

> TNO rapport voor
RIVM

Evaluatie van de neonatale hieprikscreening bij kinderen geboren in 2018

TNO innovation
for life

December 2019 >

› Evaluatie van de neonatale hielprikscreening bij kinderen geboren in 2018

Rapport voor:	RIVM
Datum	December 2019
Auteurs	C.P.B. van der Ploeg S. Wins P.H. Verkerk
Projectnummer	060.37671
Rapportnummer	TNO 2019 R11520
Contact TNO	Paul Verkerk
Telefoon	088 866 6273
E-mail	Paul.Verkerk@tno.nl

Gezond Leven
Schipholweg 77-89
2316 ZL LEIDEN
Postbus 3005
2301 DA LEIDEN
www.tno.nl

T 088 866 61 00
infodesk@tno.nl

Samenvatting en aanbevelingen

Samenvatting

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de evaluatie van de neonatale hielprikscreening (NHS) op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CH), 13 metabole ziekten (MZ), drie hemoglobinopathieën (HbP) en cystische fibrose (CF ofwel taaislijmziekte) bij kinderen uit Europees Nederland geboren in 2018. Er wordt een aparte monitor uitgebracht over de NHS in Caribisch Nederland. De landelijke regie, waaronder ook de verantwoordelijkheid voor de monitor en evaluatie van het programma neonatale hielprikscreening, is in handen van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM. In opdracht van het CvB voert TNO jaarlijks een monitoring en evaluatie uit. Doel hiervan is de kwaliteit van het screeningsprogramma te bewaken en waar mogelijk verder te verbeteren.

Deelname en leeftijd eerste hielprik

In 2018 kwamen 170.057 kinderen in aanmerking voor de hielprikscreening. Uiteindelijk heeft 99,1% (168.565/170.057) deelgenomen. Vanaf 2014 tot en met 2018 is er een lichte afname van de deelname aan de NHS van 99,4% naar 99,1%. De deelname in 2018 ligt nog maar net boven de signaalwaarde van 99,0%. De eerste hielprik moet worden afgenomen tussen 72 en 168 uur na de geboorte, maar bij voorkeur zo spoedig mogelijk na 72 uur (of 96 uur bij gelijktijdige neonatale gehoorscreening). Van de eerste hielprikken is in 2018 98,6% binnen 168 uur na geboorte afgenomen. De gemiddelde leeftijd bij afname van de (eerste) hielprik is in 2018 115 uur (4,8 dagen). Slechts 37% is binnen de voorkeurstijd van 72 tot 96 uur na geboorte afgenomen.

Herhaalde eerste hielprikken

Verder zijn de streefwaarden voor het aantal benodigde herhaalde eerste hielprikken voor het eerst sinds 2014 weer voor alle aandoeningen behaald. Het lijkt erop dat de nieuwe lancetten en extra aandacht voor deskundigheidsbevordering van screeners geleid hebben tot minder hielprikkaarten met (kwalitatief) onvoldoende bloed.

Uitkomsten per aandoening

Tabel 1: Aantal kinderen verwezen bij de screening op AGS, CH, MZ, HbP en CF, en het ten tijde van rapportage bekende aantal opgespoorde patiënten in 2018. Het aantal opgespoorde patiënten kan hoger worden, omdat nog niet bij alle verwezen kinderen de diagnose al bekend is.

Aandoening	Verwezen kinderen	Opgespoorde patiënten ^a
AGS	27	9 ^b
CH	248	26 ^c
MZ	160 ^d	57 ^f
HbP	54 ^e	29
CF	35	24
Totaal	524^d	145

- niet bij alle verwezen kinderen is de diagnose al bekend
- vanaf 2018 behoort ook de klassieke niet-zoutverliezende vorm tot de doelgroep
- met permanente CH. Bij 112 van de verwezen kinderen (45%) ontbreken nog de diagnostische gegevens: het aantal opgespoorde CH-patiënten dat is gerapporteerd is (mede) hierdoor te laag (zie 4.6).
- inclusief 18 verwijzingen voor OCTN2-deficiëntie (voor uitleg zie hieronder bij '13 MZ')
- met een HPLC-patroon passend bij sikkelcelziekte, HbH-ziekte en bèta-thalassemie major¹
- exclusief twee kinderen bij wie de nevenbevinding OCTN2-deficiëntie is vastgesteld

AGS

Doel van de screening op AGS is het opsporen van patiënten met de klassieke vorm. Vóór 2018 werd alleen de zoutverliezende vorm meegeteld, maar vanaf 2018 tellen ook kinderen met een klassieke niet-zoutverliezende vorm mee in de doelgroep van de screening. In 2018 is bij 27 kinderen een afwijkende screeningsuitslag gevonden. Alle 27 zijn voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts verwezen (tabel 1). Bij elf kinderen is AGS vastgesteld, waarvan negen tot de doelgroep met de klassieke vorm van AGS horen (9 zoutverliezend en 0 niet-zoutverliezend), één kind niet-klassieke AGS had, en van één kind de vorm nog niet bekend is. Van één verwezen kind is de uitkomst van het diagnostisch onderzoek (nog) niet bekend, de andere 15 hadden geen AGS. In 2018 zijn de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde respectievelijk 100%, 99,99% en 36%. De streefwaarde voor de indicator leeftijd bij eerste diagnostiek ($\geq 90\%$ <15 dagen) is niet behaald.

CH

In 2018 zijn 248 kinderen verwezen naar een kinderarts (tabel 1). Bij een groot deel van hen (45%, n=112) zijn (nog) geen diagnostische gegevens geregistreerd (in Neorah); dit is veel meer dan in eerdere jaren (6,6% in 2014-2017, range 3-9%). Omdat veel gegevens ontbreken, moeten de resultaten van 2018 (de leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling bij CH-patiënten, specificiteit, positief voorspellende waarde en het detectiecijfer) met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Er zijn 26 kinderen met CH opgespoord, waarvan 25 met thyroïdale (primaire) CH en 1 met centrale (secundaire/tertiaire) CH. Zelfs als rekening wordt gehouden met de ontbrekende diagnoses is dit weinig in vergelijking met voorgaande jaren (zie 4.6). Van de patiënten met een ernstige vorm van CH (n=5) is 100% behandeld vóór de leeftijd van 15 dagen. De sensitiviteit van de screening is 100%, de specificiteit 99,94%¹ en de positief voorspellende waarde 20% in 2018. Het detectiecijfer (0,015%) is vermoedelijk hoger, omdat van 112 verwezen kinderen nog niet bekend is of er wel of geen sprake is van CH, en daarmee het totaal aantal terecht-positieven onbekend is.

De streefwaarde voor het percentage herhaalde eerste hielprikken is voor het eerst sinds 2014 weer behaald (0,42%). Het streefcijfer voor het percentage tweede hielprikken ($\leq 0,50\%$) is net als in 2017 behaald (0,36%). Verder is in 2018 het streefpercentage voor de indicator leeftijd bij eerste diagnostiek niet gehaald (85%).

13 MZ

In 2018 waren er 160 verwijzingen naar een kinderarts in verband met verdenking op één van de dertien metabole ziekten waarop gescreend wordt (tabel 1). Hierbij zijn de 18 kinderen met een verwijzing voor de nevenbevinding OCTN2-deficiëntiemeeteld, omdat een mogelijke deficiëntie het acylcarnitine-profiel onbetrouwbaar maakt waardoor kinderen met de metabole aandoeningen MCAD, VLCAD, TFP/LCHAD, IVA, GA-I en 3-MHM gemist kunnen worden. Het aantal verwezen kinderen is exclusief vier kinderen met een afwijkende hielprikuitslag die niet in NEORAH zijn opgenomen omdat zij kort na afname van de hielprik overleden zijn.

Bij 57 kinderen is een metabole aandoening vastgesteld waarop gescreend wordt. Verder hadden 2 kinderen OCTN2. Beschouwt men de 13 screenings (exclusief OCTN2) op metabole ziekten gemakshalve als een screening op één aandoening ("metabole ziekte") dan is in 2018 de sensitiviteit 100%, de specificiteit 99,95% en de positief voorspellende waarde 42%. Bij de indicator leeftijd bij eerste diagnostiek is het streefcijfer niet gehaald en ook het

¹ Indien we ervan uitgaan dat de 112 kinderen waarvan diagnostische gegevens ontbreken allemaal een fout-positieve uitslag hebben, dan zou de specificiteit 99,87% zijn. Dit is nog steeds boven de streefwaarde van 99,84%.

percentage kinderen waarbij de verwijstermijn is gehaald lijkt net als voorgaand jaar erg laag. Vermoedelijk komt dit door onjuistheden in de registratie van de datum van eerste contact tussen kind en kinderarts: dit wordt verbeterd. Verder zijn de stijging in het verwijscijfer voor 3-MHM en een daling in het verwijscijfer voor MSUD opvallend.

HbP

In 2018 zijn 54 kinderen verwezen naar een kinderarts, waarvan 31 met een HPLC-patroon passend bij SZ, 12 met een patroon passend bij HbH-ziekte en 11 met een patroon passend bij bèta-thalassemie major. Van de 31 kinderen verwezen met een HPLC-patroon passend bij SZ is bij 26 ook SZ vastgesteld, één kind was fout-positief voor sikkelcelziekte (deze bleek een drager van alfa-thalassemie te zijn) en bij 4 kinderen is de diagnose (nog) onbekend. Van de 12 kinderen die verwezen zijn met een HPLC-patroon passend bij HbH-ziekte hebben negen kinderen geen HbH-ziekte (fout-positief), en is bij drie kinderen de diagnose nog onbekend.

Drie van de elf kinderen die verwezen zijn met een HPLC-patroon passend bij bèta-thalassemie major hebben de diagnose bèta-thalassemie major (bTM). Vier van de elf kinderen behoren niet tot de doelgroep: twee van hen hebben een milde variant van bèta-thalassemie, één kind heeft bèta-thalassemie intermedia en één kind is drager van bTM. Van de andere vier kinderen was (nog) geen diagnose bekend.

Wanneer we de drie aandoeningen (SZ, HbH en bTM) waarop gescreend wordt beschouwen als één aandoening (HbP) dan is in 2018 de sensitiviteit 100%, de specificiteit 99,992% en de positief voorspellende waarde 67%. De screening op HbP heeft een hoog onderscheidend vermogen. Bij alle indicatoren voor SZ is de streef- of signaalwaarde gehaald. Voor de aandoeningen HbH en bTM dienen nog indicatoren en streef-/signaalwaarden ontwikkeld te worden.

CF

In 2018 zijn alle 35 kinderen met een afwijkende screeningsuitslag verwezen naar een CF-centrum (tabel 1). Van deze 35 kinderen hebben 24 klassieke CF, drie hebben CFSPID, zes geen CF en van twee kinderen is de diagnose nog niet bekend. Van de 24 met klassieke CF hebben vier een meconium ileus.

In 2018 zijn er geen kinderen gemeld met een fout-negatieve screeningsuitslag. De sensitiviteit is 100% en de specificiteit is 99,995%. De positief voorspellende waarde is 69% exclusief meconium ileus en 73% inclusief meconium ileus. Bij de indicator leeftijd bij eerste diagnostiek is de streefwaarde ($\geq 90\%$ <30 dagen na geboorte) niet behaald. De streefwaarde voor herhaalde eerste hielprik ($\leq 0,50\%$) is voor het eerst sinds 2014 weer behaald.

Aanbevelingen

Aanbevelingen in zwart zijn nieuw. Tussen haken wordt de stand van zaken van acties die hiermee gemoeid zijn weergegeven. Aanbevelingen in grijs zijn nog passend bij de resultaten uit dit rapport, maar al eerder gedaan.

Data/registratie

- > In Praeventis worden soms kinderen die een hielprik kregen en kort daarna **overleden** zijn, geregistreerd als overleden bij de variabele bezwaar. Deze is echter bedoeld voor kinderen die overlijden vóór afname van de hielprik. We bevelen aan de registratie op dit punt aan te passen.
- > Voor CH is het van belang na te gaan waarom zoveel **diagnostische gegevens** (45%) van 2018 (nog) ontbreken en hoe deze gegevens alsnog verkregen kunnen worden.

- > De **deelnamegraad** is de afgelopen jaren langzaam afgenomen en ligt nu nog maar net boven de signaalwaarde. Het verdient aanbeveling na te gaan waardoor dit komt. [Dit wordt onderzocht in de PANDA-studie.]

Uitvoering screeningsprogramma

- > De streefwaarde voor **tijdigheid van de eerste hielprik** is niet gehaald: 98,6% is binnen 168 uur gescreend, terwijl de streefwaarde 99,0% is. Ook in de jaren 2011-2017 lag dit percentage onder de 99%. Extra aandacht voor de tijdigheid van de eerste hielprik wordt opnieuw aanbevolen. [RIVM-DVP werkt hier aan onder meer door feedback aan screeningsorganisaties]
- > Tijdigheid diagnostiek: de streefcijfers voor **leeftijd bij eerste diagnostiek** zijn bij de aandoeningen AGS, MZ, CH en CF niet gehaald. Het verdient aanbeveling om hiervoor extra aandacht te vragen bij artsen. [RIVM-CvB heeft dit gedaan, maar het heeft nog niet het gewenste effect. Bij MZ is mogelijk de datum van eerste contact tussen kind en kinderarts tijdelijk verkeerd geregistreerd: er is een verbeteractie gaande]
- > Het aantal keer dat bezwaar wordt gemaakt tegen de hielprik is in absolute zin erg laag, maar stijgt wel gestaag van 0,3% in 2014 naar 0,5% in 2018 (n=779). Ook het percentage ouders dat bezwaar maakt tegen het **bewaren van het restant bloed** voor anoniem wetenschappelijk onderzoek stijgt langzaam. Het verdient aanbeveling na te gaan waarom ouders vaker de hielprik weigeren en vaker bezwaar maken tegen het bewaren van het restant bloed.
- > Bij elke aandoening in de hielprik wordt na verwijzing vastgesteld of een kind wel of niet de aandoening heeft waarop gescreend wordt. Hiervoor is het nodig om een heldere en eenduidige definitie van de doelziekte te hebben. Hier kunnen nieuwe inzichten over ontstaan. In elk geval voor bèta-thalassemie is het wenselijk de definitie van de doelgroep nader te evalueren en indien nodig bij te stellen. [Voor AGS is dit in 2018 gedaan.]
- > CH: De screening op CH is niet optimaal: er zijn in sommige jaren relatief veel verwijzingen van kinderen die geen CH blijken te hebben (fout-positieve uitslag). Er loopt een project om na te gaan of en zo ja hoe de CH-screening verbeterd kan worden.
- > HbP: In NEORAH ontbreekt de **leeftijd bij eerste consult** bij de kinderarts vaak bij HbP. Hoewel er in 2018 een verbetering (83%) is ten opzichte van 2017 (73%), is verdere verbetering nog steeds wenselijk, omdat anders niet goed bepaald kan worden in hoeverre de diagnostiek tijdig wordt verricht. [doorlopende actie van ANS richting kinderartsen]
- > HbP: Het interval tussen melding aan de huisarts en eerste consult bij de kinderarts-hematoloog ('**verwijstermijn**') is bij bijna de helft (42%) van de kinderen bij wie dit bepaald kan worden langer dan de gewenste uiterste termijn van vier weken. Verbetering is wenselijk. [Hierover loopt een discussie in de ANS-HbP].
- > HbP: de wijze van registreren in NEORAH van de **diagnose** is niet eenduidig en kan vereenvoudigd worden. [Voor de monitor over 2019 wordt een nieuwe indeling in gebruik genomen.]
- > HbP: Voor de aandoeningen HbH en bTM dienen nog indicatoren en streef- of **signaalwaarden** ontwikkeld te worden. [Dit ligt bij de ANS-HbP].
- > CF: Vanaf 9-4-2013 zijn de screeningscriteria voor CF gewijzigd, waardoor de sensitiviteit is toegenomen, maar de specificiteit en de positief voorspellende waarde wat zijn afgenomen. Het verdient aanbeveling de **streefcijfers** voor de positief voorspellende waarde en de specificiteit opnieuw te bezien. [Vraag is uitgezet aan ANS-CF nu het screeningsalgoritme is aangepast. Het plan is om in 2020 het aangepaste screeningsalgoritme te evalueren, daar kan deze vraag in meegenomen worden]

Afkortingen en begrippen

3-MCC	3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie
3-MHM	3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie (3-MCC), HMG-CoA lyase deficiëntie (HMG) en Holocarboxylase synthase deficiëntie (HCD) worden samen aangeduid als 3-MHM
Afwijkende uitslag	Duidelijk afwijkende hielprikuitslag, die direct aanleiding geeft tot verwijzing
AGS	Adrenogenitaal syndroom
BIO	Biotinidase deficiëntie
C0-def	Oude term voor carnitine deficiëntie, is gewijzigd in carnitine transporter (OCTN2) deficiëntie
CF	Cystische fibrose ofwel taaislijmziekte
CFSPID	Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID), voorheen 'niet-klassieke CF': positieve hielprikscreening met zweetchloride < 30 mmol/L + 2 CFTR-mutaties (tenminste 1 met onduidelijke fenotypische consequenties) of zweetchloride 30-59 mmol/L met 1 of 0 CF-veroorzakende mutaties.
CH	Congenitale hypothyreoïdie
CH-C	Centrale CH, ook wel genoemd secundaire/tertiaire CH. CH waarvan de oorzaak gelegen is in de hypothalamie/hypofysaire/schildklier-as
CH-T	Thyroidale CH, ook wel genoemd primaire CH. CH door stoornis in de aanleg van de schildklier of in de synthese van schildklierhormoon
DDRMD	Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases
Detectiecijfer	Percentage of promillage kinderen met een (waarschijnlijkheids)diagnose voor aandoening X (indicator)
Fout-negatief (FN)	Een kind dat de betreffende aandoening wel heeft, maar dat op grond van de screeningsuitslag niet voor verwijzing in aanmerking komt (indicator). De indicator 'fout-negatieven' gaat specifiek over kinderen die niet door de screeningstest zijn opgespoord, gemiste patiënten om andere redenen (bijvoorbeeld administratief) vallen onder de indicator 'gemiste patiënten'
Fout-positief (FP)	Een kind dat de betreffende aandoening niet heeft, maar dat op grond van de screeningsuitslag wel voor verwijzing in aanmerking komt
GA-I	Glutaaracidurie type I
GAL	Galactosemie
Gemiste patiënten (GP)	Patiënten die niet via de screening zijn opgespoord, waarbij er ergens iets is mis gegaan in het proces wat niet toe te schrijven is aan de test (indicator).
Hb	Hemoglobine
HbH-ziekte	Vorm van alfa-thalassemie waarbij drie genen ontbreken.
HbP	Hemoglobinopathieën
HCD	Holocarboxylase synthase deficiëntie
HCY	Homocystinurie. Deze screening is opgeschort m.i.v. van 1-10-2010 en maakt per 1-4-2016 ook formeel geen onderdeel meer uit van de hielprikscreening
HEH	Herhaalde eerste hielprik: het opnieuw uitvoeren van de hielprik omdat er op het filterpapier van een hielpriksetje te weinig bloed is verzameld om de benodigde laboratoriumanalyses te kunnen uitvoeren ('onvoldoende vulling') of indien een kind minder dan 24 uur voor afname van de hielprik een bloedtransfusie kreeg. Wanneer een bloedtransfusie is toegediend met erythrocyten dan moet na 91 dagen een herhaalde eerste hielprik voor hemoglobinopathie (HbP) afgenomen worden. Om verwarring

	met de term 'tweede hiehprik' te voorkomen wordt in dergelijke gevallen gesproken van een herhaalde eerste hiehprik. NB. Er kan ook sprake zijn van een herhaalde tweede hiehprik.
HMG	HMG-CoA-lyase deficiëntie
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
HTH	Herhaalde tweede hiehprik
IVA	Isovaleriaan acidurie
MCAD	Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie
'Missing' uitslag	Ontbrekende screeningsuitslag en afnamedatum terwijl er geen reden voor niet-deelname is geregistreerd in Praeventis. Zie paragraaf 2.1 voor meer uitleg.
MSUD	Maple syrup urine disease
MZ	Metabole ziekten
Negatieve uitslag	Uitslag die noch afwijkend, noch niet-conclusief is. Dit wordt ook wel 'goede uitslag' genoemd.
Niet-classificeerbare uitslag	Niet-classificeerbaar betekent: er is geen betrouwbare classificatie (negatief/ niet-conclusief/ afwijkend/dragerschap SZ) van een merker of aandoening mogelijk. De hiehprik moet worden herhaald. De screeningsuitslag 'niet-classificeerbaar' wordt in Praeventis onder andere gebruikt in de volgende gevallen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Bij onvoldoende betrouwbaar bloed. 2. In die situaties waarbij door een te kort interval tussen de geboorte en de hiehprik of tussen een bloedtransfusie en de hiehprik voor een merker of aandoening geen betrouwbare classificatie mogelijk is. 3. In die situaties waarbij de classificatie van een merker gevolgen heeft voor de betrouwbaarheid van de classificatie van andere merkers of aandoeningen.
Niet-conclusieve uitslag	Uitslag waarbij een tweede hiehprik geïndiceerd is. Kan voorkomen bij AGS, CH en OCTN2-def.
'Niet uitgevoerd'	Categorie van screeningsuitslag uit Praeventis voor als er geen hiehprik is afgenomen, maar ook geen reden om niet deel te nemen geregistreerd is. Deze categorie zou daarom eigenlijk niet voor mogen komen (zie H3.2 voor meer uitleg).
NSCK	Nederlands SignaleringsCentrum Kindergeneeskunde
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Leeftijd 1e diagnostiek	Percentage verwezen patiënten met (verdenking op) aandoening X, waarbij het eerste diagnostisch onderzoek binnen de afgesproken termijn na de geboorte werd uitgevoerd (indicator)
OCTN2-def	Organic cation transporter-deficiëntie, ofwel carnitine transporterdeficiëntie (voorheen aangeduid met C0-def). Deze aandoening is geen doelziekte van het screeningsprogramma, maar is een nevenbevinding. Het C0-gehalte wordt desondanks bij elk kind bepaald, omdat een mogelijke deficiëntie het acylcarnitine-profiel onbetrouwbaar maakt waardoor kinderen met de metabole aandoeningen MCAD, VLCAD, TFP/LCHAD, IVA, GA-I en 3-MHM gemist kunnen worden.
Onbekende uitslag	Indien er voor het laboratorium niet voldoende informatie beschikbaar is om een uitslag te interpreteren. Dat is bijvoorbeeld het geval wanneer onbekend is of en wanneer een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden voor de hiehprik.
Onvoldoende vulling	Van onvoldoende vulling is sprake indien op het filtreerpapier van een hiehpriksetje te weinig bloed is verzameld om alle benodigde laboratoriumanalyses te kunnen doen. Tevens wordt deze aanduiding gebruikt indien het bloedmonster tijdens of na afname aan omstandigheden blootgesteld is geweest, waardoor een betrouwbare screeningsuitslag niet mogelijk is.
PKU	Phenylketonurie
PNHS	Programmacommissie Neonatale HiehprikScreening

Programmasensitiviteit	De programmasensitiviteit geeft de kans dat degene met de gezochte aandoening opgespoord wordt door het screeningsprogramma. De programmasensitiviteit is een functie van de deelname aan de verschillende fasen in het screeningsproces, de sensitiviteit van de screeningstest en de sensitiviteit van de diagnostische procedure. De programmasensitiviteit kan daarom nooit hoger zijn dan de sensitiviteit.
PWW	Positief voorspellende waarde. De kans op aandoening indien de testuitslag afwijkend is (indicator) $(\text{aantal terecht-positieven}) / (\text{aantal terecht-positieven} + \text{fout-positieven}) \times 100\%$
RCP-vestiging	Per 1 januari 2008 werden de Landelijke Vereniging van Entadministraties (LVE) en de regionale entadministraties onderdeel van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Dit onderdeel heette Regionale Coördinatie Programma's (RCP). Sinds 1 januari 2014 is de naam veranderd in RIVM-DVP (Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's)
RIVM-CvB	RIVM Centrum voor Bevolkingsonderzoek
RIVM-DVP	RIVM Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's
RIVM-GZB	RIVM Centrum voor Gezondheidsbescherming
SZ	Sikkelcelziekte (inclusief HbS/S en compound heterozygoten: HbS/bèta-thalassemie, HbS/bèta+thalassemie, HbS/C, HbS/DPunjab, HbS/E)
Sensitiviteit	De kans dat degene met de gezochte aandoening een positieve testuitslag heeft (indicator) $(\text{aantal terecht-positieven}) / (\text{aantal terecht-positieven} + \text{fout-negatieven}) \times 100\%$. Zie ook programmasensitiviteit
Specificiteit	De kans dat degene die de aandoening niet heeft een negatieve testuitslag heeft (indicator) $(\text{aantal terecht-negatieven}) / (\text{aantal terecht-negatieven} + \text{aantal fout-positieven}) \times 100\%$
Terecht-negatieven	Kinderen die niet werden verwezen en waarbij ook geen sprake was van de aandoening
Terecht-positieven	Kinderen die werden verwezen en waarbij ook sprake was van de aandoening
TFP/LCHAD	Trifunctional Protein deficiëntie/ Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase. De aandoening heet TFP, LCHAD maakt hier onderdeel van uit
Tweede hielprik	Indien bij de eerste hielprik sprake is van een niet-conclusieve uitslag wordt een tweede hielprik verricht
TYR-I	Tyrosinemie type I
VLCAD	Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie

Inhoudsopgave

Samenvatting en aanbevelingen	i
Afkortingen en begrippen	v
1 Inleiding	1
1.1 Leeswijzer	1
1.2 Methode, databronnen, indicatoren en afkapgrenzen	2
1.3 Wijzigingen t.o.v. eerdere jaren	3
1.4 Dank	3
2 Deelname en tijdigheid hielprik	4
2.1 Deelname	4
2.2 Tijdigheid eerste hielprik	5
2.3 Bezwaar bewaren hielprikmateriaal	7
3 Screening op adrenogenitaal syndroom (AGS)	8
3.1 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie	8
3.2 Screeningsuitslagen	9
3.3 Verwijzingen	9
3.4 Doorlooptijden	10
3.5 Diagnose	11
3.6 Validiteit	12
4 Screening op congenitale hypothyreoïdie (CH)	15
4.1 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie	15
4.2 Screeningsuitslagen	16
4.3 Verwijzingen	17
4.4 Doorlooptijden	18
4.5 Diagnose	20
4.6 Validiteit	22
5 Screening op 13 metabole ziekten (MZ)	24
5.1 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie	24
5.2 Screeningsuitslagen	26
5.3 Verwijzingen	27
5.4 Doorlooptijden	28
5.5 Diagnose	30
5.6 Validiteit	30
6 Screening op hemoglobinopathie (HbP)	34
6.1 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie	34
6.2 Screeningsuitslagen	36
6.3 Verwijzingen	37
6.4 Doorlooptijden	38
6.5 Diagnose	40
6.6 Validiteit	40

7	Screening op cystic fibrosis (CF)	44
7.1	Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie	44
7.2	Screeningsuitslagen	45
7.3	Verwijzingen	45
7.4	Doorlooptijden	46
7.5	Diagnose	47
7.6	Validiteit.....	48
Bijlage	50	

1 Inleiding

TNO voert jaarlijks een evaluatie van het programma neonatale hielprikscreening (NHS) uit. Deze evaluatie vindt plaats in opdracht van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM, en is bedoeld voor de betrokken professionals.

De landelijke regie van het programma neonatale hielprikscreening is in handen van het RIVM-CvB. Het RIVM-DVP is verantwoordelijk voor de regionale en landelijke coördinatie van de uitvoering. Als onderdeel van de regie is het RIVM-CvB verantwoordelijk voor monitoring en evaluatie van het programma, waarvoor ze TNO opdracht heeft gegeven deze uit te voeren. Het CvB heeft een Programmacommissie Neonatale HielprikScreening (PNHS) ingesteld die het CvB adviseert. Daarnaast heeft de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) Adviescommissies Neonatale Screening (ANS) ingesteld voor de verschillende aandoeningen waarop gescreend wordt (ANS-CH voor congenitale hypothyreoïdie, ANS-AGS voor adrenogenitaal-syndroom, ANS-MZ voor metabole ziekten, ANS-HbP voor hemoglobinopathieën (sikkelcelziekte, HbH-ziekte en bèta-thalassemie major), alsmede de ANS-CF voor cystic fibrosis). De adviescommissies hebben een taak bij het verbeteren van de kwaliteit van de diagnostiek en de behandeling en adviseren over (de kwaliteit van) de screening, onder meer door deelname aan de PNHS.

In dit evaluatierapport worden alle indicatoren van de hielprikscreening beschreven van de screening tot en met het diagnostisch onderzoek. In de [Monitor over 2018](#) worden in het kort de belangrijkste indicatoren van de hielprikscreening weergegeven. In dit evaluatierapport worden de resultaten van screening en diagnostiek in meer detail beschreven om met name de betrokken professionals van goede informatie te voorzien.

Dit evaluatierapport gaat over de uitvoering van de hielprikscreening in Europees Nederland. Over de uitvoering in Caribisch Nederland is een aparte [monitor](#) gemaakt omdat de situatie daar anders is dan in Europees Nederland.

1.1 Leeswijzer

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op adrenogenitaal syndroom (AGS), congenitale hypothyreoïdie (CH), 13 metabole ziekten (MZ), 3 vormen van hemoglobinopathie (HbP) en cystic fibrosis (CF) bij kinderen uit Europees Nederland die in 2018 geboren zijn.

In [hoofdstuk 2](#) wordt ingegaan op de deelname aan de screening en op de leeftijd van het kind bij de eerste hielprik. In de [hoofdstukken 3 tot en met 7](#) worden de (aandoenings specifieke) resultaten van de screening op AGS, CH, MZ, HbP en CF afzonderlijk besproken. In deze hoofdstukken beschrijven we de screeningsuitslagen, verwijzingen, diagnostische uitkomsten en de validiteit. Daar waar mogelijk en relevant worden vergelijkingen met eerdere jaren gemaakt. Bijzonderheden die zich in het screeningsproces hebben voorgedaan en de doorlooptijden van het screeningsproces komen aan bod. Verder wordt de populatie verwezen kinderen beschreven.

De resultaten van het gehele screeningsproces worden samengevat in een [indicatorenset](#) die voor de jaarlijkse monitoring en evaluatie van de screening, na advies van de PNHS, door het CvB zijn vastgesteld. Aan het begin van elk aandoenings specifieke hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de indicatoren voor de jaarlijkse evaluatie over de laatste vijf jaren.

Indicatoren waarvoor het streefcijfer niet behaald zijn en opvallende trends worden aangeduid in **rood**. Indicatoren en trends die wel behaald zijn of normaal fluctueren worden in **groen** weergegeven. Indien een waarde aandacht vraagt maar niet afwijkend is, is deze **oranje** gearceerd.

In de lijst “Afkortingen en begrippen” voor in het rapport worden afkortingen verklaard en begrippen gedefinieerd.

1.2 Methode, databronnen, indicatoren en afkapgrenzen

De screeningsgegevens in dit rapport zijn afkomstig uit het registratiesysteem Praeventis (peildatum 22-03-2019), dat door het RIVM-DVP wordt beheerd. Diagnostische gegevens van verwezen kinderen zijn afkomstig uit NEORAH (peildatum 04-07-2019 of later)². In dit online registratiesysteem registreren kinderartsen de door hen gestelde diagnoses van verwezen kinderen. Sinds 1-1-2018 registreren kinderartsen ook de diagnostische gegevens van de kinderen die zijn verwezen voor CH in NEORAH. Voorheen registreerde TNO deze gegevens in bestanden onder haar beheer. De diagnostische gegevens met betrekking tot CH zijn geregistreerd door het CH-expertisecentrum in Amsterdam UMC (kinderarts-endocrinologen hebben het expertisecentrum daartoe gemandateerd). Diagnostische gegevens met betrekking tot de metabole ziekten (MZ) in NEORAH zijn ontleend aan de Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (www.ddrmd.nl). Verder wordt gebruik gemaakt van het Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde (NSCK) om te onderzoeken of er patiënten zijn die niet door de screening zijn opgespoord.

Dit rapport geeft weer wat er op het moment van de peildatum bekend was in de genoemde registratiesystemen. Van een aantal verwezen kinderen was er nog geen diagnose bekend op de peildatum. Het is dus mogelijk dat de uitkomsten nog veranderen. Elk jaar vanaf 2014 worden de diagnoses opnieuw bekeken en worden het detectiecijfer en de sensitiviteit, specificiteit en PVW (= validiteit van de testen) opnieuw berekend.

Om de resultaten met voorgaande jaren te vergelijken zijn de resultaten van de laatste vijf jaar weergegeven in tabellen en figuren. De berekeningen van de validiteit van de testen (sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde) zijn ook over een periode van vijf jaar berekend. Dit geeft een robuustere schatting dan een schatting gebaseerd op één jaar.

Berekening van de tijdigheid van de afname van de hielprik wordt uitgevoerd op het gegevensbestand over AGS. Bij de andere aandoeningen zijn vergelijkbare uitkomsten te verwachten.

Voor de analyses in dit evaluatierapport wordt uitgegaan van de in 2018 geldende versies van het draaiboek NHS en de [indicatorenset](#). Voor afkapgrenzen en beslissingscriteria wordt uitgegaan van de in 2018 geldende waarden. Zie www.rivm.nl/hielprikprofessionals voor meer informatie.

² De peildatum was 4-7-2019 voor MZ, 17-7-2019 voor AGS, 19-7-2019 voor HbP, 1-8-2019 voor CF en 26-8-2019 voor CH.

1.3 Wijzigingen t.o.v. eerdere jaren

Door een vernieuwing in analyse-apparatuur en testkit zijn per 1-1-2018 de afkapgrenzen voor afwijkende screening op TYR-1 gewijzigd van $SA \geq 1,20 \mu\text{mol/l}$ naar $SA \geq 0,90 \mu\text{mol/l}$.

Vanaf 2018 is het doel van de AGS-screening alle patiënten met een klassieke vorm van AGS op te sporen, dus zowel de klassieke zoutverliezende ('salt-wasting') vorm als de klassieke niet-zoutverliezende ('simple-virilising') vorm. Voorheen behoorden alleen de kinderen met een klassieke zoutverliezende vorm tot de doelgroep.

Per 1 januari 2018 is er een verbeterde methodiek voor MSUD in gebruik genomen (XEvo MSMS en de Neobase 2-assay) waarbij direct al rekening werd gehouden met de nieuwe afkapgrenzen van $340 \mu\text{mol/l}$ voor valine en leucine (de officiële datum van wijziging van de afkapgrens is 1 april 2019).

1.4 Dank

Ten slotte willen we hier allen bedanken die meewerkten aan het tot stand komen van dit rapport: uitvoerders van de hielprik, medewerkers van RIVM-DVP, medisch adviseurs van het RIVM, medewerkers van de vijf screeningslaboratoria, verloskundig hulpverleners, huisartsen, kinderartsen, leden van de adviescommissies neonatale screening (ANS-AGS, ANS-CH, ANS-MZ, ANS-HbP en ANS-CF), de beheerder van NEORAH, het CH-expertisecentrum in Amsterdam UMC voor het registreren van de CH-diagnostiekgegevens, het Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (www.ddrmd.nl) voor het aanleveren van de diagnostische gegevens van de kinderen verwezen naar een kinderarts op grond van een afwijkende uitslag bij de screening op MZ, de NCFS voor de vergelijking van de landelijke CF-database en de CF-data in NEORAH ter beoordeling van de compleet- en juistheid, alsmede de programmacommissie neonatale hielprikscreening (PNHS) en het RIVM-CvB voor het aanleveren van waardevol commentaar.

2 Deelname en tijdigheid hielprik

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de deelname (2.1) en de tijdigheid van de afname van de hielprikken (2.2).

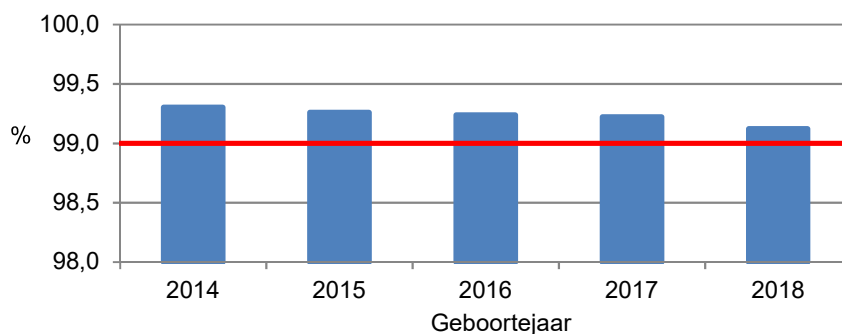
De doelgroep voor de hielprikscreening zijn alle kinderen tot 6 maanden oud die in Nederland (komen) wonen en kinderen van Nederlandse ouders die in het buitenland wonen en van wie de ouders een verzoek hebben ingediend (bijlage C van het draaiboek). Dit rapport gaat alleen over de screening in Europees Nederland: de uitkomsten van de hielprikscreening in Caribisch Nederland staan in een ander rapport.

Zie ook de monitor "[Neonatale hielprikscreening – monitor 2018](#)" en "[Neonatale Hielprikscreening in Caribisch Nederland – monitor 2018](#)".

Voor de berekeningen in dit hoofdstuk zijn de gegevens over AGS gebruikt. Deze verschillen soms in geringe mate met de andere aandoeningen.

2.1 Deelname

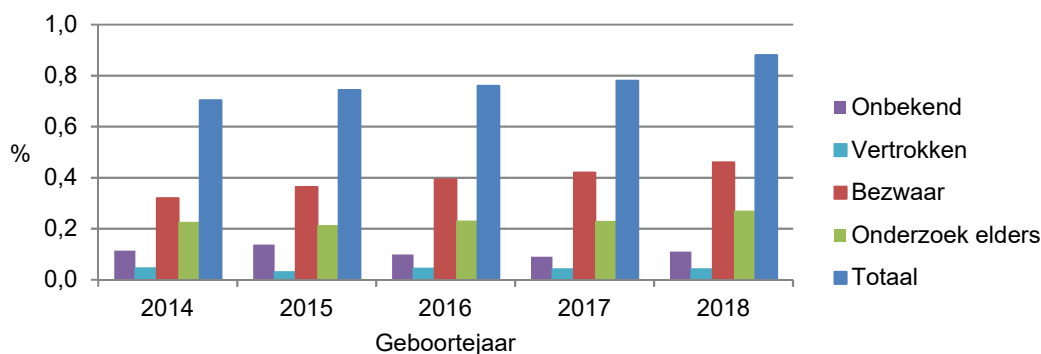
In 2018 bedroeg het aantal kinderen in Praeventis dat voor de screening in aanmerking kwam 170.057. Dit is exclusief 371 kinderen die overleden zijn voordat de hielprik uitgevoerd kon worden en exclusief 14 kinderen die ouder waren dan 6 maanden bij de afname van de hielprik. In 2018 is bij 168.565 pasgeborenen een hielprik afgenomen. Daarmee heeft in 2018 99,1% (168.565/170.057) deelgenomen, wat boven de signaalwaarde van minimaal 99,0% ligt (figuur 2.1).



Figuur 2.1: Deelname aan de screening naar geboortjaar (2014-2018) (de rode lijn is de signaalwaarde; in verband met de leesbaarheid begint de Y-as bij 98%)

Vanaf 2014 tot en met 2018 is er een lichte afname van de deelname aan de NHS van 99,4% naar 99,1%. Figuur 2.2 laat zien dat dit komt doordat ouders vaker bezwaar maken om deel te nemen (rode balkjes). Daarnaast is er een lichte stijging van het aantal hielprikken die in het buitenland ("elders") zijn uitgevoerd. Verder is bij een relatief klein deel bij RIVM-DVP geregistreerd dat het kind niet heeft deelgenomen aan de screening, maar dat de reden hiervoor onbekend is ("onbekend").

In 2018 waren er 60 kinderen (0,04%) zonder screeningsgegevens, maar bij wie ook niet was geregistreerd dat ze niet deelnamen (geen reden zoals in figuur 2.2 geregistreerd, maar hun uitslagen ontbreken en zijn dus "missing"). Uit onderzoek over 2017 bleek dat deze kinderen in december zijn geboren: mogelijk is de uitkomst van de screening nog niet verwerkt. In de berekeningen is bij deze kinderen aangenomen dat ze hebben deelgenomen.



Figuur 2.2: Niet-deelname aan de screening naar geboortjaar (2014-2018). Alle percentages zijn berekend na exclusie van overleden kinderen en van kinderen die pas na 6 maanden na geboorte zijn gescreend

In 2018 waren de redenen voor niet-deelname aan de screening: bezwaar van ouders tegen uitvoering van de hielprik (0,46%, n=779 - deze groep neemt toe), een in het buitenland uitgevoerde hielprik (0,27%, n=458) en vertrokken/niet-traceerbare kinderen (0,04%, n=71) (figuur 2.2). In het buitenland wordt met de hielprik in het algemeen niet op alle aandoeningen gescreend die in het Nederlandse programma zijn opgenomen. Vandaar dat ouders van deze kinderen het aanbod krijgen hun kind ook mee te laten doen aan het Nederlandse programma. Kinderen van ouders die dit niet willen worden geregistreerd als 'elders uitgevoerde hielprik'. In 2018 was van 0,11% (n=184) van de kinderen de reden voor niet-deelname onbekend. Het percentage ouders dat bezwaar maakt tegen de hielprik is laag, maar stijgt de laatste jaren, van 0,32% in 2014 tot 0,46% in 2018, ofwel van ongeveer 560 ouderparen in 2014 tot 779 in 2018.

2.2 Tijdigheid eerste hielprik

De eerste hielprik dient tussen 72 en 168 uur na de geboorte afgenomen te worden, maar bij voorkeur zo spoedig mogelijk na 72 uur. Soms zal screening binnen 72 uur nodig zijn, bijvoorbeeld als er een bloedtransfusie moet plaatsvinden. De hielprikscreening wordt vaak gecombineerd met de gehoorscreening. De gehoorscreening mag vanaf 96 uur na de geboorte worden uitgevoerd. In het geval van een gecombineerde screening (gelijktijdige uitvoering hielprik en gehoorscreening) vindt deze dus zo spoedig mogelijk na 96 uur na de geboorte plaats.

Van de pasgeborenen die in Nederland in 2018 zijn geboren is 98,6% binnen 168 uur na geboorte gescreend (dus uiterlijk op de 7^e levensdag). Daarmee wordt niet voldaan aan de streefwaarde van minimaal 99,0% binnen 168 uur na geboorte. Dit was ook in de afgelopen vier jaren het geval (figuur 2.3).

In tabel 2.1 wordt de leeftijd ten tijde van de eerste hielprik weergegeven per type screener. In bijlage 1, tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de tijdigheid van de eerste hielprik per provincie. Het percentage hielprikken afgenomen vanaf 168 uur na geboorte ligt in de provincies Utrecht en Noord-Holland (incl. Amsterdam) hoger dan in andere regio's. In de provincies Groningen, Friesland, Noord-Brabant en Overijssel zijn relatief vaker hielprikken afgenomen binnen 168 uur na de geboorte. De gemiddelde leeftijd bij de hielprikafname was 115 uur (4,8 dagen) en is sinds jaren stabiel (niet in tabel).

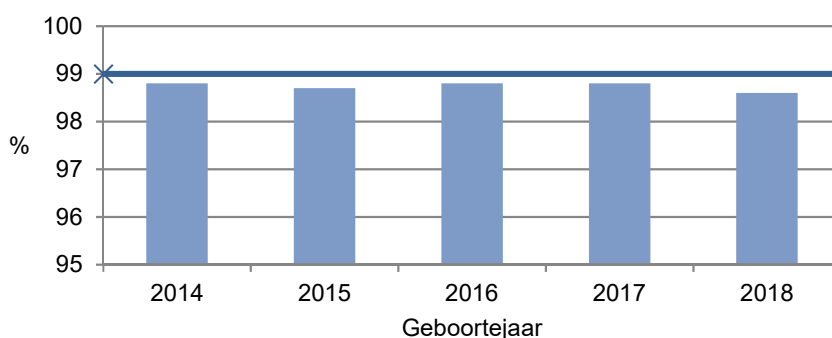
Er zijn 810 kinderen die in het buitenland zijn geboren en waarbij de hielprik in Nederland is afgenomen. De data om de tijdigheid te berekenen is bekend van 702 van deze 810 kinderen.

Van de 702 kinderen is bij 24,8% binnen 168 uur na geboorte een hielprik afgenomen. Dit is lager dan in 2017 (27,5%).

In 2018 werd 0,8% van de hielprikken tussen 48 en 72 uur na geboorte uitgevoerd. Er werd bij 22 kinderen een hielprik binnen 48 uur na geboorte uitgevoerd, waarvan 20 kinderen een herhaalde eerste hielprik hebben gehad en 8 van deze kregen een bloedtransfusie. Bij twee kinderen was de hielprik na 7 en 33 uur afgenomen. Deze twee kinderen zijn kort daarna overleden: mogelijk was hun zorgelijke toestand de aanleiding om de hielprik zo vroeg af te nemen.

Van de 1.242 kinderen die tussen 48 en 72 uur werden geprikt, werden 1.210 (97,4%) kinderen niet nogmaals geprikt, conform de afspraak dat bij een te vroege hielprik pas opnieuw geprikt wordt als de eerste hielprik binnen 48 uur na geboorte was.

In Nederland komen kinderen tot de leeftijd van 6 maanden in aanmerking voor een hielprik. In 2018 werden 14 kinderen (0,008%) na de leeftijd van 6 maanden gescreend. Twaalf van hen werden in het buitenland geboren, en bij de andere twee is niet bekend of zij in Nederland of elders zijn geboren. Deze 14 kinderen zijn niet meegenomen bij het berekenen van de deelnamegraad en alle andere analyses. Geen van hen had een afwijkende uitslag.



Figuur 2.3: Percentage eerste hielprikken dat tijdig (binnen 168 uur na geboorte) is afgenomen naar geboortjaar (2014-2018), exclusief kinderen die in het buitenland zijn geboren (de blauwe lijn geeft de signaalwaarde aan; in verband met de leesbaarheid begint de Y-as bij 95%)

Tabel 2.1: Leeftijd bij eerste hielprik in uren naar type screener voor kinderen geboren in Nederland in 2018^b

Leeftijd bij (eerste) hielprik		< 48 uur	48 tot 72 u	72 tot 96 u	96 tot 120 u	120 tot 168 u	≥168 uur
Screener	n	%	%	%	%	%	%
JGZ ^a	0	0	0	0	0	0	0
GGD	17.287	0,006	0,08	22,2	34,3	41,6	1,8
Huisarts	11	0	0	36,4	45,5	18,2	0
Thuiszorg	99.270	0,001	0,2	30,1	35,4	32,6	1,7
Verloskundige	31.518	0,003	0,8	52,5	34,1	11,9	0,6
Ziekenhuis	17.423	0,109	4,5	67,2	22,6	4,9	0,7
Totaal	165.509 ^c	0,01	0,8	37,4	33,7	26,7	1,4

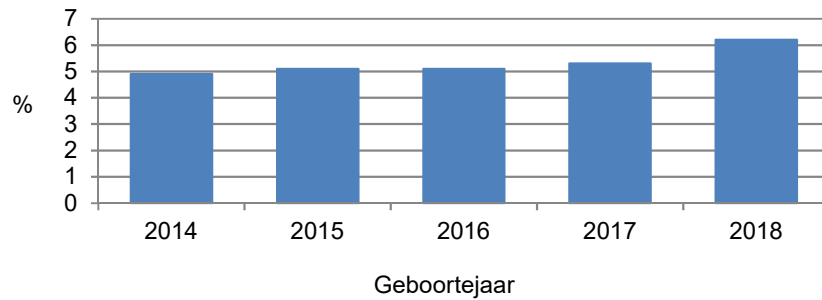
a In 2018 zijn de hielprikken bij een JGZ-instelling geregistreerd bij thuiszorg

b Van de kinderen bij wie de hielprik is afgenomen zijn er 167.225 (99,2%) kinderen in Nederland geboren.

c Dit is minder dan het totaal aantal in Nederland geboren kinderen bij wie de hielprik is afgenomen, omdat in de registratie soms de datum en/of tijd ontbreekt van geboorte en/of afname hielprik.

2.3 Bezwaar bewaren hielprikmateriaal

In 2018 maakte 6,2% van de ouders bezwaar tegen het bewaren van het restant bloed voor anoniem wetenschappelijk onderzoek. Dit percentage toont een stijgende trend sinds 2009.



Figuur 2.4 Bezwaar van ouders tegen het bewaren van restant bloed voor anoniem wetenschappelijk onderzoek naar geboortjaar (2014-2018)

2.4 Keuze dragerschapuitslag

Bij afname van de hielprik vraagt de screener aan de ouders of zij bezwaar hebben tegen het ontvangen van informatie over dragerschap voor sikkelcelziekte. In 2018 had 2,0% hiertegen bezwaar (3.380 van 168.565). Bij 61 kinderen (0,04%) is dit onbekend gebleven. In 2017 was dit 1,9% (3.227 van 169.883).

3 Screening op adrenogenitaal syndroom (AGS)

De screening op AGS is op 1 juli 2002 landelijk ingevoerd. Een beschrijving van de aandoening wordt gegeven op de website van het RIVM (zie: <https://www.rivm.nl/hielprik-voor-professionals/ziektes-die-hielprik-opspoor>). Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de screening in 2018. In paragraaf 3.1 worden de indicatoren beschreven. In paragraaf 3.2 worden de screeningsuitslagen beschreven en in paragraaf 3.3 de kinderen die verwezen zijn naar de kinderarts. In paragraaf 3.4 gaan we in op de doorlooptijden, in 3.5 op de diagnose en in 3.6 op de validiteit van de screening op AGS.

3.1 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie

In deze paragraaf wordt een samenvatting gegeven van de indicatoren die voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op AGS vastgesteld zijn (tabel 3.1). Bij indicator verwijstermijn is er vanaf 2017 sprake van een daling van het percentage kinderen dat binnen de afgesproken

Tabel 3.1: Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse evaluatie van de screening op de van AGS sinds 2014

Indicator	Streef- en signaalwaarden ^b	2014	2015	2016	2017	2018	Trend
Herhaalde eerste hielprik (%)	≤0,50	0,10	0,09	0,10	0,09	0,08	Stabiel
Tweede hielprik (%)	≤0,09	0,070	0,079	0,078	0,065	0,071	Stabiel
Verwijscijfer (%)	n.v.t.	0,013	0,015	0,016	0,016	0,016	Stabiel
Verwijstermijn (% zsm, uiterlijk 12.00 uur volgende dag) ^f		100	100	100	92	85	Afname
Leeftijd bij eerste diagnostiek ^c (%<15d)	≥ 90%	100	100	100	81 ^c	77 ^c	Afname
Detectiecijfer ^{ad} (%)	Vergelijking in de tijd	0,003	0,002 ^e	0,005	0,007	0,005	Stabiel
Gemiste patiënten ^d	0	0	0	0	0	0	Stabiel
Fout-negatieven ^{ad}	0		0	0	0	0	Stabiel
Sensitiviteit ^{ad} (%)	100	100	100	100	100	100	Stabiel
Specificiteit ^{ad} (%)	> 99,98	99,99	99,99	99,99	99,99	99,99	Stabiel
PVW ^{ad} (%)	> 15	32	14	31	50	36	Fluctueert

- Bij de indicatoren detectiecijfer, fout-negatieven, sensitiviteit, specificiteit en PVW is tot 2018 uitgegaan van de klassieke zoutverliezende vorm van AGS. Vanaf 2018 behoort ook de klassieke niet-zoutverliezende vorm tot de doelgroep.
- De streefwaarden in 2018 zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als in de voorliggende jaren.
- De leeftijd bij eerste diagnostiek wordt m.i.v. 2017 berekend over alle kinderen die op basis van een afwijkende uitslag zijn verwezen. Tot 2017 werd dit berekend voor de kinderen met een klassieke zoutverliezende vorm van AGS.
- De gegevens geven aan wat er op het moment van de peildatum bekend is in de registratie (17-07-2019 voor de diagnostische gegevens over AGS). Jaarlijks worden het detectiecijfer en de validiteit van de testen opnieuw berekend, omdat bijvoorbeeld diagnoses zijn aangevuld of aangepast of omdat gemiste kinderen ontdekt zijn.
- Detectiecijfer 2015 is exclusief twee kinderen die bij de eerste hielprik de uitslag niet-conclusief kregen en voordat de tweede hielprik werd gedaan naar het ziekenhuis zijn verwezen (buiten de screening om). Deze kinderen zijn niet meegeteld, maar hebben ook de klassieke zoutverliezende vorm van AGS. Inclusief deze kinderen is het detectiecijfer 0,003.
- Omdat geen tijdstippen in Neorah zijn geregistreerd, tellen zowel dezelfde dag als de volgende dag als tijdig.

termijn is verwezen. Bij 77% van de verwezen kinderen is voor of op de leeftijd van 15 dagen het diagnostisch onderzoek gestart. Hiermee is de streefwaarde voor de indicator leeftijd bij eerste diagnostiek in 2018 niet behaald (tabel 3.1). Tot 2017 werd de leeftijd bij eerste diagnostiek berekend over alleen de kinderen met de klassieke zoutverliezende vorm van AGS. Vanaf 2017 wordt deze indicator berekend over alle kinderen die op basis van een afwijkende AGS-uitslag zijn verwezen.

De meeste indicatoren zijn stabiel in de tijd, alleen de positief voorspellende waarde fluctueert. Gemiddeld over 2014-2018 is de positief voorspellende waarde 33%, en daarmee boven de streefwaarde.

3.2 Screeningsuitslagen

Tabel 3.2 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik. De categorie “missing” bestaat uit kinderen waarbij de screeningsuitslagen ontbreken en waarvan de reden van het ontbreken van deze uitslagen ook niet is geregistreerd in Praeventis. Daarnaast is er nog de categorie “Niet uitgevoerd”. De tabel bevat alleen de kinderen die niet gecodeerd zijn als “niet-deelname” bij de betreffende variabele in Praeventis. De categorie “Niet uitgevoerd” zou daarom eigenlijk niet voor mogen komen. Dat het bij een gering aantal kinderen wel voorkomt, komt voornamelijk door registratiefouten. Ouders zien soms af van deelname of sommige ouders waarvan het kind in het buitenland is geboren geven geen reactie op het verzoek om deel te nemen aan de Nederlandse hielprikscreening. Het dossier wordt dan soms afgesloten zonder bezwaar te registreren.

Tabel 3.2: Uitslagen en verwijzingen naar de kinderarts bij de AGS-screening (2014-2018)

Conclusie	2014	2015	2016	2017	2018	
	%	%	%	%	%	n
Na 1e hielprik:						
- Negatief (goede uitslag)	99,78	99,73	99,75	99,76	99,78	168.192
- Niet-conclusief	0,070	0,079	0,078	0,065	0,072	122 ^b
- Afwijkend	0,007	0,009	0,005	0,009	0,010	17
- Onvoldoende vulling	0,095	0,095	0,096	0,085	0,081	137
- Te vroeg geprikt	0,009	0,011	0,008	0,012	0,012	21
- “Missing”	0,027	0,061	0,038	0,043	0,036	60
- Onbekend	0	0,005	0,006	0,002	0,001	1
- Niet uitgevoerd	0,012	0,013	0,019	0,022	0,009	15
Afwijkend na 1 of meer hielprikken	0,014	0,015	0,016	0,016 ^a	0,016	27
	n	n	n	n	n	
Verwezen	22	26	27	27	27	
Gescreend	175.323	171.124	172.754	169.883 ^a	168.565	

a. exclusief 1 kind dat onterecht geregistreerd was bij bezwaar=overleden, maar wel een afwijkende uitslag had en is verwezen. En exclusief 1 kind dat onterecht verwezen was door een registratiefout.

b. Van de 122 kinderen met een niet-conclusieve uitslag, hebben 119 een tweede hielprik ontvangen. (0,071%). Twee kinderen kregen wel een herhaalde eerste hielprik: mogelijk bedoelt men hiermee de tweede hielprik. Eén kind is overleden.

3.3 Verwijzingen

In 2018 hadden 27 kinderen afwijkende screeningsuitslagen (tabel 3.2). Zij zijn allen voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts verwezen. Het verwijzingscijfer is 0,016%. Onder de

27 verwezen kinderen waren 19 (70%) jongens, 11 (41%) met zwangerschapsduur van minder dan 37 weken (0 kinderen minder dan 33 weken) en 1 (4%) kind met een geboortegewicht van 2500 gram of minder.

In bijlage 1, figuren 1a en 1b wordt een overzicht gegeven van verwijzingen voor alle aandoeningen uit de hielprikscreening.

3.4 Doorlooptijden

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

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

Zie figuur 3.1 voor een overzicht van de doorlooptijden in het AGS-screeningstraject.

Interval tussen eerste en tweede hielprik

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.

Bij 94 van de 119 gescreende kinderen die een tweede hielprik hebben gekregen is het interval tussen eerste en tweede hielprik bekend (79%). Van de 94 kinderen hadden 21 kinderen een zwangerschapsduur ≤ 33 weken. Bij 18 kinderen werd de tweede hielprik 14 tot 16 dagen na de eerste afgenomen, dus binnen het aanbevolen interval, maar drie kregen een te late tweede hielprik (17, 17 en 55³ dagen na de eerste hielprik). De andere 73 kinderen van wie het interval tussen beide hielprikken bekend is, hadden een zwangerschapsduur > 33 weken. Van deze zijn er 69 kinderen binnen 7 tot 9 dagen, dus op tijd, opnieuw geprikt. De andere vier kinderen zijn later, tussen de 10 en 12 dagen, opnieuw geprikt. In totaal is dus bij 87 van de 94 kinderen (93%) de tweede hielprik op tijd verricht (figuur 3.1).

Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

De verstreken tijd tussen de bloedafname van de laatste hielprik (bij twee hielprikken is uitgegaan van de tweede hielprik) en het moment waarop de medisch adviseur de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden is van alle 27 kinderen bekend. Dit traject duurt bij voorkeur maximaal zeven dagen. De tijdsduur van dit traject is bij alle 27 (100%) kinderen kleiner of gelijk aan zeven dagen.

Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek ('verwijstermijn')

De verstreken tijd tussen het moment waarop de medisch adviseur de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden (of de verwijzing zelf) en de datum waarop het 17OHP werd bepaald door de kinderarts is bekend van 26 (96%) van de 27 kinderen. Bij vier kinderen lag de geregistreerde datum van het eerste consult vóór de geregistreerde datum dat de huisarts is geïnformeerd. Deze kinderen worden niet meegeteld bij de berekening van de verwijstermijn. Dit betekent dat er van 22 kinderen (81%) beschikbare data is om de verwijstermijn te berekenen. De gewenste verwijstermijn is zo spoedig mogelijk, uiterlijk 12.00 uur de volgende dag. Omdat in Neorah geen tijdstippen zijn geregistreerd, is dit geoperationaliseerd als dezelfde dag of de volgende dag. Bij 18 (82%) van deze 22 kinderen

³ De tweede hielprik is pas na 55 dagen afgenomen, omdat het kind wekenlang glucocorticoïden heeft gebruikt. Pas als deze medicatie gestopt is, kan na 7-9 dagen de tweede hielprik afgenomen worden.

heeft dit interval de gewenste duur, waarvan 5 de volgende dag. Bij drie kinderen bedroeg het interval tussen 3 en 6 dagen. Bij een kind duurde het 22 dagen.

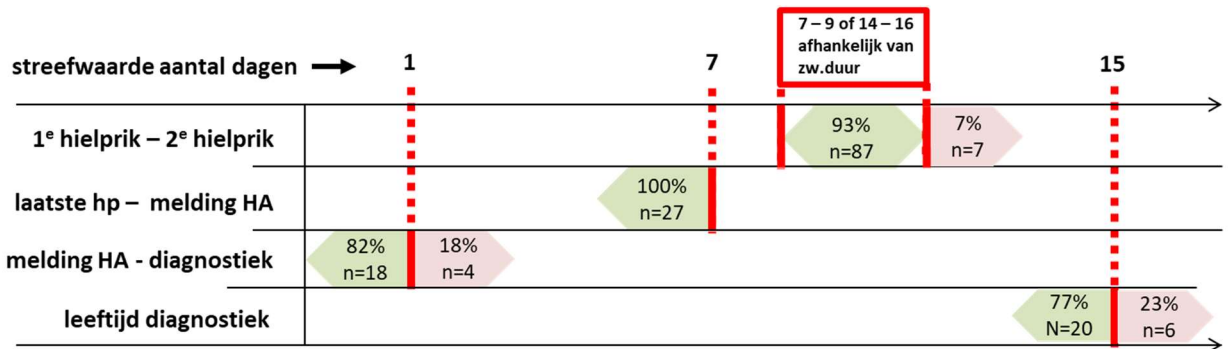
Leeftijd waarop diagnostisch onderzoek is gestart

De leeftijd bij eerste diagnostiek werd voorheen berekend over alleen de AGS-patiënten met de klassieke zoutverliezende vorm. Vanaf 2017 wordt de leeftijd berekend over alle verwezen kinderen.

Bij 26 van de 27 verwezen kinderen is de leeftijd waarop diagnostisch onderzoek is ingezet bekend. Bij 20 van de 26 (77%) kinderen is vóór of op de leeftijd van 15 dagen het diagnostisch onderzoek gestart. Hiermee is het streefcijfer van 90% of hoger niet behaald.

Bij twee van de zes kinderen is de leeftijd respectievelijk 20 en 37 dagen. Bij beide kinderen was de verwijstermijn te lang (6 en 22 dagen). Er is mogelijk een registratiefout gemaakt bij het kind dat 37 dagen oud was. In het papieren dossier staat een andere datum voor diagnostische onderzoek dan in Praeventis. Uitgaande van de datum uit het papieren dossier zou het kind op dag 16 zijn gezien. De andere vier kinderen werden op dag 16 of 17 gezien. Een kind dat op dag 16 is gezien, blijkt de niet-klassieke vorm van AGS te hebben. De andere vijf kinderen bleken geen AGS te hebben.

Alle 9 kinderen met de klassieke vorm van AGS hadden een tijdige start van het diagnostisch onderzoek.



Figuur 3.1: Doorlooptijden screeningstraject AGS

3.5 Diagnose

Van de 27 kinderen die naar de kinderarts zijn verwezen hebben er elf AGS, waarvan negen met de klassieke zoutverliezende vorm, één met de niet-klassieke vorm, en van één kind is onbekend welke type AGS het heeft (tabel 3.3). Bij één kind is er nog geen diagnose.

Tabel 3.3: Diagnosen gesteld bij de kinderen die bij de screening op AGS verwezen zijn naar een kinderarts, geboren in 2018

Diagnose	N	n
AGS	11	
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke zoutverliezende vorm		9
21 hydroxylase deficiëntie, klassieke niet-zoutverliezende vorm		0
21 hydroxylase deficiëntie, niet-klassieke vorm		1
Andere enzymdeficiëntie		0
(Nog) onbekend		1
Geen AGS	15	
(Nog) geen diagnose	1	
Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	0	
Totaal	27	

AGS

Vanaf 2018 is het doel van de AGS screening alle patiënten met de klassieke vorm (klassieke zoutverliezende vorm en klassieke niet-zoutverliezende vorm) op te sporen. Voorgaande jaren behoorden alleen de kinderen met de klassieke zoutverliezende vorm tot de doelgroep.

In 2018 zijn er geen kinderen met de klassieke niet-zoutverliezende vorm gediagnosticeerd. Het aantal kinderen met de klassieke zoutverliezende vorm bedraagt negen, acht verwezen na de eerste hiepriek en een na de tweede hiepriek. Bij zes van hen was het laagste natrium bekend. Twee van de zes hadden een natriumgehalte van <135 mmol/l, namelijk 129 en 130 (referentiewaarden Na⁺: 135-145 mmol/l serum). De prevalentie van AGS in 2018 is uitgaande van de 11 kinderen die bij de screening zijn gevonden 1:15.324 en uitgaande van de 9 met de klassieke vorm 1:18.729.

Geen AGS

In 2018 bleken 15 van de 27 verwezen kinderen geen AGS te hebben. Van alle 15 kinderen zijn zwangerschapsduur én geboortegewicht bekend. Tabel 3.4 toont de verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur van deze kinderen. Drie van deze kinderen hebben een zwangerschapsduur $\leq 36+0$ weken.

Tabel 3.4: Verdeling van het geboortegewicht en de zwangerschapsduur bij kinderen geboren in 2018 die verwezen zijn voor nader diagnostisch onderzoek en waarbij geen sprake is van AGS

Geboortegewicht (gram)	Zwangerschapsduur (weken)				Totaal
	$\leq 33+0$	33+1 t/m 35+0	35+1 t/m 36+0	$\geq 36+1$	
< 2100 g	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2101-2500 g	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
2501-2700 g	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	2 (13%)	3 (20%)
≥ 2701 g	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	9 (60%)	11 (73%)
Totaal	0 (0%)	0 (0%)	3 (20%)	12 (80%)	15 (100%)

3.6 Validiteit

In deze paragraaf worden voorlopige waarden voor de validiteitsindicatoren bepaald. De kinderen waarvan de diagnose (nog) niet bekend is, worden buiten beschouwing gelaten. De indicatoren worden in een volgende rapportage geactualiseerd indien er aanvullende diagnoses zijn geregistreerd.

In het geval van de AGS-screening wordt onder een afwijkende testuitslag verstaan: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is. Doel van de screening is het opsporen van alle patiënten met de klassieke vorm. Het aantal terecht-positieven in 2018 is daarom negen. Er is daarnaast voor AGS in 2018 een kind met de niet-klassieke vorm gemeld, waarvan de uitslag van de eerste hiepriek niet-conclusief was en waarbij geen tweede hiepriek heeft plaatsgevonden. De reden hiervoor is dat het kind voorafgaand aan de eerste hiepriek al in behandeling was voor AGS. Omdat het kind niet tot de doelgroep behoort en ook al onder behandeling was, wordt het niet als gemist en ook niet als fout-negatief beschouwd.

In 2018 is de sensitiviteit 100% (9/9), de specificiteit 99,991% (168.537/168.553) en de positief voorspellende waarde 36% (9/25) (tabel 3.5a). Het detectiecijfer in 2018 is 0,005% (9/168.562).

Tabel 3.5a: Diagnose naar verwijsindicatie bij de screening op AGS in 2018

Verwijzing geïndiceerd	AGS (klassieke (niet-)zoutverliezer)		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	9	16	25 ^a
Nee	0	168.537	168.537
Totaal	9	168.553	168.562 ^a

- a. exclusief twee kinderen waarvan de diagnose onbekend is en exclusief een kind waarvan de behandeling al was ingezet, voordat de eerste hielprik werd afgenomen.

Over de periode 2014 tot en met 2018 is de sensitiviteit 100% (38/38), de specificiteit 99,991% (857.518/857.596) en de positief voorspellende waarde 33% (38/116) (tabel 3.5b). Bij de berekening van de validiteit is voor de periode 2014 tot en met 2017 uitgegaan van de doelgroep (klassieke zout-verliezende vorm van AGS) zoals die in deze periode gold. Voor 2018 is uitgegaan van de nieuwe definitie (alle klassieke vormen van AGS). Het detectiecijfer in 2014-2018 is 0,004% (38/857.634).

Tabel 3.5b: Diagnose naar verwijsindicatie bij de screening op AGS in 2014-2018^a

Verwijzing geïndiceerd	AGS (klassieke (niet-)zoutverliezer)		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	38	78	116 ^b
Nee	0	857.518	857.518
Totaal	38	857.596	857.634 ^b

- a. Vanaf 2018 behoort naast de klassieke zout-verliezende vorm ook de niet-zoutverliezende vorm tot de doelgroep. Bij de berekening van het gemiddelde is deze nieuwe doelgroep niet toegepast voor de jaren 2014-2017. Indien dat wel was gebeurd, dan zouden vijf van de 78 kinderen die nu als fout-positief zijn geregistreerd bij de 38 terecht-positieven moeten worden opgeteld. Daarnaast zouden vier andere kinderen met de niet-zoutverliezende vorm uit tabel 3.6 als fout-negatie moeten worden beschouwd.
- b. exclusief dertien kinderen waarvan de diagnose onbekend is, en 1 gemist kind uit 2014 en 1 uit 2018 (behandeling was al ingezet voordat de 2^e hielprik kon worden afgenomen).

In tabel 3.6 worden gemelde patiënten met AGS beschreven die niet door de screening zijn opgespoord. Nummers 5, 10 en 11 behoren tot de doelgroep, maar zijn niet verwezen via de screening omdat zij daarvoor al gediagnosticeerd of in behandeling waren. De overige patiënten vallen buiten de (toenmalige) doelgroep.

Tabel 3.6: Gemelde, niet door de screening opgespoorde patiënten met AGS sinds de landelijke start van de screening in 2002

Nr.	Geb. jaar	Gevonden in:	m/v	17OHP screening	17OHP diagn. ond.	Diagnose	Screenings-uitslag	classificatie ^d
				nmol/l	nmol/l			
1	2000	2004	v	37	237	niet-klassieke vorm	negatief	-
2	2004	2004	v	80	342	klassieke niet-zoutverliezer ^e	negatief	-
3	2006	2009	v	84	40	klassieke niet-zoutverliezer ^e	negatief	-
4	2006	2010	m	82	859	niet klassieke vorm	negatief	-
5 ^a	2011	2011	m	547	?	klassieke vorm zoutverliezer	afwijkend	a
6	2003	2011	?	?	?	niet-klassieke vorm	?	-
7	2005	2011	m	88	491	klassieke niet-zoutverliezer ^e	negatief	-
8	2009	2013	m	43	43	niet klassieke vorm	negatief	-
9	2012	2012	m	52	134	klassieke niet-zoutverliezer ^e	negatief	-
10 ^b	2014	2014	v	17	?	klassieke vorm zoutverliezer	negatief	b
11 ^c	2018	2019	v	28	?	Niet-klassieke vorm	Niet-conclusief	c

- Tijd tussen hielprik en aankomst lab zes dagen. Kind was al bij kinderarts voordat de hielpriksuitslag bekend was. Omdat de screeningsuitslag afwijkend was betreft het geen fout-negatieve uitslag.
- Op basis van virilisatie al antenataal gediagnosticeerd. Het betreft een genetisch bevestigde klassieke zoutverliezende vorm. De vroege behandeling heeft waarschijnlijk geleid tot een negatieve hielpriksuitslag, daarom wordt dit niet als een fout-negatieve screeningsuitslag beschouwd, en ook niet als gemiste patiënt.
- Was voorafgaand aan de hielprik al in behandeling voor de niet-klassieke vorm van AGS. Dit kind wordt niet als gemiste patiënt of als fout-negatief beschouwd.
- FN = fout-negatief, GP = gemiste patiënt.
- M.i.v. 2018 behoren ook de klassieke niet-zoutverliezers tot de doelgroep van de screening. Deze kinderen zouden nu als fout-negatief zijn beschouwd.

4 Screening op congenitale hypothyreoïdie (CH)

De screening op CH is in 1981 landelijk ingevoerd. Een beschrijving van de aandoening wordt gegeven op de website van het RIVM (zie: <https://www.rivm.nl/hielprik-voor-professionals/ziektes-die-hielprik-opspoor>). Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de screening in 2018. In paragraaf 4.1 worden de indicatoren beschreven. In paragraaf 4.2 worden de screeningsuitslagen beschreven en in paragraaf 4.3 de kinderen die verwezen zijn naar de kinderarts. In paragraaf 4.4 gaan we in op de doorlooptijden, in 4.5 op de diagnose en in 4.6 op de validiteit van de screening op CH.

4.1 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie

In deze paragraaf wordt een samenvatting van de indicatoren gegeven die voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op CH vastgesteld zijn (tabel 4.1). In 2018 zijn van slechts 55% van de verwezen kinderen de diagnostische gegevens bekend, in plaats van gemiddeld 93% in 2014-2017. De diagnostische resultaten over 2018 dienen daarom met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.

Tabel 4.1: Samenvatting van de indicatoren voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op CH sinds 2014

Indicator	Streef- en signaalwaarden ^a	2014	2015	2016	2017	2018	Trend
Herhaalde eerste hielprik (%)	≤0,50	0,38	0,56	0,55	0,503	0,42	Fluctueert
Tweede hielprik (%)	≤0,50	0,74	0,82	0,53	0,21	0,36	Fluctueert
Verwijscijfer (%)	n.v.t.	0,22	0,31	0,21	0,13	0,15	Fluctueert
Verwijstermijn (% dezelfde dag, evt. na collegiaal overleg uiterlijk om 12.00 uur de volgende dagen ^e)		91	90	92	93	94	Stabiel
Leeftijd bij eerste diagnostiek (%) (voor alle verwezen kinderen)	≥90% <15 dagen	73	76	78	85	85	Toename
Leeftijd bij 1e diagnostiek (%) (ernstige CH, d.w.z. vrij T4 <5 pmol/l bloed)	≥ 90% <15 dagen	91	89	100	100	100	Stabiel
Detectiecijfer ^b (%)		0,043	0,046	0,042	0,041	0,015^c	Afname ^c
Gemiste patiënten ^b	0	0	0	0	0	0	Stabiel
Fout-negatieven	0	1	0	0	1	0	Stabiel
Sensitiviteit ^b (%)	100	99	100	100	99	100	Stabiel
Specificiteit ^b (%)	> 99,84	99,83	99,77	99,85	99,92	99,94 ^d	Stabiel
PVV ^b (%)	> 15	21	17	22	33	20	Stabiel

- De streefwaarden in 2018 zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als in de voorliggende jaren.
- De gegevens geven aan wat er op het moment van de peildatum (26-08-2019) bekend is in de registratie. Jaarlijks worden het detectiecijfer en de validiteit van de testen opnieuw berekend, omdat bijvoorbeeld diagnoses zijn aangevuld of aangepast of omdat gemiste kinderen ontdekt zijn.
- Het detectiecijfer is met zekerheid hoger dan weergegeven. Doordat bijna de helft van de diagnoses niet is aangeleverd, hebben we geen gegevens van het werkelijk aantal terecht-positieven. Opmerkelijk is dat het detectiecijfer in 2018 beduidend lager blijft dan in voorgaande jaren als rekening wordt gehouden met 45% ontbrekende diagnoses, nl. $0,015/45\% = 0,033$.
- In 2018 is 45% (n=112) van de diagnostische gegevens niet aangeleverd. Indien we ervanuit zouden gaan dat al deze 112 kinderen een fout-positieve uitslag hebben, dan zou de specificiteit 99,87% zijn. Dit is nog steeds boven de streefwaarde van 99,84%.
- Omdat geen tijdstippen in Neorah zijn geregistreerd, tellen zowel dezelfde dag als de volgende dag als tijdig.

In 2018 gaf 0,36% van de CH uitslagen aanleiding voor een tweede hielprik. Hiermee is het streefcijfer ($\leq 0,50\%$) net als vorig jaar behaald. Het percentage herhaalde eerste hielprikken is voor het eerst sinds 2014 lager dan de streefwaarde ($\leq 0,50\%$). Het RIVM-DVP heeft vanaf juni 2018 nieuwe lancetten geïmplementeerd waarmee eenvoudiger voldoende bloed verzameld kan worden, en acties m.b.t. deskundigheidsbevordering van screeners verricht. Het lijkt erop dat deze maatregelen geholpen hebben.

In 2018 is, net als in voorgaande jaren, de streefwaarde voor de indicator leeftijd bij eerste diagnostiek voor alle verwezen kinderen niet gehaald. De streefwaarden voor het aantal fout-negatieven, de sensitiviteit en specificiteit zijn in 2018 behaald. Het detectiecijfer kan niet goed ingeschat worden, omdat het totaal aantal terecht-positieven onbekend is.

4.2 Screeningsuitslagen

Tabel 4.2 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik. Het percentage niet-conclusieve uitslagen vertoonde een sterk stijgende trend van 2007 tot 2015, en is daarna weer lager geworden. Het percentage verwijzingen ('afwijkende hielprikuitslag na 1 of meer hielprikken') volgt dit patroon enigszins. De reden voor de sterke variatie over de jaren is onbekend. Er is geen aanpassing in de afkapwaarden geweest. Uit nog lopend onderzoek van de ANS-CH, de screeningslaboratoria, het referentielaboratorium en TNO naar een verklaring voor de schommelingen bleek dat in elk geval één van de drie bepalingen, nl. de TBG-assay, instabiel was. Er is overleg geweest met de leverancier om te komen tot betere stabiliteit en voorspelbaarheid van de uitkomsten van de TBG-assay. M.i.v. juli 2019 werken alle laboratoria meer uniform, door dezelfde lotnummers te gebruiken en strikte ingangscontroles uit te voeren. Daarnaast worden er meer metingen ter controle uitgevoerd.

Zowel een te groot als een te klein aantal verwijzingen is onwenselijk. Te veel fout-positieve uitslagen leiden tot onnodige doorverwijzingen die onrust bij ouders en omgeving en onnodige belasting van de zorg veroorzaken. Bij weinig doorverwijzingen neemt de kans op het missen van patiënten met CH toe.

Tabel 4.2: Uitslagen en verwijzingen bij CH-screening naar geboortjaar (2014-2018)

Conclusie	2014	2015	2016	2017	2018	
	%	%	%	%	%	n
Na 1e hielprik:						
- Negatief (goede uitslag)	98,76	98,46	98,78	99,13	99,08	167012
- Niet-conclusief	0,74	0,82	0,53	0,21	0,36	607 ^b
- Afwijkend	0,06	0,07	0,08	0,08	0,08	139
- Onvoldoende vulling	0,38	0,56	0,55	0,50	0,42	712
- Te vroeg geprikt	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	20
- Missing	0,03	0,06	0,04	0,04	0,04	60
- Onbekend	0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	1
- Niet uitgevoerd	0,01	0,01	0,02	0,02	0,01	14
Afwijkend na 1 of meer hielprikken	0,22	0,31	0,21	0,13 ^a	0,15	257 ^c
	n	n	n	n	n	
Verwezen	387	530	356	229	248 ^c	
Gescreend	175.323	171.123	172.754	169.883	168.565	

- Inclusief vier kinderen die uiteindelijk niet verwezen zijn, omdat alle vier één dag na afname hielprik overleden zijn. Exclusief drie kinderen die onterecht geregistreerd staan als bezwaar = overleden. En exclusief 2 kinderen waarbij de behandeling al voor de hielprik werd gestart, waardoor de conclusie ontbrak.
- In totaal hebben 623 kinderen (0,37%) een niet-conclusieve uitslag na 1 of meer hielprikken gekregen en hebben zij een tweede hielprik ontvangen.
- Inclusief negen kinderen die voor verwijzing zijn overleden. Exclusief een kind dat onterecht verwezen was door een registratiefout. Deze tien kinderen worden niet meegeteld in de berekening van het aantal verwezen kinderen. Inclusief een kind bij wie de hielprik <24 uur na een bloedtransfusie is afgenomen, met als uitslag afwijkend die onterecht als niet-classificeerbaar is geboekt. Het kind is voor afname van de herhaalde eerste hielprik door een kinderarts onderzocht omdat het in het ziekenhuis lag. Dit kind wordt wel meegerekend in het aantal verwezen kinderen.

4.3 Verwijzingen

In 2018 kwamen 257 kinderen op basis van hun afwijkende hielprikuitslag volgens Praeventis in aanmerking voor verwijzing naar een kinderarts vanwege verdenking op CH. Het aantal verwezen kinderen dat in Neorah staat bedraagt echter 248. Dit verschil wordt veroorzaakt door fouten in de registratie en omdat een aantal kinderen kort na de hielprik overleden zijn en daarom niet verwezen konden worden (zie tabel 4.2 voetnoot d). Uitgaande van 248 verwezen kinderen, is het verwijzingscijfer voor CH in 2018 0,15% (tabel 4.2). Dit is lager dan in voorgaande jaren, m.u.v. 2007 en 2017 (tabel 4.1 en 4.2).

Onder de verwezen kinderen was het percentage jongens hoger, net als in voorgaande jaren. De man/vrouw ratio in 2018 was 1,2 (tabel 4.3). Deze scheve man/vrouw-ratio wordt voornamelijk veroorzaakt doordat bij de screening, ondanks de toevoeging van TBG aan het screeningsprotocol, nog veel kinderen met een relatieve TBG-deficiëntie verwezen worden. Dit is een recessieve aandoening die via het X-chromosoom wordt doorgegeven en dus vaker bij jongens voorkomt. Het percentage prematuren onder de verwezen kinderen was 0,4% en daarmee lager dan voorgaande jaren. Het percentage overleden kinderen in 2018 is 3,6%. Dit is aanzienlijk hoger dan in de algemene populatie. Dit komt doordat lage T4-concentraties vaker bij zeer zieke kinderen voorkomen zonder dat er sprake is van CH.

In bijlage 1, figuren 1a en 1b wordt een overzicht gegeven van verwijzingen voor alle aandoeningen uit de hielprikscreening.

Tabel 4.3: Kenmerken van de groep kinderen die verwezen is vanwege verdenking op CH naar geboorteejaar (2014-2018)

Kenmerk		2014 (%)	2015 (%)	2016 (%)	2017 (%)	2018 (%)
Geslacht	Jongen	57	63	57	58	55
	Meisje	43	37	43	41	45
Prematuur ^a	Ja	3	3	2	5	0
	Nee	97	97	98	95	100
Geboortegewicht	≤ 2500 gram	13	13	12	15	9
	> 2500 gram	87	87	88	85	91
Zwangerschapsduur	≤ 36 weken	10	9	8	12	8
	> 36 weken	90	91	92	88	92
Overleden	Ja	1,3	2,7	3,4	3,4	3,6
	Nee/Onbekend	98,7	97,3	96,6	96,6	96,4

a. geboortegewicht ≤ 2500 gram én zwangerschapsduur ≤ 36 weken.

4.4 Doorlooptijden

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

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

Zie figuur 4.1 voor een overzicht van de doorlooptijden in het CH-screeningstraject.

Omdat we met name geïnteresseerd zijn in hoe de trajecten zijn voor kinderen die ten tijde van de hielprik thuis zijn, hebben we bij de berekening van de doorlooptijden de kinderen met een laag geboortegewicht (hier gedefinieerd als ≤2500 gram, n=21 verwijzingen) buiten beschouwing gelaten. Kinderen met een dergelijk laag geboortegewicht liggen ten tijde van de hielprik veelal nog in het ziekenhuis. De enige uitzondering is de indicator met betrekking tot het traject van geboorte tot diagnostisch onderzoek van de kinderarts. Voor deze indicator hebben we de duur van het traject berekend voor zowel alle verwezen kinderen (conform de vergelijkbare indicator bij de andere “hielprikaandoeningen”) als voor de subgroep met een laag en een normaal geboortegewicht.

Interval tussen de eerste en tweede hielprik

Bij deze analyse is uitgegaan van de groep gescreende kinderen die een tweede hielprik heeft gekregen en een geboortegewicht groter dan 2500 gram heeft. Van 493 van de 552 (89%) kinderen zijn de data van de eerste en tweede hielprik bekend. Van deze 493 kinderen was het interval tussen eerste en tweede hielprik in 477 (97%) gevallen korter dan 10 dagen.

Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

Indien een kind verwezen moet worden naar een kinderarts meldt de medisch adviseur dit aan de huisarts. Bij het berekenen van de tijd tussen hielprik en melding aan de huisarts is bij kinderen die na de tweede hielprik zijn verwezen, uitgegaan van de datum van de tweede hielprik. Van 214 van de 227 (94%) kinderen is de datum van hielprik en datum van verwijzing

bekend. Van deze 214 kinderen was het interval tussen de laatste hielprik en de melding aan de huisarts bij 212 (99%) gevallen zeven dagen of korter.

Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek ('verwijstermijn')

Van 116 van de 227 (51%) kinderen met een geboortegewicht hoger dan 2500 gram is de datum van melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek bekend. Bij 14 van hen was de geregistreerde datum van het diagnostisch onderzoek voorafgaand aan de geregistreerde datum van de melding aan de huisarts. Deze worden geëxcludeerd. Dit betekent dat er van 102 (45%) kinderen de verwijstermijn berekend kan worden. De gewenste verwijstermijn is dezelfde dag, eventueel na collegiaal overleg uiterlijk 12.00 uur de volgende dag. Omdat in Neorah geen tijdstippen zijn geregistreerd, is dit geoperationaliseerd als dezelfde dag of de volgende dag. Van de 102 kinderen zijn er 96 (94%) tijdig verwezen, waarvan 5 op de volgende dag (tabel 4.4).

Tabel 4.4: Interval tussen de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek bij kinderen geboren in 2018 die verwezen zijn bij de screening op CH met een geboortegewicht groter dan 2500 gram

Interval (dagen)	N totaal	%
≤ 1	96	94,1
2	3	2,9
3	1	1,0
4	1	1,0
> 4	1	1,0
Totaal	102	100

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Uitgaande van alle naar een kinderarts verwezen kinderen is in 2018 is de leeftijd bij eerste diagnostisch onderzoek bekend bij 54% (135/248). Het diagnostisch onderzoek is bij 85% (115/135) voor de leeftijd van 15 dagen verricht. In 2017, 2016, 2015 en 2014 was dit respectievelijk 85%, 78%, 76% en 73% van alle verwezen kinderen. Bij kinderen met een geboortegewicht kleiner dan of gelijk aan 2500 gram is dit 80% (8/10) en bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram is dit 86% (107/125).

Bij de kinderen zwaarder dan 2500 gram uit 2018 is een opsplitsing gemaakt naar het aantal hielprikken. Van de kinderen die direct na de **eerste hielprik** zijn verwezen is bij 73 van de 74 (99%) diagnostisch onderzoek verricht voor de leeftijd van 15 dagen. Van de kinderen geboren in 2018 die na een **tweede hielprik** (of 1 na herhaalde eerste hielprik) zijn verwezen waren 34 van de 51 (67%) kinderen jonger dan 15 dagen ten tijde van het diagnostisch onderzoek.

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling bij CH-patiënten

Uitgaande van alle patiënten met CH heeft 96% het eerste diagnostisch onderzoek voor de leeftijd van 15 dagen gekregen (tabel 4.5a). Uitgaande van de patiënten met een *ernstige vorm van CH* (gedefinieerd als een vrij T4 kleiner dan 5 pmol/l serum⁴), was dit 100% (tabel 4.5b).

De gemiddelde leeftijd bij de start van de behandeling van patiënten met ernstige CH in 2018 is 7,8 dagen.

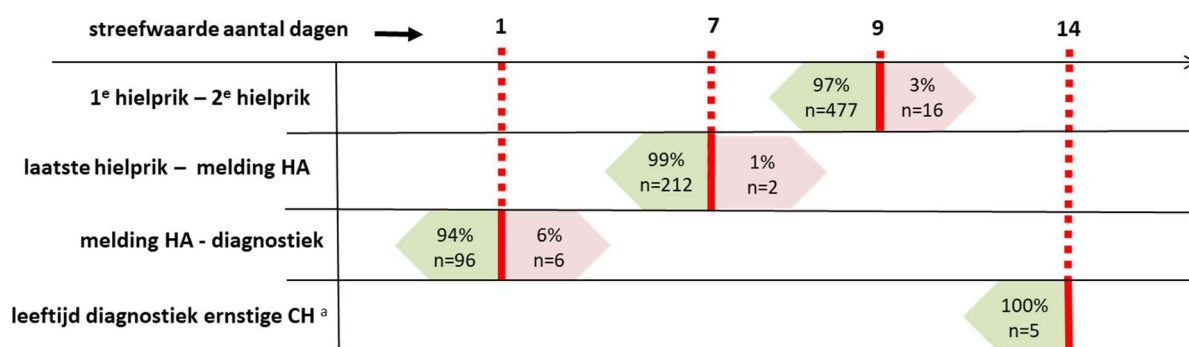
⁴ Voorgaande jaren werden twee criteria gebruikt om te bepalen of een kind een ernstige vorm van CH heeft, nl. een vrij T4 kleiner dan 5 pmol/l serum of een totaal T4 <43 nmol/l serum. Tegenwoordig is het voldoende om dit aan de hand van het vrij T4 te bepalen.

Tabel 4.5a: Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van CH-patiënten geboren in 2018

Leeftijd (in dagen)	Eerste diagnostisch onderzoek		Behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0-14	25	96,2	24	92,3
15-21	1	100	2	100
>21	0	100	0	100
Totaal	26		26	

Tabel 4.5b: Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van CH-patiënten met ernstige CH geboren in 2018

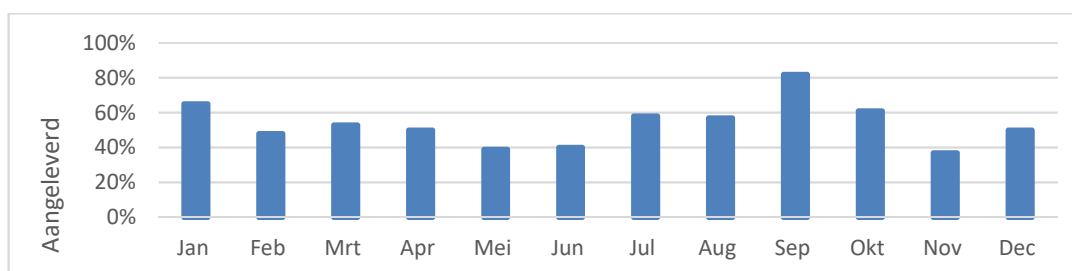
Leeftijd (in dagen)	Eerste diagnostisch onderzoek		Behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0-14	5	100	5	100
>14	0	100	0	100
Totaal	5		5	



Figuur 4.1: Doorlooptijden screeningstraject CH, bij leeftijd diagnostiek ernstige CH is uitgegaan van alle patiënten met ernstige CH (vrij T4<5 pmol/l serum), bij de overige doorlooptijden is uitgegaan van alle kinderen met een geboortegewicht > 2500 gram.

4.5 Diagnose

Van 112 (45%) van de 248 kinderen ontbreken de diagnostische gegevens in 2018. Dit is een opvallend hoog aantal en percentage. Er lijkt geen duidelijk verband te zijn tussen de aanlevering en gebeurtenissen in de tijd, zoals bijvoorbeeld de invoering van de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) eind mei 2018 (figuur 4.2). Invloed hiervan op de bereidheid van kinderartsen om gegevens aan te leveren kan echter niet volledig worden uitgesloten.



Figuur 4.2: Percentage kinderen met diagnostische gegevens ten opzichte van het aantal verwezen kinderen bij de screening op CH per geboortemaand in 2018.

In 2018 werd de registratie van de diagnostische gegevens van de CH-screening voor het eerst uitgevoerd door het CH-expertisecentrum in Amsterdam UMC namens de kinderarts-endocrinologen. In de jaren daarvoor verzamelde TNO deze gegevens. Ook toen ontbraken gegevens, maar beduidend minder (3-9% in 2014-2017, gemiddeld 6,6%⁵). Het percentage kinderen bij wie wel diagnostiekgegevens bekend zijn, maar waar (nog) geen conclusie mogelijk is, is wel constant over de jaren (2-3%, 8 in 2018).

In 2018 is bij 26 van de 128 kinderen met een diagnose (20%) permanente CH vastgesteld, waarvan 25 met een thyroïdale vorm van CH (CH-T) en 1 met een centrale vorm van CH (CH-C).

Tabel 4.6: Diagnosen gesteld bij de kinderen geboren in 2018, die bij de screening op CH verwezen zijn naar een kinderarts

Diagnose	n
Permanente CH	26
CH-T (primaire CH)	25
CH-C (secundaire/tertiaire CH)	1
CH-T of CH-C	0
Passagère CH	0
Geen CH	102
(Nog) geen conclusie mogelijk	8
Diagnostische gegevens ontbreken	112
Totaal	248

Subclassificatie

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

CH-T

CH-T wordt veroorzaakt door een stoornis in de aanleg van de schildklier of een stoornis in de synthese van schildklierhormoon (dys hormonogenese). In tabel 4.7 worden de subclassificaties van kinderen met permanente CH geboren in 2018 weergegeven. Het stellen van de oorzakelijke diagnose is bij dys hormonogenese van belang om de ouders een gefundeerd erfelijkheidsadvies te kunnen geven. De meeste vormen van dys hormonogenese zijn familiair. Veelal is de wijze van overerving autosomaal recessief, waarbij in één gezin de kans op een volgend kind met de aandoening 25% bedraagt.

CH-C

In 2018 is één patiënt met CH-C opgespoord (tabel 4.6).

⁵ De kinderartsen leverden in voorgaande jaren de diagnostiekgegevens goed aan. Het toen hoge percentage van 9% in 2015 en 2016 kwam doordat TNO destijds een stapel 'witte formulieren' niet had ontvangen van het RIVM, waardoor de kinderartsen nog niet tijdig konden worden benaderd. Het percentage ontbrekende diagnoses doordat de kinderarts niet is bereikt of niet reageerde was in 2014-2017 slechts 1-6% van de verwezen kinderen (gemiddeld 3,2%).

Tabel 4.7: Subclassificatie van kinderen geboren in 2018, die verwezen zijn vanwege verdenking op CH, met diagnose permanente CH

Subclassificatie	n
CH-T (primaire CH)	
Aanlegstoornis	
agenesie	2
ectopie	14
dysgenesie	0
onbekend	3
Dyshormonogenese	6
CH en downsyndroom	0
Anders	0
Geen subclassificatie	0
Missing	0
CH-C (secundaire/tertiaire CH)	1
CH-T of CH-C	0
Totaal	26

4.6 Validiteit

In deze paragraaf worden voorlopige waarden voor de validiteitsindicatoren bepaald. De kinderen waarvan de diagnose (nog) niet bekend is ($n=8$) of de diagnostische gegevens geheel ontbreken ($n=112$, 45%), worden buiten beschouwing gelaten. De indicatoren worden in een volgende rapportage geactualiseerd indien er aanvullende diagnoses zijn geregistreerd. Omdat er veel gegevens geheel ontbreken moeten de resultaten (de specificiteit, positief voorspellende waarde en het detectiecijfer) in deze rapportage met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

In 2018 zijn er geen kinderen gemeld als fout-negatief bij de screening op CH (zie tabel 4.9 voor gegevens van gemiste kinderen in eerdere jaren). De sensitiviteit van de screening in 2018 is 100% (26/26), de specificiteit is 99,939% (168.317/168.419) en de positief voorspellende waarde 20% (26/128)(tabel 4.8a). Het detectiecijfer is 0,015% (26/168.445).

Effect van de ontbrekende diagnoses op de validiteit

Sensitiviteit. De sensitiviteit blijft 100% zolang er geen kinderen met CH onontdekt zijn gebleven, dit is onafhankelijk van het aantal ontbrekende diagnoses bij verwezen kinderen.
PVW. De positief voorspellende waarde (PVW, 20%) is wel zeer afhankelijk van de uitkomsten van de diagnostiek: de PVW in 2018 kan variëren van 11% als geen van de 112 kinderen met ontbrekende diagnose CH blijkt te hebben, terwijl de PVW 58% is als al deze kinderen wel CH hebben.

Specificiteit. De specificiteit (99,939%) blijft in 2018 binnen de streefwaarde van $> 99,84\%$, want in het ongunstigste geval dat alle 112 kinderen een fout-positieve uitslag hebben zou de specificiteit 99,873% zijn (168.317/168.531).

Detectiecijfer. Het detectiecijfer is met zekerheid te laag geschat, want bij de 112 kinderen met ontbrekende diagnose zullen nog kinderen met CH zijn. Opvallend is dat ook het aantal kinderen met CH dat wel al gevonden is erg laag is. Op grond van het detectiecijfer uit voorgaande jaren (0,041-0,046%) verwachten we bij een groep van 168.565 kinderen 69-77 CH-patiënten. Er lijken dus nog 45-50 patiënten te ontbreken. Als deze uit de groep van 112 met ontbrekende diagnoses en 8 met (nog) ontbrekende conclusie moeten komen, betekent dit dat binnen deze groep relatief veel kinderen met CH zouden moeten zitten. Dit is opmerkelijk.

Tabel 4.8a: Diagnose naar verwijfsindicatie bij kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH geboren in 2018

Verwijzing geïndiceerd	CH		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	26	102	128 ^a
Nee	0	168.317	168.317
Totaal	26	168.419	168.445 ^a

a. exclusief acht kinderen waarvan de diagnose (nog) niet bekend is en 112 kinderen waarvan de diagnostische gegevens geheel ontbreken.

Gemiddeld over 2014-2018 is de sensitiviteit 99,4% (323/325), de specificiteit 99,863% (855.896/857.074) en de positief voorspellende waarde 22% (323/1501) (tabel 4.8b). Het detectiecijfer in 2014-2018 is 0,038% (323/857.399).

Tabel 4.8b: Diagnose naar verwijfsindicatie bij kinderen die verwezen zijn vanwege verdenking op CH bij de screening in 2014-2018

Verwijzing geïndiceerd	CH		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	323	1.178	1.501 ^a
Nee	2	855.896	855.898
Totaal	325	857.074	857.399 ^a

a. exclusief 249 kinderen waarvan de diagnose (nog) niet bekend is of geheel ontbreekt.

Tabel 4.9: Bij TNO via het NSCK gemelde kinderen met CH die buiten de screening om zijn opgespoord

Nr.	Geb. jaar	Gevonden in:	m/v	Geb. gew.	Zw. duur	Eerste hielprik			Scr. uitslag	Diagnose	Classificatie ^a
						T4	T4/TBG	TSH			
						gram	weken	SD			
10360	2010	2011	v	2775	37	-0,30	?	?	negatief	CH-C	FN
10361	2010	2011	m	3170	41	-0,90	?	<1	negatief	CH-C	FN
11162	2011	2011	m	1346	35	-1,40	?	2	negatief	CH	FN
11327	2011	2012	?	?	?	?	?	?	?	CH-T	FN
13315	2013	2013	m	895	25,6	-3,6	8,7	2	negatief	CH-T	FN
13316 ^b	2013	2013	v	600	28,2	-1,7	16,9	8	niet-concl.	CH-T	FN
13338 ^c	2013	2016	v	4350	42,0	-1,2	n.a.	1	negatief	CH-C	FN
14278 ^d	2014	2014	v	4240	41,6	-1,3	13,6	3	negatief	CH-C	FN
17231 ^e	2017	?	m	?	?	-2,5	14,8	2	niet-concl	CH-?	FN

- a. FN = fout-negatief; GP = gemiste patiënt.
- b. Abusievelijk in eerste instantie gemeld als gemiste AGS; prematuur met uitslag 1e hielprik niet-conclusief, uitslag 2e hielprik negatief o.b.v. TSH: T4 -2,4, T4/TBG 16,5, TSH 7.
- c. Rechtstreeks bij TNO gemeld, dus buiten het NSCK om.
- d. TBG hoeft alleen bepaald te worden als het T4 <= -1,6 SD is, maar is bij dit kind wel bepaald (279 nmol/l bloed).
- e. 2^e hielprik negatief (i.e. goede uitslag: T4 -2,4; T4/TBG 19,3; TSH 1).

5 Screening op 13 metabole ziekten (MZ)

De screening op PKU vindt plaats sinds 1974, terwijl de screenings op de andere metabole ziekten (MZ) in 2007 landelijk zijn ingevoerd. In tabel 5.1 zijn de 13 MZ waarop in Nederland wordt gescreend weergegeven. Meer informatie over de MZ vindt u op de website van het RIVM (rivm.nl/hielprik-voor-professionals/ziektes-die-hielprik-opspoor) en de website van de DDRMD (ddrmd.nl/).

Tabel 5.1: Metabole ziekten in de NHS

Aandoening	Afkorting
3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie	3-MCC ^a
Biotinidase deficiëntie	BIO
Galactosemie	GAL
Glutaar acidurie type I	GA-I
HMG-CoA lyase deficiëntie	HMG ^a
Isovaleriaan acidurie	IVA
Maple syrup urine disease	MSUD
Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie	MCAD
Multipiele CoA carboxylase deficiëntie	MCD ^a
Phenylketonurie	PKU
Trifunctional Protein deficiëntie/ Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiëntie	TFP/LCHAD
Tyrosinemie type I	TYR-I
Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie	VLCAD

- a. drie aandoeningen worden in de rapportage samengenomen onder de term 3-MHM, deze aandoeningen hebben dezelfde merker.

Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de resultaten van de screening in 2018. De diagnostische gegevens zijn verkregen via de Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (www.ddrmd.nl), waarvoor dank. Conform de andere hoofdstukken gaan we eerst in op de indicatoren voor de jaarlijkse evaluatie (paragraaf 5.1). Paragraaf 5.2 geeft een overzicht van de screeningsuitslagen. In paragraaf 5.3 beschrijven we de verwezen kinderen. In paragraaf 5.4 gaan we in op de doorlooptijden, in 5.5 op de diagnoses en in 5.6 wordt de validiteit van de screening op MZ beschreven.

5.1 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie

In deze paragraaf wordt een samenvatting gegeven van de indicatoren die voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op MZ vastgesteld zijn (tabel 5.2). Net als in 2017, is in 2018 het percentage tijdige verwijzingen (verwijstermijn) en tijdige leeftijd bij eerste diagnostiek lager dan in voorgaande jaren. De ANS-MZ heeft onderzocht wat de reden is en daaruit blijkt dat er fouten gemaakt zijn in het registreren van de datums in de afgelopen twee jaar. Opvallend in 2018 zijn de stijging in het verwijscijfer voor 3-MHM en een daling in het verwijscijfer voor MSUD. In hoofdstuk 5.3 wordt dit verder toegelicht.

Tabel 5.2: Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse evaluatie van de screening op MZ sinds 2014

Processtap	Streef- / signaalwaarden ^a	MZ	2014	2015	2016	2017	2018	Trend
Herhaalde 1 ^e hielprik (%)	Elk van de MZ: ≤0,50%	3-MHM	0,17	0,20	0,22	0,20	0,18	Stabiel
		BIO	0,42	0,51	0,54	0,46	0,37	Fluctueert
		GAL	0,31	0,31	0,27	0,23	0,18	Afname
		GA-I	0,17	0,20	0,22	0,20	0,18	Stabiel
		IVA	0,17	0,20	0,22	0,20	0,18	Stabiel
		MSUD	0,14	0,18	0,18	0,17	0,14	Stabiel
		MCAD	0,17	0,20	0,22	0,20	0,18	Stabiel
		PKU	0,14	0,18 ^b	0,18	0,17	0,14	Stabiel
		TFP/LCHAD	0,17	0,20	0,22	0,20	0,18	Stabiel
		TYR-I	0,14	0,18	0,18	0,17	0,14	Stabiel
		VLCAD	0,17	0,20	0,22	0,20	0,18	Stabiel
Tweede hielprik (%)	-	OCTN2			0,034	0,032	0,045	
Verwijscijfer (%)	Trend in de tijd	3-MHM	0,004	0,004	0,003	0,005	0,009	2018: toename
		BIO	0,007	0,011	0,010	0,018	0,013	Fluctueert
		GAL	0,035	0,041	0,020	0,021	0,025	Afname ^c
		GA-I	0,001	0,001	0,001	0,001	0	Stabiel
		IVA	0,002	0,001	0,004	0,002	0,002	Stabiel
		MSUD	0,005	0,007	0,012	0,010	0,002	2018: afname
		MCAD	0,012	0,011	0,012	0,011	0,012	Stabiel
		PKU	0,011	0,012	0,012	0,008	0,010	Stabiel
		TFP/LCHAD	0,001	0,001	0	0,001	0,001	Stabiel
		TYR-I	0,001	0,002	0,002	0,002	0,001	Stabiel
		VLCAD	0,003	0,011	0,005	0,011	0,008	Fluctueert
Verwijstermijn (%)	Elk van de MZ: ≤24 uur/ op dag van verwijzing ^d		92	92	97	52	51	2017 en 2018: afname
Tijdigheid melding huisarts (%)	Elk van de MZ: <8 d na de laatste hielprik		100	98	97	96	96	Stabiel
Leeftijd bij eerste diagnostiek (%)	Elk van de MZ: ≥ 90% <10 d		89	89	92	74	76	Wisselend
Detectiecijfer (%) ^{e, f}	PKU en MCAD: 0,004 - 0,012%	PKU	0,009	0,012	0,009	0,007	0,010	Stabiel
		MCAD	0,012	0,011	0,011	0,011	0,011	Stabiel
Gemiste patiënten ^f	Elk van de MZ: 0		MCAD: 1 VLCAD: 1	0	0	0	0	Stabiel
Fout-negatieven ^f	Elk van de MZ: 0		VLCAD: 1	0	0	0	0	Stabiel
Sensitiviteit (%) ^f	Elk van de MZ: 100%		VLCAD: 80	100	100	100	100 ^g	Stabiel
Specificiteit (%) ^f	BIO > 99,97% GAL > 99,97% Overig > 99,99%	3-MHM	99,999	99,998	99,998	99,998	99,993	Stabiel
		BIO	99,997	99,991	99,991	99,988	99,989	Stabiel
		GAL	99,966	99,960	99,981	99,979	99,978	Stabiel
		GA-I	99,999	99,999	99,999	99,999	100	Stabiel
		IVA	99,999	99,999	99,999	99,999	100	Stabiel
		MSUD	99,996	99,994	99,990	99,990	100	Stabiel
		MCAD	100	99,999	99,999	99,999	99,999	Stabiel
		PKU	99,998	99,998	99,998	100	100	Stabiel
		TFP/LCHAD	100	99,999	100	99,999	99,999	Stabiel
		TYR-I	99,999	99,999	99,998	99,999	99,999	Stabiel
		VLCAD	99,998	99,994	99,997	99,992	99,997	Stabiel
PVW (%) ^{d, f}	PKU > 60%	PKU	84	84	85	100	100	Stabiel
	MCAD > 70%	MCAD	100	94	95	95	90	Stabiel

a. De streefwaarden in 2018 zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als in de voorgaande jaren.

- b. In monitorrapport 2015 abusievelijk vermeld als 0,14%.
- c. GAL: mogelijk a.g.v. wijziging afkapgrens voor GAL per 1-7-2015.
- d. Tot 2017 is dit het percentage kinderen dat dezelfde dag of de dag na verwijzing wordt gezien door de kinderarts (tijdstippen worden niet geregistreerd). Vanaf 2017 is dit het percentage kinderen dat dezelfde dag door de kinderarts wordt gezien (als de oude criteria van tot 2017 (dezelfde dag of de dag na verwijzing) worden toegepast op 2017 en 2018, zouden de uitkomsten resp. 79% en 81% zijn. Er is ook dan sprake van een daling in de tijd.). Er is (nog) geen streefwaarde geformuleerd.
- e. Voor de overige MZ zijn de aantallen te klein om streefcijfers te bepalen.
- f. De gegevens geven aan wat er op het moment van de peildatum bekend is in de registratie (04-07-2019 voor de diagnostische gegevens). Jaarlijks worden het detectiecijfer en de validiteit van de testen opnieuw berekend, omdat bijvoorbeeld diagnoses zijn aangevuld of aangepast of omdat gemiste kinderen ontdekt zijn.
- g. In 2018 waren er geen kinderen met GA-I, LCHAD en TYR-I. Daarom kon de sensitiviteit niet berekend worden.

5.2 Screeningsuitslagen

Wijziging afkapgrenzen

Door een vernieuwing in analyse-apparatuur en testkit zijn per 1-1-2018 de afkapgrenzen voor afwijkende screening op TYR-1 gewijzigd van $SA \geq 1,20 \mu\text{mol/l}$ bloed naar $SA \geq 0,90 \mu\text{mol/l}$ bloed.

Per 1 januari 2018 is er een verbeterde methodiek voor MSUD in gebruik genomen (XEvo MSMS en de Neobase 2-assay) waarbij direct al rekening werd gehouden met de nieuwe afkapgrenzen van $340 \mu\text{mol/l}$ voor valine en leucine (de officiële datum van wijziging van de afkapgrens is 1 april 2019).

Screeningsuitslagen

Tabel 5.3 geeft een overzicht van de uitslagen van de eerste hielprik voor MZ. Het aantal afwijkende uitslagen varieert tussen 1 (GA-I) en 42 (GAL). Het percentage onvoldoende vullingen varieert tussen 0,14% (MSUD, PKU, TYR-I en OCTN2-def) en 0,37% (BIO). Er werd 23 tot 24 keer te vroeg geprikt, voor 60 kinderen ontbrak de uitslag zonder geregistreerde reden ('missing'), voor 1-4 kinderen kon de uitslag niet worden geïnterpreteerd ('onbekend') en 14 maal werd de screening 'niet uitgevoerd'.

Afwijkende biotinidase-uitslagen

In de zomer van 2018 was er een cluster van verwijzingen vanwege een afwijkende biotinidase-uitslag: er werden op één dag 3 kinderen voor BIO verwezen naar Amsterdam UMC, locatie VU. De kinderarts gaf later aan het RIVM-DVP door dat deze drie kinderen volledig normale waarden hadden. Het DVP is daarop een uitgebreid onderzoek gestart dat tot nu toe nog steeds geen bevredigende antwoorden heeft opgeleverd. De hielprik was bij de drie kinderen door dezelfde screener afgenomen. Een gesprek over diens werkwijze, omgang met materialen, persoonlijke achtergrond etc. leverde geen aanwijzingen over de oorzaak, en ook bij twee huisbezoeken om de werkwijze te beoordelen werd niets bijzonders ontdekt.

Op grond van deze bevindingen is de werkwijze rond doorverwijzen bij afwijkende BIO-uitslagen daarna aangepast. Kinderen met licht afwijkende uitslagen werden als 'verdacht' bestempeld, en niet verwezen, maar er werd direct een nieuwe hielprik afgenomen door een andere screener. In 2018 en begin 2019 is dit nog een aantal keer voorgekomen. Alle kinderen bleken bij herhaling een normale uitslag te hebben.

Ook bij de laboratoria is dit meermalen besproken en is nader onderzoek gedaan, door het nakijken van alle kaartjes uit een doos en de invloed van de envelop, en controles in een ander laboratorium, maar ook dit leverde geen verklaring.

In het kort: Bij de verdachte uitslagen is in samenwerking met de laboratoria een aangepaste werkinstructie aangehouden, waarbij verdachte gevallen een nieuwe hielprik krijgen, het liefst

door een andere screener afgenomen, en er en nader onderzoek wordt gedaan omdat de oorzaak nog steeds onduidelijk is. Dit alles is ook gemeld aan en besproken met de ANS-MZ. De kinderen⁶ werden geregistreerd met een 'niet-classificeerbare' uitslag, terwijl de onderliggende laboratoriumwaarden dus eigenlijk 'afwijkend' waren, en de herhaalde eerste hielprik werd geregistreerd. Geen van de kinderen had een bloedtransfusie gekregen.

Conclusie: er is nog geen oorzaak gevonden voor deze onterecht afwijkende uitslagen, ondanks uitgebreid onderzoek. Dit is onbevredigend voor alle betrokkenen. Gelukkig is er direct een werkwijze ontwikkeld die kind en ouders zo min mogelijk belast. Er was een snelle ontdekking van dit probleem, en een adequate handelswijze.

Tabel 5.3: Uitslagen na eerste hielprik (dus exclusief herhaalde en tweede hielprikken) voor metabole ziekten in 2018

Aandoening (mnemonic)	Geschr. n	Negatief (goede uitslag)		Afwijkend		Onvold. vulling		Te vroeg geprik		Missing		Onbekend		Niet uitgevoerd	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
3-MHM	168.565	168.144	99,75	17 ^a	0,010	304	0,18	24	0,01	60	0,04	1	0,001	14	0,008
BIO	168.567	167.823	99,56	23 ^a	0,014	623	0,37 ^g	23	0,01	60	0,04	1	0,001	14	0,008
GAL	168.565	168.115	99,73	42 ^b	0,026	308	0,18	24	0,01	60	0,04	4	0,002	14	0,008
GA-I	168.565	168.160	99,76	1 ^a	0,001	305	0,18	24	0,01	60	0,04	1	0,001	14	0,008
IVA	168.579	168.170	99,76	5 ^a	0,003	305	0,18	24	0,01	60	0,04	1	0,001	14	0,008
MSUD	168.565	168.232	99,80	5 ^c	0,003	229	0,14	24	0,01	60	0,04	1	0,001	14	0,008
MCAD	168.565	168.139	99,75	22 ^a	0,013	305	0,18	24	0,01	60	0,04	1	0,001	14	0,008
PKU	168.561	168.214	99,79	19 ^c	0,011	229	0,14	24	0,01	60	0,04	1	0,001	14	0,008
TFP/LCHAD	168.565	168.159	99,76	2	0,001	305	0,18	24	0,01	60	0,04	1	0,002	14	0,008
TYR-I	168.565	168.234	99,80	2	0,001	229	0,14	24	0,01	60	0,04	1	0,001	14	0,008
VLCAD	168.565	168.148	99,75	13	0,008	305	0,18	24	0,01	60	0,04	1	0,001	14	0,008
OCTN2-def ^d	168.565	168.161	99,76	76 ^e	0,045	229	0,14	24	0,01	60	0,04	1	0,001	14	0,008

- 3-MHM, BIO, GA-I, IVA, MCAD: inclusief een kind dat uiteindelijk niet verwezen is, omdat hij/zij kort na afname van de hielprik overleden is.
- GAL: Exclusief een kind dat volgens de oude afkapwaarde (sinds 1-7-2015) een afwijkende uitslag had. Dit kind is in december 2018 geboren maar is al gescreend volgens de nieuwe afkapwaarden die per 1-1-2019 ingaan. Met de nieuwe afkapwaarden had het kind een negatieve hielprikuitslag, en is het niet verwezen.
- MSUD en PKU: inclusief twee kinderen die uiteindelijk niet verwezen zijn, omdat zij kort na afname van de hielprik overleden zijn.
- OCTN2-deficiëntie behoort niet tot de doelziekten van het screeningsprogramma, maar is een nevenbevinding.
- Voor OCTN2-def (voorheen aangeduid met C0-def) is het aantal en het percentage niet-conclusieve uitslagen weergegeven. Van de 76 zijn 18 kinderen verwezen, omdat bij hen ook de 2e hielprik niet-conclusief was en daarmee als afwijkend wordt beschouwd.

5.3 Verwijzingen

Op basis van de gegevens uit Praeventis zijn er 169 verwijzingen in verband met een afwijkende screeningsuitslag voor MZ (incl. 18 verwijzingen voor OCTN2-def). Echter op basis van de gegevens van NEORAH zijn er 160 verwijzingen (tabel 5.4). Dit komt omdat er vier kinderen zijn overleden voordat een verwijzing kon plaatsvinden, waarvan één kind zes verwijzingen zou hebben gehad (afwijkende uitslag voor zes metabole aandoeningen,

⁶ Uitgezonderd de eerste drie kinderen die naar de kinderarts zijn verwezen.

namelijk PKU, 3MHM, MSUD, MCAD, GA-I en IVA). De andere drie overleden kinderen hadden ieder een afwijkende uitslag voor één aandoening, nl. BIO, PKU en MSUD. Het verwijscijfer voor alle MZ samen is 0,095% (160/168.565). De verwijscijfers per MZ staan in tabel 5.4. OCTN2-deficiëntie hoort niet tot de doelziekten van het programma. Als we deze 18 verwijzingen buiten beschouwing laten, zijn er 142 verwijzingen. Er waren geen (levende) kinderen met meer dan één afwijkende uitslag voor MZ. Onder de 142 verwezen kinderen waren 76 (54%) jongens, 11 (8%) kinderen met een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken, en 8 (6%) kinderen met een geboortegewicht minder dan 2500 gram. In vergelijking met voorgaande jaren zijn er in 2018 veel verwijzingen voor 3-MHM en weinig voor MSUD (zie tabel 5.4 en verwijscijfer in tabel 5.1). Een daling in het aantal verwijzingen voor MSUD kan verklaard worden doordat er een verbeterde test-methodiek in gebruik is genomen (zie 5.2). De stijging van het verwijscijfer voor 3-MHM berust waarschijnlijk op toeval. In de afgelopen 10 jaar kwamen fluctuaties vaker voor.

In bijlage 1, figuren 1a en 1b wordt een overzicht gegeven van verwijzingen voor alle aandoeningen uit de hieprikscreening.

Tabel 5.4: Aantal verwijzingen per metabole ziekte in 2018, en % van alle gescreende kinderen¹.

Aandoening	N	%
3-MHM	16*	0,009
BIO	22	0,013
GAL	42	0,025
GA-I	0	0
IVA	4	0,002
MSUD	3&	0,002
MCAD	21	0,012
PKU	17	0,010
TFP/LCHAD	2	0,001
TYR-I	2	0,001
VLCAD	13	0,008
OCTN2-def [^]	18	0,011
Totaal	160	0,095

*16 is veel i.v.m. eerdere jaren: in 2013-2017 varieerde dit tussen de 5 en 9.

& 3 is weinig i.v.m. eerdere jaren: in 2013-2017 varieerde dit tussen de 6 en 20.

[^] behoort niet tot de doelziekten van het screeningsprogramma, maar wordt wel in de tabel weergegeven omdat deze deficiëntie mogelijk andere metabole aandoeningen kan maskeren.

¹ Exclusief 4 kinderen met in totaal 9 verwijzingen die overleden zijn voordat verwijzing kon plaatsvinden.

5.4 Doorlooptijden

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- > de eerste hieprikscreening en melding aan de huisarts dat een kind verwezen dient te worden;
- > de geboorte en de melding aan de huisarts dat een kind verwezen dient te worden.
- > de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts
- > de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts

Zie figuur 5.1 voor een overzicht van de doorlooptijden in het MZ-screeningstraject.

We beperken ons hier tot de 142 verwijzingen voor de doelziekten van het programma horen (dus exclusief 18 verwijzingen voor OCTN2).

Interval tussen afname hielprik en melding aan de huisarts

Van alle 142 verwijzingen (100%) is bekend hoe lang dit interval heeft geduurd. Dit is een verbetering van de registratie, aangezien dit in 2017 slechts 18% was. De ingezette actie hierop om de datum van melding aan huisarts een verplicht veld te maken heeft goed geholpen.

Bij 137 van de 142 verwijzingen (96%) vond melding aan de huisarts binnen 1 week (d.w.z. voor dag 8) plaats. Bij vijf kinderen bedroeg het interval tussen de acht en tien dagen.

Leeftijd bij melding aan de huisarts

De leeftijd bij telefonische melding aan de huisarts door de medisch adviseur is bekend bij alle 142 verwijzingen (100%). Van deze 142 verwijzingen zijn er 91 (64%) gemeld voor dag 8, 50 (35%) van dag 8 tot dag 15 en 1 (0,7%) op dag 16.

Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek ('verwijstermijn')

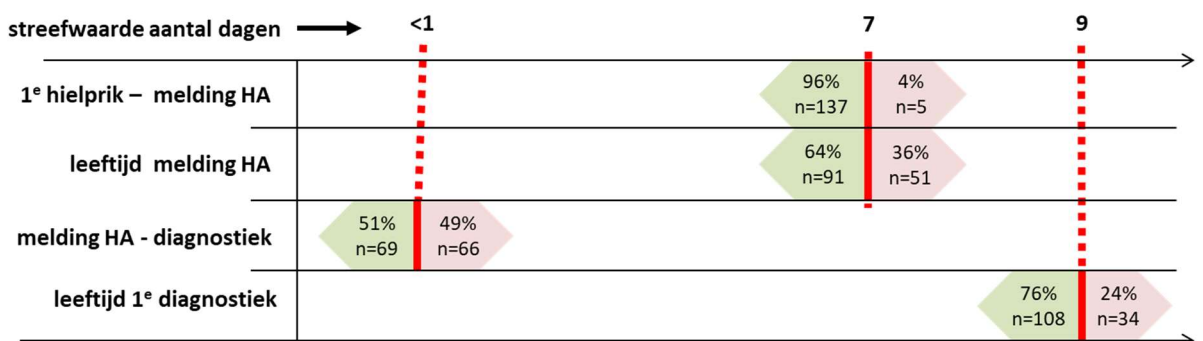
De verwijstermijn is berekend uitgaande van 135 van de 142 (95%) kinderen. Bij de andere zeven kinderen lag de geregistreerde datum van het eerste consult voor de geregistreerde datum dat de huisarts is geïnformeerd. De vastgestelde verwijstermijn voor MZ is zo spoedig mogelijk dezelfde dag dat de uitslag bekend is. Bij 69 (51%) kinderen was de verwijzing en de start van het diagnostisch onderzoek op dezelfde dag. Bij de andere kinderen bedroeg de verwijstermijn 1 dag (n=41), 2-4 dagen (n=17), 5-7 dagen (n=6), 20 dagen (n=1) en 27 dagen (n=1). De streefwaarde is daarmee niet behaald. Mogelijk komt dit door onjuistheden in de registratie van de datum van eerste contact tussen kind en kinderarts.

Vanaf 2017 is de streefwaarde aangepast: zie voetnoot d onder tabel 5.1 voor het effect.

Leeftijd bij eerste diagnostisch onderzoek

Van alle 142 verwijzingen (100%) is de leeftijd bij diagnostisch onderzoek bekend. Het streven is 1^e diagnostiek bij $\geq 90\%$ van de kinderen voor de leeftijd van 10 dagen uit te voeren. Van de 142 verwijzingen heeft diagnostisch onderzoek bij 108 (76%) plaats gevonden voordat het kind 10 dagen oud is. De streefwaarde is daarmee niet behaald (tabel 5.2). Mogelijk komt dit door onjuistheden in de registratie van de datum van eerste contact tussen kind en kinderarts.

Van de 34 kinderen waarbij het diagnostisch onderzoek te laat is gestart, werden er 16 (47%) dicht bij de grenswaarde op dag 10 gezien, 16 kinderen werden van dag 11 tot en met 16 gezien, één kind op dag 26 en één kind op dag 43. Bij de 16 kinderen die tussen dag 11 en 16 zijn gezien, waren er verschillende verklaringen voor het late diagnostische onderzoek: bij twee kinderen is de hielprik te laat afgenomen, bij drie kinderen werd de verwijzing te laat gemeld aan de huisarts, bij vijf kinderen duurde de verwijstermijn 2 dagen of langer. Bij de zes andere kinderen was er geen duidelijke verklaring voor de late leeftijd van diagnostisch onderzoek. Bij het kind dat op dag 26 diagnostisch onderzoek kreeg bedroeg de verwijstermijn 20 dagen. Bij het kind dat op dag 42 diagnostisch onderzoek kreeg was de verwijstermijn 27 dagen en de leeftijd bij melding aan de huisarts was 16 dagen. Bij beide kinderen was de hielprik tijdig afgenomen.



Figuur 5.1 Doorlooptijden screeningstraject metabole ziekten

5.5 Diagnose

In 2018 werd bij 59 van de 160 verwezen kinderen een metabole ziekte vastgesteld (tabel 5.5). Achttien van deze 160 kinderen zijn verwezen met een (2x) niet-conclusieve carnitine-uitslag (C0). Twee van hen hadden OCTN2-deficiëntie.

Tabel 5.5: Diagnosen vastgesteld bij de kinderen die in 2018 bij de screening op metabole ziekten (inclusief OCTN2) zijn verwezen

Diagnose ^a	n
Wel metabole ziekte waarop gescreend wordt (incl. 2 met OCTN2)	59
Geen metabole ziekte waarop gescreend wordt	93
Diagnostisch onderzoek nog niet bekend ^c (incl. 1 verwijzing ivm OCTN2)	8
(Nog) geen conclusie ^c	0
Overleden voor diagnostisch onderzoek	0
Totaal	160 ^b

- o.b.v. NEORAH-data ontleend aan de Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (www.ddrmd.nl), peildatum 4-7-2018.
- Inclusief 18 kinderen die zijn verwezen i.v.m. tweemaal niet-conclusieve carnitine-uitslag. Twee van deze kinderen hadden OCTN2-deficiëntie en bij een kind is het resultaat van het diagnostisch onderzoek niet bekend. Exclusief 4 kinderen die al voor verwijzing zijn overleden.
- “Diagnostisch onderzoek nog niet bekend”: kinderarts heeft al iets ingevuld ('unknown'). “(Nog) geen conclusie”: leeg veld bij Diagnose.

5.6 Validiteit

In deze paragraaf worden voorlopige waarden voor de validiteitsindicatoren bepaald. De kinderen waarvan de diagnose (nog) niet bekend is, worden buiten beschouwing gelaten (n=7 in 2018). De indicatoren worden in een volgende rapportage geactualiseerd indien er aanvullende diagnoses zijn geregistreerd.

Het screeningsprogramma op MZ bestaat nu uit 13 afzonderlijke screenings (OCTN2-def wordt hierbij niet meegeteld). Voor ieder van deze screenings is het van belang de testkarakteristieken sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde na te gaan (zie tabel 5.6a). Beschouwt men de 13 metabole ziekten gemakshalve als een screening op één aandoening ('metabole ziekte', 'MZ') dan is in 2018 de sensitiviteit 100% (57/57), de specificiteit 99,95% (168.423/168.501) en de positief voorspellende waarde 42% (57/135).

Tabel 5.6a geeft de validiteit weer van de verschillende metabole ziekten waarop gescreend wordt voor het jaar 2018. Voor de meeste aandoeningen geldt dat de testkarakteristieken er gunstig uitzien. De positief voorspellende waarde varieert van 0% (LCHAD en TYR-I) tot 100% (IVA, PKU, MSUD). De sensitiviteit kon voor sommige aandoeningen niet berekend worden, omdat zowel het aantal terecht positieven als het aantal fout-negatieven 0 was (delen door 0). Tabel 5.6b bevat dezelfde gegevens als tabel 5.6a, maar gemiddeld over vijf jaren (2014-2018). Ook dan geldt voor de meeste aandoeningen dat de testkarakteristieken er gunstig uitzien. De positief voorspellende waarde is laag bij de screening op GAL (3%) en MSUD (9%). Per 1-7-2015 zijn de afkappunten bij de screening op GAL gewijzigd en deze zullen nogmaals worden gewijzigd per 1-1-2019.

Gemiste patiënten

Sinds de vorige monitor is er geen gemist kind met een MZ gemeld. De afgelopen jaren zijn de volgende patiënten gemeld die gemist zijn, of fout-negatief zijn bij de screening:

- > In 2011 is een patiënt met HCY, geboren in het voorjaar van 2009, gemeld (zie de rapportage over 2010⁷).
- > In 2012 een patiënt met HCY gemeld geboren in 2008 (al gemeld in de rapportage over 2011). Deze patiënt is verwezen in verband met verdenking psychomotore retardatie. Uitslag van de screening: methionine is 21 umol/l bloed (binnen normale range). Het betreft dus een patiënt met een fout-negatieve uitslag.
- > In 2013 is een patiënt met VLCAD, geboren in 2013, gemeld. Het betreft een jongen met een familie die bekend is met VLCAD. Het kind had een fout-negatieve screeningsuitslag en twee afwijkende mutaties, echter de metabolieten waren niet afwijkend.
- > In 2014 is een patiënt met VLCAD gemeld, geboren in 2014. Het betreft een meisje met een fout-negatieve uitslag. Helft van een tweeling, andere kind heeft ook VLCAD. Het kind was waarschijnlijk fout-negatief ten gevolge van een glucose-infuus.
- > In 2014 is een kind met VLCAD overleden voordat de hielprik werd afgenomen (leeftijd van overlijden is onbekend). Omdat het kind geen hielprik heeft gehad, telt het niet mee in de analyses in dit rapport. Het kind wordt wel vermeld in tabel 5.2 bij de indicator 'gemiste patiënten'.
- > In 2014 is een kind overleden op dag 3 als gevolg van wiegendood (ook wel aangeduid met Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)), voordat de hielprik werd afgenomen. Er waren geen lichaamsvloeistoffen voor analyse beschikbaar, wel een huidbiopt. Hierin werd MCAD is vastgesteld. Omdat het kind geen hielprik heeft gehad, telt het niet mee in de analyses in dit rapport. Het betreft echter wel een gemist kind, en het kind wordt daarom vermeld in tabel 5.2 bij de indicator 'gemiste patiënten'.
- > In de eerste helft van 2015 is een kind met GAL gemist. De eerste hielprik had een goede uitslag. De heranalyse leverde vergelijkbare resultaten. Ook met de gewijzigde afkapwaarden voor GAL, die vanaf 1-7-2015 zijn ingevoerd, zou het kind een niet-afwijkende screeningsuitslag hebben. Echter, bij navraag bleek dit kind ten tijde van de hielprik al voor GAL te worden behandeld, doordat het een broertje met GAL heeft. De screeningsuitslag wordt daarom niet als fout-negatief beschouwd.

⁷ Rijpstra A, Lanting CI, Breuning-Boers JM, Verkerk PH. Evaluatie van de neonatale hielprikscreening bij kinderen geboren in 2010. TNO, Leiden. 2012. Rapportnummer TNO/CH 2012.004.

Tabel 5.6a: Terecht-positieven (TP), fout-positieven (FP), fout-negatieven (FN), terecht-negatieven (TN), sensitiviteit (sens), specificiteit (spec), positief voorspellende waarde (PVW) en detectiecijfer (detectie) van de screeningstesten die voor de verschillende metabole ziekten worden gebruikt in 2018

Aandoening	Verwachte aantal patiënten vlgz Gezondheidsraad (2005)	Verwachte aantal patiënten volgens de DDRMD	TP n	FP n	FN n	TN n	sens %	spec %	PVW %	detectie %
3-MHM	?	2 per jaar	5	11	0	168.549	100	99,993	31	0,0030
BIO	2 per jaar	1-2 per jaar	2	19	0	168.545	100	99,989	10	0,0012
GAL	6 per jaar	4-8 per jaar	3	37	0	168.523	100	99,978	8	0,0018
GA-I	1 per jaar	1 per 2 jaar	0	0	0	168.565	^c	100	^c	0,0000
IVA	3 per jaar	1 per 3 jaar	4	0	0	168.575	100	100	100	0,0024
MSUD	1 per jaar	1 per 2 jaar	2	0	0	168.562	100	100	100	0,0012
MCAD	15-17 per jaar	7-9 per jaar	19	2	0	168.544	100	99,999	90	0,0113
PKU	11 per jaar	10-14 per j	16	0	0	168.544	100	100	100	0,0095
TFP/LCHAD	?	1 per 2 jaar	0	2	0	168.563	^b	99,999	0	0,0000
TYR-I	2 per jaar	1 per 2 jaar	0	2	0	168.563	^b	99,999	0	0,0000
VLCAD	?	1 per 2 jaar	6	5	0	168.552	100	99,997	55	0,0036
Subtotaal			57	78	0	168.423^a	100	99,954	42	0,0338
OCTN2	?		2	15	0	168.547	100	99,991	12	0,0012
Totaal			59	93	0	168.405^a	100	99,945	39	0,0350

- exclusief verwezen kinderen waarvan de diagnose nog onbekend is: 1 voor BIO, 2 voor GAL, 1 voor MSUD, 1 voor PKU, 2 voor VLCAD en 1 voor OCTN2.
- onbepaald (i.v.m. delen door 0).
- In 2018 waren er geen verwijzingen voor GA-I. Een kind had een afwijkende hielprik uitslag, maar is overleden voordat een verwijzing kon plaatsvinden.

Tabel 5.6b: Terecht-positieven (TP), fout-positieven (FP), fout-negatieven (FN), terecht-negatieven (TN) cumulatief over 2014-2018; sensitiviteit (sens), specificiteit (spec), positief voorspellende waarde (PVW) en detectiecijfer (detectie) van de screeningstesten die voor de verschillende metabole ziekten worden gebruikt berekend over de periode 2014 tot en met 2018

Aandoening	Verwachte aantal patiënten vlgz Gezondheidsraad (2005)	Verwachte aantal patiënten volgens de DDRMD	TP n	FP n	FN n	TN n	sens %	spec %	PVW %	Detectie %
3-MHM	?	2 per jaar	17	24	0	857.605 ^a	100	99,997	41	0,0020
BIO	2 per jaar	1-2 per jaar	21	77	0	857.552 ^b	100	99,991	21	0,0024
GAL	6 per jaar	4-8 per jaar	7	233	0	857.404 ^c	100	99,973	3	0,0008
GA-I	1 per jaar	1 per 2 jaar	1	6	0	857.641	100	99,999	14	0,0001
IVA	3 per jaar	1 per 3 jaar	13	5	0	857.638 ^d	100	99,999	72	0,0015
MSUD	1 per jaar	1 per 2 jaar	5	52	0	857.586 ^e	100	99,994	9	0,0006
MCAD	15-17 per jaar	7-9 per jaar	94	5	0	857.547	100	99,999	95	0,0110
PKU	11 per jaar	10-14 per jr	77	9	0	857.556 ^f	100	99,999	90	0,0090
TFP/LCHAD	?	1 per 2 jaar	3	4	0	857.639	100	100	43	0,0003
TYR-I	2 per jaar	1 per 2 jaar	4	11	0	857.633	100	99,999	27	0,0005
VLCAD	?	1 per 2 jaar	24	36	1	857.583 ^g	96	99,996	40	0,0028
Subtotaal			266	462	1	856.908^{a-g}	99,6	99,946	37	0,0310
OCTN2	?		7	62	0	857.577 ^h	100	99,993	10	0,0008
Totaal			273	524	1	856.836^{a-h}	99,6	99,939	34	0,0318

- Exclusief 2 kinderen verwezen voor 3-MHM waarvan de diagnose nog onbekend is.
- exclusief 1 kind verwezen voor BIO waarvan de diagnose nog onbekend is.
- exclusief 3 kinderen verwezen voor GAL waarvan de diagnose nog onbekend is.
- exclusief 3 kinderen verwezen voor IVA waarvan de diagnose nog onbekend is.
- exclusief 4 kinderen verwezen voor MSUD waarvan de diagnose nog onbekend is.
- exclusief 3 kinderen verwezen voor PKU waarvan de diagnose nog onbekend is.
- exclusief 4 kinderen verwezen voor VLCAD waarvan de diagnose nog onbekend is.
- exclusief 3 kinderen verwezen voor OCTN2 waarvan de diagnose nog onbekend is.

6 Screening op hemoglobinopathie (HbP)

De screening op sikkelcelziekte (SZ) is in 2007 landelijk ingevoerd. Ook kinderen met thalassemie werden met de screening opgespoord. Zij werden tot en met 2016 als nevenbevinding gemeld, maar vanaf 1-1-2017 behoort het vroegtijdig opsporen van hemoglobine H-ziekte (HbH) (een ernstige vorm van alfa-thalassemie) en bèta-thalassemie major (bTM) ook officieel tot het doel van het hielprikprogramma. Een beschrijving van HbP wordt gegeven op de website van het RIVM (<https://www.rivm.nl/hielprik-voor-professionals/ziektes-die-hielprik-opspoor>).

In de programmacommissie neonatale hielprikscreening (PNHS) die het CvB adviseert is afgesproken dat onder een afwijkende hielprikuitslag worden verstaan: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is met een HPLC-patroon passend bij SZ, HbH-ziekte en bTM.

Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de screening op HbP in 2018. In paragraaf 6.1 worden de indicatoren voor de jaarlijkse evaluatie beschreven. In paragraaf 6.2 beschrijven we de screeningsuitslagen. In paragraaf 6.3 t/m 6.5 gaan we in op het aantal en de kenmerken van de kinderen waarbij sprake is van vermoedelijk dragerschap en de kinderen die verwezen zijn naar de kinderarts-hematoloog. Paragraaf 6.6 beschrijft de validiteit van de screening op HbP.

6.1 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie

In deze paragraaf wordt een samenvatting gegeven van de indicatoren die voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op HbP vastgesteld zijn (tabel 6.1). In 2018 zijn alle streefwaarden gehaald.

Tabel 6.1: Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse evaluatie van de screening op SZ sinds 2014, en HbH en bTM sinds 2017; HbP staat voor de combinatie van SZ, HbH en bTM samen

Indicator	Streef- en signaalwaarden ^a	HbP ^a	2014	2015	2016	2017	2018	Trend
Herhaalde eerste hielprik (%)	≤0,80	HbP	0,71	0,82	0,82	0,70	0,59	Afname
Verwijscijfer (%)	n.v.t.	HbP	0,019	0,016	0,017	0,023 ^f	0,032	Stabiel
Verwijstermijn (%)	≤4 weken na geboorte	HbP	60	41	53	69	58	Fluctueert
Leeftijd bij eerste diagnostiek (%)	≥ 90% <12 weken	SZ ^b	86	74	92	94	96	Stijging
		HbP				97	91	
	≤ 28 dagen ^c	SZ ^b	28	15	25	22	39	Fluctueert
		HbP				38	31	
Detectiecijfer ^{de} (%)	Vergelijking in de tijd	SZ	0,019	0,015	0,013	0,014	0,015	Fluctueert
		HbH				0,002	0	
		bTM				0,002 ^g	0,001	
Gemiste patiënten ^{de}	0	SZ	0	0	0	0	0	Stabiel
		HbH				0	0	
		bTM				0	0	
Fout-negatieven ^{de}	0	SZ	0	0	0	0	0	Stabiel
		HbH				0	0	
		bTM				0	0	
Sensitiviteit ^{de} (%)	100	SZ	100	100	100	100	100	Stabiel
		HbH				100	100	
		bTM				100	100	
Specificiteit ^{de} (%)	SZ > 99,99	SZ	100	99,999	99,999	99,999	99,999	Stabiel
		HbH				99,997	99,995	
		bTM				99,998 ^g	99,997	
PVV ^{de} (%)	SZ > 90	SZ	100	93	96	96	96	Stabiel

- De streefwaarden in 2018 zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als in de voorliggende jaren.
- Voorgaande jaren is de leeftijd eerste diagnostiek berekend over de kinderen verwezen voor SZ.
- Op verzoek van de ANS-HbP wordt ook het percentage kinderen met eerste diagnostiek op of voor de leeftijd van 28 dagen gerapporteerd.
- De gegevens geven aan wat er op het moment van de peildatum bekend is in de registratie (19-07-2019 voor de diagnostische gegevens). Jaarlijks worden het detectiecijfer en de validiteit van de testen opnieuw berekend, omdat bijv. diagnoses zijn aangevuld of aangepast of omdat gemiste kinderen ontdekt zijn. Omdat vóór 2017 alleen de specificiteit en sensitiviteit berekend werd voor SZ, kunnen alleen de aantallen voor SZ aangevuld worden.
- Voor de aandoeningen HbH en bTM dienen nog indicatoren en streefwaarden dan wel signaalwaarden ontwikkeld te worden.
- Gecorrigeerd: In het evaluatierapport 2017 was het verwijscijfer in 2017 iets te hoog (0,024), omdat een voor SZ verwezen kind in Aruba woonde, en ten onrechte in de rapportage was opgenomen.
- Gecorrigeerd: Het detectiecijfer en de specificiteit van bTM is in het evaluatierapport 2017 iets te hoog geschat. Bij twee kinderen was aangenomen dat zij bTM hebben, omdat de vorm van BT niet uit de rapportage opgemaakt kon worden. Bij één van de twee kinderen blijkt toch sprake te zijn van een milde vorm van BT.

6.2 Screeningsuitslagen

Tabel 6.2 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik. In 2018 hadden 55 kinderen een afwijkende hielprikuitslag, waarvan 54 (0,032%) zijn verwezen met een vermoeden op een ernstige vorm van hemoglobinopathie. Eén kind is overleden voordat een verwijzing kon plaatsvinden.

Tabel 6.2: Uitslagen en verwijzingen naar de kinderarts bij de screening op HbP (alleen SZ in 2014-2016, HbP van 2017-2018)

Conclusie	2014	2015	2016 ^f	2017	2018	
	%	%	%	%	%	n
Na 1e hielprik:						
Negatief (goede uitslag)	98,73	98,60	98,66	98,75	98,85	166.624
Afwijkend	0,040	0,026	0,035	0,024	0,033	55 ^g
HbS dragerschap	0,471	0,473	0,456	0,451	0,471	794
Niet-classificeerbaar	0,708	0,819 ^b	0,823 ^c	0,699 ^d	0,589 ^e	992
Te vroeg geprikt ^a	0,010	0,010	0,006	0,010	0,013	22
Missing	0,027	0,060	0,001	0,043	0,036	60
Onbekend	0,000	0,004	0,003	0,001	0,001	1
Niet uitgevoerd	0,011	0,013	0,018	0,001	0,009	16
	n	n	n	n	n	
Verwezen ^h	35	27	30	24+8+7=39 ^{hi}	31+12+11=54 ^h	
Gescreend	175.323	171.124	169.878	169.882	168.564	

- het betreft hierbij kinderen die te vroeg geprikt zijn in verband met de andere aandoeningen waarop gescreend wordt. Bij de screening op HbP speelt te vroeg prikken echter geen rol. De screening kan zelfs al uitgevoerd worden met behulp van navelstrengbloed.
- waarvan 0,27% van de gescreenden vermoedelijk als gevolg van een bloedtransfusie.
- waarvan 0,23% van de gescreenden vermoedelijk als gevolg van een bloedtransfusie.
- waarvan 0,23% van de gescreenden vermoedelijk als gevolg van een bloedtransfusie.
- waarvan 0,20% van de gescreenden vermoedelijk als gevolg van een bloedtransfusie.
- deze genoemde aantallen zijn gebaseerd op de gegevens in het SZ-Praeventis-databestand; vanaf eind 2016 zijn de data voor SZ echter opgeslagen in een ander Praeventis-bestand, i.v.m. de naderende uitbreiding van de screening met HbH-ziekte en bèta-thalassemie major per 1-1-2017. Als we de kinderen uit het andere bestand ook meetellen komt het totaal aantal gescreenden voor SZ op 172.760 waarvan 62 met conclusie 'afwijkend' en 793 met conclusie 'drager' op basis van de eerste hielprik.
- Inclusief een kind dat voordat een verwijzing kon plaatsvinden is overleden.
- 2014-2016: alleen SZ, 2017-2018: SZ+HbH+bTM=HbP.
- In het evaluatierapport 2017 was het aantal verwijzingen voor SZ 25. Dit is gecorrigeerd naar 24, omdat een kind in Aruba woonde, en daarom niet meegeteld had mogen worden.

Het percentage afwijkende uitslagen bij de screening op HbP is in 2018 vergelijkbaar met voorgaande jaren.

Er wordt gestreefd naar maximaal 0,80% niet-classificeerbare uitslagen bij de screening op HbP. In 2018 is dit gelukt (0,59%, tabel 6.1 en tabel 6.2). Uit nader onderzoek bleek bij 341 van deze 992 niet-classificeerbare uitslagen (34,4% van 992, 0,20% van de 168.564 gescreenden) sprake te zijn van een bloedtransfusie.

Rapportage HbS-dragerschap

In 2018 zijn er 794 (0,47%) kinderen gerapporteerd aan de huisarts in verband met een vermoedelijk dragerschap van HbS (tabel 6.2). Dit is vergelijkbaar met voorgaande jaren: in 2017, 2016, 2015, 2014 ging het om respectievelijk 0,47%, 0,47%, 0,46% en 0,45% van de kinderen.

Over de doorlooptijden en de uitkomsten van het deeltraject rondom vermoedelijk dragerschap van HbS, zoals het gesprek tussen huisarts en ouders en de mate waarin ouders zich laten testen zijn geen gegevens beschikbaar, omdat het opsporen van dragerschap van HbS geen doel is van de hielprikscreening, maar een nevenbevinding.

6.3 Verwijzingen

Van 54 (0,032%) kinderen is bekend dat ze zijn verwezen naar een kinderarts (tabel 6.3). Het verwijscijfer voor een ernstige vorm van hemoglobinopathie is daarmee 0,032%. Het percentage verwijzingen voor sikkelcelziekte schommelt de laatste vijf jaar tussen 0,015% en 0,020%. Ten opzichte van voorgaande jaren zijn er in 2018 meer kinderen vanwege bTM verwezen.

Het mindere aantal verwijzingen vanwege HbH-ziekte komt door een gewijzigde afkapgrens van de test (alfa-thalassemie, FAST-piek gewijzigd van 16% naar 18% per 1-1-2017).

Onder de verwezen kinderen waren 26 (48%) jongens, 9 (17%) kinderen met een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken, en 12 (22%) kinderen met een geboortegewicht onder 2500 gram. Er zijn geen kinderen gemeld als overleden.

In bijlage 1, figuren 1a en 1b wordt een overzicht gegeven van verwijzingen voor alle aandoeningen uit de hielprikscreening.

Tabel 6.3: Verwijzingen bij screening op SZ, HbH-ziekte en bèta-thalassemie major (2014-2018)

HPLC-patroon passend bij:	2014		2015		2016		2017		2018	
	n	‰	n	‰	n	‰	n	‰	n	‰
SZ (FS, FSa, FSC, FSD, FSE)	35	0,20	27	0,16	30	0,18	25	0,15	31	0,18
Bèta-thalassemie major (F, FE, FEa)	3	0,02	2	0,01	6	0,04	8	0,05	11	0,07
HbH-ziekte (FAB, FACB, FADB, FAEB, FASB)	34 ^a	0,19	15	0,09	23	0,14	7	0,04	12	0,07
Hemoglobinopathie, nog nader te specificeren (FX)	0	0	1	0,01	0	0	0	0	0	0
Gescreend (n)	175.323		171.124		169.878		169.883		168.564	

- a. Inclusief een kind dat tweemaal een eerste hielpriek heeft gehad, waarbij zowel patroon FAS als FASB is vastgesteld. Zie paragraaf 6.2 in rapport over 2014 voor een uitgebreide toelichting op deze case.

6.4 Doorlooptijden

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- > de hielprik en melding aan de huisarts dat een kind verwezen dient te worden;
- > de geboorte en de melding aan de huisarts dat het kind verwezen dient te worden;
- > de melding aan de huisarts en het eerste consult bij de kinderarts-hematoloog;
- > de geboorte en het eerste consult bij de kinderarts-hematoloog.

Hierbij wordt uitgegaan van alle verwezen kinderen bij de screenings op SZ, HbH-ziekte en bTM.

Zie figuur 6.1 voor een overzicht van de doorlooptijden in het HbP-screeningstraject.

Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

De verstreken tijd tussen de hielprik en het moment waarop de medisch adviseur de huisarts meldt dat een kind verwezen moet worden is van alle 54 (100%) kinderen bekend. Dit is een verbetering van de registratie, aangezien dit in 2017 slechts 55% was. De ingezette actie hierop om de datum van melding aan huisarts een verplicht veld te maken heeft goed geholpen.

De tijdsduur van dit traject is bij 23 (43%) van de 54 kinderen korter dan of gelijk aan 7 dagen. Dit is een stijging t.o.v. 2017 (23%), maar laag in vergelijking met 2016 (88%). Bij de 31 (57%) overige kinderen varieerde dit traject van 8 tot en met 31 dagen.

Leeftijd bij melding aan de huisarts

De leeftijd van de kinderen bij de melding aan de huisarts is bekend van alle 54 (100%) kinderen. Van deze 54 kinderen zijn er 10 (19%) gemeld op of voor dag 7, 17 (31%) van dag 8 tot en met dag 14 en 27 (50%) op dag 15 of later.

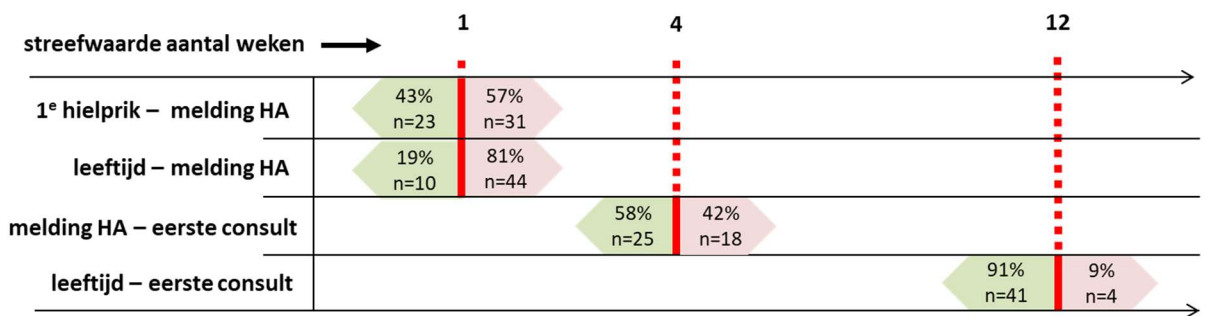
Interval tussen melding aan de huisarts en eerste consult bij de kinderarts-hematoloog ('verwijstermijn')

Dit interval is bekend van 43⁸ van de 54 (80%) kinderen. Dit interval was bij 25 (58%) kinderen 4 weken of minder, maar bij 18 (42%) van de kinderen langer dan 4 weken. Omdat bijna de helft van de kinderen niet binnen de gewenste verwijstermijn wordt gezien, is verbetering wenselijk.

Leeftijd waarop het eerste consult bij de kinderarts-hematoloog plaatsvond

De leeftijd van het eerste consult is bekend van 45 van de 54 (83%) verwezen kinderen. Het streven is om het eerste consult in tenminste 90% van de gevallen voor de leeftijd van 12 weken plaats te laten vinden. Bij 91% van de 45 kinderen vond het consult voor de 12^e levensweek plaats. De streefwaarde is daarmee gehaald. Op verzoek van de ANS-HbP wordt ook gekeken naar het percentage kinderen met de eerste diagnostiek binnen 28 dagen. Voor 2018 was dit percentage 31%, iets lager dan in 2017 (38%)

⁸ Voor de berekening wordt de datum van melding aan de huisarts gebruikt, maar als deze ontbreekt wordt de datum van de verwijzing naar kinderarts-hematoloog gebruikt. Indien het eerste consult vóór de melding aan de arts plaatsvindt, dan wordt deze niet meegenomen in de berekening. In 2018 waren dit er twee. Bij de andere 9 kinderen ontbrak de datum van eerste bezoek aan de kinderarts.



Figuur 6.1: Doorlooptijden screeningstraject HbP (SZ, HbH-ziekte en bTM)

De leeftijd bij eerste consult is daarnaast ook nog apart berekend over de verwezen kinderen bij de screening op SZ, HbH-ziekte en bTM. Bij de screening op SZ was de leeftijd bij eerste consult bij 39% van de kinderen op of voor 4 weken (tabel 6.4). Bij de screening op HbH-ziekte was dit 10% (tabel 6.5a). Dit is laag in vergelijking met 2017, toen had 100% van de 5 verwezen kinderen een leeftijd van 4 weken of minder bij het eerste consult. Bij de screening op bTM was het 29% in 2018 (tabel 6.5b).

Tabel 6.4: Leeftijd bij eerste consult bij de kinderarts-hematoloog bij kinderen verwezen met een uitslag passend bij sikkelcelziekte geboren in 2018

Leeftijd (weken)	n	%	cumulatief %
≤ 4	11	39	39
5 tot 8	12	43	82
8 tot 12	4	14	96
12 tot 16	1	4	100
Totaal	28 ^a	100	

a Exclusief drie kinderen waarvan de datum van het eerste consult onbekend is.

Tabel 6.5a: Leeftijd bij eerste consult bij de kinderarts-hematoloog bij kinderen verwezen met een uitslag passend bij HbH-ziekte geboren in 2018

Leeftijd (weken)	N	%	Cumulatief %
≤ 4	1	10	10
5 tot 8	5	50	60
8 tot 12	1	10	70
12 tot 16	3	30	100
Totaal	10 ^a	100	

a Exclusief 2 kinderen waarvan de datum van het eerste consult onbekend is.

Tabel 6.5b: Leeftijd bij eerste consult bij de kinderarts-hematoloog bij kinderen verwezen met een uitslag passend bij bTM geboren in 2018

Leeftijd (weken)	n	%	cumulatief %
≤ 4	2	29	29
5 tot 8	5	71	100
8 tot 12	0	0	
12 tot 16	0	0	
Totaal	7 ^a	100	

a Exclusief 4 kinderen waarvan de datum van het eerste consult onbekend is.

6.5 Diagnose

SZ

Er zijn in 2018 31 kinderen verwezen naar een kinderarts met een patroon passend bij SZ. Bij 26 is de diagnose SZ bevestigd (tabel 6.6 en tabel 6.7). Bij vier kinderen is de diagnose (nog) onbekend en één kind bleek bij nadere analyse geen SZ te hebben, maar was een drager van alfa-thalassemie. Deze laatste is dus fout-positief voor SZ.

HbH-ziekte

Bij de screening op HbH-ziekte zijn in 2018 12 kinderen verwezen naar de kinderarts (tabel 6.7). Allen hadden het HPLC-patroon FAB. Hiervan hebben negen kinderen geen HbH-ziekte maar een mildere vorm van alfa-thalassemie. Deze kinderen hadden dus een fout-positieve uitslag. Van drie kinderen is (nog) geen diagnose bekend. Geen van de kinderen is gediagnosticeerd met HbH-ziekte.

bTM

Bij de screening op bTM zijn in 2018 11 kinderen verwezen naar de kinderarts (tabel 6.7). In de database is de diagnose bTM nog niet als een aparte categorie vermeld. Op basis van een andere variabele kon met zekerheid vastgesteld worden dat één kind bTM (bèta-0/bèta-0), heeft, maar bij twee andere kinderen (waarvan 1 met bèta-0/bèta+) was dit niet duidelijk. Na navraag bij de kinderarts is ook bij deze kinderen de diagnose bTM bevestigd. Vier kinderen vallen niet onder de huidige omschrijving van de doelgroep van de screening (kinderen met bèta-thalassemie major). Twee van de vier kinderen hadden een milde vorm van bèta-thalassemie (HBEE, waarvan één in combinatie met een milde vorm van alfa-thalassemie). Een kind heeft een combinatie van een milde en ernstige mutatie en wordt na overleg met een kinderarts gerapporteerd als een bèta-thalassemie intermedia. Een kind is drager van bèta-thalassemie. Van de overige vier kinderen is (nog) geen diagnose bekend.

Het verdient aanbeveling NEORAH aan te passen zodat de kinderartsen de diagnose bTM als een aparte categorie kunnen registreren. Samenvattend is bij drie van de elf verwezen kinderen de diagnose bTM bevestigd of aangenomen, en is van vier kinderen (nog) geen diagnose bekend.

Geen diagnose bekend

Voor de drie HbP samen was bij elf verwezen kinderen op het moment van schrijven van dit rapport nog geen diagnose bekend. Er waren vier kinderen met het HPLC-patroon FS, drie kinderen met het patroon FAB en vier kinderen hebben patroon F. Zie ook tabel 6.7.

6.6 Validiteit

Het doel van de screening is het opsporen van alle patiënten met HbP. Daarom is afgesproken dat onder een afwijkende hielprikuitslag wordt verstaan: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is met een HPLC-patroon passend bij SZ, HbH en bTM.

Tabel 6.7 geeft een overzicht van het HPLC-patroon waarop de verwijzing is gebaseerd naar diagnose.

Hieronder worden de voorlopige waarden voor de validiteitsindicatoren bepaald. De kinderen waarvan de diagnose (nog) niet bekend is, worden buiten beschouwing gelaten (in 2018: n=11). De indicatoren worden in een volgende rapportage geactualiseerd indien er aanvullende diagnoses zijn geregistreerd.

De screening op SZ en bTM hebben in 2018 beide een sensitiviteit van 100% (respectievelijk 26/26 en 3/3). De sensitiviteit van de HbH-ziekte kon niet berekend worden, want het is niet mogelijk om door 0 te delen. De specificiteit van de screening op SZ, HbH-ziekte en bTM is respectievelijk 99,999%, 99,995% en 99,998% (168.533/168.534, 168.552/168.561 en 168.553/168.557). De positief voorspellende waarde voor SZ is 96% (26/27), voor HbH-ziekte 0% (0/9) en bTM 43% (3/7). Het detectiecijfer voor SZ is 0,015% (26/168.560), voor HbH-ziekte 0% (0/168.561) en voor bTM 0,002% (3/168.560). (Tabel 6.6a, 6.6b en 6.6c).

De screening op HbP heeft in 2018 een sensitiviteit van 100% (29/29), een specificiteit van 99,992% (168.510/168.524), een positief voorspellende waarde van 67% (29/43) en een detectiecijfer van 0,017 (29/168.553) (Tabel 6.6d).

Gemiddeld over 2014-2018 kan alleen gekeken worden naar SZ, omdat HbH en bTM pas vanaf 2018 tot de doelgroep behoren (tabel 6.6e). De sensitiviteit is 100% (136/136), de specificiteit 99,999% (857.501/857.506) en de positief voorspellende waarde 96% (136/141) (tabel 6.6e). Het detectiecijfer voor SZ in 2014-2018 is 0,016.

Tabel 6.6a: Diagnose naar verwijfsindicatie bij de screening op SZ in 2018
(betreft alleen verwijfsingen voor patronen passend bij SZ)

Verwijfsing geïndiceerd	SZ		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	26	1 ^a	27 ^a
Nee	0	168.533	168.533
Totaal	26	168.534	168.560 ^a

a. Exclusief de vier kinderen die verwezen zijn, waarvan de diagnose nog onbekend is.

Tabel 6.6b: Diagnose naar verwijfsindicatie bij de screening op HbH-ziekte in 2018
(betreft alleen verwijfsingen voor patronen passend bij HbH)

Verwijfsing geïndiceerd	HbH		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	0	9 ^a	9 ^a
Nee	0	168.552	168.552
Totaal	0	168.561	168.561 ^a

a. Exclusief de 3 kinderen die verwezen zijn, waarvan de diagnose nog onbekend is.

Tabel 6.6c: Diagnose naar verwijfsindicatie bij de screening op bTM in 2018
(betreft alleen verwijfsingen voor patronen passend bij bTM)

Verwijfsing geïndiceerd	bTM		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	3	4	7 ^a
Nee	0	168.553	168.553
Totaal	3	168.557	168.560 ^a

a. Exclusief de 4 kinderen die verwezen zijn, waarvan de diagnose nog onbekend is.

Tabel 6.6d: Diagnose naar verwijsindicatie bij de screening op HbP in 2018
(betreft alle verwijzingen voor patronen passend bij SZ, HbH-ziekte en bTM)

Verwijzing geïndiceerd	HbP		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	29	14	43 ^a
Nee	0	168.510	168.510
Totaal	29	168.524	168.553 ^a

a. Exclusief de 11 kinderen die verwezen zijn, waarvan de diagnose nog onbekend is.

Tabel 6.6e: Diagnose naar verwijsindicatie bij de screening op SZ van 2014-2018
(betreft alleen verwijzingen voor patronen passend bij SZ)

Verwijzing geïndiceerd	SZ		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	136	5	141 ^a
Nee	0	857.501	857.501
Totaal	136	857.506	857.642 ^a

a. Exclusief de 6 kinderen die verwezen zijn, waarvan de diagnose nog onbekend is.

Tabel 6.7: HPLC-patroon van verwezen kinderen naar diagnose in 2018

HPLC-patroon	Patroon passend bij:	Diagnose						
		SZ	HbH	bTM	Overig	Geen	Onbekend	totaal
					HbP	HbP		
FS	SZ	16	0	0	0	1	4	21
FSC	SZ	9	0	0	0	0	0	9
FSD	SZ	1	0	0	0	0	0	1
FSE	SZ	0	0	0	0	0	0	0
FSO	SZ	0	0	0	0	0	0	0
FSL	SZ	0	0	0	0	0	0	0
FSa	SZ	0	0	0	0	0	0	0
FEa	bèta-thalassemie major of bèta-thalassemie minor	0	0	0	1 ^c	0	0	1
FACB	alfa-thalassemie + drager C	0	0	0	0	0	0	0
FADB	alfa-thalassemie + drager D	0	0	0	0	0	0	0
FAEB	alfa-thalassemie + drager E	0	0	0	0	0	0	0
FASB	alfa-thalassemie + drager SZ	0	0	0	0	0	0	0
F	bèta-thalassemie major of bèta-thalassemie intermedia	0	0	3	1 ^a	1 ^b	4	9
FE	HbE/ E (milde bèta-thalassemie) of	0	0	0	1 ^c	0	0	1
	HbE / bèta-thalassemie (ernstige aandoening)		0					
FL	bèta-thalassemie major	0	0	0	0	0	0	0
FAB	alfa-thalassemie	0	0	0	0	9	3	12
FX	hemoglobinopathie nog nader te specificeren	0	0	0	0	0	0	0
Totaal		26	0	3	3	11	11	54

- a. bèta-thalassemie intermedia
- b. Drager van bèta-thalassemie
- c. Milde vorm van bèta-thalassemie

In tabel 6.8 staat een overzicht van de patiënten die in de afgelopen jaren mogelijk niet door de screening zijn opgespoord.

Tabel 6.8: Bij TNO bekende kinderen als (mogelijk) niet door de screening opgespoorde patiënt sinds de start van de screening op 1 januari 2007

Nr.	Geb.jaar	Gevonden in:	HPLC-patroon	Diagnose	Classificatie ^a
1	2007	2008	HbFS	SZ	-
2	2007	2008	FCS	SZ	-
3	2007	2008	?	bèta ⁰ / bèta ⁺ -thal.	-
4	2007	2008	HbSS	SZ	FN
5	2007	2008	?	homozygote bèta-thal.	-
6	2010	2011	?	heterozygote alfa-thal type 2	-
7	2010	2011	?	heterozygote alfa-thal type 2	-
8	2003	2012	?	bèta-thal.	-
9	2004	2012	?	bèta-thal.	-
10	2012	2012	?	HbSC	-
11 ^b	2013	2013	FSa	SZ	GP

a. FN = fout-negatief, GP = gemiste patiënt

b. oorzaak van het missen was een fout in Praeventis. Daardoor werd de screeningsuitslag veranderd. Een kleine a werd grote A, dus FSA i.p.v. de correcte FSa uitslag. RIVM-DVP beschouwde het kind als drager, terwijl de oorspronkelijke en correcte uitslag wees op SZ. Het kind is wel gemist, maar de uitslag uit het laboratorium was niet fout-negatief, enkel de uitslag zoals geregistreerd in Praeventis was fout-negatief. Het kind wordt daarom niet als fout-negatief geteld, maar wel als gemist.

7 Screening op cystic fibrosis (CF)

De screening op CF, ofwel taaislijmziekte, is op 1 mei 2011 landelijk ingevoerd. Een nadere beschrijving van de aandoening wordt gegeven op de website van het RIVM (zie: <https://www.rivm.nl/hielprik-voor-professionals/ziektes-die-hielprik-opspoorst>). Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de screening in 2018. In paragraaf 7.1 worden de indicatoren beschreven. In paragraaf 7.2 worden de screeningsuitslagen beschreven en in paragraaf 7.3 de kinderen die verwezen zijn naar de kinderarts. In paragraaf 7.4 gaan we in op de doorlooptijden, in 7.5 op de diagnoses van kinderen verwezen naar een CF-centrum en in 7.6 op de validiteit.

7.1 Indicatoren voor jaarlijkse evaluatie

In deze paragraaf wordt een samenvatting gegeven van de indicatoren die voor de jaarlijkse evaluatie van de screening op CF vastgesteld zijn (tabel 7.1).

Tabel 7.1: Samenvatting van indicatoren voor jaarlijkse evaluatie van de screening op CF sinds 2014, excl. MI (- MI) en incl. MI (+MI)

Indicator	Streef- en signaalwaarden ^a	2014	2015	2016	2017	2018	Trend
Herhaalde eerste hielprik (%)	≤0,50	0,48	0,58	0,61	0,52	0,42	2018: daling
Verwijscijfer (%)	n.v.t.	0,019	0,020	0,026	0,016	0,021	Fluctueert
Leeftijd bij eerste diagnostiek ^b (%)	≥ 90% <30 dagen na geboorte	92 - MI 86 + MI	88 - MI 90 + MI	92% - MI 93% + MI	86%^b - MI 85%^b+ MI	74%^b - MI 77%^b+ MI	Fluctueert
Verwijstermijn (%)	≤ 7 dagen	onbekend	94%	92%	90%	97%	Fluctueert
Detectiecijfer (%) ^c	Vergelijking in de tijd	0,009 - MI ^d 0,010 +MI ^d	0,010 - MI 0,012 + MI	0,014 - MI 0,017 + MI	0,010 - MI 0,014 + MI	0,012 - MI 0,014 + MI	Fluctueert
Gemiste patiënten ^c	0	0 - MI 0 + MI	0 - MI 0 + MI	0 - MI 0 + MI	0 - MI 0 + MI	0 - MI 0 + MI	Stabiel
Fout-negatieven ^c	0	3 - MI 3 + MI	0 - MI 0 + MI	4 - MI 4 + MI	1 - MI^e 1 + MI	0 - MI 0 + MI	Fluctueert
Sensitiviteit ^{c,d} (%)	100	83 - MI 86 + MI	100 - MI 100 + MI	86 - MI 88 + MI	94 - MI 96 + MI	100 - MI 100 + MI	Fluctueert
Specificiteit ^{c,d} (%)	> 99,99	99,991	99,992	99,991	99,998	99,995	Hoog
PVW ^{c,d} (%)	> 65	48 - MI 53 + MI	55 - MI 60 + MI	62 - MI 66 + MI	81 - MI 85 + MI	69 - MI 73 + MI	Fluctueert

- De streefwaarden in 2018 zijn niet noodzakelijkerwijs dezelfde als in de voorliggende jaren.
- Tot 2017 werd de leeftijd bij eerste diagnostiek berekend over alleen de kinderen met klassieke CF. Vanaf 2017 wordt de leeftijd bij eerste diagnostiek berekend over alle verwezen kinderen (+ MI: zowel kinderen met als zonder meconium ileus (MI) zitten in de berekening). Er is nog een aparte berekening gemaakt voor de verwezen kinderen die geen MI hebben (- MI).
- Klassieke CF, tot 2014 exclusief kinderen met MI. De gegevens geven aan wat er op het moment van de peildatum bekend is (01-08-2019 voor de diagnostische gegevens). Jaarlijks worden het detectiecijfer en de validiteit van de testen opnieuw berekend, omdat bijvoorbeeld diagnoses zijn aangevuld of aangepast of omdat gemiste kinderen ontdekt zijn.
- Kinderen met CFSPID (voorheen niet-klassieke CF) worden als fout-positief beschouwd.
- Informatie over meconium ileus ontbreekt. We nemen voor deze rapportage aan dat dit kind klassieke CF zonder MI heeft.

In 2018 is het streefcijfer alleen niet gehaald voor leeftijd bij eerste diagnostiek. Bij de indicator herhaalde eerste hielprik is de streefwaarde (≤0,50) voor het eerst sinds 2014 weer behaald. Het lijkt erop dat de maatregel (ingående juni 2018) van het RIVM-DVP om nieuwe lancetten te implementeren geholpen heeft om het percentage herhaalde hielprikken te doen dalen.

7.2 Screeningsuitslagen

Gewijzigde methode en afkapgrenzen

Voor de screening op CF zijn vanaf 1-7-2016 wijzigingen doorgevoerd in de classificatie en de afkapgrenzen. Drie mutaties⁹ worden nu in plaats van als 'klinische relevantie onbekend' geclassificeerd als 'klinisch niet relevant'. De afkapgrenzen voor de uitvoering van DNA-analyse zijn aangepast zodat meer kinderen een DNA-onderzoek krijgen¹⁰.

Screeningsuitslagen

Tabel 7.2 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik bij de screening op CF in 2018. Het totaal aantal uitslagen dat na DNA-mutatieanalyse of EGA-onderzoek na één of meer hielprikken als afwijkend werd aangemerkt was 35 (0,021%).

Tabel 7.2: Uitslagen na de eerste hielprik bij CF-screening in 2014 tot en met 2018

Conclusie	2014	2015	2016	2017	2018	
	%	%	%	%	%	n
- Negatief (goede uitslag)	99,46	99,31	99,30	99,39	99,51	167.731
- CF-afwijkend ^a	0,019	0,021	0,025	0,016	0,018	31
- Onvoldoende vulling	0,476	0,584	0,605	0,516	0,416	702
- Te vroeg geprikt	0,010	0,011	0,008	0,012	0,014	24
- Onbekend	0,000	0,005	0,003	0,001	0,001	1
- Niet uitgevoerd	0,012	0,014	0,021	0,022	0,009	15
- Missing	0,027	0,061	0,038	0,043	0,036	60
Afwijkend na één of meer hielprikken ^a	0,019	0,021	0,026	0,016	0,021	35
	n	n	n	n	n	
Verwezen	34	35	45	28	35	
Gescreend	175.323	171.124	172.754	169.883	168.564	

a. sinds 9-4-2013 worden CF-dragers niet meer apart geregistreerd, maar als afwijkend beschouwd en verwezen.

7.3 Verwijzingen

In 2018 kwamen 35 kinderen in aanmerking voor verwijzing (tabel 7.2), deze zijn allen verwezen naar een kinderlongarts in verband met een afwijkende CF-uitslag. Het verwijscijfer voor CF komt daarmee op 0,021%. Onder de verwezen kinderen waren 17 (49,6%) jongens, 4 (11,4%) kinderen met een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken, en 5 (14,3%) kinderen met een geboortegewicht van 2500 gram of minder. Geen van de verwezen kinderen is gemeld als overleden.

In bijlage 1, figuren 1a en 1b wordt een overzicht gegeven van verwijzingen voor alle aandoeningen uit de hielprikscreening.

⁹ R117H-7T, R117H-9T en R117H-7T-9T

¹⁰ DNA-analyse wordt uitgevoerd indien IRT \geq 60 μ g/l bloed én PAP \geq 3,0 μ g/l bloed, IRT \geq 100 μ g/l bloed én PAP \geq 1,2 μ g/l bloed, of indien IRT \geq 124 μ g/l bloed, onafhankelijk van de PAP-concentratie

7.4 Doorlooptijden

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd er bij de groep verwezen kinderen verstrijkt tussen:

- > de geboorte en de melding aan de huisarts dat het kind verwezen dient te worden;
- > de melding aan de huisarts en diagnostiek (eerste consult) bij de kinderlongarts;
- > de geboorte en diagnostiek (eerste consult) bij de kinderlongarts.

Zie figuur 7.1 voor een overzicht van de doorlooptijden in het CF-screeningstraject.

Leeftijd bij melding aan de huisarts

De datum waarop de huisarts is geïnformeerd door de medisch adviseur dat een kind verwezen moet worden is geregistreerd bij alle 35 kinderen (100%). Van deze 35 kinderen zijn er 31 (89%) gemeld voor of op de 28ste dag na de geboorte. De overige vier kinderen zijn gemeld op dag 29, 33 en 34.

Interval tussen melding aan de huisarts en eerste consult bij de kinderlongarts ('verwijstermijn')

De vastgestelde verwijstermijn voor CF is binnen een week, afhankelijk van de geplande datum zweetest (≤ 7 dagen). Dit interval is bekend van 31 van de 35 (89%) kinderen, want bij vier kinderen lag de geregistreerde datum van het eerste consult voor de geregistreerde datum dat de huisarts is geïnformeerd. De verwijstermijn is in 2018 bij 19 (61%) kinderen 2 dagen of korter, bij 30 (97%) kinderen 7 dagen of korter en bij 1 kind langer dan een week (15 dagen).

Leeftijd bij eerste diagnostiek

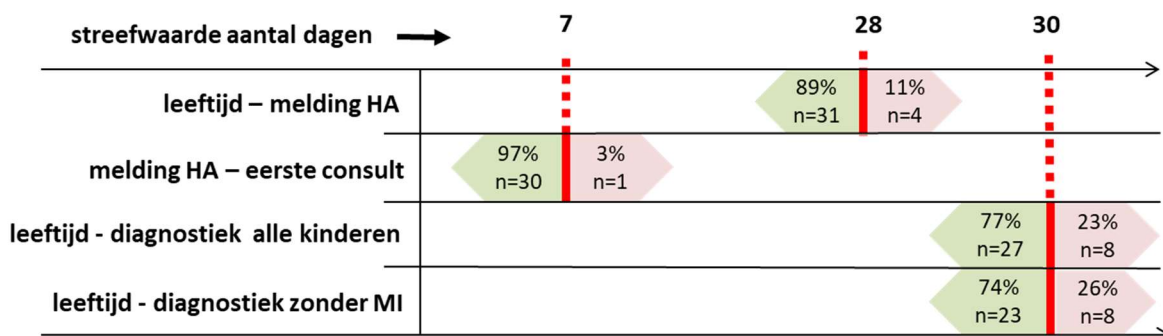
De leeftijd bij eerste diagnostiek werd voorheen berekend over alleen de kinderen met klassieke CF. Vanaf 2017 wordt de leeftijd berekend over alle verwezen kinderen.

Bij alle 35 verwezen kinderen was de datum waarop het eerste consult van de kinderlongarts plaatsvond bekend. Van deze kinderen is 77% (27/35) binnen 30 dagen gezien (tabel 7.3). De andere acht kinderen hadden een leeftijd van 30, 31, 31, 32, 32, 35, 38 en 43 dagen. Bij 4 van de 8 kinderen zijn de kinderen na meer dan 28 dagen gemeld aan de huisarts en bij 1 van de 8 kinderen bedroeg de verwijstermijn 15 dagen. Bij de andere drie kinderen is de reden van late diagnostiek onbekend. Alle kinderen met klassieke CF met meconium ileus (N=4, tabel 7.4) zijn tijdig gediagnosticeerd. Als zij niet meegeteld worden bij de verwezen kinderen, is 74% (23/31) gezien binnen 30 dagen. Hiermee wordt niet voldaan aan het streefcijfer van 90%.

Overigens hadden 23 van de 24 (96%) kinderen met klassieke CF een tijdige start van het diagnostisch onderzoek, alleen één kind met klassieke CF zonder meconium ileus is op de leeftijd van 31 dagen gezien.

Tabel 7.3: Leeftijd bij eerste diagnostiek van kinderen verwezen bij de screening op CF geboren in 2018

Leeftijd (in dagen)	Alle verwezen kinderen	Exclusief meconium ileus
≤ 21 dagen	17 (49%)	13 (42%)
> 21 en < 30	10 (29%)	10 (32%)
≥ 30	8 (23%)	8 (26%)
Totaal	35	31



Figuur 7.1: Doorlooptijden screeningstraject CF

7.5 Diagnose

Bij 27 van de 35 (77,1%) kinderen die naar een kinderarts zijn verwezen is in NEORAH de diagnose CF geregistreerd (tabel 7.4). Begin 2014 heeft TNO voorstellen gedaan om de wijze waarop de diagnose wordt vastgelegd in NEORAH te vereenvoudigen en eenduidiger te maken. Voor CF is deze indeling in de loop van 2014 ingevoerd. Zo kan de kinderarts bij de diagnose nu ook eenvoudig aangeven of het kind een klassieke vorm van CF heeft of CFSPID (voorheen aangeduid als 'niet-klassieke CF'). In 2014 ontbrak de subclassificatie klassiek versus CFSPID nog vaak. Sinds 2015 is de registratie volledig. In 2017 was er opnieuw een aanpassing in NEORAH. Opvallend was dat toen geen enkel kind met CFSPID was geregistreerd in 2017, terwijl er in de jaren daarvoor altijd CFSPID voorkwam. In 2018 is de diagnose indeling in NEORAH opnieuw aangepast aan de actuele klinische praktijk en hieruit blijkt dat er in 2017 toch twee kinderen met CFSPID waren. In 2018 zijn er drie kinderen met CFSPID.

Tabel 7.4: Diagnosen zoals ingevuld in NEORAH bij de kinderen die verwezen zijn naar een kinderarts, geboren in 2018

Diagnose	N		
Wel CF	27		
waarvan klassieke CF		24	
waarvan zonder meconium ileus			20
waarvan met meconium ileus			4
waarvan CFSPID		3	
waarvan geen indeling in klassieke CF / CFSPID		0	
Geen CF	6 ^a		
(Nog) geen conclusie mogelijk	2		
Totaal	35		

a. Alle zes gemeld als drager.

De screening is ingevoerd om de klassieke vorm van CF tijdig op te sporen. In 2018 zijn 24 klassieke CF-patiënten opgespoord met de screening (tabel 7.4), waaronder 4 kinderen met een meconium ileus. Drie kinderen bleken CFSPID te hebben. Zes van de 28 verwezen kinderen bleek geen CF te hebben en waren allen drager.

7.6 Validiteit

In het geval van de CF-screening wordt onder een afwijkende hieprikluitslag verstaan: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is (voor 2018 bij 35 kinderen). Bij de start van de screening op 1 mei 2011 is afgesproken kinderen die verwezen zijn naar een kinderarts en die CFSPID blijken te hebben, als fout-positief te beschouwen.

Bij kinderen met een meconium ileus wordt de diagnose CF vaak al snel op basis van klinische symptomen gesteld. De diagnose CF is in deze groep daarom meestal al voor de hieprikluitslag bekend. In de PNHS is daarom bij de start van de screening op CF besloten om voor het bepalen van de validiteit kinderen met meconium ileus buiten beschouwing te laten. Echter, vanuit de ANS-CF is begin 2016 het verzoek gekomen om voor relevante indicatoren zowel de cijfers inclusief als exclusief kinderen met meconium ileus weer te geven, omdat gebleken is dat kinderen met een meconium ileus niet altijd op basis van klinische symptomen op vroege leeftijd gevonden worden. Dit voorstel is door de PNHS overgenomen. In dit rapport worden voor de relevante indicatoren cijfers inclusief en exclusief kinderen met meconium ileus gepresenteerd.

In 2018 zijn er geen kinderen met CF gemeld die fout-negatief waren op de screening. Sinds de start van de screening in 2011 is van 23 patiënten bekend dat ze niet met de screening zijn gevonden, waarvan 4 met een meconium ileus (tabel 7.6).

De sensitiviteit in 2018 is 100% (20/20) exclusief meconium ileus (MI) en 100% (24/24) inclusief MI (tabel 7.5a). De specificiteit is 99,995% (168.529/168.538). De positief voorspellende waarde is 69% (20/29) exclusief MI en 73% (24/33) inclusief MI. Het detectiecijfer exclusief meconium ileus is 0,012% (20/168.562) en inclusief meconium ileus 0,014% (24/168.562).

Tabel 7.5a: Validiteit van de screening op CF van kinderen geboren in 2018

Verwijzing geïndiceerd	Sprake van klassieke CF		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	24 ^a	9	33 ^a
Nee	0	168.529	168.529
Totaal	24 ^a	168.538	168.562 ^a

a. inclusief vier kinderen met een meconium ileus, exclusief twee kinderen met een onbekende diagnose.

De sensitiviteit in 2014-2018 is 92% (93/101) exclusief meconium ileus (MI) en 93% (115/123) inclusief MI (tabel 7.5b). De specificiteit is 99,993% (857.463/857.521). De positief voorspellende waarde is 62% (93/151) exclusief meconium ileus en 66% (115/173) inclusief. Het detectiecijfer exclusief meconium ileus is 0,011% (93/857.644) en inclusief meconium ileus 0,013% (115/857.644).

Tabel 7.5b: Validiteit van de screening op CF van kinderen geboren in 2014 tot en met 2018

Verwijzing geïndiceerd	Sprake van klassieke CF		Totaal
	Ja	Nee	
Ja	115 ^a	58	173 ^a
Nee	8	857.463	857.471
Totaal	123 ^a	857.521	857.644 ^a

a. inclusief 22 kinderen met een meconium ileus, exclusief vier kinderen (uit 2014, 2016 en 2 uit 2018) met een onbekende diagnose.

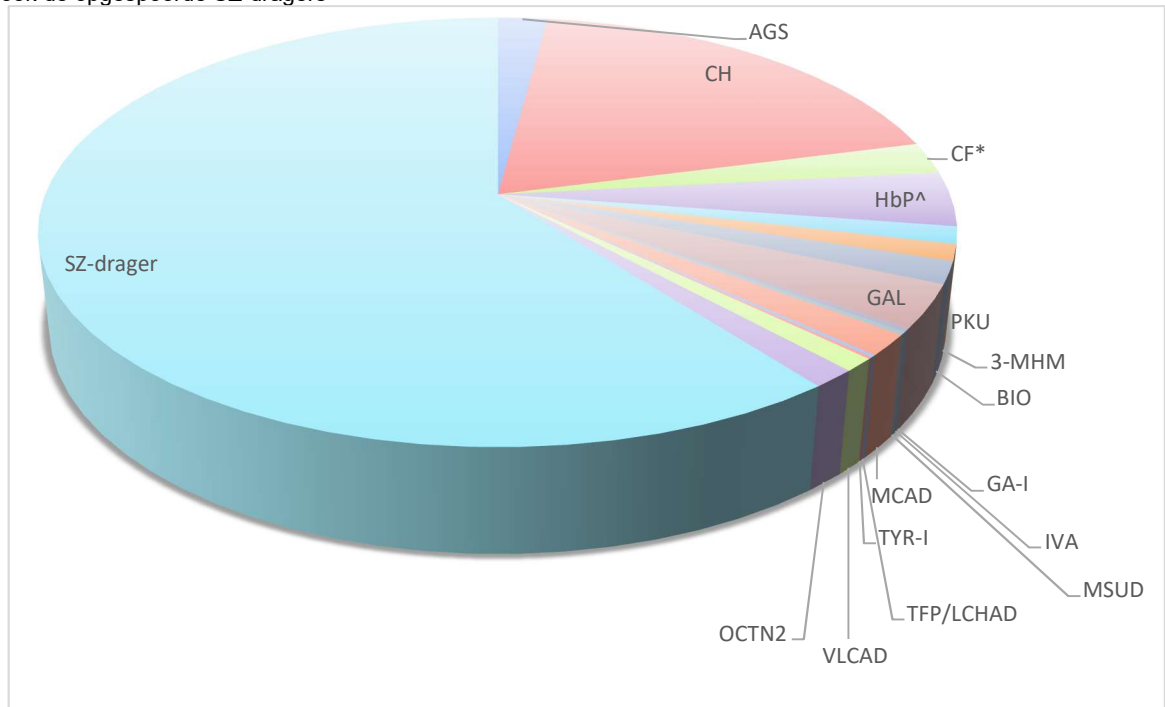
Tabel 7.6: Bij TNO bekende kinderen met klassieke CF die sinds de landelijke start van de screening op 1 mei 2011 niet zijn opgespoord met de NHS

Nr.	Geb. jaar	Gevonden in:	IRT (µg/l bloed)	PAP (µg/l bloed)	Screenings-uitslag	Diagnose	Mutaties1	Mutaties2	MI	Classificatie ¹
1 ^a	2011	2012	106	1,5	Negatief	CF	F508del	F508del	+	FN
2 ^b	2011	2012	45	0,08	Negatief	CF	F508del	N1303K	-	FN
3 ^a	2012	2012	123	1,3	Negatief	CF	F508del	R553X	-	FN
4 ^c	2011	2013	305	5,6	CF-Drager	CF	F508del	Del exon 17a/b	-	FN
5 ^c	2011	2013	160	14,3	CF-Drager	CF	711+1G>T	Del exon 11	-	FN
6 ^c	2013	2013	300	10,1	CF-Drager	CF	F508del	Del exon 19	-	FN
7 ^a	2013	2013	76	1,5	Negatief	CF	F508del	F508del	-	FN
8 ^{b,d}	2013	2013	27	2,7 ^e	Negatief	CF	F508del	F508del	+	FN
9 ^{a,d}	2013	2013	78	1,6	Negatief	CF	F508del	F508del	+	FN
10 ^b	2013	2013	41	4,3	Negatief	CF	F508del	F508del	?	FN
11	2012	2014	200	1,0	Negatief	CF	?	?	?	FN
12 ^a	2013	2014	122	1,2	Negatief	CF	F508del	G542X	-	FN
13 ^b	2013	2014	36	71,8	Negatief	CF	F508del	F508del	+	FN
14 ^f	2013	2014	89	3,6	Negatief	CF	1259insA	S1159F	?	FN
15 ^b	2014	2014	57	10,6	Negatief	CF	F508del	N1303K	-	FN
16 ^a	2014	2014	174	1,3	Negatief	CF	F508del	F508del	?	FN
17 ^g	2014	2014	317	0,7	Negatief	CF	F508del	F508del	-	FN
18 ^h	2012	2015	?	?	Negatief	CF	F508del	A455E	-	FN
19 ^b	2016	2016	50	6,3 ^k	Negatief	CF	F508del	1717-1G	?	FN
20 ^b	2016	2016	28	2,6 ^k	Negatief	CF	F508del	F508del	?	FN
21 ^j	2016	2016	98	2,0	Negatief	CF	F508del	711+1G>T	?	FN
22 ^b	2016	2016	36	?	Negatief	CF	?	?	?	FN
23	2017	2017	80	0,6	Negatief	CF	?	?	?	FN

- a. gemist a.g.v. PAP < afkappunt.
- b. gemist a.g.v. IRT < afkappunt.
- c. gemist doordat er alleen sequencing en geen MLPA wordt verricht bij screening.
- d. betreft identieke tweeling.
- e. dd 24-7-14 vastgesteld.
- f. gemist a.g.v. het feit dat er bij de screening geen mutaties gevonden zijn.
- g. via prenatale diagnostiek reeds vastgesteld, maar met negatieve hielprik.
- h. in maart 2016 via NSCK gemeld bij TNO. Heeft afwijkende zweettest en milde vorm van CF. Heeft ouder zusje met CF, maar is pas laat opgespoord door normale uitslag bij de hielprikscreening.
- i. FN=fout-negatief, GP = gemiste patiënt.
- j. gemist a.g.v. combinatie IRT en PAP niet afwijkend.
- k. bij heranalyse bepaald.

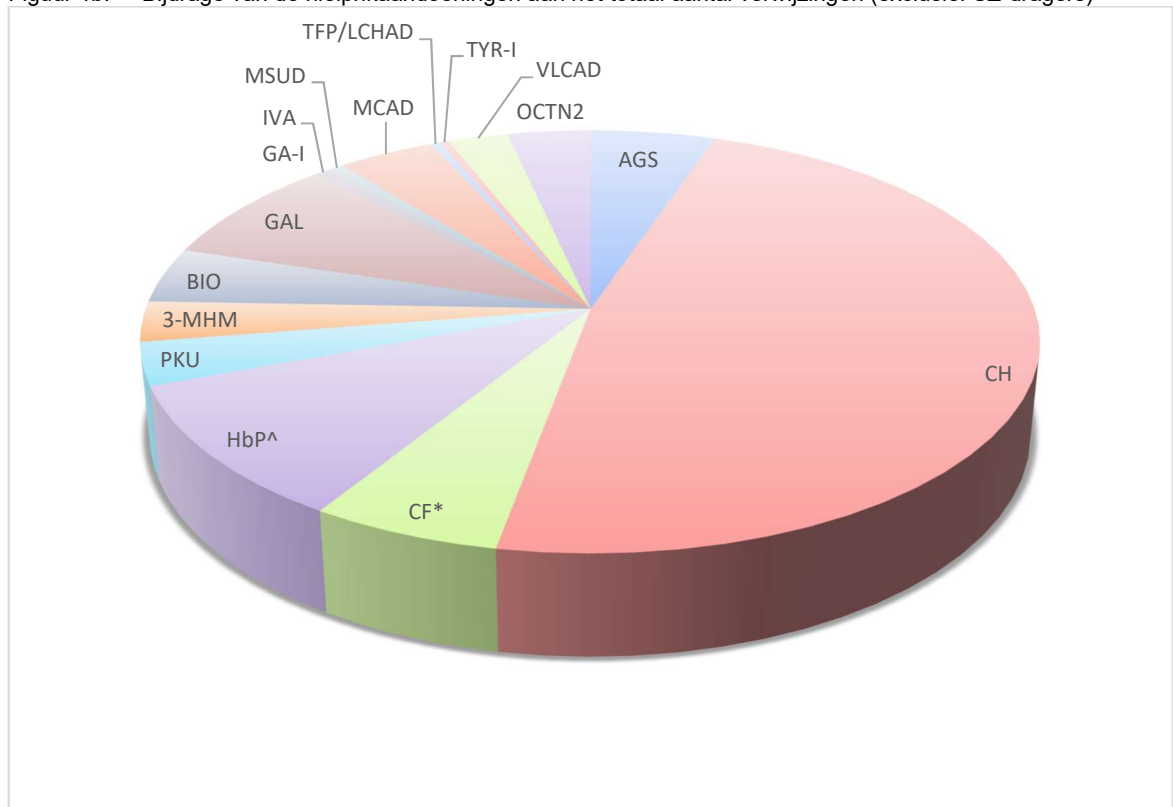
Bijlage

Figuur 1a: Bijdrage van de hielprikaandoeningen aan het totaal aantal verwijzingen, met daaraan toegevoegd ook de opgespoorde SZ-dragers



* CF excl. MI ^ HbP: sikkelcelziekte, HbH-ziekte en bèta-thalassemie.major

Figuur 1b: Bijdrage van de hielprikaandoeningen aan het totaal aantal verwijzingen (exclusief SZ-dragers)



*CF excl. MI ^ HbP: sikkelcelziekte, HbH-ziekte en bèta-thalassemie.major

Tabel 1: Tijdigheid van de afname van de eerste hiepriek per provincie voor kinderen geboren in Nederland in 2018^a

Provincie	Aantal	Tijdigheid 1e hiepriek		
		<72 uur	72-167 uur	≥168 uur
Groningen	4.805	0,8%	98,8%	0,5%
Friesland	5.731	1,0%	98,7%	0,3%
Drenthe	4.025	0,6%	98,7%	0,7%
Overijssel	10.995	0,4%	99,1%	0,5%
Flevoland	4.785	0,7%	98,2%	1,1%
Gelderland	19.159	0,6%	98,3%	1,1%
Utrecht	14.537	0,6%	96,7%	2,7%
Noord-Holland (incl. A'dam)	28.494	0,5%	95,8%	3,7%
Zuid-Holland (incl. R'dam)	38.132	1,2%	98,0%	0,8%
Zeeland	3.132	0,4%	98,9%	0,6%
Noord-Brabant	23.207	0,9%	98,6%	0,5%
Limburg	8.507	0,5%	99,0%	0,6%
Nederland	165.509 ^b	0,8%	97,8%	1,4%

a Van de kinderen bij wie de hiepriek is afgenomen zijn er 167.224 (99,2%) kinderen in Nederland geboren.

b Dit is minder dan het totaal aantal in Nederland geboren kinderen bij wie de hiepriek is afgenomen, omdat soms de datum en/of tijd ontbreekt van geboorte en/of afname hiepriek.