

TNO-rapport

KvL/P&Z 2007.083

**Evaluatie van de screening op AGS/CH/PKU bij
kinderen geboren in 2005**

Datum	juni 2007
Auteur(s)	C.I. Lanting F. Galindo Garre J.M. Breuning-Boers P.H. Verkerk
Projectnummer	011.60388
Aantal pagina's	48 (incl. bijlagen)

Alle rechten voorbehouden. Niets uit dit rapport mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van TNO.

Indien dit rapport in opdracht werd uitgebracht, wordt voor de rechten en verplichtingen van opdrachtgever en opdrachtnemer verwezen naar de Algemene Voorwaarden voor onderzoekopdrachten aan TNO, dan wel de betreffende terzake tussen de partijen gesloten overeenkomst.

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

Auteur(s) C.I. Lanting
F. Galindo Garre
J.M. Breuning-Boers
P.H. Verkerk

Projectnummer 011.60388

ISBN nummer 978-90-5986-256-2

Samenvatting

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de neonatale screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CH) en fenyلكetonurie (PKU) bij kinderen geboren in 2005.

Deelname

Evenals in voorgaande jaren is de deelname hoog. In de eerste helft van 2005 heeft 99,74% en in de tweede helft heeft 99,98% van de kinderen deelgenomen aan de screening. Gegevens over de tweede helft van 2005 zijn verkregen uit het nieuwe registratiesysteem van de entadministraties (Praeventis). Gegevens over de eerste helft van 2005 zijn verkregen via het vorige systeem. Mogelijk speelt een andere registratiesystematiek een rol bij het verschil in de deelnamecijfers.

Tijdsduren

Enige jaren geleden is gesteld dat ten minste 90% van de kinderen op of voor de leeftijd van 8 dagen gescreend zou moeten zijn. De laatste jaren wordt dit streven ruimschoots gehaald. In 2005 lukt dit bij 99% van de kinderen (tabel 1). Er zijn geen grote verschillen in de leeftijd bij screening tussen zorgverleners die de hielprik afnemen. Het percentage kinderen dat na de leeftijd van 7 dagen geprikt wordt is bij medewerkers van een thuiszorgorganisatie 1,2%, bij verloskundigen 1,8% en bij huisartsen 5,1%.

Het traject van hielprik tot informeren van de huisarts is gesteld op 7 dagen. Ook het streven dit traject bij minimaal 90% van de kinderen af te leggen lukt ruimschoots. Het traject van huisarts tot diagnostisch onderzoek is bij de CH-screening gesteld op 3 dagen. Het streven is dat binnen drie dagen ten minste 90% of meer van de kinderen na informeren van de huisarts bij de kinderarts is. In 2005 is dit gelukt bij 97% van de kinderen die verwezen zijn bij de CH-screening. Bij de AGS-screening en de PKU-screening wordt gestreefd naar een duur van 1 dag op dit traject. Tabel 1 geeft de percentages, uitgaande van een interval van 1 dag.

Tabel 1 Gerealiseerde percentages op enkele intervallen bij de neonatale screening in 2005

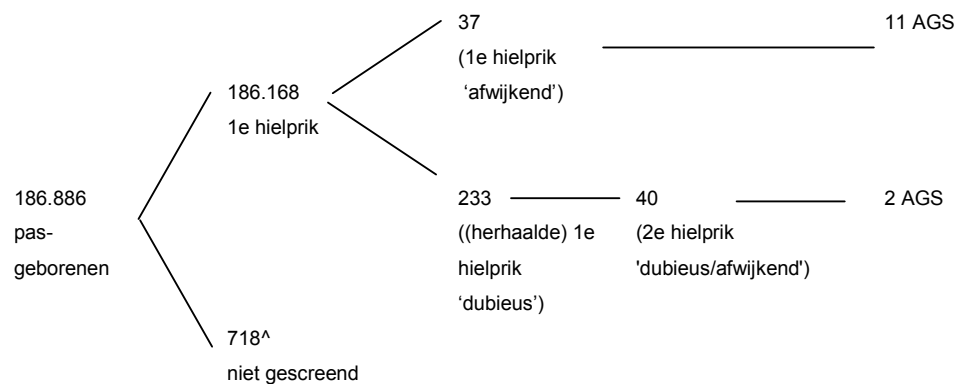
Interval	Duur binnen (dagen)	AGS	CH	PKU	Totaal	Streven
Geboorte – 1 ^e hielprik	8				99%	≥90%
Hielprik – huisarts	7	98%	98%	100%	98%	≥90%
Huisarts – diagnostisch onderzoek kinderarts	1	91%	89%	87%	88%	
Geboorte – behandeling	13	83%	80%	71%	79%	
Geboorte – behandeling	20	92%	94%	86%	92%	

AGS

Een herhaalde eerste hielprik is afgenomen bij 0,1% van de kinderen omdat het filtreerpapierstrookje onvoldoende met bloed gevuld was. Dit is vergelijkbaar met voorgaande jaren. De percentages “dubieuze” (0,13%) en “afwijkende” (0,02%) uitslagen zijn in 2005 ruim een factor 2 hoger dan in voorgaande jaren het geval was. Ook het percentage “afwijkende” uitslagen en verwijzingen naar de kinderarts was hoger in vergelijking met voorgaande jaren. Oorzaak is de omschakeling geweest naar een andere kit voor de 17OHP bepaling. Vanaf april 2006 is door het invoeren van een correctiefactor het verschil tussen de vorige en nieuwe kit gecorrigeerd.

In 2005 zijn 79 kinderen verwezen naar een kinderarts. Bij 13 kinderen is AGS vastgesteld (12 met de klassieke zoutverliezende vorm en één met een (nog) onbekende subclassificatie). Het natriumgehalte bij diagnostisch onderzoek was bij één kind <130 mmol/l. Doel van de screening is het opsporen van de patiënten met de klassieke zoutverliezende vorm. Bij het berekenen van de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde wordt daarom uitgegaan van uitsluitend deze groep. In 2005 was de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde respectievelijk 100%; 99,96% en 15%.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de AGS-screening in 2005 weer:



^ Waarvan 454 overleden voor de screeningsleeftijd

CH

Het percentage “dubieuze” uitslagen (0,42%) is in 2005 vergelijkbaar met de periode 1995-1999. In de periode 2000-2004 waren deze percentages lager (0,24-0,36%). Het percentage “afwijkende” uitslagen (0,11%) is in 2005 vergelijkbaar met voorgaande jaren. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes is in 2005 0,47%. Dit is vergelijkbaar met de percentages in de periode 2002-2004. In de periode 1995-2001 was het beduidend hoger (0,75%-0,89%).

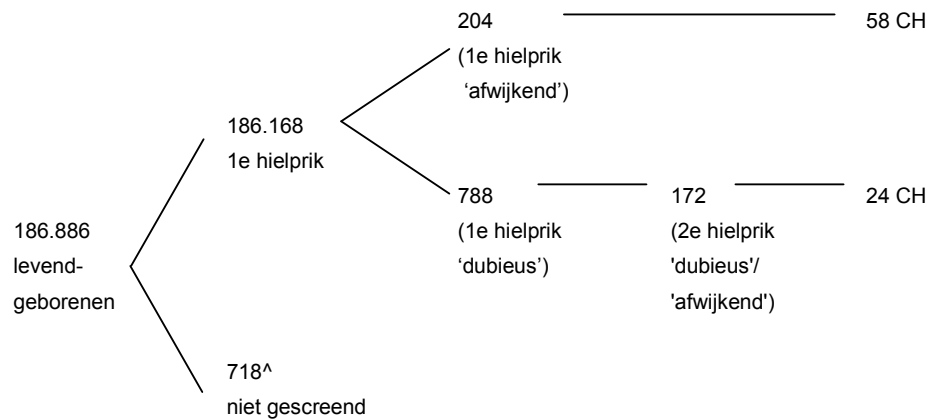
In 2005 zijn 376 kinderen verwezen naar een kinderarts. Bij 74 kinderen is CH-T (thyreoidale (primaire) CH) en bij 8 is CH-C (centrale (secundaire/tertiaire) CH) vastgesteld. Uitgaande van alle patiënten is 86% voor de streefdatum van 21 dagen behandeld. Bij 13 kinderen is er sprake van passagère CH, bij 17 is nog geen conclusie mogelijk, bij 251 kinderen zijn geen afwijkingen vastgesteld en van 13 is de uitslag van het diagnostisch onderzoek niet bekend.

Op 1 januari 2005 is het TSH-afkappunt verlaagd van 20 naar 18 mE/l serum. Dit heeft geleid tot 9 extra verwijzingen naar de kinderarts, hiervan waren er 3 met CH.

De sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde zijn in 2005 respectievelijk 100%; 99,8% en 22%. In de groep kinderen met een “afwijkend” T4 en

een “negatief” (normaal) TSH is de positief voorspellende waarde slechts 3%. Invoering van de T4/TBG-ratio in deze groep zal het aantal fout-positieven verminderen. Het zal echter wel leiden tot vertraging, omdat de TBG-bepaling pas na de uitslag van de T4-bepaling wordt ingezet. Afgewogen moet worden of de winst van minder fout-positieven opweegt tegen het nadeel van de extra vertraging.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de CH-screening in 2005 weer:



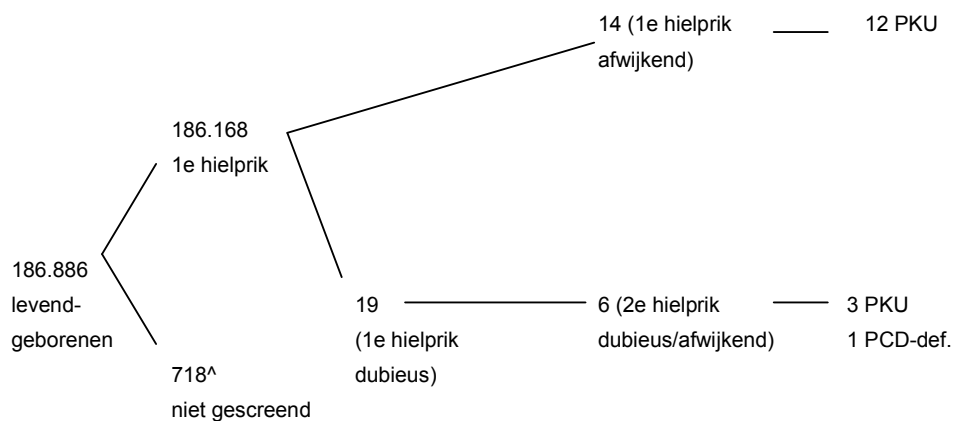
^ Waarvan 454 overleden voor de screeningsleeftijd

PKU

Het percentage “dubieuze” (0,01%), “afwijkende” (0,01%) en “onvoldoende vullingen” (0,42%) komt in 2005 overeen met voorgaande jaren.

Er zijn 20 kinderen naar de kinderarts verwezen. Bij 15 kinderen is PKU en bij 1 kind is een PCD-deficiëntie vastgesteld. De sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde voor de screening op PKU zijn in 2005 respectievelijk 100%; 99,998% en 80%.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de PKU-screening in 2005 weer:



^ Waarvan 454 overleden voor de screeningsleeftijd

Betekenis van afkortingen en termen

AGS	Adrenogenitaal syndroom
'Afwijkende' uitslag	Uitslag waarbij directe verwijzing naar de kinderarts geïndiceerd is.
CH	Congenitale hypothyreoïdie
CH-C	Centrale CH, ook wel genoemd secundaire/tertiaire CH. CH waarvan de oorzaak gelegen is in de hypothalamische/hypofysaire/schildklier-as.
CH-T	Thyreoidale CH, ook wel genoemd primaire CH. CH door stoornis in de aanleg van de schildklier of in de synthese van schildklierhormoon.
CvB	Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM
'Dubieuze' uitslag	Uitslag waarbij een tweede hielprik geïndiceerd is als het een eerste hielprik betreft en verwijzing als het een tweede hielprik betreft
Entadministratie	Instantie betrokken bij de organisatie en uitvoering van de neonatale screening ("hielprikscreening") en het Rijksvaccinatieprogramma
Fout-negatief	Een patiënt die gemist is bij de screening
Fout-positief	Een kind waarbij geen sprake is van de gezochte aandoening, maar dat op grond van de screeningsuitslagen wel voor verwijzing in aanmerking is gekomen
Herhaalde 1e hielprik	Indien bij de eerste hielprik onvoldoende bloed is verzameld dient de hielprik herhaald te worden. Om misverstanden met een tweede hielprik te voorkomen wordt in dergelijke gevallen gesproken van een herhaalde eerste hielprik.
HPA	Hyper Fenyl Alaninemie
LIS	Laboratorium voor Infectieziekten en Screening van het RIVM
Medisch adviseur	De medisch adviseur is de verantwoordelijk geneeskundige verbonden aan de entadministratie.
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

'Negatieve' uitslag	'Normale' uitslag
Onvoldoende vulling	Van onvoldoende vulling is sprake indien op het filtreerpapier van een hielpriksetje te weinig bloed is verzameld om een betrouwbare laboratoriumbepaling mogelijk te maken.
Onterechte verwijzing	Verwijzing die niet volgens de screeningsprocedure verliep.
PCD	Pterine-4a-carinolamide dehydratase
Positief voorspellende waarde	De kans op ziekte indien de testuitslag positief is.
PKU	Phenylketonurie
PNS	Programmacommissie Neonatale Screening. Commissie die het CvB adviseert.
Sensitiviteit	De kans dat degene met de gezochte ziekte een positieve testuitslag heeft.
Specificiteit	De kans dat degene die de ziekte niet heeft een negatieve testuitslag heeft.
T4	Schildklierhormoon (thyroxine)
TBG-deficiëntie	Aangeboren tekort aan thyroxine-bindend globuline (TBG). Kinderen met een TBG-deficiëntie hebben een (zeer) laag T4 bij de screening. Het betreft echter een onschuldige aandoening, waarbij geen behandeling nodig is.
TSH	Thyreoid-stimulerend hormoon, ook wel aangeduid met de term thyreotropine. Dit hormoon wordt geproduceerd in de hersenen (hypofyse). Het zet de schildklier aan tot de afgifte van T4.
Tweede hielprik	Indien bij de eerste hielprik sprake is van een 'dubieuze' uitslag dient een tweede hielprik verricht te worden ter bevestiging van de gevonden uitslag.
Vervolgonderzoek	Vervolgonderzoek kan bestaan uit een tweede hielprik of uit een verwijzing naar een kinderarts
17OHP	17 α -hydroxyprogesteron

Inhoudsopgave

	Samenvatting	3
	Betekenis van afkortingen en termen	6
1	Inleiding	9
2	Deelname aan de screening	11
3	Screening op AGS	15
3.1	Uitslagen.....	15
3.2	Kinderen verwezen naar een kinderarts.....	19
3.3	Validiteit.....	22
4	Screening op CH	24
4.1	Uitslagen.....	24
4.2	Kinderen verwezen naar een kinderarts.....	28
4.3	Diagnosen.....	32
4.4	Validiteit.....	37
4.5	Derde meetpunt 2000.....	38
5	Screening op PKU	40
5.1	Uitslagen.....	40
5.2	Kinderen verwezen naar een kinderarts.....	42
5.3	Validiteit.....	44
6	Literatuur	46

1 Inleiding

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CH) en fenyktonurie (PKU) over alle in 2005 in Nederland geboren kinderen. Screening op PKU vindt in Nederland plaats sinds 1974. In 1981 werd daar de screening op CH aan toegevoegd. Na een uitgebreid pilotonderzoek is de screening op AGS medio 2000 geïncorporeerd in het bestaande programma.

De coördinatie van het 'hielprik programma' is in handen van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM. Het CvB heeft een Programmacommissie Neonatale Screening (PNS) ingesteld die het CvB adviseert. Daarnaast heeft de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) adviescommissies ingesteld voor de verschillende aandoeningen waarop gescreend wordt. De adviescommissies hebben een taak bij het verbeteren van de kwaliteit van de screening, de diagnostiek en de behandeling. Er zijn 5 screeningslaboratoria, waarvan het RIVM-LIS er één is. Het RIVM is verder onder andere verantwoordelijk voor de kwaliteitsbewaking van het laboratoriumonderzoek.

Centraal in het proces staan de entadministraties. Zij zijn aanvrager van het screeningsonderzoek bij een kind en zijn onder andere verantwoordelijk voor de bewaking, eventuele verwijzing naar een kinderarts en de administratie. De entadministratie heeft een goed zicht op de doelpopulatie omdat zij elke werkdag de gegevens van alle pasgeborenen krijgt via de gemeentelijke basisadministratie. Vervolgonderzoek en eventueel start van een behandeling vindt plaats in het ziekenhuis (een academisch centrum bij verdenking op een stofwisselingsziekte, kinderendocrinologisch centrum in geval van verdenking op AGS en een algemeen kinderarts bij CH). TNO Kwaliteit van Leven, onderdeel Preventie en Zorg, voert jaarlijks een evaluatie uit ten behoeve van de PNS en de Adviescommissies. Doel is de kwaliteit te bewaken en zo nodig verder te verbeteren.

De wijze van verslaglegging is grotendeels gelijk aan die van de voorgaande jaren. In hoofdstuk 2 wordt ingegaan op de deelname aan de screening. Tevens wordt ingegaan op de leeftijd bij de eerste hielprik. In de hoofdstukken 3 tot en met 5 worden de resultaten van de screening op AGS, CH en PKU afzonderlijk besproken. Hierbij wordt per aandoening ingegaan op de uitvoering van de screening, de screeningsuitslagen en verwijzingen. Daarnaast wordt de populatie verwezen kinderen beschreven. Alle uit de screening voortkomende verwijzingen naar de kinderarts worden door de entadministraties aan TNO-KvL gemeld. De uitslagen van de diagnostische onderzoeken worden door de kinderartsen aan TNO gezonden. Bij TNO vindt koppeling van deze gegevens plaats, controle, verwerking, analyse en verslaglegging. De in het TNO-databestand verzamelde gegevens van de verwezen kinderen worden gecontroleerd op volledigheid en discrepanties. Bij onvolledigheid werden ontbrekende gegevens opgevraagd en bij discrepanties werd nadere informatie ingewonnen. Het bestand wordt continu bijgewerkt. Voor de registratie is een privacyreglement opgesteld dat op te vragen is bij TNO en bij de NVK.

Verder wordt ingegaan op de validiteit van de screeningsprocedure. Een goed inzicht in de validiteit van een screeningstprocedure wordt verkregen door het nagaan van de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde.

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

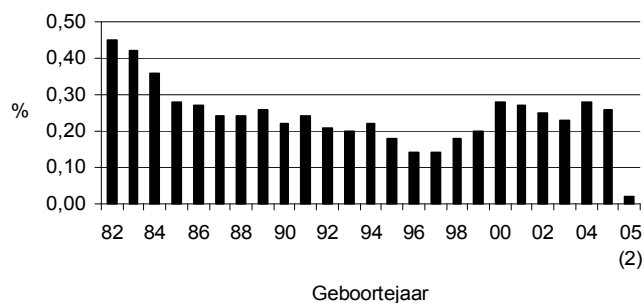
2 Deelname aan de screening

In 2005 zijn de entadministraties overgegaan op een nieuw registratiesysteem (Praeventis). Gegevens over de eerste helft van 2005 zijn geregistreerd met het vorige systeem. Gegevens over de tweede helft van 2005 zijn verkregen uit Praeventis. Indien er grote verschillen zijn tussen de eerste helft en tweede helft zullen de gegevens apart gepresenteerd worden. Er is een opvallend verschil in deelname tussen de eerste helft en tweede helft van 2005. De niet-deelname over de eerste helft van 2005 is 0,56%, terwijl de niet-deelname over de tweede helft 0,21% is (tabel 2.1). De niet-deelname in de eerste helft komt overeen met voorgaande jaren. De niet-deelname in de tweede helft is beduidend lager dan de deelname in voorgaande jaren. Het is nog niet duidelijk waardoor deze verschillen veroorzaakt worden. Mogelijk speelt een andere registratiesystematiek een rol bij het verschil in de deelnamecijfers. Indien de kinderen die overleden zijn, buiten beschouwing worden gelaten, is de deelname in de eerste helft van 2005 99,74% en in de tweede helft 99,98%. Bij enkele kinderen wordt opgegeven dat geen hielprik verricht is, omdat de ouders vertrokken zijn. Een kind wordt in deze categorie ondergebracht wanneer de ouders niet blijken te wonen op het aangegeven adres of wanneer de ouders verhuisd zijn naar het buitenland. Het is daarom aannemelijk dat een deel van deze kinderen elders in Nederland of in het buitenland toch gescreend zijn.

Tabel 2.1 De redenen van niet-deelname aan de AGS/ CH/ PKU-screening in 1999 tot en met 2005

Redenen	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005		2005	
	%	%	%	%	%	%	1 ^e helft		2 ^e helft	
							n	%	n	%
Weigering en bezwaar	0,06	0,06	0,05	0,06	0,05	0,08	64	0,06	13	0,01
Overleden	0,32	0,29	0,27	0,25	0,23	0,22	275	0,30	179	0,19
Vertrokken	0,04	0,06	0,05	0,05	0,04	0,05	74	0,07	6	0,01
Onbekend	0,10	0,16	0,12	0,13	0,13	0,12	104	0,10	3	0,00
Totaal	0,52	0,57	0,50	0,50	0,46	0,48	517	0,53	201	0,21
Pasgeborenen	202.477	207.579	204.527	202.844	201.554	195.717	92.257		94.629	

Figuur 2.1 geeft het percentage niet-deelname in 2005 in vergelijking met voorgaande jaren.



Figuur 2.1 Niet-deelname aan de screening op AGS/CH/PKU naar geboortjaar. De percentages zijn berekend met exclusie van de overleden kinderen. 2005 is ingedeeld in het eerste halve jaar en het tweede halve jaar (05 (2))

Tabel 2.2a en 2.2b tonen de deelname naar entadministratie over respectievelijk de eerste en de tweede helft van 2005. Vooral in de gegevens over de eerste helft van 2005 verschilt het aantal niet-gescreenden tussen de entadministraties. Het percentage niet-deelname varieerde van 0,00% (Drente en Rotterdam) tot 0,93% (Zeeland). Entadministraties die in de eerste helft van 2005 relatief gezien wat meer niet-gescreenden hadden, hadden dit ook in voorgaande jaren.

Tabel 2.2a Deelname en de redenen van niet-deelname aan de neonatale screening naar provincie bij kinderen geboren in de eerste helft van 2005

Provincie	geborenen	gescreend	Redenen van niet deelname					
			niet-gescreend*	weigering /bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend	
								n
Groningen	2848	2842	1	(0,04)	1	5	0	0
Friesland	3529	3520	1	(0,03)	1	8	0	0
Drenthe	2504	2499	0	(0,00)	0	5	0	0
Overijssel	6886	6864	3	(0,04)	3	19	0	0
Flevoland	2541	2528	4	(0,16)	4	9	0	0
Gelderland	11072	11017	20	(0,18)	2	35	2	16
Utrecht	7638	7561	32	(0,42)	3	45	0	29
Noord-Holland (excl. Adam)	10505	10428	33	(0,32)	6	44	0	27
Amsterdam	5280	5232	27	(0,51)	4	21	23	0
Zuid-Holland (excl. Rdam)	16706	16579	84	(0,50)	7	43	48	29
Rotterdam	2603	2600	0	(0,00)	0	3	0	0
Zeeland	1944	1924	18	(0,93)	15	2	0	3
Noord-Brabant	13241	13204	4	(0,03)	3	33	1	0
Limburg	4960	4942	15	(0,30)	15	3	0	0
Nederland	92257	91740	242	(0,26)	64	275	74	104

* exclusief overleden kinderen

Tabel 2.2b Deelname en de redenen van niet-deelname aan de neonatale screening naar provincie bij kinderen geboren in de tweede helft van 2005

Entadministratie	geborenen	gescreend	Redenen van niet deelname					
			niet-gescreend*		weigering /bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend
			n	(%)				
Groningen	3072	3061	1	(0,03)	1	10	0	0
Friesland	3726	3719	0	(0,00)	0	7	0	0
Drenthe	2626	2622	0	(0,00)	0	4	0	0
Overijssel	6995	6975	2	(0,03)	2	18	0	0
Flevoland	2740	2728	1	(0,04)	1	11	0	0
Gelderland	11120	11101	0	(0,00)	0	19	0	0
Utrecht	7662	7651	3	(0,04)	2	8	1	0
Noord-Holland (excl. Adam)	10855	10831	5	(0,05)	3	19	1	1
Amsterdam	5091	5083	2	(0,04)	0	6	0	2
Zuid-Holland (excl. Rdam)	17197	17167	2	(0,01)	1	28	1	0
Rotterdam	3199	3190	1	(0,03)	1	8	0	0
Zeeland	1959	1955	1	(0,05)	0	3	1	0
Noord-Brabant	13237	13206	3	(0,02)	2	28	1	0
Limburg	5150	5139	1	(0,02)	0	10	1	0
Nederland	94629	94428	22	(0,02)	13	179	6	3

* Exclusief overleden kinderen

De hielprik

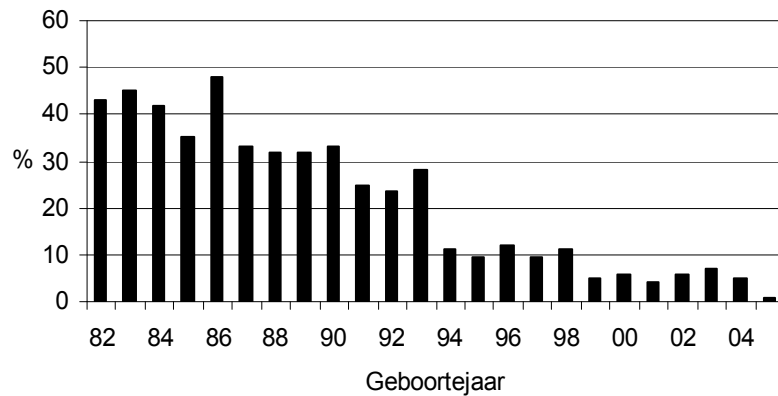
De hielprik wordt uitgevoerd door een medewerker van een thuiszorgorganisatie, kraamcentrum of ziekenhuis, verloskundige of huisarts. De cirkels behoren geheel met bloed gevuld te worden. Vanaf midden 1999 is de aanbevolen leeftijd voor het afnemen van de hielprik met één dag vervroegd. Sindsdien wordt aanbevolen de hielprik te verrichten op de leeftijd van 4 tot en met 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0).

Leeftijd bij eerste hielprik

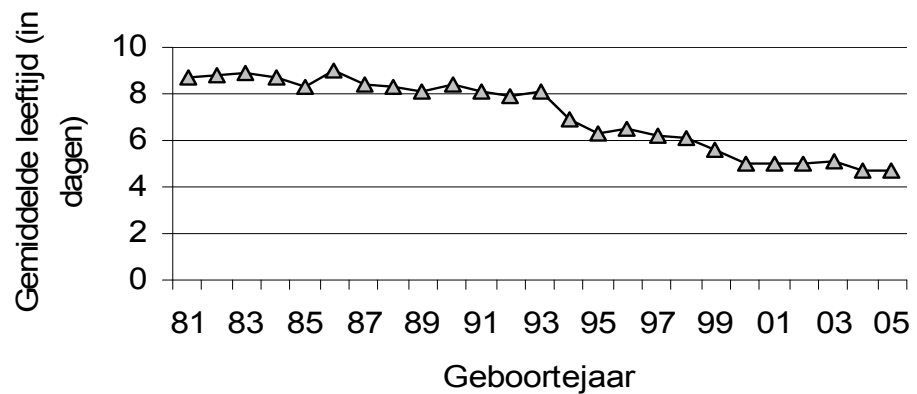
Vanaf de tweede helft van 2005 leveren de entadministraties aan TNO ook de datum waarop de hielprik is verricht bij alle gescreende kinderen. Uitgaande van deze groep kinderen werd 1,5% gescreend op dag 8 of later en 0,3% werd gescreend voor dag 4. Uitgaande van de grens van 8 dagen (zie boven), dan kan worden vermeld dat 1% gescreend werd na dag 8.

Enige tijd geleden is gesteld dat 90% van de kinderen geprikt zou moeten zijn op de leeftijd van 8 dagen. De afgelopen jaren is het percentage kinderen dat later wordt geprikt aanzienlijk afgenomen (figuur 2.2a).

De gemiddelde leeftijd bij de hielprik in 2005 is 4,7 dagen (figuur 2.2b) (opmerking: bij het berekenen van deze gemiddelden zijn leeftijden ouder dan 21 dagen buiten beschouwing gelaten).



Figuur 2.2a Percentage verwezen kinderen gescreend na de leeftijd van 8 dagen naar geboortejaar



Figuur 2.2b Gemiddelde leeftijd bij eerste hielprik van 1981 tot en met 2005

Het verschil in leeftijd waarop zorgverleners de hielprik afnemen is niet groot. Verloskundigen nemen de hielprik in 1,8% van de gevallen na de leeftijd van 7 dagen af, terwijl dit bij medewerkers van de thuiszorg 1,2% is (tabel 2.3). Pas vanaf de tweede helft van 2005 ontvangt TNO deze gegevens van de entadministraties. Gegevens van voorgaande jaren ontbreken daarom.

Tabel 2.3 Leeftijd bij de hielprik naar prikker bij kinderen geboren in de tweede helft van 2005

	≤ 7 dagen				> 7 dagen	
	P50	P75	n	(%)	n	(%)
GGD	5	6	4480	(96,8)	147	(3,2)
Huisarts	5	5	167	(94,9)	9	(5,1)
Thuiszorg	5	6	45454	(98,8)	549	(1,2)
Verloskundige	5	5	28636	(98,2)	516	(1,8)
Ziekenhuis	4	4	14514	(98,9)	155	(1,1)
Nederland	5	6	93253	(98,5)	1376	(1,5)

3 Screening op AGS

Het adrenogenitaal syndroom (AGS) wordt veroorzaakt door een enzymtekort in de bijnier. Hierdoor ontstaat er een bijnierhormoontekort (cortisol en aldosteron) en een overproductie van 17 α -hydroxyprogesteron (17OHP) en mannelijk hormoon (androgenen). Bij 75% van de AGS-patiënten veroorzaakt het tekort aan aldosteron ernstig zoutverlies en uitdroging. Dit kan in de 2e - 3e levensweek tot de dood leiden indien niet tijdig met behandeling gestart wordt. Het tekort aan cortisol kan lage bloedsuikers en een lage bloeddruk veroorzaken, waardoor hersenschade kan ontstaan. Door de overproductie van mannelijk hormoon, al tijdens de zwangerschap, kunnen meisjes lichte tot ernstige vermannelijking van de geslachtsorganen hebben, waardoor zij soms ten onrechte voor jongens worden aangezien. De oorzaak van AGS is in 95% van de gevallen een tekort aan het enzym 21-hydroxylase (21OH) in de bijnier. In 4% van de patiënten betreft het een tekort aan 11 β -hydroxylase.

De screening op AGS is op 1 juli 2000 landelijk ingevoerd. Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de screening in 2005. Paragraaf 3.1 gaat in op de uitslagen. In paragraaf 3.2 worden de kinderen beschreven die verwezen zijn naar de kinderarts. Paragraaf 3.3 gaat in op de validiteit.

3.1 Uitslagen

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

Analysemethode en afkappunten

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

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

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

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

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

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

Zwangerschapsduur (weken)	17OHP (nmol/l serum)				
	≤ 89	90-149	150-274	275-499	≥ 500
≤ 33+0	negatief	negatief	negatief	negatief	dubieus
33+1 t/m 35+0	negatief	negatief	negatief	dubieus	afwijkend
35+1 t/m 36+0	negatief	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend
≥ 36+1	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend	afwijkend

Tabel 3.2b Interpretatie van de AGS-uitslag bij de eerste hielprik indien de zwangerschapsduur onbekend is

Geboortegewicht (gram)	17OHP (nmol/l serum)				
	≤ 89	90-149	150-274	275-499	≥ 500
≤ 2100	negatief	negatief	negatief	negatief	dubieus
2101 t/m 2500	negatief	negatief	negatief	dubieus	afwijkend
2501 t/m 2700	negatief	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend
≥ 2701 of onbekend	negatief	dubieus	afwijkend	afwijkend	afwijkend

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

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

Tabel 3.3a Interpretatie van de AGS-uitslag bij de tweede hielprik

Zwangerschapsduur (weken)	17OHP (nmol/l serum)			
	≤ 89	90-149	150-274	≥ 275
≤ 33+0	negatief	negatief	Negatief	Afwijkend
33+1 t/m 35+0	negatief	negatief	Afwijkend	Afwijkend
35+1 t/m 36+0	negatief	afwijkend	Afwijkend	Afwijkend
≥ 36+1	negatief	afwijkend	Afwijkend	Afwijkend

Tabel 3.3b Interpretatie van de AGS-uitslag en actie bij de tweede hielprik indien de zwangerschapsduur onbekend is

Geboortegewicht (gram)	17OHP (nmol/l serum)			
	≤ 89	90-149	150-274	≥ 275
≤ 2100	negatief	negatief	Negatief	Afwijkend
2101 t/m 2500	negatief	negatief	Afwijkend	Afwijkend
2501 t/m 2700	negatief	afwijkend	Afwijkend	Afwijkend
≥ 2701 of onbekend	negatief	afwijkend	Afwijkend	Afwijkend

Screeningsuitslagen en verwijzingen

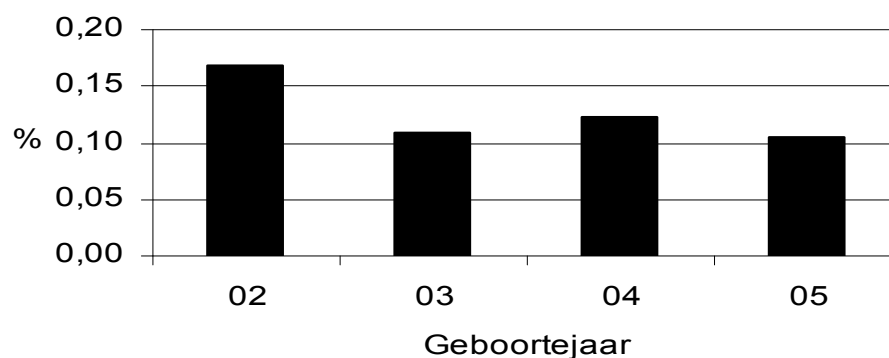
Tabel 3.4 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik. Het percentage dubieuze en afwijkende uitslagen, alsmede het percentage kinderen dat verwezen is naar een kinderarts, is in 2005 beduidend hoger in vergelijking met voorgaande jaren (tabel 3.4 en figuur 3.2). Dit is veroorzaakt door de overgang naar een andere kit voor de 17OHP bepaling. De laboratoria zijn in de periode november 2004 en september 2005 één voor één overgegaan op de nieuwe kit. Deze kit bleek systematisch hoger te meten dan de vorige kit. Per april 2006 wordt hiervoor door alle laboratoria

gecorrigeerd met een correctiefactor. Hierdoor komen de uitslagen van de nieuwe kit vanaf die datum weer overeenkomen met het niveau van de oude kit.

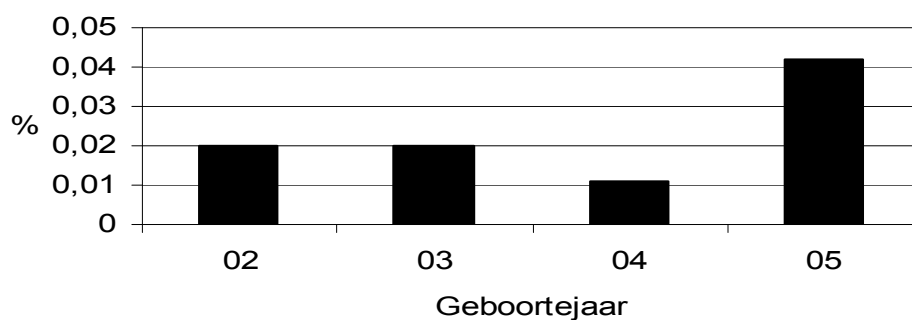
Tabel 3.4 Uitslagen en verwijzingen naar de kinderarts bij de AGS-screening in 2002 tot en met 2005

	2002	2003	2004	2005	
	%*	%*	%*	n	%*
Na 1e hielprik:					
- Negatief	997,26	997,77	997,83	185376	995,57
- Dubieus	0,53	0,56	0,41	233	1,25
- Afwijkend	0,18	0,17	0,05	37	0,20
- Onvoldoende vulling	1,68	1,09	1,23	194	1,04
- Te vroeg geprikt/overige^	0,36	0,40	0,48	323	0,17
Verwijzingen naar kinderarts (na 1 of meer hielprikken)	0,20	0,20	0,11	79	0,42
Gescreend	201.837	200.635	194.772	186.168	

* Van het totale aantal gescreende kinderen, ^ zoals bepaling mislukt



Figuur 3.1 Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstookjes bij de screening op AGS naar geboortejaar



Figuur 3.2 Percentage verwijzingen naar de kinderarts bij de screening op AGS naar geboortejaar

Tabel 3.5 toont deze gegevens naar verzorgingsgebied van de laboratoria. Opvallend is het hoge percentage “te vroeg geprikt/ overige” in de regio Zuid-West.

Tabel 3.5 Screeningsuitslagen bij de AGS-screening na eerste hielprik naar verzorgingsgebied van de laboratoria in 2005

Verzorgings- Gebied laboratorium	1e hielprik										
	gescreend	neg.		dub.		afw.		onvold.vulling		Overige/ te vroeg geprikt	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Noord-Oost	32102	32020	99,74	46	0,14	2	0,01	17	0,05	17	0,05
Midden	37330	37220	99,71	30	0,08	8	0,02	42	0,11	31	0,08
Noord-West	36830	36670	99,57	43	0,12	13	0,04	35	0,10	68	0,18
Zuid-West	43415	43105	99,29	56	0,13	8	0,02	72	0,17	171	0,39
Zuid-Oost	36491	36361	99,64	58	0,16	6	0,02	28	0,08	36	0,10
Totaal	186168	185376	99,57	233	0,13	37	0,02	194	0,10	323	0,17

3.2 Kinderen verwezen naar een kinderarts

In 2005 zijn 79 kinderen voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts verwezen. Achtereenvolgens wordt ingegaan op de tijdsduren en de diagnosen.

Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

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

Interval tussen eerste en tweede hielprik

Van alle 40 kinderen die na 2 hielprikken zijn verwezen voor diagnostisch onderzoek is het interval tussen 1e en 2e hielprik bekend. Het aanbevolen interval tussen de eerste en tweede hielprik voor kinderen met een zwangerschapsduur >33 weken is 7 tot 9 dagen, en voor kinderen met een zwangerschapsduur ≤ 33 weken is dat 14 tot 16 dagen. Van de 9 (23%) kinderen met een zwangerschapsduur < 33 weken zijn er 2 (22%) voor dag 14 geprikt en 7 (88%) op dag 14 of 15. Eén kind met een zwangerschapsduur van 33 weken is al na 6 dagen opnieuw geprikt. 23 (58%) kinderen met een zwangerschapsduur > 33 weken zijn na 7 of 8 dagen geprikt. 6 (15%) kinderen zijn op of na dag 9 opnieuw geprikt.

Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

De verstreken tijd tussen de hielprik (bij 2 hielprikken is uitgegaan van de tweede hielprik) en het moment waarop de entadministratie de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden is van 49 kinderen bekend. De tijdsduur van dit traject is in 98% van de gevallen korter dan of gelijk aan 7 dagen.

Leeftijd bij melding aan de huisarts

De datum van melding is bekend van 49 (62%) van de 79 kinderen. Van de 49 kinderen zijn 13 (27%) gemeld voor dag 8, 15 (31%) van dag 8 tot dag 15 en 21 (43%) op dag 15 of later. Van deze 21 hebben 20 kinderen twee hielprikken gekregen en 1 kind één hielprik. Eén van hen, verwezen op dag 18, heeft AGS.

Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek

De verstreken tijd tussen het moment waarop de entadministratie de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden en het diagnostisch onderzoek is bekend bij 35 kinderen. Bij 32 (91%) is dit interval één dag of minder. In twee gevallen heeft het interval 3 dagen geduurd. Van deze twee kinderen was 1 al in het ziekenhuis opgenomen i.v.m. prematuriteit. In 1 geval duurde het 20 dagen voor het diagnostisch onderzoek werd gestart; dit kind was i.v.m. prematuriteit al in het ziekenhuis opgenomen. Bij geen van de kinderen waarbij het interval langer dan 1 dag duurde is de diagnose AGS gesteld.

Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond

Bij 55 van de 79 kinderen is de leeftijd waarop het diagnostisch onderzoek plaatsvond bekend (tabel 3.6). Bij 13 (24%) heeft diagnostisch onderzoek plaatsgevonden voor dag 8. In 2004 was dit 29% en in 2003 39%. Het betreft 7 kinderen met AGS en 6 waarbij geen sprake is van AGS. Bij alle 7 kinderen met AGS betreft het de klassieke zoutverliezende vorm.

Bij 7 (13%) kinderen heeft het diagnostisch onderzoek plaatsgevonden op dag 8 tot en met 11 plaats. 1 kind werd verwezen na 2 hielprikken. In 1 geval werd de klassieke zoutverliezende vorm van AGS geconstateerd. In 4 (7%) gevallen vond het diagnostisch onderzoek plaats op dag 12 t/m 14. Drie kinderen hadden twee hielprikken ondergaan; geen van hen had AGS. Bij de overige 31 (56%) varieert dit interval van dag 14 tot dag 61.

Tabel 3.6 Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond bij kinderen verwezen na 1 of 2 hielprikken (2005)

Interval (dagen)	Klassieke zoutverliezende vorm		Overige vormen/ subcl. onbekend/ geen AGS		Totaal	Cum %
	verwezen na 1 ^e hp	verwezen na 2 ^e hp	Verwezen na 1 ^e hp	Verwezen na 2 ^e hp		
	≤ 7	7	0	6		
8-11	1	0	5	1	7	36
12-14	0	0	1	3	4	44
≥ 14	0	1*	4	26	31	100
Totaal	8	1	16	30	55	100

* Diagnostisch onderzoek op dag 19

Diagnosen

Van de 79 kinderen die naar de kinderarts verwezen zijn hebben 13 kinderen AGS:

AGS	13
21 hydroxylase deficientie, klassieke zoutverliezende vorm	12
21 hydroxylase deficientie, klassieke niet-zoutverliezende vorm	0
21 hydroxylase deficientie, niet klassieke vorm	0
andere enzymdeficientie	0
Onbekend	1
GEEN AGS	62
(NOG) GEEN CONCLUSIE	4
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK VERRICHT OF BEKEND	0

AGS

Het aantal AGS patiënten in 2005 bedraagt 13. De prevalentie van AGS in 2005 is 1:14.000. Het betreft zes jongens en 7 meisjes. Van 12 van de 13 patiënten is de subclassificatie bekend. Alle 12 kinderen hebben de klassieke zoutverliezende vorm van AGS. Het natriumgehalte bij eerste diagnostisch onderzoek was bij 1 kind < 130 mmol/l (129 mmol/l). Het laagst gemeten natriumgehalte varieerde van 123 tot 141 mmol/l. Bij vier kinderen is een ambigu genitaal direct postnataal vastgesteld. Bij alle 4 was ook de hielprik afwijkend. Ter vergelijking, in 2004 werden 10 patiënten met AGS opgespoord (prevalentie 1:19.000).

Om verstoring van de elektrolythuishouding te voorkomen zou idealiter al op dag 8 met de behandeling gestart moeten worden (van der Kamp, 2001). Bij 7 (54%) kinderen is de behandeling op of voor dag 7 gestart (tabel 3.7). Eén kind (klassieke zoutverliezer) is op dag 14 behandeld en 1 kind (eveneens klassieke zoutverliezer) op dag 26. De gemiddelde leeftijd bij behandeling is 7,4 dagen.

Tabel 3.7 Leeftijd waarop de behandeling is gestart bij kinderen met AGS geboren in 2005

Interval (dagen)	n	Cumulatief %
≤ 1	2	7
2-5	4	47
6	1	54
7	0	54
8	1	62
9	3	85
10	0	85
≥ 11	2	100
Totaal	13	100

Geen AGS

In 2005 is bij 62 van de 79 verwezen kinderen vastgesteld dat er geen sprake is van AGS. Het betreft 41 jongens en 21 meisjes. Van 60 kinderen zijn zwangerschapsduur én geboortegewicht bekend. Tabel 3.8 toont de verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur van deze kinderen. De meerderheid van de gevallen valt in de categorie ≥ 36+1 weken.

Tabel 3.8 Verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur bij kinderen geboren in 2005 die verwezen zijn voor nader diagnostisch onderzoek en waarbij geen sprake is van AGS

Geboortegewicht (gram)	Zwangerschapsduur (weken)				Totaal
	≤ 33+0	33+1 t/m 35+0	35+1 t/m 36+0	≥ 36+1	
< 2100 g	9 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	10 (17%)
2101-2500 g	2 (3%)	1 (2%)	2 (3%)	7 (12%)	12 (20%)
2501-2700 g	1 (2%)	2 (3%)	0 (0%)	6 (10%)	9 (15%)
≥ 2701 g	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	28 (47%)	29 (48%)
Totaal	12 (20%)	3 (5%)	3 (5%)	42 (70%)	60 (100%)

Diagnosen naar entadministratie

Tabel 3.9 toont de diagnosen van de in 2005 bij de screening verwezen kinderen naar entadministratie.

Tabel 3.9 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 2005

Regio entadministratie	AGS	Geen AGS	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	0	0	0	0	0
Friesland	0	3	0	0	3
Drenthe	0	0	0	0	0
Overijssel	0	6	0	0	6
Flevoland	1	3	0	0	4
Gelderland	3	6	0	0	9
Utrecht	2	7	0	0	9
Noord-Holland (excl. A'dam)	0	8	2	0	10
Amsterdam	1	5	2	0	8
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	3	11	0	0	14
Rotterdam	0	4	0	0	4
Zeeland	1	0	0	0	1
Noord-Brabant	2	6	0	0	8
Limburg	0	3	0	0	3
Totaal	13	62	4	0	79

3.3 Validiteit

In het geval van de AGS-screening zal onder een positieve testuitslag worden verstaan: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is. Doel van de screening is het opsporen van alle patiënten met de klassieke zout-verliezende vorm. Het aantal terecht-positieven is daarom 12. Tabel 3.10 geeft een overzicht van de diagnose naar verwijsindicatie. Nemen we aan dat bij de kinderen, waarbij nog geen conclusie mogelijk is, geen sprake is van AGS, dan is het aantal fout-positieven 67 (79 – 12). Zover bekend is in 2005 geen patiënt gemist bij de screening. In de voorgaande jaren zijn twee kinderen met AGS gemeld die niet uit de screening kwamen (tabel 3.11).

Geen van deze twee blijkt echter de klassieke zout-verliezende vorm te hebben, zodat geconcludeerd kan worden dat er tot op heden geen patiënten zijn gerapporteerd die als gemist beschouwd kunnen worden.

In 2005 zijn 186.168 kinderen gescreend. Het aantal terecht-negatieven is 186.089, namelijk 186.168 (het aantal gescreenden) minus 79 (het aantal terecht-positieven + fout-positieven) minus 0 (fout-negatieven). In 2005 is de sensitiviteit (voorlopig) 100%, de specificiteit 99,96% en de positief voorspellende waarde 15%. In 2004 was de positief voorspellende waarde 48%, in 2003 49% en in 2002 27%. In vergelijking met de voorgaande drie jaren is de positief voorspellende waarde in 2005 beduidend lager. Dit is veroorzaakt door de overgang op een nieuwe laboratoriumkit waarmee het 17OHP wordt bepaald (zie de paragraaf Screeningsuitslagen en verwijzingen). In 2001 was de positief voorspellende waarde nog lager, namelijk 8,1% (Stikkelbroeck et al., 2002). De verbetering van de positief voorspellende waarde sinds 2001 is het gevolg van de invoering van de classificatie 'dubieus' bij de eerste hiepruk.

Tabel 3.10 Diagnose naar verwijzindicatie bij de screening op AGS in 2005

Verwijzing geïndiceerd	AGS (klassieke zoutverliezer)		Totaal
	Ja	Neen	
Ja	12	67	79
Neen	0	186.089	186.089
Totaal	12	186.156	186.168

Tabel 3.11 Niet door de screening opgespoorde patiënten met AGS bij TNO aangemeld sinds de landelijke start van de screening in 2002.

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

Conclusies:

- Het percentage dubieuze en afwijkende uitslagen, alsmede het percentage kinderen dat verwezen is naar de kinderarts is in 2005 beduidend hoger dan voorgaande jaren. Dit is veroorzaakt door de overgang naar een andere kit voor de 17OHP bepaling. Vanaf april 2006 is hiervoor een correctiefactor ingevoerd.
- Het merendeel van de patiënten wordt voor de leeftijd van twee weken behandeld.

4 Screening op CH

Dit hoofdstuk is als volgt ingedeeld. Eerst wordt ingegaan op de uitslagen (4.1). Paragraaf 4.2 geeft een beschrijving van de kinderen die naar de kinderarts zijn verwezen (4.2). Vervolgens wordt ingegaan op de gestelde diagnoses (4.3) en de validiteit (4.4). Ten slotte worden in paragraaf 4.5 de resultaten vermeld van het derde meetpunt bij kinderen geboren in 2000. Het derde meetpunt wordt afgenomen op de leeftijd van vier tot vijf jaar, waarbij nogmaals bij de behandelend kinderarts wordt geïnformeerd naar de diagnose en subclassificatie.

4.1 Uitslagen

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

Analyse methode en afkappunten

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

Zijn de T4/TBG en/of TSH-waarden in geringe mate afwijkend ('dubieus'), dan volgt een tweede hielprik. Indien daarbij de uitslag wederom 'dubieus' dan wel 'afwijkend' is, volgt alsnog verwijzing naar een kinderarts (zie tabel 4.1a en 4.1b).

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

T4 (SD) en T4/TBG-ratio (SD/nmol serum)**	TSH (mE/l serum)		
	'afwijkend' ≥ 50	'dubieus' (18 t/m 49)	'negatief' (< 18)
'afwijkend' ($T4 \leq -3,0$)*	Verwijzen	verwijzen [^]	verwijzen [^]
'dubieus' ($T4 -2,9$ t/m $-1,6$ èn $T4/TBG$ -ratio $\leq 8,5$)	Verwijzen	Tweede hielprik	tweede hielprik [^]
'negatief' ($T4 -2,9$ t/m $-1,6$ èn $T4/TBG$ -ratio $> 8,6$) of ($T4 \geq -1,5$)	Verwijzen	Tweede hielprik	geen actie

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

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

[^] Met uitzondering van prematuren en laat gescreende kinderen zie 4.1.1.1

Tabel 4.1b Interpretatie en actie bij tweede hielprik

T4 (SD) en T4/TBG-ratio (SD/nmol serum)**	TSH (mE/l serum)		
	'afwijkend' (≥ 50)	'dubieus' (18 t/m 49)	'negatief' (< 18)
'afwijkend' ($T4 \leq -3,0$)*	Verwijzen	verwijzen	verwijzen [^]
'dubieus' ($T4 -2,9$ t/m $-1,6$ èn $T4/TBG$ -ratio $\leq 8,5$)	Verwijzen	verwijzen	verwijzen [^]
'negatief' ($T4 -2,9$ t/m $-1,6$ èn $T4/TBG$ -ratio $> 8,6$) of ($T4 \geq -1,5$)	Verwijzen	verwijzen	geen actie

[^] Met uitzondering van prematuren en laat gescreende kinderen zie 4.1.1.1

Uitzonderingspositie prematuren en laat gescreende kinderen

Bij prematuur geboren is niet alleen de T4-concentratie, maar ook de T4/TBG-ratio vaak verlaagd. Voor deze kinderen gelden daarom andere criteria voor vervolgonderzoek. De definitie van prematuur bij de CH-screening is: zwangerschapsduur ≤ 36 weken èn een geboortegewicht ≤ 2500 gram. Voor prematuren geldt alleen de uitslag van de TSH-bepaling als criterium voor vervolgonderzoek. Tot 1992 gold daarbij nog als extra criterium dat de hielprik op de leeftijd van 6 tot en met 9 dagen verricht moest zijn. In 1992 is nagegaan of de prematurenregeling zodanig aangepast kon worden dat een wezenlijke vermindering optreedt van het aantal verwezen prematuren, zonder dat het aantal gemiste patiënten met CH toeneemt. Het bleek dat het laten vallen van het leeftijds criterium de beste oplossing was. Vanaf 1 januari 1993 is de aangepaste prematurenregeling van kracht. In het 'Draaiboek neonatale screening' (vijfde uitgave) staat de gehele procedure gedetailleerd beschreven.

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

Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 4.2 geeft het aantal herhalingsonderzoeken en verwijzingen weer. Van de gescreende kinderen heeft 0,42% een 'dubieuze' uitslag. Bij 0,47% was onvoldoende bloed afgenomen, waardoor een herhaalde eerste hielprik noodzakelijk was. Het percentage kinderen met "te vroeg geprikt/ overige" is in 2005 hoger dan in voorgaande jaren. Vooral in de regio Zuid-West is dit percentage hoog (tabel 4.3).

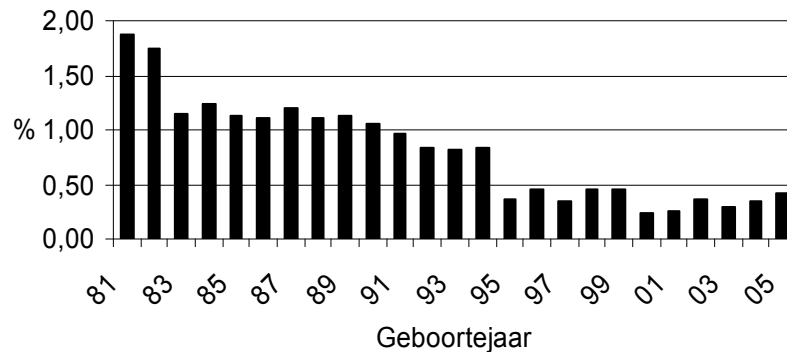
Door de invoering van de TBG-bepaling is vanaf 1995 het percentage 'dubieuze' uitslagen beduidend lager dan het geval was in de voorgaande jaren (figuur 4.1). Het percentage 'afwijkende' uitslagen in 2005 is vergelijkbaar met dat van de afgelopen jaren (figuur 4.2). Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes is in 2005 vergelijkbaar met de percentages in de periode 2002-2004. Voor 2002 waren deze percentages meestal aanzienlijk hoger (figuur 4.3).

Tabel 4.2 Uitslagen en verwijzingen bij de CH-screening naar geboortejaar

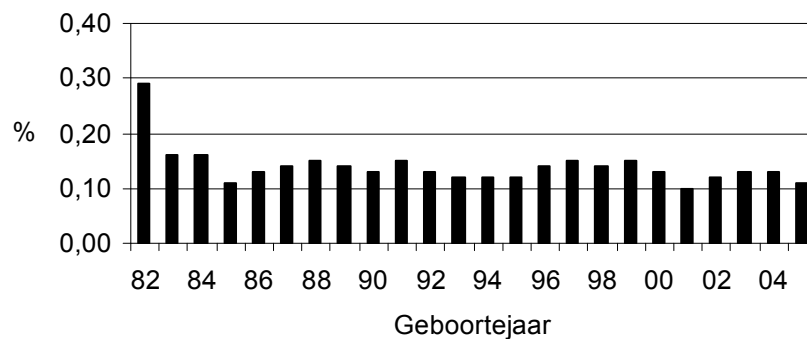
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
	%	%	%	%	%	%	n	%
Na 1 ^e hielprrik:								
- Negatief	98,65	98,72	98,83	98,97	99,06	98,96	183048	98,32
- Dubieus	0,45	0,24	0,26	0,36	0,30	0,34	788	0,42
- Afwijkend	0,15	0,13	0,10	0,12	0,13	0,13	204	0,11
- Onvoldoende vulling^^	0,75	0,89	0,77	0,55	0,48	0,51	881	0,47
- Te vroeg geprikt/ overige	0,00	0,02	0,04	0,04	0,04	0,05	308	0,17
Na 'herhaalde 1 ^e en 2 ^e hielprrik:								
- Negatief	1,08	1,08	0,99	0,81	0,70	0,82	1805	0,99
- Dubieus^ + afwijkend	0,08	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05	172	0,09
Verwezen na 1 of 2 hielprikken	0,23	0,16	0,14	0,16	0,18	0,18	376	0,20
Gescreend	201.421	206.400	203.514	201.837	200.635	194.781	186.168	

^ en eerste hielprrik eveneens 'dubieus'

^^ definitie zie 4.1.3



Figuur 4.1 'Dubieuze' screeningsuitslagen naar geboortejaar



Figuur 4.2 'Afwijkende' screeningsuitslagen naar geboortejaar

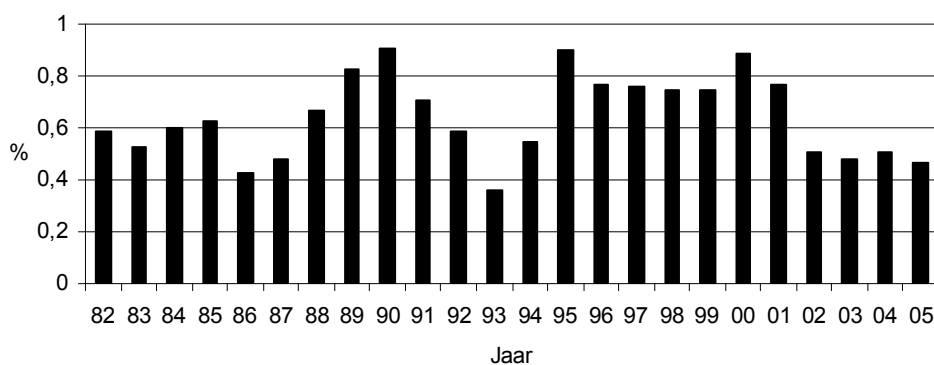
Tabel 4.3 Screeningsuitslagen bij de CH-screening na eerste hielprik in 2005 naar verzorgingsgebied van de laboratoria

Verzorgings- Gebied Laboratorium	1 ^e hielprik										
	gescreend	neg.		dub.		afw.		onvold.vulling		overig/ te vroeg geprikt	
		N	%	n	%	N	%	N	%	n	%
Noord-Oost	32102	31631	98,53	169	0,53	32	0,10	136	0,42	18	0,06
Midden	37330	36822	98,64	130	0,35	41	0,11	144	0,39	26	0,07
Noord-West	36830	36208	98,31	119	0,32	41	0,11	165	0,45	68	0,18
Zuid-West	43415	42596	98,11	167	0,38	51	0,12	235	0,54	163	0,38
Zuid-Oost	36491	35791	98,08	203	0,56	39	0,11	201	0,55	33	0,09
Totaal	186168	183048	98,32	788	0,42	204	0,11	881	0,47	308	0,17

Onvoldoende vullingen

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

Figuur 4.3 geeft het verloop van het percentage ‘onvoldoende vullingen’ bij de screening op CH.



Figuur 4.3 Percentage ‘onvoldoende vullingen’ naar geboortjaar

In 1993 was het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes het laagst sinds de start van de screening. Daarop volgde een periode met hogere percentages. In 2005, evenals in de periode 2002-2004, is dit percentage aanzienlijk lager in vergelijking met voorgaande jaren.

4.2 Kinderen verwezen naar een kinderarts

In 2005 zijn 376 kinderen naar een kinderarts verwezen. Van deze kinderen zullen we enkele kenmerken beschrijven. Verder gaan we in op de tijdsduren en gaan we na of er kinderen zijn die niet volgens de screeningsprocedure zijn verwezen.

Kenmerken van de verwezen kinderen

In het eerste jaar van de screening was onder de verwezen kinderen het percentage prematuren zeer hoog. Medio 1982 werden de criteria voor deze groep daarom herzien. Maar hoewel het aantal verwezen kinderen hierdoor aanzienlijk daalde, bleef het percentage prematuren hoog. Door de wijziging van de prematurenregeling per 1 januari 1993 (zie 4.1.1) is het aantal verwezen 'prematuren' verder afgenomen. Uit tabel 4.5 valt af te lezen dat het percentage vroeggeborenen (zwangerschapsduur < 37 weken) onder de verwezen kinderen voor de periode 1997 tot en met 2005 varieerde van 10 tot 18%. In de algemene populatie is dit slechts 5 (Verkerk & Noord-Zaadstra 1991). Het percentage vroeggeborenen in 2005 is 15%.

Onder de verwezen kinderen is het percentage jongens hoog. De man/vrouw ratio was in 2005 1,8 (tabel 4.5). Deze scheve man/vrouw-ratio wordt deels veroorzaakt doordat bij de screening veel kinderen met een TBG-deficiëntie verwezen worden. Dit is een recessieve aandoening die via het X-chromosoom wordt doorgegeven en dus vaker bij jongens voorkomt. Verder is het percentage overleden kinderen hoog omdat lage T4-concentraties vaker bij zeer zieke kinderen vóórkomen.

Tabel 4.5 Geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur en mortaliteit in de groep verwezen kinderen naar geboortjaar (percentages)

Kenmerk	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Geslacht									
Jongen	64	64	64	65	64	61	56	61	64
Meisje	36	36	36	35	36	39	44	39	36
Prematuur^A									
Ja	5	4	5	4	5	5	4	3	3
Nee	95	96	95	96	95	95	96	97	97
Geboortegewicht									
≤ 2500 gram									
Ja	17	11	13	13	12	12	11	11	10
Nee	83	89	87	87	88	88	89	89	90
Zwangerschapsduur									
≤ 36 weken									
Ja	17	18	18	13	10	15	16	16	15
Nee	83	82	82	87	90	86	84	84	85
Overleden									
Ja	2,7	4,2	4,0	4,9	4,6	5,9	3,5	3,3	5,9
nee/onbekend	97,3	95,8	96	95,1	95,4	94,1	96,5	96,7	94,1

^A geboortegewicht ≤ 2500 g en zwangerschapsduur ≤ 36 weken

Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

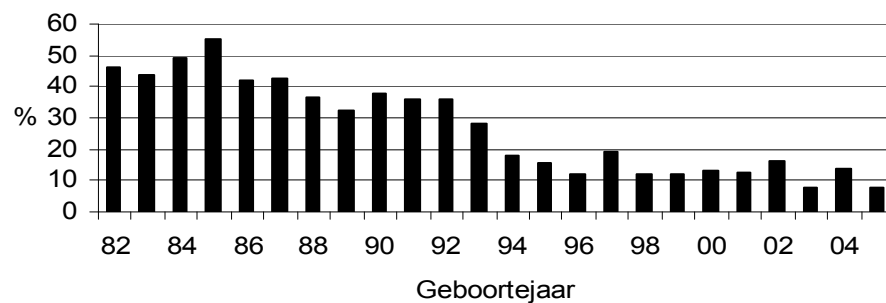
- de eerste hielprik en de tweede hielprik
- de eerste hielprik (of bij twee hielprikken, de tweede hielprik) en de melding aan de huisarts dat het kind verwezen dient te worden
- de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts
- de geboorte en het diagnostisch onderzoek van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

Om een beter inzicht te krijgen waar vertraging optreedt in het tijdpad wordt met zogenaamde '90%-haalbaarheidsintervallen' gewerkt. Onder een 90%-haalbaarheidsinterval verstaan we een deeltraject met een zodanige duur, dat het haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen c.q. informatie van de kinderen (hielpriksetje, uitslagen) het traject kan afleggen. In overleg met de medisch adviseurs van de entadministraties en de entadministrateurs is de duur van de verschillende intervallen bepaald. Zo is enige jaren geleden het traject van geboorte tot hielprik op 8 dagen gesteld. Met andere woorden het wordt aannemelijk geacht dat het cumulatieve percentage kinderen dat geprikt is op dag 8 90% is. Een lager percentage dan 90% op een '90%-haalbaarheidsinterval' wijst erop dat nog verbetering mogelijk is.

De gegevens over de verschillende trajecten van dit jaar zullen vergeleken worden met die van voorgaande jaren. Verder wordt nagegaan of er verschillen zijn tussen de regio's. Omdat we met name geïnteresseerd zijn hoe de trajecten zijn voor kinderen die ten tijde van de hielprik thuis zijn, hebben we bij alle analyses kinderen met een lage geboortegewicht (< 2500 gram) buiten beschouwing gelaten.

Interval tussen de eerste en tweede hielprik

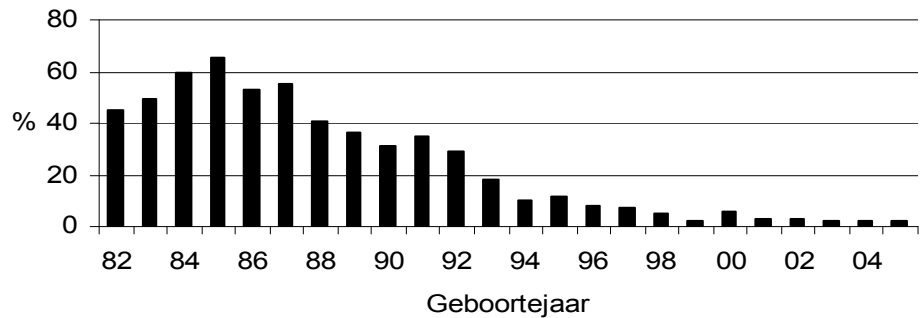
Het 90%-haalbaarheidsinterval voor het traject van eerste tot tweede hielprik is gesteld op 10 dagen. In 2005 duurde het in 8% van de gevallen langer dan 10 dagen. Voor 2003 is dit streven in geen enkel jaar gehaald. Vanaf 2002 is dit streven al twee keer gehaald (figuur 4.5).



Figuur 4.5 Interval tussen de eerste en tweede hielprik 11 dagen of langer bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar

Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

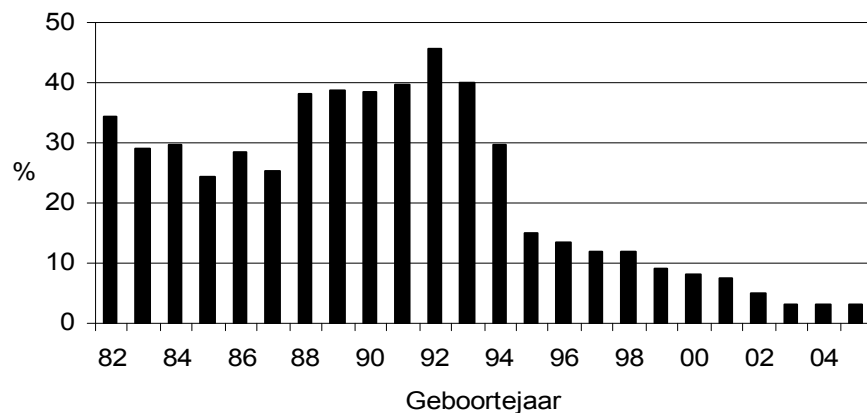
Indien een kind verwezen moet worden naar een kinderarts meldt de entadministratie dit aan de huisarts. Bij het berekenen van de tijd tussen hielprik en melding aan de huisarts is bij kinderen die na de tweede hielprik zijn verwezen, uitgegaan van de datum van de tweede hielprik. Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen hielprik en melding aan de huisarts is gesteld op 7 dagen. In 2005 duurde dit traject in 2% langer dan 7 dagen. Vanaf 1993 zijn alle percentages lager dan 10% (figuur 4.6).



Figuur 4.6 Interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar

Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek is gesteld op drie dagen. In 2005 heeft het in 3% van de gevallen langer dan drie dagen geduurd (tabel 4.6). Dit is een voortzetting van de dalende trend die in 1993 is ingezet (figuur 4.7).



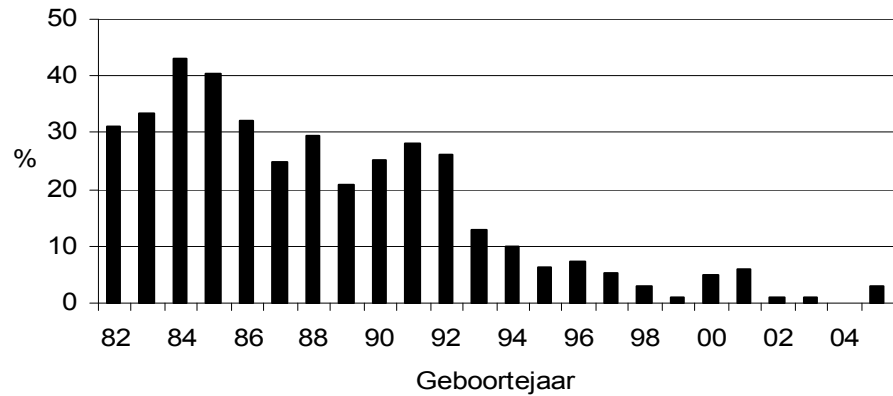
Figuur 4.7 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek langer dan 3 dagen bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar

Tabel 4.6 Interval tussen de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek bij kinderen geboren in 2005 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram

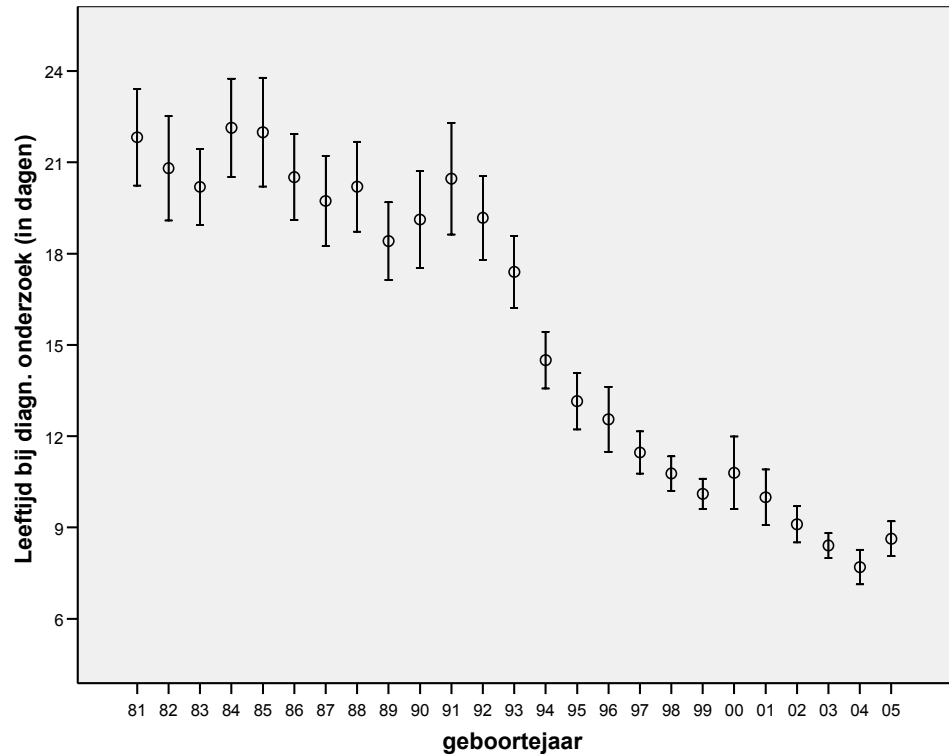
Interval (dagen)	N	%
≤ 1	226	89
2	17	7
3	4	2
4	3	1
> 4	4	2

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Van de kinderen die direct na de eerste hielprik werden verwezen is 3% bij diagnostisch onderzoek drie weken of ouder (figuur 4.8a). De gemiddelde leeftijd bij diagnostisch onderzoek bij kinderen, die direct zijn verwezen naar de kinderarts, is de afgelopen jaren aanzienlijk lager dan in de eerste jaren van het screeningsprogramma (figuur 4.8b).



Figuur 4.8a Leeftijd bij diagnostisch onderzoek drie weken of ouder bij direct verwezen kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar



Figuur 4.8b Gemiddelde leeftijd in dagen (en 95% betrouwbaarheidsinterval) bij diagnostisch onderzoek bij direct verwezen kinderen

Kinderen die niet volgens de screeningsprocedure verwezen zijn

De verwijscriteria bij de CH-screening zijn tamelijk ingewikkeld. Dit zou tot fouten kunnen leiden in de verwijsprocedure. Van de 376 kinderen die in 2005 naar een kinderarts zijn verwezen, is echter bij geen enkel kind ten onrechte vervolgonderzoek aangevraagd. In de periode 1987 tot en met 2004 varieerde het aandeel onterecht verwezen kinderen van 1 tot 4%.

4.3 Diagnosen

In het TNO-databestand zijn de gegevens van 376 naar een kinderarts verwezen kinderen verzameld.

De volgende diagnostische conclusies werden geregistreerd:

PERMANENTE CH	82
CH-T (voorheen primaire CH)	74
CH-C (voorheen secundaire/tertiaire CH)	8
PASSAGERE CH	13
GEEN CH	251
(NOG) GEEN CONCLUSIE MOGELIJK	17
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK BEKEND	13
Totaal	<hr/> 376

Permanente CH

Van permanente CH wordt gesproken indien de opgespoorde hypofunctie van de schildklier meer dan een jaar bestaat, c.q. geacht wordt te zullen blijven bestaan. De grens van één jaar is hierbij arbitrair. Bij de meeste patiënten, zoals patiënten met een aanlegstoornis van de schildklier, is het permanente karakter duidelijk. In enkele gevallen kan echter binnen een jaar de schildklierfunctie genormaliseerd zijn.

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

Prevalentie

Het aantal opgespoorde patiënten met CH-T in 2005 is 74. De prevalentie is dan 1:2.500 pasgeborenen. Vanuit andere westerse landen worden meestal prevalenties van 1:3000 tot 1:4000 gemeld. Het aantal opgespoorde patiënten met CH-C is 8. De prevalentie van CH-C is 1:23.000 gescreenden. Over de periode 1995 tot en met 2000 werd een prevalentie van 1:16.000 gerapporteerd (Lanting et al., 2005).

Man/vrouw-ratio

Onder de 74 patiënten met CH-T waren 27 jongens en 47 meisjes (man/vrouw-ratio 0,6). Bij de patiënten met CH-C waren er 6 jongens en 2 meisjes (man/vrouw-ratio 3).

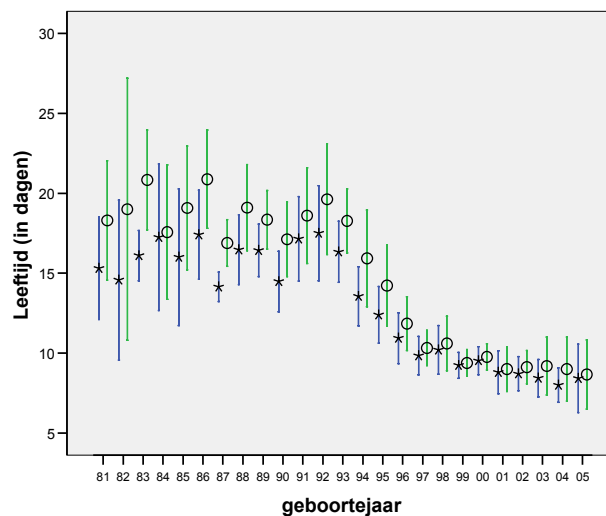
Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling

Bij het invoeren van de screening werd er naar gestreefd dat alle patiënten voor de 21e levensdag behandeld zouden worden. In 2005 is dit in 11 (14%) gevallen niet gelukt (tabel 4.7). Vijf (6%) patiënten kwamen pas op de 21e levensdag of later bij de kinderarts voor diagnostisch onderzoek (tabel 4.7). Patiënten met een ernstigere vorm van CH (gedefinieerd als een totaal T4 kleiner dan 43 nmol/l serum of een vrij T4 kleiner dan 5 pmol/l serum), zijn in alle gevallen op één na, behandeld voor de leeftijd van 21 dagen. Ook in voorgaande jaren zijn alle patiënten met een ernstigere vorm van CH meestal voor de leeftijd van 21 dagen behandeld. De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CH is 8,7 dagen (SD 5,1 dagen) (figuur 4.9).

Tabel 4.7 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van CH-patiënten over het geboortjaar 2005

Leeftijd (in dagen)	eerste diagn. ond.		behandeling	
	N	cum %	N	cum %
0-13	64	80	58	73
14-20	11	94	11	86
21-27	3	98	3	90
≥ 28	2	100	8	100
Totaal	80*	100	80*	100

* Van 2 patiënten ontbreken de gegevens



* leeftijd bij diagnose (95% BI)

O leeftijd bij behandeling (95% BI)

Figuur 4.9 Gemiddelde leeftijd bij eerste diagnostiek en behandeling van patiënten met ernstige CH naar geboortjaar

Klinische symptomatologie

Bij 59 patiënten hebben de kinderartsen aangegeven of er sprake is van symptomen bij eerste diagnostisch onderzoek. Van de 59 hadden 34 geen en 25 wel symptomen.

CH-T

CH-T (voorheen primaire CH genoemd) wordt veroorzaakt door een in stoornis in de aanleg van de schildklier of stoornis in de hormoonstofwisseling.

Aanlegstoornis

Bij 29 patiënten met CH-T is er sprake van een stoornis in de aanleg van de schildklier (tabel 4.8). Mogelijk neemt dit aantal nog toe met enkele patiënten uit de groep van CH-T met (nu nog) onbekende subclassificatie.

Dyshormonogenese

Bij 13 patiënten is een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, 11 met een organificatie-defekt en 2 met een Tg-synthese-defect.

Het stellen van de oorzakelijke diagnose is van belang om de ouders een gefundeerd erfelijkheidsadvies te kunnen geven. De meeste vormen van dyshormonogenese zijn familiair. Veelal is de wijze van overerving autosomaal recessief, waarbij in één gezin de kans op een volgend kind met de aandoening 25% bedraagt.

CH-T, met (nog) onbekende classificatie

Het betreft 32 patiënten waarbij het diagnostisch proces nog niet is afgerond of waarbij het diagnostisch proces wel afgerond is maar de subclassificatie onduidelijk is gebleven.

CH-C

Er zijn 8 patiënten met CH-C opgespoord (tabel 4.13).

Tabel 4.8 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CH geboren in 2005

Subclassificatie	n
CH-T	
Aanlegstoornis	
Agenesie	21
Ectopie	8
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	11
Tg-synthese-defekt	2
dejodase-defekt	0
Geen subclassificatie	32
CH-C	8
TOTAAL	82

Passagère CH

Bij kinderen met passagère CH passen de laboratoriumwaarden bij een tijdelijk verminderde functie/regulatie van de schildklier. Er werden 13 kinderen met passagère CH aangemeld. Het waren 9 jongens en 4 meisjes. Vier kinderen zijn behandeld met schildklierhormoon; 9 werden niet behandeld.

Sterk verhoogde TSH-waarden bij screening

Er zijn in 2005 58 kinderen met een TSH \geq 50 mE/l serum bij de eerste hiehprik geregistreerd, en wel:

CH-T	52
Passagère CH	1
Geen CH	1
(nog) geen conclusie	2
Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	2
totaal	<hr/> 58

Verlaging van het TSH-afkappunt

Uit de evaluatie is naar voren gekomen dat er nog al wat patiënten zijn met TSH-waarden rondom het afkappunt. Verder bleek dat verlaging van het afkappunt met 2 eenheden slechts tot een beperkt aantal extra tweede hiehprikken en verwijzingen zou leiden. Op 1 januari 2005 is daarom besloten het TSH-afkappunt te verlagen van 20 naar 18 mE/l serum. Dit heeft geleid tot 9 extra verwijzingen naar de kinderarts. Hiervan is bij 3 kinderen CH vastgesteld.

(Nog) geen conclusie mogelijk

Deze groep bevat 17 kinderen. Voor zover bekend zijn 8 van hen overleden.

Geen CH

Bij 251 van de 376 verwezen kinderen is na diagnostisch onderzoek geconcludeerd dat er geen sprake is van CH.

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

TBG-deficiëntie

Een aantal individuen, zowel kinderen als volwassenen heeft weinig of geen thyroxine-bindend globuline (TBG), hetgeen zich kan uiten in een verlaagd (totaal) T4-gehalte in het serum. TBG-deficiëntie is geen oorzaak van klinische verschijnselen. De voornaamste rol van het transporteiwit TBG is waarschijnlijk het fungeren als buffersysteem dat plotselinge veranderingen in de hormoonconcentraties kan opvangen. TBG-deficiëntie is een relatief frequent voorkomende eigenschap die in de meeste gevallen recessief erfelijk is, en via het X-chromosoom wordt overgedragen. Het komt daarom meer bij jongens voor dan bij meisjes. In de literatuur worden, mede afhankelijk van de gekozen definitie, prevalenties opgegeven van 1 : 3.000 tot 1 : 10.000.

Definitie en prevalentie

Als arbitrair criterium voor TBG-deficiëntie is gekozen voor een serologische TBG-concentratie <15 mg/l serum (= < 280 nmol/l serum). In 2005 is bij 39 kinderen, 30 jongens en 9 meisjes, TBG-deficiëntie geregistreerd.

Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend

Van de 376 kinderen die verwezen zijn naar de kinderarts hebben we van 3% (ondanks herhaald rappelleren bij de kinderarts) geen bericht gekregen over het diagnostisch onderzoek. In 1992 tot en met 2004 varieerden deze percentages van 1% tot 4%.

Behandeling in relatie tot diagnose

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

Van 81 van de 82 patiënten met permanente CH is bekend dat zij schildklierhormoon gesuppleerd kregen. Van 1 kind ontbreekt dit gegeven.

Van de 251 kinderen die (achteraf) geen CH bleken te hebben zijn er 4 behandeld met schildklierhormoon.

Diagnose naar entadministratie

In tabel 4.10 worden de diagnoses weergegeven naar entadministratie.

Tabel 4.10 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 2005

Regio entadministraties	Permanente CH	Passagère CH	Geen CH	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	1	0	9	0	2	12
Friesland	2	0	9	0	0	11
Drenthe	1	0	7	1	0	9
West-Overijssel	7	1	17	0	1	26
Twente	0	0	0	0	0	0
Overijssel^	0	0	0	0	0	0
Flevoland	2	1	6	0	0	9
Gelderland	5	2	35	0	0	42
Utrecht	7	1	17	2	0	27
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	15	1	19	2	2	39
Amsterdam	2	2	17	1	0	22
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	18	1	42	2	5	68
Rotterdam	3	1	7	1	0	12
Zeeland	0	0	6	0	0	6
Noord-Brabant	16	1	41	6	1	65
Limburg	3	2	19	2	2	28
Buitenland	0	0	0	0	0	0
Onbekend	0	0	0	0	0	0
Totaal	82	13	251	17	13	376

4.4 Validiteit

In Nederland is destijds gekozen voor een gecombineerde T4/TSH-screening omdat hiermee naast patiënten met CH-T ook patiënten met CH-C opgespoord kunnen worden. Uit eerdere rapportages is gebleken dat kinderen met een CH-T vrijwel altijd gevonden zouden worden wanneer het TSH als criterium voor verwijzing wordt gehanteerd. Patiënten met CH-C hebben normale TSH-waarden en onderscheiden zich alleen van gezonde kinderen op grond van hun verlaagde T4-waarden. Bekend is dat veel fout-positieve uitslagen gekenmerkt worden door een lage T4-uitslag in combinatie met een normale TSH-uitslag. Behalve patiënten met CH hebben namelijk ook veel kinderen zonder CH lage T4 waarden. Met name komt dit voor bij prematuren en bij kinderen met een TBG-deficiëntie. De voormalige Landelijke Begeleidingscommissie-CH (LBC-CH) en de Landelijke Adviescommissie-CH hebben zich daarom afgevraagd hoe dit probleem ondervangen zou kunnen worden. In de groep met een laag screenings-T4 en een normaal screenings-TSH bevinden zich de patiënten met CH-C. De Landelijke Adviescommissie-CH en de voormalige LBC-CH achten het op klinische gronden bijzonder wenselijk dat deze patiënten ook opgespoord worden. De voormalige LBC-CH heeft daarom besloten dat nagegaan moest worden of een forse vermindering van het aantal fout-positieve uitslagen mogelijk is zonder patiënten met CH-C te missen. Een mogelijkheid waarmee dit zou kunnen worden bereikt was door naast het T4 en het TSH ook het TBG te bepalen. Op grond van de gunstige resultaten van een door het Praeventiefonds gesubsidieerd project hiernaar is met ingang van 1 januari 1995 TBG toegevoegd aan de screeningsprocedure.

Er is tot op heden geen patiënt met CH geboren in 2005 bekend die gemist is bij de screening. De sensitiviteit in 2005 is dus (voorlopig) 100%. Hierbij dient opgemerkt te worden dat het altijd mogelijk is dat er na verloop van tijd nog gemiste kinderen aangemeld worden. Vanaf de start van de screening in 1981 zijn nu 67 kinderen aangemeld als mogelijk gemist bij de screening. 46 van hen bleken na diagnostisch onderzoek ook daadwerkelijk CH te hebben. Van deze 46 kinderen met CH hadden er 36 CH-C (voorheen secundaire/tertiaire CH genoemd). Bij de overige 10 kinderen werd CH-T geconstateerd.

Nemen we eenvoudigheidshalve aan dat onder de verwezen kinderen waarbij de diagnose (nog) niet bekend is geen patiënten met CH voorkomen dan zijn er in 2005 van de gescreenden 186.086 kinderen zonder CH, namelijk 186.168 (totaal gescreend) minus 82 (CH). De specificiteit is: $(186.086 - 294)/186.086$ is 99,8%.

Van de 376 verwezen kinderen hebben 82 kinderen CH. De positief voorspellende waarde is 22% (82/376). Ter vergelijking, vanaf 1988 tot 2004 varieerde de positief voorspellende waarde van 6 (1988 en 1991) tot 30% (2001).

Tabel 4.11 geeft de positief voorspellende waarde weer bij de kinderen die naar een kinderarts verwezen zijn naar screeningscategorie. Uit de tabel blijkt dat de kans op CH met name hoog is bij kinderen met 'afwijkende' TSH-waarden. Kinderen met een 'afwijkende' T4-uitslag ($T4 \leq -3,0$ SD) worden meteen verwezen naar de kinderarts. De TBG-, en TSH-uitslag wordt niet afgewacht. De reden hiervoor is dat met name in deze groep de patiënten voorkomen met een ernstige vorm van CH. Bij deze groep wordt een snelle behandeling van groot belang geacht. Afwachten op de TBG-, en TSH-uitslag zal namelijk leiden tot tijdsverlies. Dit heeft wel als consequentie dat de positief voorspellende waarde in de categorie 'afwijkend' T4 en 'negatief' TSH slechts 3% is.

Zou in deze groep ook met de TBG-, en TSH-uitslag rekening worden gehouden dan zou de positief voorspellende waarde beduidend hoger zijn.

Tabel 4.11 Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de CH-screening in 2005

T4 en TBG	TSH			Totaal
	'afwijkend'	'dubieus'	'negatief'	
'afwijkend'	31/32 (=97%)	0/1 (= 0%)	4/143 (=3%)	35/176 (=20%)
'dubieus'	10/12 (=83%)	0/1 (= 0%)	9/117 (=8%)	19/130 (=15%)
'negatief'	11/12 (=92%)	15/36 (=42%)		26/48 (=54%)
Totaal	52/56 (=93%)	15/38 (=39%)	13/260(=5%)	80/354 (=23%)

zie paragraaf 4.1 voor de definities van 'afwijkend', 'dubieus' en 'negatief'

Conclusies:

- In 2005 verloopt het verwijstraject wederom aanzienlijk sneller dan in voorgaande jaren het geval was. Het valt te overwegen deze kwaliteitscriteria aan te scherpen.
- Door verlaging van het TSH-afkappunt in 2005 zijn 9 kinderen extra verwezen naar de kinderarts. Drie van hen hebben. Het valt te overwegen het afkappunt nog verder te verlagen.
- Er is tot op heden geen patiënt bekend, geboren in 2005, die gemist is bij de screening.
- De positief voorspellende waarde van de screening in 2005 is 22%. Echter in de categorie met een 'afwijkend' T4 en een 'negatief' TSH is de positief voorspellende waarde slechts 3%.

4.5 Derde meetpunt 2000

In deze paragraaf wordt verslag uitgebracht over het derde meetpunt. Het betreft kinderen die verwezen naar de kinderarts bij de CH-screening en die geboren zijn in 2000. Omdat de precieze diagnose van enkele kinderen nog niet vaststaat bij de jaarlijkse rapportages is besloten om in het jaar dat de kinderen vier jaar zijn geweest een derde meetpunt in te stellen. De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten. Bij het derde meetpunt wordt, bij de behandelend kinderarts, nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CH of waarbij nog geen conclusie mogelijk was. Kinderartsen die gemeld hebben dat er geen conclusie mogelijk is, omdat de betreffende patiënt overleden is, worden niet opnieuw benaderd. Indien de subclassificatie al bekend is bij het eerste of tweede meetpunt wordt ook geen verdere navraag gedaan. De diagnoses zijn van belang omdat zij de 'gouden standaard' vormen waaraan de screeningsprocedure getoetst wordt.

Voor een uitvoerig verslag verwijzen we naar een eerdere rapportage over dit geboortecohort. In deze bijlage beperken we ons tot de subclassificatie van de patiënten met CH.

Subclassificatie

Van de 346 kinderen die naar een kinderarts zijn verwezen hebben bij het derde meetpunt 75 kinderen permanente CH.

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

Van de 72 kinderen die destijds geclassificeerd waren als permanente CH, bleken 3 toch geen CH te hebben.

Van de 36 kinderen waarbij destijds nog geen conclusie mogelijk was, bleken 5 CH te hebben.

Van de twee kinderen van wie we nog geen gegevens hadden bleek 1 kind CH te hebben en 1 kind pasagère CH. Tabel 4.12 geeft een overzicht gegeven van de subclassificatie.

Tabel 4.12 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CH geboren in 2000

Subclassificatie	n
CH-T	
Aanlegstoornis	
Agenesie	18
Ectopie	16
Anders	4
Dyshormonogenese	
Organificatie-defekt	4
Tg-synthese-defect	2
Dejodase-defekt	0
Trapping -defekt	0
Anders	3
Subclassificatie onbekend	17
CH-C	11
TOTAAL	75

5 Screening op PKU

In dit hoofdstuk worden de uitslagen van de screening op PKU (5.1) en de kinderen besproken die verwezen zijn naar de kinderarts (5.2). Daarnaast wordt ingegaan op de validiteit (5.3).

5.1 Uitslagen

Na een korte weergave van de analysemethode worden in deze paragraaf de uitslagen van de screening besproken.

Analysemethoden en afkappunten

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

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

Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 5.1 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste en tweede hielprik in vergelijking met de afgelopen jaren. Met name valt op dat het promillage kinderen waarbij de bepaling "te vroeg geprikt/ overige" gestegen is.

In de eerste jaren van het screeningsprogramma was het percentage dubieuze uitslagen bij de eerste hielprik het hoogst. In 1975 lag de top. Toen had bijna 0,4% van de gescreenden een dubieuze uitslag. De laatste jaren ligt dit percentage aanzienlijk lager. In 2005 is het percentage dubieuze uitslagen gelijk aan 0,01. Dit komt overeen met het percentage van voorgaande jaren.

Tabel 5.1 Uitslagen en verwijzingen na de eerste en tweede hiepriek in 1999 tot en met 2005

Uitslag	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
	%o	%o	%o	%o	%o	%o	n	%o
Na 1e hiepriek:								
Negatief	997,18	994,81	992,43	994,90	995,38	995,30	184841	992,87
Dubieus	0,14	0,15	0,25	0,10	0,06	0,07	19	0,10
Afwijkend	0,08	0,06	0,09	0,08	0,06	0,07	14	0,08
Onvoldoende vulling	2,57	4,80	6,83	4,56	4,02	4,09	784	4,21
Te vroeg geprikt/ overige	0,02	0,19	0,40	0,36	0,51	0,48	317	1,70
Na 'herhaalde 1 ^e en 2 ^e hiepriek:								
Negatief	2,62	4,98	7,25	4,70	4,18	4,55	1114	6,27
Dubieus^+ afwijkend	0,05	0,04	0,06	0,05	0,02	0,04	6	0,03
Verwezen	0,14	0,11	0,15	0,12	0,08	0,10	20	0,11
Gescreend	201.421	206.400	203.514	201.837	200.635	194.781	186.168	

^ en eerste hiepriek eveneens 'dubieus'

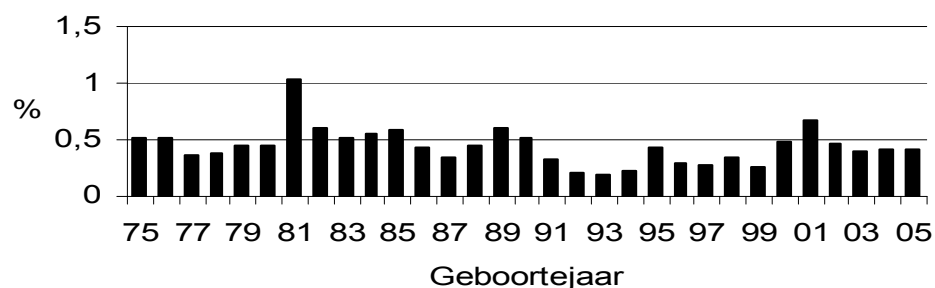
Tussen de laboratoria zijn geen opvallende verschillen in de screeningsuitslagen (tabel 5.2). Wel is het percentage onvoldoende vullingen en de categorie 'te vroeg geprikt/overige' in Zuid-West opvallend hoger dan in de andere gebieden.

Tabel 5.2 Screeningsuitslagen bij de PKU-screening na eerste hiepriek naar verzorgingsgebied van de laboratoria in 2005

Verzorgings- Gebied laboratorium	1e hiepriek										
	gescreend	neg.		dub.		afw.		onvold.vulling		Overig/ te vroeg geprikt	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Noord-Oost	32102	31961	99,56	3	0,01	4	0,01	90	0,28	17	0,05
Midden	37330	37129	99,46	2	0,01	4	0,01	155	0,42	30	0,08
Noord-West	36830	36600	99,38	3	0,01	0	0,00	89	0,24	68	0,18
Zuid-West	43415	42906	98,83	6	0,01	4	0,01	317	0,73	167	0,38
Zuid-Oost	36491	36245	99,33	5	0,01	2	0,01	133	0,36	35	0,10
Totaal	186168	184841	99,29	19	0,01	14	0,01	784	0,42	317	0,17

Onvoldoende vullingen

Figuur 5.1 geeft het verloop van het percentage 'onvoldoende vullingen' van de screening op PKU.



Figuur 5.1 Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de screening op PKU naar geboortejaar

Vooraf in 1981 was, waarschijnlijk veroorzaakt door de invoering van de CH-screening in dat jaar, het percentage 'onvoldoende vullingen' hoog. Ook in 2000 en 2001 zijn de percentages wat hoger dan in de voorgaande jaren; vanaf 2000 is de invoering van de landelijke screening op AGS in dat jaar. Voor de start van de screening op AGS was de prioriteit van de uitvoering van de eerst PKU, dan CH. Na invoering van de AGS-screening werd dat aangepast naar eerst AGS, dan CH en ten slotte PKU.

5.2 Kinderen verwezen naar een kinderarts

In 2005 zijn 20 kinderen verwezen voor nader diagnostisch onderzoek. Achtereenvolgens zullen de tijdsduren en diagnoses beschreven worden.

Tijdsduren

Van 15 kinderen is het interval bekend tussen de datum van eerste hielprik (of bij twee hielprikken de datum van tweede hielprik) en de datum waarop de huisarts is geïnformeerd. Bij 93% duurde dit 5 dagen of korter en bij allen duurde het niet meer dan 6 dagen.

De verstreken tijd tussen het moment waarop de entadministratie de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden en het diagnostisch onderzoek is bekend bij 15 kinderen. Bij 87% van de kinderen heeft het diagnostisch onderzoek dezelfde of de volgende dag plaatsgevonden (tabel 5.3a). In 2004 was dit 82%.

Tabel 5.3a Interval tussen het moment waarop de entadministratie de huisarts informeert en het diagnostisch onderzoek in 2005 bij de PKU-screening

Interval (dagen)	n	%
0	9	(60)
1	4	(27)
2	1	(7)
3	0	(0)
4	0	(0)
5	1	(7)
Totaal	15	(100)

Van 18 van de 20 verwezen kinderen is de leeftijd bij diagnostisch onderzoek bekend (tabel 5.3b). Bij 16 (89%) is het diagnostisch onderzoek verricht vóór de 14e dag.

Tabel 5.3b Leeftijd bij diagnostisch onderzoek bij kinderen geboren in 2005

leeftijd (dagen)	N	%
< 8	7	(39)
8-14	9	(50)
≥ 14	2	(11)
Totaal	20	(100)

In 2005 is van 14 kinderen met een phenylalanine-beperkt dieet de leeftijd bij behandeling bekend. Van deze 14 zijn 10 (71%) behandeld voor de leeftijd van 14 dagen. In 2004 was dit 80%.

Twaalf (86%) kinderen zijn behandeld voor de leeftijd van 21 dagen. In 2004 was dit 80%.

Diagnosen

Tot 2003 wordt PKU door de voormalige Landelijke Begeleidingscommissie (LBC)-PKU als volgt gedefinieerd:

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

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

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

- bij fenylalanineconcentraties > 360 µmol/l in serum van de onbehandelde patiënt is behandeling aangewezen (dieet en/of BH4 cofactor);
- bij fenylalanineconcentraties > 240 µmol/l in serum is follow-up geïndiceerd.

De term HPA (hyperfenylalaninemie; fenylalanineconcentratie > 240 µmol/l) werd hierbij verlaten. In plaats daarvan wordt de term PKU gehanteerd voor alle vormen van fenylalaninehydroxylasedeficientie. De reden voor deze wijziging is het internationale gebrek aan consensus over de definitie van HPA versus PKU en de indicaties voor behandeling bij patiënten met milde vormen van fenylalaninehydroxylasedeficientie.

In 2005 zijn 15 kinderen met PKU en 1 kind met een PCD-deficiëntie opgespoord. Tabel 5.4 toont de diagnosen naar entadministratie.

Tabel 5.4 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats bij de PKU-screening geboren in 2005

Regio entadministratie	PKU met dieet / PCD-def.	PKU zonder dieet	Geen PKU	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	2	0	0	0	0	2
Friesland	1	0	0	0	0	1
Drenthe	1	0	0	0	0	1
Overijssel	1	0	0	0	0	1
Flevoland	0	0	0	0	0	0
Gelderland	3	0	0	0	0	3
Utrecht	2	0	0	0	0	2
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	1	0	0	0	0	1
Amsterdam	0	1	0	0	0	1
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	2	1	1	0	0	4
Rotterdam	0	0	0	1	0	1
Zeeland	0	0	0	0	0	0
Noord-Brabant	3	0	0	0	0	3
Limburg	0	0	0	0	0	0
Buitenland	0	0	0	0	0	0
Onbekend	0	0	0	0	0	0
Totaal	16	2	1	1	0	20

5.3 Validiteit

Tot degenen met de gezochte ziekte worden gerekend:

- Patiënten met PKU waarbij behandeling met een fenylalanine-beperkt dieet geïndiceerd is;
- Patiënten met een tekort van de co-factor tetrahydrobiopterine (BH4) die alleen met BH4 (in combinatie met andere medicijnen) behandeld kunnen worden.
- Patiënten met BH4-responsieve PKU die met dieet en BH4 behandeld kunnen worden.

Tabel 5.5 geeft een overzicht van de diagnose naar verwijsindicatie. Het aantal terecht-positieven is 16. Het aantal fout-positieven is 4 (hierbij nemen we voorlopig aan, dat de kinderen bij wie nog geen conclusie mogelijk is, niet tot de doelgroep behoren).

Tot op heden is geen kind, geboren in 2005, bekend met een fout-negatieve uitslag. Pas na enige jaren kunnen hierover betrouwbare uitspraken gedaan worden. Vanaf de start van de screening in 1974 zijn nu 6 patiënten bekend die gemist zijn bij de screening (tabel 5.6).

Het aantal terecht-negatieven is 186.148 namelijk 186.168 (het aantal gescreenden), minus 20 (het aantal terecht-positieven + fout-positieven + fout-negatieven). De sensitiviteit is 100%, de specificiteit is 99,998% en de positief voorspellende waarde is 80%. Ter vergelijking, in 2004 was dit respectievelijk 100%, 99,997% en 75%.

Tabel 5.5 Diagnose naar verwijfsindicatie bij de screening op PKU in 2005

Verwijzing geïndiceerd	PKU/PCD-deficiëntie		Totaal
	Ja	Neen	
Ja	16	4	20
Neen	0	186.148	186.148
Totaal	16	186.152	186.168

Tabel 5.6 Enkele gegevens van de zes gemiste PKU-patiënten in de periode 1974-2005

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

Conclusies:

- De screeningsprocedure op PKU heeft een zeer hoog discriminerend vermogen. Ondanks de relatief lage prevalentie is het aantal fout-positieven gering.
- Veruit het merendeel van de patiënten wordt de laatste jaren voor de leeftijd van twee weken behandeld.

6 Literatuur

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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