

Jeugd  
Wassenaarseweg 56  
Postbus 2215  
2301 CE Leiden

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

T 071 518 18 18  
F 071 518 19 20  
[info-jeugd@pg.tno.nl](mailto:info-jeugd@pg.tno.nl)

**TNO-rapport**

**KvL/JPB 2005.119**

**Evaluatie van de screening op AGS/CHT/PKU bij  
kinderen geboren in 2003**

Datum	Juni 2005
Auteurs	C.I. Lanting P.H. Verkerk

Alle rechten voorbehouden.

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, foto-kopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van TNO.

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

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

© 2005 TNO

Auteurs:  
Lanting C.I.  
Verkerk P.H.

Projectnummer  
60388

ISBN-nummer  
90-5986-161-2

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van EUR 16,00 (incl. BTW) op postbankrekeningnummer 99.889 ten name van TNO PG te Leiden onder vermelding van bestelnummer KvL\JPB\2005.119.

## Samenvatting

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CHT) en fenyktonurie (PKU) over alle in 2003 in Nederland geboren kinderen.

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

De deelname aan de screening op AGS/CHT/PKU was in 2003 99,78% (hierbij zijn de kinderen die voor de screeningsleeftijd overleden zijn, buiten beschouwing gelaten). Dit is vergelijkbaar met voorgaande jaren. Het percentage niet-deelname varieerde van 0,02% (Groningen en Drenthe) tot 0,47% (Utrecht en Noord-Holland).

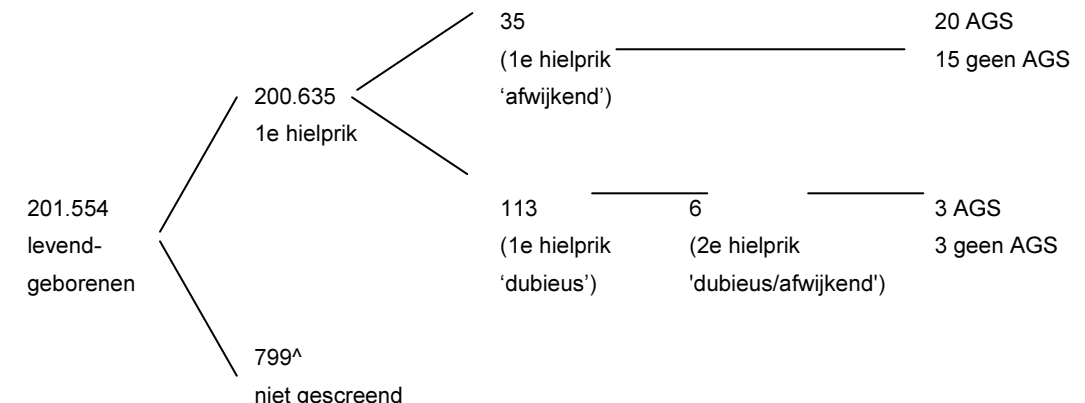
### *Screening op AGS*

Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de screening op AGS bedroeg 0,11%. Dit is lager dan in 2002.

In 2003 werd bij de eerste hielprik bij 35 (0,017%) kinderen een afwijkende uitslag vastgesteld. Het aantal dubieuze uitslagen bij de eerste hielprik was 113 (0,056%). Het totale aantal naar een kinderarts terecht verwezen kinderen was 40. Daarnaast werd diagnostisch onderzoek verricht bij één kind dat op onterechte gronden werd verwezen. Eén kind had wel een afwijkende uitslag maar werd op klinische gronden niet verwezen. Van deze in totaal 42 kinderen die bij TNO werden gemeld was bij 23 sprake van AGS (19 klassieke zoutverliezende vorm, 3 klassieke niet-zoutverliezende vorm, één subclassificatie onbekend). Eén kind werd niet verwezen terwijl dit wel geïndiceerd was omdat de ouders weigerden of omdat het kind overleden was. Van de 16 klassieke zoutverliezers waarvan het tijdstip waarop behandeling plaatsvond bekend was werden er 6 (38%) in de eerste levensweek behandeld; 8 (50%) werden na dag 7, maar voor dag 11 gehandeld; één (6%) kind werd op levensdag 13 en één (6%) op levensdag 27 behandeld. Het natriumgehalte bij diagnostisch onderzoek was in één geval <130 mmol/l. Bij de 2 kinderen met de klassieke niet-zoutverliezende vorm waarvan het tijdstip van behandeling bekend was werd op dag 40 gestart met behandelen. Van de 18 kinderen met een fout-positieve uitslag bevond het merendeel (75%) zich in de categorie met een zwangerschapsduur  $\geq 36$  weken; 69% had tevens een geboortegewicht  $\geq 2701$  gram. Van één kind was (nog) geen conclusie bekend.

De testsensitiviteit, de specificiteit en de positief voorspellende waarde waren in 2003 respectievelijk 100%; 99,99% en 49%. De programmasensitiviteit was 99,55%.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de AGS-screening in 2003 weer:



<sup>^</sup> Waarvan 472 overleden voor de screeningsleeftijd;

*Screening op CHT*

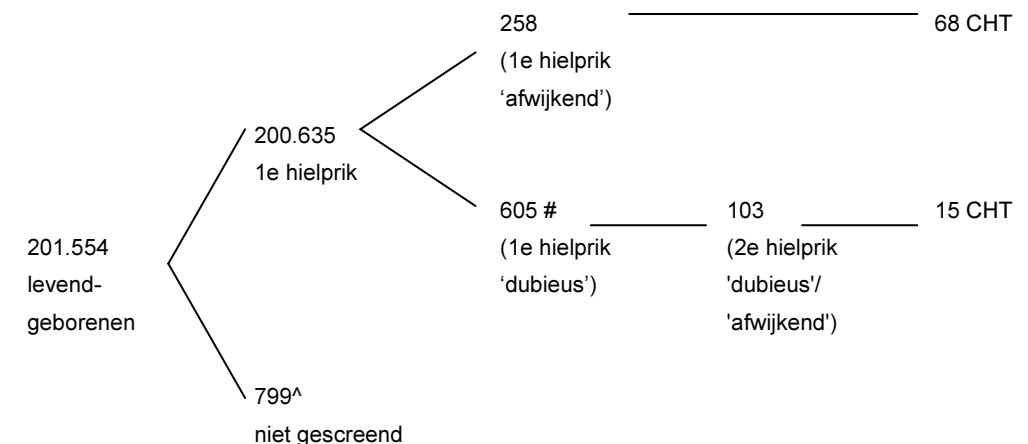
Het percentage dubieuze uitslagen is in 2003 (0,30%) vergelijkbaar met 2002 (0,36%) en 2001 (0,26%). Het percentage dubieuze uitslagen in 2003 is in de regio's Noord-Oost en Zuid-Oost op hetzelfde niveau gebleven als in 2002. In de regio Midden is het hoger dan in 2002 en in de regio's Noord-West en Zuid-West lager dan in 2002. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de CHT-screening was 0,47%. Dit is vergelijkbaar met 2002, maar onder het niveau van voorgaande jaren.

In 2003 werden 357 kinderen op grond van de screeningsuitslagen verwezen naar een kinderarts. Om een indruk te verkrijgen waar vertraging optreedt in het screeningsproces is het traject van geboorte tot behandeling verdeeld in de volgende '90%-haalbaarheidsintervallen': (1) geboorte tot eerste hielprik (duur 8 dagen), (2) eerste hielprik tot tweede hielprik (duur 10 dagen), (3) hielprik tot melding aan de huisarts (duur 7 dagen) en (4) melding aan de huisarts tot diagnostisch onderzoek (duur 3 dagen). Onder een 90%-haalbaarheidsinterval verstaan we een traject met een zodanige duur dat het haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen c.q. informatie van kinderen (hielpriksetje, uitslagen) het traject kan afleggen. De gerealiseerde percentages in 2003 waren respectievelijk (1) 93%, (2) 92%, (3) 98% en (4) 97%. De meeste trajecten verliepen sneller dan in voorgaande jaren het geval was. Sinds 1993 is de aanbevolen leeftijd voor het uitvoeren van de hielprik met twee dagen vervroegd. Deze wijziging heeft in de praktijk geleid tot een vervroeging met drie dagen. Was de gemiddelde leeftijd bij de hielprik in 1993 nog 8,1 dagen, in 2003 was deze leeftijd 5,1 dagen. Er waren in 2003 drie kinderen die ten onrechte werden verwezen.

Van de 357 kinderen die verwezen werden naar de kinderarts werd bij 71 primaire congenitale hypothyreoïdie (CHT) en bij 12 secundaire/tertiaire CHT vastgesteld. Uitgaande van alle patiënten werd 96% voor de streefdatum van 21 dagen behandeld met schildklierhormoon, uitgaande van de patiënten met ernstige CHT was dit 100%. Bij 17 kinderen was er sprake van passagère CHT, bij 17 was nog geen conclusie mogelijk, bij 232 werden geen afwijkingen vastgesteld en van 8 is de uitslag van het diagnostisch onderzoek niet bekend.

De testsensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde waren in 2003 respectievelijk 99%; 99,9% en 23%. De programmasensitiviteit was 96%. Op dit moment is er één patiënt, geboren in 2003, bekend met een fout-negatieve screeningsuitslag.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de CHT-screening in 2003 weer:



^ Waarvan 472 overleden voor de screeningsleeftijd

# 595 (1e hielprik) + 10 (herhaalde 1e hielprik)

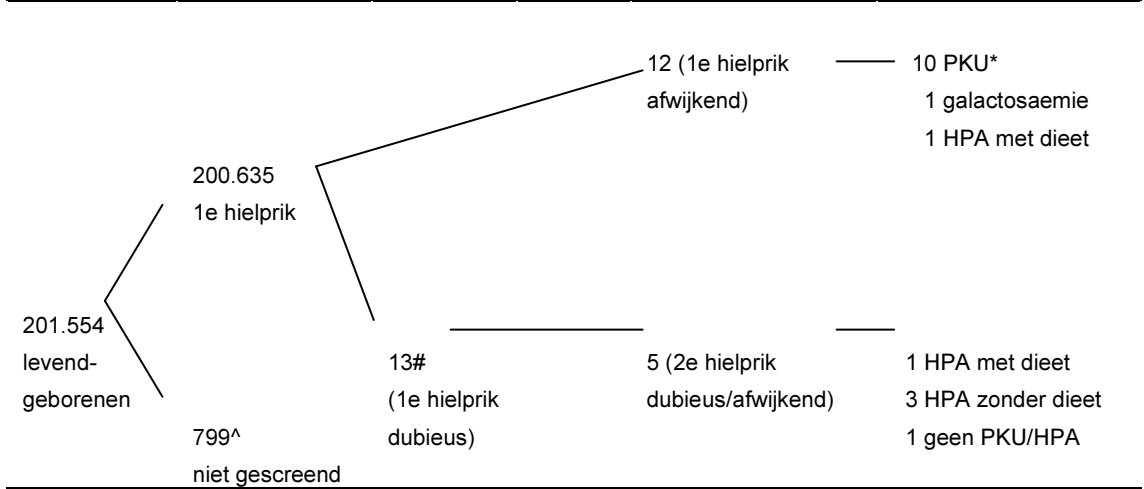
*Screening op PKU*

Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes in 2003 bedroeg 0,40%. In de periode 1995-2001 was er sprake van een toename. De daling die er op volgde zetten zich door in 2003.

In 2003 werd bij de eerste hielprik bij 12 (0,006%) kinderen een afwijkende uitslag vastgesteld. Het aantal dubieuze uitslagen bij de eerste hielprik is 13 (0,006%). In 2001 was het percentage dubieuze uitslagen gestegen t.o.v. voorgaande jaren. In 2002 is dit weer aanzienlijk gedaald. Deze daling zette zich voort in 2003. Het totale aantal naar een kinderarts verwezen kinderen is 17. Daarnaast wordt één kind met PKU buiten de screening om verwezen in verband met een positieve familie-anamnese. Van 17 kinderen die werden verwezen op basis van de screening was bij 12 (10 met PKU en 2 met HPA) behandeling noodzakelijk.

De testsensitiviteit, de specificiteit en positief voorspellende waarde voor de screening op PKU waren in 2003 respectievelijk 100%; 99,9% en 71%. De programmasensitiviteit was 98%. Op dit moment zijn er geen patiënten, geboren in 2003, bekend met een fout-negatieve screeningsuitslag.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de PKU-screening in 2003 weer:



^ Waarvan 472 overleden voor de screeningsleeftijd

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

\* Daarnaast werd één kind met PKU buiten de screening om verwezen in verband met een positieve familie anamnese



## Betekenis van afkortingen en termen

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

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



# Inhoudsopgave

<b>Samenvatting.....</b>	<b>1</b>
<b>Betekenis van afkortingen en termen .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Inleiding.....</b>	<b>9</b>
<b>2 Deelname aan de screening.....</b>	<b>11</b>
<b>3 Screening op AGS.....</b>	<b>15</b>
3.1 Beloop van de screening.....	15
3.1.1 Analyse methode en afkappunten.....	15
3.1.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen .....	17
3.2 De populatie verwezen kinderen .....	20
3.2.1 Geregistreerde meldingen.....	20
3.2.2 Tijdsduren.....	20
3.2.3 Diagnosen.....	21
3.3 De methode van screening .....	26
<b>4 Screening op CHT .....</b>	<b>29</b>
4.1 Beloop van de screening.....	29
4.1.1 Analyse methode en afkappunten.....	29
4.1.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen .....	30
4.1.3 Onvoldoende vullingen .....	35
4.2 De populatie verwezen kinderen .....	37
4.2.1 Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen.....	37
4.2.2 Enkele kenmerken van de verwezen kinderen .....	37
4.2.3 Tijdsduren.....	38
4.2.4 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen .....	45
4.3 Diagnosen.....	46
4.3.1 Permanente CHT .....	46
4.3.2 Passagère CHT .....	52
4.3.3 (Nog) geen conclusie mogelijk.....	53
4.3.4 Geen CHT .....	53
4.3.5 Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend.....	55
4.3.6 Behandeling in relatie tot diagnose .....	55
4.3.7 Diagnose naar entadministratie .....	55
4.4 De methode van screening .....	56
4.5 3e meetpunt 1998 .....	58
<b>5 Screening op PKU .....</b>	<b>61</b>
5.1 Beloop van de screening.....	61
5.1.1 Analysemethoden en afkappunten.....	61
5.1.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen .....	61
5.1.3 Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes.....	65
5.2 De populatie verwezen kinderen .....	66
5.2.1 Geregistreerde meldingen.....	66
5.2.2 Tijdsduren.....	66
5.2.3 Diagnosen.....	67
5.3 De methode van screening .....	70

<b>6</b>	<b>Literatuur.....</b>	<b>73</b>
<b>Bijlage A</b>	<b>.....</b>	<b>77</b>

# 1 Inleiding

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CHT) en fenyketonurie (PKU) over alle in 2003 in Nederland geboren kinderen. Screening op PKU vindt in Nederland plaats sinds 1974. In 1981 werd daar de screening op CHT aan toegevoegd. Na een uitgebreid pilotonderzoek is de screening op AGS medio 2000 geïncorporeerd in het bestaande programma.

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

In de hoofdstukken 3 tot en met 5 worden de resultaten van de screening op AGS, CHT en PKU afzonderlijk besproken. Hierbij wordt per aandoening ingegaan op de uitvoering van de screening, de screeningsuitslagen en verwijzingen en het verloop van de screening. Daarnaast wordt de populatie verwezen kinderen beschreven. Alle uit de screening voortkomende verwijzingen naar de kinderarts worden door de entadministraties aan TNO-PG gemeld. De uitslagen van de diagnostische onderzoeken worden door de kinderartsen aan TNO-PG gezonden. Bij TNO-PG 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-PG en bij de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.

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

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



## 2 Deelname aan de screening

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

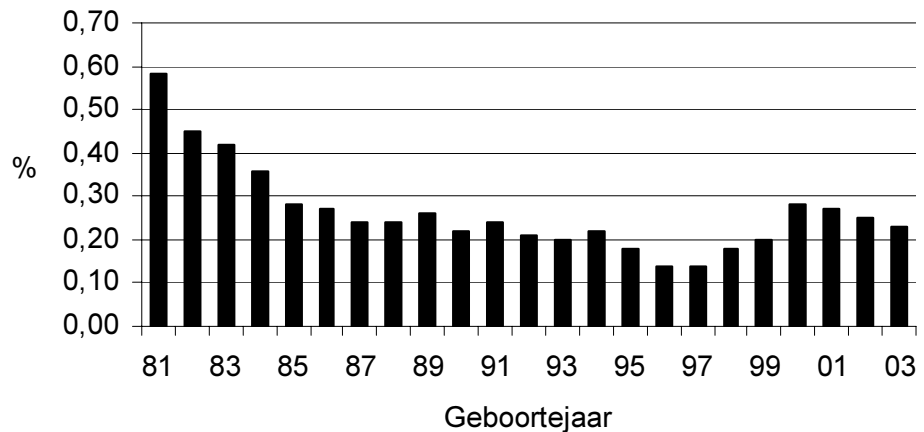
In 2003 werd bij 200.635 (99,54%) van de 201.554 levendgeborenen in Nederland een hielprik afgenomen. Wanneer kinderen, die vóór de screeningsleeftijd overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten, werd 99,78% onderzocht. De redenen van niet-deelname worden hieronder weergegeven in vergelijking met enkele voorgaande jaren (tabel 2.1). Bij enkele kinderen wordt opgegeven dat geen hielprik verricht is, omdat de ouders vertrokken zijn. Een kind wordt in deze categorie ondergebracht wanneer de ouders niet blijken te wonen op het aangegeven adres of wanneer de ouders verhuisd zijn naar het buitenland. Het is daarom aannemelijk dat enkele van deze kinderen elders in Nederland of in het buitenland toch gescreend zijn.

Tabel 2.1 De redenen van niet-deelname aan de AGS/ CHT/ PKU-screening in 1997\* tot en met 2003

Redenen	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	
	%	%	%	%	%		n	%
Weigering en bezwaar	0,05	0,06	0,06	0,06	0,05	0,06	110	0,05
Overleden	0,26	0,28	0,32	0,29	0,27	0,25	472	0,23
Vertrokken	0,04	0,04	0,04	0,06	0,05	0,05	75	0,04
Onbekend	0,04	0,08	0,10	0,16	0,12	0,13	262	0,13
Totaal	0,40	0,46	0,52	0,57	0,50	0,50	919	0,46
Pasgeborenen	191.412	199.752	202.477	207.579	204.527	202.844	201.554	

\* Op AGS wordt gescreend vanaf 1-7-2000.

Figuur 2.1 geeft het percentage niet-deelname in 2003 in vergelijking met voorgaande jaren. Sinds 1997 leek er een stijgende lijn in het percentage niet-deelname te zitten. Deze stijging werd met name veroorzaakt door een stijging in de categorie 'onbekend'. Vanaf 2001 daalde het percentage niet-deelname. Het percentage niet-deelname in 2003 is wederom lager dan in 2002. De percentages in deze figuur zijn berekend ten opzichte van het aantal in leven zijnde kinderen bij de hielprik.



Figuur 2.1 Niet-deelname aan de screening op AGS/CHT/PKU in 1981 tot en met 2003. Percentages berekend ten opzichte van het aantal nog in leven zijnde kinderen bij de hielprik

Tabel 2.2a toont de deelname naar provinciale en grootstedelijke entadministratie. In 2003 werden de resultaten van de entadministraties Utrecht en Noord-Holland samengevoegd. In de toekomst zal er naar gestreefd worden weer aparte rapportages te gebruiken. Het percentage niet-gescreenden (excl. overleden kinderen), in 2003 varieerde van 0,02% (Groningen en Drenthe) tot 0,47% (Utrecht & Noord-Holland).

Tabel 2.2a Deelname en de redenen van niet-deelname aan de AGS/CHT/PKU-screening naar entadministratie; geboortejaar 2003

Entadministratie	Geborenen	gescreend	niet-gescreend*	Redenen van niet deelname			
				Weigering /bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend
Groningen	6494	6493	1 (0.02)	1	0	0	0
Friesland	7877	7875	2 (0.03)	2	0	0	0
Drenthe	5500	5499	1 (0.02)	1	0	0	0
Overijssel	14905	14859	11 (0.07)	9	35	2	0
Flevoland	5235	5210	13 (0.25)	10	12	1	2
Gelderland	24261	24137	51 (0.21)	9	73	10	32
Utrecht en Nrd-Holland (ex A'dam) **	39062	38736	185 (0.47)	24	141	0	161
Amsterdam	11329	11279	44 (0.39)	8	6	35	1
Zuid-Holland (excl. R'dam)	35702	35513	97 (0.27)	15	92	19	63
Rotterdam	6534	6521	7 (0.11)	4	6	2	1
Zeeland	4258	4246	9 (0.21)	7	3	0	2
Nrd-Brabant	29041	28920	20 (0.07)	14	101	6	0
Limburg	11356	11347	6 (0.05)	6	3	0	0
Nederland	201554	200635	447 (0.16)	110	472	75	262

\* exclusief overleden kinderen

\*\* In 2003 werden de entadministraties Utrecht en Noord-Holland samengevoegd.

Entadministraties die in 2003 relatief gezien wat meer niet-gescreenden hadden, hadden dit veelal ook in voorgaande jaren (tabel 2.2b). In Amsterdam was er in 2002 een opvallende stijgende tendens in het percentage niet-deelname. In 2003 is dit aanzienlijk gedaald, zelfs tot onder het niveau van afgelopen jaren.

Tabel 2.2b Niet-deelname\* aan de screening naar entadministratie in 1997 tot en met 2003

Entadministratie	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
	%	%	%	%		%	%
Groningen	0.06	0.05	0.05	0.06	0.06	0.05	0.02
Friesland	0.04	0.08	0.03	0.05	0.06	0.03	0.03
Drenthe	0.00	0.07	0.02	0.03	0.00	0.09	0.02
Overijssel	0.11	0.11	0.17	0.13	0.08	0.11	0.07
Flevoland	0.09	0.25	0.31	0.16	0.15	0.11	0.25
Gelderland	0.25	0.27	0.26	0.37	0.21	0.22	0.21
Utrecht	0.09	0.10	0.18	0.10	0.38	0.27	**
Noord-Holland (excl. A'dam)	0.08	0.10	0.06	0.39	0.25	0.44	0.47
Amsterdam	0.34	0.52	0.68	1.03	0.98	1.12	0.39
Zuid-Holland (excl. R'dam)	0.17	0.36	0.36	0.52	0.24	0.33	0.27
Rotterdam	0.14	0.11	0.27	0.28	0.58	0.22	0.11
Zeeland	0.66	0.16	0.33	0.25	0.36	0.19	0.21
Noord-Brabant	0.06	0.07	0.04	0.05	0.05	0.03	0.07
Limburg	0.02	0.02	0.07	0.00	0.01	0.00	0.05
Nederland	0.14	0.18	0.20	0.28	0.23	0.25	0.16

\* exclusief overleden kinderen

\*\* In 2003 werden de entadministraties Utrecht en Noord-Holland samengevoegd.

Conclusie: het percentage niet-deelname (exclusief overleden kinderen) in 2003 is lager dan in 2002. Na een aanvankelijke stijging in de periode 1998 tot en met 2000 waren de percentages voor 2001 en 2002 weer lager maar nog steeds hoger dan de percentages in de periode tot 1998. In 2003 is het percentage niet-deelname teruggekeerd naar het niveau van 1998 en daarvoor. Het percentage niet-deelname (exclusief overleden kinderen) varieerde tussen de entadministraties van 0,02% tot 0,47% en is het hoogst in Amsterdam (0,39%) en Utrecht Noord-Holland (0,47%).





## 3 Screening op AGS

In dit hoofdstuk wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS) bij alle in 2003 in Nederland geboren kinderen. De wijze van verslaglegging is grotendeels gelijk aan die van de screening op PKU en CHT. In paragraaf 3.1 wordt ingegaan op het verloop van de screening. In paragraaf 3.2 wordt de populatie verwezen kinderen beschreven, en paragraaf 3.3 betreft de evaluatie van de methode van screening. Op 1 juli 2000 werd de screening op AGS geïncorporeerd in de bestaande screening op CHT en PKU. Sinds 1 januari 2002 wordt de evaluatie van de screening op AGS uitgevoerd door TNO-PG. Vergelijking met resultaten uit voorgaande jaren is dus (vooralsnog) slechts op beperkte schaal mogelijk.

### 3.1 Beloop van de screening

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

#### 3.1.1 *Analysemethode en afkappunten*

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

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

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

Periode	Geboortegewicht (gram)	Zwangerschapsduur (weken)	17OHP gehalte (nmol/L serum)
<b>1998</b>	≤2500 en	≤32	≥500
	≤2500 en	32 t/m 36+0	≥300
	≤2500 en	>36+0/onbekend	≥240
	>2500/ onbekend		≥60
<b>1999</b>	≤2100	≤33+6	≥500
	2101 t/m 2500	34 t/m 37+0	≥200
	>2500/ onbekend	≥37+1	≥80
<b>1-1-2000 tot 1-7-2000</b>	≤2100	≤33+6	≥500
	2101 t/m 2500	34 t/m 36+0	≥200
	>2500/ onbekend	≥36+1	≥80
<b>1-7-2000 tot 1-3-2001</b>	≤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
<b>1-3-2001 tot 1-1-2002</b>	≤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 hiepriek geïnterpreteerd als ‘negatief’ dan wel ‘afwijkend’, waarbij dit laatste gold als een indicatie tot verwijzing. Vanaf 1-1-2002 werd daar de categorie ‘dubieus’ aan toegevoegd. Kinderen met een screeningsuitslag die wordt gecategoriseerd als dubieus komen in aanmerking voor een tweede hiepriek. In de tabellen 3.2a en 3.2b wordt de interpretatie van de uitslag van de eerste hiepriek gegeven. Deze is gebaseerd op de zwangerschapsduur, en indien deze onbekend is op het geboortegewicht.

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

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

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

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

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

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

### 3.1.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 3.4 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste en tweede hielprik. Bij 35 (0,017%) kinderen werd een afwijkende uitslag vastgesteld bij de eerste hielprik. Bij alle 35 werd nader diagnostisch onderzoek verricht. Er waren 113 (0,056%) kinderen met een dubieuze uitslag bij de eerste hielprik. Dit is vergelijkbaar met het percentage van 2002 (0,053%). Na de eerste hielprik was er bij 219 (0,109%) kinderen sprake van onvoldoende vulling. Dit is lager dan het percentage gevonden in 2002 (0,168%). Bij 80 (0,040%) kinderen was een herhaalde eerste hielprik nodig omdat de hielprik te vroeg was afgenomen. Bij 3 kinderen werd geen tweede hielprik of herhaalde eerste hielprik afgenomen terwijl dat wel geïndiceerd was omdat het kind inmiddels overleden was of

omdat de ouders weigerden. Na de tweede hielprik werden 5 (0,004%) kinderen verwezen. Er werden geen kinderen verwezen na een derde of vierde hielprik. Het totale aantal verwijzingen is dus 40. Ter vergelijking, in 2002 werden 43 kinderen verwezen.

Tabel 3.4 Uitslagen en verwijzingen na 1e en 2e (herhaalde 1e) hielprik in 2003

	n	%*
Na 1e hielprik:		
Negatief	200188	997.77
Dubieus	113	0.56
Afwijkend	35	0.17
Onvoldoende vulling	219	1.09
Anders@	80	0.40
Verwezen	35	0.17
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	0	0.00
Na herhaalde 1e en 2e hielprik:		
Niet verricht (wel geïndiceerd)&	3	0.01
Negatief	338	1.68
w.v. bij 1e hp dubieus	104	0.52
w.v. bij 1e hp OV/anders	234	1.17
Dubieus	4	0.02
w.v. bij 1e hp eveneens dubieus	3	0.01
w.v. bij 1e hp OV/anders	1	0.00
Afwijkend	3	0.01
w.v. bij 1e hp dubieus	3	0.01
w.v. bij 1e hp OV/anders	0	0.00
Dubieus^ + afwijkend	6	0.03
Onvoldoende vulling	3	0.01
w.v. bij 1e hp dubieus	0	0.00
w.v. bij 1e hp OV/anders	3	0.01
Anders@	8	0.04
Verwezen	5	0.02
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	1	0.00
Verwezen na 1e en 2e hielprik	40	0.20
3e of 4e hielprik	1	0.00
w.v. verwezen	0	0.00
Totaal verwezen	40	0.20
Totaal gescreend	200635	

\* Van het totale aantal gescreende zuigelingen;

^ en 1e hielprik eveneens dubieus;

@ Bijv. te vroeg geprikt of bepaling mislukt;

& Bijv. ouders weigeren of kind overleden;

OV onvoldoende vulling.

Tabel 3.5 toont de uitslagen en de verwijzingen na de eerste en tweede (herhaalde eerste) hielprik in 2003 naar entadministratie. Het percentage onvoldoende vullingen varieerde van 0,00% (Zeeland) tot 0,38% (Amsterdam). Opvallend is dat de categorie mislukt/te vroeg geprikt in Rotterdam een relatief groot aantal bevat. De reden hiervoor is onbekend.

Tabel 3.5 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede (herhaalde eerste) hieiprik in 2003 naar entadministratie

	1e hieiprik	herhaalde		Verwezen							
		1e en 2e hieiprik									
	neg.	dub.	afw.	onvold. vulling	mislukt / te vroeg geprikt	neg.	dub.	n	%*		
Entadministratie	Gescreend			n	(%)*						
Groningen	6493	6478	7	3	5	(0.08)	0	10	2	5	(0.08)
Friesland	7875	7863	6	3	3	(0.04)	0	7	2	5	(0.06)
Drenthe	5499	5490	6	0	3	(0.05)	0	7	1	1	(0.02)
Overijssel	14859	14835	10	3	11	(0.07)	0	20	1	3	(0.02)
Flevoland	5210	5204	2	0	4	(0.08)	0	6	0	0	(0.00)
Gelderland	24137	24079	12	5	39	(0.16)	2	53	0	5	(0.02)
Utrecht en Nrd. Holland (excl. A'dam)	38736	38670	25	7	34	(0.09)	0	58	0	7	(0.02)
Amsterdam	11279	11232	3	1	43	(0.38)	0	46	0	1	(0.01)
Zuid-Holland (excl. R dam)	35513	35433	20	6	38	(0.11)	16	70	0	6	(0.02)
Rotterdam	6521	6438	2	0	20	(0.31)	61	22	0	0	(0.00)
Zeeland	4246	4246	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	(0.00)
N.Brabant	28920	28884	14	7	15	(0.05)	0	29	0	7	(0.02)
Limburg	11347	11336	6	0	4	(0.04)	1	10	0	0	(0.00)
Nederland	200635	200188	113	35	219	(0.11)	80	338	6	40	(0.02)

\* ten opzichte van het aantal gescreenden

Tabel 3.6 toont deze gegevens naar verzorgingsgebied van de laboratoria. Door samenvoeging van de resultaten van entadministraties Utrecht en Noord-Holland is een deel van de gegevens van Utrecht gegroepeerd onder Regio Noord-West. Het percentage onvoldoende vullingen in de regio's Midden, Noord-West en Zuid-West was vergelijkbaar, terwijl dat in de regio's Noord-Oost en Zuid-Oost lager is. Het percentage dubieuze en afwijkende uitslagen was vergelijkbaar voor elk van de vijf regio's. Het percentage mislukt/te vroeg geprikt is relatief hoog in de regio Zuid-West.

Tabel 3.6 Screeningsuitslagen na eerste hieiprik in 2003 naar verzorgingsgebied van de laboratoria

Verzorgings- Gebied	Laboratorium	gescreend	1e hieiprik									
			neg.		dub.		afw.		onvold.vulling		Mislukt / te vroeg geprikt	
			n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Noord-Oost		34726	34666	(99.83)	29	(0.08)	9	(0.03)	22	(0.06)	0	(0.00)
Midden*		28093	28032	(99.78)	14	(0.05)	5	(0.02)	40	(0.14)	2	(0.01)
Noord-West*		51269	51153	(99.77)	28	(0.05)	8	(0.02)	80	(0.16)	0	(0.00)
Zuid-West		46280	46117	(99.65)	22	(0.05)	6	(0.01)	58	(0.13)	77	(0.17)
Zuid-Oost		40267	40220	(99.88)	20	(0.05)	7	(0.02)	19	(0.05)	1	(0.00)
Totaal		200635	200188	(99.78)	113	(0.06)	35	(0.02)	219	(0.11)	80	(0.04)

\* Door samenvoeging van de resultaten van entadministraties Utrecht en Noord-Holland is een deel van de gegevens van Utrecht gegroepeerd onder Regio Noord-West.

Conclusies:

1. In 2003 werd bij 35 kinderen een afwijkende uitslag vastgesteld; het totale aantal verwijzingen was 40.
2. Het percentage onvoldoende vullingen was 0,11%. Dit is lager dan het percentage gevonden in 2002 (0,17%).

### 3.2 De populatie verwezen kinderen

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

#### 3.2.1 *Geregistreerde meldingen*

In 2003 werden 42 kinderen bij TNO gemeld. Dit komt niet overeen met het aantal verwijzingen dat volgens de rapportage van de entadministraties werd verwezen (zie tabel 3.4). De reden hiervoor is dat 2 kinderen niet door de betreffende entadministraties werden meegeteld in de registratie; het betrof één kind dat op ontelijke gronden werd verwezen en één kind dat op basis van een afwijkende hielprik uitslag werd verwezen, maar waarvan de behandelend arts aangaf dat dat op klinische gronden verwacht kon worden (collodion baby) en geen noodzaak zag voor vervolg onderzoek op basis van het normale uitwendige genitaal en de afwezigheid van zoutverlies. Deze twee kinderen werden wel in de evaluatie betrokken omdat het verwijstraject (deels) op gebruikelijke wijze was doorlopen.

Van de 37 kinderen waarvan bekend was hoe de verwijzing was verlopen was in één geval sprake van verwijzing zonder tussenkomst van de huisarts omdat deze of zijn vervanger niet (tijdig) bereikbaar was. Mogelijk is hierbij echter sprake van onderrapportage.

#### 3.2.2 *Tijdsduren*

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

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

##### 3.2.2.1 *Interval tussen geboorte en eerste hielprik*

De aanbevolen leeftijd voor het verrichten van de hielprik is 4 tot 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Bij 3 van de 42 kinderen bij wie nader diagnostisch onderzoek werd verricht was de datum van de eerste hielprik niet bekend. Bij 36 kinderen vond de screening plaats op de leeftijd van 4 tot en met 7 dagen. In 2 gevallen vond de hielprik voor de 4<sup>e</sup> dag plaats o.b.v. een ambigue genitaal. Eén kind werd op dag 8 geprikt.

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

Van vijf van de zes kinderen die werden verwezen voor diagnostisch onderzoek was het interval tussen 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> 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. Alle vijf kinderen waren geboren na de 33<sup>e</sup> week en ontvingen de hielprik op dag 7.

### 3.2.2.3 *Leeftijd bij verwijzing*

De datum bij verwijzing was bekend bij 31 van de 42 kinderen waarbij diagnostisch onderzoek werd verricht. Verwijzing vond plaats voor dag 8 bij 11 (35%) kinderen. Er werden 16 (52%) kinderen in de tweede levensweek (dag 8 tot dag 15) verwezen. Drie kinderen werden verwezen op de 14e levensdag. In alle drie gevallen werd een 2<sup>e</sup> hielprik afgenomen. Eén van deze drie kinderen bleek geen AGS te hebben. Bij twee (TNO nrs. 329 en 330) was er sprake van de klassieke niet-zoutverliezende vorm van AGS.

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

De verstreken tijd tussen het moment waarop de entadministratie de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden en het diagnostisch onderzoek was bekend bij 31 kinderen. Bij 28 (81%) was dit één dag of minder. In één geval was het interval 4 dagen. Bij één kind dat in verband met prematuritas reeds in het ziekenhuis lag (en reeds behandeld) was het 26 dagen. Bij één kind was het 29 dagen. Dit laatste kind had geen AGS (17 OHP, eerste hielprik 152 nmol/l).

### 3.2.2.5 *Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek plaatsvond*

Bij 38 van de 42 kinderen is de datum van het diagnostisch onderzoek bekend. Bij 15 (39%) vond dit plaats voor dag 8. Het betrof 10 kinderen met AGS en 5 waarbij geen sprake was van AGS. Van de 10 kinderen met AGS die voor dag 8 werden onderzocht was bij 9 kinderen de subclassificatie bekend. Het ging om 8 kinderen met de klassieke zoutverliezende vorm en één kind dat onder de niet-zoutverliezers kon worden geschaard.

Bij nog eens 15 (39%) kinderen vond het diagnostisch onderzoek op dag 8 tot en met 11 plaats. Het betrof 5 kinderen zonder AGS en 10 waarbij AGS werd vastgesteld. Van de kinderen met AGS waren er 9 klassieke zoutverliezers en één een klassieke niet-zoutverliezer.

In 4 (11%) gevallen vond het diagnostisch onderzoek op dag 12 t/m 14 plaats. Het ging om 2 kinderen zonder AGS en 2 met AGS, waarvan één de klassieke zoutverliezende en één de klassieke niet-zoutverliezende vorm had.

Bij de overige 4 (11%) varieerde dit van dag 14 tot dag 29; bij 3 bleek er geen sprake van AGS en bij één was de diagnose onbekend.

### 3.2.3 *Diagnosen*

De diagnostische conclusies van de 42 kinderen die bij TNO werden gemeld worden hieronder weergegeven.

AGS	23
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke zoutverliezende vorm	19
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke niet-zoutverliezende vorm	3
21 hydroxylase deficiëntie, niet klassieke vorm	0
andere enzymdeficiëntie	0
onbekend	1
GEEN AGS	18
(NOG) GEEN CONCLUSIE	1
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK VERRICHT OF BEKEND	0

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

### 3.2.3.1 AGS

Het aantal AGS patiënten in 2003 bedraagt 23. Zowel in 2000 als in 2001 werden 17 patiënten met AGS opgespoord. In 2002 waren dit er 13. Tabel 3.7a toont enige gegevens van de in 2003 geboren patiënten met AGS. Uitgaande van een poissonverdeling zijn de 95% betrouwbaarheidsintervalgrenzen van het aantal geboorten per jaar 7 en 23. De variatie in het aantal patiënten per jaar is dus gebaseerd op toeval. De prevalentie van AGS in 2003 is 1: 8.775 geboren. De prevalentie van AGS was 1:15.552 in 2002, 1:12.158 in 2001 en 1:12.244 in 2000 (Stikkelbroeck et al., 2002).

Onder de 23 patiënten met AGS waren 17 jongens en 5 meisjes (man/vrouw ratio 3,4); 95% betrouwbaarheidsinterval 1,2 – 10,0). Dit wijkt af van de verhouding 1:1 die op theoretisch basis verwacht zou worden. De reden hiervan is onbekend, maar mogelijk worden meisjes waarbij de diagnose direct postnataal wordt gesteld op basis van een ambigu genitaal niet altijd aangemeld.

Van 22 van de 23 patiënten met AGS was de subclassificatie bekend. 19 kinderen hadden de klassieke zoutverliezende vorm van AGS en drie patiënten hadden de klassieke niet-zoutverliezende vorm (TNO-nrs. 329, 330 en 338). Het natriumgehalte in serum bij diagnostisch onderzoek was in één geval <130 mmol/l., namelijk 124 mmol/l. (TNO nr. 322). Dit was tevens het laagst gemeten natrium gehalte bij het betreffende kind; behandeling vond plaats op dag 9. Het laagst gemeten natriumgehalte varieerde van 121 tot 140 mmol/l., waarbij 4 kinderen een laagst gemeten natriumgehalte < 130 mmol/l. vertoonden (TNO nrs. 312, 322, 332 en 337). Alle 4 hadden de klassieke zoutverliezende vorm van AGS.

Er werden vijf kinderen aangemeld waarvan de diagnose op basis van een ambigu genitaal of een sib met AGS direct postnataal werd gesteld (TNO nrs. 309, 320, 326, 337 en 338). Alle vijf zouden op basis van de hielprik uitslag ook zijn verwezen.



Tabel 3.7a Enige gegevens van verwezen kinderen AGS, geboren in 2003

TNO nr.	Geb. gewicht g	Zw. Duur Wkn	m/v	17- OHP 1e hp nmol/l	17-OHP diagn. Onderz nmol/l	Na in serum * mmol/l	K in serum* mmol/l	Na in urine mmol/l
303	3750	41	m	600	610	131	8	8
307	3430	36	v	308	167	137	6	15
309*	3185	37	m	305	92	137	7	.
311	2370	38	v	265	158	137	4	.
312	1200	34	m	600	267	.	.	.
313	3730	40	m	600	690	130	8	35
315	4130	.	m	843	.	133	6	34
317	3180	41	m	672	600	135	6	35
318	3150	38	m	600	110	137	6	.
319	2885	38	m	600	470	138	5	.
320*	3060	40	.	600	840	140	5	27
321	4530	40	m	345	.	.	.	.
322	3136	37	m	600	1455	124	7	39
326*	4220	41	v	1028	340	.	.	.
329+	2344	34	m	296	276	135	5	10
330+	2247	34	m	460	155	132	4	12
331	4150	41	m	220	230	134	6	19
332	4025	40	m	600	860	132	7	.
333	3520	41	m	286	130	141	8	.
335	2525	36	m	355	42	139	5	10
337*	660	29	v	550	170	.	.	.
338*+	4070	41	v	600	643	138	4	.
340	4040	42	m	600	610	141	6	.

\* diagnose direct postnataal gesteld.

+klassieke niet-zoutverliezende vorm

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-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 behandeld. Het tekort aan cortisol kan lage bloedsuikers en 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 een jongetje worden aangezien. De oorzaak 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 $\beta$ -hydroxylase.

Om verstoring van de elektrolythuishouding te voorkomen zou op dag 8 met de behandeling gestart moeten worden (van der Kamp, 2001). Van 18 kinderen was de leeftijd waarop behandeling plaatsvond bekend. Bij 6 (33%) kinderen, allen klassieke zoutverliezers, werd de behandeling op of voor dag 7 gestart. Bij 8 (44%; allen klassieke zoutverliezers) van de kinderen met AGS vond behandeling plaats na dag 7, maar voor dag 11 (tabel 3.7b). Eén kind werd op levensdag 13 (TNO regnr. 307;

klassieke zoutverliezer) behandeld, één op dag 27 (TNO regnr. 312; klassieke zoutverliezer) en 2 op dag 40 (TNO regnr. 329 en 330; beide klassieke niet-zoutverliezers).

Tabel 3.7b Leeftijd waarop behandeling werd gestart bij kinderen met AGS geboren in 2003

Interval (dagen)	n	Cumulatief %
≤1	0	0
2-5	2	17
6	0	17
7	3	33
8	5	61
9	2	72
10	1	78
11	0	78
12	0	78
13	1	83
14	0	83
≥15	3	100
Totaal	18	100

### 3.2.3.2 *Geen AGS*

In 2003 bleken 18 van de 42 verwezen kinderen geen AGS te hebben. Het betrof 13 jongens en 5 meisjes. Van alle 18 kinderen waren zwangerschapsduur én geboortegewicht bekend. Tabel 3.8 toont de verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur van deze kinderen.

Tabel 3.8 Verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur bij kinderen geboren in 2003 die werden verwezen voor nader diagnostisch onderzoek en waarbij geen sprake was van AGS

Geboortegewicht (gram)	Zwangerschapsduur (weken)				Totaal
	≤33+0	33+1 t/m 35+0	35+1 t/m 36+0	≥36+1	
<2100 g	0	0	1	0	1
2101-2500 g	1	0	1	2	4
2501-2700 g	0	0	1	2	3
≥2701 g	0	1	1	9	10
Totaal	1	1	4	13	18

De meeste kinderen met een fout-positieve uitslag bevinden zich in de categorie met een zwangerschapsduur ≥36 weken en/of een geboortegewicht ≥2701 gram.

### 3.2.3.3 *(nog) geen conclusie mogelijk*

Tabel 3.9 toont enige gegevens van de kinderen die werden verwezen voor nader diagnostisch onderzoek en waarvan op het moment van rapportage (nog) geen diagnose bekend was. In 2003 betrof het één kind.

Tabel 3.9 Enige gegevens van verwezen kinderen waarbij (nog) geen diagnose bekend was, geboren in 2003

TNO nr.	Geb. gewicht	Zw. duur	m/v	17-OHP 1e hp	17-OHP diagn. onderz	Na in serum *	K in serum *	Na in urine	DNA
	G	wkn		nmol/l	nmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	
339	2395	38	M	591	25	140	4	.	.

\*bij verwijzing

3.2.3.4 *Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend*

Deze categorie bevat in 2003 geen kinderen.

3.2.3.5 *Onterecht verwezen*

In 2003 werd één kind op onterechte gronden verwezen op basis van een onjuiste registratie van de zwangerschapsduur.

3.2.3.6 *Diagnosen naar entadministratie*

Tabel 3.10 toont de diagnosen van de in 2003 bij de screening verwezen kinderen naar entadministratie.

Tabel 3.10 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 2003

Regio entadministratie	AGS	Geen AGS	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	3	2	0	0	5
Friesland	1	4	0	0	5
Drenthe	0	1	0	0	1
Overijssel	0	3	0	0	3
Flevoland	0	0	0	0	0
Gelderland	3	2	0	0	5
Utrecht en Noord-Holland(excl. A'dam)**	5	2	1	0	8
Amsterdam	1	0	0	0	1
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	3	3	0	0	6
Rotterdam	0	0	0	0	0
Zeeland	0	0	0	0	0
Noord-Brabant	7	0	0	0	7
Limburg	0	0	0	0	0
Buitenland	0	0	0	0	0
Onbekend	0	1	0	0	1
<b>Totaal</b>	<b>23</b>	<b>18</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>42</b>

\*\* In 2003 werden de entadministraties Utrecht en Noord-Holland samengevoegd.

Conclusie:

1. Het aantal AGS patiënten in 2003 bedroeg 23 (prevalentie 1: 8.775).
2. 38% van de klassieke zoutverliezers werden in de eerste levensweek behandeld; 88% werd voor dag 11 behandeld.

**3.3 De methode van screening**

De uitvoering van de screening is beschreven in paragraaf 3.1.1.1

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

Tot degenen met de ziekte worden alle patiënten met AGS gerekend waarbij ten tijde van de hielprik geen aanwijzingen waren voor het bestaan van deze ziekte. Het aantal terecht-positieven is 10, dat wil zeggen 23 AGS-patiënten minus 5 kinderen die direct postnataal gediagnosticeerd werden op basis van een ambigue genitaal of een sib met AGS (zie paragraaf 3.2.3.1).

Tabel 3.11 geeft een overzicht van de diagnose naar verwijfsindicatie. Nemen we aan dat bij het kind waarbij nog geen conclusie mogelijk is er geen sprake is van AGS, dan is het aantal fout-positieven 19 (zie paragraaf 3.2.3.2).

Tot op heden zijn geen kinderen bekend met een fout-negatieve uitslag die geboren zijn in 2003. Pas na enige jaren kunnen hierover echter betrouwbare uitspraken gedaan worden.

Het aantal terecht-negatieven is 200.598, namelijk 200.635 (het aantal gescreenden) minus 37 (het aantal terecht-positieven + fout-positieven + fout-negatieven). Nemen we aan dat het aantal fout-negatieven 0 is en het aantal anderszins door de screening gemiste kinderen 0 is (hierover kan pas over enige jaren volledige duidelijkheid worden verkregen), dan kan de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde berekend worden. Er kan een onderscheid gemaakt worden tussen de test- en programmasensitiviteit. In de eerste variant worden alleen de resultaten van de testprocedure betrokken, terwijl in de tweede variant de screening als keten van gebeurtenissen wordt gezien met bij elke stap kans op het missen van patiënten door niet-deelname, fout-negatieve test uitslagen, fouten bij de uitvoering e.d.. In 2003 was de testsensitiviteit 100%. De specificiteit was 99,99% en de positief voorspellende waarde 49%. De programmasensitiviteit was 96%.

Ter vergelijking, in 2002 was de testsensitiviteit 92%, de specificiteit 99,98% en de positief voorspellende waarde was 27%. In 2001 was dat respectievelijk 100; 99,91 en 8,1% (Stikkelbroeck et al., 2002). De verbetering van de positief voorspellende waarde sinds 2002 is het gevolg van de invoering van de classificatie 'dubieus'.

Tabel 3.11 Diagnose naar verwijfsindicatie bij de screening op AGS in 2003

Verwijzing geïndiceerd	AGS		Totaal
	Ja	Neen	
Ja	18	19	37
Neen	0	200.598	200.598
Totaal	18g	200.617	200.635

Tot op heden zijn geen kinderen bekend met een fout-negatieve uitslag die geboren zijn in 2003. Pas na enige jaren kunnen hierover echter betrouwbare uitspraken gedaan worden. Vanaf de landelijke start van de screening in 2002 zijn bij TNO tot op heden geen patiënten gemeld die bij de screening niet werd gevonden en waarbij er sprake was van de klassieke zoutverliezende vorm van AGS.



## 4 Screening op CHT

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

### 4.1 Beloop van de screening

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

#### 4.1.1 Analyse methode en afkappunten

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

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

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

T4 (SD) en T4/TBG-ratio (SD/nmol)**	TSH (mE/l)		
	'afwijkend' $\geq 50$	'dubieus' (20 t/m 49)	'negatief' ( $< 19$ )
'afwijkend' (T4 $< -3,0$ )*	Verwijzen	verwijzen <sup>^</sup>	verwijzen <sup>^</sup>
'dubieus' (T4 -2,9 t/m -1,6 èn T4/TBG-ratio $< 8,5$ )	Verwijzen	tweede hielprik	tweede hielprik <sup>^</sup>
'negatief' (T4 -2,9 t/m -1,6 èn T4/TBG-ratio $> 8,6$ ) of (T4 $> -1,5$ )	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 CHT. Wachten op de TBG-uitslag zou tot ongewenste vertraging leiden bij de behandeling.

\*\* Berekening T4/TBG-ratio. Tel bij de T4-uitslag in SD 5,1 op en deel dit getal door de TBG-uitslag in  $\mu\text{mol/l}$ . 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'

<sup>^</sup> 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)**	TSH (mE/l)		
	'afwijkend' ( $\geq 50$ )	'dubieus' (20 t/m 49)	'negatief' ( $< 19$ )
'afwijkend' (T4 $< -3,0$ )*	Verwijzen	verwijzen	verwijzen <sup>^</sup>
'dubieus' (T4 -2,9 t/m -1,6 èn T4/TBG-ratio $< 8,5$ )	Verwijzen	verwijzen	verwijzen <sup>^</sup>
'negatief' (T4 -2,9 t/m -1,6 èn T4/TBG-ratio $> 8,6$ ) of (T4 $> -1,5$ )	Verwijzen	verwijzen	geen actie

<sup>^</sup> Met uitzondering van prematuren en laat gescreende kinderen zie 4.1.1.1

#### 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 CHT-screening is: zwangerschapsduur van  $< 36$  weken én een geboortegewicht van  $< 2500$  gram. Voor deze groep geldt alleen de uitslag van de TSH-bepaling als criterium voor vervolgonderzoek. Tot 1992 gold daarbij nog als extra criterium dat de hielprik op de leeftijd van 6 tot en met 9 dagen verricht moest zijn. Ondanks de prematurenregeling was het percentage prematuren in de groep verwezen kinderen aanzienlijk hoger dan in de algemene populatie het geval was. In 1992 is daarom nagegaan of de prematurenregeling zodanig aangepast kon worden dat een wezenlijke vermindering optreedt van het aantal verwezen prematuren, zonder dat het aantal gemiste patiënten met CHT toeneemt. Het bleek dat het laten vallen van het leeftijds criterium de beste oplossing was. Vanaf 1 januari 1993 is de aangepaste prematurenregeling van kracht. In het 'Draaiboek neonatale screening op AGS, CHT en PKU' (vierde herziene uitgave, 2001) staat de gehele procedure gedetailleerd beschreven.

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

#### 4.1.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 4.2a geeft het aantal herhalingsonderzoeken en verwijzingen weer. In tabel 4.2b worden enkele belangrijke gegevens uit tabel 4.2a vergeleken met voorgaande jaren. Bij 258 (0,13%) kinderen werd bij de eerste hielprik een 'afwijkende' uitslag vastgesteld. Van deze 258 kinderen werd bij 252 nader diagnostisch onderzoek verricht. Bij 595 (0,30%) kinderen was er sprake van een 'dubieuze' uitslag. Bij 953 (0,47%) was er onvoldoende bloed afgenomen en was een herhaalde eerste hielprik noodzakelijk.

Dankzij de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 is het percentage 'dubieuze' uitslagen vanaf 1995 ten opzichte van voorgaande jaren afgenomen (figuur 4.1). Het percentage 'afwijkende' uitslagen in 2003 (0,13%) is vergelijkbaar met dat van de afgelopen jaren (figuur 4.2). Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes was vergelijkbaar met dat in 2002, maar aanzienlijk lager dan dat in de periode voor 2002. In 2003 was het percentage 0,48% en in 2002 0,55%. Ter vergelijking, in 2001 was het 0,77% en in 2000 0,89% (zie tabel 4.2b en figuur 4.4).



Het aantal naar een kinderarts verwezen kinderen na één of twee hielprikken bedroeg 354. Bij 19 kinderen werden drie of zelfs vier hielprikken afgenomen, hiervan werden 5 kinderen verwezen. Het totale aantal verwezen kinderen volgens de kwartaallijsten is dus 357. Hiervan werden 5 (1%) kinderen verwezen nadat de entadministratie direct contact heeft opgenomen met de huisarts omdat deze of diens vervanger niet (tijdig) bereikbaar waren. Dit aantal is gelijk aan het aantal dat gemeld is met behulp van de registratieformulieren, namelijk 357. Bij 8 kinderen werd een tweede hielprik verricht, ondanks het feit dat de uitslag van de eerste hielprik 'negatief' was. Een mogelijke verklaring voor een deel van deze 8 tweede hielprikken is dat het in feite een herhaalde eerste hielprik is omdat het bloedmonster op dag 1 t/m 3 werd afgenomen i.p.v. op de vierde dag zoals wordt aanbevolen.

Na de eerste hielprik werd bij 36 kinderen geen tweede hielprik verricht, hoewel dit wel geïndiceerd was, omdat de ouders weigerden of het kind inmiddels overleden was. Acht kinderen werden na de eerste hielprik niet verwezen en één kind werd na de tweede hielprik niet verwezen, hoewel dit op grond van de screeningsuitslagen wel noodzakelijk was. Er waren 13 kinderen met onvoldoende vulling bij de tweede hielprik.

Tabel 4.2a Uitslagen en verwijzingen bij de CHT-screening in 2003

	N	%*
Na 1e hielprik:		
Negatief	198746	99.06
Dubieus	594	0.30
Afwijkend	259	0.13
Onvoldoende vulling	954	0.48
Anders@	83	0.04
Verwezen	251	0.13
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	8	0.00
Na herhaalde 1e of 2e hielprik:		
Niet verricht (wel geïndiceerd)&	36	0.02
Negatief	1426	0.71
w.v. bij 1e hp dubieus	460	0.23
w.v. bij 1e hp OV/anders	966	0.48
Dubieus	83	0.04
w.v. bij 1e hp eveneens dubieus	76	0.04
w.v. bij 1e hp OV/anders	17	0.00
Afwijkend	26	0.01
w.v. bij 1e hp dubieus	24	0.01
w.v. bij 1e hp OV/anders	2	0.00
Dubieus^ + afwijkend	102	0.05
Onvoldoende vulling	13	0.01
w.v. bij 1e hp dubieus	6	0.00
w.v. bij 1e hp OV/anders	7	0.00
Anders@	8	0.00
Verwezen	101	0.05
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	1	0.00
Verwezen na 1 of 2 hielprikken	352	0.18
3 of 4 hielprikken	19	0.01
w.v. verwezen	5	0.00
Totaal verwezen	357#	0.18
Totaal gescreend	200635	

\* Van het totale aantal gescreende zuigelingen;

^ en 1e hielprik eveneens dubieus;

@ Bijv. te vroeg geprikt of bepaling mislukt;

& Bijv. ouders weigeren of kind overleden;

OV onvoldoende vulling;

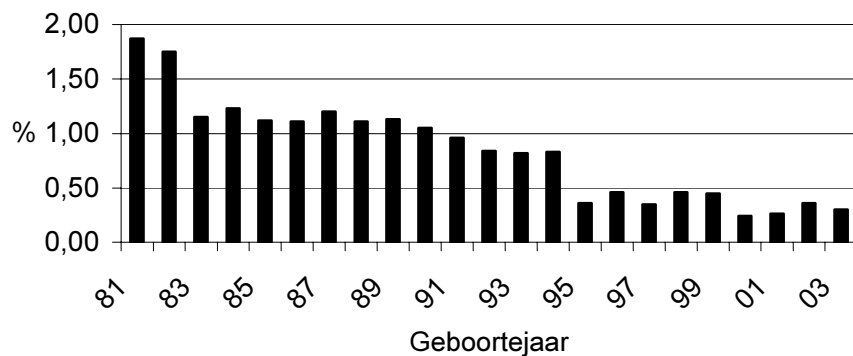
# volgens de registratieformulieren werden ook 357 kinderen verwezen (zie paragraaf 4.2.1).

Tabel 4.2b Uitslagen en verwijzingen bij de CHT-screening in 1997 tot en met 2003

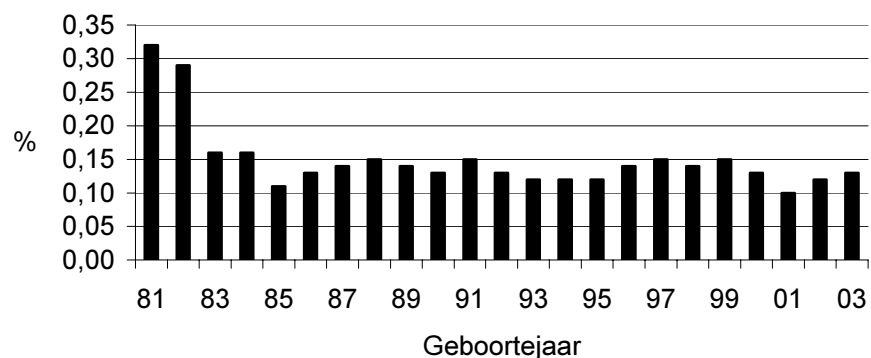
	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
	%	%	%	%	%	%	%
Na 1e hielprik:							
- Negatief	98,72	98,66	98,65	98,72	98,83	98,97	99,06
- Dubieus	0,36	0,46	0,45	0,24	0,26	0,36	0,30
- Afwijkend	0,15	0,14	0,15	0,13	0,10	0,12	0,13
- Onvoldoende vulling^^	0,76	0,75	0,75	0,89	0,77	0,55	0,48
- Te vroeg geprikt/overige	0,01	0,00	0,00	0,02	0,04	0,04	0,04
Na herhaalde 1e en 2e hielprik:							
- Negatief	1,03	1,08	1,08	1,08	0,99	0,81	0,70
- Dubieus^ + afwijkend	0,08	0,10	0,08	0,04	0,04	0,05	0,05
Verwezen na 1 of 2 hielprikken	0,23	0,23	0,23	0,16	0,14	0,16	0,18
Gescreend	190.654	198.830	201.421	206.400	203.514	201.837	200.635

^ en eerste hielprik eveneens 'dubieus'

^^ definitie zie 4.1.3



Figuur 4.1 'Dubieuze' screeningsuitslagen naar geboortejaar



Figuur 4.2 'Afwijkende' screeningsuitslagen naar geboortejaar

Tabel 4.3 toont de uitslagen en verwijzingen na (herhaalde) eerste en tweede hielprik naar entadministratie van de woonplaats. Het percentage 'onvoldoende vullingen' varieerde van 0,15% (Utrecht) tot 0,90% (Rotterdam).

Tabel 4.3 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede (herhaalde eerste) hieiprik in 2003 naar entadministratie

Entadministratie	Gescreend	1e hieiprik					herhaalde 1e en 2e hieiprik verwezen				
		neg.	dub.	afw.	onvold. vulling	n	(%)*	mislukt / te vroeg geprikt	neg.	dub.	n
Groningen	6493	6416	33	7	37	(0.57)	0	65	5	12	(0.18)
Friesland	7875	7799	36	11	29	(0.37)	0	52	12	23	(0.29)
Drenthe	5499	5437	35	7	20	(0.36)	0	48	5	12	(0.22)
Overijssel	14859	14679	73	18	89	(0.60)	0	153	7	24	(0.16)
Flevoland	5210	5169	8	8	25	(0.48)	0	30	3	11	(0.21)
Gelderland	24137	23932	73	49	81	(0.34)	2	135	13	60	(0.25)
Utrecht en Nrd. Holland (excl. A'dam)**	38736	38418	115	40	163	(0.42)	0	251	16	56	(0.14)
Amsterdam	11279	11211	15	11	43	(0.38)	0	54	4	15	(0.13)
Zuid-Holland (excl. R dam)	35513	35188	100	53	157	(0.44)	15	240	14	64	(0.18)
Rotterdam	6521	6368	19	11	59	(0.90)	64	87	2	12	(0.18)
Zeeland	4246	4223	11	5	7	(0.16)	0	14	3	8	(0.19)
N.Brabant	28920	28633	52	29	205	(0.71)	1	241	12	39	(0.13)
Limburg	11347	11273	24	10	39	(0.34)	1	56	6	16	(0.14)
Nederland	200635	198746	594	259	954	(0.48)	83	1426	102	352	(0.18)

\* ten opzichte van het aantal gescreenden

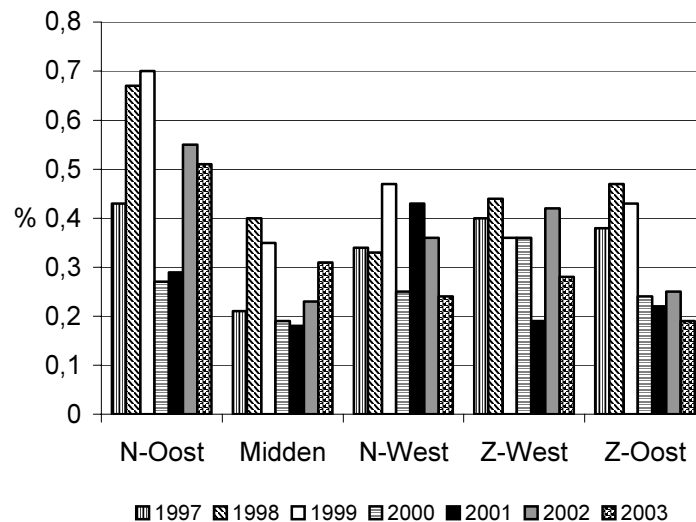
\*\* In 2003 werden de entadministraties Utrecht en Noord-Holland samengevoegd.

Tabel 4.4 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hieiprik naar verzorgingsgebied van de screeningslaboratoria. De regio Noord-Oost heeft het hoogste percentage 'dubieuze' uitslagen (0,51%), gevolgd door de regio's Midden met 0,31%, Zuid-West met 0,28%, Noord-West met 0,24% en Zuid-Oost met 0,19%. In figuur 4.3 wordt het percentage dubieuze uitslagen voor elk van de vijf regio's gegeven voor de periode 1997 tot en met 2003. Het percentage dubieuze uitslagen in 2003 is in de regio's Noord-Oost en Zuid-Oost ongeveer op hetzelfde niveau gebleven als in 2002. In de regio Midden ligt het percentage dubieuze uitslagen in 2003 hoger dan in 2002 (0,31% in 2003 vs. 0,23% in 2002). In de regio's Noord-West en Zuid-West was het percentage dubieuze in 2003 lager dan in 2002 (respectievelijk 0,36% in 2002 vs. 0,24% in 2003; en 0,42% in 2002 vs. 0,28% in 2003). Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat door samenvoeging van de resultaten van de entadministraties Utrecht en Noord-Holland een deel van de gegevens van de eerste gegroepeerd werd onder de regio Noord-West. In de toekomst wordt er naar gestreefd deze resultaten weer gescheiden weer te geven.

Tabel 4.4 Screeningsuitslagen na eerste hielprik in 2003 naar verzorgingsgebied van de laboratoria

Verzorgings- gebied laboratorium	gescreend	1e hielprik									
		neg.		dub.		afw.		onvold.vulling		mislukt / te vroeg geprikt	
		n	%	n	%	N	%	N	%	n	%
Noord-Oost	34726	34331	(98.86)	177	(0.51)	43	(0.12)	175	(0.50)	0	(0.00)
Midden*	28093	27864	(99.18)	86	(0.31)	54	(0.19)	87	(0.31)	2	(0.01)
Noord-West*	51269	50866	(99.21)	125	(0.24)	54	(0.11)	225	(0.44)	0	(0.00)
Zuid-West	46280	45779	(98.92)	130	(0.28)	69	(0.15)	223	(0.48)	79	(0.17)
Zuid-Oost	40267	39909	(99.11)	76	(0.19)	38	(0.09)	244	(0.61)	2	(0.00)
Totaal	200635	198746	(99.06)	594	(0.30)	259	(0.13)	954	(0.48)	83	(0.04)

\* Door samenvoeging van de resultaten van entadministraties Utrecht en Noord-Holland is een deel van de gegevens van Utrecht gegroepeerd onder Regio Noord-West.



Figuur 4.3 Percentage 'dubieuze' uitslagen in 1997-2003 naar verzorgingsgebied van de laboratoria

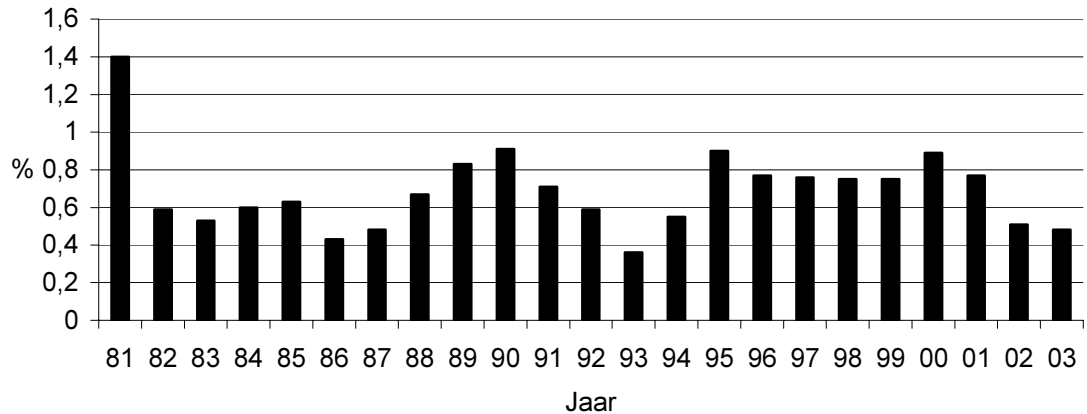
#### 4.1.3 Onvoldoende vullingen

##### Definitie

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

*Verloop*

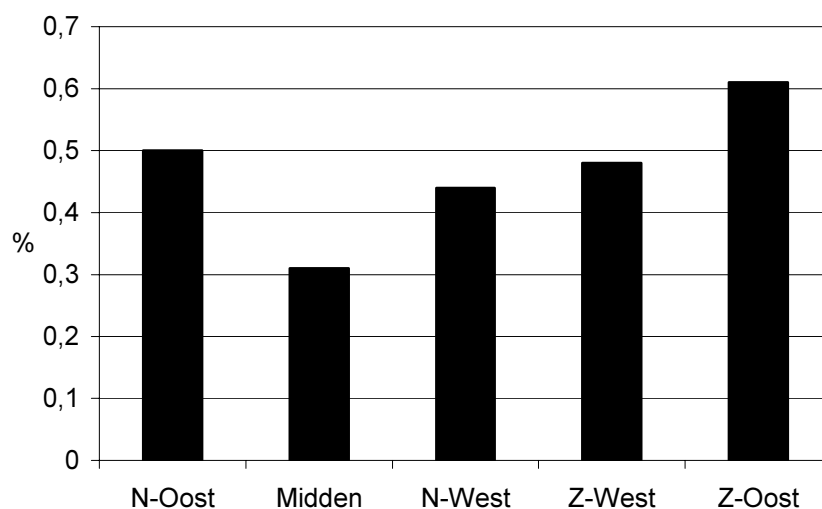
Figuur 4.4 geeft het verloop van het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de screening op CHT. Op CHT wordt gescreend vanaf 1 januari 1981.



Figuur 4.4 Percentage onvoldoende vullingen ten opzichte van het aantal gescreenden bij de screening op CHT vanaf de invoering van beide screeningsprogramma's tot en met 2003

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

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



Figuur 4.5 Percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de CHT-screening naar laboratorium in 2003

Conclusie:

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

## 4.2 De populatie verwezen kinderen

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

### 4.2.1 Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen

Over het geboortjaar 2003 meldden de entadministraties aan TNO-PG 357 kinderen die in aanmerking kwamen voor verwijzing naar een kinderarts (tabel 4.5). Dit is identiek aan het aantal dat volgens de kwartaallijsten is verwezen (n=357) (zie 4.1.2).

Tabel 4.5 Aantal verwezen kinderen, geboren in 2003 naar entadministratie

Entadministratie	Totaal	Na 1e hiepriek	Na 2e, 3e of 4e hiepriek
Groningen	12	7	5
Friesland	23	11	12
Drenthe	12	7	5
Overijssel	23	18	5
Gelderland	60	49	11
Utrecht en Noord-Holland (excl. A'dam)*	58	40	18
Amsterdam	14	11	3
Flevoland	12	8	4
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	67	53	14
Rotterdam	12	11	1
Zeeland	9	5	4
Noord-Brabant	39	28	11
Limburg	16	10	6
Onbekend	0	0	0
Totaal	357	258	99

\* In 2003 werden de entadministraties Utrecht en Noord-Holland samengevoegd.

### 4.2.2 Enkele kenmerken van de verwezen kinderen

In het eerste jaar van de screening was onder de verwezen kinderen het percentage prematuren zeer hoog. Medio 1982 werden de criteria voor deze groep daarom herzien (zie 4.1.1.1). Hoewel het aantal verwezen kinderen hierdoor aanzienlijk daalde, bleef het percentage prematuren hoog. Zo varieerde het percentage vroeggeborenen (zwangerschapsduur < 37 weken) onder de verwezen kinderen in de periode 1996 tot en met 2002 van 10 tot 18% (tabel 4.6). In de algemene populatie is dit percentage slechts 5 (Verkerk & Noord-Zaadstra 1991). Door de wijziging van de prematurenregeling per 1 januari 1993 (zie 4.1.1) is het aantal verwezen 'prematuren' verder afgenomen. Het percentage vroeggeborenen in 2003 is 16%.

Verder blijkt onder de verwezen kinderen het percentage jongens en het percentage overleden kinderen hoog te zijn. De man/vrouw ratio was in 2003 1,3 (tabel 4.6). Deze scheve man/vrouw-ratio wordt veroorzaakt doordat bij de screening veel kinderen met

een TBG-deficiëntie verwezen worden. Dit is een recessieve aandoening die via het X-chromosoom wordt doorgegeven en dus vaker bij jongens voorkomt (zie 5.4.1). De hoge mortaliteit kan verklaard worden uit het feit dat bij zeer zieke kinderen vaker lage T4-concentraties vóórkomen.

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

Kenmerk	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
<b>Geslacht</b>								
Jongen	65	64	64	64	65	64	61	56
Meisje	35	36	36	36	35	36	39	44
<b>Prematuur<sup>^</sup></b>								
Ja	5	5	4	5	4	5	5	4
Nee	95	95	96	95	96	95	95	96
<b>Geboortegewicht</b>								
<b>≤ 2500 gram</b>								
Ja	16	17	11	13	13	12	12	11
Nee	84	83	89	87	87	88	88	89
<b>Zwangerschapsduur</b>								
<b>≤ 36 weken</b>								
Ja	17	17	18	18	13	10	15	16
Nee	83	83	82	82	87	90	86	84
<b>Overleden</b>								
Ja	1,5	2,7	4,2	4,0	4,9	4,6	5,9	3,5
nee/onbekend	98,5	97,3	95,8	96	95,1	95,4	94,1	96,5

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

- Conclusie:**
- Het percentage kinderen met een laag geboortegewicht en het percentage vroeggeborenen in de groep verwezen kinderen is de laatste jaren stabiel.
  - De man/vrouw ratio onder de in 2003 verwezen kinderen was 1,3. Dit is vergelijkbaar met de voorgaande jaren.

#### 4.2.3 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

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

Om een beter inzicht te verkrijgen waar vertraging optreedt in het tijdpad wordt met zogenaamde '90%-haalbaarheidsintervallen' gewerkt. Onder een 90%-haalbaarheidsinterval verstaan we een deeltraject met een zodanige duur, dat het



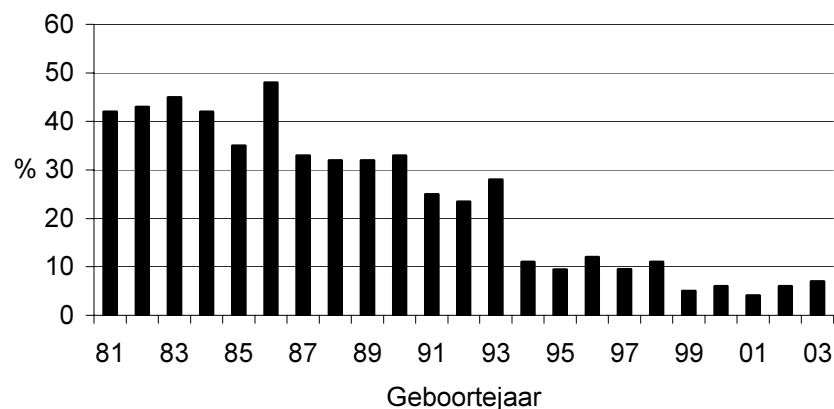
haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen c.q. informatie van de kinderen (hielpriksetje, uitslagen) het traject kan afleggen. In overleg met de medisch adviseurs van de entadministraties en de entadministrateurs is de duur van de verschillende intervallen bepaald. Zo werd het traject van geboorte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

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

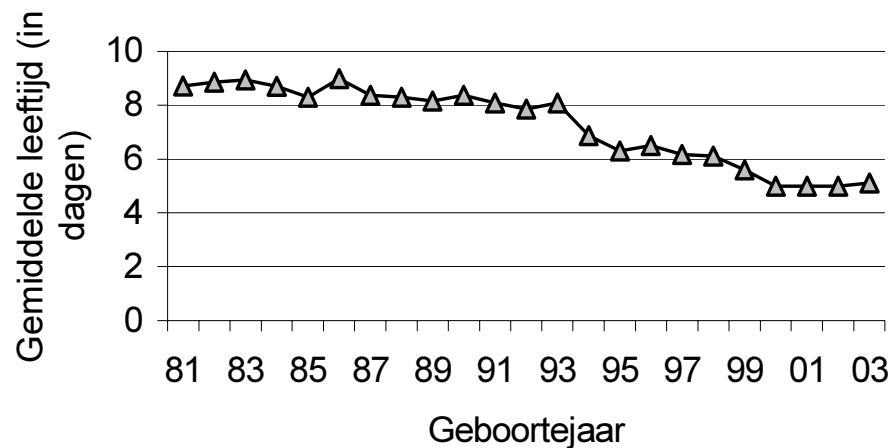
#### 4.2.3.1 Leeftijd bij eerste hielprik

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject van geboorte tot hielprik is gesteld op 8 dagen. In 2003 werd 7% na de leeftijd van 8 dagen geprikt. Dit is vergelijkbaar met dat van de afgelopen jaren. In de periode 1981-1993 waren deze percentages beduidend hoger en in de periode 1994 tot 1999 iets hoger. De dalingen van de percentages werden veroorzaakt door de vervroeging van de leeftijd bij de eerste hielprik met 1 dag in 1993 en 1999 (figuur 4.6a). Tabel 4.7 geeft een overzicht naar entadministratie van de leeftijd bij de eerste hielprik. Het percentage ontbrekende gegevens varieerde in de periode 1981 tot en met 2002 van 3 (in 2001) tot en met 19 (in 1985). In 2003 was het percentage ontbrekende gegevens 2.

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



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



Figuur 4.6b Gemiddelde leeftijd bij eerste hielprik van 1981 tot en met 2003

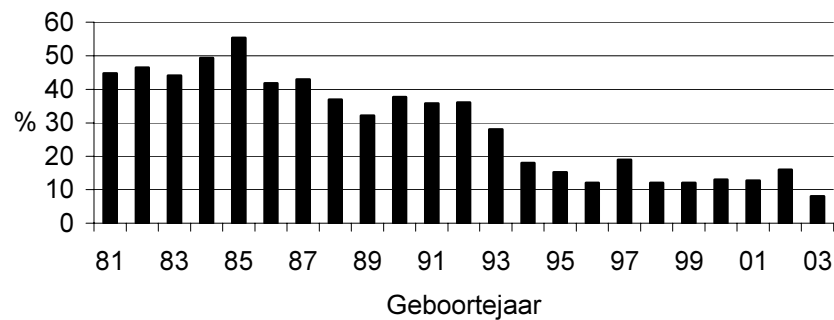
Tabel 4.7 Verwezen kinderen gescreend na de leeftijd van 8 dagen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	gescreend na leeftijd van 8 dagen					
	ja		nee		Totaal	
	n	%	n	%	N	%
Groningen	0	(0)	9	(100)	9	(100)
Friesland	1	(5)	20	(95)	21	(100)
Drenthe	2	(17)	10	(83)	12	(100)
Overijssel	0	(0)	20	(100)	20	(100)
Gelderland	0	(0)	55	(100)	55	(100)
Utrecht en Noord-Holland	7	14	46	90	51	(100)
Amsterdam	2	(15)	11	(85)	13	(100)
Flevoland	0	(0)	8	(100)	8	(100)
Zuid-Holland	2	(4)	51	(96)	53	(100)
Rotterdam	1	(10)	9	(90)	10	(100)
Zeeland	2	(22)	7	(88)	9	(100)
Noord-Brabant	1	(3)	31	(97)	32	(100)
Limburg	2	(13)	14	(87)	16	(100)
Totaal	20	(7)	289	(93)	309	(100)

\*\* In 2003 werden de entadministraties Utrecht en Noord-Holland samengevoegd.

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

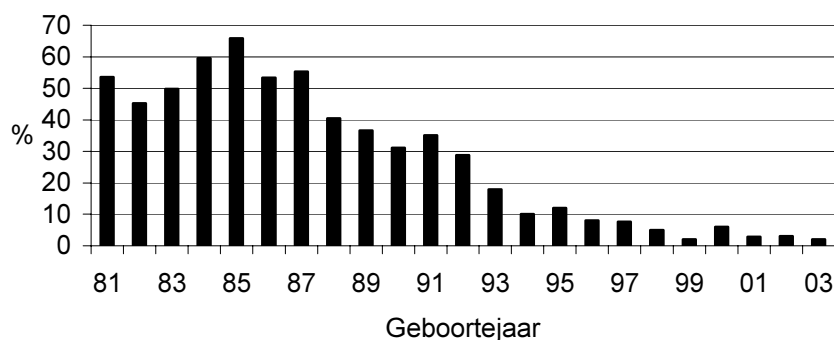
Het 90%-haalbaarheidsinterval voor het traject van eerste tot tweede hielprik is gesteld op 10 dagen. In 2003 duurde het in 8% (n=6) van de gevallen langer dan 10 dagen. Dit is aanzienlijk lager dan het percentage in de voorgaande 5 jaar (figuur 4.7). In 27% van de gevallen ontbrak de datum van de eerste en/of tweede hielprik. In de periode 1981 tot en met 2002 varieerde het percentage ontbrekende gegevens van 10 tot 35. Gezien het kleine aantal kinderen dat twee hielprikken heeft gehad is een uitsplitsing naar entadministratie achterwege gelaten.



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

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

Indien een kind verwezen moet worden naar een kinderarts meldt de entadministratie dit bij de huisarts. Bij het berekenen van de tijd tussen hiepprik en melding aan de huisarts is bij kinderen die na de eerste hiepprik verwezen zijn uitgegaan van de datum van de eerste hiepprik, en bij kinderen die na de tweede hiepprik verwezen zijn, is uitgegaan van de datum van de tweede hiepprik. Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen hiepprik en melding aan de huisarts is gesteld op 7 dagen. In 2003 duurde dit traject in 4 (2%) gevallen langer dan 7 dagen. Dit percentage is vergelijkbaar met dat gevonden in voorgaande jaren. Tabel 4.8 toont de verdeling naar entadministratie. Figuur 4.8 geeft het percentage waarbij het traject langer was dan een week voor de periode vanaf 1981. Vooral de gegevens van 1981 dienen zeer voorzichtig geïnterpreteerd te worden. In dat jaar ontbrak namelijk van 79% de datum van de hiepprik en/of de datum van melding. Maar ook in de periode 1982 tot en met 2002 kon in een groot deel van de gevallen dit interval niet berekend worden (range 12% tot 34%). In 2003 was dit percentage 20.



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

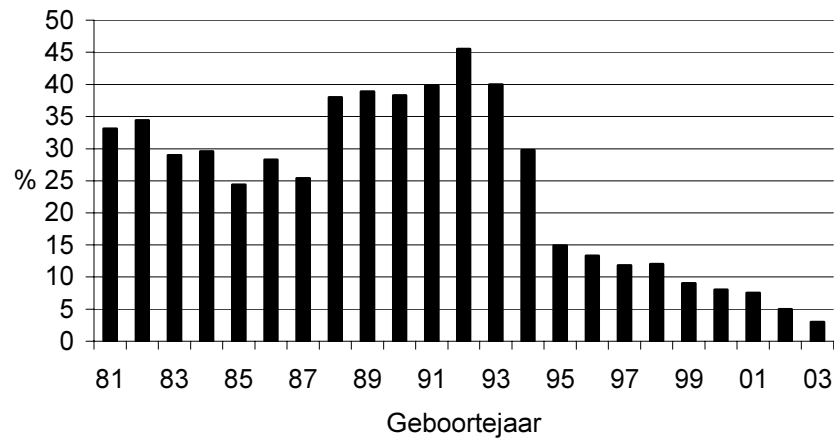
Tabel 4.8 Interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen geboren in 2003 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	interval groter dan 1 week					
	ja		nee		totaal	
	n	%	n	%	N	%
Groningen	0	(0)	5	(100)	5	(100)
Friesland	0	(0)	17	(100)	17	(100)
Drenthe	0	(0)	7	(100)	7	(100)
Overijssel	1	(6)	17	(94)	18	(100)
Gelderland	0	(0)	51	(100)	51	(100)
Utrecht en Noord-Holland	3	(7)	43	(93)	46	(100)
Amsterdam	0	(0)	10	(100)	10	(100)
Flevoland	0	(0)	7	(100)	7	(100)
Zuid-Holland	0	(0)	35	(100)	35	(100)
Rotterdam	0	(0)	7	(100)	7	(100)
Zeeland	0	(0)	9	(100)	9	(100)
Noord-Brabant	0	(0)	29	(100)	29	(100)
Limburg	0	(0)	11	(100)	11	(100)
Totaal	4	(2)	248	(98)	252	(100)

\* In 2003 werden de entadministraties Utrecht en Noord-Holland samengevoegd.

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

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek door de kinderarts is destijds gesteld op vier dagen. Enige jaren geleden werd gesteld dat drie dagen een betere grens is. In 2003 gold voor 3% (n=8) van de gevallen dat dit traject langer duurde dan drie dagen. Dit is een voortzetting van de dalende trend die in 1993 is ingezet (figuur 4.9). De gegevens van 1981 dienen zeer voorzichtig geïnterpreteerd te worden. In dat jaar ontbrak namelijk van 75% de datum van melding en/of van diagnostisch onderzoek. Maar ook in de periode 1982 tot en met 2002 kon in een aanzienlijk deel van de gevallen dit interval niet berekend worden (range 12% tot 34%). In 2003 was dit percentage 19. Tabel 4.9a geeft een overzicht van het interval tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek. Tabel 4.9b geeft een overzicht naar entadministratie van dit interval.



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

Tabel 4.9a Interval tussen de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek bij kinderen geboren in 2003 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram

Interval (dagen)	n	%
≤1	233	91,0
2	13	5,0
3	3	1,0
4	1	<1
>4	7	3,0

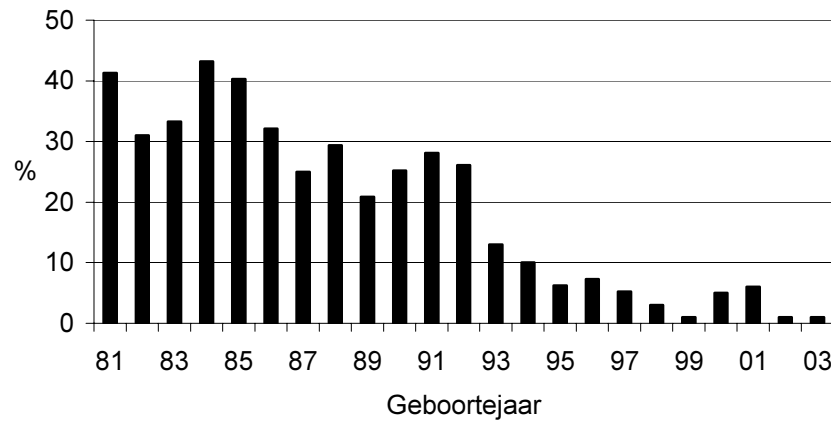
Tabel 4.9b Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek langer dan 3 dagen bij kinderen geboren in 2003 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	interval langer dan 3 dagen					
	ja		nee		totaal	
	n	%	n	%	n	%
Groningen	0	(0)	5	(100)	5	(100)
Friesland	1	(6)	16	(94)	17	(100)
Drenthe	0	(0)	8	(100)	8	(100)
Overijssel	0	(0)	19	(100)	19	(100)
Gelderland	5	(9)	50	(91)	55	(100)
Utrecht en Noord-Holland *	0	(0)	44	(100)	44	(100)
Amsterdam	1	(13)	7	(88)	8	(100)
Flevoland	2	(29)	5	(71)	7	(100)
Zuid-Holland	1	(3)	35	(97)	36	(100)
Rotterdam	0	(0)	8	(100)	8	(100)
Zeeland	0	(0)	8	(100)	8	(100)
Noord-Brabant	0	(0)	30	(100)	30	(100)
Limburg	0	(0)	11	(100)	11	(100)
Totaal	8	(3)	249	(97)	257	(100)

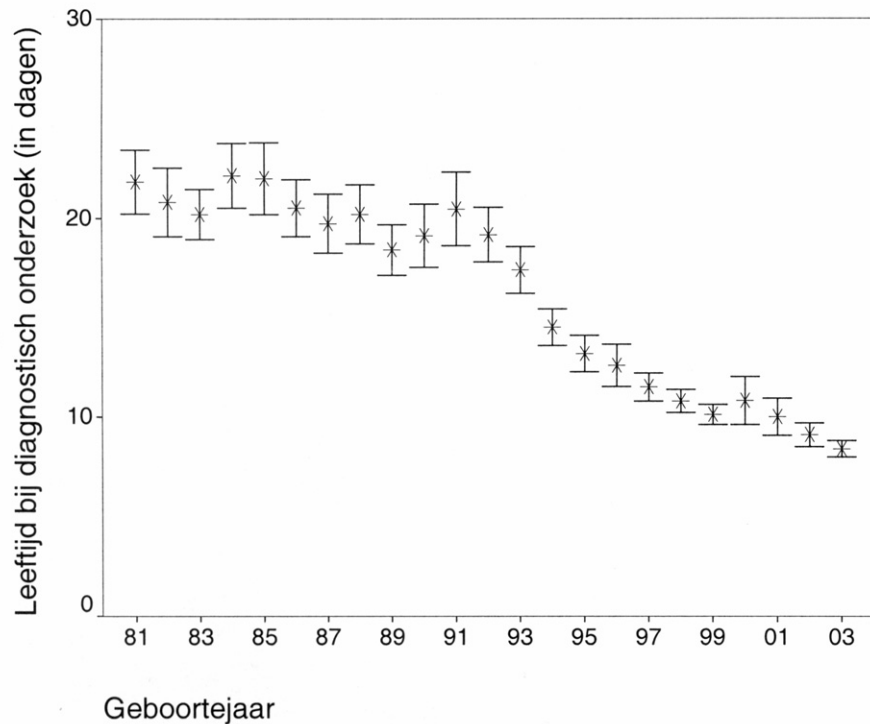
\* In 2003 werden de entadministraties Utrecht en Noord-Holland samengevoegd.

#### 4.2.3.5 Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Van de kinderen die direct voor verwijzing in aanmerking kwamen was in 2003 1% (n=1) drie weken of ouder bij diagnostisch onderzoek (figuur 4.10a). De gemiddelde leeftijd bij diagnostisch onderzoek bij kinderen die direct verwezen werden is de afgelopen jaren aanzienlijk lager dan in de eerste jaren van het screeningsprogramma (figuur 4.10b). In 2003 kon bij één (1%) kind dit interval niet berekend worden, omdat de datum van diagnostisch onderzoek ontbrak. In de periode 1981 tot en met 2002 varieerde dit percentage van 8 tot en met 23%. Een uitsplitsing naar entadministratie is achterwege gelaten in verband met kleine aantallen.



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



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

#### 4.2.4 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen

In de periode 1981 tot en met 1994 waren de verwijscriteria bij de CHT-screening al tamelijk ingewikkeld. Door de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 is de complexiteit van de verwijscriteria nog verder toegenomen (zie 4.1.1). Het is daarom te verwachten dat daarbij fouten optreden. Van de 357 kinderen die in 2003 naar een kinderarts werden verwezen, bleek bij 2 (1%) dat ten onrechte vervolgonderzoek was aangevraagd (tabel 4.10). Bij deze 2 was, zoals verwacht kon

worden, geen sprake van CHT. In de periode 1987 tot en met 2002 varieerde het percentage onterecht verwezen kinderen van 1 tot 4.

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

TNO reg.nr	1e hielprik			2e hielprik			zw.duur (wk)	geb.gew. (g)	regio entadministratie
	T4 (SD)	T4/TBG Ratio	TSH (mE/l)	T4 (SD)	T4/TBG ratio	TSH (mE/l)			
90	-1,6	8,3	3	-0,8	8,1	8	41	3760	Noord-Holland
170	-1,3	9,9	5	.	.	.	37	2535	Rotterdam

Conclusie:

1. In 2003 verliep het verwijstraject opnieuw sneller in vergelijking met voorgaande jaren.
2. Er werden slechts 2 (1%) kinderen ten onrechte verwezen naar een kinderarts.

### 4.3 Diagnosen

In het TNO-databestand waren de gegevens van 357 verwezen kinderen verzameld. Het bestand wordt continu bijgewerkt. In dit rapport is uitgegaan van het bestand op 1-10-2004.

De diagnostische conclusies zijn in de volgende 5 rubrieken gegroepeerd:

PERMANENTE CHT	83
PRIMAIR	71
SECUNDAIR/TERTIAIR	12
PASSAGERE CHT	17
GEEN CHT	232
(NOG) GEEN CONCLUSIE	17
GEEN DIAGNOSTISCH ONDER- ZOEK VERRICHT OF BEKEND	8
	357

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

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

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



Indien op grond van de serumbepalingen bij het eerste diagnostisch onderzoek blijkt dat het kind waarschijnlijk CHT heeft, dient bij voorkeur ook de subclassificatie te worden vastgesteld. Dit is van belang, omdat het aanvullende onderzoek de diagnose verder kan onderbouwen. Ook zijn sommige vormen van CHT (de metabole stoornissen) erfelijk. Is bij het eerste diagnostisch onderzoek de diagnose alleen gesteld op basis van de serumwaarden, dan is het wenselijk om na het derde levensjaar tijdelijk de therapie met schildklierhormoon te onderbreken en nadere diagnostiek te verrichten. Op deze wijze wordt voorkomen dat het kind jarenlang onnodig wordt behandeld, indien het een geval van passagère CHT zou betreffen. Tabel 4.11 toont van alle 83 verwezen kinderen met primaire of secundaire/tertiaire CHT het geslacht, de uitslagen bij de eerste hieprik en diagnostisch onderzoek, het al of niet aanwezig zijn van klinische symptomen bij eerste diagnostisch onderzoek, leeftijd bij behandeling en de subclassificatie. Alvorens nader wordt ingegaan op de subclassificatie volgt eerst een korte bespreking van de prevalentie, de man/vrouw-ratio, de leeftijd bij de ingang van de behandeling en voorts de klinische symptomatologie bij het eerste onderzoek van de kinderarts.

#### *Prevalentie*

Het aantal opgespoorde patiënten met primaire CHT in 2003 is 71. De prevalentie is 1:2.826 geborenen. In 2002 was de prevalentie 1:3.881 geborenen en in 2000 1:2.882 geborenen. In andere westerse landen worden meestal prevalenties van 1:3000 tot 1:4000 gemeld. Het aantal opgespoorde patiënten met secundaire/tertiaire CHT, ook wel aangeduid met de term congenitale thyreotropine deficiëntie syndroom (CTDS), is 12. De prevalentie van secundaire of tertiaire CHT is 1:16.719 gescreenden. In 2002 was de prevalentie 1:15.526 gescreenden. Deze prevalentie is vergelijkbaar met de prevalentie in de afgelopen jaren. Vulsma et al. (1989) rapporteerden een prevalentie van 1:25.000 over de periode 1978 tot en met 1988.

#### *Man/vrouw-ratio*

Onder de 71 patiënten met primaire CHT waren 25 jongens en 46 meisjes (man/vrouw-ratio 0,5). Bij de patiënten met secundaire/tertiaire CHT waren 8 jongens en 4 meisjes (man/vrouw-ratio 2,0).

Tabel 4.11 Enige gegevens van verwezen kinderen met permanente CHT, geboren in 2003

A	gesl	TNO- regnr	Lft Dg	1e screening			1e diagnostisch onderzoek				beh lft dg	Diagnose
				T4	T4/ TBG	TSH	lft	klin*	vrij T4**	TSH**		
				sd	ratio	mE/l	dg	sympt	pmol/l	mE/l		
1	v	228	7	-4,6	1,5	240	10	+	5	100	10	Primair; org. defect
2	v	240	5	-4,3	2,2	166	6	x	4	159	6	Primair; org. defect
3	v	339	4	-4,3	2,1	500	8	+	5	100	8	Primair; org. defect
4	m	202	5	-4,2	3,6	514	7	x	3	75	7	Primair; agenesie
5	v	273	4	-4,2	2,9	200	7	-	5	408	7	Primair; agenesie
6	m	328	7	-4,2	2,0	500	11	+	3	75	11	Primair; agenesie
7	v	234	4	-4,1	2,4	500	9	-	2	749	9	Primair; agenesie
8	v	236	6	-4,1	2,7	200	8	x	3	8	8	Primair; agenesie
9	v	241	6	-4,1	2,1	240	5	+	6	75	7	Primair; agenesie
10	m	22	5	-4,0	5,3	12	6	+	11	13	6	Secundair/tertiair
11	v	71	4	-4,0	2,8	240	7	+	6	100	7	Primair; agenesie
12	v	326	4	-4,0	6,3	25	5	x	6	27	7	Secundair/tertiair
13	v	3	5	-3,9	3,0	240	11	+	5	680	11	Primair; agenesie
14	v	173	4	-3,9	8,0	3	6	-	7	1	6	Primair
15	v	179	4	-3,9	2,7	369	7	+	2	100	7	Primair; agenesie
16	v	217	4	-3,9	2,9	5	0	x	12	0	5	Secundair/tertiair
17	m	227	6	-3,9	3,9	240	10	x	2	150	10	Primair; agenesie
18	v	34	5	-3,8	4,3	240	7	x	3	75	7	Primair; agenesie
19	m	43	6	-3,8	4,0	240	9	+	2	1000	9	Primair
20	v	168	4	-3,8	6,4	200	7	x	6	205	7	Primair
21	m	21	7	-3,7	5,8	2	12	-	9	2	13	Secundair/tertiair
22	v	119	5	-3,7	4,2	200	9	+	2	431	9	Primair; org. defect
23	v	153	9	-3,7	4,5	5	13	-	3	2	20	Primair; agenesie
24	v	219	5	-3,7	4,4	500	9	-	14	100	9	Primair
25	v	265	6	-3,7	3,8	200	9	+	3	75	9	Primair; agenesie
26	m	271	5	-3,7	2,5	145	11	x	14	50	12	Primair; org. defect
28	m	127	6	-3,5	40,0	5	11	-	8	3	13	Secundair/tertiair
29	v	211	4	-3,5	6,7	240	4	x	1	841	7	Primair; agenesie
30	m	220	4	-3,4	x	x	7	-	7	150	8	Primair; agenesie
31	v	28	6	-3,3	4,5	240	8	+	5	800	8	Primair; agenesie
32	v	116	4	-3,3	4,1	215	7	+	2	100	7	Primair; ectopie
33	v	132	4	-3,3	4,6	240	7	-	6	100	7	Primair; ectopie
34	v	136	4	-3,3	6,2	190	7	-	7	567	7	Primair
35	m	189	4	-3,3	5,2	5	9	x	8	4	11	Secundair/tertiair
36	m	29	6	-3,2	3,8	331	9	-	9	433	x	Primair
37	m	138	5	-3,2	9,2	3	9	x	11	6	x	Secundair/tertiair
38	v	242	4	-3,0	4,8	240	7	+	6	518	7	Primair; ectopie
39	m	296	4	-3,0	6,3	240	7	+	8	150	7	Primair; ectopie
40	m	355	4	-3,0	7,0	200	9	x	6	485	10	Primair; agenesie
41	v	209	4	-2,9	3,5	500	7	-	6	452	7	Primair; ectopie
42	v	274	4	-2,9	5,8	240	10	-	9	406	10	Primair; ectopie
43	v	47	6	-2,8	6,4	197	10	-	9	375	10	Primair
44	m	208	6	-2,8	9,1	161	8	-	12	134	8	Primair; ectopie
45	m	54	4	-2,7	7,1	3	17	-	9	4	19	Primair
46	v	176	6	-2,6	4,5	200	9	x	7	550	9	Primair; ectopie

	1e screening			1e diagnostisch onderzoek				beh	Diagnose			
	gesl	TNO-	Lft	T4	T4/ TBG	TSH	lft			klin*	vrij T4**	TSH**
A	m/v	regnr	Dg	sd	ratio	mE/l	dg	sympt	pmol/l	mE/l	dg	
47	v	161	4	-2,5	7,4	215	6	-	6	448	6	Primair; Tg synth.def.
48	m	249	4	-2,5	4,1	500	7	+	6	360	7	Primair
49	m	56	4	-2,4	7,7	4	8	-	12	6	9	Secundair/tertiair
50	m	239	4	-2,4	8,5	5	12	-	9	2	x	Secundair/tertiair
51	v	344	4	-2,4	8,8	100	9	-	9	158	12	Primair; agenesie
52	v	5	5	-2,3	8,2	155	11	-	13	186	11	Primair; agenesie
53	m	278	4	-2,3	6,2	84	11	-	17	37	11	Primair; agenesie
54	m	120	5	-2,2	12,6	32	19	-	12	52	19	Primair
55	v	154	4	-2,1	8,3	5	12	-	9	4	19	Secundair/tertiair
56	m	229	5	-2,1	5,7	240	7	-	8	119	7	Primair; ectopie
57	m	310	4	-2,1	6,9	2	16	-	10	1	23	Secundair/tertiair
58	m	316	6	-2,1	11,9	29	17	-	6	137	17	Primair; org. defect
59	v	218	8	-2,0	10,7	62	13	-	12	94	14	Primair; org. defect
60	v	309	4	-2,0	5,9	45	17	-	11	19	20	Primair
61	v	330	17	-2,0	7,1	11	31	-	7	41	x	Primair
62	v	137	5	-1,9	9,6	65	8	-	16	85	9	Primair; org. defect
63	m	320	6	-1,9	8,9	3	16	x	17	21	16	Primair; org. defect
64	v	345	4	-1,9	6,6	215	8	-	16	324	8	Primair; agenesie
65	v	113	4	-1,8	7,7	159	x	+	x	x	13	Primair; org. defect
66	v	126	4	-1,8	5,5	200	8	-	9	206	8	Primair
67	m	203	5	-1,8	11,7	29	16	-	7	77	17	Primair; org. defect
68	v	298	6	-1,8	8,0	3	13	x	9	1	x	Primair
69	m	76	4	-1,7	9,3	25	11	-	12	39	11	Primair
70	v	141	4	-1,7	7,9	9	14	-	11	4	32	Secundair/tertiair
71	v	52	5	-1,5	x	109	8	-	15	75	6	Primair
72	m	223	4	-1,5	x	69	7	-	15	73	7	Primair; ectopie
73	v	232	4	-1,5	x	157	6	-	11	100	6	Primair
74	v	257	4	-1,5	x	110	9	x	14	77	38	Primair
75	v	291	4	-1,5	x	206	6	+	15	92	6	Primair; ectopie
76	m	27	4	-1,4	x	26	16	-	21	17	16	Primair
77	m	86	4	-1,4	x	107	9	-	16	54	9	Primair
78	v	95	4	-1,1	x	191	9	x	12	255	9	Primair
79	m	193	6	-1,1	x	38	14	x	17	54	14	Primair; ectopie
80	v	221	9	-1,1	x	21	19	-	18	15	20	Primair
81	v	38	6	-1,0	x	109	9	x	12	185	12	Primair; agenesie
82	m	45	4	-1,0	x	23	15	x	13	40	15	Primair; Tg synth.def.
83	m	262	4	-1,0	x	35	12	x	9	54	12	Primair; org. defect

\* - = geen verschijnselen van hypothyreoidie

+ = wel verschijnselen

\*\* Bij diverse (hoge) TSH-waarden dient het teken > (groter dan), bij diverse (lage) T4-waarden < (kleiner dan) vermeld.

x Niet bepaald of niet bekend

*Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling*

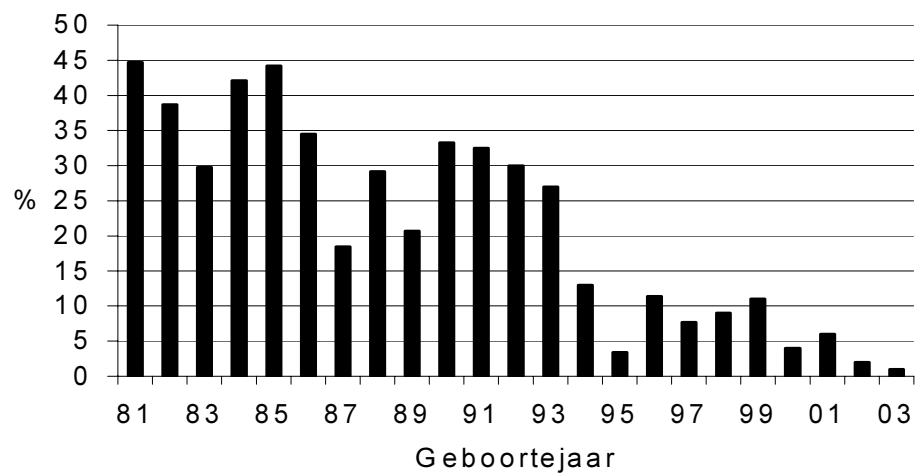
In 2003 was 1% (n=1) van de patiënten pas op de 21e levensdag of later bij de kinderarts (tabel 4.12). Dit is lager dan in 2002 (figuur 4.11). Bij het invoeren van de screening werd er naar gestreefd dat alle patiënten voor de 21e levensdag behandeld zouden worden. Uitgaande van alle patiënten met CHT geboren in 2003, is dit in 4% (n=3) van de gevallen niet gelukt (tabel 4.12). In voorgaande jaren was dit percentage hoger. Patiënten met een ernstige vorm van CHT (n=16), gedefinieerd als een totaal T4 kleiner dan 43 nmol/l of een vrij T4 kleiner dan 5 pmol/l), werden wel in alle gevallen behandeld voor de leeftijd van 21 dagen. Ook in voorgaande jaren werden alle patiënten met een ernstige vorm voor de leeftijd van 21 dagen behandeld. De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CHT was 9,2 dagen (SD 3,4 dagen) (figuur 4.12).

Tabel 4.12 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van verwezen kinderen met CHT over het geboortjaar 2003

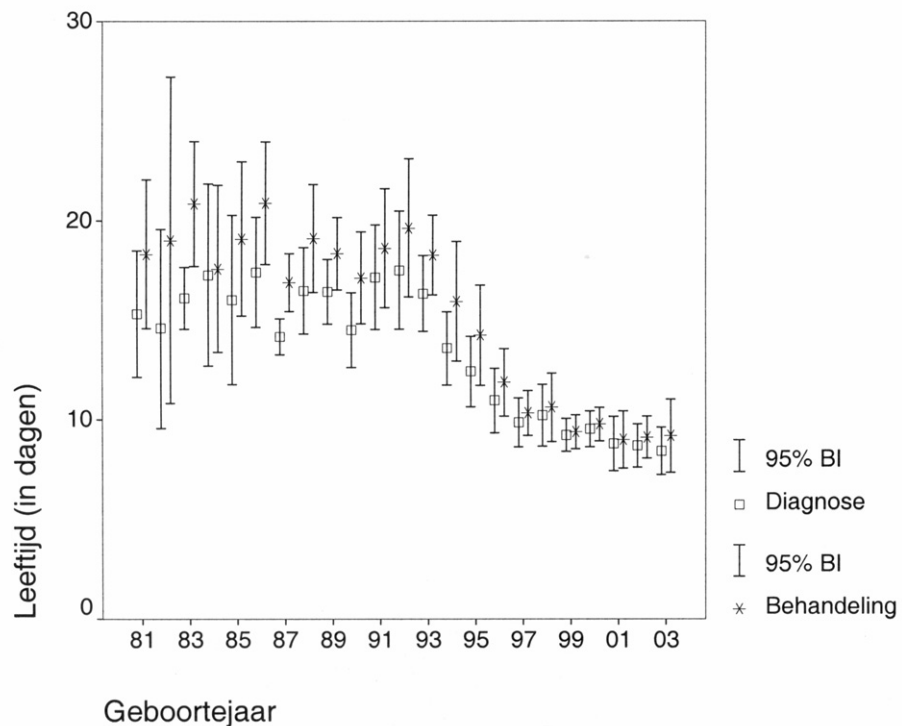
Leeftijd (in dagen)	eerste diagn. ond.		behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0-13	69	84	62	80
14-20	12	99	13	96
21-27	0	99	1	97
≥28	1	100	2	100
Totaal	82*	100	78#	100

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

# Van 5 kinderen was de datum van ingang behandeling niet bekend



Figuur 4.11 Percentage CHT-patiënten waarbij het diagnostisch onderzoek is uitgevoerd na de 20e levensdag naar geboortjaar



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

#### *Niet dankzij de screening opgespoord*

De vraag of patiënt dankzij de screening werd opgespoord werd beantwoord voor 67 van de 83 patiënten met permanente CHT. Voor 61 (91%) patiënten gold dat dit het geval was.

#### *Klinische symptomatologie*

De vraag naar verschijnselen van CHT werd door 70 kinderartsen beantwoord, waarvan 51 kinderartsen met nee en 19 met ja.

#### 4.3.1.1 *Primaire CHT*

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

- *Aanlegstoornis*  
Bij de meeste patiënten met primaire CHT is er sprake van een stoornis in de aanleg van de schildklier: thans 34 patiënten (tabel 4.13). Het is waarschijnlijk dat dit aantal nog toeneemt met enkele patiënten uit de groep van primaire CHT met (nu nog) onbekende subclassificatie.
- *Dyshormonogenese*  
Bij 14 patiënten werd een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, 12 met een organificatie-defect en 2 met een Tg-synthese-defect. Het stellen van de oorzakelijke diagnose is met name van belang om de ouders een gefundeerd erfelijkheidsadvies te kunnen geven. De meeste vormen van dyshormonogenese zijn familiair. Veelal is de wijze van overerving autosomaal recessief, waarbij in één gezin de kans op een volgend kind met de aandoening 25% bedraagt; ook andere wijzen van overerving doen zich voor.
- *Primaire CHT, met (nog) onbekende classificatie*  
Het betreft 23 patiënten.

#### 4.3.1.2 *Secundaire/tertiaire CHT*

Er zijn 12 patiënten met een hypofysaire/hypothalame insufficiëntie opgespoord (tabel 4.13).

Tabel 4.13 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 2003

Subclassificatie	n
<b>PRIMAIRE CHT</b>	
Aanlegstoornis	
Agenesie	22
Ectopie	12
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	12
Tg-synthese-defekt	2
dejodase-defekt	0
Geen subclassificatie	23
<b>SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT</b>	
sec. en/of tertiair	12
secundair	0
Tertiair	0
<b>TOTAAL</b>	<b>83</b>

#### 4.3.2 *Passagère CHT*

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

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

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

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

Door de kinderartsen werden 17 kinderen met passagère CHT aangemeld. Het waren 7 jongens en 10 meisjes. Tien kinderen werden behandeld met schildklierhormoon en 7 niet.

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

Er waren in 2003 55 kinderen met een TSH > 50 mE/l serum bij de eerste hielprik, en wel:

- primaire CHT	54 (zie tabel 4.11)
- passagère CHT	0
- geen CHT	1
- (nog) geen conclusie	0 (zie tabel 4.15)
- geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	0
totaal	55

#### 4.3.3 *(Nog) geen conclusie mogelijk*

Deze groep bevat 17 kinderen. Tabel 4.15 toont enkele gegevens van deze kinderen. Voor zover bekend zijn 5 van hen overleden.

Tabel 4.15 Enige gegevens van verwezen kinderen waarbij (nog) geen conclusie mogelijk was, geboren in 2003

B	gesl. m/v	TNO- regnr.	geb.gew. g	zwang. duur wk	1e screening		1e diagn. onderz.			TBG <sup>^</sup> nmol/l	behandeling ja/nee, aantal dagen		overleden
					T4 sd	T4/TBG ratio	TSH mE/l	T4 nmol/l	TSH mE/l		+	x	
1	m	6	3040	40	-2,7	7,0	5	x	4	389	+	x	x
2	v	36	1995	39	-1,8	8,5	3	x	3	x	-		x
3	m	102	4578	42	-3,5	8,1	5	22	10	x	-		+
4	m	147	2480	37	-3,8	7,0	3	x	x	x	-		+
5	v	156	2985	37	-3,1	12,2	5	52	2	N	+	x	x
6	m	157	4015	35	-3,6	4,3	3	x	5	x	x		+
7	m	180	3830	39	-4,0	7,3	3	x	9	x	-		x
8	m	190	3000	37	-3,3	9,1	6	79	8	169	+	14	+
9	m	207	3860	41	-4,2	20,9	6	x	5	x	-		x
10	v	250	2460	38	-1,3	x	49	x	39	x	+	x	x
11	m	251	4540	41	-3,5	40,0	3	x	0	30	-		x
12	v	261	3410	39	-1,1	x	21	x	23	x	+	x	x
13	v	275	1520	37	-2,1	7,2	5	x	2	574	+	x	x
14	m	285	3500	39	-1,4	x	20	x	34	x	-		x
15	m	292	3820	41	-4,5	15,0	5	47	5	13	-		x
16	v	313	4030	40	-3,9	5,4	2	x	x	x	x		+
17	m	337	2800	38	-3,0	5,3	37	x	32	N	+	x	x

+ ja

- nee

<sup>^</sup> ofwel T3-harsopname, waarbij N = normaal

x niet bepaald/niet bekend

#### 4.3.4 *Geen CHT*

Bij 232 van de 357 verwezen kinderen werd na diagnostisch onderzoek geconcludeerd dat er geen sprake was van CHT. Bij velen vormde een laag T4-gehalte reden om, zo dit bij het eerste onderzoek niet reeds was gebeurd, ook nog onderzoek naar TBG-deficiëntie te verrichten.

TBG-deficiëntie is, evenals een laag geboortegewicht, een veel voorkomende oorzaak van een verlaagd totaal T4. Ook na de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 blijft TBG-deficiëntie de oorzaak van een groot aantal fout-positieve uitslagen. Dit komt omdat besloten is dat TBG-screeningsuitslag alleen een rol speelt bij kinderen

met een T4 in de range van -1,6 SD tot en met -2,9 SD. Bij kinderen met een T4 van -3,0 SD of lager wordt de TBG-uitslag niet afgewacht. Deze kinderen worden meteen verwezen. Onder deze kinderen is de kans op ernstige CHT zo hoog dat wachten op de TBG-uitslag tot onwenselijke vertraging zou leiden bij de behandeling.

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

#### 4.3.4.1 *TBG-deficiëntie*

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

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

##### *Definitie en prevalentie*

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

Volgens de genoemde criteria werd in 2003 bij 23 kinderen, 16 jongens en 7 meisjes, TBG-deficiëntie geregistreerd. Dit is 0,011% van het aantal gescreenden. Dit is vergelijkbaar met het percentage in 2002. Voor toevoeging van TBG aan de screeningprocedure was dit percentage nog beduidend hoger (0,054% in 1994). Hieruit volgt dat toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure tot een aanzienlijke vermindering van het aantal fout-positieve screeningsuitslagen heeft geleid. De verdeling van TBG-deficiëntie naar entadministratie is weergegeven in tabel 4.16.



Tabel 4.16 TBG-deficiëntie van de verwezen kinderen in 2003 naar entadministratie van de woonplaats

Regio Entadministratie	n
Groningen	0
Friesland	2
Drenthe	1
Overijssel	2
Flevoland	1
Gelderland	5
Utrecht en Noord-Holland (excl. Amsterdam)*	4
Amsterdam	0
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	4
Rotterdam	0
Zeeland	1
Noord-Brabant	3
Limburg	0
Totaal	23

\* In 2003 werden de entadministraties Utrecht en Noord-Holland samengevoegd.

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

Van de 357 verwijzingen ter diagnostiek van mogelijke congenitale hypothyreoïdie is van 8 (2%) kinderen, ondanks herhaald rappelleren bij de kinderarts, geen diagnose bij TNO-PG bekend. In 1992 tot en met 2002 varieerden deze percentages van 1% tot 4%.

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

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

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

Van alle 83 patiënten met permanente CHT is bekend dat zij zijn behandeld met schildklierhormoon.

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

Dit vond plaats bij 7 kinderen.

#### 4.3.7 *Diagnose naar entadministratie*

In tabel 4.17 worden de diagnoses weergegeven naar entadministratie.

Tabel 4.17 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 2003

Regio entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	4	1	6	0	0	11
Friesland	2	0	21	0	0	23
Drenthe	4	0	7	1	0	12
Overijssel	5	0	16	2	0	23
Flevoland	1	0	9	2	0	12

Regio entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Gelderland	9	4	45	1	1	60
Utrecht en Nrd-Hol- land (excl. A'dam)*	16	4	35	1	1	57
Amsterdam	3	2	8	0	1	14
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	18	2	38	7	2	67
Rotterdam	3	1	8	0	0	12
Zeeland	2	1	4	2	0	9
Noord-Brabant	8	2	27	1	1	39
Limburg	8	0	6	0	2	16
Buitenland	0	0	2	0	0	2
Onbekend	0	0	0	0	0	0
<b>Totaal</b>	<b>83</b>	<b>17</b>	<b>232</b>	<b>17</b>	<b>8</b>	<b>357</b>

\* In 2003 werden de entadministraties Utrecht en Noord-Holland samengevoegd.

#### 4.4 De methode van screening

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

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

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

hiernaar is met ingang van 1 januari 1995 TBG toegevoegd aan de screeningsmethode (zie ook 4.1.1).

#### *Sensitiviteit*

Er is tot op heden één patiënt met CHT aangemeld met een fout-negatieve screeningsuitslag geboren in 2003. Er waren geen anderszins door de screening gemiste kinderen. De fout-negatieve screeningsuitslag betrof een kind met een negatieve hielprik uitslag dat uiteindelijk permanente CHT op basis van een organificatie defect bleek te hebben. Tijdens diagnostisch onderzoek was het vrij T4 16 pmol/l en het TSH 73 mE/l. De testsensitiviteit in 2003 is dus 99%. Hierbij dient opgemerkt dat het altijd mogelijk is dat er na verloop van tijd over 2003 nog meer door de screening gemiste kinderen aangemeld worden. De programmasensitiviteit is 96% (Bijlage A).

#### *Specificiteit*

Nemen we eenvoudigheidshalve aan dat onder de verwezen kinderen waarbij de diagnose (nog) niet bekend is geen patiënten met CHT voorkomen dan zijn er in 2003 van de gescreenden 200.551 kinderen zonder CHT, namelijk 200.635 (totaal gescreend) minus 84 (CHT). Van de 357 verwezen kinderen zijn er 3 ten onrechte verwezen (zie 4.2.4), oftewel 354 zijn terecht verwezen. Van deze 354 hadden 83 wel CHT en 271 geen CHT. De specificiteit is:  $(200.551 - 271)/200.551$  is 99,9%.

#### *Positief voorspellende waarde*

Van de 354 (357 - 3 onterecht verwezen kinderen) terecht verwezen kinderen hadden 83 kinderen CHT. De positief voorspellende waarde is 23% (83/354). Ter vergelijking, vanaf 1988 tot 2000 varieerde de positief voorspellende waarde van 6 (1988 en 1991) tot 21% (2000). In 2001 was de positief voorspellende waarde relatief hoog met 30%, in 2002 was het 19%.

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

Tabel 4.18 Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de gescreende kinderen, geboren in 2003, die in aanmerking kwamen voor verwijzing

T4 en TBG	TSH			Totaal
	'afwijkend'	'dubieus'	'negatief'	
'afwijkend'	29/29 (=100%)	1/4 (= 25%)	6/89 (=7%)	36/122 (=30%)
'dubieus'	0/0 (=0%)	0/1 (= 0%)	2/88 (=3%)	2/89 (=2%)
'negatief'	0/0 (=0%)	0/0 (= 0%)	0/1 (= 0%)	0/1 (=0%)
totaal	29/29 (=100%)	1/5 (= 20%)	8/178 (=4%)	38/212 (=18%)

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

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

#### Conclusie:

Er is tot op heden 1 patiënt geboren in 2003 bekend die gemist is bij de screening door een fout-negatieve screeningsuitslag.

## 4.5 3e meetpunt 1998

### *Inleiding*

In deze paragraaf wordt verslag uitgebracht over het derde meetpunt van de kinderen verwezen bij de screening op CHT en geboren in 1998, die in het jaar van de rapportage minimaal 4 jaar oud zijn. Omdat de precieze diagnose van enkele kinderen nog niet vaststaat bij de jaarlijkse rapportages werd besloten om in het jaar dat de kinderen vier jaar zijn geweest een derde meetpunt in te stellen. De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten. Bij het derde meetpunt wordt, bij de behandelend kinderarts, nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CHT of waarbij nog geen conclusie mogelijk was. Kinderartsen die bij de eerste twee meetpunten gemeld hadden dat geen conclusie mogelijk was, omdat de betreffende patiënt overleden was worden niet opnieuw benaderd. Indien de subclassificatie bekend was bij het eerste of tweede meetpunt werd ook geen verdere navraag gedaan. De diagnoses zijn van belang omdat zij de 'gouden standaard' vormen waaraan de screeningsprocedure getoetst wordt.

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

### *Subclassificatie*

Sinds de rapportage over het eerste en tweede meetpunt is bij TNO-PG nog één kind gemeld die verwezen is bij de screening. Van de 445 verwezen kinderen hadden bij het derde meetpunt 71 kinderen permanente CHT.

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

Negen kinderen die geclassificeerd waren als permanente CHT, bleken geen CHT (n=2), passagère CHT (n=5) of 'geen conclusie' te hebben (n=2) te hebben.

Vijfentwintig kinderen die geclassificeerd waren als 'nog geen conclusie mogelijk' bleken geen CHT (n=17), passagère CHT (n=4) of permanente CHT (n=4) te hebben. Eén kind bij wie de diagnose bij het eerste meetpunt onbekend was bleek geen CHT te hebben. Tabel 4.19 geeft een overzicht gegeven van de subclassificatie.

Tabel 4.19 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1998

Subclassificatie	n
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
Agenesie	16
Ectopie	10
Anders	0
Dyshormonogenese	
Organificatie-defekt	9
Tg-synthese-defect	4
Dejodase-defekt	0
Trapping -defekt	0
Anders	3
Subclassificatie onbekend	18
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	9
TOTAAL	69

*Diagnosen naar entadministratie*

Tabel 4.20 geeft de diagnosen naar entadministratie. Bij 17 kinderen was geen conclusie mogelijk, van hen zijn 13 kinderen overleden.

Tabel 4.20 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1998

Totaal Entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	3	3	10	0	0	16
Friesland	3	1	26	0	0	30
Drenthe	2	0	10	0	0	12
Overijssel	6	1	34	0	2	43
Flevoland	2	0	1	1	1	5
Gelderland	6	6	62	2	0	76
Utrecht	4	0	16	1	0	21
Noord-Holland (excl. A'dam)	5	3	22	0	2	32
Amsterdam	6	1	9	0	0	16
Zuid-Holland (excl. R'dam)	13	5	52	5	2	77
Rotterdam	7	2	17	2	0	28
Zeeland	0	0	5	0	1	6
Noord-Brabant	5	7	64	4	1	81
Limburg	6	4	22	2	0	34
Buitenland	0	0	0	0	0	0
Onbekend	1	0	1	0	0	2
<b>Totaal</b>	<b>69</b>	<b>33</b>	<b>351</b>	<b>17</b>	<b>9</b>	<b>479</b>



## 5 Screening op PKU

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

### 5.1 Beloop van de screening

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

#### 5.1.1 *Analysemethoden en afkappunten*

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

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

#### 5.1.2 *Screeningsuitslagen en verwijzingen*

Tabel 5.1a geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste en tweede hielprik. In tabel 5.1b wordt een overzicht gegeven van de uitslagen over de afgelopen jaren. Bij 12 (0,006%) kinderen werd bij de eerste screening een afwijkende uitslag vastgesteld. Bij alle 11 werd nader diagnostisch onderzoek verricht. Er waren 13 (0,006%) kinderen met een dubieuze uitslag bij de eerste hielprik. Bij 10 van de 13 kinderen met een dubieuze uitslag bij de eerste hielprik werd een 2e hielprik verricht. Bij één van de 13 kinderen met een dubieuze eerste screeningsuitslag werd geen 2e hielprik verricht. De reden voor het niet verrichten van een tweede hielprik is meestal dat het kind overleden is of de ouders weigeren. Bij 2 kinderen werd een 3<sup>e</sup> of 4<sup>e</sup> hielprik verricht. Bij de eerste hielprik was er bij 806 (0,40%) kinderen sprake van 'onvoldoende vulling'. Van deze 806 waren er 9 waarbij geen 2e hielprik kon worden verricht omdat ze inmiddels overleden waren of omdat de ouders verder onderzoek weigerden. Bij 102 kinderen was een herhaalde hielprik nodig omdat de hielprik te vroeg was afgenomen. Er kwamen dus 899 (806 – 9 + 102) kinderen in aanmerking voor een herhaalde eerste hielprik. Na de eerste en tweede hielprik werden 17 kinderen verwezen. Er werden geen kinderen verwezen na een 3e of 4e hielprik. Het totale aantal verwijzingen is dus 17.

Tabel 5.1a Uitslagen en verwijzingen na de eerste en tweede hielprik in 2003

	N	‰
Na 1e hielprik:		
Negatief	199.708	995.38
Dubieus	13	0.06
Afwijkend	12	0.06
Onvoldoende vulling	804	4.01
Anders@	99	0.49
Verwezen	11	0.05
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	0	0.00
Na herhaalde 1e en 2e hielprik:		
Niet verricht (wel geïndiceerd)&	9	0.04
Negatief	836	4.17
w.v. bij 1e hp dubieus	5	0.02
w.v. bij 1e hp OV/anders	831	4.14
Dubieus	5	0.02
w.v. bij 1e hp eveneens dubieus	5	0.02
w.v. bij 1e hp OV/anders	0	0.00
Afwijkend	0	0.00
w.v. bij 1e hp dubieus	0	0.00
w.v. bij 1e hp OV/anders	0	0.00
Dubieus^ + afwijkend	5	0.02
Onvoldoende vulling	5	0.02
w.v. bij 1e hp dubieus	0	0.00
w.v. bij 1e hp OV/anders	5	0.02
Anders@	9	0.04
Verwezen	5	0.03
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	0	0.00
Verwezen na 1e en 2e hielprik	17	0.08
3e of 4e hielprik	2	0.01
w.v. verwezen	0	0.00
Totaal verwezen	17	0.08
Totaal gescreend	200.635	

\* Van het totale aantal gescreende zuigelingen

^ en 1e hielprik eveneens dubieus

@ Bijv. te vroeg geprikt of bepaling mislukt

& Bijv. ouders weigeren of kind overleden

OV onvoldoende vulling

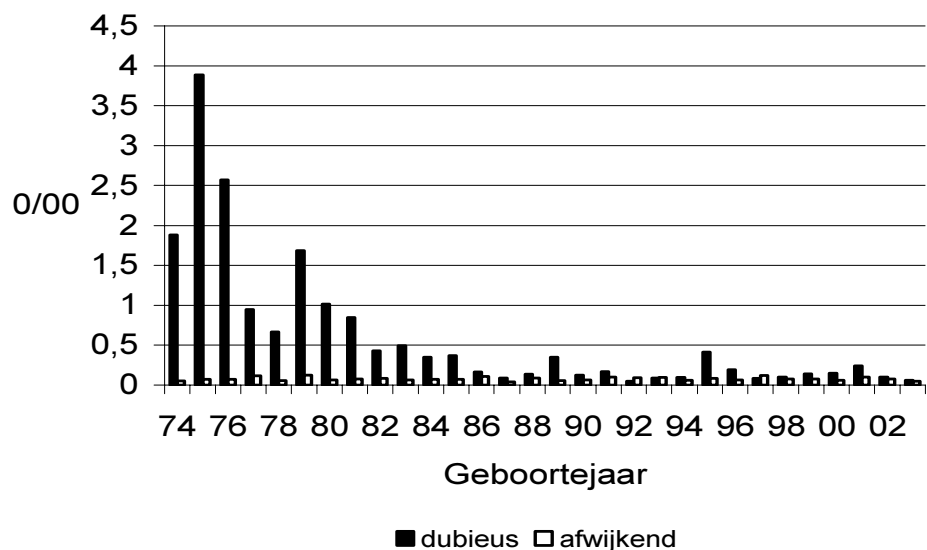
In de eerste jaren van het screeningsprogramma was het percentage dubieuze uitslagen bij de eerste hielprik het hoogst (figuur 5.1). In 1975 lag de top. Toen had bijna 0,4% van de gescreenden een dubieuze uitslag. De laatste jaren ligt dit percentage aanzienlijk lager. In 2001 was het percentage dubieuze uitslagen gestegen t.o.v. voorgaande jaren. In 2002 is dit percentage aanzienlijk gedaald; van 0,025% in 2001 tot 0,010% in 2002. In 2003 vond een verdere daling plaats tot 0,006%.



Tabel 5.1b Uitslagen en verwijzingen na de eerste en tweede hielprik in 1997 tot en met 2003

Uitslag	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
	‰	‰	‰	‰	‰	‰	‰
Na 1e hielprik:							
Negatief	997,00	996,35	997,18	994,81	992,43	994,90	995,38
Dubieus	0,09	0,10	0,14	0,15	0,25	0,10	0,06
Afwijkend	0,12	0,09	0,08	0,06	0,09	0,08	0,06
Onvoldoende vulling	2,72	3,45	2,57	4,80	6,83	4,56	4,02
Bepaling mislukt/ te vroeg geprikt	0,07	0,02	0,02	0,19	0,40	0,36	0,51
Na herhaalde 1e en 2e hielprik:							
Negatief	2,83	3,48	2,62	4,98	7,25	4,70	4,18
Dubieus <sup>^</sup> + afwijkend	0,03	0,04	0,05	0,04	0,06	0,05	0,02
Verwezen	0,15	0,12	0,14	0,11	0,15	0,12	0,08
Gescreend	190.654	198.830	201.421	206.400	203.514	201.837	200.635

<sup>^</sup> en eerste hielprik eveneens 'dubieus'



Figuur 5.1 Dubieuze en afwijkende uitslagen bij de screening op PKU vanaf 1974 tot en met 2003

Tabel 5.2 toont de uitslagen en de verwijzingen na de eerste, herhaalde eerste en tweede hielprik naar entadministratie. Het percentage onvoldoende vullingen ten opzichte van het aantal gescreenden varieerde van 0,15 (Utrecht) tot 1,41 (Rotterdam). Tabel 5.3 toont deze gegevens naar verzorgingsgebied van het laboratorium.

Tabel 5.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede (herhaalde eerste) hielprik in 2003 naar entadministratie

Entadministratie	Gescreend	1e hielprik					Herhaalde 1e en 2e hielprik			Verwezen	
		neg.	dub.	afw.	Onvold.vulling		mislukt/ te vroeg geprik	neg.	dub. + afw.	N	%*
					N	%*					
Groningen	6493	6466	1	0	26	(0.40)	0	26	0	0	(0.00)
Friesland	7875	7857	0	1	17	(0.22)	0	17	0	1	(0.01)
Drenthe	5499	5489	0	0	10	(0.18)	0	10	0	0	(0.00)
Overijssel	14859	14786	2	2	69	(0.46)	0	70	1	3	(0.02)
Flevoland	5210	5195	1	1	13	(0.25)	0	13	1	2	(0.04)
Gelderland	24137	24052	4	1	58	(0.24)	22	82	1	2	(0.01)
Utrecht en Nrd.	38736	38608	2	1	125	(0.32)	0	125	1	2	(0.01)
Holland(excl. A dam)**											
Amsterdam	11279	11236	0	0	43	(0.38)	0	43	0	0	(0.00)
Zuid-Holland (excl. R dam)	35513	35294	3	2	199	(0.56)	15	206	1	3	(0.01)
Rotterdam	6521	6370	0	1	92	(1.41)	64	92	0	1	(0.02)
Zeeland	4246	4238	0	0	8	(0.19)	0	8	0	0	(0.00)
N.Brabant	28920	28796	0	2	122	(0.42)	0	122	0	2	(0.01)
Limburg	11347	11321	0	1	24	(0.21)	1	24	0	1	(0.01)
Nederland	200635	199708	13	12	806	(0.40)	99	839	5	17	(0.01)

\* Ten opzicht van het aantal gescreenden

\*\* In 2003 werden de entadministraties Utrecht en Noord-Holland samengevoegd.

Tabel 5.3 Screeningsuitslagen bij de PKU-screening na eerste hielprik naar verzorgingsgebied van de laboratoria in 2003

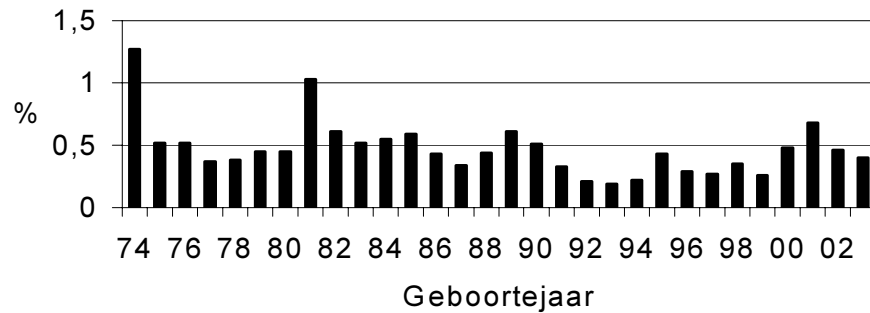
Verzorgingsgebied laboratorium	Gescreend	1e hielprik									
		Negatief		Dubieus		Afwijkend		Onvoldoende vulling		Mislukt/te vroeg geprik	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Noord-Oost	34726	34598	(99.63)	3	(0.01)	3	(0.01)	122	(0.35)	0	(0.00)
Midden*	28093	28001	(99.67)	5	(0.02)	1	(0.00)	64	(0.23)	22	(0.08)
Noord-West*	51269	51090	(99.65)	2	(0.00)	2	(0.00)	175	(0.34)	0	(0.00)
Zuid-West	46280	45902	(99.18)	3	(0.01)	3	(0.01)	299	(0.64)	79	(0.17)
Zuid-Oost	40267	40117	(99.63)	0	(0.00)	3	(0.01)	146	(0.36)	1	(0.00)
Totaal	200635	199708	(99.54)	13	(0.01)	12	(0.01)	806	(0.40)	102	(0.05)

\* Door samenvoeging van de resultaten van entadministraties Utrecht en Noord-Holland is een deel van de gegevens van Utrecht gegroepeerd onder Regio Noord-West.

### 5.1.3 *Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes*

#### *Verloop*

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

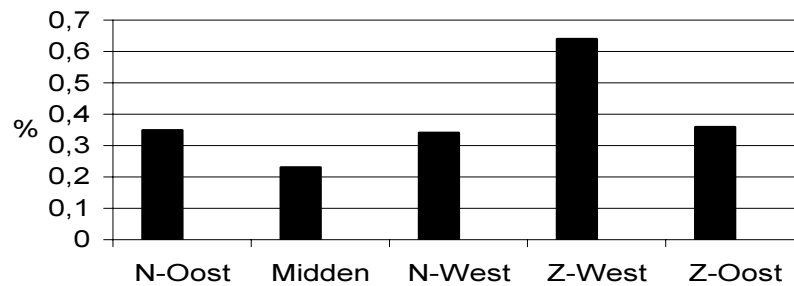


Figuur 5.2 Onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de screening op PKU vanaf de invoering van beide screeningsprogramma's tot en met 2003

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

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

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



Figuur 5.3 Percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de PKU-screening naar laboratorium in 2003

Conclusie:

1. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes is in 2003 vergelijkbaar met dat in 2002.
2. In de regio Zuid-west is het percentage ‘onvoldoende vullingen’ bij de PKU-screening hoger dan in de andere regio’s.

## 5.2 De populatie verwezen kinderen

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

### 5.2.1 Geregistreerde meldingen

In 2003 werd bij 18 kinderen nader diagnostisch onderzoek verricht; het betrof 17 kinderen die werden verwezen naar aanleiding van de screeningsuitslag en één kind waarbij geen hielprik werd afgenomen maar waarvan bekend was dat het een moeder en een sib met PKU had. Volgens onze gegevens heeft de entadministratie voor verwijzing in 2003 nooit direct contact op hoeven nemen met de ouders.

### 5.2.2 Tijdsduren

Vanaf midden 1999 is de aanbevolen leeftijd voor het afnemen van de hielprik met één dag vervroegd. Sindsdien wordt aanbevolen de hielprik te verrichten op de leeftijd van 4 tot en met 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Voor 16 van de 18 verwezen kinderen was de datum van de eerste hielprik bekend. Bij één kind werd geen hielprik afgenomen omdat het reeds bekend was met PKU (moeder en sib hebben ook PKU). Bij alle 16 (100%) kinderen, vond de screening plaats op de leeftijd van 4 tot en met 7 dagen. In 2001, 2000, 1999, 1998, en 1997 waren deze percentages respectievelijk 94, 91, 96, 95 en 93. Gezien de kleine aantallen dienen deze percentages voorzichtig geïnterpreteerd te worden. De screening op CHT wordt tegelijk met de screening op PKU uitgevoerd. Bij de screening op CHT is het aantal verwezen kinderen aanzienlijk hoger en dus zullen schattingen van de leeftijd bij de hielprik gebaseerd op de verwezen kinderen bij de CHT-screening betrouwbaarder zijn dan die gebaseerd op de PKU-screening.

De verstreken tijd tussen het moment waarop de entadministratie de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden en het diagnostisch onderzoek was bekend bij 14 kinderen. Bij 3 kinderen was de datum van het eerste diagnostisch onderzoek niet bekend, en bij één patiënt werd geen hielprik afgenomen (moeder met PKU/HPA). Bij 7 (57%) kinderen met een afwijkende screeningsuitslag werd het diagnostisch onderzoek

nog op dezelfde dag verricht als waarop de entadministratie de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden (tabel 5.4a). Bij 5 (36%) kinderen vond het diagnostisch onderzoek de volgende dag plaats. In één geval was het interval gelijk aan 2 dagen (tabel 5.4a).

Tabel 5.4a Interval tussen het moment waarop de entadministratie de huisarts meldt dat het kind verwezen moet worden i.v.m. een afwijkende PKU-screenings-uitslag en het diagnostisch onderzoek voor kinderen geboren in 2003`

Interval (dagen)	n	%
0	7	(57)
1	5	(36)
2	1	(7)
Totaal	14	(100)

Van 15 van de 18 verwezen kinderen is de datum van het diagnostisch onderzoek bekend (tabel 5.4b). Bij 12 (80%) werd het diagnostisch onderzoek verricht vóór de 14e dag. Twee kinderen werden op dag 14 gezien voor diagnostisch onderzoek. Eén kind werd op dag 15 gezien.

Tabel 5.4b Leeftijd bij diagnostisch onderzoek voor kinderen geboren in 2003

leeftijd (dagen)	n	%
<8	8	(53)
8-14	4	(27)
≥14	3	(20)
Totaal	15	(100)

In 2003 was bij 11 (61%) van de 18 verwezen kinderen de tijdsduur tussen diagnostisch onderzoek en behandeling bekend. De meerderheid (n=8; 44%) werd de dag opvolgend aan het diagnostisch onderzoek behandeld. In 2 gevallen was dat op de 3<sup>e</sup> dag na het diagnostisch onderzoek en in één geval vond behandeling 5 dagen later plaats.

#### Conclusie:

In 2003 vond bij 80% van de verwezen kinderen het diagnostisch onderzoek voor dag 14 plaats. Bij allen werd het diagnostisch onderzoek op of voor dag 21 uitgevoerd.

### 5.2.3 *Diagnosen*

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

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

Van HPA is sprake indien bij de onbehandelde patiënt de fenylalanineconcentratie > 0,24 mmol/l (> 240 µmol/l) bedraagt en tevens niet aan de criteria voor de diagnose PKU wordt voldaan. Niet bij alle patiënten met HPA is een fenylalanine-beperkt dieet noodzakelijk.

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

Tabel 5.5 toont enige screenings- en diagnostische gegevens van de 13 patiënten die behandeld worden met een fenylalanine-beperkt dieet of die een stoornis hebben in de BH4-cofactor. Het betreft 11 patiënten met PKU, 2 patiënten met HPA. Er werden geen kinderen met een BH4-responsieve HPA/PKU aangemeld. TNO regnr. 0312 werd gevonden naar aanleiding van een sib en een moeder met PKU. Hielprik screening werd niet verricht.

Tabel 5.5 Kinderen met PKU of HPA behandeld met een fenylalanine-beperkt dieet, geboren in 2003

TNO reg. nr.	gesl m/v	1e screening			2e screening		1e diagnostisch onderzoek				Beh		
		lft dg	fenyl- alanine µmol/l	lft dg	fenyl- alanine µmol/l	lft dg	fenyl- alanine µmol/l	tyro- sine µmol/l	fenyl- alanine metab.	BH4 test	Lft dg	diagnose	
Amsterdam AMC													
1	0313	M	4	980	X	X	X	X	X	X	X	X	PKU
2	0316	M	6	1200	X	X	X	X	X	X	X	X	PKU
Amsterdam VU													
Groningen													
3	0302	M	4	500	X	X	7	402	83	+	-	8	HPA
4	0312	V	X	X	X	X	1	240	X	X	X	4	PKU
5	0314	V	4	500	X	X	8	399	X	X	-	9	PKU
6	0317	M	6	1200	X	X	7	1200	X	X	-	8	PKU
Leiden													
Maastricht													
7	0309	M	4	830	X	X	9	1200	50	X	-	12	PKU
Nijmegen													
8	0304	M	6	810	X	X	8	1334	63	X	-	9	PKU
Rotterdam													
9	0318	V	6	960	X	X	7	1207	49	X	-	8	PKU
Utrecht													
10	0301	V	4	360	8	450	10	295	63	X	X	15	HPA
11	0305	V	4	1228	X	X	2	76	108	X	X	3	PKU
12	0308	V	5	900	X	X	7	917	81	X	X	8	PKU
13	0311	M	4	720	X	X	4	1011	X	X	X	5	PKU

X = gegeven ontbreekt/niet verricht

Tabel 5.6 toont enige screenings- en diagnostische gegevens van de 5 verwezen kinderen, waarbij de behandeling met een fenylalanine-beperkt dieet niet geïndiceerd was en waarbij er geen sprake was van BH4 responsieve HPA. Bij 3 kinderen was de diagnose HPA, bij één kind was er geen sprake van PKU/HPA en één kind (TNO regnr. 0303) had galactosaemie.

Tabel 5.6 Kinderen, geboren in 2003 en verwezen bij de screening op PKU, waarbij de behandeling met het fenylalanine-beperkte dieet niet geïndiceerd was en waarbij geen sprake was van BH4 responsieve HPA

TNO reg. nr.	gesl m/v	1e screening		2e screening		1e diagnostisch onderzoek			Diagnose	
		lft dg	fenyl-alanine $\mu\text{mol/l}$	lft dg	fenyl-alanine $\mu\text{mol/l}$	lft dg	fenyl-alanine $\mu\text{mol/l}$	BH4 test		
Amsterdam AMC										
1	0307	M	X	250	12	370	15	260	-	HPA
Amsterdam VU										
Groningen										
2	0306	M	5	240	12	250	14	224	-	HPA
Leiden										
3	0315	M	5	270	11	310	X	X	X	HPA
Maastricht										
Nijmegen										
4	0310	V	4	270	9	290	14	206	-	Geen PKU/HPA
Rotterdam										
5	0303	M	5	480	X	X	5	351	X	Galactosaemie
Utrecht										

X = gegeven ontbreekt

Tabel 5.7 toont de diagnoses van de in 2003 bij de screening verwezen kinderen naar entadministratie.

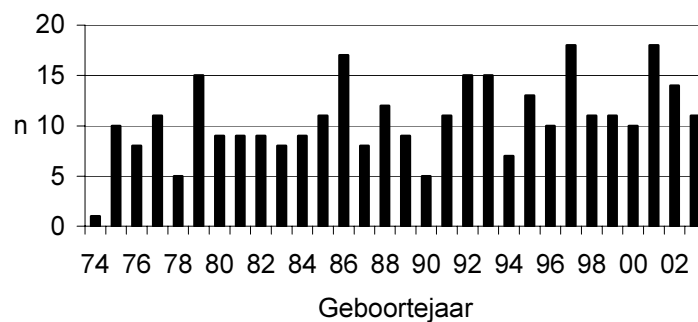
Tabel 5.7 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats bij de PKU-screening geboren in 2003

Regio entadministratie	PKU/HPA met dieet / BH4-synth-def.	HPA zonder dieet	Geen PKU/HPA	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	0	0	0	0	0	0
Friesland	1	0	0	0	0	1
Drenthe	0	0	0	0	0	0
Overijssel	2	1	0	0	0	3
Flevoland	1	1	0	0	0	2
Gelderland	1	0	1	0	0	2
Utrecht en Nrd-Holland **	2	0	0	0	0	2
Amsterdam	0	0	0	0	0	0
Zuid-Holland	2	1	0	0	0	3
Rotterdam	0	0	1	0	0	1
Zeeland	0	0	0	0	0	0
Noord-Brabant	2	0	0	0	0	2
Limburg	1	0	0	0	0	1
Buitenland	0	0	0	0	0	0
Onbekend	1	0	0	0	0	1
<b>Totaal</b>	<b>13*</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>18*</b>

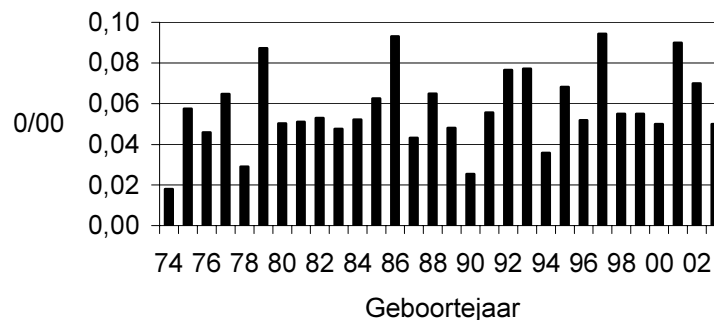
\* Daarnaast wordt één kind gevonden op basis van een moeder en een sib met PKU.

\*\* In 2003 werden de entadministraties Utrecht en Noord-Holland samengevoegd.

In de periode 1 september 1974 tot en met 31 december 2003 zijn 321 patiënten geboren met PKU. Wordt 1974 buiten beschouwing gelaten dan varieerde het aantal patiënten per jaar van 5 (1978 en 1990) tot en met 18 (1997 en 2001) (figuur 5.4a). Gemiddeld werden in de periode 1975 tot en met 2003 11,1 patiënten per jaar geboren. Uitgaande van een poissonverdeling zijn de 95% betrouwbaarheidsintervalgrenzen van het aantal geboorten per jaar 6 en 20. Met andere woorden toeval is waarschijnlijk de oorzaak voor de variatie in het aantal PKU-patiënten dat per jaar geboren wordt. In 2003 was het aantal patiënten met PKU 11. Figuur 5.4b toont de prevalentie van PKU naar geboortjaar.



Figuur 5.4a Aantal PKU-patiënten naar geboortjaar



Figuur 5.4b Prevalentie van PKU naar geboortjaar

### 5.3 De methode van screening

De uitvoering van de screening is beschreven in paragraaf 5.1.1.

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

Tot degenen met de gezochte ziekte worden gerekend:

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



Tabel 5.8 geeft een overzicht van de diagnose naar verwijfsindicatie. Het aantal terecht-positieven is 12 (zie ook tabel 5.5) en het aantal fout-positieven 5 (zie tabel 5.6). Eén patiënt met PKU werd niet verwezen naar aanleiding van de screening (TNO regnr. 0312).

Tot op heden is er geen kind bekend met een fout-negatieve uitslag die geboren is in 2003 (zie tabel 5.9) en zijn er geen anderszins door de screening gemiste patiënten bekend. Pas na enige jaren kunnen hierover betrouwbare uitspraken gedaan worden. Vanaf de start van de screening in 1974 is nu van 6 kinderen bekend dat er sprake is van PKU terwijl dit bij de screening niet werd gevonden (tabel 5.9).

Het aantal terecht-negatieven is 200.623 namelijk 200.635 (het aantal gescreenden), minus 12 (het aantal terecht-positieven + fout-positieven + fout-negatieven). We nemen aan dat zowel het aantal fout-negatieven als het aantal anderszins door de screening gemiste patiënten 0 is (pas over enige jaren bestaat hierover enige duidelijkheid). Met behulp hiervan, tezamen met het deelnamepercentage van de screening en de gegevens uit tabel 35a, kan de test- en programmasensitiviteit (zie Bijlage A), de specificiteit en positief voorspellende waarde berekend worden:

- testsensitiviteit is 100%
- programmasensitiviteit is 98%
- specificiteit is 99,9%
- positief voorspellende waarde is 71%.

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

Tabel 5.8 Diagnose naar verwijfsindicatie bij de screening op PKU in 2003

Verwijzing geïndiceerd	PKU/HPA met fenylalanine-beperkt dieet/stoornis in de BH4-co-factor		
	Ja	Neen	Totaal
Ja	12	5	17
Neen	0	200.618	200.618
Totaal	12	200.623	200.635

Tabel 5.9 Enkele gegevens van de zes PKU-patiënten die niet werden gevonden bij de screening in de periode 1974-2003

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

Conclusie: De screeningsprocedure op PKU heeft een zeer hoog discriminerend vermogen. Ondanks de relatief lage prevalentie is het aantal fout-positieven gering. Sinds de start van de screening is nu van zes patiënten bekend dat zij gemist zijn bij de screening.



## 6 Literatuur

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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, eds. *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 DE JJM, 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. Twintig jaar landelijke screening op fenyketonurie in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1995;139:2302-5.

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

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



## Bijlage A

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

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

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

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

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

#### *AGS*

In 2003 werden 18 patiënten met AGS opgespoord met behulp van het screeningsprogramma. Er zijn tot nu toe geen kinderen bekend met een fout-negatieve testuitslag geboren in 2003. Dat betekent dat de in 2003 geobserveerde testsensitiviteit 100% is. Er zijn geen kinderen met een fout-negatieve uitslag bekend. Naast deze 18 AGS patiënten waren er 5 al prenataal bekend. De in dat jaar geobserveerde programmasensitiviteit is dan 100% (aantal opgespoorde patiënten/ (totaal aantal patiënten - aantal prenataal opgespoorde patiënten) \* 100%). Op basis van de gegevens in tabel 6 kunnen we de deelname aan het gehele screeningsprogramma voor AGS berekenen, namelijk  $99,78\% * [(100\% * 21) + (97,34\% * 100\% * 2) / 23] = 99,33\%$ . De sensitiviteit van het gehele programma is dan ook 99,55% (deelname \* geobserveerde testsensitiviteit =  $99,33\% * 100\%$ ).

#### *CHT*

Er werden in totaal 83 patiënten met CHT opgespoord d.m.v. de screening. Er is één kind aangemeld met een fout-negatieve testuitslag. In totaal waren er dus 84 patiënten met CHT. De deelname aan het gehele screeningsprogramma voor CHT is (tabellen 1 en 16a):  $99,78\% * [(97,30\% * 68) + (94,62\% * 99,02\% * 15) / 83] = 96,66\%$ . Hieruit volgt dat:

- De geobserveerde testsensitiviteit is 98,80% ( $83/84 * 100\%$ )
- De geobserveerde programmasensitiviteit is ook 98,80%
- De sensitiviteit van het gehele screeningsprogramma voor CHT is 96% ( $96,66\% * 98,80\%$ )

#### *PKU*

Er werden in 2003 12 patiënten geboren met PKU of HPA met een fenylalanine-beperkt dieet/stoornis in BH4 co-factor. Tot op heden is er geen kind bekend met een fout-negatieve uitslag geboren in 2003. De deelname aan het gehele screeningsprogramma voor PKU/HPA is (tabel 35a:  $99,78\% * [(100\% * 11) + (76,92\% * 100\% * 1) / 12] = 97,86\%$ ). Hieruit volgt:

- De geobserveerde testsensitiviteit is 100%
- De geobserveerde programmasensitiviteit is ook 100%

De sensitiviteit van het gehele screeningsprogramma voor PKU/HPA is 98% ( $97,86\% * 100\%$ )