

TNO-rapport

KvL/P&Z 2007.094

Evaluatie van de screening op AGS/CH/PKU bij kinderen geboren in 2006

Datum	december 2007
Auteur(s)	C.I. Lanting F. Galindo Garre J.M. Breuning-Boers P.H. Verkerk
ISBN nummer	978-90-5986-269-2
Oplage	90
Projectnummer	011.75145
Aantal pagina's	46 (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 onderzoeksopdrachten 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.

Samenvatting

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de neonatale screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CH) en fenyketonurie (PKU) bij kinderen geboren in 2006.

Deelname

Evenals in voorgaande jaren is de deelname hoog. In 2006 heeft 99,92% van de kinderen deelgenomen aan de screening, waarbij de kinderen die voor de screening overleden buiten beschouwing zijn gelaten.

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 2006 lukt dit bij 98% van de kinderen (tabel 1). De gemiddelde leeftijd bij de hielprik is 4,8 dagen. 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 1,4%, bij verloskundigen 3,1% en bij huisartsen 9,6%. Gemiddeld wordt 2,1% na de leeftijd van 7 dagen geprikt.

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 screening op CH 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 2006 is dit gelukt bij 99% van de kinderen die verwezen zijn bij de screening op CH. Bij de screening op AGS en de screening op PKU wordt gestreefd naar een duur van ten hoogste 1 dag op dit traject. Voor AGS is dit in 97% van de gevallen gelukt. Voor de screening op PKU zijn in 2006 onvoldoende gegevens beschikbaar om dit percentage te kunnen weergeven. Tabel 1 geeft de percentages, uitgaande van een interval van 1 dag.

Tabel 1 Gerealiseerde percentages op enkele intervallen bij de neonatale screening in 2006

Interval	Duur (dagen)	AGS	CH	PKU	Totaal	Streven
Geboorte – 1 ^e hielprik	8				98%	≥90%
Hielprik – huisarts	7	98%	98%	100%		≥90%
Huisarts – diagnostisch onderzoek kinderarts	1	97%	97%	- *		
Geboorte – behandeling	13	91%	74%	- *		
	20	100%	91%	- *		

* Onvoldoende gegevens

AGS

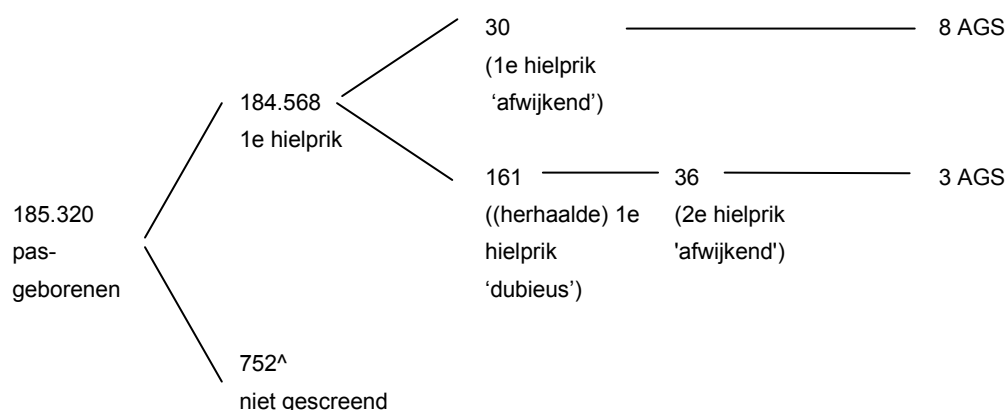
Een herhaalde eerste hielprik is afgenomen bij 0,099% van de kinderen omdat het filtreerpapierstrookje onvoldoende met bloed gevuld was. Dit is lager dan voorgaande jaren. Dit komt mogelijk doordat in de loop van 2006 een nieuw instrument voor bloedafname werd geïntroduceerd.

De percentages “dubieuze” (0,125%) en “afwijkende” (0,020%) uitslagen waren 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 was de omschakeling 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. Hierdoor is het promillage ‘dubieuze’ (0,087%) en ‘afwijkende’ (0,016%) uitslagen gedaald.

In 2006 zijn 66 kinderen verwezen naar een kinderarts. Bij 11 kinderen is AGS vastgesteld (5 met de klassieke zoutverliezende vorm, 2 klassieke niet-zoutverliezers, 1 niet-klassieke vorm en drie met een (nog) onbekende subclassificatie). Het natriumgehalte bij diagnostisch onderzoek was bij 3 kinderen <130 mmol/l serum.

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 2006 was de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde respectievelijk 100%; 99,97% en 8%.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening op AGS in 2006 weer:



^ Waarvan 609 overleden voor de screeningsleeftijd

CH

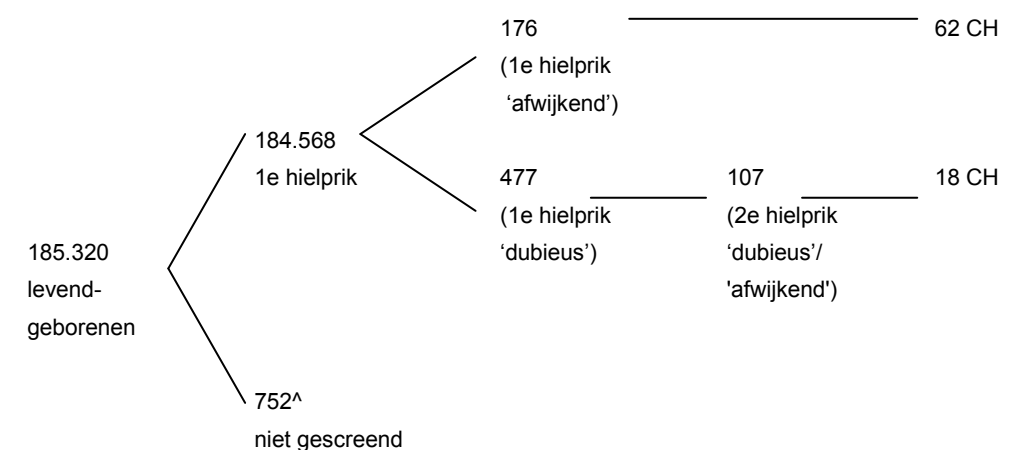
Het percentage “dubieuze” uitslagen (0,26%) is in 2006 beduidend lager dan in 2005 en behoort tot de laagste waarden sinds de start van de screening in 1981. In 2005 was het percentage ‘dubieuze uitslagen hoog door een relatief hoog meetniveau in de regio Zuid-Oost. Hiervoor werd halverwege 2006 gecorrigeerd. Het percentage “afwijkende” uitslagen is in 2006 0,10%. Ook dit is relatief laag. Door de introductie van een nieuw instrument voor bloedafname is het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes in 2006 laag (0,38%). In 2006 zijn 283 kinderen verwezen naar een kinderarts. Bij 74 kinderen is CH-T (thyreoidale (primaire) CH) en bij 6 is CH-C (centrale (secundaire/tertiaire) CH) vastgesteld. Uitgaande van alle patiënten is 91% voor de streefdatum van 21 dagen behandeld. Bij 9 kinderen is er sprake van passagère CH, bij 14 is nog geen conclusie mogelijk, bij 170 kinderen zijn geen afwijkingen vastgesteld en van 10 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 in 2006 geleid tot 2 extra verwijzingen naar de kinderarts, hiervan wordt 1 kind behandeld met schildklierhormoon.

In 2006 werd 1 kind mogelijk gemist door de screening. Het betreft een kind waarbij diagnostisch onderzoek naar CH werd uitgevoerd naar aanleiding van klinische verschijnselen op dag 7. Er werd een licht verhoogd TSH van 13mE/L serum gevonden. De onderliggende oorzaak van de hypothyreoïdie is ons nog onbekend.

De sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde zijn in 2006 respectievelijk 98,8%; 99,9% en 28%. In de groep kinderen met een “afwijkend” T4 en een “negatief” (normaal) TSH is de positief voorspellende waarde slechts 2%. 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 screening op CH in 2006 weer:



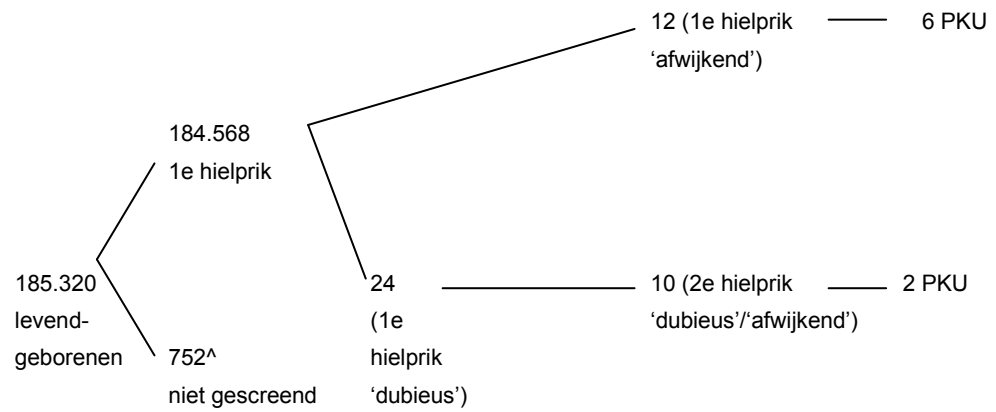
^ Waarvan 609 overleden voor de screeningsleeftijd

PKU

Het percentage “dubieuze” (0,01%) en “afwijkende” (0,01%) uitslagen komt in 2006 overeen met voorgaande jaren. Het percentage “onvoldoende vullingen” (0,36%) is lager dan voorheen.

Er zijn 22 kinderen naar de kinderarts verwezen. Bij 8 kinderen is PKU vastgesteld; 3 hadden geen PKU. Van 11 kinderen zijn door de kinderartsen geen gegevens aan ons verstrekt. Tot op heden is er bij ons geen kind, geboren in 2006, bekend met een foutnegatieve uitslag. De sensitiviteit is 100%. De specificiteit is 99,99%. Door het relatief grote aantal kinderen waarover geen gegevens werden aangeleverd is de positief voorspellende waarde alleen met hoge mate van onzekerheid te schatten. Op basis van de huidige gegevens, is deze 36%.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening op PKU in 2006 weer:



^ Waarvan 609 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 hypothalame/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.
Foutnegatief	Een patiënt die gemist is bij de screening.
Foutpositief	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 verwarring met een tweede hielprik te voorkomen wordt in dergelijke gevallen gesproken van een herhaalde eerste hielprik.
HPA	Hyperfenylalaninemie.
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-carbinolamine dehydratase.
Positief voorspellende waarde	De kans op ziekte indien de testuitslag positief is.
PKU	Phenylketonurie.
PNS	Programmacommissie Neonatale Screening. Commissie. Adviseert het CvB.
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	Thyreoïd-stimulerend hormoon, ook wel aangeduid met de term thyreotropine. Dit hormoon wordt geproduceerd in de hersenen (hypofyse). Het zet de schildklier aan tot de afgifte van T4.
Tweede hielprik	Indien bij de eerste hielprik sprake is van een 'dubieuze' uitslag dient een tweede hielprik verricht te worden ter bevestiging van de gevonden uitslag.
Vervolgonderzoek	Vervolgonderzoek kan bestaan uit een tweede hielprik of uit een verwijzing naar een kinderarts.
17OHP	17 α -hydroxyprogesteron.

Inhoudsopgave

	Samenvatting.....	2
	Betekenis van afkortingen en termen.....	6
1	Inleiding.....	9
2	Deelname aan de screening	11
3	Screening op AGS.....	14
3.1	Uitslagen	14
3.2	Kinderen verwezen naar een kinderarts	18
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	36
4.5	Derde meetpunt 2001	38
5	Screening op PKU.....	40
5.1	Uitslagen	40
5.2	Kinderen verwezen naar een kinderarts	42
5.3	Validiteit	44
6	Literatuur	45

1 Inleiding

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CH) en fenylketonurie (PKU) over alle in 2006 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 regie 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-LIS is verder onder andere verantwoordelijk voor de kwaliteitsbewaking van het laboratoriumonderzoek in de screeningslaboratoria.

Centraal in het proces staan de entadministraties. Zij zijn aanvrager van het screeningsonderzoek bij een kind en zijn onder andere verantwoordelijk voor de bewaking van het screeningsproces, 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 waar mogelijk 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 screeningsprocedure 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 uitvoerders van de hielprik, medewerkers van entadministraties,

medisch adviseurs van entadministraties, medewerkers van screeningslaboratoria, huisartsen en kinderartsen.

2 Deelname aan de screening

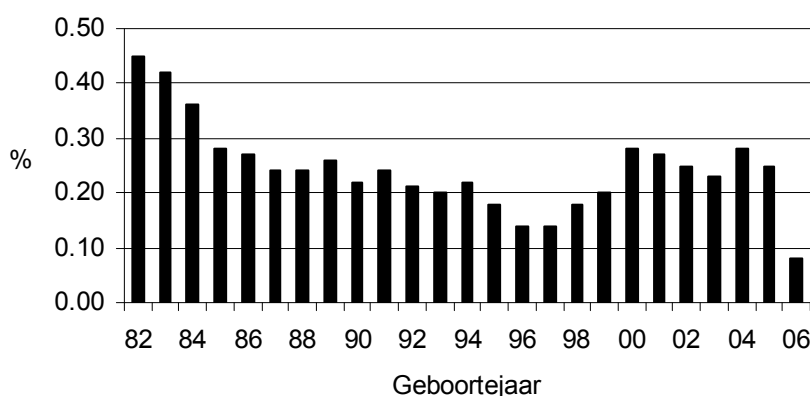
In 2006 bedroeg het aantal pasgeborenen 185.320. In 2006 werd bij 184.568 (99,59%) van de 185.320 levendgeborenen een hielprik afgenomen. Wanneer kinderen die voor de screening overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten, werd 99,92% onderzocht. Figuur 2.1 geeft het percentage niet-deelname in 2006 in vergelijking met voorgaande jaren.

De redenen van niet deelname worden hieronder weergegeven in vergelijking met voorgaande jaren (tabel 2.1). Van 133 kinderen is bekend dat ze geen hielprik hebben gehad omdat de ouders weigerden. Dit is 0,07% van het totale aantal levendgeborenen. Dit is vergelijkbaar met voorgaande jaren, maar wat hoger dan in 2005 toen er 0,04% (n=77) van de ouders van pasgeborenen een hielprik weigerden.

Bij 7 kinderen wordt opgegeven dat geen hielprik verricht is, omdat de ouders vertrokken zijn. In de categorie onbekend vallen in 2006 3 kinderen. Beide aantallen zijn aanzienlijk lager dan in voorgaande jaren. Dit verschil heeft waarschijnlijk te maken met de overgang op een nieuw registratiesysteem (Praeventis) door de entadministraties halverwege 2005.

Tabel 2.1 De redenen van niet-deelname aan de AGS/ CH/ PKU-screening in 1999 tot en met 2006.

Redenen	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
	%	%	%	%	%	%	%	n	%
Weigering/ bezwaar	0,06	0,06	0,05	0,06	0,05	0,08	0,04	133	0,07
Overleden	0,32	0,29	0,27	0,25	0,23	0,22	0,24	609	0,33
Vertrokken	0,04	0,06	0,05	0,05	0,04	0,05	0,04	7	0,00
Onbekend	0,10	0,16	0,12	0,13	0,13	0,12	0,06	3	0,00
Totaal	0,52	0,57	0,50	0,50	0,46	0,48	0,49	752	0,41
Pasgeborenen	202.477	207.579	204.527	202.844	201.554	195.717	186.886	185.320	



Figuur 2.1 Niet-deelname aan de screening op AGS/CH/PKU naar geboortjaar. De percentages zijn berekend met exclusie van de overleden kinderen.

Tabel 2.2 toont de deelname naar entadministratie over 2006. In Flevoland en Zeeland zijn relatief veel niet-gescreenden resp. 0,30 en 0,23%. In Groningen is het percentage niet-gescreenden 0,00%. De andere provincies hadden percentages daartussen in.

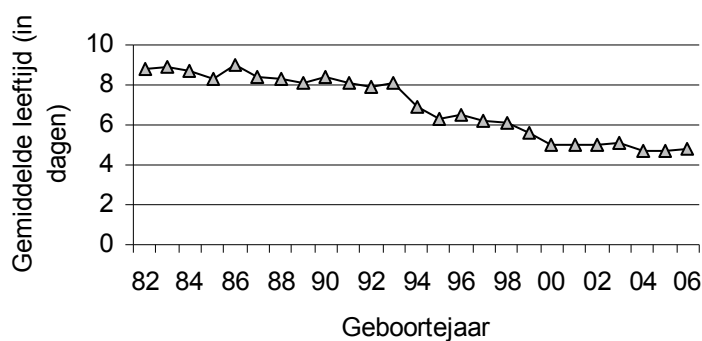
Tabel 2.2 Deelname en de redenen van niet-deelname aan de neonatale screening naar provincie bij kinderen geboren in 2006.

Provincie	Geborenen	gescreend	niet-gescreend*	Redenen van niet deelname				
				Weigering /bezwaar	Overleden	Vertrokken	Onbekend	
Groningen	5819	5790	0	(0,00)	0	29	0	0
Friesland	7252	7225	1	(0,01)	1	26	0	0
Drenthe	5055	5045	0	(0,00)	0	10	0	0
Overijssel	13665	13596	10	(0,07)	10	59	0	0
Flevoland	5244	5210	16	(0,30)	16	18	0	0
Gelderland	22242	22128	39	(0,18)	39	75	0	0
Utrecht	15439	15374	7	(0,05)	5	58	2	0
Noord-Holland (excl. Adam)	20395	20322	12	(0,06)	12	61	0	0
Amsterdam	10030	9999	12	(0,12)	5	19	5	2
Zuid-Holland (excl. Rdam)	33782	33651	19	(0,06)	19	112	0	0
Rotterdam	6708	6687	1	(0,01)	1	20	0	0
Zeeland	3814	3802	9	(0,23)	9	3	0	0
Noord-Brabant	25987	25897	10	(0,04)	9	80	0	1
Limburg	9888	9842	7	(0,07)	7	39	0	0
Nederland	185320	184568	143	(0,08)	133	609	7	3

* Exclusief overleden kinderen.

Leeftijd bij eerste hielprik

De aanbevolen leeftijd om de hielprik te verrichten is van 4 tot en met 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Vanaf de tweede helft van 2005 leveren de entadministraties aan TNO de datum waarop de hielprik is verricht bij alle gescreende kinderen. In 2006 werd 2,1% gescreend op dag 8 of later en 0,6% werd gescreend voor dag 4. De gemiddelde leeftijd bij de hielprik in 2006 is 4,8 dagen (figuur 2.2) (opmerking: bij het berekenen van deze gemiddelden zijn leeftijden ouder dan 21 dagen buiten beschouwing gelaten).



Figuur 2.2 Gemiddelde leeftijd bij eerste hielprik van 1982 tot en met 2006.

De hielprik wordt uitgevoerd door een medewerker van een thuiszorgorganisatie, kraamcentrum, ziekenhuis of GGD, verloskundige of huisarts. Er is een verschil in leeftijd waarop zorgverleners de hielprik afnemen. Verloskundigen nemen de hielprik in 3,1% van de gevallen na de leeftijd van 7 dagen af. Bij medewerkers van de thuiszorg is

dit 1,4% (tabel 2.3). De huisartsen nemen het vaakst de hielprik pas na 7 dagen af: 9,6%. Pas vanaf de tweede helft van 2005 ontvangt TNO deze gegevens van de entadministraties. Gegevens van voorgaande jaren ontbreken daarom. Vergelijking met de tweede helft van 2005 laat zien dat over heel Nederland een iets hoger percentage kinderen na 7 dagen geprikt wordt: In de tweede helft van 2005 was dit 1,5%, en in 2006 2,1%. Alle categorieën zorgverleners dragen evenredig hieraan bij.

Tabel 2.3 Leeftijd bij de hielprik naar prikker bij kinderen geboren in 2006.

	≤ 7 dagen				> 7 dagen	
	P50	P75	n	(%)	n	(%)
GGD	4	6	7018	(95,2)	357	(4,8)
Huisarts	4	6	555	(90,4)	59	(9,6)
Thuiszorg	4	6	90580	(98,6)	1280	(1,4)
Verloskundige	4	5	53622	(96,9)	1700	(3,1)
Ziekenhuis	4	4	29860	(98,4)	494	(1,6)
Nederland	4	5	181635	(97,9)	3890	(2,1)

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 17α -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 2^e tot 3^e 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 11β -hydroxylase.

De screening op AGS is op 1 juli 2000 landelijk ingevoerd. Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de screening in 2006. 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 hielprik gepresenteerd.

Analysemethode en afkappunten

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

In tabel 3.1 wordt een historisch overzicht gegeven van de afkapgrenzen die gehanteerd zijn sinds de start van het pilotonderzoek 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. Tot en met 31 december 1998 werd op de hielpriksetjes geen zwangerschapstermijn ingevuld bij een geboortegewicht >2500 gram. Dientengevolge werden de afkapgrenzen in de eerste periode gebaseerd op geboortegewicht. Uit een regressie analyse bleek echter dat zwangerschapsduur een betere voorspeller was van het 17OHP gehalte dan geboortegewicht (van der Kamp, 2001). Vanaf 1 januari 1999 zijn de grenzen dan ook primair gebaseerd op zwangerschapsduur. Om het aantal 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 17OHP-standaarden.

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

* Indien de zwangerschapsduur onbekend was, werden de grenzen op basis van geboortegewicht gebruikt.

Tot 1-1-2002 werd de uitslag van de hielprik geclassificeerd 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 plaatst 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 glucocorticoïden, 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 uitslagen en het percentage kinderen dat verwezen is naar een kinderarts is in 2006 hoger dan in 2002, 2003 en 2004, maar de percentages zijn lager dan in 2005 (tabel 3.4 en figuur 3.2). Dit patroon is ontstaan doordat de laboratoria in de periode van november 2004 tot september 2005 één voor één overgegaan zijn op een nieuwe kit voor de 17OHP-bepaling. Deze kit bleek systematisch hoger te meten dan de vorige kit. Per april 2006 werd hiervoor door alle laboratoria gecorrigeerd met een correctiefactor zodat de uitslagen van de nieuwe kit vanaf die datum weer overeenkomen met het

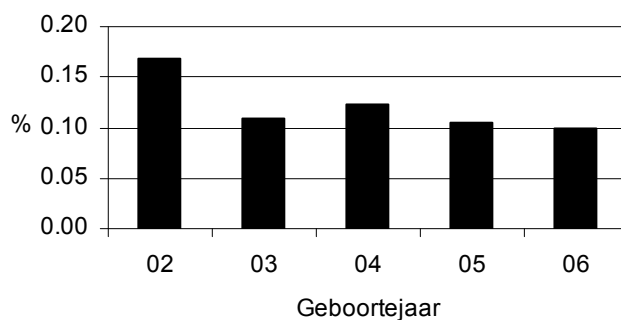
niveau van de oude kit. Het percentage afwijkende uitslagen bij de eerste hielprik is 0,02%.

Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de screening op AGS is wat lager in voorgaande jaren (tabel 3.4 en fig.3.1). Dit komt mogelijk doordat in de loop van 2006 een nieuw instrumentje werd ingevoerd voor bloedafname; er wordt nu een klein sneetje door de huid gemaakt, voorheen werd er geprikt.

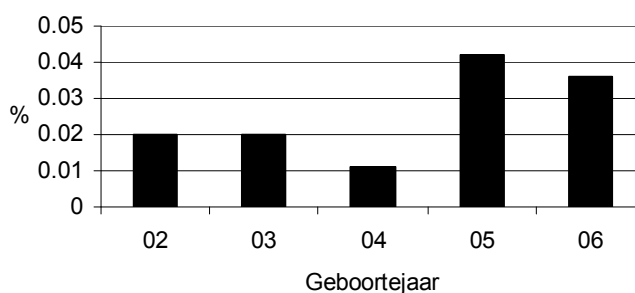
Tabel 3.4 Uitslagen en verwijzingen naar de kinderarts bij de AGS-screening van 2002 tot en met 2006.

	2002	2003	2004	2005	2006	
	%*	%*	%*	%*	N	%*
Na 1e hielprik:						
- Negatief	997,26	997,77	997,83	995,75	182.811	991,06
- Dubieus	0,53	0,56	0,41	1,25	161	0,87
- Afwijkend	0,18	0,17	0,05	0,20	30	0,16
- Onvoldoende vulling	1,68	1,09	1,23	1,04	130	0,99
- Te vroeg geprikt	0,36	0,40	0,48	1,73	582	3,15
Verwijzingen naar kinderarts (na 1 of meer hielprikken)	0,20	0,20	0,11	0,42	66	0,36
Gescreend	201.837	200.635	194.772	186.168	184.568	

* Van het totale aantal gescreende kinderen.



Figuur 3.1 Percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes 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 opnieuw, maar dan uitgesplitst naar verzorgingsgebied van de laboratoria. Opvallend zijn de hoge percentages “onvoldoende vulling” en “te vroeg geprikt” in de regio Zuid-West. In 2005 was het percentage “te vroeg geprikt” in deze regio ook relatief hoog.

Tabel 3.5 Screeningsuitslagen bij de AGS-screening na eerste hieiprik naar verzorgingsgebied van de laboratoria in 2006.

Verzorgings- Gebied laboratorium	gescreend	1e hieiprik									
		negatief		dubieus		afwijkend		onvoldoende vulling		te vroeg geprikt	
		n	%	n	%	N	%	N	%	N	%
Noord-Oost	31656	31352	99,04	25	0,08	4	0,01	21	0,07	87	0,27
Midden	37502	37267	99,37	25	0,07	3	0,01	10	0,03	87	0,23
Noord-West	35531	35233	99,16	45	0,13	7	0,02	9	0,03	96	0,27
Zuid-West	44140	43444	98,42	27	0,06	6	0,01	72	0,16	264	0,60
Zuid-Oost	35739	35515	99,37	39	0,11	10	0,03	18	0,05	48	0,13
Totaal	184568	182811	99,11	161	0,09	30	0,02	130	0,01	582	0,32

3.2 Kinderen verwezen naar een kinderarts

In 2006 zijn 66 kinderen voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts verwezen. Achtereenvolgens wordt ingegaan op de tijdsduren en de diagnoses.

Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de eerste hieiprik en de tweede hieiprik
- de eerste hieiprik (of bij 2 hieiprikken de tweede hieiprik) 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 hieiprik

Van alle 33 kinderen die na 2 hieiprikken zijn verwezen voor diagnostisch onderzoek is het interval tussen 1e en 2e hieiprik bekend. Het aanbevolen interval tussen de eerste en tweede hieiprik 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 6 kinderen met een zwangerschapsduur < 33 weken zijn er 2 (33%) na 14 dagen opnieuw geprikt, en 1 (17%) is na 15 dagen voor de tweede maal geprikt. Twee (33%) werden na 17 dagen voor de tweede maal geprikt. Eén kind met een zwangerschapsduur van 33 weken is al na 6 dagen opnieuw geprikt. Van de kinderen met een zwangerschapsduur > 33 weken is 1 (4%) kind na 6 dagen voor de tweede maal geprikt en zijn er 18 (67%) na 7 dagen, en is er 1 (4%) na 8 dagen opnieuw geprikt. Drie (11%) kinderen zijn 9 dagen na de eerste prik opnieuw geprikt; 4 (15%) kinderen zijn na 10 of meer dagen 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 41 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 41 (61%) van de 66 kinderen. Van de 41 kinderen zijn 8 (20%) gemeld voor dag 8, 21 (51%) van dag 8 tot dag 15 en 12 (29%) op dag 15 of later. Alle 15 kinderen die op of na dag 15 werden verwezen hebben twee hielprikken gekregen. Eén van hen, verwezen op dag 15, 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 de datum waarop het 17OHP werd bepaald is bekend van 32 kinderen. Bij 26 (81%) is dit interval één dag of minder; dus bij 6 (19%) kinderen duurde het langer. Van deze 6 kinderen werden er 3 verwezen na een eerste hielprik en 3 na een tweede hielprik. Bij één kind, bij wie het interval gelijk aan 2 dagen was, werd AGS (klassieke niet-zoutverliezende vorm) geconstateerd. De vijf anderen hadden geen AGS.

Hierbij gaan we er vanuit dat de datum waarop het 17OHP voor de eerste maal wordt bepaald ook het eerste contact met de kinderartsendocrinoloog/ kinderarts is. Dit lijkt niet altijd het geval te zijn. Drie van de zes kinderen, waarbij het interval tussen verwijzing en 17OHP bepaling langer dan 1 dag is, lagen al in het ziekenhuis voor iets anders dan de verdenking op AGS (met name prematuriteit). Deze kinderen zijn door de kinderarts zijn zeer waarschijnlijk wel bekeken, maar niet onmiddellijk geprikt op 17OHP. Verder is het bij twee van de zes kinderen op grond van de datum van andere bepalingen wel aannemelijk dat ze binnen één dag zijn gezien, maar waarschijnlijk pas later op 17OHP zijn geprikt. Waarschijnlijker is dus dat bij één (3%) van de 32 kinderen het interval tussen melding aan de huisarts en start van het diagnostisch onderzoek langer was dan één dag, in plaats van bij 6 (19%).

Als we op dezelfde manier de gegevens van 2005 nogmaals beschouwen dan vinden we dat er toen twee (6%) kinderen waren bij wie om onbekende redenen het 17OHP pas enkele dagen na de uitslag van de hielprik is geprikt, in plaats van bij 3 (9%) zoals we eerder rapporteerden.

Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond

Bij 46 van de 66 verwezen kinderen is de leeftijd waarop het 17OHP geprikt werd bekend (tabel 3.6). Bij 6 (13%) kinderen heeft dit plaatsgevonden voor dag 8. Drie van hen bleken de klassieke zoutverliezende vorm van AGS te hebben.

Bij 13 (28%) kinderen heeft het diagnostisch onderzoek plaatsgevonden op dag 8 tot en met 11 plaats. Bij 1 van hen werd de klassieke niet-zoutverliezende vorm van AGS geconstateerd; de overige 12 kinderen hadden geen AGS. In 7 (15%) gevallen vond het diagnostisch onderzoek plaats op dag 12 t/m 14. Bij de overige 19 (41%) kinderen is dit interval langer dan 14 dagen. Geen van hen had de klassieke zoutverliezende vorm van AGS.

Tabel 3.6 Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond bij kinderen verwezen na 1 of 2 hielprikken (2006).

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	3	0	3	0	6	13
8-11	0	0	13	0	13	41
12-14	0	0	0	7	7	57
> 14	0	0	1	19	20	100
Totaal	3	0	17	26	46	100

Diagnosen

Van de 66 kinderen die naar de kinderarts verwezen zijn hebben er 11 AGS, waarvan 5 de klassieke zoutverliezende vorm:

	11
AGS	
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke zoutverliezende vorm	5
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke niet-zoutverliezende vorm	2
21 hydroxylase deficiëntie, niet klassieke vorm	1
Andere enzymdeficiëntie	0
Onbekend	3
GEEN AGS	44
(NOG) GEEN CONCLUSIE	4
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK VERRICHT OF BEKEND	7

AGS

Het aantal AGS patiënten in 2006 bedraagt 11. De prevalentie van AGS in 2006 is 1:16.779. Het betreft 6 jongens en 5 meisjes. Van 8 van de 11 patiënten is de subclassificatie bekend. Vijf kinderen hebben de klassieke zoutverliezende vorm van AGS. Het natriumgehalte bij eerste diagnostisch onderzoek was bij 3 kinderen < 130 mmol/l (resp. 124, 123 en 115 mmol/l). Het laagst gemeten natriumgehalte varieerde van 115 tot 138 mmol/l. Bij 3 kinderen werd de diagnose al prenataal gesteld, en 1 kind vertoonde al zoutverlies voordat de uitslag van de screening bekend was. Ter vergelijking, in 2005 werden 13 patiënten met AGS opgespoord (prevalentie 1:14.000).

Om verstoring van de elektrolythuishouding te voorkomen zou idealiter al op dag 8 met de behandeling gestart moeten worden (van der Kamp, 2001). Bij 3 (33%) kinderen is de behandeling op of voor dag 7 gestart (tabel 3.7). Eén kind (niet-klassieke vorm) is op dag 11 behandeld en 1 kind (subclassificatie onbekend) op dag 14. Van 2 kinderen is de leeftijd waarop behandeling gestart werd onbekend.

Tabel 3.7 Leeftijd waarop de behandeling is gestart bij kinderen met AGS geboren in 2006.

Leeftijd (dagen)	n	Cumulatief %
≤ 1	1	11
2-5	2	33
6	0	33
7	0	33
8	1	44
9	3	78
10	0	78
≥ 11	2	100
Totaal	9	100

Geen AGS

In 2006 bleken 44 van de verwezen kinderen geen AGS te hebben. Het betreft 34 jongens en 10 meisjes. Van alle 44 kinderen zijn zwangerschapsduur én geboortegewicht bekend. Tabel 3.7 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 2006 die verwezen zijn voor nader diagnostisch onderzoek en waarbij geen sprake is van AGS.

Geboortegewicht (gram)	Zwangerschapsduur (weken)				totaal
	≤ 33+0	33+1 35+0	t/m 35+1 36+0	t/m ≥ 36+1	
< 2100 g	3 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5%)	5 (11%)
2101-2500 g	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	4 (9%)	7 (16%)
2501-2700 g	0 (0%)	0 (3%)	1 (2%)	5 (11%)	6 (14%)
≥ 2701 g	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	25 (57%)	26 (59%)
Totaal	4 (9%)	3 (7%)	3 (7%)	36 (82%)	44 (100%)

Diagnosen naar entadministratie

Tabel 3.9 toont de diagnosen van de in 2006 bij de screening verwezen kinderen naar entadministratie.

Tabel 3.9 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 2006.

Regio entadministratie	AGS	geen AGS	(Nog) geen concl. mgl.	onbekend	totaal
Groningen	0	0	0	0	0
Friesland	0	4	0	0	4
Drenthe	1	1	0	0	2
Overijssel	1	2	0	0	3
Flevoland	0	1	0	0	1
Gelderland	0	2	1	1	4
Utrecht	1	4	0	0	5
Noord-Holland (excl. A'dam)	0	2	3	4	9
Amsterdam	1	2	0	0	3
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	3	6	0	0	9
Rotterdam	0	1	0	0	1
Zeeland	0	0	0	0	0
Noord-Brabant	3	15	0	1	19
Limburg	1	4	0	1	6
Totaal	11	44	4	7	66

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 zoutverliezende vorm. Het aantal terecht-positieven is daarom 5. Tabel 3.9 geeft een overzicht van de diagnose naar verwijsindicatie. Nemen we aan dat bij de kinderen, waarbij nog geen conclusie mogelijk is of waarbij geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend is, geen sprake is van AGS, dan is het aantal fout-positieven 61 (66 – 5).

Zover bekend is geen patiënt geboren in 2006 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 zoutverliezende vorm te hebben, zodat geconcludeerd kan worden dat er tot op heden geen patiënten zijn gerapporteerd die als gemist beschouwd kunnen worden.

In 2006 zijn 184.568 kinderen gescreend. Het aantal terecht-negatieven is 184.502 (tabel 3.10). In 2006 is de sensitiviteit (voorlopig) 100%, de specificiteit 99,97%.

In 2006 is de positief voorspellende waarde beduidend lager dan in voorgaande jaren, namelijk 8%. Ter vergelijking, in 2004 was de positief voorspellende waarde 48%, in 2003 49% en in 2002 27%. In 2005 was de positief voorspellende waarde 15%. De lage positief voorspellende waarden in 2005 en 2006 zijn veroorzaakt door de overgang op een nieuwe laboratoriumkit waarmee het 17OHP wordt bepaald (zie de paragraaf Screeningsuitslagen en verwijzingen). Ook speelt het lagere aantal patiënten met een klassieke zoutverliezende vorm dat gevonden is een rol. Dit laatste wordt zeer waarschijnlijk veroorzaakt door toeval. In 2001 was de positief voorspellende waarde op hetzelfde niveau als nu, namelijk 8,1% (Stikkelbroeck et al., 2002). De verbetering van de positief voorspellende waarde na 2001 is het gevolg van de invoering van de classificatie ‘dubieus’ bij de eerste hieprik.

Tabel 3.10 Diagnose naar verwijzindicatie bij de screening op AGS in 2006.

Verwijzing geïndiceerd	AGS (klassieke zoutverliezer)		Totaal
	Ja	Neen	
Ja	5	61	66
Neen	0	184.502	184.502
Totaal	5	184.563	184.568

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	17OHP screening nmol/l	17OHP onderzoek nmol/l	diagnose
001	2000	v	37	237	Niet-klassieke vorm
002	2004	v	80	342	Klassieke niet-zoutverliezer

Conclusies:

- Het percentage dubieuze en afwijkende uitslagen, evenals het percentage kinderen dat verwezen is naar de kinderarts is in 2006 lager dan in 2005, maar 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.
- De positief voorspellende waarde is in 2006 beduidend lager dan in voorgaande jaren.
- 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 voor zover dat tot dan toe niet duidelijk was.

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 filterpapierbloed 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 hieleprik. 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 hieleprik.

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 hieleprik	Tweede hieleprik [^]
'negatief' ($T4 -2,9$ t/m $-1,6$ èn $T4/TBG$ -ratio $> 8,6$) of ($T4 > -1,5$)	Verwijzen	Tweede hieleprik	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 en 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. 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

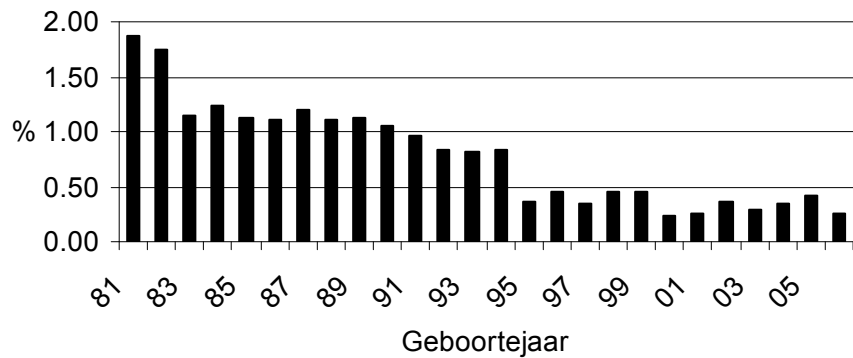
Tabel 4.2 geeft het aantal herhalingsonderzoeken en verwijzingen weer. Van de gescreende kinderen heeft in 2006 0,26% een 'dubieuze' uitslag. Dit percentage is beduidend lager dan in 2005 en behoort tot de twee laagste waarden sinds de start van de screening in 1981 (figuur 4.1). In 2005 was het percentage 'dubieuze' uitslagen hoog (0,42%) door een relatief hoog meetniveau van TBG in de regio Zuid-Oost. Hiervoor werd halverwege 2006 gecorrigeerd. Het percentage 'afwijkende' uitslagen in 2006 is laag in vergelijking met de afgelopen jaren, namelijk 0,10%. Alleen in 2001 werd eenzelfde percentage geconstateerd; tijdens de overige jaren sinds de start van de screening lag het percentage hoger (tabel 4.2 en figuur 4.2). Het percentage kinderen met de uitslag "te vroeg geprikt" is in 2006 hoger dan in voorgaande jaren. Vooral in de regio Zuid-West is dit percentage hoog (tabel 4.3).

Tabel 4.2 Uitslagen en verwijzingen bij de CH-screening naar geboortjaar.

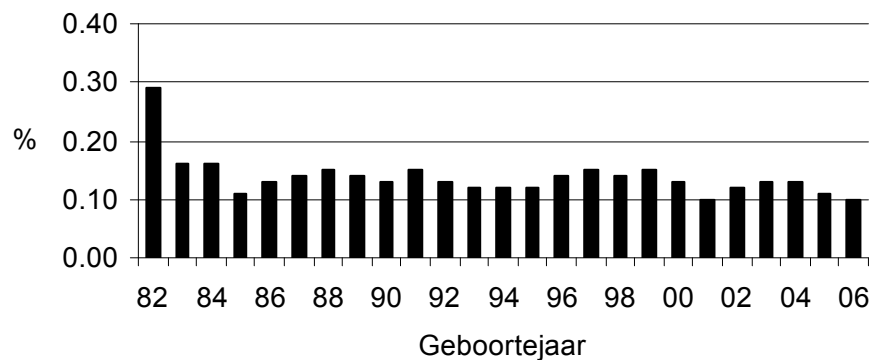
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
	%	%	%	%	%	%	n	%
Na 1e hielprik:								
- Negatief	98,72	98,83	98,97	99,06	98,96	98,32	181.374	98,27
- Dubieus	0,24	0,26	0,36	0,30	0,34	0,42	477	0,26
- Afwijkend	0,13	0,10	0,12	0,13	0,13	0,11	176	0,10
- Onvoldoende vulling^^	0,89	0,77	0,55	0,48	0,51	0,47	702	0,38
- Te vroeg geprikt	0,02	0,04	0,04	0,04	0,05	0,17	553	0,30
Na herhaalde 1e en 2e hielprik:								
- Negatief	1,08	0,99	0,81	0,70	0,82	0,99	1.674	0,91
- Dubieus^ + afwijkend	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05	0,09	107	0,06
Verwezen na 1 of 2 hielprikken	0,16	0,14	0,16	0,18	0,18	0,20	283	0,15
Gescreend	206.400	203.514	201.837	200.635	194.781	186.168	184.568	

^ en eerste hielprik eveneens 'dubieus'.

^^ definitie zie 4.1.3.



Figuur 4.1 'Dubieuze' screeningsuitslagen naar geboortjaar.



Figuur 4.2 'Afwijkende' screeningsuitslagen naar geboortjaar.

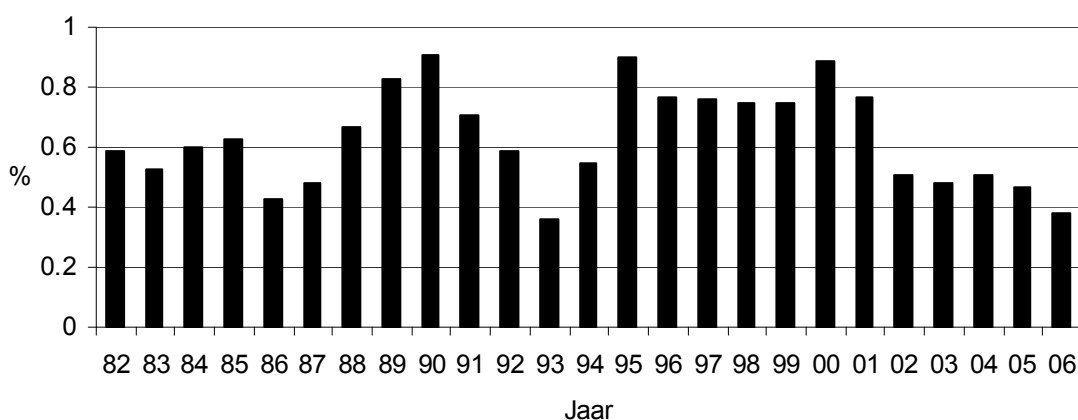
Tabel 4.3 Screeningsuitslagen bij de CH-screening na eerste hielprik in 2006 naar verzorgingsgebied van de laboratoria.

Verzorgings- Gebied Laboratorium	gescreend	1 ^e hielprik									
		negatief		dubieus		afwijkend		onvoldoende vulling		te vroeg geprikt	
		N	%	n	%	N	%	N	%	n	%
Noord-Oost	31656	31220	98,62	77	0,24	29	0,09	118	0,37	77	0,24
Midden	37502	37017	98,71	67	0,18	47	0,13	67	0,18	86	0,23
Noord-West	35531	34953	98,37	66	0,19	29	0,08	130	0,37	96	0,27
Zuid-West	44140	43115	97,68	88	0,20	37	0,08	195	0,44	246	0,56
Zuid-Oost	35739	35069	98,13	179	0,50	34	0,10	192	0,54	48	0,13
Totaal	184568	181374	98,27	477	0,26	176	0,10	702	0,38	553	0,30

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. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filterpapierstrookjes is in 2006 laag in vergelijking met de percentages in voorgaande jaren (figuur 4.3). Dit komt mogelijk doordat in de loop van 2006 een nieuw type instrumentje voor bloedafname werd ingevoerd.



Figuur 4.3 Percentage ‘onvoldoende vullingen’ naar geboortjaar.

4.2 Kinderen verwezen naar een kinderarts

In 2006 zijn 283 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

Uit tabel 4.5 valt af te lezen dat het percentage vroeggeborenen (zwangerschapsduur \leq 36 weken) onder de verwezen kinderen hoog is, namelijk 14% in 2006. In de algemene populatie is het percentage vroeggeborenen 5 (Verkerk & Noord-Zaadstra 1991). Voor de periode 1997 tot en met 2006 varieerde het van 10 tot 18%. In het eerste jaar van de screening was onder de verwezen kinderen het percentage prematuren nog hoger. Medio 1982 werden de criteria voor deze groep daarom herzien. Hoewel het aantal verwezen kinderen hierdoor aanzienlijk daalde, bleef het percentage prematuren hoog. Door de wijziging van de prematurenregeling per 1 januari 1993 (zie 4.1.1) is het aantal verwezen 'prematuuren' afgenomen.

Onder de verwezen kinderen is het percentage jongens hoog. De man/vrouw ratio was in 2006 1,4 (tabel 4.5). Deze ratio was 1,8 in 2005. De 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	2006
Geslacht										
Jongen	64	64	64	65	64	61	56	61	64	59
Meisje	36	36	36	35	36	39	44	39	36	41
Prematuur[^]										
Ja	5	4	5	4	5	5	4	3	3	5
Nee	95	96	95	96	95	95	96	97	97	95
Geboortegewicht										
\leq 2500 gram										
Ja	17	11	13	13	12	12	11	11	10	14
Nee	83	89	87	87	88	88	89	89	90	86
Zwangerschapsduur										
\leq 36 weken										
Ja	17	18	18	13	10	15	16	16	15	14
Nee	83	82	82	87	90	86	84	84	85	86
Overleden										
Ja	2,7	4,2	4,0	4,9	4,6	5,9	3,5	3,3	5,9	4,2
nee/onbekend	97,3	95,8	96	95,1	95,4	94,1	96,5	96,7	94,1	95,8

[^] geboortegewicht \leq 2500 g en zwangerschapsduur \leq 36 weken.

Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

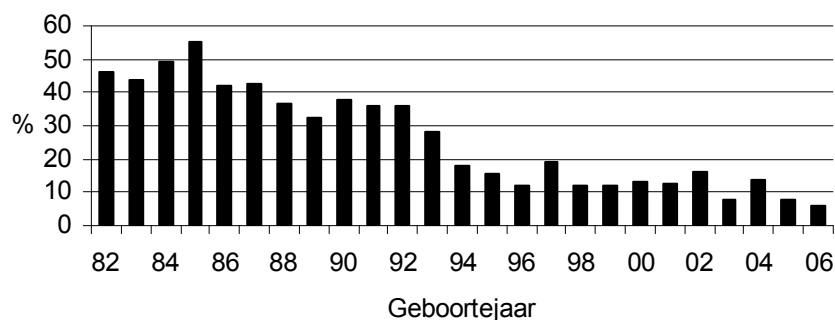
- De eerste hielprik en de tweede hielprik
- De eerste hielprik (of bij twee hielprikken, de tweede hielprik) en de melding aan de huisarts dat het kind verwezen dient te worden
- De melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts
- De geboorte en het diagnostisch onderzoek van 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 laag geboortegewicht (< 2500 gram) buiten beschouwing gelaten.

Interval tussen de eerste en tweede hielprik

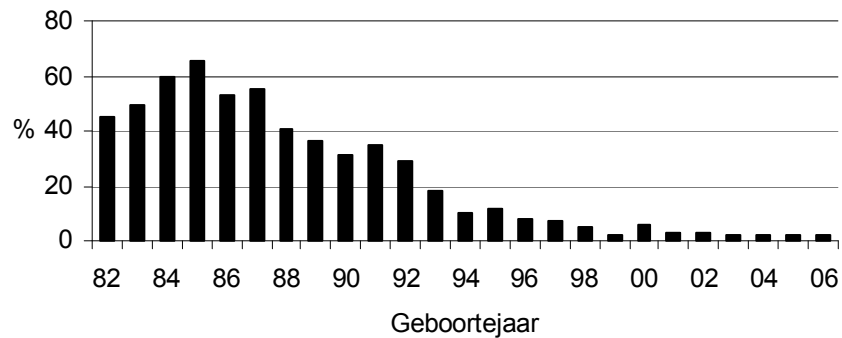
Het 90%-haalbaarheidsinterval voor het traject van eerste tot tweede hielprik is gesteld op 10 dagen. In 2006 duurde het in 6% van de gevallen langer dan 10 dagen. Vóór 2003 is dit streven in geen enkel jaar gehaald. Vanaf 2002 is dit streven al drie keer gehaald (figuur 4.5).



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

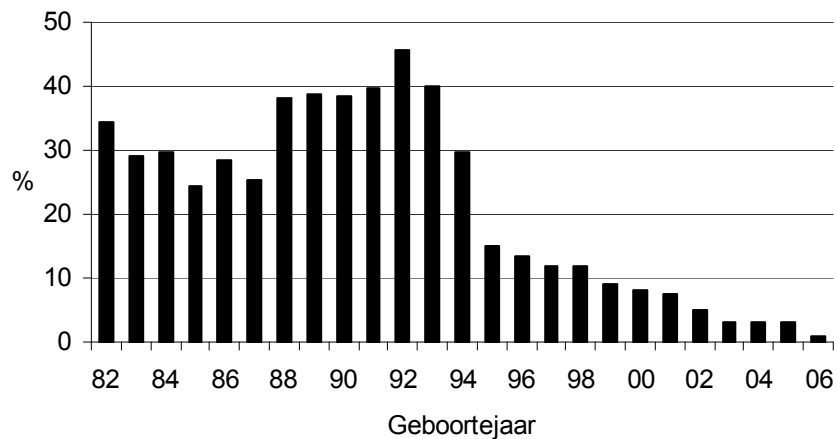
Indien een kind verwezen moet worden naar een kinderarts meldt de entadministratie dit aan de huisarts. Bij het berekenen van de tijd tussen hielprik en melding aan de huisarts is bij kinderen die na de tweede hielprik zijn verwezen, uitgegaan van de datum van de tweede hielprik. Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen hielprik en melding aan de huisarts is gesteld op 7 dagen. In 2006 duurde dit traject in 2% van de verwezen kinderen langer dan 7 dagen. Vanaf 1993 zijn alle percentages lager dan 10% (figuur 4.6).



Figuur 4.6 Interval tussen de hiepruk 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 2006 heeft het in 1% van de gevallen langer dan drie dagen geduurd (tabel 4.6). Dit is een voortzetting van de dalende trend sinds 1986 (figuur 4.7).



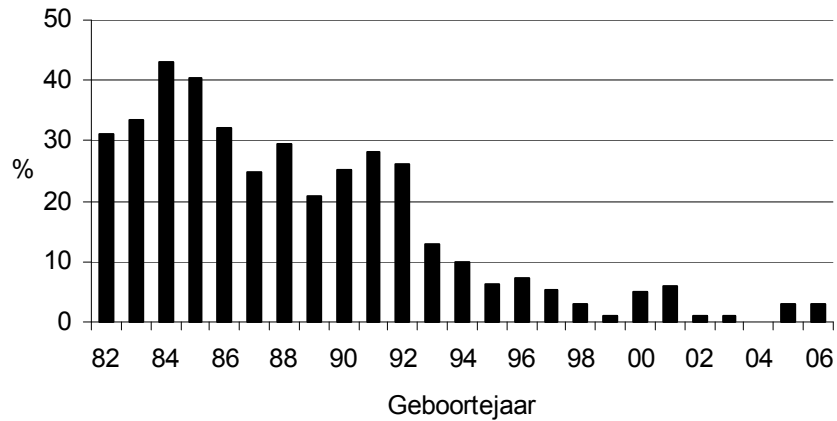
Figuur 4.7 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek langer dan 3 dagen bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar.

Tabel 4.6 Interval tussen de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek bij kinderen geboren in 2006 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram.

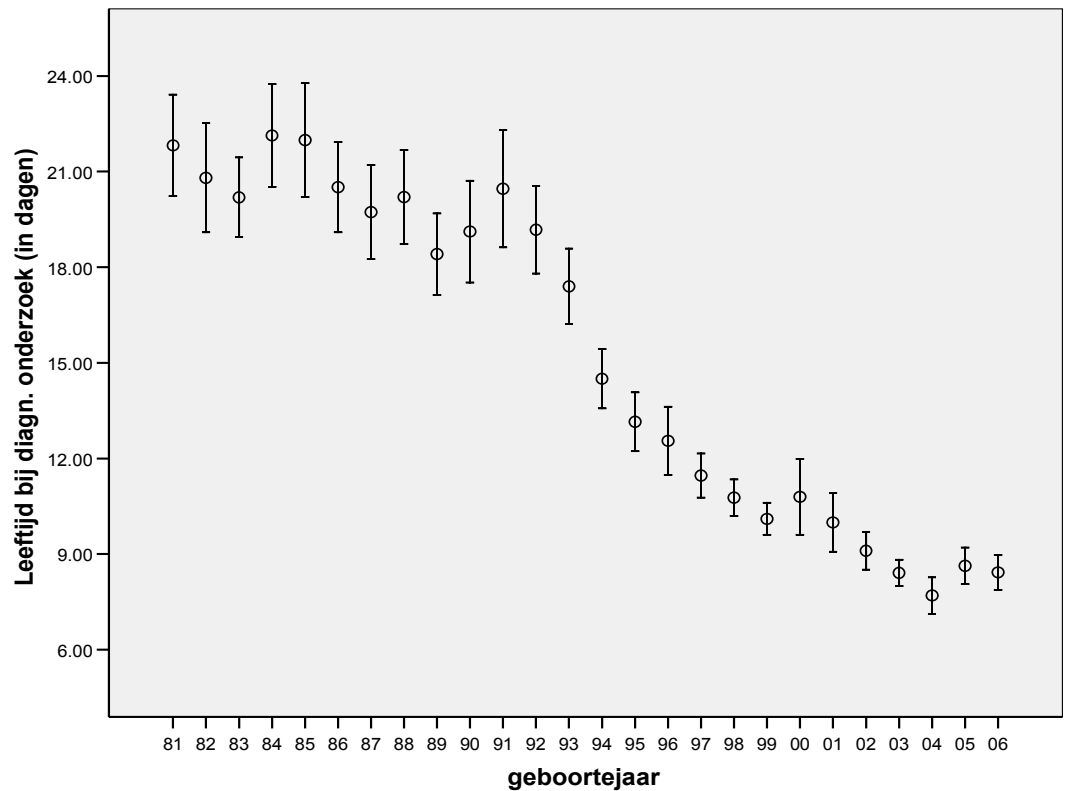
Interval (dagen)	N	%
≤ 1	165	97
2	2	1
3	2	1
4	0	0
> 4	2	1

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Van de kinderen die direct na de eerste hielpruk 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 verwijspprocedure. Van de 283 kinderen die in 2006 naar een kinderarts zijn verwezen, is bij 2 kinderen ten onrechte vervolgonderzoek aangevraagd. Geen van hen had CH. In de periode 1987 tot en met 2004 varieerde het aandeel onterecht verwezen kinderen van 0 tot 4%.

4.3 Diagnosen

In het TNO-databestand van 2006 zijn de gegevens van 283 naar een kinderarts verwezen kinderen verzameld.

De volgende diagnostische conclusies werden geregistreerd:

Permanente CH		80
CH-T (voorheen primaire CH)	74	
CH-C (voorheen secundaire/tertiaire CH)	6	
Passagère CH		9
Geen CH		170
(Nog) geen conclusie mogelijk		14
Geen diagnostisch onderzoek bekend		10
	Totaal	283

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 2006 is 74. De prevalentie is dan 1:2.494 pasgeborenen. Vanuit andere westerse landen worden meestal prevalenties van 1:3000 tot 1:4000 gemeld. Het aantal opgespoorde patiënten met CH-C is 6. De prevalentie van CH-C is 1:30.761 gescreenden.

Man/vrouw-ratio

Onder de 74 patiënten met CH-T waren 28 jongens en 46 meisjes (man/vrouw-ratio 0,6). Bij de patiënten met CH-C waren er 5 jongens en 1 meisje (man/vrouw-ratio 5).

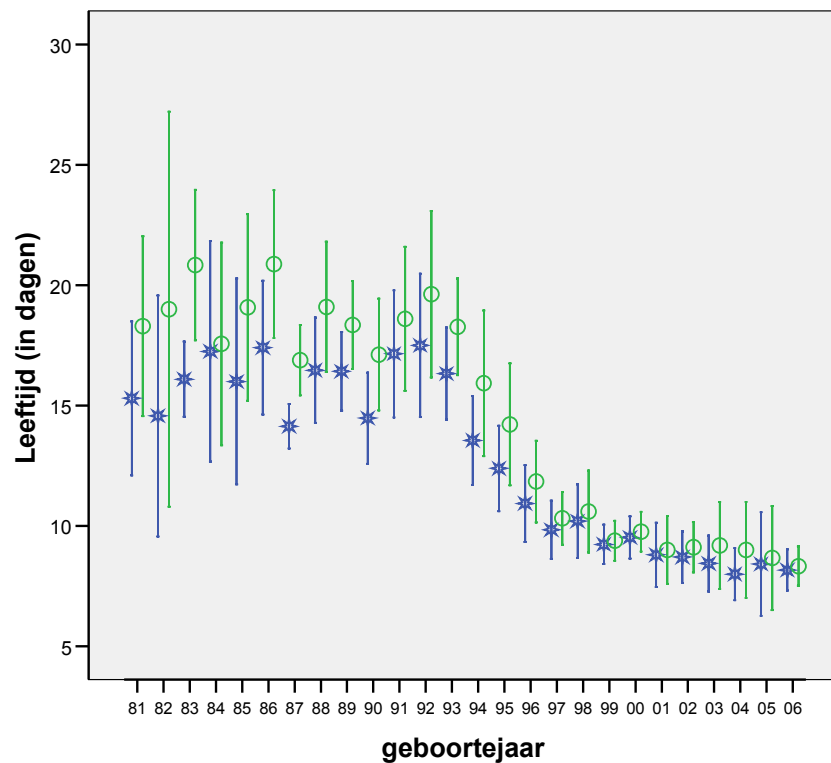
Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling

Bij het invoeren van de screening werd er naar gestreefd dat alle patiënten voor de 21e levensdag behandeld zouden worden. In 2006 is dit in 7 (9%) gevallen niet gelukt (tabel 4.7). Drie (4%) 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. De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CH is 8,4 dagen (SD 1,6 dagen) (figuur 4.9).

Tabel 4.7 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van CH-patiënten over het geboortjaar 2006.

Leeftijd (in dagen)	eerste diagn. ond.		behandeling	
	N	cum %	N	cum %
0-13	66	85	59	74
14-20	9	96	14	91
>20	3	100	7	100
Totaal	78*	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 63 patiënten hebben de kinderartsen aangegeven of er sprake is van symptomen bij eerste diagnostisch onderzoek. Van de 63 hadden 46 geen en 17 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 9 patiënten is een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, 8 met een organificatie-defekt en 1 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 36 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 6 patiënten met CH-C opgespoord (tabel 4.8).

Tabel 4.8 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CH geboren in 2006.

Subclassificatie	n
CH-T	
Aanlegstoornis	
Agenesie	19
Ectopie	10
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	8
Tg-synthese-defekt	1
dejodase-defekt	0
Geen subclassificatie	36
CH-C	6
TOTAAL	80

Passagère CH

Bij kinderen met passagère CH passen de laboratoriumwaarden bij een tijdelijk verminderde functie/regulatie van de schildklier. Er werden 9 kinderen met passagère CH aangemeld. Het waren 6 jongens en 3 meisjes. Vier kinderen zijn behandeld met schildklierhormoon.

Sterk verhoogde TSH-waarden bij screening

Er zijn in 2006 59 kinderen met een TSH \geq 50 mE/l serum bij de eerste hielprik geregistreerd, en wel 57 kinderen met CH-T, 1 kind waarbij (nog) geen conclusie mogelijk was en 1 kind van wie geen uitslagen van diagnostisch onderzoek bekend zijn.

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 hielprikken 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 in 2006 geleid tot 2 extra verwijzingen naar de kinderarts. Eén van de twee kinderen bleek bij nader diagnostisch onderzoek geen CH te hebben. Het andere kind wordt wel gesuppleerd met T4, maar de diagnose CH kan nu nog niet met zekerheid worden gesteld. In totaal zijn er nu, vanaf de verlaging van het afkappunt op 1 januari 2005, 11 extra verwijzingen geweest. Van de 11 verwijzingen werd in 3 gevallen de diagnose CH gesteld.

(Nog) geen conclusie mogelijk

Deze groep bevat 14 kinderen. Voor zover bekend zijn 4 van hen overleden.

Geen CH

Bij 170 van de 283 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 2006 is bij 36 kinderen, 31 jongens en 5 meisjes, TBG-deficiëntie geregistreerd.

Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend

Van de 283 kinderen die verwezen zijn naar de kinderarts hebben we in 2006 van 10 (4%), ondanks herhaald rappelleren bij de kinderarts, geen bericht gekregen over het diagnostisch onderzoek. In 1992 tot en met 2005 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 79 van de 80 patiënten met permanente CH is bekend dat zij schildklierhormoon gesuppleerd kregen. 1 kind werd volgens onze gegevens niet gesuppleerd.

Van de 170 kinderen die (achteraf) geen CH bleken te hebben zijn er 5 tijdelijk 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 2006.

Regio entadministraties	Permanente CH	Passagère CH	Geen CH	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	1	0	4	1	0	6
Friesland	3	0	4	0	0	7
Drenthe	0	0	3	1	1	5
Overijssel	4	1	15	1	0	21
Flevoland	2	0	2	1	0	5
Gelderland	8	1	22	1	0	32
Utrecht	5	0	15	1	0	21
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	7	1	8	2	0	18
Amsterdam	5	2	9	0	0	16
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	17	1	25	3	1	47
Rotterdam	6	0	2	0	1	9
Zeeland	3	0	0	0	0	3
Noord-Brabant	13	1	42	1	1	58
Limburg	3	0	11	2	1	17
Buitenland	0	0	1	0	0	1
Onbekend	3	2	7	0	5	17
Totaal	80	9	170	14	10	283

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 1 patiënt met CH geboren in 2006 bekend die gemist is bij de screening. Het betreft een kind met klinische verschijnselen dat tijdens diagnostisch onderzoek een licht verhoogd TSH (13 mE/l serum) bleek te hebben. In de weken daarop volgend was er sprake van een geleidelijk dalend vrij T4 van 19 naar 11 pmol/l. De oorzaak van de hypothyreoïdie is vooralsnog niet duidelijk. De sensitiviteit in 2006 is dus (voorlopig) 98,8% (80/81; zie tabel 4.11). Hierbij dient opgemerkt te worden dat het altijd mogelijk is dat er na verloop van tijd nog gemiste kinderen aangemeld worden. Naast bovengenoemde patiënt zijn er vanaf de start van de screening in 1981 tot nu 66 kinderen aangemeld als mogelijk gemist bij de screening. 48 van hen bleken na diagnostisch onderzoek ook daadwerkelijk CH te hebben. Van deze 48 kinderen met CH hadden er 36 CH-C (voorheen secundaire/tertiaire CH genoemd) en 12 CH-T (voorheen primaire CH genoemd).

Nemen we aan dat onder de verwezen kinderen waarbij de diagnose (nog) niet bekend is geen patiënten met CH voorkomen dan zijn er in 2006 van de gescreenden 184.487 kinderen zonder CH; (tabel 4.11). De specificiteit is 99,9% (184.284/184.487).

Van de 283 verwezen kinderen hebben 80 kinderen CH. De positief voorspellende waarde is 28% (80/283). Ter vergelijking, vanaf 1988 tot 2005 varieerde de positief voorspellende waarde van 6 (1988 en 1991) tot 30% (2001).

Tabel 4.11 Diagnose naar verwijzingsindicatie bij de screening op CH in 2006.

Verwijzing geïndiceerd	CH		
	Ja	Neen	Totaal
Ja	80	203	283
Neen	1	184.284	184.285
Totaal	81	184.487	184.568

Tabel 4.12 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 vooral 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 2% 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 4.12 Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de CH-screening in 2006.

T4 en TBG	TSH			Totaal
	'afwijkend'	'dubieus'	'negatief'	
'afwijkend'	28/28 (=100%)	2/3 (= 67%)	2/122 (=2%)	32/153 (=21%)
'dubieus'	12/13 (=92%)	1/2 (= 50%)	5/54 (=9%)	18/69 (=26%)
'negatief'	15/15 (=100%)	13/22 (=59%)		28/37 (=76%)
Totaal	55/56 (=98%)	16/27 (=59%)	7/176(=4%)	78/258 (=30%)

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

Conclusies:

- In 2006 verloopt het verwijstraject wederom aanzienlijk sneller dan in voorgaande jaren het geval was. Het valt te overwegen de kwaliteitscriteria aan te scherpen.
- Het percentages 'dubieuze' en 'afwijkende' uitslagen in 2006 behoren tot de laagste waarden sinds de start van de screening in 1981.
- Vanaf de verlaging van het TSH-afkappunt op 1 januari 2005 hebben 11 extra verwijzingen plaatsgevonden. Van de 11 verwijzingen werd in 3 gevallen de diagnose CH gesteld en 1 van de kinderen heeft mogelijk CH en wordt behandeld met schildklierhormoon. Het valt te overwegen het afkappunt nog verder te verlagen.
- Er is tot op heden 1 patiënt bekend, geboren in 2006, die gemist is bij de screening.
- De positief voorspellende waarde van de screening in 2006 is 28%. Echter in de categorie met een 'afwijkend' T4 en een 'negatief' TSH is de positief voorspellende waarde slechts 2%.

4.5 Derde meetpunt 2001

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 2001. 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 283 kinderen die in 2001 naar een kinderarts zijn verwezen hebben bij het derde meetpunt 76 kinderen permanente CH. Tabel 4.12 geeft een overzicht gegeven van de subclassificaties.

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

9 kinderen die destijds geclassificeerd waren als permanente CH, bleken geen CH (n=2), passagère CH (n=2) of 'geen conclusie mogelijk' (n=5) te hebben.

5 kinderen die geclassificeerd waren als 'nog geen conclusie mogelijk' bleken CH (n=3), 'geen CH' (n=1) of passagère CH (n=2) te hebben.

Tabel 4.12 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CH geboren in 2001.

Subclassificatie	N
CH-T	
Aanlegstoornis	
Agenesie	26
Ectopie	13
Anders	3
Dyshormonogenese	
Organificatie-defekt	8
Tg-synthese-defect	1
Dejodase-defekt	1
Trapping -defekt	0
Anders	1
Subclassificatie onbekend	14
CH-C	9
TOTAAL	76

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. In 2006 komt het promillage dubieuze en afwijkende uitslagen overeen met dat van voorgaande jaren. Het promillage verwijzingen na 1 of 2 hielprikken is ook vergelijkbaar met dat in voorgaande jaren. Er valt wel op dat het promillage gescreenden met een hielprikuitslag in de categorie "te vroeg geprikt" flink gestegen is.

Tabel 5.1 Uitslagen en verwijzingen na de eerste en tweede hielprik in 2000 tot en met 2006.

Uitslag	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
	‰	‰	‰	‰	‰	‰	n	‰
Na 1e hielprik:								
Negatief	994,81	992,43	994,90	995,38	995,30	992,87	182.289	987,69
Dubieus	0,15	0,25	0,10	0,06	0,07	0,10	24	0,13
Afwijkend	0,06	0,09	0,08	0,06	0,07	0,08	12	0,07
Onvoldoende vulling	4,80	6,83	4,56	4,02	4,09	4,21	604	3,56
Te vroeg geprikt	0,19	0,40	0,36	0,51	0,48	1,70	580	3,14
Na herhaalde 1e en 2e hielprik:								
Negatief								
Dubieus [^] + afwijkend	4,98	7,25	4,70	4,18	4,55	6,27	1.214	6,58
	0,04	0,06	0,05	0,02	0,04	0,03	10	0,05
Verwezen	0,11	0,15	0,12	0,08	0,10	0,11	22	0,12
Gescreend	206.400	203.514	201.837	200.635	194.781	186.168	184.568	

[^] en eerste hielprik eveneens 'dubieus'.

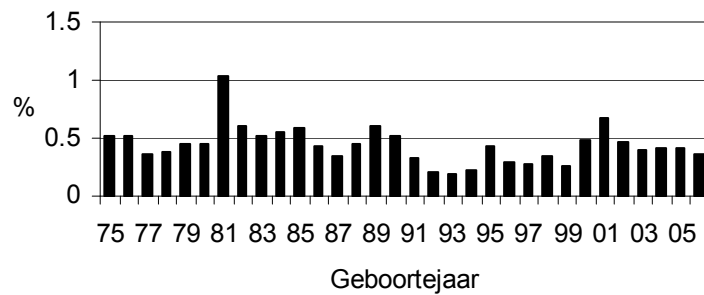
Tussen de laboratoria zijn geen opvallende verschillen in de screeningsuitslagen (tabel 5.2), behalve dan dat het percentage onvoldoende vullingen en de categorie 'te vroeg geprikt/ overige' in de regio Zuid-West opvallend hoger is dan in de andere gebieden.

Tabel 5.2 Screeningsuitslagen bij de PKU-screening na eerste hielprik naar verzorgingsgebied van de laboratoria in 2006.

Verzorgings- Gebied laboratorium	1e hielprik										
	gescreend	negatief		dubieus		afwijkend		onvoldoende vulling		te vroeg geprikt	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Noord-Oost	31656	31348	99,03	4	0,01	3	0,01	87	0,27	87	0,27
Midden	37502	37211	99,22	2	0,01	3	0,01	65	0,17	87	0,23
Noord-West	35531	35134	98,88	3	0,01	0	0,00	60	0,17	95	0,27
Zuid-West	44140	43272	98,03	5	0,01	4	0,01	259	0,59	263	0,60
Zuid-Oost	35739	35324	98,84	10	0,03	2	0,01	133	0,37	48	0,13
Totaal	184568	182289	98,77	24	0,01	12	0,01	604	0,36	580	0,31

Onvoldoende vullingen

Figuur 5.1 geeft het verloop van het percentage 'onvoldoende vullingen' van de screening op PKU. Vanaf 2000 zijn de percentages wat hoger dan in de voorgaande jaren. In 2000 is landelijke screening op AGS de ingevoerd. 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. In 2006 is het percentage 'onvoldoende vullingen' 0,36%. Dit is mogelijk lager dan voorgaande jaren door (in de loop van 2006) invoering van een nieuw instrumentje voor bloedafname waarbij een klein sneetje door de huid voor bloedafname wordt gemaakt in plaats van een prik.



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

5.2 Kinderen verwezen naar een kinderarts

In 2006 zijn 22 kinderen verwezen voor nader diagnostisch onderzoek. Achtereenvolgens zullen de tijdsduren en diagnoses beschreven worden.

Tijdsduren

Van alle 22 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 77% duurde dit 5 dagen of korter en bij allen duurde het niet meer dan 7 dagen. De intervallen tussen de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek, de leeftijden bij diagnostisch onderzoek en behandeling kunnen we voor 2006 niet berekenen omdat we voor deze periode geen gegevens ontvingen van de kinderartsen.

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 $\mu\text{mol/l}$);
- een tolerantie voor fenylalanine in het dieet op de leeftijd van één jaar < 50 mg/kg lichaamsgewicht;
- de aanwezigheid van grote hoeveelheden fenylalaninemetabolieten bevestigt de diagnose.

Van HPA werd gesproken als bij de onbehandelde patiënt de fenylalanineconcentratie > 0,24 mmol/l (> 240 $\mu\text{mol/l}$) 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 Adviescommissie Neonatale Screeningen, onderwerp metabole ziekten (ANS-MZ; voorheen landelijke adviescommissie-PKU) de volgende richtlijn gehanteerd:

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

De term HPA (hyperfenylalaninemie; fenylalanineconcentratie > 240 $\mu\text{mol/l}$) werd hierbij verlaten. In plaats daarvan wordt de term PKU gehanteerd voor alle vormen van fenylalaninehydroxylasedeficientie. De reden voor deze wijziging is het internationale

gebrek aan consensus over de definitie van HPA versus PKU en de indicaties voor behandeling bij patiënten met milde vormen van fenyalaninehydroxylasedeficientie.

In 2006 zijn 8 kinderen met PKU opgespoord. Van de 22 verwezen kinderen hadden er bovendien 3 geen PKU en van 11 zijn de diagnoses niet aan ons gerapporteerd. Tabel 5.4 toont de diagnoses naar entadministratie.

Tabel 5.4 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats bij de PKU-screening geboren in 2006.

Regio entadministratie	PKU met dieet / PCD-def.	PKU zonder dieet	Geen PKU	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	1	0	1	0	0	2
Friesland	0	0	0	0	0	0
Drenthe	0	0	0	0	0	0
Overijssel	2	0	0	0	0	2
Flevoland	0	0	0	0	0	0
Gelderland	1	0	0	0	0	1
Utrecht	2	0	0	0	1	3
Noord-Holland	0	0	0	0	1	1
(excl. Amsterdam)	0	0	0	0	0	0
Amsterdam	0	0	0	0	0	0
Zuid-Holland	0	0	1	0	6	7
(excl. Rotterdam)	0	0	0	0	0	0
Rotterdam	0	0	0	0	0	0
Zeeland	0	0	0	0	1	1
Noord-Brabant	2	0	0	0	2	4
Limburg	0	0	1	0	0	1
Buitenland	0	0	0	0	0	0
Onbekend	0	0	0	0	0	0
Totaal	8	0	3	0	11	22

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 verwijfsindicatie. Het aantal terecht-positieven is 8. Het aantal fout-positieven is 14 (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 2006, 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 184.546. De sensitiviteit is 100%, de specificiteit is 99,99% en de positief voorspellende waarde is 36%. In vergelijking met voorgaande jaren is de positief voorspellende waarde laag. Waarschijnlijk zal in werkelijkheid de positief voorspellende waarde hoger zijn omdat in de groep van 11 kinderen waarover door de kinderartsen aan TNO niet gerapporteerd werd zich ook patiënten zullen bevinden.

Tabel 5.5 Diagnose naar verwijfsindicatie bij de screening op PKU in 2006.

Verwijzing geïndiceerd	PKU/PCD-deficiëntie		
	Ja	Neen	Totaal
Ja	8	14	22
Neen	0	184.546	184.546
Totaal	8	184.560	184.568

Tabel 5.6 Enkele gegevens van de zes gemiste PKU-patiënten in de periode 1974-2006.

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.
- Er is maar weinig informatie beschikbaar over de snelheid waarmee de screening verloopt en de diagnosen van de verwezen kinderen door beperkte aanlevering van gegevens door kinderartsen.

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.

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 fenylketonurie 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 Geneeskd 2002;146(6):246-9.

VERBRUGGE HP. Fenyلكetonurie: 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 Geneeskd 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 fenyلكetonurie 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.