

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEU

Titel: Afkapgrenzen en beslissingscriteria neonatale screening

Document ID: GZB-I-1015

Versie: 30

Status: Gepubliceerd

Publicatiedatum: 31-10-2023

Te controleren voor: 15-10-2027

Auteurs:

- Marelle Bouva
- Els Voorhoeve

Beoordelaars:

- Rendelien Verschoof-Puite
- Esther de Rijk
- Mariëtte Kooper
- Els Voorhoeve

Autorisator: Esther de Rijk

Wijzigingen ten opzichte van vorige versie: -Wijziging in apparatuur voor HbP screening vereist een wijziging in de afkapgrens voor HbH ziekte.

-PA en MMA stonden ten onrechte bij stoornissen van de vetzuuroxidatie. Dit is nu hersteld en de aandoeningen staan bij de stoornissen in het aminozuurmetabolisme.

BEHEERDE UITGIFTE INDIEN IN ROOD GEWAARMERKT →



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Afkap/beslissingscriteria Neonatale screening

Versie: 01-11-2023

Het draaiboek neonatale hielprikscreening geeft een uitvoerige beschrijving van taken en verantwoordelijkheden van bij de screening betrokken partijen. Dit document geeft de afkapgrenzen en bijbehorende acties voor de verschillende aandoeningen weer en is te vinden op www.draaiboekhielprikscreening.rivm.nl. De inhoudelijke eindverantwoordelijkheid voor dit document berust bij het referentielaboratorium neonatale screening.

Contact:

RIVM, Centrum Gezondheidsbescherming (GZB)
Afdeling Public Health Genomics & Screening (PGS)
E: reflab.neoscreen@rivm.nl

Wijzigingen afkapgrenzen en beslissingscriteria neonatale hielprikscreening

Sinds de laatste editie¹⁾ is de volgende wijziging in de hielprikscreening doorgevoerd:

Datum wijziging	Omschrijving
01-11-2023	Wijziging in analyseapparatuur en kit HbP screening; -Wijziging afkapgrens HbH-screening: Hb Barts $\geq 18\%$ is afwijkend (was $\geq 8,5\%$). -Beslissingscriteria beta-thalassemie major en sikkelcelziekte zijn ongewijzigd.

¹⁾ Voor een overzicht van alle wijzigingen in de afkapgrenzen en besliscriteria vanaf 1-1-2007 zie hoofdstuk 10.

Inhoudsopgave:

- [Lijst met afkortingen van de merkers en aandoeningen](#)
- [Afkapgrenzen voor AGS](#)
- [Afkapgrenzen voor CH](#)
- [Afkapgrenzen voor CF](#)
- [Afkapgrenzen voor metabole aandoeningen](#)
- [Afkapgrenzen voor SCID](#)
- [Afkapgrenzen voor SMA](#)
- [Patronen en acties bij hemoglobinopathieën](#)
- [Acties en opmerkingen t.a.v. bloedtransfusie](#)
- [Wijzigingen afkapgrenzen en beslissingscriteria neonatale hielprikscreening vanaf 1-1-2007](#)

Algemene opmerkingen:

- Voor alle aandoeningen geldt dat de afkapgrenzen zijn gebaseerd op een hielpriekafname binnen uiterlijk 168 uur na de geboorte. Uitslagen van hielprikken die later dan 168 uur na de geboorte zijn afgenomen kunnen minder betrouwbaar zijn.
- Na een niet-classificeerbaar resultaat wordt een herhaalde eerste hielprik (HEH) aangevraagd.
- Na een niet-conclusief resultaat wordt een tweede hielprik (THP) aangevraagd.
- Bij een afwijkend resultaat wordt verwezen naar een (gespecialiseerd) kinderarts/centrum.

1 Lijst met afkortingen van de merkers en aandoeningen

Merkers:

Code	Omschrijving
21DOCL	21 deoxycortisol
ABCD1	ATP binding cassette (ABC) subfamily D member 1 gen
ACTB	beta-actine
BIOT	biotinidase
C0	vrij carnitine
C10	decanoylcarnitine
C10:1	decenoylcarnitine
C14	tetradecanoylcarnitine
C14:1	tetradecenoylcarnitine
C14:2	tetradecadienoylcarnitine
C16	hexadecanoylcarnitine; palmitoylcarnitine
C16OH	3-OH hexadecanoylcarnitine / 3-OH palmitoylcarnitine
C18	octadecanoylcarnitine; oleoylcarnitine
C18:1OH	3-hydroxyoleoylcarnitine
C2	acetylcarnitine
C26:0-LPC	C26:0-lysophosphatidylcholine
C3	propionylcarnitine
C5	2-methylbutyrylcarnitine / isovalerylcarnitine
C5/C2	ratio van isovalerylcarnitine en acetylcarnitine
C5DC	glutaryl carnitine
C5OH	3-OH-isovalerylcarnitine
C6	hexanoylcarnitine
C8	octanoylcarnitine
C8/C10	ratio van octanoylcarnitine en decanoylcarnitine
DNA	deoxyribonucleic acid ; Desoxyribonucleïnezuur
DS	dermatansulfaat
EGA	extended gene analysis; sequencing
GAG	glycosaminoglycanen
GALT	galactose 1-fosfaat uridyltransferase
HbX	hemoglobines
HS	heparansulfaat
IDUA	alfa-L-iduronidase
IRT	immunoreactief trypsinogeen
leu	leucine/isoleucine/alloisoleucine
leu/phe	ratio van leucine/isoleucine/alloisoleucine en fenylalanine
MCA	methylcitroenzuur
MMA ^{MB}	methylmalonzuur (metaboliet)
OHP	17-alfa-hydroxyprogesteron
PAP	pancreatitis associated protein
phe	fenylalanine
phe/tyr	ratio van fenylalanine en tyrosine
sa	succinylaceton
SMN1	survival of motor neuron 1 gen
T1, T2, T3	Ratio's van X-chromosoom en autosomen
T4	thyroxine
T4-SD	SD-waarde van thyroxine
T4-SD/TBG	ratio van de T4-SD-waarde en TBG
TBG	thyroxine bindend globuline
TGAL	totaal galactose
TREC	T-cell receptor excision circles

TSH	schildklier stimulerend hormoon
tyr	tyrosine
val	valine

Aandoeningen:

Afkorting	Betekenis
<u>3-MCC</u>	3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie
<u>3-MHM</u>	3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie, HMG-CoA-lyase deficiëntie of multipale CoA carboxylase deficiëntie
<u>AGS</u>	adrenogenitaal syndroom
<u>ALD</u>	adrenoleukodystrofie
<u>BIO</u>	biotinidase deficiëntie
<u>CF</u>	cystic fibrosis
<u>CH</u>	congenitale hypothyreoïdie
<u>CPT1</u>	carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 1
<u>GA-I</u>	glutaar acidurie type I
<u>GALK</u>	galactokinase deficiëntie
<u>GALT</u>	galactosemie ¹⁾
<u>HbH</u>	HbH-ziekte, vorm van α -thalassemie
<u>HbP</u>	hemoglobinopathie
<u>HMG</u>	HMG-CoA-lyase deficiëntie
<u>IVA</u>	isovaleriaan acidurie
<u>LCHADD</u>	long-chain hydroxyacylCoA dehydrogenase deficiëntie
<u>MMA</u>	methylnalonacidemie
<u>MCADD</u>	medium-chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie
<u>MCD</u>	multipale CoA carboxylase deficiëntie
<u>MPS I</u>	mucopolysaccharidosis type 1
<u>MSUD</u>	maple syrup urine disease
<u>OCTN2</u> ²⁾	carnitine transporter deficiëntie
<u>PA</u>	propion acidemie
<u>PKU</u>	fenylketonurie
<u>SCID</u>	Severe combined immunodeficiency; ernstig gecombineerde afweerstoornis
<u>SMA</u>	spinale musculaire atrofie
<u>SZ</u> ³⁾	sikkelcel ziekte
<u>TM</u>	β -thalassemie major
<u>TYR-I</u>	tyrosinemie type I
<u>VLCADD</u>	very long chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie

¹⁾ Tot 1-10-2020 werd de afkorting GAL gebruikt.

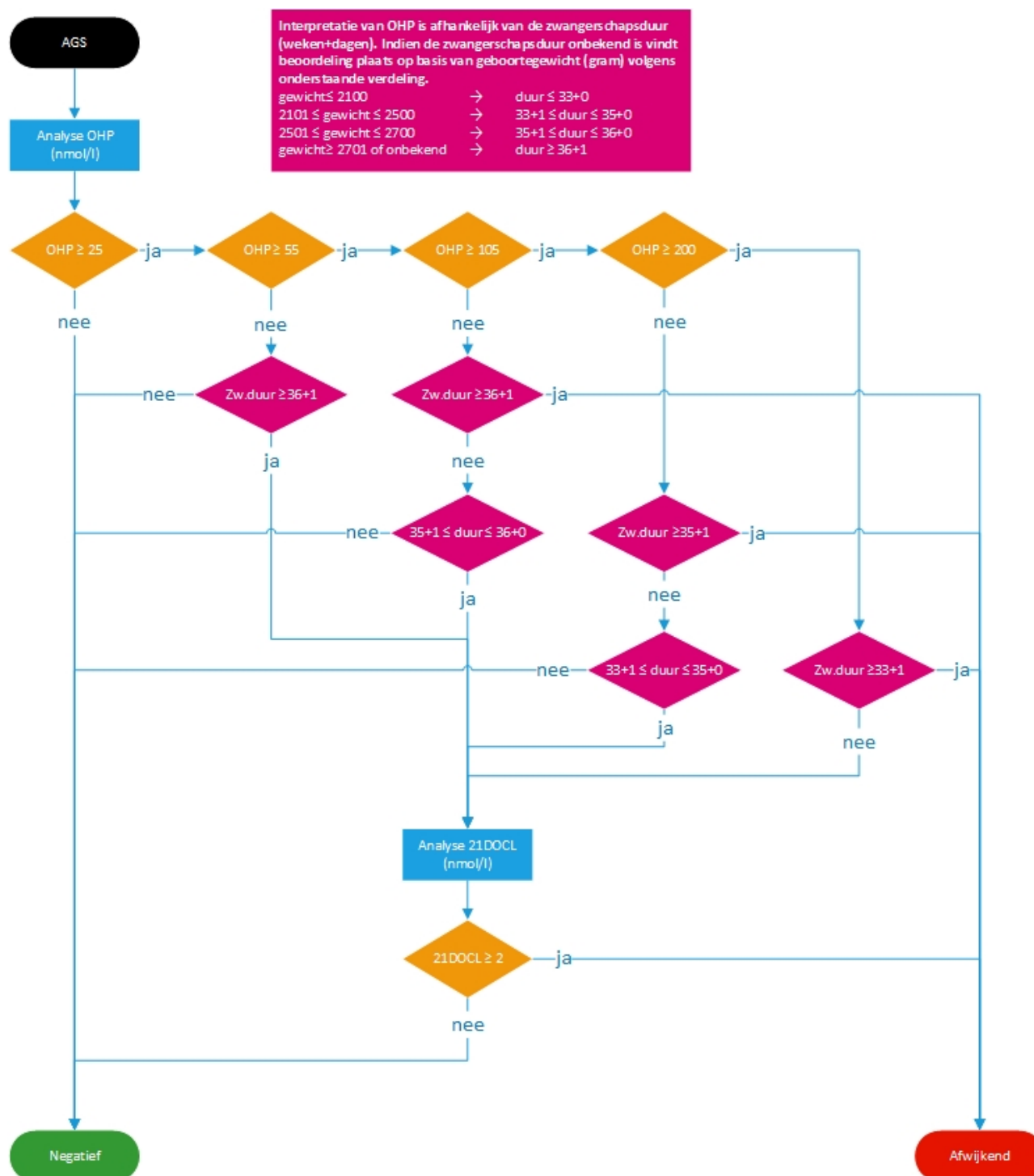
²⁾ Nevenbevinding

³⁾ Dragerschap SZ is een nevenbevinding

2 Afkapgrenzen voor AGS - Adrenogenitaal syndroom

De interpretatie van de uitslagen van de AGS-screening is gebaseerd op twee verschillende bepalingen. De uitslag van tier 1, de **OHP** bepaling, is afhankelijk van de zwangerschapsduur: prematuren hebben vaak hogere waarden van OHP in het bloed dan kinderen die na een normale zwangerschapsduur geboren zijn. Bij een verhoogde OHP waarde wordt er een 2^e tier ingezet waarbij de concentratie **21DOCL** wordt bepaald. Bij een niet-conclusieve 1^e tier wordt alleen verwezen wanneer ook de 21DOCL waarde afwijkend is. Bij een afwijkende 1^e tier wordt de 21DOCL alleen bij de screeningslaboratoria geïnventariseerd en niet aan RIVM-DVP gerapporteerd.

Figuur 1: Beslisschema AGS screening.



3 Afkapgrenzen voor CH – congenitale hypothyreoïdie

CH - Congenitale hypothyreoïdie

Bij de interpretatie van de uitslagen van de CH-screening moet rekening worden gehouden met de uitslag van drie verschillende bepalingen (T4, TBG en TSH), met het feit of het kind wel of geen prematuur is en met de leeftijd van het kind op het moment van de hielprik.

De **T4** wordt weergegeven als het aantal standaarddeviaties (SD) dat de T4-waarde afwijkt van het daggemiddelde. Ligt de T4-waarde onder het gemiddelde, dan is het aantal SD een negatieve waarde. In een EHP wordt de **TSH** alleen bepaald bij de monsters met de laagste 20% T4-waarde, m.a.w. met een $T4-SD \leq -0,8$.

In een EHP wordt de **TBG** alleen bepaald bij de monsters met de laagste 5% T4-waarde, m.a.w. met een $T4-SD \leq -1,6$.

In een THP wordt altijd T4, TSH én TBG bepaald.

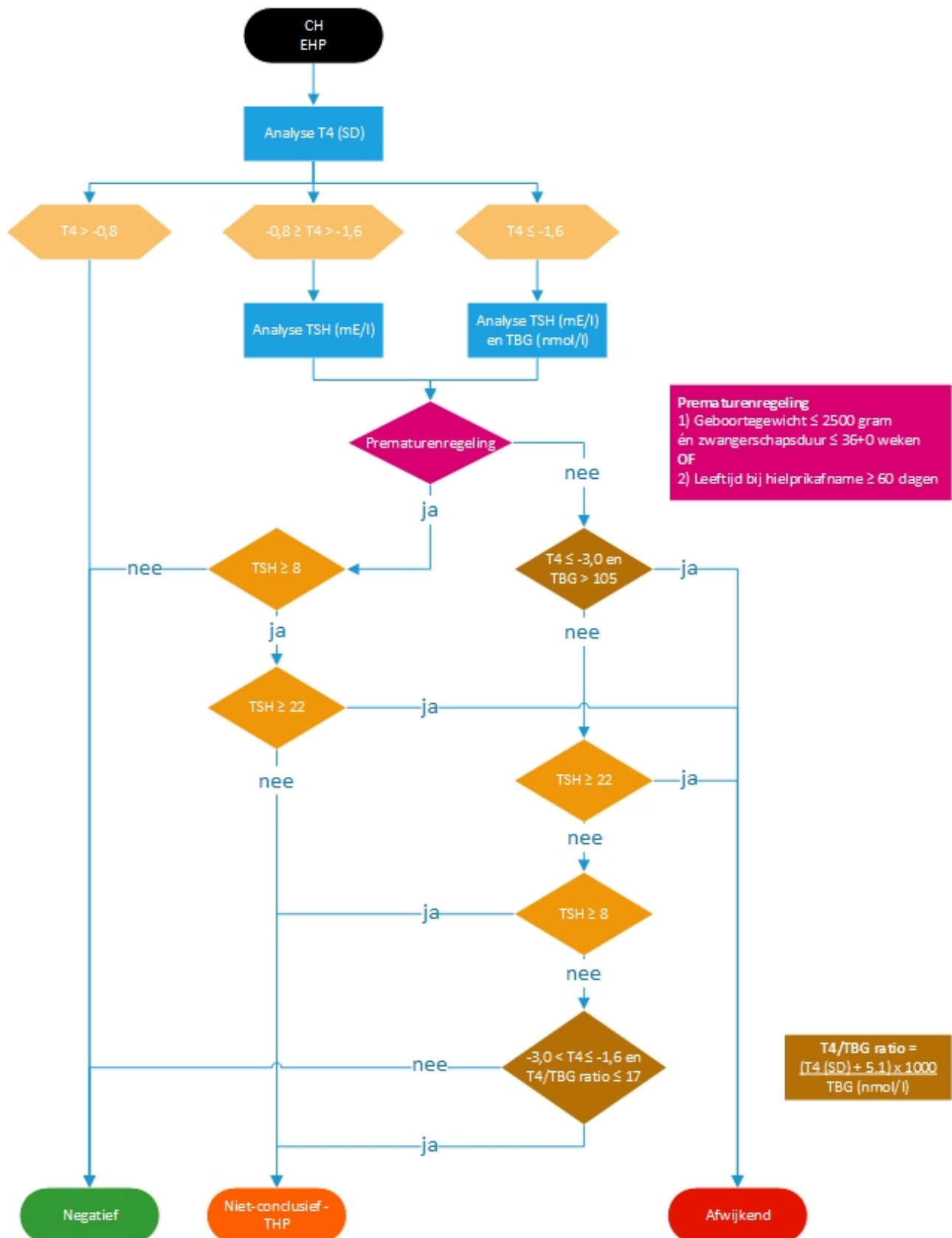
Prematuren hebben vaak een lage T4-waarde, waardoor er voor hen een aparte regeling is. Omdat ook oudere kinderen doorgaans een verlaagde T4 hebben ten opzichte van de eerste levensweek wordt deze aparte regeling ook toegepast voor kinderen die bij de afname van de hielprik 60 dagen of ouder zijn (geboortedag is levensdag 0).

Deze aparte regeling wordt de **prematurenregeling** genoemd. Bij kinderen die vallen onder de prematurenregeling en bij wie op grond van de uitslag van de T4-bepaling ook een TSH-bepaling is verricht wordt de uitslag alleen beoordeeld op grond van de TSH-bepaling.

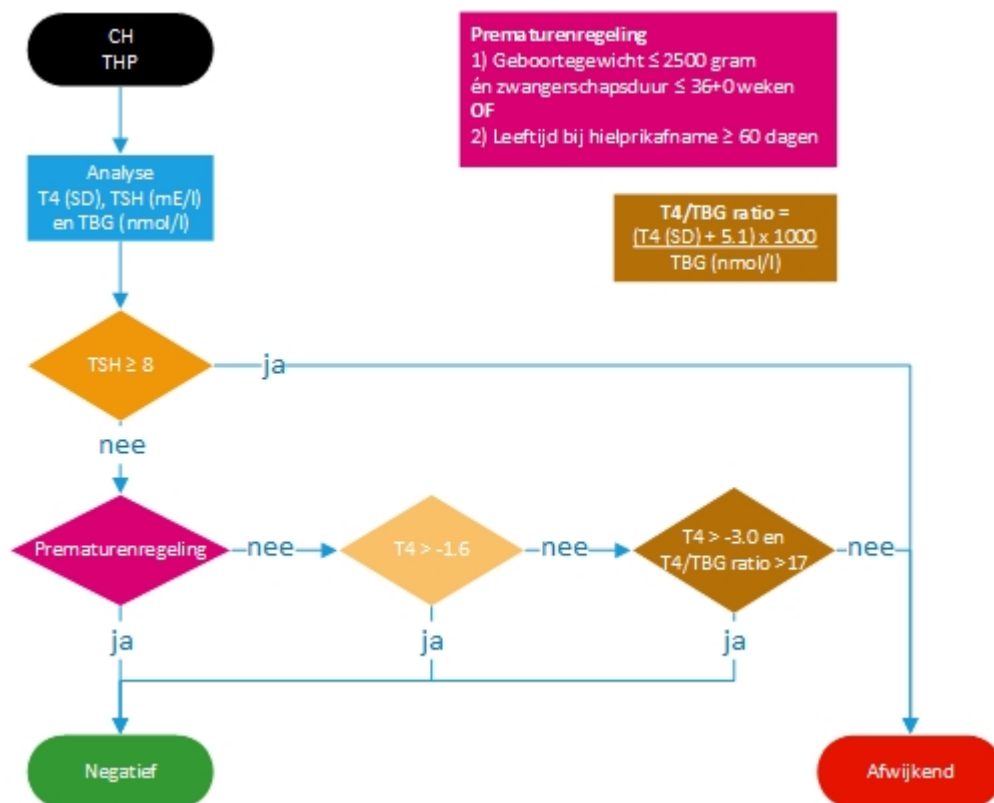
Een lage T4-waarde kan ook het gevolg zijn van een TBG-deficiëntie, wat niet tot verwijzing zou moeten leiden. De '**TBG-regel**' houdt in dat kinderen, die niet onder de prematurenregeling vallen en die een $T4-SD \leq -3,0$ hebben, niet worden verwezen indien de TBG-concentratie laag is. Bij een tweede hielprik (THP) bij niet-premature kinderen wordt verwacht dat een TBG-deficiëntie in de EHP al is uitgesloten. Daarom zullen deze kinderen bij een $T4-SD \leq -3,0$ in een tweede hielprik (THP) direct worden verwezen. Hierdoor wordt voorkomen dat er kostbare tijd verloren gaat en vertraging optreedt bij verwijzing. De TBG én TSH worden in een THP wel altijd bepaald.

Bij onvoldoende materiaal voor TBG en een $T4-SD \leq -3,0$ wordt verwezen o.b.v. de beschikbare resultaten.

Figuur 2: Beslisschema CH screening EHP.



Figuur 3: Beslisschema CH screening THP.



4 Afkapgrenzen voor CF - Cystic Fibrosis

De screening op cystic fibrosis (CF) ofwel taaislijmziekte is gebaseerd op een vier-stapsstrategie bestaande uit twee biochemische testen voor de bepaling van **IRT** (Immuno Reactief Trypsinogeen) en **PAP** (Pancreatitis Associated Protein), onderzoek naar een beperkt aantal varianten in het *CFTR*-gen door middel van DNA-onderzoek met kwalitatieve fluorescente PCR (QF-PCR) en tenslotte als vierde stap sequencing van het gehele *CFTR*-gen. Deze laatste stap wordt verder aangeduid als EGA-onderzoek (Extended Gene Analysis). Bij een hoge IRT-concentratie van ≥100 µg/l bloed en 0 varianten wordt toch EGA-onderzoek gedaan. Dit is de '**safety net-procedure**'. Dit wordt gedaan met het doel CF patiënten, met varianten die niet in het DNA-variantenpanel zitten, toch te verwijzen.

De gevonden varianten worden geclassificeerd, afhankelijk van de klinische relevantie. De classificatie van varianten wordt met de letter A, N of O aangegeven. De varianten van het panel zijn allemaal klinisch relevant (classificatie A), met uitzondering van D1152H (classificatie O) en R117H. Voor R117H in combinatie met één van de polymorfismen 5T, 7T of 9T geldt het volgende:

R117H-5T, R117H-5T-7T en R117H-5T-9T: klinisch relevant (A)

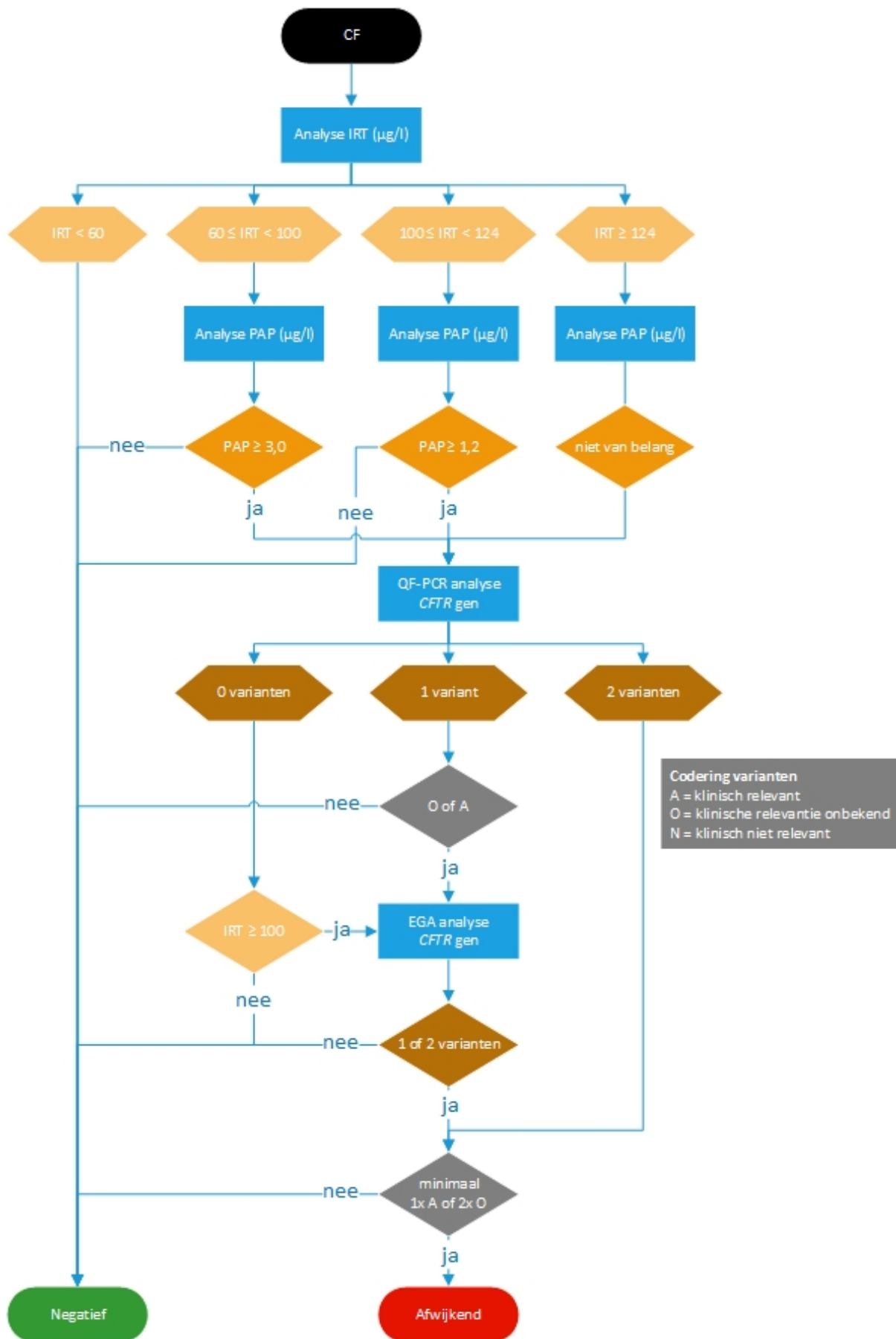
R117H-7T, R117H-9T en R117H-7T-9T: klinisch niet relevant (N)

Tabel 1. Varianten in Yourgene Health CF-EU2v1 panel

Traditionele naam	HGVS nomenclatuur	Traditionele naam	HGVS nomenclatuur
CFTRdele2,3	c.54-5940_273+10250del (c.54-5940_273+10250del21080)	G551D	c.1652G>A
E60X	c.178G>T	R553X	c.1657C>T
P67L	c.200C>T	R560T	c.1679G>C
G85E	c.254G>A	1811+1.6kbA>G	c.1680-886A>G
394delTT	c.262_263del (c.262_263delTT)	1898+1G>A	c.1766+1G>A
444delA	c.313del (c.313delA)	2143delT	c.2012del (c.2012delT)
R117C	c.349C>T	2184delA	c.2052del (c.2052delA)
R117H	c.350G>A	2347delG	c.2215del (c.2215delG)

Y122X	c.366T>A	W846X	c.2538G>A
621+1G>T	c.489+1G>T	2789+5G>A	c.2657+5G>A
711+1G>T	c.579+1G>T	Q890X	c.2668C>T
L206W	c.617T>G	3120+1G>A	c.2988+1G>A
1078delT	c.948del(c.948delT)	3272-26A>G	c. 3140-26A>G
R334W	c.1000C>T	R1066C	c.3196C>T
R347P	c.1040G>C	Y1092X(C>A)	c.3276C>A
R347H	c.1040G>A	M1101K	c.3302T>A
A455E	c.1364C>A	D1152H	c.3454G>C
I507del	c.1519_1521del (c.1519_1521delATC)	R1158X	c.3472C>T
F508del	c.1521_1523del (c.1521_1523delCTT)	R1162X	c.3484C>T
1677delTA	c.1545_1546del (c.1545_1546delTA)	3659delC	c.3528del (c.3528delC)
V520F	c.1558G>T	3849+10kbC>T	c.3718-2477C>T
1717-1G>A	c.1585-1G>A	S1251N	c.3752G>A
G542X	c.1624G>T	3905insT	c.3773dup (c.3773dupT)
S549N	c.1646G>A	W1282X	c.3846G>A
S549R(T>G)	c.1647T>G	N1303K	c.3909C>G

Figuur 4. Beslisschema CF screening.



5 Afkapgrenzen voor metabole aandoeningen

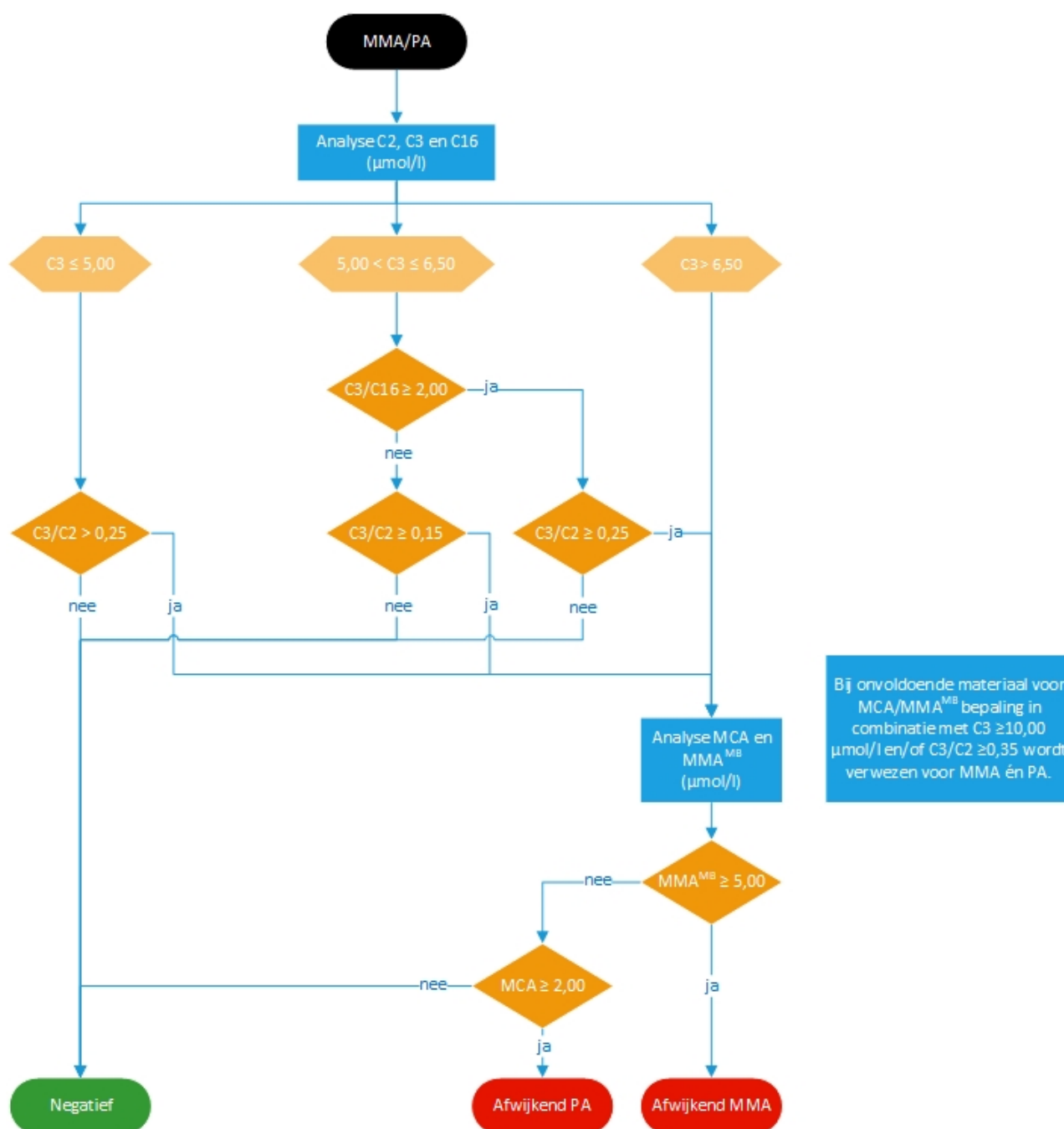
In het Nederlandse programma wordt gescreend op meerdere metabole aandoeningen;

- A) stoornissen in het aminozuurmetabolisme, biotine metabolisme of galactose metabolisme
- B) stoornissen in de vetzuuroxidatie
- C) lysosomale stapelingsziekte
- D) stoornis in het peroxisomaal metabolisme

A) Stoornissen in het aminozuurmetabolisme, biotine metabolisme of galactose metabolisme

Afkorting	Aandoening	Merker	Afkapgrens (in bloed)	Interpretatie
BIO	Biotinidase deficiëntie	BIOT	≤ 24 U/dl $24 < \text{BIOT} \leq 48$ U/dl Herhaalde hielprik: ≤ 48 U/dl	Afwijkend Niet-classificeerbaar, er volgt een herhaalde eerste hielprik Herhaalde hielprik: Afwijkend
GALT	Galactosemie	GALT TGAL	$\leq 2,0$ U/dl ≥ 1350 $\mu\text{mol/l}$	Afwijkend Afwijkend alleen verwijzing als beide merkers afwijkend zijn; <i>NB: bij onvoldoende materiaal voor TGAL verwijzen o.b.v. alleen de afwijkende GALT</i>
GALK	Galactokinase deficiëntie	GALT TGAL	$> 2,0$ U/dl ≥ 2100 $\mu\text{mol/l}$	Negatief Afwijkend alleen verwijzing als TGAL afwijkend is bij normale GALT
PKU	Fenylketonurie	phe phe/tyr	≥ 180 $\mu\text{mol/l}$ $\geq 1,0$	Afwijkend Afwijkend alleen verwijzing als beide merkers afwijkend zijn
TYR-I	Tyrosinemie type I	sa	$\geq 0,60$ $\mu\text{mol/l}$	Afwijkend
MSUD	Maple syrup urine disease	leu val leu/phe	≥ 340 $\mu\text{mol/l}$ ≥ 340 $\mu\text{mol/l}$ $\geq 5,0$	Afwijkend Afwijkend Afwijkend alleen verwijzing als alle merkers afwijkend zijn
PA	Propionacidemie	Stap 1 C3, C3/C2 en C3/C16 Stap 2 MCA MMA ^{MB}	Zie beslisschema PA en MMA* $\geq 2,0$ $\mu\text{mol/l}$ $< 5,0$ $\mu\text{mol/l}$	Afwijkend Afwijkend Negatief alleen verwijzing als MMA niet afwijkend is
MMA	Methylmalonacidemie	Stap 1 C3, C3/C2 en C3/C16 Stap 2 MMA ^{MB}	Zie beslisschema PA en MMA* $\geq 5,0$ $\mu\text{mol/l}$	Afwijkend Afwijkend

Figuur 5. Beslisschema MMA en PA screening



B) Stoornissen in de vetzuuroxidatie

Voor de screening op stoornissen in de vetzuuroxidatie worden concentraties en ratio's van primaire, secundaire en tertiaire merkers bepaald. De interpretatie wordt gedaan op basis van de primaire marker. De gemeten waarden van deze 'secundaire' merkers zijn niet van invloed op de interpretatie van de uitslagen.

Naast primaire en secundaire merkers worden voor sommige aandoeningen nog 'tertiaire' merkers gemeten. De bedoeling hiervan is om op termijn na te kunnen gaan of deze merkers al dan niet in combinatie met de andere merkers meer specifiek of sensitief zijn dan de huidige merkers. Deze tertiaire merkers worden alleen bij de screeningslaboratoria geïnventariseerd en niet aan de RIVM-DVP gerapporteerd. Het betreft de volgende tertiaire merkers:

- MCADD: C6 en C10:1
- VLCADD: C14, C14:2 en C16:1
- LCHADD: C18:1-OH

Afkorting	Aandoening	Merker	Afkapgrens (in bloed)	Interpretatie
OCTN2	Carnitine Transporter Deficiëntie	C0	$\leq 5,0 \mu\text{mol/l}$	Niet-conclusief ¹⁾ ; tweede hielprik ²⁾
MCADD	Medium-chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie	C8 C8/C10 (sec)	$\geq 0,43 \mu\text{mol/l}$ $\geq 5,0$	Afwijkend (n.v.t.)
VLCADD	Very long chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie	C14:1 C14:1/C2	$\geq 0,60 \mu\text{mol/l}$ $\geq 0,023$	Afwijkend Afwijkend verwijzing als één of beide merkers afwijkend is
LCHADD	Long-chain hydroxyacylCoA dehydrogenase deficiëntie	C16OH	$\geq 0,08 \mu\text{mol/l}$	Afwijkend
IVA	Isovaleriaan acidurie	C5 C5/C2 (sec)	$\geq 0,8 \mu\text{mol/l}$ $\geq 0,06$	Afwijkend (n.v.t.)
GA-I	Glutaar acidurie type I	C5DC	$\geq 0,35 \mu\text{mol/l}$	Afwijkend
3MHM	3-methylcrotonyl-CoA-carboxylase deficiëntie, HMG-CoA lyase deficiëntie of Multiële CoA carboxylase deficiëntie	C5OH	$\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$	Afwijkend
CPT1	Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 1	C0 C0/(C16+C18)	$\geq 70,0 \mu\text{mol/l}$ $\geq 40,0$	Afwijkend Afwijkend alleen verwijzing als beide merkers afwijkend zijn

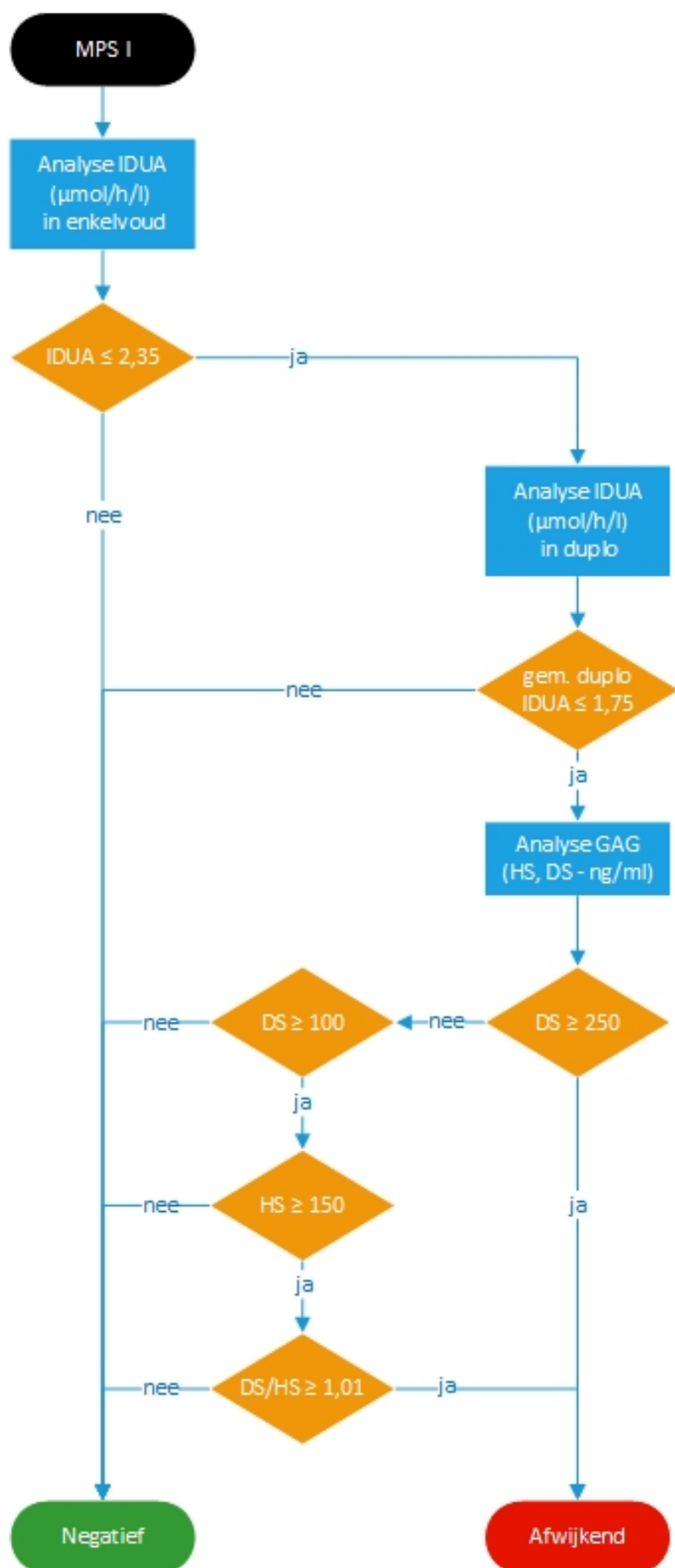
¹⁾ Overige aandoeningen waarbij de screening is gebaseerd op acylcarnitines zijn niet-classificeerbaar.

²⁾ Het kind wordt verwezen voor OCTN2 deficiëntie indien de uitslag van de tweede hielprik voor C0 weer niet-conclusief is. Overige aandoeningen waarbij de screening is gebaseerd op acylcarnitines zijn niet-classificeerbaar en worden in het ziekenhuis onderzocht.

C) Lysosomale stapelingsziekte; MPS I

De screening op MPS I begint met de bepaling van de enzymactiviteit van **IDUA**. Bij een verlaagde activiteit wordt deze eerst nog in duplo bevestigd en daarna wordt de concentratie van de glycosaminoglycanen (GAGs) **dermatansulfaat (DS)** en **heparansulfaat (HS)** bepaald.

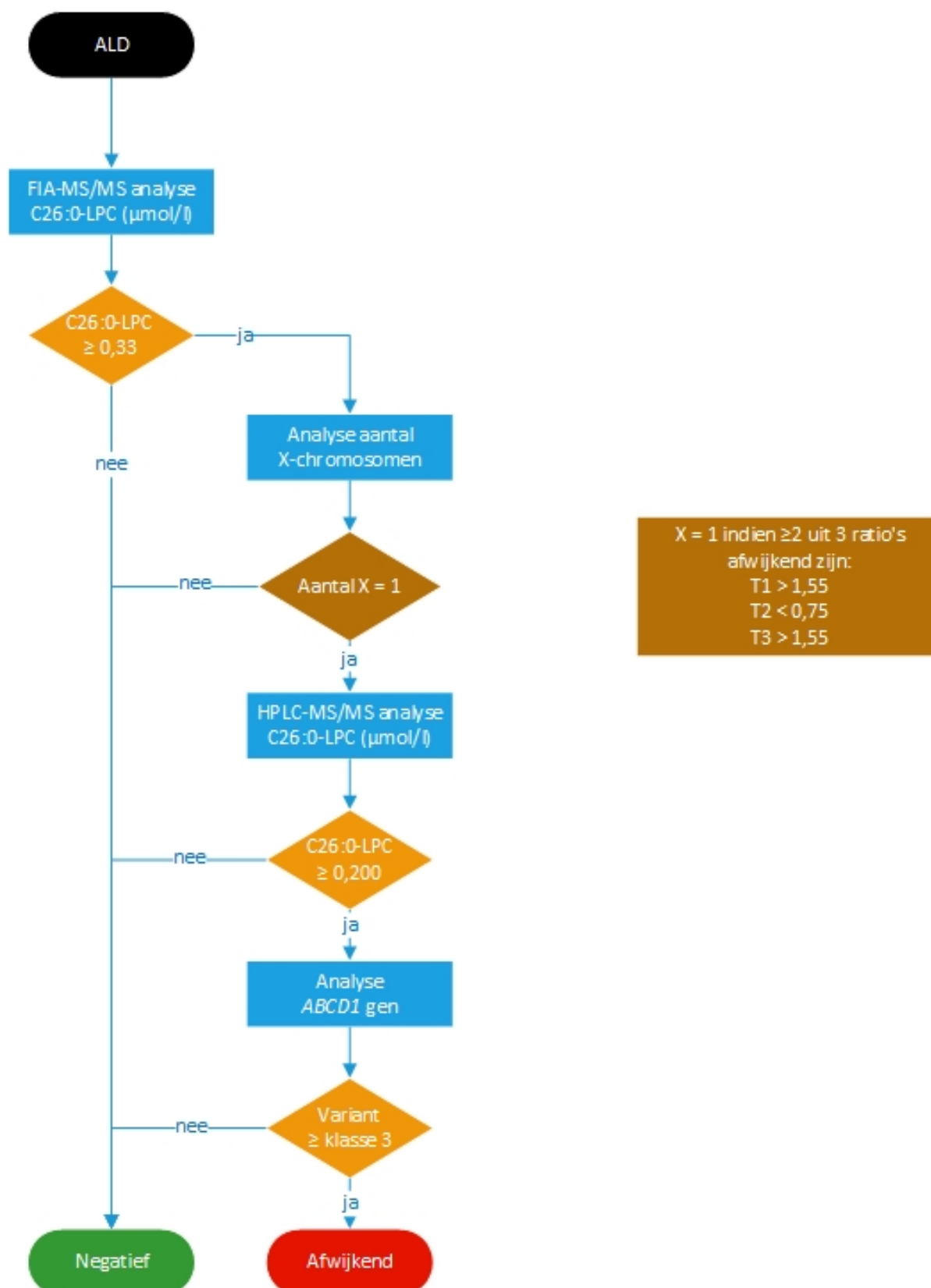
Figuur 6. Beslisschema MPS I screening.



D) Stoornis in het peroxisomaal metabolisme; ALD

Adrenoleukodystrofie (ALD) is een X-gebonden aandoening en er is gekozen om alleen jongenst te screening op deze aandoening. De screening is gebaseerd op een vier-stapsstrategie beginnend met de bepaling van C26:0-LPC met behulp van FIA-MSMS. Bij een verhoogde waarde worden door middel van het bepalen van het aantal X-Chromosomen alleen jongens geselecteerd. Met behulp van een specifiekere HPLC-MSMS wordt daarna nogmaals de C26:0-LPC bepaald. Bij wederom een verhoogde waarde wordt in de laatste stap het *ABCD1* gen gesequenced. De gevonden varianten worden geclassificeerd (klasse 2 t/m 5), afhankelijk van de klinische relevantie. Alleen varianten met een onduidelijke betekening (VUS, klasse 3), vermoedelijke pathogene (klasse 4) en bewezen pathogene varianten (klasse 5) worden gerapporteerd. Klasse 1 en 2 varianten hebben geen klinische gevolgen.

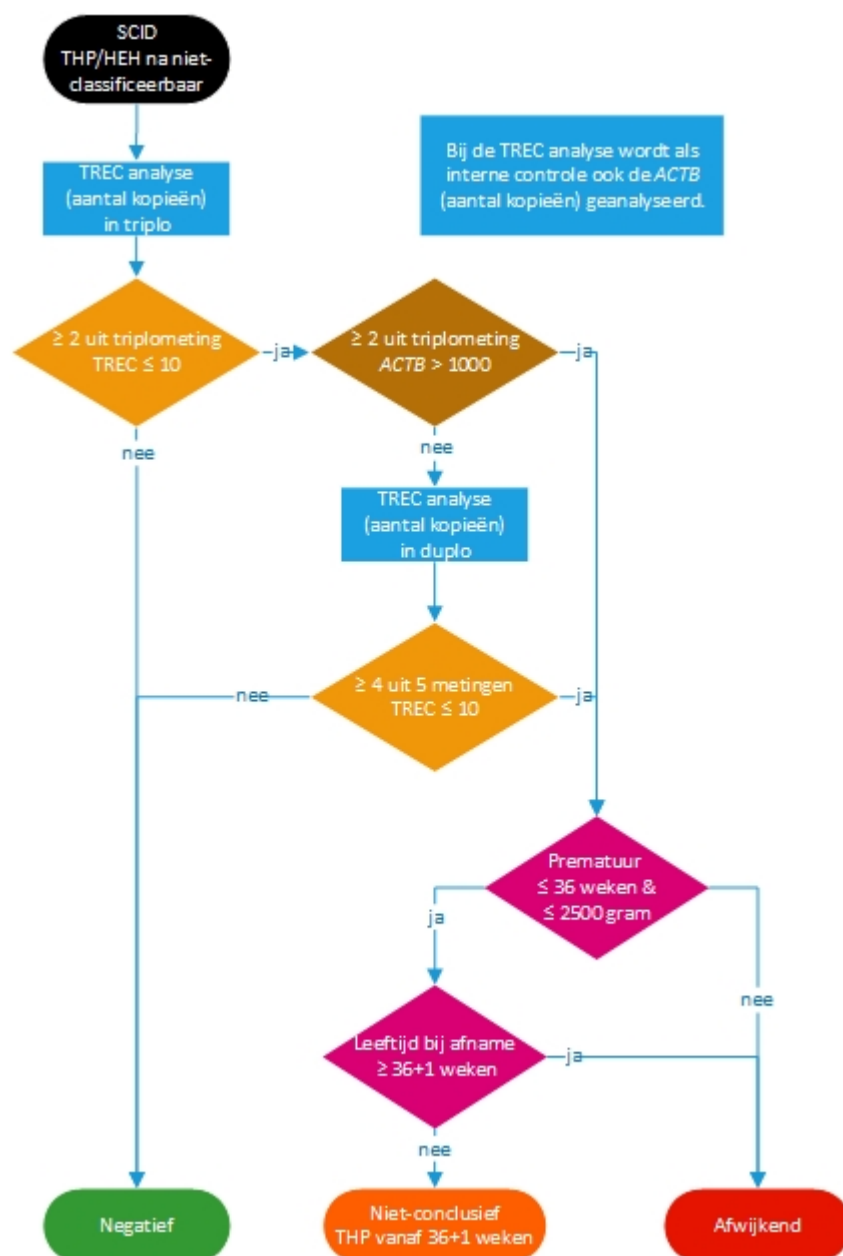
Figuur 7. Beslisschema ALD screening.



6 Afkapgrenzen voor SCID - severe combined immunodeficiency

Voor de screening op SCID wordt het aantal kopieën **TREC** in het bloed bepaald. De aanwezigheid van het huishoudgen **ACTB** wordt bepaald bij wijze van interne controle op de DNA extractie. Omdat prematuren van zichzelf een lager aantal TREC kopieën hebben worden zij niet direct verwezen, maar wordt bij hen bij de gecorrigeerde leeftijd $\geq 36+1$ weken zwangerschapsduur een HEH afgenomen.

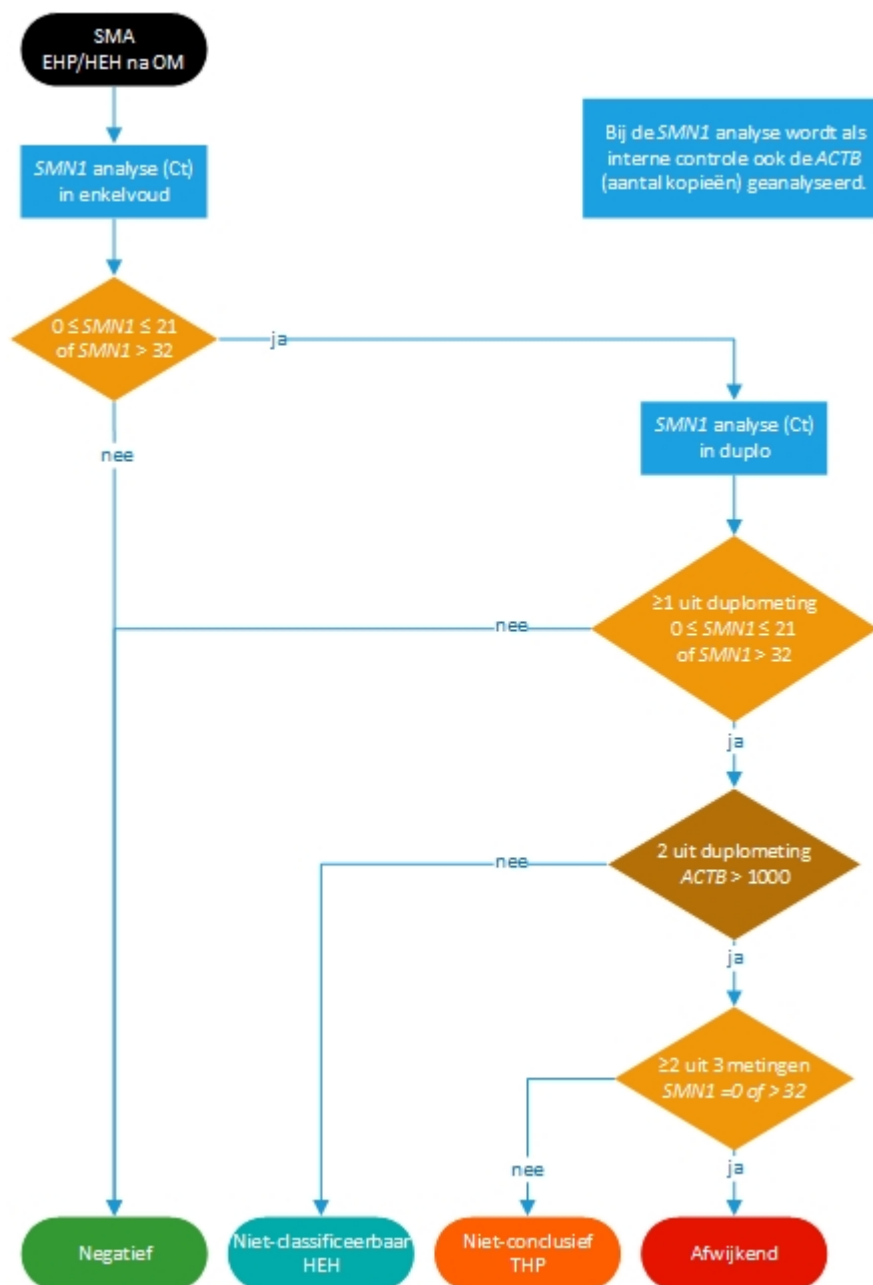
Figuur 9. Beslisschema SCID screening THP.



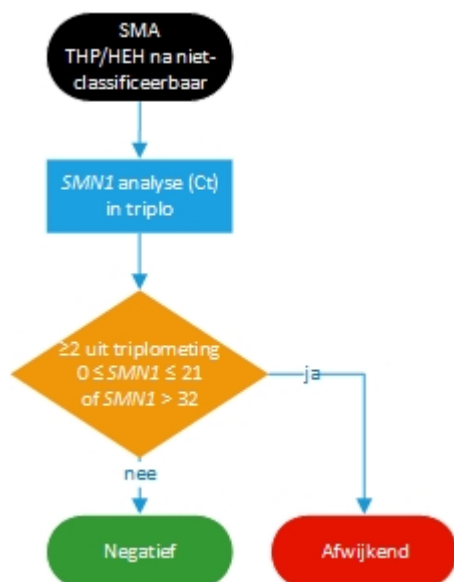
7 Afkapgrenzen voor SMA - Spinale Musculaire Atrofie

Voor de screening op SMA wordt de aan-/afwezigheid van een homozygote deletie in het **SMN1** gen bepaald. De aanwezigheid van het huishoudgen **ACTB** wordt bepaald bij wijze van interne controle op de DNA extractie.

Figuur 10. Beslisschema SMA screening EHP.



Figuur 11. Beslisschema SMA screening THP.



8 Patronen en acties bij HbP (hemoglobinopathieën)

In het Nederlandse programma wordt gescreend op meerdere hemoglobinopathieën;

- A) sikkelcelziekte
- B) HbH ziekte
- C) β -thalassemie major

Hemoglobine wordt gevormd door o.a. α - en β -globines. Voor de screening op hemoglobinopathieën worden verschillende hemoglobines (Hb) in hielprikbloed gescheiden. Het resultaat is een hemoglobinepatroon.

Een normaal 'negatief' patroon voor een pasgeborene is 'FA'. 'F' staat voor hemoglobine F (foetaal; HbF) en A voor hemoglobine A (adult; HbA). Hemoglobines S, C, D, E en Barts worden afgekort tot één hoofdletter. Een piek die door de software niet kan worden herkend wordt weergegeven als 'X' of een cijfer.

De volgorde van deze letters/cijfers wordt bepaald door het percentage van de hemoglobine-pieken ten opzichte van het totale hemoglobine. Dit heeft meestal geen consequenties voor de te volgen acties. Uitzondering hierop is wanneer er meer HbA dan HbF wordt gedetecteerd, wat o.a. wordt gevonden bij kinderen bij wie de hielprik (veel) later dan in de eerste levensweek wordt uitgevoerd, bijvoorbeeld bij adoptiekinderen. Een andere oorzaak kan zijn een bloedtransfusie/wisseltransfusie, waarbij vóór de afname van de hielprik erytrocyten zijn toegediend. Zie verder onder de tabel 'Acties bij het patroon 'AF''.

A) Sikkelcelziekte/dragerschap HbS (merker HbS).

Bij sikkelcelziekte wordt geen HbA, maar HbS, eventueel in combinatie met een andere variant, gevormd. Sikkelcelziekte kan ook voorkomen in combinatie met een β -thalassemie en dan kan er naast HbS ook nog een klein beetje HbA worden gevormd. Als bij het patroon 'FSA' de ratio A/S $\leq 0,5$ is, dan wordt het patroon 'FSA' gewijzigd in 'FSa' (kleine letter 'a'). Als de ratio A/S $\approx 1,0$ is, dan is er sprake van een drager van sikkelcelziekte. Dragerschap HbS wordt als nevenbevinding aan de huisarts gemeld.

B) HbH ziekte (merker Hb Barts).

Bij een α -thalassemie worden er minder α -globine gevormd. Als reactie wordt HbBarts gevormd. Als het percentage van de piek waarin HbBarts zich bevindt ten opzichte van het totaal hemoglobine $\geq 18\%$ is, dan is dit een aanwijzing voor HbH ziekte.

C) β -thalassemie major (merker HbA).

Bij een β -thalassemie worden er minder of geen β -globines en daardoor minder of geen HbA gevormd. Kinderen met een HbA $\leq 2,5\%$ en een zwangerschapsduur **>32 weken** worden verwezen i.v.m. een mogelijke β -thalassemie (patroon F); voor kinderen **≤ 32 weken** geldt de grens HbA $\leq 1\%$. HbE in afwezigheid van HbA (patroon 'FE') kan een β -thalassemie major ziektebeeld veroorzaken.

Anders dan dragerschap van HbS wordt dragerschap van HbE niet als afwijkend gerapporteerd. Als bij het patroon 'FEA' de ratio van A/E $\leq 0,5$ is, dan wordt het patroon 'FEa' (kleine letter 'a'); Het percentage HbA is dan veel kleiner dan het percentage HbE; dit patroon kan passen bij een β -thalassemie/HbE, een vorm van β -thalassemie major.

In de volgende tabel is voor de verschillende patronen aangegeven wat de bijbehorende classificatie is.

Hb-patroon	Fenotype; Voor kinderarts	classificatie	Voor huisarts Patroon passend bij:
FS	HbS/S of HbS/ β -thalassemie	afwijkend	Sikkelcelziekte
FSa	HbS/ β -thalassemie	afwijkend	Sikkelcelziekte
FSC	HbS/C	afwijkend	Sikkelcelziekte
FSD	HbS/DPunjab	afwijkend	Sikkelcelziekte
FSE	HbS/E	afwijkend	Sikkelcelziekte
F	β -thalassemie/ β -thalassemie	afwijkend	β -thalassemie major
FE	β -thalassemie/HbE of HbE/E	afwijkend	β -thalassemie major of β -thalassemie intermedia
FEa	β + -thalassemie/HbE	afwijkend	β -thalassemie major of β -thalassemie intermedia
FAB	HbBart: α^0 -thalassemie/ α^+ -thalassemie	afwijkend	HbH-ziekte
FACB	α^0 -thalassemie/ α^+ -thalassemie + drager HbC	afwijkend	HbH-ziekte + drager HbC
FADB	α^0 -thalassemie/ α^+ -thalassemie + drager HbD	afwijkend	HbH-ziekte + drager HbD
FAEB	α^0 -thalassemie/ α^+ -thalassemie + drager HbE	afwijkend	HbH-ziekte + drager HbE
FASB	α^0 -thalassemie/ α^+ -thalassemie + drager HbS	afwijkend	HbH-ziekte + drager HbS
FX		afwijkend	Hemoglobinopathie nog nader te specificeren
FAS	HbAS	afwijkend ¹	Drager sikkelcelziekte
AF		²	
FA en overige patronen		negatief	

1. Bij resultaten wijzend op dragerschap sikkelcelziekte wordt een brief naar huisarts en ouders verstuurd in plaats van verwijzing van het kind naar een kinderarts.
2. Acties bij het patroon 'AF':
 - o er is sprake van bloedtransfusie (BT) vóór afname van de hiepriek; handel conform 'Acties en opmerkingen t.a.v. bloedtransfusie BT'.
 - o er is géén sprake van BT: de classificatie is dan 'negatief'.

9 Acties en opmerkingen t.a.v. bloedtransfusie (BT)

1. Het interval tussen een bloedtransfusie en een hiepriekafname is minimaal 24 uur. Wanneer het interval tussen de eindtijd van een bloedtransfusie en de hiepriekafname kleiner is dan 24 uur dan wordt een herhaalde eerste hiepriek (HEH) afgenomen voor alle aandoeningen.
2. Indien er erythrocyten zijn toegediend, is daarnaast een herhaalde eerste hiepriek voor HbP nodig 3 maanden (91 dagen) na de toediening van het bloedproduct.
3. Indien een hiepriekafname bewust te vroeg (<48 uur na de geboorte) is uitgevoerd om een HEH na 3 maanden te voorkomen kan HbP in de te vroege afname worden geclassificeerd. Ook SCID, SMA en ALD wordt in de te vroege afname geclassificeerd. Voor de overige aandoeningen wordt een HEH afgenomen na 48 uur na de geboorte en na 24 uur na de bloedtransfusie.

zie ook de regels m.b.t bloed(wissel)transfusie in het draaiboek.

1. De hiepriekset wordt wel geanalyseerd waarbij 'negatieve' uitslagen als 'niet classificeerbaar' worden beschouwd. Indien echter in deze hiepriekset voor een aandoening een afwijkende uitslag is gevonden (behalve sikkelceldragerschap en SCID), dan wordt het kind toch verwezen. Uitgangspunt hierbij is dat een (bloed)transfusie niet leidt tot fout-positieve uitslagen.
2. Een afwijkend resultaat in de SCID screening bij een te vroege afname wordt niet verwezen, maar leidt tot een HEH vanaf 24 uur na een bloedtransfusie. Een 'negatieve' uitslag voor SCID wordt daarentegen daadwerkelijk als 'negatief' gerapporteerd. Uitgangspunt hierbij is dat donorbloed zorgt voor fout-verlaagde TREC waarden.
3. Bij een niet-conclusieve uitslag volgt voor die uitslag een tweede hiepriek.
4. Een resultaat wijzend op dragerschap van sikkelcelziekte wordt altijd als 'niet-classificeerbaar' beschouwd. Uitgangspunt hierbij is dat donorbloed in een patiënt met sikkelcelziekte kan

resulteren in een screeningsresultaat wijzend op dragerschap. Pas na een herhaalde eerste hielprik na 91 dagen kan bepaald worden of het kind verwezen dient te worden.

10 Wijzigingen afkapgrenzen en beslissingscriteria neonatale hielprikscreening vanaf 1-1-2007

Sinds 1-1-2007 zijn de volgende wijzigingen in de hielprikscreening doorgevoerd:

Datum wijziging	Omschrijving
01-11-2023	Wijziging in analyseapparatuur en kit HbP screening; -Wijziging afkapgrens HbH-screening: Hb Barts $\geq 18\%$ is afwijkend (was $\geq 8,5\%$). -Beslissingscriteria beta-thalassemie major en sikkelcelziekte zijn ongewijzigd.
01-10-2023	Start landelijke screening op ALD; C26:0-LPC (FIA) $\geq 0,33 \mu\text{mol/l}$, één X-chromosoom, C26:0-LPC (LC) $\geq 0,200 \mu\text{mol/l}$ en een variant in <i>ABCD1</i> gen (klasse ≥ 3) is afwijkend.
01-07-2023	Vernieuwing in analyseapparatuur en kit; Wijziging 3e stap in CF-screening: Lineblot assay is vervangen door QF-PCR met een ander variantenpaneel.
17-04-2023	Vernieuwing in analyseapparatuur en kit; -Wijziging afkapgrens HbH-screening: Hb Barts $\geq 8,5\%$ is afwijkend (was $\geq 18\%$). -Beslissingscriteria beta-thalassemie major en sikkelcelziekte zijn ongewijzigd.
01-01-2023	Wijzigen afkapgrenzen MPS I screening; - IDUA eerste meting $\leq 2,35 \mu\text{mol/h/l}$ bloed (was $\leq 2,75 \mu\text{mol/h/l}$ bloed) - IDUA duplo meting $\leq 1,75 \mu\text{mol/h/l}$ bloed (was $\leq 2,00 \mu\text{mol/h/l}$ bloed) - DS $\geq 250 \text{ ng/ml}$ (was DS $\geq 200 \text{ ng/ml}$)
01-06-2022	Start landelijke screening op SMA; <i>SMN1</i> =0 Ct of >32 Ct is afwijkend.
01-01-2022	ALD pilot is afgelopen.
01-10-2021	- Wijzigen beslissingscriteria AGS screening: THP na niet-conclusief resultaat in EHP is vervangen door een tweede tier; 21DOCL $\geq 2 \text{ nmol/l}$ is afwijkend. Verwijzing na een afwijkende eerste of tweede tier. - Wijzigen beslissingscriteria MSUD screening: toevoegen derde merker; leu/phe $\geq 5,0$ is afwijkend. Verwijzing wanneer alle drie merkers afwijkend zijn. - Wijzigen eenheid BIO screening van % t.o.v. daggemiddelde naar U/dl bloed: BIOT $\leq 24 \text{ U/dl}$ is afwijkend, $24 < \text{BIOT} \leq 48 \text{ U/dl}$ is niet-classificeerbaar. (was: BIOT $\leq 10\%$ is afwijkend, $10 < \text{BIOT} \leq 20\%$ is niet-classificeerbaar)
01-03-2021	- Start landelijke screening op MPS I: IDUA $\leq 2,00 \mu\text{mol/h/l}$ bloed én GAG is afwijkend (DS $\geq 200 \text{ ng/ml}$ óf DS $\geq 100 \text{ ng/ml}$, HS $\geq 150 \text{ ng/ml}$ en DS/HS $\geq 1,01$) is afwijkend. - Wijzigen afkapgrens ALD pilot; eerste tier C26:0-LPC $\geq 0,32 \mu\text{mol/l}$ is afwijkend (was $\geq 0,28 \mu\text{mol/l}$). - Wijzigen afkapgrens CH screening: TBG $\leq 105 \text{ nmol/l}$ bij een T4SD $\leq -3,0$ is negatief (was $\leq 40 \text{ nmol/l}$). - Wijzigen beslisschema PA screening: MCA $\geq 2,00 \mu\text{mol/l}$ én MMA ^{MB} $\geq 5,00 \mu\text{mol/l}$ is negatief (er wordt alleen voor MMA verwezen).
01-01-2021	- Start landelijke screening op SCID; TREC $\leq 10 \text{ kop}/\mu\text{l}$ is afwijkend. - Herstart regionale pilot ALD met gewijzigde afkapgrens; $\geq 0,28 \mu\text{mol/l}$ is afwijkend (was $\geq 0,35 \mu\text{mol/l}$).
01-10-2020	- Screening op galactokinase toegevoegd; TGAL $\geq 2100 \mu\text{mol/l}$ én GALT $> 2,0 \text{ U/dl}$. - Wijziging afkorting screening op galactosemie: GAL screening wordt GALT screening.
01-06-2020	Vernieuwing in analyseapparatuur en kit; Wijziging afkapgrens GAL-screening: TGAL $\geq 1350 \mu\text{mol/l}$ is afwijkend (was $\geq 1600 \mu\text{mol/l}$).
01-05-2020	Wijziging afkapgrens PA-screening: MCA $\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$ is afwijkend (was $\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$).
27-01-2020	Wijziging afkapgrenzen BIO-screening: Biot $\leq 10\%$ is afwijkend (was $\leq 20\%$).

	10% < BIOT ≤ 20% is niet-classificeerbaar, er volgt een herhaalde eerste hielprik. HEH Biot ≤ 20% is afwijkend.
18-11-2019	Opschorten pilotscreening ALD.
01-10-2019	- Start landelijke screening op CPT1: C0 ≥ 70 μmol/l en C0/(C16+C18) ≥ 40 is afwijkend - Start landelijke screening op PA: MCA ≥ 1,0 μmol/l - Start landelijke screening op MMA: MMA^{MB} ≥ 5,0 μmol/l - Start regionale pilotscreening ALD: C26:0-LPC (FIA) ≥ 0,28 μmol/l, man, C26:0-LPC (LC) ≥ 0,150 μmol/l en een variant is afwijkend.
15-04-2019	Wijziging afkapgrenzen voor de aandoeningen/merkers: - MCADD: C8 ≥ 0,43 μmol/l (was ≥ 0,50 μmol/l) - IVA: C5 ≥ 0,8 μmol/l (was ≥ 1,0 μmol/l)
01-04-2019	Wijziging afkapgrenzen voor de aandoeningen/merkers: - MSUD: Valine en Leucine beide ≥ 340 μmol/l (was voor beide ≥ 400 μmol/l) - PKU: Phe ≥ 180 μmol/l (was ≥ 200 μmol/l) - TYR-1: SA ≥ 0,60 μmol/l (was ≥ 0,90 μmol/l) - GA-1: C5DC ≥ 0,35 μmol/l (was ≥ 0,70 μmol/l)
01-01-2019	Wijziging afkapgrenzen GAL-screening; GALT ≤ 2,0 U/dl bloed én TGAL ≥ 1600 μmol/l bloed is afwijkend (was GALT ≤ 2,0 U/dl bloed én TGAL ≥ 1100 μmol/l)
01-01-2018	Vernieuwing in analyse-apparatuur en kit heeft effect op de meetresultaten van de succinylaceton (SA). Wijziging afkapgrens Tyr-1 screening; SA ≥ 0,90 μmol/l bloed is afwijkend (was ≥ 1,20 μmol/l)
01-01-2017	- Start officiële screening op HbH-ziekte en β-thalassemie. - Wijziging afkapgrens HbH-ziekte screening: FAST ≥ 18% is afwijkend (was ≥ 16%) - Benaming dubieus gewijzigd in niet-conclusief.
01-07-2016	- Wijziging classificatie van de R117H-7T, R117H-9T en R117H-7T-9T variant van "O" (klinische relevantie onbekend) naar "N" (klinisch niet relevant). - Wijziging in de afkapgrenzen; DNA analyse wordt uitgevoerd indien IRT ≥ 60 μg/l bloed én PAP ≥ 3,0 μg/l bloed, IRT ≥ 100 μg/l bloed én PAP ≥ 1,2 μg/l bloed of indien IRT ≥ 124 μg/l bloed, onafhankelijk van de PAP concentratie.
04-11-2015	Schrappen screening op homocystinurie (HCY) uit het screeningsprogramma.
01-07-2015	Wijziging afkapgrenzen GAL screening; GALT ≤ 2,0 U/dl bloed én TGAL ≥ 1100 μmol/l bloed is afwijkend (was GALT ≤ 2,7 U/dl bloed én TGAL ≥ 900 μmol/l bloed)
01-07-2014	Wijziging afkapgrenzen GAL screening; GALT ≤ 2,7 U/dl bloed én TGAL ≥ 900 μmol/l bloed is afwijkend (was GALT ≤ 15% én TGAL ≥ 900 μmol/l bloed)
01-01-2014	Termijn voor afnemen hielprik na bloedtransfusie gewijzigd van 48 uur naar 24 uur na bloedtransfusie.
01-07-2013	- Wijziging beslissingscriteria VLCAD screening: vervangen secundaire marker C14:1/C16 door primaire marker C14:1/C2; C14:1 ≥ 0,60 μmol/l bloed en/of ratio C14:1/C2 ≥ 0,023 is afwijkend (was C14:1 ≥ 0,60 μmol/l bloed) - In tabel 7 verwijstermijn SZ gewijzigd (1 week) en voetnoot 3 toegevoegd.
09-04-2013	De uitslag dragerschap cystic fibrosis (CF) wordt niet langer gehanteerd. Alle kinderen met een afwijkende uitslag worden verwezen.
01-03-2013	- Wijzigingen HPLC patronen in tabel HbP. - Benaming aandoening CO-DEF (carnitine deficiëntie) gewijzigd in carnitine transporter (OCTN2)deficiëntie. - Benaming aandoening Isovaleriaan acidemie (IVA) gewijzigd in Isovaleriaan acidurie.
01-01-2013	Wijziging beslissingscriteria PKU screening: phe ≥ 200 μmol/l bloed én ratio phe/tyr ≥ 1,0 is afwijkend (was phe ≥ 400 μmol/l bloed is afwijkend, 200 ≤ phe < 400 μmol/l bloed is dubieus).
01-07-2012	- Wijziging afkapgrens GAL screening: GALT ≤ 15% is afwijkend (was ≤ 20%) - Wijziging afkapgrens BIO screening: BIOT ≤ 20% is afwijkend (was ≤ 30%) - Wijziging beslissingscriteria CH screening: De 'TBG-regel' is ingevoerd; T4SD-waarde ≤ -3,0 én TBG ≤ 40 nmol/l is negatief (was T4SD-waarde ≤ -3,0 is afwijkend, onafhankelijk van TBG).
01-01-2012	- Wijziging afkapgrens GA-I screening i.v.m. de overgang op een andere interne standaard: C5DC ≥ 0,70 μmol/l is afwijkend (was ≥ 0,1 μmol/l) - de kleine letter 'b' wordt niet langer in het hemoglobinepatroon voor de screening op SZ opgenomen.

01-10-2011	Wijziging afkapgrens HbH-ziekte screening i.v.m. wijziging gradiënt in de HPLC-methode: FAST $\geq 16\%$ is afwijkend (was $\geq 22,5\%$)
01-05-2011	Start landelijke screening op Cystic Fibrosis
01-10-2010	- Wijziging afkapgrens VLCAD screening: C14:1 $\geq 0,60 \mu\text{mol/l}$ bloed is afwijkend (was $\geq 0,80 \mu\text{mol/l}$ bloed) - Wijziging afkapgrens LCHAD screening: C16OH $\geq 0,08 \mu\text{mol/l}$ bloed is afwijkend (was $0,20 \mu\text{mol/l}$ bloed) - Opschorten Homocystinurie screening
01-01-2010	- Wijziging afkapgrens HbH-ziekte screening: FAST $\geq 22,5\%$ is afwijkend (was $\geq 20\%$) - Wijziging beslissingscriteria HbP screening: patronen FEa, FACB, FADB, FAEB en FASB als 'afwijkend' patroon toegevoegd
01-07-2009	- Wijziging afkapgrens voor TYR-I screening: SA $\geq 1,20 \mu\text{mol/l}$ bloed is afwijkend (was $\geq 1,50 \mu\text{mol/l}$ bloed) - Wijziging afkapgrens C0-DEF screening: C0 $\leq 5 \mu\text{mol/l}$ bloed is afwijkend (was $\leq 4 \mu\text{mol/l}$ bloed)
09-04-2009	Wijziging afkapgrens TM screening: HbA $\leq 2,5\%$ bij zwangerschapsduur >32 weken is afwijkend (was $\leq 1\%$)
01-10-2008	Wijziging afkapgrenzen PKU screening i.v.m. nieuwe MSMS-kit NeoBase: phe $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ bloed is afwijkend, $200 \leq \text{phe} < 400 \mu\text{mol/l}$ bloed is dubieus (was phe $\geq 480 \mu\text{mol/l}$ bloed is afwijkend, $240 \leq \text{phe} < 480 \mu\text{mol/l}$ bloed is dubieus)
01-10-2008	Herstart Tyrosinemie type I screening: SA $\geq 1,50 \mu\text{mol/l}$ bloed is afwijkend (was tyr $\geq 500 \mu\text{mol/l}$ bloed is afwijkend)
01-07-2008	Wijziging afkapgrenzen AGS screening i.v.m. overgang op een nieuw antiserum in de voor de screening gebruikte kit: afhankelijk van zwangerschapsduur is de screening afwijkend of dubieus bij OHP $\geq 25, 55, 105$ of 200 nmol/l bloed (was $\geq 50, 85, 155$ of 258 nmol/l bloed)
01-06-2007	Verwijstermijnen gewijzigd
16-04-2007	Wijziging beslissingscriteria Galactosemie screening: GALT $\leq 20\%$ én TGAL $\geq 700 \mu\text{mol/l}$ bloed is afwijkend (was TGAL $\geq 700 \mu\text{mol/l}$ bloed is afwijkend)
08-03-2007	Sikkelcelziekte: wijziging acties n.a.v. de HPLC-patronen 'AF' en 'FSa'
01-03-2007	Opschorten Tyrosinemie type I screening