de screening zijn de snelheid van verwijzing en het verbeteren van de specificiteit de belangrijkste punten van aandacht.

Bijlagen

Bijlage 1: Afwijkende hielprikslagen voor 17OHP in 2001: beloop na melding aan projectbureau



Vetgedrukt: voorlopige categorieën.

AGS: AGS-patiënt; **Onterechte melding:** na achterhalen van de zwangerschapsduur door de medisch coördinator bleek de uitslag niet afwijkend te zijn; **Overig:** kind overleden (n=2), infauste prognose (n=1), setjesverwisseling (n=3), slechte duplo zonder verwijzing (n=2), 1^e hielprik te vroeg in verband met wisseltransfusie (n=1).

^aUitslag afwijkend óf niet te beoordelen vanwege glucocorticoïd medicatie.

In 2001 hadden van de 46 verwezen pasgeborenen 16 daadwerkelijk AGS. De positieve voorspellende waarde van verwijzing was dus 34,8% (directe verwijzing n.a.v. eerste hielprik: 15/19 (78,9%), verwijzing n.a.v. diagnostische hielprik: 1/27 (3,7%)).

Bijlage 2: Herziening criteria voor verwijzing ten behoeve van screening op AGS
Caren Lanting en Paul Verkerk, TNO-PG, 19 november 2001**Inleiding**

Eind 2000 zijn de screeningslaboratoria niet alleen overgegaan op een nieuw type filtreerpapier, maar ook op een andere aanname voor de berekeningswijze van de hematocriet van de gebruikte 17OHP-standaarden. Naar aanleiding hiervan bestond de noodzaak om de criteria voor verwijzing t.b.v. de screening op AGS te herzien. Tevens bestond bij de projectgroep AGS de wens om de relatief lage positief voorspellende waarde van de screening te verbeteren. In deze rapportage worden een aantal criteria voorgesteld, waarna de te verwachten gevolgen van het gebruik van deze criteria worden weergegeven. Omdat de nieuwe criteria op korte termijn ingevoerd worden gaan we om praktische redenen uit van de bestaande categorieën wat betreft zwangerschapsduur en geboortegewicht.

In onderstaande tabellen (tabel 1 en 2) wordt een historisch overzicht gegeven van de afkapgrenzen die gehanteerd werden sinds de start van het project in 1998. 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 (zie hoofdstuk 7 proefschrift H. van der Kamp). Vanaf 1 januari 1999 zijn de grenzen dan ook primair gebaseerd op zwangerschapsduur. Indien de zwangerschapsduur onbekend is, dan worden de grenzen op basis van geboortegewicht gebruikt. 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.

Tabel 1: Afkapgrenzen in 1998.

| 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 |

Tabel 2: Afkapgrenzen van 1-1-1999 tot 1-1-2002.

| Periode | Zwangerschapsduur (weken) | Geboortegewicht (gram) | 17OHP gehalte (nmol/L serum) |
|-----------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 1999 | $\leq 33^{+6}$ | ≤ 2100 | ≥ 500 |
| | 34 t/m 37^{+0} | 2101 t/m 2500 | ≥ 200 |
| | $\geq 37^{+1}$ | >2500 / onbekend | ≥ 80 |
| 1-1-2000 tot 1-7-2000 | $\leq 33^{+6}$ | ≤ 2100 | ≥ 500 |
| | 34 t/m 36^{+0} | 2101 t/m 2500 | ≥ 200 |
| | $\geq 36^{+1}$ | >2500 / onbekend | ≥ 80 |
| 1-7-2000 tot 1-3-2001 | $\leq 33^{+0}$ | ≤ 2100 | ≥ 500 |
| | 33^{+1} t/m 35^{+0} | 2101 t/m 2500 | ≥ 250 |
| | 35^{+1} t/m 36^{+0} | 2501 t/m 2700 | ≥ 150 |
| | $\geq 36^{+1}$ | >2700 / onbekend | ≥ 80 |
| 1-3-2001 tot 1-1-2002 | $\leq 33^{+0}$ | ≤ 2100 | ≥ 500 |
| | 33^{+1} t/m 35^{+0} | 2101 t/m 2500 | ≥ 275 |
| | 35^{+1} t/m 36^{+0} | 2501 t/m 2700 | ≥ 165 |
| | $\geq 36^{+1}$ | >2700 / onbekend | ≥ 90 |

Methoden

Om vast te kunnen stellen welke criteria goed aan sluiten bij de screening op AGS werden data verzameld van de vijf screeningslaboratoria. Het betrof hierbij gegevens vanaf de periode waarin overgegaan werd op het nieuwe papier en de nieuwe standaard. In de praktijk betrof het gegevens van de periode december 2000 tot en met april 2001. Voor elk monster hielprikbloed werden de volgende gegevens vastgelegd: datum aanmelding, laboratorium, setcode, 17OHP gehalte, classificatie (negatief of afwijkend). In de periode tot 1 maart 2001 werden voor alle neonaten met een OHP gehalte ≥ 80 nmol/l de zwangerschapsduur en het geboortegewicht vastgelegd. Vanaf 1 maart werd dit gedaan voor kinderen met een 17OHP gehalte ≥ 90 nmol/l.

Van het projectbureau AGS werden gegevens over de in deze periode gevonden patiënten verkregen. Omdat het hier een analyse van de foutpositieve uitslagen betreft werden deze uitgesloten. Het bestand werd bovendien gezuiwerd van data die nog het oude filtreerpapier en de oude standaard betroffen. Aan de hand van de "geschoonde" dataset werd een vijftal criteria opgesteld die mogelijk te gebruiken zijn voor de screening op AGS. Deze criteria werden ieder afzonderlijk toegepast op de dataset om de te verwachten gevolgen van invoering van de betreffende criteria te bepalen in termen van specificiteit en positief

voorspellende waarde. Bij dit laatste werd uitgegaan van een prevalentie van AGS patiënten van 1:12.000. Daarnaast werden de karakteristieken van de groep kinderen met een foutpositieve screeningsuitslag voor elk van de vijf criteria afzonderlijk vastgelegd.

Resultaten

Het totaal aantal gescreeneden waarbij het nieuwe filterpapier werd gebruikt in deze periode was 81.521. Zeven neonaten waren gediagnosticeerd als AGS patiënt, d.w.z. in deze populatie was er sprake van een prevalentie van 1:11.646 pasgeborenen.

Criteria en karakteristieken van de foutpositieven

- **Criteria 1:** ondergrens 80 nmol/l

Uitslagen voor 17OHP worden in eerste instantie beoordeeld op basis van zwangerschapsduur:

Tabel 3:

| Zwangerschapsduur (weken) | 17OHP (nmol/l) afwijkend indien: | Aantal kinderen waarvoor dit geldt: |
|------------------------------|-------------------------------------|--|
| ≤33+0 | ≥500 nmol/l | 8 |
| 33+1 t/m 35+0 | ≥250 nmol/l | 10 |
| 35+1 t/m 36+0 | ≥150 nmol/l | 6 |
| ≥36+1 | ≥80 nmol/l | 54 |

Als zwangerschapsduur niet bekend is, dan gelden afkapgrenzen op basis van geboortegewicht:

Tabel 4:

| Geboortegewicht (gram) | 17OHP (nmol/l) afwijkend indien: | Aantal kinderen waarvoor dit geldt: |
|---------------------------|-------------------------------------|--|
| ≤2100 | ≥500 nmol/l | 7 |
| 2101 t/m 2500 | ≥250 nmol/l | 1 |
| 2501 t/m 2700 | ≥150 nmol/l | 2 |
| ≥2701 / onbekend | ≥80 nmol/l | 20 /0* |

*Gecorrigeerd voor ontbrekende zwangerschapsduren en geboortegewichten in de periode 1-3-2001 tot en met 30-4-2001 voor kinderen in de categorie 80 tot 90 nmol/l (zie methoden). Totaal: n=108

- **Criteria 2:** ondergrens 90 nmol/l

Uitslagen voor 17OHP worden in eerste instantie beoordeeld op basis van zwangerschapsduur:

Tabel 5:

| Zwangerschapsduur (weken) | 17OHP (nmol/l) afwijkend indien: | Aantal kinderen waarvoor dit geldt: |
|------------------------------|-------------------------------------|--|
| ≤33+0 | ≥500 nmol/l | 8 |
| 33+1 t/m 35+0 | ≥250 nmol/l | 10 |
| 35+1 t/m 36+0 | ≥150 nmol/l | 6 |
| ≥36+1 | ≥90 nmol/l | 42 |

Als zwangerschapsduur niet bekend is, dan gelden afkapgrenzen op basis van geboortegewicht:

Tabel 6:

| Geboortegewicht (gram) | 17OHP (nmol/l) afwijkend indien: | Aantal kinderen waarvoor dit geldt: |
|---------------------------|-------------------------------------|--|
| ≤2100 | ≥500 nmol/l | 7 |
| 2101 t/m 2500 | ≥250 nmol/l | 1 |
| 2501 t/m 2700 | ≥150 nmol/l | 2 |
| ≥2701 / onbekend | ≥90 nmol/l | 12 /0 |

Totaal: n=88

- **Criteria 3:** ondergrens 90 nmol/l; grenzen voor prematuren werden met 10% verhoogd.

Uitslagen voor 17OHP worden in eerste instantie beoordeeld op basis van zwangerschapsduur:

Tabel 7:

| Zwangerschapsduur (weken) | 17OHP (nmol/l) afwijkend indien: | Aantal kinderen waarvoor dit geldt: |
|------------------------------|-------------------------------------|--|
| ≤33+0 | ≥500 nmol/l | 8 |
| 33+1 t/m 35+0 | ≥275 nmol/l | 8 |
| 35+1 t/m 36+0 | ≥165 nmol/l | 6 |
| ≥36+1 | ≥90 nmol/l | 42 |

Als zwangerschapsduur niet bekend is, dan gelden afkapgrenzen op basis van geboortegewicht:

Tabel 8:

| Geboortegewicht (gram) | 17OHP (nmol/l) afwijkend indien: | Aantal kinderen waarvoor dit geldt: |
|---------------------------|-------------------------------------|--|
| ≤2100 | ≥500 nmol/l | 7 |
| 2101 t/m 2500 | ≥275 nmol/l | 1 |
| 2501 t/m 2700 | ≥165 nmol/l | 1 |
| ≥2701 / onbekend | ≥90 nmol/l | 12 /0 |

Totaal: n=85

- **Criteria 4:** ondergrens 100 nmol/l; grenzen voor prematuren als criteria 3 (+10%).

Uitslagen voor 17OHP worden in eerste instantie beoordeeld op basis van zwangerschapsduur:

Tabel 9:

| Zwangerschapsduur (weken) | 17OHP (nmol/l) afwijkend indien: | Aantal kinderen waarvoor dit geldt: |
|------------------------------|-------------------------------------|--|
| ≤33+0 | ≥500 nmol/l | 8 |
| 33+1 t/m 35+0 | ≥275 nmol/l | 8 |
| 35+1 t/m 36+0 | ≥165 nmol/l | 6 |
| ≥36+1 | ≥100 nmol/l | 35 |

Als zwangerschapsduur niet bekend is, dan gelden afkapgrenzen op basis van geboortegewicht:

Tabel 10:

| Geboortegewicht (gram) | 17OHP (nmol/l) afwijkend indien: | Aantal kinderen waarvoor dit geldt: |
|---------------------------|-------------------------------------|--|
| ≤2100 | ≥500 nmol/l | 7 |
| 2101 t/m 2500 | ≥275 nmol/l | 1 |
| 2501 t/m 2700 | ≥165 nmol/l | 1 |
| ≥2701 / onbekend | ≥100 nmol/l | 9 / 0 |

Totaal: n=70

- **Criteria 5:** ondergrens 100 nmol/l; voor prematuren worden hoge grenzen aangehouden

Uitslagen voor 17OHP worden in eerste instantie beoordeeld op basis van zwangerschapsduur:

Tabel 11:

| Zwangerschapsduur (weken) | 17OHP (nmol/l) afwijkend indien: | Aantal kinderen waarvoor dit geldt: |
|------------------------------|-------------------------------------|--|
| ≤33+0 | ≥550 nmol/l | 7 |
| 33+1 t/m 35+0 | ≥300 nmol/l | 7 |
| 35+1 t/m 36+0 | ≥200 nmol/l | 3 |
| ≥36+1 | ≥100 nmol/l | 35 |

Als zwangerschapsduur niet bekend is, dan gelden afkapgrenzen op basis van geboortegewicht:

Tabel 12:

| Geboortegewicht (gram) | 17OHP (nmol/l) afwijkend indien: | Aantal kinderen waarvoor dit geldt: |
|---------------------------|-------------------------------------|--|
| ≤2100 | ≥550 nmol/l | 6 |
| 2101 t/m 2500 | ≥300 nmol/l | 1 |
| 2501 t/m 2700 | ≥200 nmol/l | 0 |
| ≥2701 / onbekend | ≥100 nmol/l | 9 / 0 |

Totaal: n=68

Uitkomsten van de criteria 1 t/m 5:

In tabel 13 worden de uitkomsten van de verschillende criteria weergegeven in termen van specificiteit en positief voorspellende waarde. Bij gebruik van de criteria 1 (ondergrens 80 nmol/l), 2 (ondergrens 90 nmol/l) en 3 (ondergrens 90 nmol/l; prematuren +10%) zou geen van de “bekende” patiënten gemist worden. De sensitiviteit is dan 100%. Hierbij dient opgemerkt te worden dat het altijd mogelijk is dat er na verloop van tijd nog fout-negatieve uitslagen aangemeld worden. Bij gebruik van de criteria 4 of 5 (beide ondergrens 100 nmol/l) zou één patiënt (niet-zoutverliezer, hielprikkuitslag 90 nmol/l) gemist worden.

Tabel 13:

| | Specificiteit (%) | Positief voorspellende waarde (%) bij prevalentie 1:12.000 |
|--|----------------------|--|
| Criteria 1 (<i>ondergrens 80 nmol/l</i>) | 99,87* | 6,1* |
| Criteria 2 (<i>ondergrens 90 nmol/l</i>) | 99,89 | 7,4 |
| Criteria 3 (<i>ondergrens 90 nmol/l; prematuren +10%</i>) | 99,90 | 7,6 |
| Criteria 4 (<i>ondergrens 100 nmol/l; prematuren +10%</i>) | 99,91 | 9,1 |
| Criteria 5 (<i>hoge grenzen</i>) | 99,91 | 9,3 |

*Gecorrigeerd voor ontbrekende zwangerschapsduren en geboortegewichten in de periode 1-3-2001 tot en met 30-4-2001 voor kinderen in de categorie 80 tot 90 nmol/l (zie methoden).

Ter vergelijking enige gegevens uit voorgaande perioden:

Tabel 14:

| | Specificiteit (%) | Positief voorspellende waarde (%) |
|-----------------------|----------------------|--------------------------------------|
| 1998 | 99,76 | 4,5 |
| 1999 | 99,97 | 16 |
| 1-7-2000 tot 1-6-2001 | 99,90 | 7,6 |

Conclusie

De specificiteit voor de verschillende criteria varieert van 99,87% bij de oude aanpak tot 99,91% als de afkapgrenzen zeer hoog worden gesteld. De positief voorspellende waarde varieert van 6,1% tot 9,3.

Bij het vaststellen van de afkapgrenzen moet altijd een afweging gemaakt worden tussen enerzijds een zo klein mogelijk aantal verwijzingen om de belasting voor alle betrokkenen zo minimaal mogelijk te houden en de kosten zo gunstig mogelijk te laten uitvallen, en anderzijds het belang van de individuele patiënt. Omdat het vanuit een klinisch standpunt niet wenselijk lijkt de ondergrens te verhogen tot 100 nmol/l, en gezien de in vergelijking met de overige criteria redelijke specificiteit (99,90 %) en positief voorspellende waarde (7,6%; d.w.z. 1:13 kinderen met een niet-negatieve hielpriekuitslag voor AGS heeft daadwerkelijk AGS) heeft de projectgroep AGS besloten om *criteria 3* (ondergrens 90 nmol/l; prematuren +10%) te blijven hanteren.

Addendum

Om het aantal fout-positieve uitslagen te verminderen zijn er een aantal mogelijkheden. Ten eerste het verhogen van de ondergrens (zie voorgaande gedeelte), ten tweede zou het toevoegen van een categorie dubieus mogelijk effect hebben (hiervoor zijn additionele berekeningen nodig), en ten derde het toevoegen van een extra categorie wat betreft zwangerschapsduur en geboortegewicht. Door middel van onderstaande tabellen laten we zien wat van dit laatste de gevolgen zullen zijn.

- **Criteria 6:** toevoegen categorie 36+1 t/m 37+0 en 2701 t/m 3000.

Uitslagen voor 17OHP worden in eerste instantie beoordeeld op basis van zwangerschapsduur:

Tabel 1:

| Zwangerschapsduur (weken) | 17OHP (nmol/l) afwijkend indien: | Aantal kinderen waarvoor dit geldt: |
|------------------------------|-------------------------------------|--|
| ≤33+0 | ≥500 nmol/l | 8 |
| 33+1 t/m 35+0 | ≥275 nmol/l | 8 |
| 35+1 t/m 36+0 | ≥165 nmol/l | 6 |
| 36+1 t/m 37+0 | ≥110 nmol/l | 11 |
| ≥37+1 | ≥90 nmol/l | 22 |

Als zwangerschapsduur niet bekend is, dan gelden afkapgrenzen op basis van geboortegewicht:

Tabel 2:

| Geboortegewicht (gram) | 17OHP (nmol/l) afwijkend indien: | Aantal kinderen waarvoor dit geldt: |
|---------------------------|-------------------------------------|--|
| ≤2100 | ≥500 nmol/l | 7 |
| 2101 t/m 2500 | ≥275 nmol/l | 1 |
| 2501 t/m 2700 | ≥165 nmol/l | 1 |
| 2701 t/m 3000 | ≥110 nmol/l | 5 |
| ≥3000 / onbekend | ≥90 nmol/l | 5 / 0 |

Totaal: n=73

Uitkomsten criteria 6:

Tabel 3:

| | Specificiteit (%) | Positief voorspellende waarde (%) bij prevalentie 1:12.000 |
|---------------------------------------|----------------------|--|
| Criteria 6 (<i>extra categorie</i>) | 99,90 | 8,8 |

Bijlage 3: Afkapgrenzen 17OHP met ingang van 01-01-2002**EERSTE HIELPRIK**

| Zwangerschapsduur (weken+dagen) | Geboortegewicht (gram) | 17OHP (nmol/l serum) | | | | |
|---------------------------------------|------------------------|----------------------|----------|------------------|------------------|------------------|
| | | 0-89 | 90-149 | 150-274 | 275-499 | ≥ 500 |
| ≤ 33 ⁺⁰ | ≤ 2100 | negatief | negatief | negatief | negatief | dubieus |
| 33 ⁺¹ t/m 35 ⁺⁰ | 2101 t/m 2500 | negatief | negatief | negatief | dubieus | afwijkend |
| 35 ⁺¹ t/m 36 ⁺⁰ | 2501 t/m 2700 | negatief | negatief | dubieus | afwijkend | afwijkend |
| ≥ 36 ⁺¹ | ≥ 2701 of onbekend | negatief | dubieus | afwijkend | afwijkend | afwijkend |

TWEEDE HIELPRIK

| Zwangerschapsduur (weken+dagen) | Geboortegewicht (gram) | 17OHP (nmol/l serum) | | | |
|---------------------------------------|------------------------|----------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | 0-89 | 90-149 | 150-274 | ≥ 275 |
| ≤ 33 ⁺⁰ | ≤ 2100 | negatief | negatief | negatief | afwijkend |
| 33 ⁺¹ t/m 35 ⁺⁰ | 2101 t/m 2500 | negatief | negatief | afwijkend | afwijkend |
| 35 ⁺¹ t/m 36 ⁺⁰ | 2501 t/m 2700 | negatief | afwijkend | afwijkend | afwijkend |
| ≥ 36 ⁺¹ | ≥ 2701 of onbekend | negatief | afwijkend | afwijkend | afwijkend |

Afkapgrenzen zijn primair gebaseerd op zwangerschapsduur. Bij het ontbreken van informatie over de zwangerschapsduur wordt een beoordeling gemaakt op basis van het geboortegewicht.