

TNO-rapport
PG 99.008

TNO Preventie en Gezondheid
Jeugd

Wassenaarseweg 56
Postbus 2215
2301 CE Leiden

Telefoon 071 5 18 18 18
Fax 071 5 18 19 20

Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1997 en 3e meetpunt 1992

Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT

auteur(s):
P.H. Verkerk

datum:
Maart 1999

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

Indien dit rapport in opdracht werd
uitgebracht, wordt voor de rechten en
verplichtingen van opdrachtgever en
opdrachtnemer verwezen naar de
Algemene Voorwaarden voor onderzoeks-
opdrachten aan TNO, dan wel de
betreffende terzake tussen partijen
gesloten overeenkomst.
Het ter inzage geven van het TNO-rapport
aan direct belanghebbenden is toegestaan.

© 1999 TNO



Nederlandse organisatie voor
toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek

ISBN 90-6743-577-5

P.H. Verkerk

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van *f* 27,85 (incl. BTW) op postbankrekeningnr. 99.889 ten name van TNO-PG te Leiden onder vermelding van bestelnummer 99.008.

INHOUD	pagina
SAMENVATTING	i
BETEKENIS VAN AFKORTINGEN EN TERMEN	iii
INLEIDING	1
1. DEELNAME AAN DE SCREENING	2
2. BELOOP VAN DE SCREENING	6
2.1 De uitvoering van de screening	6
2.1.1 Uitzonderingspositie prematuren en laat gescreende kinderen	8
2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen	8
2.3 Onvoldoende vullingen	15
3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN	18
3.1 Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen	18
3.2 Enkele kenmerken van de verwezen kinderen	19
3.3 Tijdsduren	20
3.3.1 Leeftijd bij eerste hielprik	20
3.3.2 Interval tussen de eerste en tweede hielprik	22
3.3.3 Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts	23
3.3.4 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek	25
3.3.5 Leeftijd bij diagnostisch onderzoek	26
3.4 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen	28
4. DIAGNOSEN	29
4.1 Permanente CHT	29
4.1.1 Primaire CHT	35
4.1.2 Secundaire/tertiaire CHT	35
4.2 Passagère CHT	36
4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk	39
4.4 Geen CHT	39

4.4.1 TBG-deficiëntie	40
4.5 Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	41
4.6 Behandeling in relatie tot diagnose	41
4.7 Diagnose naar entadministratie	42
5. DE METHODE VAN SCREENING	43
LITERATUUR	47
BIJLAGEN	49

SAMENVATTING

In *hoofdstuk 1* wordt de deelname aan de screening beschreven. Deze was 99,86% (hierbij zijn de kinderen die voor de screeningsleeftijd overleden zijn, buiten beschouwing gelaten). Dit komt overeen met de voorgaande jaren. Het percentage niet-deelname varieerde van 0% (Drenthe) tot 0,66% (Zeeland). *Hoofdstuk 2* schetst het beloop. Het percentage 'dubieuze' screeningsuitslagen is na 1995 gedaald als gevolg van de toevoeging van thyroxine-bindend globuline (TBG) aan de screeningsprocedure per 1 januari 1995. In 1997 is dit percentage 0,36%. In 1996 viel op dat de regio's Noord-Oost en Zuid-Oost een duidelijk hoger percentage 'dubieuze' uitslagen hadden ten opzichte van de overige regio's. In 1997 zijn deze verschillen duidelijk afgenomen. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de CHT-screening was 0,76%. Dit komt overeen met 1996.

In *hoofdstuk 3* worden de kinderen beschreven die op grond van de screeningsuitslagen verwezen zijn naar een kinderarts. Het betreft volgens de registratieformulieren 445 kinderen. Dit is 0,23% van het aantal gescreenden. In 1996 was dit 0,25%.

Om een indruk te verkrijgen waar vertraging optreedt in het screeningsproces is het traject van geboorte tot behandeling verdeeld in de volgende '90%-haalbaarheidsintervallen': (1) geboorte tot eerste hielprik (duur 8 dagen), (2) eerste hielprik tot tweede hielprik (duur 10 dagen), (3) hielprik tot melding aan de huisarts (duur 7 dagen) en (4) melding aan de huisarts tot diagnostisch onderzoek (duur 4 dagen). Onder een 90%-haalbaarheidsinterval verstaan we een traject met een zodanige duur dat het haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen cq informatie van kinderen (hielpriksetje, uitslagen) het traject kan afleggen. De gerealiseerde percentages in 1997 waren respectievelijk (1) 91%, (2) 81%, (3) 92% en (4) 90%. De meeste trajecten verliepen aanzienlijk sneller dan in voorgaande jaren het geval was.

Eind 1993 is de aanbevolen leeftijd voor het uitvoeren van de hielprik met één dag vervroegd. Deze wijziging heeft ook in de praktijk geleid tot een vervroeging met bijna twee dagen. Was de gemiddelde leeftijd bij de hielprik in 1993 nog 8,1 dagen, in 1997 was deze leeftijd 6,2 dagen.

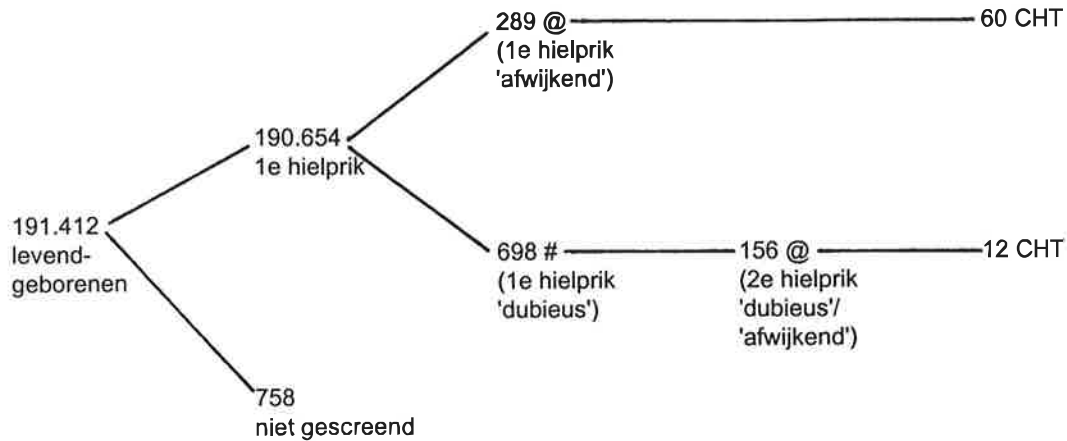
Er waren in 1997 12 kinderen die ten onrechte werden verwezen.

Hoofdstuk 4: Van de 445 kinderen die verwezen werden naar de kinderarts werd bij 61 primaire congenitale hypothyreoïdie (CHT) en bij 11 secundaire/tertiaire CHT vastgesteld. Uitgaande van alle patiënten werd 92% voor de streefdatum van 21 dagen behandeld met schildklierhormoon, uitgaande van de patiënten met ernstige CHT was dit 100%. Bij 23 kinderen was er sprake van passagère CHT, bij 23 was nog geen conclusie mogelijk, bij 315 werden geen afwijkingen vastgesteld en van 12 is de uitslag van het diagnostisch onderzoek niet bekend.

Hoofdstuk 5: De sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde was in 1997 respectievelijk 99%, 99,81% en 17%. Er is nu één patiënt, geboren in 1997, bekend die gemist is bij descreening. Het

betreft een patiënt met secundaire/tertiaire CHT. Nadere gegevens van deze patiënt ontbreken nog. Dankzij de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure zijn vier patiënten met secundaire/tertiaire CHT opgespoord die voorheen gemist zouden zijn.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 1997 weer:



@ zie tabel 7

zie tabel 4a: 677 (1e hielprik) + 21 (herhaalde 1e hielprik)

Betekenis van afkortingen en termen

CHT	Congenitale hypothyreoïdie
'dubieuze' uitslag entadministratie	Uitslag waarbij een tweede hielprik geïndiceerd is Instantie betrokken bij de organisatie en uitvoering van de screening op PKU en CHT in het kader van de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten (verder zijn zij bijvoorbeeld betrokken bij het Rijksvaccinatieprogramma en de screening en vaccinatie op hepatitis B)
fout-negatief	Een kind dat wel CHT heeft, maar dat op grond van de screeningsuitslagen niet voor verwijzing in aanmerking komt
fout-positief	Een kind dat geen CHT heeft, maar dat op grond van de screeningsuitslagen wel voor verwijzing in aanmerking komt
herhaalde 1e hielprik	Indien bij de eerste hielprik sprake is van onvoldoende of onbetrouwbare vulling dient de hielprik herhaald te worden. Om misverstanden met een tweede hielprik te voorkomen wordt in dergelijke gevallen gesproken van een herhaalde eerste hielprik.
LBC-CHT	Landelijke Begeleidingscommissie CHT. Commissie ingesteld door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde met als taak het nauwkeurig toezien op en het adviseren over de uitvoering van de landelijke screening op CHT en het opstellen van richtlijnen voor diagnostiek en behandeling, waarvan zij de resultaten eveneens kritisch dienen te volgen. De medisch adviseur (voorheen Provinciale Arts Jeugdgezondheidszorg) is de verantwoordelijk geneeskundige verbonden aan de entadministratie.
medisch adviseur	'Normale' uitslag
'negatieve' uitslag onvoldoende vulling	Van onvoldoende vulling is sprake indien op het filtreerpapier van een hielpriksetje te weinig bloed is verzameld om een betrouwbare laboratoriumbepaling mogelijk te maken.
'afwijkende' uitslag tweede hielprik	Uitslag waarbij directe verwijzing naar de kinderarts geïndiceerd is Indien bij de eerste hielprik sprake is van een 'dubieuze' uitslag dient een tweede hielprik verricht te worden.
vervolgonderzoek	Vervolgonderzoek kan bestaan uit een tweede hielprik of uit een verwijzing naar een kinderarts
T4	Schildklierhormoon (thyroxine)
TBG-deficiëntie	Aangeboren tekort aan thyroxine-bindend globuline (TBG). Kinderen met een TBG-deficiëntie hebben een (zeer) laag T4 bij de screening. Het betreft echter een onschuldige aandoening, waarbij geen behandeling nodig is.
TSH	Thyreoïd-stimulerend hormoon, ook wel aangeduid met de term thyreo-tropine. Dit hormoon wordt geproduceerd in de hersenen (hypofyse). Het zet de schildklier aan tot de afgifte van T4.

INLEIDING

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT) over alle in 1997 in Nederland geboren kinderen. De wijze van verslaggeving is grotendeels gelijk aan die van de voorgaande jaren.

In een bijlage zijn de resultaten vermeld van het derde meetpunt bij kinderen geboren in 1992. De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten. Het eerste meetpunt heeft betrekking op het eerste diagnostisch onderzoek door de kinderarts. De meeste kinderen zijn dan jonger dan één maand. In een aantal gevallen is dan nog niet duidelijk wat de diagnose is. Bij deze groep kinderen wordt op de leeftijd van ongeveer 12-15 maanden opnieuw geïnformeerd bij de kinderarts wat de diagnose is (tweede meetpunt). Het derde meetpunt wordt afgenomen op de leeftijd van 4 tot 5 jaar. Bij het derde meetpunt wordt bij de behandelend kinderarts nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CHT of waarbij nog geen conclusie mogelijk was.

Dank wordt voorts wederom gebracht aan allen die meewerkten aan de neonatale screening, speciaal aan de uitvoerders van de hielprik, de medewerkers van de provinciale en grootstedelijke entadministraties, de artsen jeugdgezondheidszorg, de medewerkers van de screeningslaboratoria, de huisartsen en de klinische kinderartsen. Slechts door de medewerking van velen, verenigd in een goede landelijke organisatie, zijn de screening op CHT en de rapportage ervan mogelijk.

1. DEELNAME AAN DE SCREENING

De gegevens van dit hoofdstuk zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de provinciale en grootstedelijke entadministraties. In 1997 werd bij 190.654 (99,6%) van de 191.412 levendgeborenen in Nederland een hielprik afgenomen. Wanneer kinderen, die vóór de screeningsleeftijd overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten, werd 99,86% onderzocht. De redenen van niet-deelname worden hieronder weergegeven in vergelijking met enkele voorgaande jaren (tabel 1). Bij enkele kinderen wordt opgegeven dat geen hielprik verricht is, omdat de ouders vertrokken zijn. Een kind wordt in deze categorie ondergebracht wanneer de ouders niet blijken te wonen op het aangegeven adres of wanneer de ouders verhuisd zijn naar het buitenland. Het is daarom aannemelijk dat enkele van deze kinderen elders in Nederland of in het buitenland toch gescreend zijn. Vanaf het vierde kwartaal in 1994 tot en met 1996 werden door de entadministratie Limburg relatief veel kinderen geregistreerd onder het kopje 'vertrokken'. Bij navraag in 1997 bleek het kinderen te betreffen waarvan de moeder in België of Duitsland woonde, maar waarbij de bevalling in Limburg plaatsvond. Omdat deze moeders niet tot de doelpopulatie behoren is afgesproken dat deze kinderen in vervolg buiten beschouwing worden gelaten. Tevens zijn in tabel 1 de gegevens van Limburg over 1994 en 1995 gecorrigeerd op dit punt.

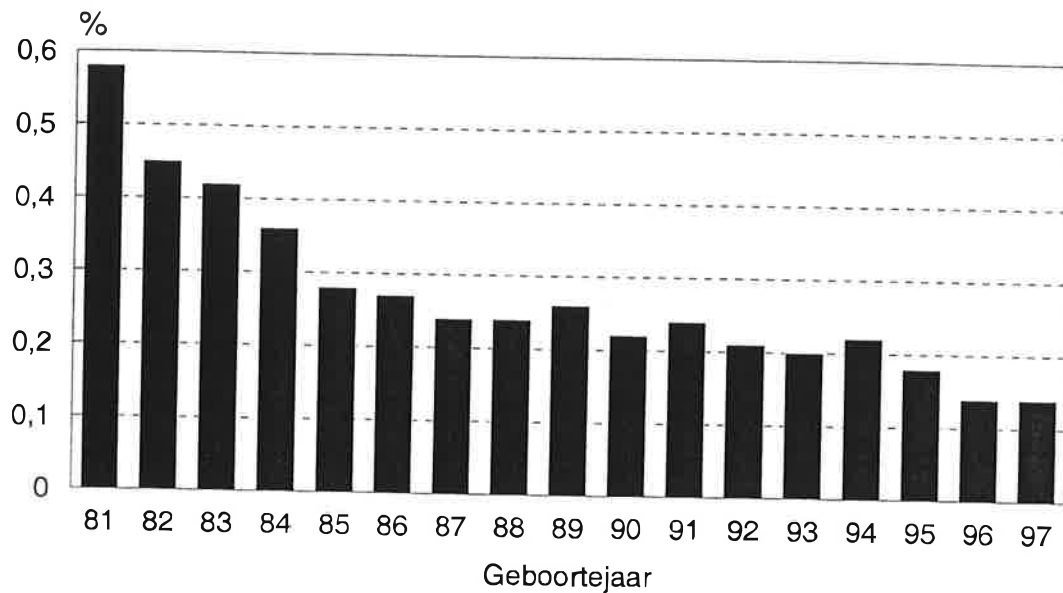
Tabel 1 De redenen van niet-deelname aan de CHT-screening in 1990 tot en met 1997

Redenen	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	
	%	%	%	%	%	%	n	%
Weigering en bezwaar	0,10	0,08	0,10	0,07	0,06	0,06	98	0,05
Overleden	0,16	0,15	0,08	0,06	0,15	0,26	494	0,26
Vertrokken	0,05	0,05	0,03	0,05	0,04	0,02	81	0,04
Onbekend	0,08	0,07	0,08	0,09	0,07	0,06	85	0,04
Totaal	0,39	0,36	0,28	0,28	0,33	0,39	758	0,40
Pasgeborenen	198.206	196.423	194.815	195.630	191.250	193.200	191.412	

In de jaren 1991-1992 was de niet-deelname door overlijden 0,15-0,16%. In de jaren 1993-1994 daalde de niet-deelname door overlijden. Vanaf 1994 nam deze weer toe tot 0,26% in 1996. Dit komt niet overeen met de gegevens van het CBS. De verklaring voor deze discrepantie is een registratie-artefact. Gedurende enkele jaren werd niet meer door alle entadministraties het aantal kinderen geregistreerd dat overleden is in de periode tussen de geboorte en de afname van de hielprik. De stijging in het percentage

overleden kinderen in 1996 komt doordat toen alle entadministraties weer wel de overleden kinderen gingen registreren. Figuur 1 geeft het percentage niet-deelname in 1997 vergeleken met dat van de voorgaande jaren. De percentages in deze figuur zijn berekend ten opzichte van het aantal in leven zijnde kinderen bij de hielprik.

Figuur 1 Niet-deelname aan de screening op CHT in 1981 tot en met 1997. Percentages berekend ten opzichte van het aantal nog in leven zijnde kinderen bij de hielprik



Tabel 2a toont de deelname naar provinciale en grootstedelijke entadministratie. Het percentage niet-gescreenden (excl. overleden kinderen) varieerde van 0% (Drenthe) tot 0,66% (Zeeland). Als gevolg van de invoering van een nieuw computersysteem kon de entadministratie in Zuid-Holland niet nagaan of kinderen die verhuisd zijn naar deze provincie wel gescreend zijn. In eerste instantie registreerde Zuid-Holland deze kinderen als zijnde niet-gescreend onder het kopje 'onbekend'. Het betrof 201 kinderen. Bij de registratie dienen entadministraties alleen die kinderen mee te nemen waarvan de ouders in hun regio woonden tijdens de geboorte. Dit betekent dat kinderen die verhuisd zijn van regio A naar B, meegenomen moeten worden bij regio A en niet bij B. Zuid-Holland zal hiermee in de toekomst rekening houden bij de registratie. Aangenomen mag worden dat meer dan 99% van deze kinderen wel gescreend is. In overleg met de medisch adviseur van deze provincie is er daarom voor gekozen om het aantal niet-gescreenden waarvan de oorzaak onbekend is gelijk te stellen aan dit aantal over 1996.

Tabel 2a Deelname en de redenen van niet-deelname aan de CHT-screening naar entadministratie; geboortjaar 1997

Entad- ministratie	Geborenen	gescreend	niet- gescreend [^]	Redenen van niet deelname			
				weigering/ bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend
Groningen	6323	6318	4 (0.06%)	4	1	0	0
Friesland	7625	7590	3 (0.04%)	3	32	0	0
Drenthe	5440	5424	0 (0.00%)	0	16	0	0
Overijssel	13547	13488	15 (0.11%)	14	44	1	0
Flevoland	4400	4385	4 (0.09%)	4	11	0	0
Gelderland	23358	23204	59 (0.25%)	17	95	9	33
Utrecht	14370	14303	13 (0.09%)	7	54	3	3
Noord-Holland (excl.A dam)	21517	21447	17 (0.08%)	9	53	4	4
Amsterdam	9787	9754	33 (0.34%)	5	0	26	2
Zuid-Holland (excl.R dam)	32955	32852	56 (0.17%)	11	47	27	18
Rotterdam	7150	7125	10 (0.14%)	1	15	5	4
Zeeland	4381	4350	29 (0.66%)	9	2	2	18
Noord-Brabant	28529	28397	18 (0.06%)	13	114	2	3
Limburg	12030	12017	3 (0.02%)	1	10	2	0
Nederland	191412	190654	264 (0.14%)	98	494	81	85

[^] exclusief overleden kinderen

Entadministraties die in 1997 relatief gezien wat meerniet-gescreenden hadden, hadden dit veelal ook in voorgaande jaren (tabel 2b).

Tabel 2b Niet-deelname^ aan de screening naar entadministratie in 1991 tot en met 1997

Ent- administratie	1991 %	1992 %	1993 %	1994 %	1995 %	1996 %	1997 %
Groningen	0.11	0.02	0.08	0.08	0.05	0.06	0.06
Friesland	0.14	0.09	0.12	0.08	0.04	0.12	0.04
Drenthe	0.08	0.08	0.11	0.00	0.00	0.04	0.00
Overijssel	0.29	0.16	0.19	0.20	0.18	0.13	0.11
Flevoland	0.17	0.33	0.19	0.28	0.12	0.14	0.09
Gelderland	0.32	0.26	0.24	0.23	0.19	0.29	0.25
Utrecht	0.29	0.23	0.20	0.09	0.16	0.14	0.09
Noord-Holland (exc. A'dam)	0.12	0.14	0.12	0.12	0.12	0.15	0.08
Amsterdam	0.49	0.51	0.36	0.47	0.55	0.31	0.34
Zuid-Holland (exc. R'dam)	0.26	0.27	0.20	0.25	0.18	0.08	0.17
Rotterdam	0.56	0.14	0.44	0.94	0.40	0.17	0.14
Zeeland	0.29	0.31	0.64	0.53	0.98	0.32	0.66
Noord-Brabant	0.17	0.22	0.19	0.16	0.08	0.06	0.06
Limburg	0.01	0.01	0.01	0.02	0.05	0.08	0.02
Nederland	0.24	0.21	0.20	0.22	0.18	0.14	0.14

^ exclusief overleden kinderen

Conclusie: het percentage niet-deelname (exclusief overleden kinderen) in 1997 komt overeen met de voorgaande jaren. Het percentage niet-deelname (exclusief overleden kinderen) varieerde tussen de entadministraties van 0% tot 0,66%.

2. BELOOP VAN DE SCREENING

Na een korte weergave van de uitvoering van de CHT-screening in Nederland (2.1) wordt het beloop van de screening besproken aan de hand van de uitslagen van eerste en tweede hielprik en de verwijzingen (2.2). In 2.3 wordt nader ingegaan op het aantal onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes.

De gegevens zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties. De getotaliseerde gegevens van 1997 worden vergeleken met die, op dezelfde wijze verkregen, van de voorgaande jaren.

2.1 De uitvoering van de screening

De hielprik wordt uitgevoerd door de verpleegkundige ouder- en kindzorg (voorheen aangeduid met wijkverpleegkundige), verloskundige, huisarts, of door een medewerker van het kraamcentrum of ziekenhuis, waarbij vier cirkels filtreerpapier geheel met bloed gevuld worden. Tot eind 1993 was de aanbevolen leeftijd voor het verrichten van de prik de leeftijd van 6 tot en met 8 dagen (de geboortedag geldt daarbij als dag 0). Vanaf die tijd wordt aanbevolen de hielprik te verrichten op de leeftijd van 5 tot en met 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Van alle binnengekomen bloedmonsters wordt in de 5 screeningslaboratoria de thyroxine (T4)-concentratie bepaald; deze wordt uitgedrukt in standaarddeviatie (SD) ten opzichte van het daggemiddelde. Behoort de T4-waarde tot de 20% laagste waarden van de bepalingdag, dan wordt uit hetzelfde filtreerpapier-bloed het gehalte van het thyroïd stimulerend hormoon (TSH) bepaald. Vanaf 1995 wordt eveneens het TBG bepaald bij de screening. Het TBG wordt alleen bij die kinderen bepaald bij wie het T4 behoort tot de 5% laagste waarden op een bepalingdag.

Wanneer de T4-, respectievelijk TSH-waarden, sterk afwijkend zijn ('afwijkende' waarden) is dit een indicatie voor directe verwijzing naar de kinderarts. Zijn de T4/TBGen/of TSH-waarden in geringe mate afwijkend ('dubieus'), dan volgt een tweede hielprik. Indien daarbij de uitslag wederom 'dubieus' dan wel 'afwijkend' is, volgt alsnog verwijzing naar een kinderarts (zie tabel 3a en 3b).

Tabel 3a Interpretatie en actie bij uitslag van de eerste hielprik

T4 (SD) en T4/TBG-ratio (SD/nmol)**	TSH (mE/l)		
	'afwijkend' (≥ 50)	'dubieus' (20 t/m 49)	'negatief' (≤ 19)
'afwijkend' (T4 $\leq -3,0$)*	verwijzen	verwijzen [^]	verwijzen [^]
'dubieus' (T4 -2,9 t/m -1,6 èn T4/TBG-ratio $\leq 8,5$)	verwijzen	tweede hielprik	tweede hielprik [^]
'negatief' (T4 -2,9 t/m -1,6 èn T4/TBG-ratio $\geq 8,6$) of (T4 $\geq -1,5$)	verwijzen	tweede hielprik	geen actie

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

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

[^] Met uitzondering van prematuren zie 2.1.1

Tabel 3b Interpretatie en actie bij tweede hielprik

T4 (SD) en T4/TBG-ratio	TSH (mE/l)		
	'afwijkend' (≥ 50)	'dubieus' (20 t/m 49)	'negatief' (≤ 19)
'afwijkend' (T4 $\leq -3,0$)	verwijzen	verwijzen	verwijzen [^]
'dubieus' (T4 -2,9 t/m -1,6 èn T4/TBG-ratio $\leq 8,5$)	verwijzen	verwijzen	verwijzen [^]
'negatief' (T4 -2,9 t/m -1,6 èn T4/TBG-ratio $\geq 8,6$) èn (T4 $\geq -1,5$)	verwijzen	verwijzen	geen actie

[^] Met uitzondering van prematuren zie 2.1.1

2.1.1 Uitzonderingspositie prematuren en laat gescreende kinderen

Bij prematuur geboren is niet alleen de T4-concentratie, maar ook de T4/TBG-ratio vaak verlaagd. Voor deze kinderen gelden daarom andere criteria voor vervolgonderzoek. De definitie van prematuur bij de CHT-screening is: zwangerschapsduur van ≤ 36 weken én een geboortegewicht van ≤ 2500 gram. Voor deze groep geldt alleen de uitslag van de TSH-bepaling als criterium voor vervolgonderzoek. Tot 1992 gold daarbij nog als extra criterium dat de hielprik op de leeftijd van 6 tot en met 9 dagen verricht moest zijn. Ondanks de prematurenregeling was het percentage prematuren in de groep verwezen kinderen aanzienlijk hoger dan in de algemene populatie het geval was. In 1992 is daarom nagegaan of de prematurenregeling zodanig aangepast kon worden dat een wezenlijke vermindering optreedt van het aantal verwezen prematuren, zonder dat het aantal gemiste patiënten met CHT toeneemt. Het bleek dat het laten vallen van het leeftijdscriterium de beste oplossing was. Vanaf 1 januari 1993 is de nieuwe prematurenregeling van kracht. In het 'Draaiboek neonatale screening op PKU en CHT', waarvan recent een derde herziene druk is verschenen, staat de gehele procedure gedetailleerd beschreven.

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

2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 4a geeft het aantal herhalingsonderzoeken en verwijzingen weer. In tabel 4b worden enkele belangrijke gegevens uit tabel 4a vergeleken met voorgaande jaren. Bij 292 kinderen werd bij de eerste hielprik een 'afwijkende' uitslag vastgesteld. Van deze 292 werd bij 290 kinderen nader diagnostisch onderzoek verricht. Van de 677 kinderen met een dubieuze uitslag bij de eerste hielprik werd bij 1 kind direct diagnostisch onderzoek verricht, een tweede hielprik werd niet afgenomen. Bij 1458 (0,76%) was er onvoldoende bloed afgenomen.

Dankzij de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure is het percentage 'dubieuze' uitslagen vanaf 1995 ten opzichte van voorgaande jaren afgenomen (tabel 4b en figuur 2). Het percentage 'afwijkende' uitslagen in 1997 (0,15%) komt overeen met de percentages in de afgelopen jaren (figuur 3). Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes daalde van 0,90 in 1995 naar 0,76 in 1997 (zie tabel 4b en paragraaf 2.3).

Het aantal naar een kinderarts verwezen kinderen na één of twee hielprikken bedroeg 442. Bij 36 kinderen werden drie of zelfs vier hielprikken afgenomen, hiervan werden 3 kinderen verwezen. Het totale aantal verwezen kinderen volgens de kwartaallijsten is dus 445. Dit aantal is identiek aan het aantal dat gemeld is met de registratieformulieren (zie 3.1). Bij 354 kinderen werd een tweede hielprik verricht, ondanks het feit dat de uitslag van de eerste hielprik 'negatief' was.

Tabel 4a Uitslagen en verwijzingen bij de CHT-screening in 1997

	n	%*
Na 1e hielprik:		
Negatief	188207	98.72
Dubieus	677#	0.36
Afwijkend	292	0.15
Onvoldoende vulling	1458	0.76
Anders@	20	0.01
Verwezen	291	0.15
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	2	0.00
Na herhaalde 1e of 2e hielprik:		
Niet verricht (wel geïndiceerd)&	9	0.00
Negatief	1961	1.03
w.v. bij 1e hp dubieus	523	0.28
w.v. bij 1e hp OV/anders	1438	0.75
Dubieus	155	0.08
w.v. bij 1e hp eveneens dubieus	134	0.07
w.v. bij 1e hp OV/anders	21	0.01
Afwijkend	17	0.01
w.v. bij 1e hp dubieus	13	0.01
w.v. bij 1e hp OV/anders	4	0.00
Dubieus^ + afwijkend	151	0.08
Onvoldoende vulling	13	0.01
w.v. bij 1e hp dubieus	0	0.00
w.v. bij 1e hp OV/anders	13	0.01
Anders@	0	0.00
Verwezen	151	0.08
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	0	0.00

Verwezen na 1 of 2 hielprikken	442	0.23

3 of 4 hielprikken	36	0.02
w.v. verwezen	3	0.00

Totaal verwezen	445##	0.23

Totaal gescreend	190654	

* Van het totale aantal gescreende zuigelingen;

^ en 1e hielprik eveneens dubieus;

@ Bijv. te vroeg geprikt of bepaling mislukt;

& Bijv. ouders weigeren of kind overleden;

OV onvoldoende vulling;

w.v. 1 direct verwezen;

Opm. volgens de registratieformulieren werden eveneens 445 kinderen verwezen (zie paragraaf 3.1)

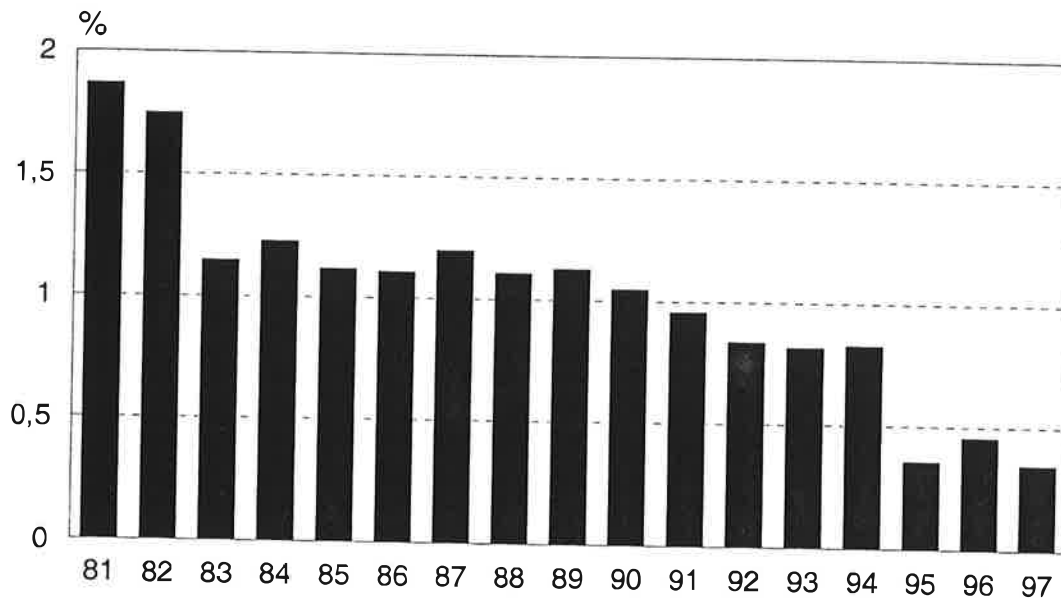
Tabel 4b Uitslagen en verwijzingen bij de CHT-screening in 1991 tot en met 1997

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
	%	%	%	%	%	%	%
Na 1e hielprik:							
-Negatief	98,15	98,43	98,69	98,47	98,56	98,62	98,72
-Dubieus	0,96	0,84	0,82	0,83	0,36	0,46	0,36
-Afwijkend	0,15	0,13	0,12	0,12	0,12	0,14	0,15
-Onvoldoende vulling^^	0,71	0,59	0,36	0,55	0,90	0,77	0,76
-Te vroeg geprikt/overige	0,03	0,01	0,02	0,02	0,06	0,01	0,01
Na herhaalde 1e en 2e hielprik:							
-Negatief	1,35	1,16	0,88	1,10	1,22	1,10	1,03
-Dubieus^ + afwijkend	0,33	0,27	0,29	0,27	0,06	0,09	0,08
Verwezen na 1 of 2 hielprikken	0,47	0,39	0,41	0,39	0,17	0,23	0,23
Gescreend	197.433	195.721	194.269	195.084	190.619	192438	190654

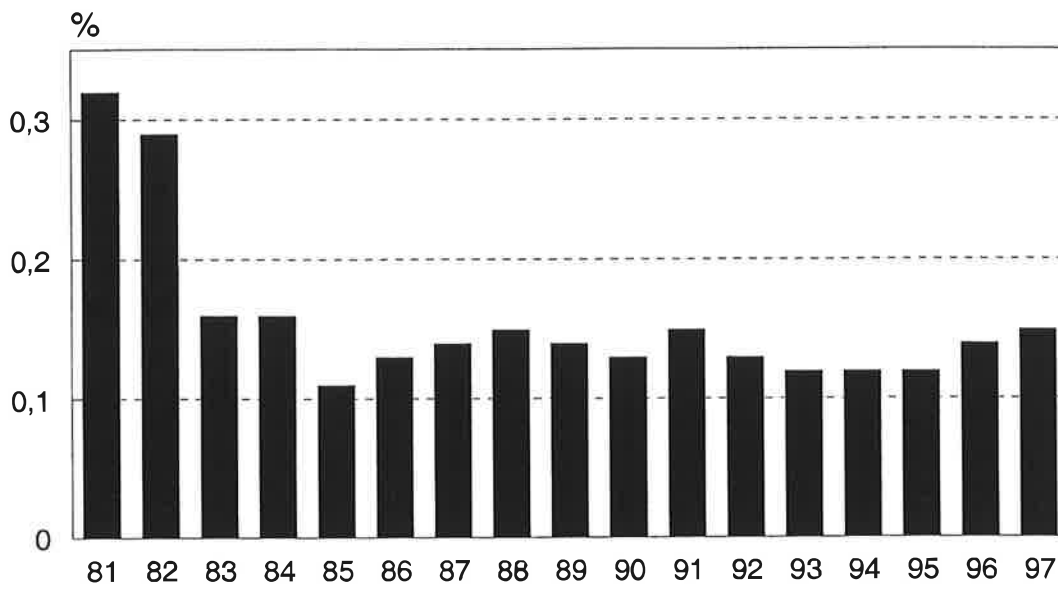
^ en eerste hielprik eveneens 'dubieus'

^^ definitie zie 2.3

Figuur 2 'Dubieuze' screeningsuitslagen naar jaar



Figuur 3 'Afwijkende' screeningsuitslagen naar jaar



Tabel 5 toont de uitslagen en de verwijzingen na (herhaalde) eerste en tweede hielprik naar entadministratie van de woonplaats. Het percentage 'onvoldoende vullingen' varieerde van 0,36% (Gelderland) tot 1,43% (Noord-Brabant).

Tabel 5 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede (herhaalde eerste) hielprik in 1997 naar entadministratie

Entad- ministratie	gescreend	1e hielprik						herhaalde 1e en 2e hielprik		verwezen	
		neg.	dub.	afw.	onvold.vulling	mislukt/ te vroeg geprik	neg.	dub. + afw.	n	% *	
											n
Groningen	6318	6249	29	9	31	(0.49)	0	51	9	17	(0.27)
Friesland	7590	7489	31	18	52	(0.69)	0	77	5	23	(0.30)
Drenthe	5424	5363	22	10	28	(0.52)	1	43	5	15	(0.28)
Overijssel	13488	13306	59	23	100	(0.74)	0	145	14	37	(0.27)
Flevoland	4385	4328	22	8	27	(0.62)	0	46	3	11	(0.25)
Gelderland	23204	23025	39	56	84	(0.36)	1	113	7	64	(0.28)
Utrecht	14303	14196	41	17	49	(0.34)	0	81	8	25	(0.17)
N.Holland (excl. A dam)	21447	21189	64	19	175	(0.82)	0	218	12	31	(0.14)
Amsterdam	9754	9619	35	13	87	(0.89)	0	110	10	23	(0.24)
Z.Holland (excl. R dam)	32852	32411	133	52	256	(0.78)	0	359	28	80	(0.24)
Rotterdam	7125	7004	35	13	68	(0.95)	5	102	3	16	(0.22)
Zeeland	4350	4303	15	3	29	(0.67)	0	39	4	7	(0.16)
N.Brabant	28397	27873	91	28	405	(1.43)	0	455	27	55	(0.19)
Limburg	12017	11852	61	23	67	(0.56)	14	122	16	38	(0.32)
Nederland	190654	188207	677	292	1458	(0.76)	20	1961	151	442	(0.23)

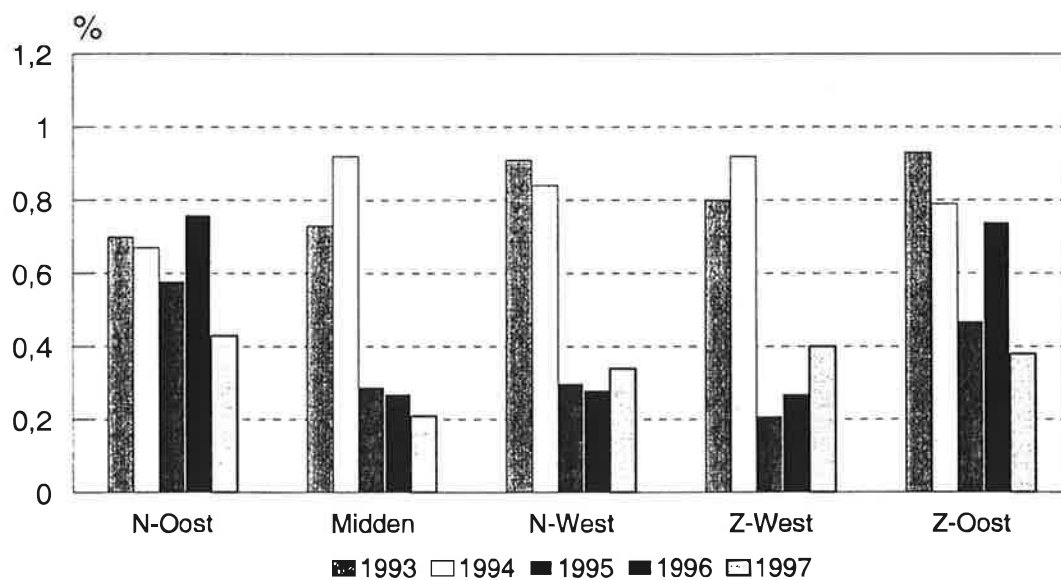
* ten opzicht van het aantal gescreenden

Tabel 6 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik naar verzorgingsgebied van de screeningslaboratoria. De regio's Noord-Oost en Zuid-West hebben de hoogste percentages 'dubieuze' uitslagen. Als gevolg van de toevoeging van TBG aan de screening in 1995 is vanaf 1995 het percentage 'dubieuze' uitslagen in Nederland sterk afgenomen. Figuur 4 laat zien dat deze afname van het percentage 'dubieuze' uitslagen niet overal even groot is geweest. Zo is er in regio Noord-Oost zelfs sprake van een lichte toename in 1996 ten opzichte van 1993-1994. In 1997 geldt voor iedere regio dat het percentage 'dubieuze' uitslagen lager is dan in de periode voor 1995. Ook zijn de verschillen in 1997 tussen de regio's in het percentages 'dubieuze' uitslagen aanzienlijk minder groot dan het geval was in 1996.

Tabel 6 Screeningsuitslagen na eerste hielprik in 1997 naar verzorgingsgebied van de laboratoria

Verzorgings- gebied laboratorium	gescreend	1e hielprik					Mislukt/te vroeg geprikt				
		neg.		dub.		afw.		onvold.vulling			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Noord-Oost	32820	32407	98.74	141	0.43	60	0.18	211	0.64	1	0.00
Midden	37507	37221	99.24	80	0.21	73	0.19	133	0.35	0	0.00
Noord-West	35586	35136	98.74	121	0.34	40	0.11	289	0.81	0	0.00
Zuid-West	44327	43718	98.63	183	0.41	68	0.15	353	0.80	5	0.01
Zuid-Oost	40414	39725	98.30	152	0.38	51	0.13	472	1.17	14	0.03
Totaal	190654	188207	98.72	677	0.36	292	0.15	1458	0.76	20	0.01

Figuur 4 'Dubieuze' uitslagen in 1993-1997 naar verzorgingsgebied van de laboratoria



2.3 Onvoldoende vullingen

Definitie

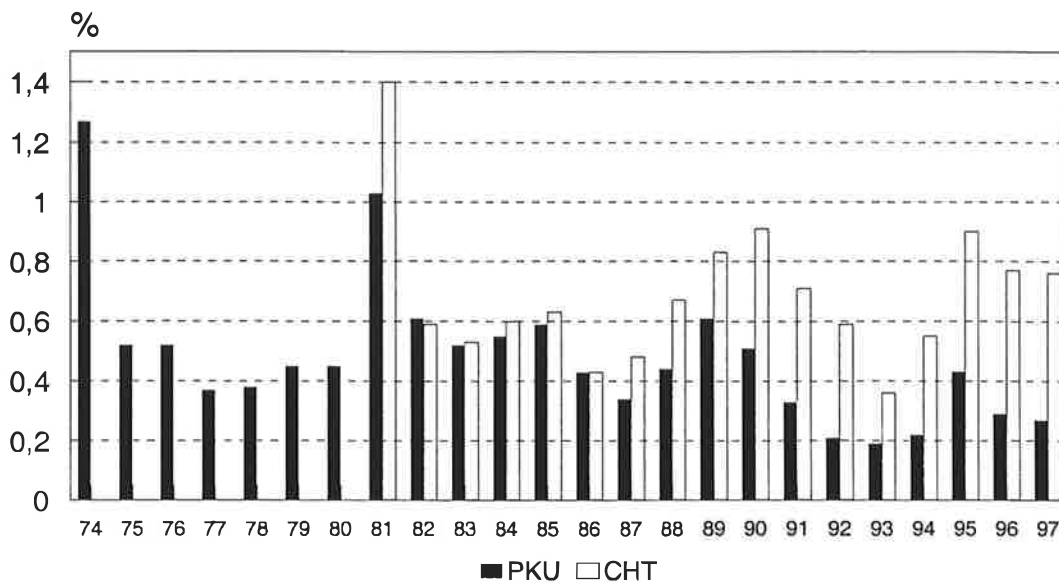
Van onvoldoende vulling wordt hier gesproken indien een setje onvoldoende bloed bevat voor alle noodzakelijke bepalingen. Bij de interpretatie van deze definitie dient men zich te realiseren dat bij de CHT-screening drie bepalingen verricht worden. T4 bij alle kinderen, TSH bij die kinderen waarvan het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

Verloop

Figuur 5 geeft het verloop van het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de screening op PKU en bij de screening op CHT. Op PKU wordt gescreend vanaf 1 september 1974 en op CHT vanaf 1 januari 1981. Bij het begin van beide screeningen was het percentage 'onvoldoende vullingen' hoog.

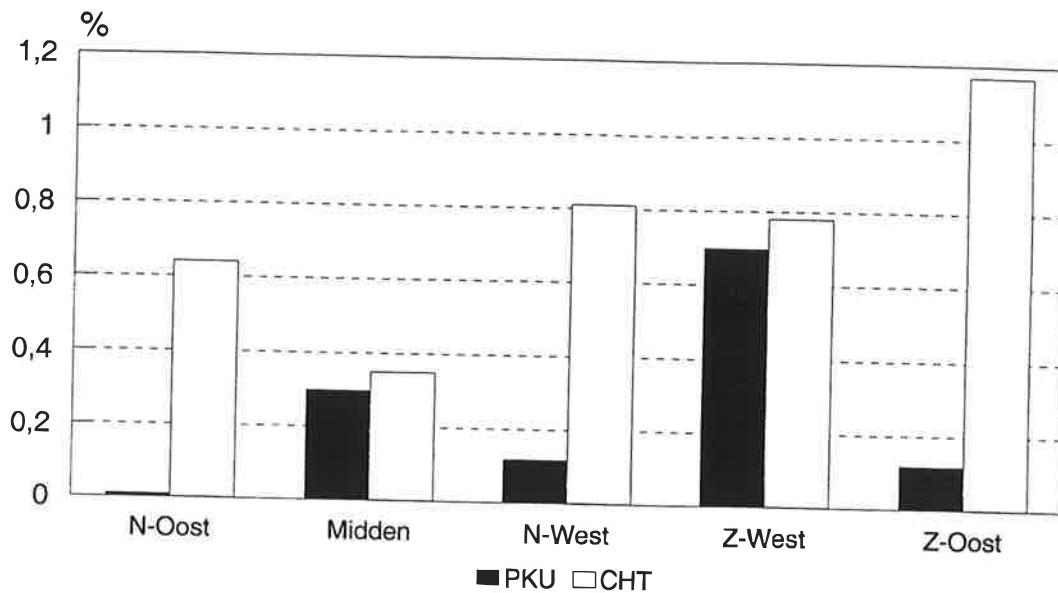
In de periode 1982 tot en met 1986 was het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de PKU-screening vrijwel gelijk aan dat bij de CHT-screening. Vanaf 1983 is het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de PKU-screening steeds lager dan dat van de CHT-screening, omdat de laboratoria bij onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes starten met de PKU-bepaling. In 1992-1994 was het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes het laagst sinds de start van de screening. In 1997 is het percentage 'onvoldoende vullingen' vrijwel net zo hoog als in 1996.

Figuur 5 Percentage onvoldoende vullingen ten opzichte van het aantal gescreenden bij de screening op PKU en CHT vanaf de invoering van beide screeningsprogramma's tot en met 1997.



Figuur 6 geeft de percentages onvoldoende vullingen (OV) bij de PKU en CHT screening naar verzorgingsgebied van de laboratoria. In de regio's Midden en Zuid-West zijn de verschillen in het percentage OV tussen de PKU-, en CHT-screening gering. In de overige regio's is het percentage onvoldoende vullingen met name hoog bij de CHT-screening. Een verklaring zou kunnen zijn dat ondanks het feit dat hiervoor een protocol bestaat er toch door de laboratoria verschillend wordt omgegaan met setjes die onvoldoende materiaal bevatten voor alle bepalingen. Hierbij kan meespelen dat in het ene laboratorium voor sommige bepalingen gewerkt wordt met één grote pons, terwijl andere laboratoria werken met twee kleine ponsjes.

Figuur 6 Percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de PKU-, en CHT-screening naar laboratorium in 1997



Conclusie:

- 1) De toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 heeft geleid tot een belangrijke daling in het aantal kinderen dat voor een tweede hielprik of voor verwijzing in aanmerking komt.
- 2) De verschillen tussen de laboratoria in het percentage 'dubieuze' uitslagen zijn in 1997 duidelijk afgenomen in vergelijking met 1996.
- 3) Het percentage onvoldoende vullingen is in 1997 vrijwel net zo hoog als in 1996.

3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN

In dit hoofdstuk wordt de populatie kinderen beschreven die voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts zijn verwezen. In 3.1 wordt het aantal geregistreerde meldingen gegeven betreffende kinderen die verwezen zijn. Verder komen in dit hoofdstuk aan de orde enkele kenmerken van de verwezen kinderen (3.2), de tijdsduren (3.3) en de niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen (3.4).

De (provinciale en grootstedelijke) entadministraties zenden de kwartaalgegevens naar TNO-PG. Alle uit de screening voortkomende verwijzingen naar de kinderarts worden eveneens door de entadministraties aan TNO-PG gemeld. De uitslagen van de diagnostische onderzoeken worden door de kinderartsen aan TNO-PG gezonden. Bij TNO-PG vindt koppeling van deze gegevens plaats, controle, verwerking, analyse en verslaglegging. Voor de registratie is een privacyreglement opgesteld dat op te vragen is bij TNO-PG en bij de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.

3.1 Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen

Over het geboortjaar 1997 meldden de entadministraties aan TNO-PG 445 kinderen die in aanmerking kwamen voor verwijzing naar een kinderarts (tabel 7). Dit is identiek aan het aantal dat volgens de kwartaallijsten is verwezen (zie 2.2).

Tabel 7 Aantal verwezen kinderen, geboren in 1997 naar regio

Regio	Totaal	Na 1e hielprik	Na 2e, 3e of 4e hielprik
Noord-Oost	91		
Groningen	16	8	8
Friesland	23	19	4
Drenthe	15	11	4
Overijssel	37	23	14
Midden	89		
Gelderland	64	57	7
Utrecht	25	17	8
Noord-West	65		
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	31	16	15
Amsterdam	24	13	11
Flevoland	10	8	2
Zuid-West	104		
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	80	51	29
Rotterdam	17	10	7
Zeeland	7	3	4
Zuid-Oost	96		
Noord-Brabant	55	31	24
Limburg	41	22	19
Totaal	445	289	156

3.2 Enkele kenmerken van de verwezen kinderen

In het eerste jaar van de screening was onder de verwezen kinderen het percentage prematuren zeer hoog. Medio 1982 werden de criteria voor deze groep daarom herzien (zie 2.1.1). Hoewel het aantal verwezen kinderen hierdoor aanzienlijk daalde, bleef het percentage prematuren hoog. Zo varieerde het percentage vroeggeborenen (zwangerschapsduur < 37 weken) onder de verwezen kinderen in de periode 1990 tot en met 1997 van 11 tot 31% (tabel 8). In de algemene populatie is dit percentage slechts 5 (Verkerk & Noord-Zaadstra 1991). Door de wijziging van de prematurenregeling per 1 januari 1993 (zie 2.1.1) is het aantal verwezen 'prematuuren' verder afgenomen. Het percentage vroeggeborenen is in 1997 17%, vergelijkbaar met de percentages van de laatste jaren.

Verder blijkt onder de verwezen kinderen het percentage jongens en het percentage overleden kinderen hoog te zijn. De scheve man/vrouw-ratio wordt veroorzaakt doordat bij de screening veel kinderen met een TBG-deficiëntie verwezen worden. Dit is een recessieve aandoening die via het X-chromosoom wordt doorgegeven en dus vaker bij jongens voorkomt (zie 4.4.1). De hoge mortaliteit kan verklaard worden uit het feit dat bij zeer zieke kinderen vaker lage T4-concentraties vóórkomen.

Tabel 8 Geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur en mortaliteit in de groep verwezen kinderen naar geboortjaar (percentages)

Kenmerk	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Geslacht								
jongen	63	66	66	69	70	65	65	64
meisje	37	34	34	31	30	35	35	36
Prematuur[^]								
ja	22	13	13	4	5	7	5	5
nee	78	87	87	96	95	93	95	95
Geboortegewicht								
≤ 2500 gram								
ja	32	24	24	14	13	15	16	17
nee	68	76	76	86	87	85	84	83
Zwangerschaps-								
duur ≤ 36 weken								
ja	31	25	25	11	19	22	17	17
nee	69	75	75	89	81	78	83	83
Overleden								
ja	1,2	1,0	1,0	1,3	1,3	4,3	1,5	2,7
nee/onbekend	98,8	99,0	99,0	98,7	98,7	95,7	98,5	97,3

[^] geboortegewicht ≤ 2500 g en zwangerschapsduur ≤ 36 weken

Conclusie: Door de invoering van de nieuwe prematurenregeling met ingang van 1 januari 1993 is het percentage kinderen met een laag geboortegewicht en het percentage vroeggeborenen in de groep verwezen kinderen beduidend lager dan in de voorgaande jaren het geval was.

3.3 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de geboorte en de eerste hielprik (3.3.1)
- de eerste hielprik en de tweede hielprik (3.3.2)
- de eerste hielprik (of bij twee hielprikken, de tweede hielprik) en de melding aan de huisarts dat het kind verwezen dient te worden (3.3.3)
- de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts (3.3.4)
- de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts (3.3.5).

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

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

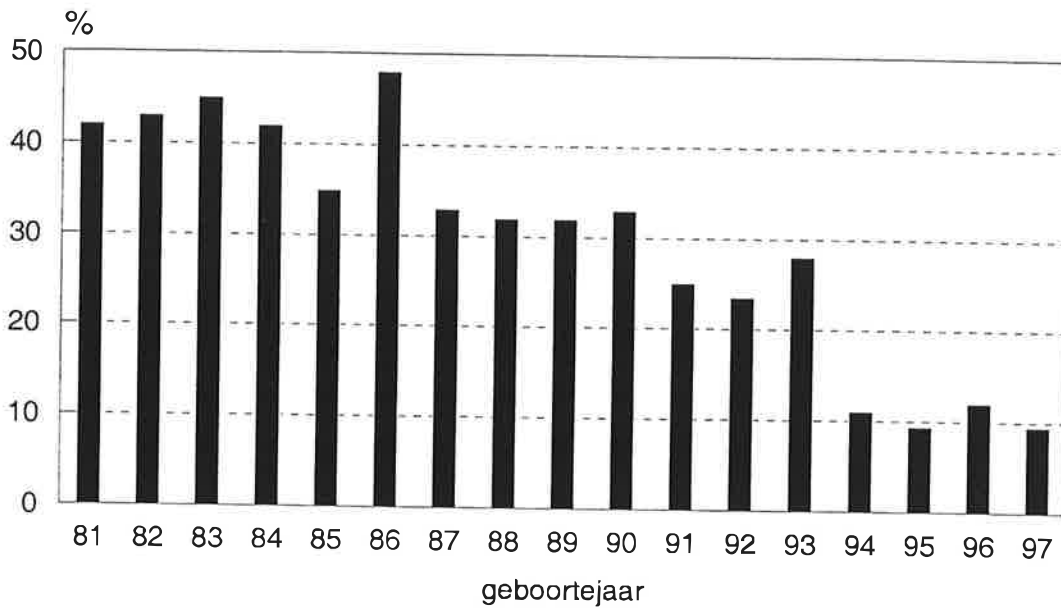
3.3.1 Leeftijd bij eerste hielprik

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject van geboorte tot hielprik is gesteld op 8 dagen. In 1997 werd 9% na de leeftijd van 8 dagen geprikt. In de periode 1994-1996 werden overeenkomstige percentages gevonden. In de periode 1981-1993 waren deze percentages echter beduidend hoger (figuur 7). Tabel 9 geeft

een overzicht naar entadministratie van de leeftijd bij de eerste hielprik. Het percentage ontbrekende gegevens varieerde in de periode 1981 tot en met 1996 van 4 (in 1993) tot en met 19 (in 1985).

De gemiddelde leeftijd bij de hielprik was in 1997 6,2 dagen, in 1996 6,5 dagen, in 1995 6,3 dagen, in 1994 6,9 dagen en in 1993 8,1 dagen.

Figuur 7 Percentage verwezen kinderen gescreend na de leeftijd van 8 dagen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar



Tabel 9 Verwezen kinderen gescreend na de leeftijd van 8 dagen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

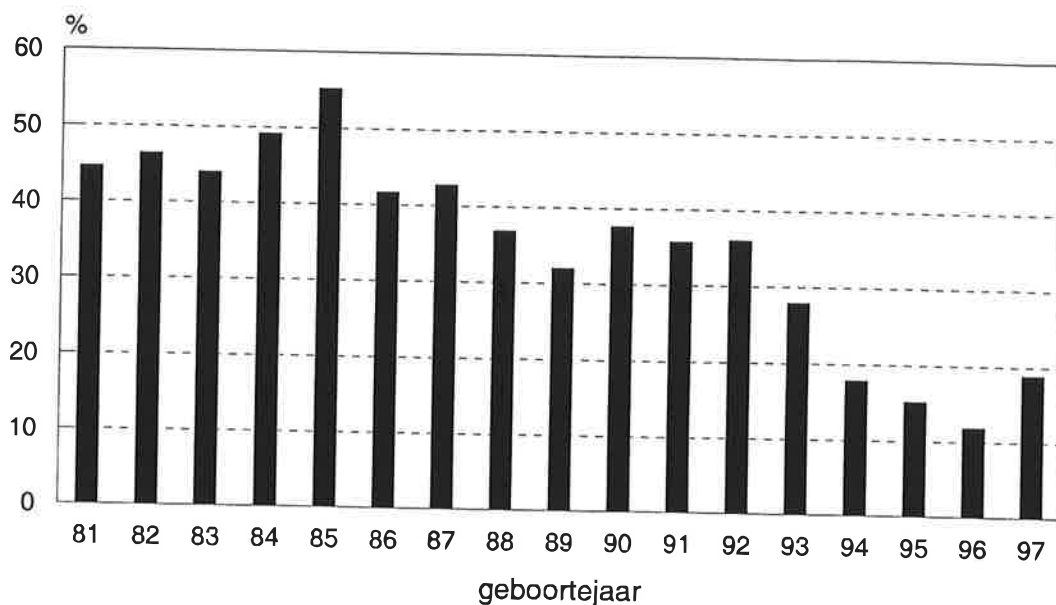
Entadministratie	gescreend na leeftijd van 8 dagen					
	ja		nee		totaal	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Noord-Oost						
Groningen	1	(7)	13	(93)	14	(100)
Friesland	2	(11)	17	(89)	19	(100)
Drenthe	1	(8)	11	(92)	12	(100)
Overijssel	2	(7)	25	(93)	27	(100)
Midden						
Gelderland	3	(6)	47	(94)	50	(100)
Utrecht	3	(18)	14	(82)	17	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	0	(0)	26	(100)	26	(100)
Amsterdam	4	(20)	16	(80)	20	(100)
Flevoland	1	(11)	8	(89)	9	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	5	(9)	50	(91)	55	(100)
Rotterdam	0	(0)	10	(100)	10	(100)
Zeeland	2	(29)	5	(71)	7	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	5	(11)	40	(89)	45	(100)
Limburg	3	(11)	24	(89)	27	(100)
Totaal	32	(9)	306	(91)	338	(100)

3.3.2 Interval tussen de eerste en tweede hielprik

Het 90%-haalbaarheidsinterval voor het traject van eerste tot tweede hielprik is gesteld op 10 dagen. In 1997 duurde het in 19% van de gevallen langer dan 10 dagen. Dit is ongunstiger dan in voorgaande drie jaren het geval was (figuur 8). In 12% van de gevallen ontbrak de datum van de eerste en/of tweede hielprik. In de periode 1981 tot en met 1996 varieerde het percentage ontbrekende gegevens van 12 tot 35.

Gezien de kleine aantallen is een uitsplitsing naar entadministratie achterwege gelaten.

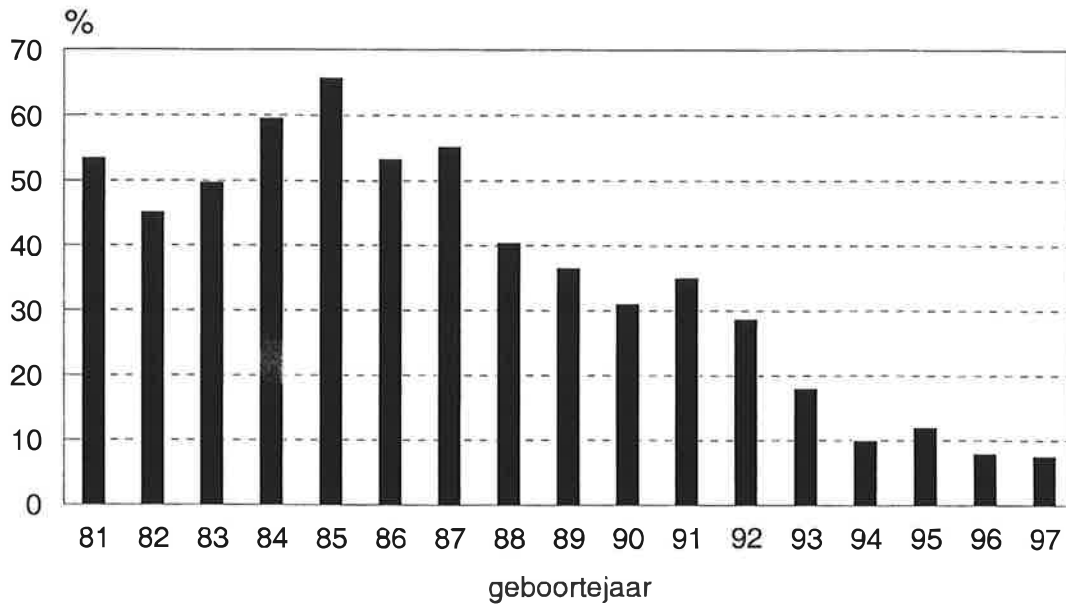
Figuur 8 Interval tussen de eerste en tweede hiehprik 11 dagen of langer bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar



3.3.3 Interval tussen hiehprik en melding aan de huisarts

Indien een kind verwezen moet worden naar een kinderarts meldt de entadministratie dit bij de huisarts. Bij het berekenen van de tijd tussen hiehprik en melding aan de huisarts is bij kinderen die na de eerste hiehprik verwezen zijn uitgegaan van de datum van de eerste hiehprik, en bij kinderen die na de tweede hiehprik verwezen zijn, is uitgegaan van de datum van de tweede hiehprik. Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen hiehprik en melding aan de huisarts is gesteld op 7 dagen. In 1997 duurde dit traject in 8% van de gevallen langer dan 7 dagen. Dit komt overeen met het voorgaande jaar (figuur 9). Tabel 10 toont de verdeling naar entadministratie. Met name de gegevens van 1981 dienen zeer voorzichtig geïnterpreteerd te worden. In dat jaar ontbrak namelijk van 79% de datum van de hiehprik en/of de datum van melding. Maar ook in de periode 1982 tot en met 1995 kon in een groot deel van de gevallen dit interval niet berekend worden (range 12% tot 34%). In 1997 was dit percentage 12.

Figuur 9 Interval tussen de hiehprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortejaar



Tabel 10 Interval tussen de hiehprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen geboren in 1997 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie

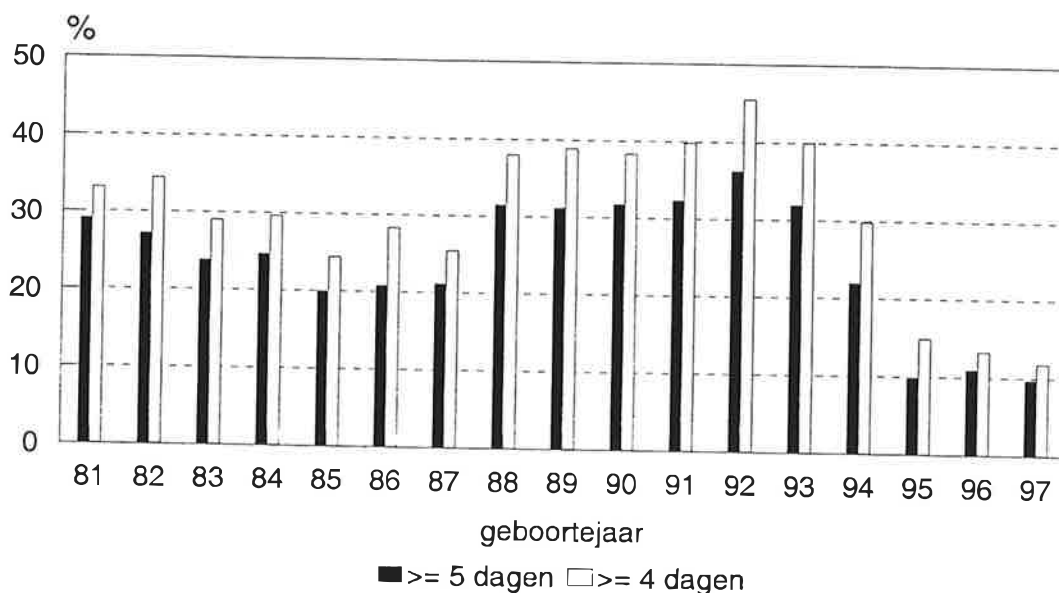
Interval groter dan 1 week

	Interval groter dan 1 week					
	ja		nee		totaal	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Noord-Oost						
Groningen	0	(0)	14	(100)	14	(100)
Friesland	1	(5)	18	(95)	19	(100)
Drenthe	1	(8)	11	(92)	12	(100)
Overijssel	0	(0)	28	(100)	28	(100)
Midden						
Gelderland	5	(11)	41	(89)	46	(100)
Utrecht	0	(0)	10	(100)	10	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	5	(20)	20	(80)	25	(100)
Amsterdam	2	(11)	17	(89)	19	(100)
Flevoland	2	(29)	5	(71)	7	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	0	(0)	55	(100)	55	(100)
Rotterdam	1	(13)	7	(88)	8	(100)
Zeeland	1	(20)	4	(80)	5	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	4	(10)	38	(90)	42	(100)
Limburg	2	(7)	25	(93)	27	(100)
Totaal	24	(8)	293	(92)	317	(100)

3.3.4 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek door de kinderarts is destijds gesteld op vier dagen. Recent wordt echter gesteld dat drie dagen waarschijnlijk een betere grens is. In 1997 gold voor 10% van de gevallen dat dit traject langer duurde dan vier dagen. Uitgaande van drie dagen was dit percentage 12. Dit is vergelijkbaar met de voorgaande twee jaren (figuur 10). Tabel 11 geeft een overzicht naar entadministratie van de tijd op dit interval. De gegevens van 1981 dienen zeer voorzichtig geïnterpreteerd te worden. In dat jaar ontbrak namelijk van 75% de datum van melding en/of van diagnostisch onderzoek. Maar ook in de periode 1982 tot en met 1996 kon in een aanzienlijk deel van de gevallen dit interval niet berekend worden (range 12% tot 34%). In 1997 was dit percentage 17.

Figuur 10 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek 5 dagen of langer cq 4 dagen of langer bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar



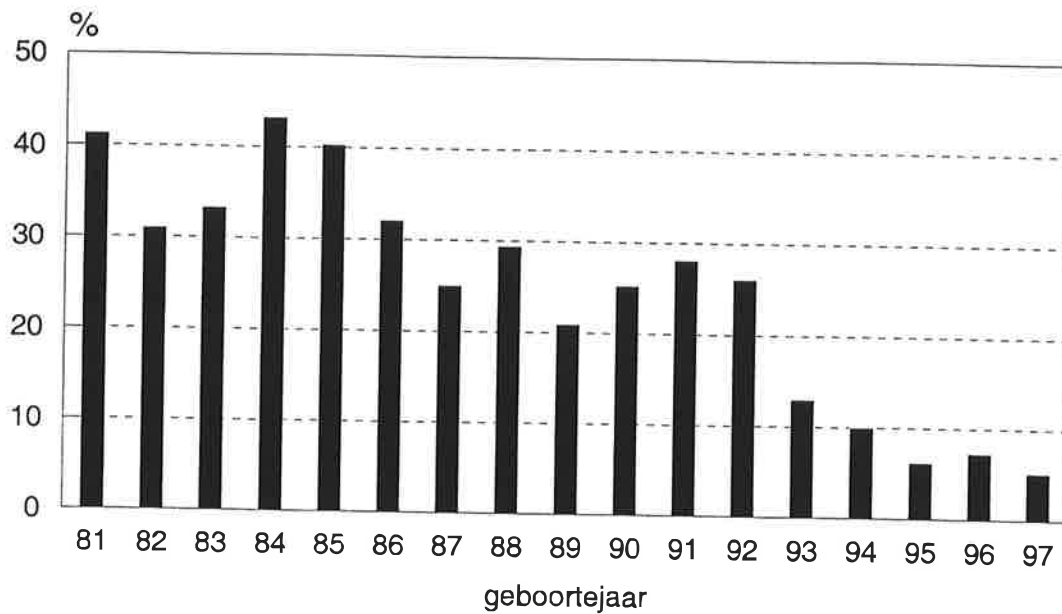
Tabel 11 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek 5 dagen of langer bij kinderen geboren in 1997 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	Interval 5 dagen of langer					
	ja		nee		totaal	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Noord-Oost						
Groningen	1	(8)	11	(92)	12	(100)
Friesland	3	(18)	14	(82)	17	(100)
Drenthe	1	(8)	12	(92)	13	(100)
Overijssel	0	(0)	24	(100)	24	(100)
Midden						
Gelderland	4	(8)	44	(92)	48	(100)
Utrecht	0	(0)	8	(100)	8	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	1	(6)	17	(94)	18	(100)
Amsterdam	0	(0)	19	(100)	19	(100)
Flevoland	0	(0)	6	(100)	6	(100)
Zuid-West						
Z-Holland	10	(19)	42	(81)	52	(100)
Rotterdam	1	(11)	8	(89)	9	(100)
Zeeland	1	(25)	3	(75)	4	(100)
Zuid-Oost						
N-Brabant	4	(9)	40	(91)	44	(100)
Limburg	3	(13)	20	(87)	23	(100)
Totaal	29	(10)	268	(90)	297	(100)

3.3.5 Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Van de kinderen die direct voor verwijzing in aanmerking kwamen was in 1997 5% drie weken of ouder bij diagnostisch onderzoek. Dit is vergelijkbaar met de voorgaande twee jaren (figuur 11). In 1997 kon bij 13% van deze kinderen dit interval niet berekend worden, omdat de datum van diagnostisch onderzoek ontbrak. In de periode 1981 tot en met 1996 varieerde dit percentage van 8 tot en met 23%. Een uitsplitsing naar entadministratie is achterwege gelaten in verband met kleine aantallen.

Figuur 11 Leeftijd bij diagnostisch onderzoek drie weken of ouder bij direct verwezen kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar



Conclusie: alle deeltrajecten die in het screeningsproces onderscheiden kunnen worden, verlopen aanzienlijk sneller in vergelijking met enkele jaren geleden.

3.4 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen

In de periode 1981 tot en met 1994 waren de verwijscriteria bij de CHT-screening al tamelijk ingewikkeld. Door de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 is de complexiteit van de verwijscriteria nog verder toegenomen (zie 2.1). Het is daarom te verwachten dat daarbij fouten optreden. Van de 445 kinderen die naar een kinderarts werden verwezen, bleek bij 12 (3%) dat ten onrechte vervolgonderzoek was aangevraagd (tabel 12). In 8 van de 12 gevallen werd de prematurenregeling niet toegepast. Bij allen was sprake van 'geen CHT'. In de periode 1987 tot en met 1996 varieerde het percentage onterecht verwezen kinderen van 1 tot 4.

Tabel 12 Overzicht van kinderen bij wie ten onrechte vervolgonderzoek werd aangevraagd

TNO reg. nr	1e hielprik			2e hielprik			zw.duur (wk)	geb.gew. (g)	regio entadministratie
	T4 (SD)	T4/TBG ratio	TSH (mE/l)	T4 (SD)	T4/TBG ratio	TSH (mE/l)			
54	-3.0	12.9	7	.	.	.	29	1235	R'dam
78	-2.4	7.2	5	-1.6	9.4	5	33	2525	R'dam
89	-2.1	8.0	5	-2.1	5.2	4	29	1200	Limburg
154	-2.1	14.2	5	-3.4	10.1	6	43	3040	N.Holland
175	-2.9	7.0	2	-2.2	6.4	2	34	2475	N.Holland
187	-3.3	5.4	5	.	.	.	30	1625	Limburg
232	-3.1	9.0	5	.	.	.	32	1830	N.Holland
274	-2.6	7.5	3	-1.0	8.1	2	39	3500	N.Holland
288	-3.4	4.9	1	.	.	.	30	1320	Limburg
353	-4.8	2.6	2	.	.	.	32	1840	N.Holland
361	-2.7	9.0	6	-3.1	6.0	3	.	3004	A'dam
393	-2.5	7.9	5	-1.6	8.5	6	33	2135	Z.Holland

Conclusie: In 1997 werden 12 kinderen ten onrechte verwezen naar een kinderarts.

4. DIAGNOSEN

De in het TNO-databestand verzamelde gegevens van de 445 verwezen kinderen werden gecontroleerd op volledigheid en op discrepanties. Bij onvolledigheid werden ontbrekende gegevens opgevraagd en bij discrepanties werd nadere informatie ingewonnen. Het bestand wordt continu bijgewerkt. In dit rapport is uitgegaan van het bestand op 18-08-1998.

De diagnostische conclusies zijn in de volgende 5 rubrieken gegroepeerd:

PERMANENTE CHT	72
PRIMAIR	61
SECUNDAIR/TERTIAIR	11
PASSAGERE CHT	23
GEEN CHT	315
(NOG) GEEN CONCLUSIE	23
GEEN DIAGNOSTISCH ONDER- ZOEK VERRICHT OF BEKEND	12
	—
	445

Op elk van deze diagnosegroepen wordt in het kader van evaluatie van de screening hieronder nader ingegaan (4.1 - 4.5). Hierna worden de discrepanties tussen diagnose en behandeling besproken (4.6). Het hoofdstuk wordt besloten met de diagnoses naar regio van entadministratie (4.7).

4.1 Permanente CHT

Definitie

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

waarden, worden ingedeeld bij de groep kinderen met '(nog) geen conclusie', tenzij bij sectie duidelijke schildklierpathologie zou zijn gevonden.

Indien op grond van de serumbepalingen bij het eerste diagnostisch onderzoek blijkt dat het kind waarschijnlijk CHT heeft, dient bij voorkeur ook de subclassificatie te worden vastgesteld. Dit is van belang, omdat het aanvullende onderzoek de diagnose verder kan onderbouwen. Ook zijn sommige vormen van CHT (de metabole stoornissen) erfelijk. Is bij het eerste diagnostisch onderzoek de diagnose alleen gesteld op basis van de serumwaarden, dan is het wenselijk om na het derde levensjaar tijdelijk de therapie met schildklierhormoon te onderbreken en nadere diagnostiek te verrichten. Op deze wijze wordt voorkomen dat het kind jarenlang onnodig wordt behandeld, indien het een geval van passagère CHT zou betreffen. Tabel 13 toont van alle 72 verwezen kinderen met primaire of secundaire/tertiaire CHT het geslacht, de uitslagen bij de eerste hielprik en diagnostisch onderzoek, de al of niet aanwezigheid van klinische symptomen bij eerste diagnostisch onderzoek, leeftijd bij behandeling en voorts de subclassificatie. Alvorens nader wordt ingegaan op de subclassificatie volgt eerst een korte bespreking van de prevalentie, de man/vrouw-ratio, de leeftijd bij de ingang van de behandeling en voorts de klinische symptomatologie bij het eerste onderzoek van de kinderarts.

Prevalentie

Het aantal opgespoorde patiënten met primaire CHT in 1997 is 61. De prevalentie is 1:3.125 geboren. Dit komt overeen met de prevalentie in voorgaande jaren. In andere westerse landen worden meestal prevalenties van 1:3000 tot 1:4000 gemeld. Het aantal opgespoorde patiënten met secundaire/tertiaire CHT, ook wel aangeduid met de term congenitale thyreotropine deficiëntie syndroom (CTDS), is 11. Daarnaast is er nog een patiënt met CTDS bekend die gemist is in 1997. De prevalentie van secundaire of tertiaire CHT is 1:16.000 gescreenden. Dit is een hogere prevalentie dan in voorgaande jaren gevonden werd. Vulsma et al. (1989) rapporteerden een prevalentie van 1:25.000 over de periode 1978 tot en met 1988.

Man/vrouw-ratio

Onder de 61 patiënten met primaire CHT waren 21 jongens en 40 meisjes (man/vrouw-ratio 0,5). Bij de patiënten met secundaire/tertiaire CHT waren 10 jongens en 2 meisjes.

Tabel 13 Enige gegevens van verwezen kinderen met permanente CHT, geboren in 1997

A	gesl m/v	TNO- regnr	1e screening				1e diagnostisch onderzoek				beh lft dg	Diagnose
			lft dg	T4 sd	T4/TBG ratio	TSH mE/l	lft dg	klin* symp	vrij			
									T4** pmol/l	TSH** mE/l		
1	m	336	5	-4,8	0,9	500	x	x	2	100	8	Primair
2	v	52	7	-4,7	1,0	199	8	+	2	100	8	Primair; org. defect
3	v	272	5	-4,6	1,4	200	10	-	3	500	11	Primair
4	m	97	5	-4,5	1,5	200	9	-	x	100	11	Primair; anders
5	v	379	6	-4,5	1,8	200	9	x	3	56	9	Primair; agenesie
6	v	193	x	-4,4	1,8	250	0	x	2	75	0	Primair; agenesie
7	v	392	5	-4,4	2,1	200	17	-	3	608	17	Primair; ectopie
8	m	224	5	-4,3	1,9	320	9	x	3	100	9	Primair; org. defect
9	v	49	7	-4,2	1,6	200	x	-	3	400	10	Primair
10	m	79	x	-4,1	2,7	200	9	x	x	750	9	Primair; agenesie
11	m	120	5	-4,1	1,9	500	9	+	3	551	9	Primair; org. defect
12	m	277	6	-4,1	2,3	320	13	-	2	100	14	Primair; agenesie
13	m	285	6	-3,9	2,0	200	8	-	x	359	9	Primair
14	v	380	6	-3,9	2,8	200	9	+	3	75	9	Primair; agenesie
15	v	180	5	-3,8	2,8	200	x	x	5	834	10	Primair; agenesie
16	v	300	5	-3,8	4,3	227	8	x	4	323	8	Primair; ectopie
17	m	257	5	-3,7	3,3	200	9	-	2	75	9	Primair; agenesie
18	v	310	6	-3,7	2,8	50	9	+	x	575	9	Primair; ectopie
19	v	373	7	-3,7	3,3	250	13	x	5	652	14	Primair
20	v	260	6	-3,6	5,1	450	9	+	3	32	11	Primair; org. defect
21	v	413	5	-3,6	4,0	200	8	x	x	400	8	Primair
22	m	8	0	-3,5	5,4	200	x	-	x	100	11	Primair; org. defect
23	v	36	6	-3,5	4,9	50	x	+	1	75	10	Primair
24	v	116	7	-3,5	4,3	240	11	+	5	476	11	Primair; ectopie
25	m	221	5	-3,5	5,4	119	9	+	3	267	10	Primair
26	m	231	6	-3,4	4,3	470	11	x	4	470	11	Primair; agenesie
27	v	409	6	-3,4	5,3	5	12	x	5	4	12	Secundair/tertiair
28	v	386	6	-3,3	4,2	320	12	-	3	75	12	Primair; ectopie
29	v	206	4	-3,2	6,9	5	7	x	8	5	9	Secundair/tertiair
30	m	295	5	-3,2	3,2	158	8	x	10	146	14	Primair
31	v	330	x	-3,2	6,4	218	12	-	10	337	13	Primair
32	m	58	5	-3,1	x	x	10	x	6	2	11	Secundair/tertiair
33	v	220	5	-3,0	6,3	200	10	-	6	45	12	Primair
34	v	108	7	-2,8	4,8	200	10	-	9	483	13	Primair
35	v	172	7	-2,8	4,8	250	11	+	7	100	12	Primair; ectopie
36	m	173	x	-2,8	6,0	59	12	-	12	26	25	Primair
37	v	211	6	-2,8	6,0	56	9	x	8	75	12	Primair
38	m	345	7	-2,7	11,5	50	15	+	7	157	17	Primair; ectopie
39	v	38	7	-2,6	5,8	170	15	-	8	75	16	Primair; org. defect
40	v	165	6	-2,6	6,9	127	18	x	5	x	18	Primair
41	v	27	5	-2,5	7,2	50	13	-	11	107	14	Primair
42	v	72	5	-2,5	6,0	200	11	+	4	75	11	Primair; ectopie
43	v	150	7	-2,5	7,8	250	17	-	8	100	17	Primair
44	m	161	6	-2,5	6,0	1	14	x	11	4	19	Secundair/tertiair
45	m	63	5	-2,3	8,2	3	24	-	9	3	25	Secundair/tertiair
46	v	331	5	-2,3	7,2	168	10	-	x	98	10	Primair
47	m	349	7	-2,3	7,6	5	31	x	11	1	62	Secundair/tertiair
48	v	319	6	-2,2	8,2	200	10	-	12	224	17	Primair; ectopie
49	m	169	8	-2,1	5,3	5	27	x	10	6	31	Secundair/tertiair
50	v	16	6	-2,0	10,5	183	10	x	9	220	13	Primair; org. defect
51	m	93	5	-2,0	7,2	5	17	x	16	1	22	Tertiair
52	m	138	5	-2,0	7,4	2	17	-	8	2	32	Secundair/tertiair
53	m	329	5	-2,0	6,3	51	13	+	8	109	14	Primair
54	v	357	5	-2,0	4,9	400	12	+	7	480	12	Primair; ectopie
55	v	140	6	-1,9	8,5	126	10	x	10	156	18	Primair
56	v	196	5	-1,8	7,5	424	8	-	9	100	9	Primair; ectopie
57	m	371	5	-1,8	8,7	55	3	+	13	42	8	Primair
58	m	352	7	-1,7	7,0	2	25	x	12	2	28	Secundair/tertiair
59	v	35	6	-1,6	10,2	21	12	-	20	24	31	Primair
60	v	56	5	-1,6	16,8	122	14	-	18	100	14	Primair; ectopie

A	gesl m/v	1e screening				1e diagnostisch onderzoek				beh lft dg	Diagnose	
		TNO- regnr	lft dg	T4 sd	T4/TBG ratio	TSH mE/l	lft dg	klin* sympt	vrij T4** pmol/l			TSH** mE/l
61	v	109	5	-1,6	10,9	94	14	-	10	75	14	Primair
62	v	160	5	-1,6	6,7	35	13	-	13	15	62	Primair
63	m	258	5	-1,6	7,0	3	29	-	10	9	221	Tertiair
64	m	171	5	-1,5	x	129	5	-	x	153	9	Primair; org. defect
65	v	20	5	-1,4	x	50	x	-	19	47	13	Primair
66	v	127	6	-1,2	x	33	18	-	11	30	20	Primair; org. defect
67	m	219	x	-1,2	x	200	0	-	8	570	0	Primair; anders
68	m	358	5	-1,2	x	24	4	-	29	19	12	Primair
69	v	2	5	-1,0	x	96	10	-	x	71	10	Primair; Tg synth.def.
70	v	230	5	-1,0	x	81	5	-	25	133	41	Primair; org. defect
71	m	81	5	-0,8	8,0	50	13	-	19	48	184	Primair
72	m	128	5	-0,8	x	200	x	x	12	76	x	Primair; org. defect

* - = geen verschijnselen van hypothyreoïdie

+ = wel verschijnselen

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

x Niet bepaald of niet bekend

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling

In 1997 was 8% van de patiënten pas op de 21e levensdag of later bij de kinderarts (tabel 14). Dit percentage komt overeen met de afgelopen drie jaar (figuur 12). Twee patiënten werden zeer laat behandeld, namelijk A63 (221 dagen) en A71 (184 dagen).

Bij het invoeren van de screening werd er naar gestreefd dat alle patiënten voor de 21e levensdag behandeld zouden worden. Uitgaande van alle patiënten met CHT geboren in 1997, is dit in 17% van de gevallen niet gelukt (tabel 16 en figuur 13). Patiënten met een ernstige vorm van CHT (n=25), gedefinieerd als een totaal T4 kleiner dan 43 nmol/l of een vrij T4 kleiner dan 5 pmol/l), werden wel in alle gevallen behandeld voor de leeftijd van 21 dagen (figuur 13). In voorgaande jaren was dit percentage meestal hoger (figuur 13). De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CHT was 9,8 dagen (SD 2,9 dagen). Dit is jonger dan in voorgaande jaren het geval was (figuur 14).

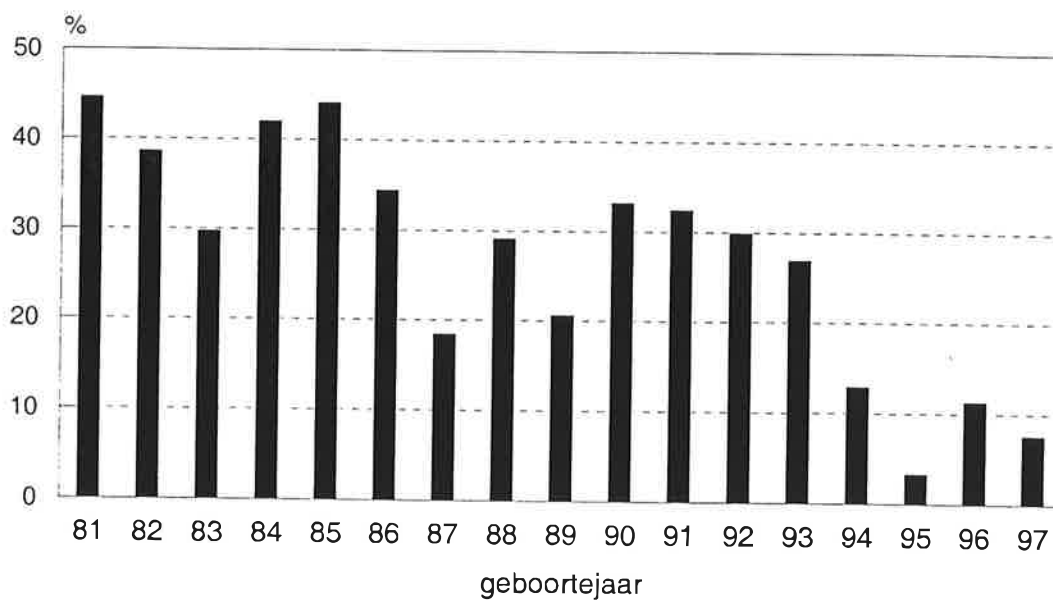
Tabel 14 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van verwezen kinderen met CHT (N=72) over het geboortjaar 1997

Leeftijd (in dagen)	eerste diagn. ond.		behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0 - 13	49	75	43	61
14 - 20	11	92	16	83
21 - 27	3	97	3	87
28 - 41	2	100	5	94
42 - 55	0	100	0	94
> 55	0	100	4	100
	65 [^]		71 [#]	

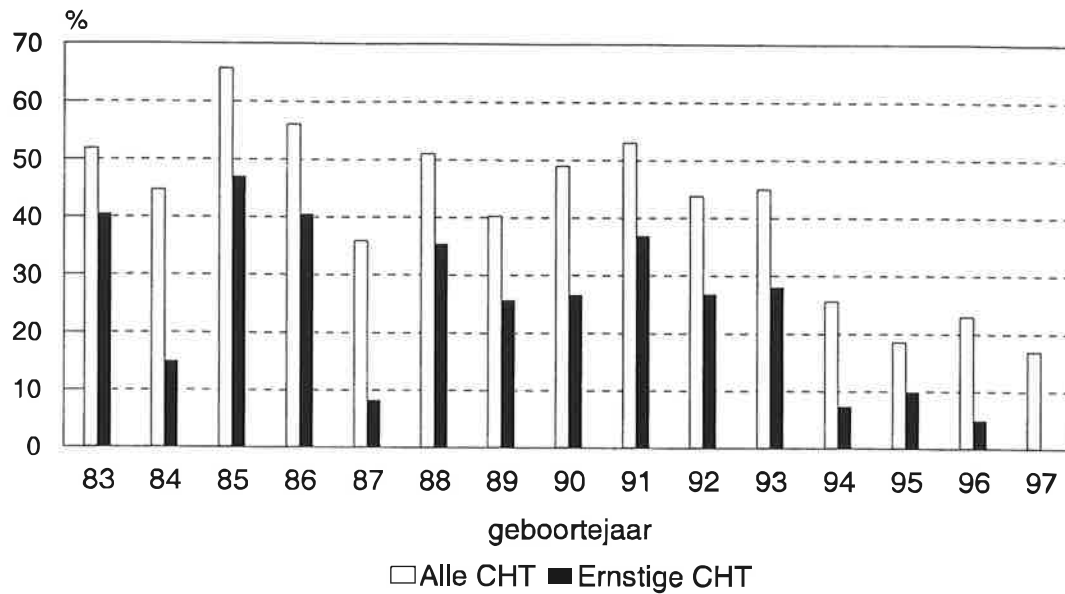
[^] Van 7 kinderen was de datum van het eerste onderzoek niet bekend

[#] Van 1 kinderen was de datum van ingang behandeling niet bekend

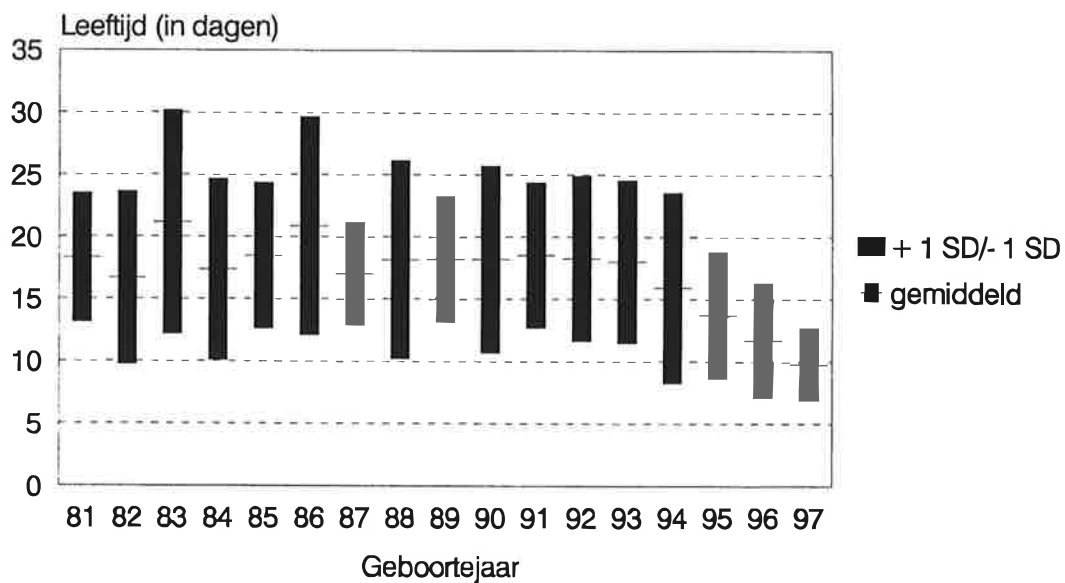
Figuur 12 Percentage CHT-patiënten waarbij het diagnostisch onderzoek is uitgevoerd na de 20e levensdag naar geboortjaar



Figuur 13 Percentage CHT-patiënten waarbij de behandeling is ingesteld na de 20e levensdag naar geboortejaar



Figuur 14 Gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CHT naar geboortejaar



Klinische symptomatologie

Bij 14 van de 72 patiënten werd de vraag naar verschijnselen van CHT met ja beantwoord, bij 34 met nee en van 24 patiënten was dit gegeven niet bekend.

4.1.1 Primaire CHT

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

- *Aanlegstoornis*

Bij de meeste patiënten met primaire CHT is er sprake van een stoornis in de aanleg van de schildklier: thans 32 patiënten (tabel 15). Het is waarschijnlijk dat dit aantal nog toeneemt met enkele patiënten uit de groep van primaire CHT met (nu nog) onbekende subclassificatie.

- *Dyshormonogenese*

Bij 12 patiënten werd een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, 11 met een organificatie-defect en 1 met een Tg-synthese-defect.

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

- *Primaire CHT, met (nog) onbekende classificatie*

Het betreft 29 patiënten. Nader onderzoek naar de subclassificatie is nog niet verricht.

4.1.2 Secundaire/tertiaire CHT

Er zijn 11 patiënten met een hypofysaire/hypothalame insufficiëntie opgespoord (tabel 15). Daarnaast is er zeer recent nog een patiënt gemeld met secundaire/tertiaire CHT die gemist zou zijn bij de screening. Nadere gegevens ontbreken nog.

Tabel 15 Subclassificatie van de bij screening verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1997

Subclassificatie	n
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
agenesie	8
ectopie	12
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	11
Tg-synthese-defekt	1
dejodase-defekt	0
Geen subclassificatie	29
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	
sec. en/of tertiair	9
secundair	0
tertiair	2
TOTAAL	72

4.2 Passagère CHT

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

Passagère CHT is volgens deze criteria een verzameling van bij screening verwezen kinderen, waarbij de serologisch verkregen laboratoriumwaarden passen bij verminderde functie/regulatie van de schildklier. De schildklierregulatie hangt voor een groot deel samen met de rijping van het individu, incas van die van het hypothalamus/hypofyse/schildkliersysteem van de pasgeborene. Deze staat onder invloed van uitwendige omstandigheden als ziekte/stress, overmaat of tekort aan jodium en andere. Delange (1985) vat de voornaamste etiologische kenmerken hierbij als volgt samen (tabel 16). Het verschil tussen deze onderscheiden subgroepen is betrekkelijk. Voor een gedetailleerde uiteenzetting over de gehanteerde definities verwijzen we naar de rapportage over 1989.

Tabel 16 Voornaamste kenmerken van de passagère verstoringen in schildklierfunctie en -regulatie welke bij prematuren worden gerapporteerd (Delange, 1985)

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

In tabel 17 staan de 23 kinderen met passagère CHT vermeld. Naast enige screenings- en diagnostische waarden wordt het geboortegewicht en de zwangerschapsduur vermeld, alsmede gegevens over eventuele behandeling.

Tabel 17 Enige gegevens van verwezen kinderen met passagère CHT, geboren in 1997

B	gesl m/v	TNO- regnr	geb.gew. g	zwang. duur wk	1e screening			1e diagn. onderz.			behandeling met schildkl.horm. geen/wel, aantal dagen
					T4 sd	T4/TBG ratio	TSH mE/l	T4 nmol/l	TSH mE/l	TBG [^] nmol/l	
Passagère primaire hypothyreoidie:											
1	v	214	3220	39	-3,4	5,9	5	60	12	286	-
2	m	318	x	38	-3,1	10,1	36	57	42	x	x
Passagère hyperthyreotropinemie:											
3	m	308	1550	31	-3,6	3,6	24	x	14	x	x
4	m	391	3600	x	-3,6	4,6	12	74	15	314	-
5	m	4	2540	37	-3,5	4,6	7	111	11	371	-
6	m	115	x	37	-3,5	8,0	16	102	10	402	x
7	v	281	2900	40	-3,2	5,9	81	X	24	X	-
8	v	168	2300	40	-3,1	8,1	7	x	17	815	-
9	m	126	3410	40	-3,0	13,2	31	x	13	x	-
10	v	237	2890	x	-3,0	7,7	18	99	11	x	-
11	m	40	2190	38	-2,9	10,0	41	x	17	x	-
12	m	347	1100	36	-2,4	5,7	6	x	14	x	-
13	m	179	2450	39	-1,9	7,3	50	x	12	x	-
14	m	309	3215	40	-1,9	11,6	20	x	32	685	-
15	m	37	2780	x	-1,6	15,0	51	135	20	444	-
16	m	176	4600	42	-1,4	x	29	114	17	352	+, 24
17	m	340	3870	40	-1,4	x	50	x	66	500	x
18	v	42	2820	38	-1,3	x	36	187	25	x	-
19	m	212	2550	40	-1,2	x	55	150	20	x	-
20	v	170	2470	41	-1,0	x	35	195	11	x	-
21	v	195	2690	39	x	x	x	127	19	x	-
Passagère hypothyroxinemie:											
22	m	30	3335	x	-3,8	3,8	10	23	2	N	-
23	m	207	3486	41	-3,7	4,2	5	66	9	288	-

+ ja

- nee

[^] ofwel T3-harsopname, waarbij N = normaal

x niet bepaald of niet bekend

*Verhoogde TSH-waarden bij screening*Er waren in 1997 74 kinderen met een TSH \geq 50 mE/l serum bij de eerste hielprik, en wel:

- primaire CHT	57 (zie tabel 13)
- passagère CHT	5 (zie tabel 17)
- geen CHT	6
- (nog) geen conclusie	4 (zie tabel 18)
- geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	2
totaal	74

4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk

Deze groep bevat 23 kinderen. Tabel 18 toont enkele gegevens van deze kinderen. Voor zover bekend zijn 5 van hen overleden.

Tabel 18 Enige gegevens van verwezen kinderen waarbij (nog) geen conclusie mogelijk was, geboren in 1997

D	gesl m/v	TNO- regnr	geb.gew. g	zwang. duuur wk	1e screening			1e diagn. onderzoek			behandeling met schildkl.horm. ja/nee, aantal dagen	over- leden
					T4 sd	T4/TBG ratio	TSH mE/l	T4 nmol/l	TSH mE/l	TBG^ nmol/l		
1	v	9	2680	X	-1,6	8,4	2	X	X	X	X	+
2	v	60	2940	X	-1,8	7,9	58	169	79	X	X	X
3	m	74	3980	X	-2,3	7,5	3	61	8	448	+	X
4	m	117	3020	40	-3,3	8,5	13	X	27	X	-	X
5	m	125	4050	X	-1,0	X	46	X	75	740	+	X
6	m	130	3600	X	-3,8	4,2	3	X	X	X	X	+
7	m	147	2390	37	-3,0	5,9	7	18	10	370	-	+
8	m	155	1975	39	-3,4	12,7	5	11	3	389	X	X
9	m	164	X	X	-1,4	X	59	117	51	507	+	X
10	v	184	2155	37	-3,1	2,9	9	57	8	X	-	+
11	m	210	1320	37	-1,8	8,1	5	152	2	X	X	X
12	v	215	2700	38	-2,2	7,0	2	X	3	N	+	X
13	m	247	3650	40	-2,2	8,3	5	129	7	X	X	X
14	v	275	3240	40	-2,2	8,1	15	X	16	X	+	X
15	v	294	3565	42	-1,3	X	48	X	41	611	X	X
16	v	301	3490	X	-3,6	X	X	X	X	X	-	+
17	m	343	4088	40	-2,3	7,4	2	X	4	X	-	X
18	m	405	X	X	-2,1	6,6	7	X	9	X	-	X
19	v	406	3470	41	-1,0	X	39	97	75	464	+	X
20	m	417	2300	38	-1,8	9,6	49	X	46	X	-	X
21	v	430	3330	X	-1,8	7,8	5	97	2	X	+	X
22	v	433	1655	38	-1,2	X	96	X	40	X	+	X
23	m	442	3450	X	-1,1	X	62	98	7	481	X	X

+ ja

- nee

^ ofwel T3-harsopname, waarbij N = normaal

X niet bepaald/niet bekend

4.4 Geen CHT

Bij 315 van de 445 verwezen kinderen werd na diagnostisch onderzoek geconcludeerd dat er geen sprake was van CHT. Bij velen vormde een laag T4-gehalte reden om, zo dit bij het eerste onderzoek niet reeds was gebeurd, ook nog onderzoek naar TBG-deficiëntie te verrichten.

TBG-deficiëntie is, evenals een laag geboortegewicht, een veel voorkomende oorzaak van een verlaagd totaal T4. Ook na de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 blijft TBG-deficiëntie de oorzaak van een groot aantal fout-positieve uitslagen. Dit komt omdat besloten is dat TBG-screeningsuitslag alleen een rol speelt bij kinderen met een T4 in de range van -1,6SD tot en met -2,9 SD.

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

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

4.4.1 TBG-deficiëntie

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

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

Definitie en prevalentie

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

Volgens de genoemde criteria werd in 1997 bij 45 kinderen TBG-deficiëntie geregistreerd. Dit is 0,024% van het aantal gescreenden. Dit is vergelijkbaar met het percentage in 1995 en 1996 (0,026 resp. 0,025%). In 1994 was dit percentage nog twee keer zo hoog, namelijk 0,054%. Hieruit volgt dat toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure tot een aanzienlijke vermindering van het aantal fout-positieve screeningsuitslagen heeft geleid. Het betrof 38 jongens en 7 meisjes. De verdeling van TBG-deficiëntie naar entadministratie is weergegeven in tabel 19.

Tabel 19 TBG-deficiëntie van de verwezen kinderen in 1997 naar entadministratie

Regio entadministratie	n
Groningen	2
Friesland	2
Drenthe	3
Overijssel	1
Flevoland	1
Gelderland	13
Utrecht	3
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	0
Amsterdam	5
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	8
Rotterdam	2
Zeeland	0
Noord-Brabant	4
Limburg	1
Totaal	45

4.5 Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend

Van de 445 verwijzingen ter diagnostiek van mogelijke congenitale hypothyreoïdie is van 12 (3%) kinderen, ondanks herhaald rappelleren bij de kinderarts, geen diagnose bij TNO-PG bekend. In 1996, 1995, 1994, 1993 en 1992 waren deze percentages respectievelijk 1, 3, 1, 2 en 2.

4.6 Behandeling in relatie tot diagnose

In het kader van de screening wordt aan de kinderarts van elke verwezen patiënt gevraagd of behandeling met schildklierhormoon plaatsvond en zo ja, gedurende welke periode. De voornaamste discrepanties die zich daarbij kunnen voordoen zijn:

- dat kinderen met permanente CHT niet worden behandeld; en
- dat kinderen met 'geen CHT' wel worden behandeld.

Wel CHT, geen behandeling

Van 71 van de 72 patiënten met permanente CHT is bekend dat zij behandeld worden met schildklierhormoon. Van 1 patiënt ontbreekt dit gegeven.

Geen CHT, wel behandeling

Behandeling met schildklierhormoon van kinderen met 'geen CHT' vond plaats bij 8 kinderen. De duur van de behandeling was meestal slechts 1 dag.

4.7 Diagnose naar entadministratie

Tot slot van dit hoofdstuk worden in tabel 20 de diagnoses weergegeven naar entadministratie.

Tabel 20 Diagnosen naar entadministratie van de verwezen kinderen geboren in 1997

Regio entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	3	0	12	1	0	16
Friesland	1	2	20	0	0	23
Drenthe	0	0	13	2	0	15
Overijssel	10	4	20	3	0	37
Flevoland	1	1	7	0	1	10
Gelderland	10	6	47	1	0	64
Utrecht	2	0	20	3	0	25
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	7	1	20	0	3	31
Amsterdam	2	2	19	1	0	24
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	11	4	58	6	1	80
Rotterdam	6	1	10	0	0	17
Zeeland	3	0	3	1	0	7
Noord-Brabant	10	1	39	4	1	55
Limburg	6	1	30	1	3	41
Totaal	72	23	318	23	9	445

5. DE METHODE VAN SCREENING

Onder screening wordt verstaan een eenvoudig uit te voeren test waarmee onderscheid kan worden gemaakt in een groep die de gezochte ziekte mogelijk wel, en een groep die de gezochte ziekte zeer waarschijnlijk niet heeft. In het ideale geval zijn er alleen terecht-positieven (zieken met een positieve testuitslag) en terecht-negatieven (niet-zieken met een negatieve testuitslag). In het algemeen leidt het streven om geen enkele patiënt te missen (geen fout-negatieven), ertoe dat het aantal kinderen dat de gezochte aandoening bij nader onderzoek niet blijkt te hebben (fout-positieven) toeneemt.

Voor een bespreking van de gebruikte screeningsmethodiek in het algemeen verwijzen we naar de rapportages over 1986 en 1987. In dit hoofdstuk wordt de methode gezien in relatie tot de resultaten over 1997. De verwijscriteria zijn vermeld in paragraaf 2.1.

Een goed inzicht in het discriminerend vermogen van een screeningstest wordt verkregen door het nagaan van de sensitiviteit, specificiteit en de positief voorspellende waarde. Onder de sensitiviteit van een test verstaat men de kans dat degene met de gezochte ziekte een positieve testuitslag heeft en onder de specificiteit de kans dat degene die de ziekte niet heeft een negatieve testuitslag heeft. De positief voorspellende waarde is de kans op ziekte indien de testuitslag positief is.

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

In Nederland is destijds gekozen voor een gecombineerde T4/TSH-screening omdat hiermee naast patiënten met primaire CHT ook patiënten met secundaire/tertiaire CHT opgespoord kunnen worden. Uit eerdere rapportages is gebleken dat kinderen met een primaire CHT vrijwel altijd gevonden zouden worden wanneer het TSH als criterium voor verwijzing wordt gehanteerd. Patiënten met secundaire/tertiaire CHT hebben normale TSH-waarden en onderscheiden zich alleen van gezonde kinderen op grond van hun verlaagde T4-waarden. In voorgaande rapportages is aangegeven dat de positief voorspellende waarde van de screening tamelijk laag is. De voornaamste oorzaak van de lage voorspellende waarde is het feit dat we in Nederland ook kinderen verwijzen die alleen een laag (totaal) T4 hebben. Behalve patiënten met CHT hebben ook veel kinderen zonder CHT lage T4 waarden. Met name komt dit voor onder prematuren (zie 3.1) en kinderen met een TBG-deficiëntie (zie 4.4.1). De discussie in de LBC-CHT en de Adviescommissie-CHT heeft zich de afgelopen jaren dan ook toegespitst hoe dit probleem

ondervangen zou kunnen worden. In de groep met een laag screenings-T4 en een normaal screenings-TSH bevinden zich de patiënten met secundaire/tertiaire CHT. De Landelijke Adviescommissie-CHT en de Landelijke Begeleidingscommissie-CHT achten het op klinische gronden bijzonder wenselijk dat deze patiënten ook opgespoord worden. De LBC-CHT heeft daarom besloten dat nagegaan moet worden of een forse vermindering van het aantal fout-positieve uitslagen mogelijk is zonder patiënten met secundaire/tertiaire CHT te missen. Dit zou bereikt kunnen worden door naast het T4 en het TSH ook het thyroxine-bindend globuline (TBG) te bepalen uit hielprikbloed. Een door het Praeventiefonds gesubsidieerd project hiernaar is inmiddels afgerond. Op grond van de gunstige resultaten is met ingang van 1 januari 1995 TBG toegevoegd aan de screeningsmethode (zie ook 2.1).

Sensitiviteit

Er is tot op heden één patiënt met CHT bekend die gemist is bij de screening in 1997. Het betreft een patiënt met secundaire/tertiaire CHT. Nadere gegevens van deze patiënt ontbreken nog. De sensitiviteit van de screening in 1997 is dus 99% (72/73).

Specificiteit

Nemen we eenvoudigheidshalve aan dat onder de verwezen kinderen waarbij de diagnose (nog) niet bekend is geen patiënten met CHT voorkomen dan zijn er in 1997 van de gescreenden 190.581 kinderen zonder CHT, namelijk 190.654 (totaal gescreend) minus 73 (CHT). Van de 445 verwezen kinderen zijn er 12 ten onrechte verwezen (zie 3.4), oftewel 433 zijn terecht verwezen. Van deze 433 hadden 72 wel CHT en 361 geen CHT. De specificiteit van de screening is:
 $(190.581 - 361)/190.581$ is 99,8%.

Positief voorspellende waarde

Van de 433 (445 - 12 onterecht verwezen kinderen) terecht verwezen kinderen hadden 72 kinderen CHT. De positief voorspellende waarde is 17% (72/433). In 1996, 1995, 1993, 1992, 1991, 1990, 1989 en 1988 waren deze percentages respectievelijk 20, 17, 10, 7, 6, 7, 8 en 6.

Er waren 199 verwezen kinderen met een 'afwijkend' T4 in combinatie met een 'negatief' TSH (zie tabel 21). Van deze 199 hadden 99 een normale T4/TBG-ratio. Zou ook in deze groep de T4/TBG-ratio gebruikt worden bij de verwijzing dan zou het aantal verwezen kinderen dus met 99 gereduceerd kunnen worden. Omdat geen van deze 99 kinderen CHT had, zou de positief voorspellende waarde van de screening 22% (72/(433-99)) zijn.

Tabel 21 geeft de positief voorspellende waarde weer naar screeningscategorie van de kinderen die naar een kinderarts verwezen zijn. Uit de tabel blijkt dat de kans op CHT met name hoog is bij kinderen met 'afwijkende' TSH-waarden.

Tabel 21 Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de gescreende kinderen, geboren in 1997, die in aanmerking kwamen voor verwijzing

T4 en TBG	TSH			Totaal
	'afwijkend'	'dubieus'	'negatief'	
'afwijkend'	29/31 (=94%)	0/4 (= 0%)	2/199 (= 1%)	31/234 (=13%)
'dubieus'	15/20 (=75%)	1/5 (=20%)	8/109 (= 7%)	24/134 (=18%)
'negatief'	13/22 (=59%)	3/25 (=12%)	-	16/47 (=34%)
totaal	57/73 (=78%)	4/34 (=12%)	10/308 (= 3%)	71/415 (=17%)

zie paragraaf 2.1 voor de definities van 'afwijkend', 'dubieus' en 'negatief'
Opm. Onterecht verwezen kinderen zijn geëxcludeerd

Toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure

Toevoeging van TBG aan de procedure heeft niet alleen geleid tot een hogere specificiteit en dus tot een hogere positief voorspellende waarde, maar heeft ook geleid tot het opsporen van vier patiënten met secundaire/tertiaire CHT die in voorgaande jaren gemist zouden zijn (zie tabel 13, nr. A51, A52, A58 en A63). Of de invoering van TBG ook geleid heeft tot het missen van patiënten zal pas over enige jaren duidelijk worden.

Conclusies

- Er is nu één patiënt bekend met een fout-negatieve uitslag bij de screening in 1997, het betreft een patiënt met secundaire/tertiaire CHT.
- Toevoeging van TBG aan de procedure heeft geleid tot een hogere positief voorspellende waarde. Tevens zijn door toevoeging van TBG vier patiënten met secundaire/tertiaire CHT opgespoord die anders gemist zouden zijn.

LITERATUUR

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS/AMERICAN THYROID ASSOCIATION. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1987;80:745-9.
- BONGERS-SCHOKKING JJ, VULSMA T, VERKERK PH. Congenitale hypothyreoïdie: werkboek voor diagnostiek en behandeling, 3e herziene uitgave. Os: Nourypharma BV, 1997.
- DELANGE F, BOURDOUX P, ERMANS AM. Transient disorders of thyroid function and regulation in preterm infants. In: Delange F, Fisher DA, Malvaux P, eds. *Pediatric and Adolescent Endocrinology*. vol. 14. Basel: Karger, 1985:369-93.
- DERKSEN-LUBSEN G. Screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands. Proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam, 1981.
- IGZ. Draaiboek neonatale screening op PKU en CHT, 1998, 3e uitgave.
- JONGE GA de. Congenitale hypothyreoïdie in Nederland. *Tijdschr Kindergeneesk* 1977;45:1-5.
- LOEBER JG, ELVERS LH, ENDERT E, LANDEGHEM AAJ van, SAMSON G, VERHEUL FEAM. Rapport over de analytische vergelijking van de CHT-laboratoria. Landelijk bevolkingsonderzoek op congenitale hypothyreoïdie. Bilthoven: RIVM, 1e kwartaal 1981 - 4e kwartaal 1997.
- VERKERK PH, NOORD-ZAADSTRA BM van. Leefstijl, omgevingsfactoren, uitkomsten van zwangerschap en gezondheid. Leiden: NIPG-TNO, 1991.
- VERKERK PH, DERKSEN-LUBSEN G, VULSMA T, LOEBER JG, VIJLDER DE JJM, VERBRUGGE HP. Evaluatie van een decennium neonatale screening op congenitale hypothyreoïdie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 2199-2205.
- VERKERK PH. De screening op phenylketonurie en congenitale hypothyreoïdie. *Tijdschrift voor Verloskundigen* 1994;19:386-91.
- VERKERK PH, BOEKEN KRUGER-MANGUNKUSUMO RS. Leeftijd bij de hielprik aanzienlijk vervroegd [letter]. *Tijdschrift voor Verloskundigen* 1994;19:586.
- VERKERK PH, ZAAL MAE VAN. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1995 en 3e meetpunt 1990: Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. Leiden: TNO-PG, 1996. Publ.nr. 96.069.
- VERKERK PH, LOEBER JG, VULSMA T, VIJLDER JJM DE. De waarde van de bepaling van thyroxine-bindend globuline bij de screening op congenitale hypothyreoïdie. Publ. nr. 95.062. Leiden: TNO-PG, 1995.
- VULSMA T, DELEMARRE HA, MUINCK KEIZER SMPF de, WIEDIJK BM, GONS MH, VERKERK PH,

VIJLDER JJM de. Detection and classification of congenital thyrotropin deficiency in the Netherlands. International Symposium Thyroid gland, Environment and Autoimmunity 1989, Amsterdam (abstract).

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

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

BIJLAGEN

pagina

BIJLAGE 1	3 ^e meetpunt 1992	51
-----------	------------------------------	----

BIJLAGE 1

3^e meetpunt 1992

Inleiding

In deze bijlage wordt verslag uitgebracht over het derde meetpunt van de kinderen verwezen bij de screening op CHT en geboren in 1992, die in het jaar van de rapportage minimaal 4 jaar oud zijn. Omdat de precieze diagnose van enkele kinderen nog niet vaststaat bij de jaarlijkse rapportages werd besloten om in het jaar dat de kinderen vier jaar zijn geweest een derde meetpunt in te stellen. De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten (zie ook de inleiding van dit rapport). Bij het derde meetpunt wordt, bij de behandelend kinderarts, nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CHT of waarbij nog geen conclusie mogelijk was. Kinderartsen die bij de eerste twee meetpunten gemeld hadden dat geen conclusie mogelijk was, omdat de betreffende patiënt overleden was worden niet opnieuw benaderd. Indien de subclassificatie bekend was bij het eerste of tweede meetpunt werd ook geen verdere navraag gedaan. De diagnoses zijn van belang omdat zij de 'gouden standaard' vormen waaraan de screeningsprocedure getoetst wordt.

Voor een uitvoerig verslag verwijzen we naar de rapportage bij kinderen geboren in 1989. In deze bijlage beperken we ons tot de subclassificatie van de patiënten met CHT en geven we een overzicht van de diagnoses naar entadministratie.

Subclassificatie

Sinds de rapportage over het eerste en tweede meetpunt zijn bij TNO-PG geen extra kinderen gemeld die verwezen zijn bij de screening. Van de 764 verwezen kinderen hadden bij het derde meetpunt 48 kinderen permanente CHT.

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

- vijf kinderen die geclassificeerd waren als permanente CHT, bleken 'geen CHT' (n=1) of passagère CHT (n=4) te hebben
- negen kinderen die geclassificeerd waren als 'nog geen conclusie mogelijk' bleken geen CHT (n=7), passagère CHT (n=1) of CHT (n=1) te hebben
- drie kinderen waarvan de uitslag van het diagnostisch onderzoek niet bekend was hadden 'geen CHT' (n=2) of 'nog geen conclusie mogelijk'.

Tabel 1 geeft een overzicht gegeven van de subclassificatie.

Tabel 1 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1992

Subclassificatie	n
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
agenesie	18
ectopie	15
anders	0
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	2
Tg-synthese-defect	4
dejodase-defect	1
anders	2
Subclassificatie onbekend	4
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	2
TOTAAL	48

Diagnosen naar entadministratie

Tabel 2 geeft de diagnosen naar entadministratie. Bij 9 kinderen was geen conclusie mogelijk, van hen zijn 6 kinderen overleden.

Tabel 2 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1991

Entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	6	2	16	0	0	24
Friesland	3	1	34	0	2	40
Drenthe	1	0	17	0	0	18
West-Overijssel	5	1	33	1	0	40
Twente	1	0	11	1	0	13
Flevoland	2	1	3	0	0	6
Gelderland	3	4	99	0	0	106
Utrecht	6	3	32	1	1	43
Noord-Holland	4	1	57	2	1	65
(excl. Amsterdam)						
Amsterdam	2	4	40	0	0	46
Zuid-Holland	12	7	120	0	5	144
(excl. Rotterdam)						
Rotterdam	2	0	17	0	0	19
Zeeland	0	0	9	0	0	9
Noord-Brabant	1	4	133	3	0	141
Limburg	0	2	45	0	0	47
Onbekend	0	0	2	1	0	3
Totaal	48	30	668	9	9	764

