

UQO

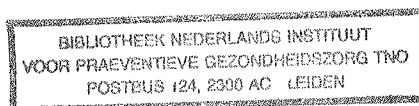
UWNY

V10

(2)

EERSTE RESULTATEN VAN DE SCREENING OP CONGENITALE
HYPOTHYREOÏDIE BIJ KINDEREN GEBOREN IN 1987

Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT



IBISSTAMBOEKNR. :
3498 / 000

G.J. Vaandrager

NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GEZONDHEIDSZORG/TNO

Leiden

maart 1988

Nederlands Instituut voor
Praeventieve Gezondheidszorg TNO
Wassenaarseweg 56
Leiden

Postadres:
Postbus 124
2300 AC Leiden

Telefoon: 071-178888

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van 15,90 (inkl. BTW) op postrekening 20.22.77 van het NIPG/TNO onder vermelding van bestelnummer 88015.

© 1988 Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO
Publikatienummer 88015

Voor de rechten en verplichtingen van de opdrachtgever met betrekking tot de inhoud van dit rapport wordt verwezen naar de Algemene Voorwaarden van TNO.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, openbaar gemaakt en/of verspreid door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het NIPG-TNO.

INHOUD

	pag.
INLEIDING	1
1. DEELNAME AAN DE SCREENING	2
2. LEEFTIJD BIJ EERSTE HIELPRIK	3
3. VERWIJZING	4
4. DIAGNOSEN	5
5. DE METHODIEK VAN SCREENING	8
SAMENVATTING	10
LITERATUUR	11

INLEIDING

In dit rapport wordt verslag uitgebracht over de eerste resultaten van de screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT) in 1987.

Evenals het vorig jaar zijn de gegevens beperkt tot de inzendingen die per 31 januari in de NIPG-registratie aanwezig waren. Voor de individuele meldingen houdt dit in, dat die van de laatste maanden minder volledig zijn. En voor de getotaliseerde gegevens, van de kant van de entadministraties en CHT-laboratoria, dat het alleen de eerste 3 kwartalen betreft.

Het doel, namelijk om vroeg in het jaar reeds een globale indruk over de screening van het afgelopen jaar te hebben, wordt hiermee bereikt, ook in de vergelijking met de "Eerste resultaten" over 1986. In oktober 1988 zal een meer definitief verslag over het voorgaand jaar worden gegeven.

De rapportage was wederom mogelijk door de medewerking van velen in het veld van screening, met name voor dit verslag die van de provinciale en grootstedelijke entadministraties en de gewestelijke CHT-laboratoria. Dank wordt gebracht aan allen die aan het tot stand komen van het rapport hebben bijgedragen.

1. DEELNAME AAN DE SCREENING

Volgens de kwartaalrapportages van de provinciale- (11) en grootstedelijke (2) entadministraties werd bij 140.895 van de 141.475 in de eerste 3 kwartalen van 1987 levendgeborenen hielprikonderzoek verricht, dit is 99.59%. (In de eerste 3 kwartalen van 1986 was dit 99.54%). Wanneer de zuigelingen die vóór de screeningsleeftijd overleden buiten beschouwing worden gelaten, werd van degenen die in aanmerking kwamen voor screening 99.77% onderzocht. (In 1986 was dit 99.73%).

De redenen van niet-deelname worden weergegeven in tabel 1, in vergelijking met 1986.

Tabel 1. De redenen van niet-deelname aan het CHT-schermingsonderzoek in de eerste 3 kwartalen van 1987 en 1986 in getal en per 100. (Gegevens ontleend aan de kwartaal-lijsten van de entadminstraties*)

(eerste 3 kwartalen van) Reden	1987		1986	
	(aantal)	%	(aantal)	%
Weigering/bezwaar	(193)	0.14	(225)	0.16
Overleden	(257)	0.18	(257)	0.18
Vertrokken	(38)	0.03	(41)	0.03
Onbekend	(92)	0.07	(117)	0.08
-----	-----	-----	-----	-----
Totale niet-deelname	(580)	0.41	(640)	0.46
Totaal aantal pasgeborenen	141475		139687	

* Van 1 provinciale entadministratie was de lijst van het 3e kwartaal 1986 nog niet aanwezig; het getal over het 2e kwartaal van deze provincie werd in de berekening gesubstitueerd.

Conclusie: De deelname is zeer goed, is het laatste jaar wederom nog iets verder verbeterd.

2. LEEFTIJD BIJ EERSTE HIELPRIK

Van de gehele populatie gescreende pasgeborenen werd voor ieder van de 5 CHT-laboratoria in het Referentieinstituut voor de CHT-screening te Rotterdam (dr. W. Schopman) per kwartaal de cumulatieve percentages berekend van de geboortedatum tot de datum van eerste hielprik. In onderstaande tabel wordt voor de jaren 1987, 1986 en 1985 het gemiddelde van de per CHT-laboratorium berekende percentages weergegeven. Dit is per definitie niet gelijk aan het landelijke cijfer doch zal weinig hiervan verschillen. Door dezelfde berekening is vergelijking tussen de jaren mogelijk. Het betreft de cumulatieve percentages op de leeftijd van 9 dagen (dit is de dag na de laatste in het draaiboek aanbevolen hielprikdag) en voorts, om een indruk hiervan te verkrijgen, op de leeftijd van 14 dagen.

Tabel 2. Cumulatieve percentages van deelname aan CHT-screening (eerste hielprik) op de leeftijd van 9 en 14 dagen in 1987, 1986 en 1985; gemiddelde van de eerste 3 kwartalen. Gegevens ontleend aan de kwartaalverslagen van de CHT-laboratoria*. (Het betreft per kwartaal de gegevens van \pm 200 kinderen van elk van de 5 laboratoria)

(eerste 3 kwartalen van)	1987 cum %	1986 cum %	1985 cum %
Op de leeftijd van 9 dagen	75.5	74.8	74.8
Op de leeftijd van 14 dagen	87.6	87.8	86.7
Aantal eerste hielprikken (eerste 3 kwartalen)	145073	141290	134636

Conclusie: Het percentage kinderen dat op de voorgeschreven leeftijd de eerste hielprik krijgt is nog slecht. Ook op de leeftijd van 14 dagen heeft nog geen 90% van de pasgeborenen de screening ondergaan. Wat de leeftijd van 9 dagen betreft is er iets verbetering t.o.v. de voorgaande jaren. Op de leeftijd van 14 dagen is de verbetering die in 1985 plaatsvond bestendig.

In de definitieve rapportage oktober a.s. kan van de verwezen kinderen ook de leeftijd bij diagnostisch onderzoek en van (eventuele) behandeling worden gemeld.

* De kwartaalrapporten werden bewerkt door E. Endert, J.G.C. van de Meene, J.G. Loeber, J.F.W. Tertoolen en W. Schopman, in opdracht van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne te Bilthoven.

3. VERWIJZING

Het aantal negatieve uitslagen bij 1e hielprik bedroeg 137.578, dit is 98.2% van de in de eerste 3 kwartalen gescreende kinderen. (In 1986 was dit percentage eveneens 98.2%).

Het aantal en het percentage uitslagen en verwijzingen wordt weergegeven in tabel 3, in vergelijking met die van het voorgaande jaar.

Tabel 3. Uitslagen en verwijzingen van 1e en 2e hielprik in de eerste 3 kwartalen van 1987 en 1986, in getal en per 100. Gegevens ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties

(eerste 3 kwartalen van)	1987		1986	
	(aantal)	%	(aantal)	%
Na 1e hielprik				
Negatief	(138337)	98.21	(136596)	98.24
Dubieus	(1673)	1.16	(1593)	1.15
Positief	(245)	0.17	(233)	0.17
Onvoldoende vulling	(640)	0.45	(625)	0.45
Na 2e hielprik				
Negatief	(1791)	1.27	(1723)	1.24
Dubieus + positief	(403)	0.29	(383)	0.28
Totaal verwezen	(648)	0.46	(616)	0.44
Totaal gescreend		140895		139047

Conclusie: De screeningsuitslagen in 1987 tonen een opvallende gelijkenis met die in het voorgaande jaar. De vulling van de filtreerpapierstrook bij eerste hielprik, welke in 1986 zeer verbeterde, bleef op hetzelfde peil. Het percentage geïndiceerde 2e hielprikken (1.61%; 1986 1.60%) en het percentage verwijzingen naar de kinderarts (0.46%; 1986 0.44%) veranderden weinig. Beide percentages zijn voor screening hoog.

Ten aanzien van de 2e hielprik zij vermeld, dat in beide jaren bijna 15% van de kinderen met geïndiceerde herhalingsprik het advies daartoe niet opvolgt. Wat de verwijzing betreft, wordt in beide jaren slechts 38% verwezen na de eerste hielprik en \pm 62% na de 2e.

4. DIAGNOSEN

Het totale aantal individuele meldingen bij het NIPG/TNO van op grond van screening verwezen en in 1987 geboren kinderen bedroeg op 31 januari 1988 770. Over 1986 was dit aantal op deze peildatum in 1987 707.

De gemelde diagnostische conclusies worden weergegeven in tabel 4:

Tabel 4. Gemelde diagnostische conclusies bij de op grond van de screening naar de kinderarts verwezen zuigelingen. Eerste resultaten 1987 (en 1986)

Gemelde diagnostische conclusie	Geboortjaar	
	1987	(1986)
Geen CHT	572	(524)
(w.s.) Permanente CHT	52	(53)
(w.s.) Passagère CHT	17	(12)
(nog) Geen diagnose	129	(118)
· nog geen conclusie mogelijk	22	(31)
· geen diagnostisch onderzoek verricht	18	(83)
· nog geen bericht	87	(4)
· overleden na screening en voor diagnose	2	(4)
	770	(707)

Er waren 69 gevallen van TBG-deficiëntie (in 1986 op dezelfde peildatum 49), alle in de rubriek "geen CHT".

In het kort wordt op elk van de diagnosegroepen ingegaan:

ad "Geen CHT"

Bij 572 kinderen (74% van de verwezenen) waren er bij het diagnostisch onderzoek van de kinderarts geen aanknopingspunten voor hypofunctie van de schildklier. In het vorig jaar was er bij de eerste resultaten over 1986 een dito percentage van 74%.

TBG-deficiëntie

Bij de beoordeling "geen CHT" speelde in de gevallen van een verlaagd T4-gehalte bij diagnostisch serologisch onderzoek, het vaststellen van een TBG-deficiëntie een belangrijke rol.

Als criterium voor TBG-deficiëntie werd, evenals over 1986, gedefinieerd een serologische TBG-waarde van <15mg/l. Voorts een T3-harsopname (RT3U) van 80%. (In de toekomst zal op het formulier aan de behandelend kinderarts worden gevraagd: "Wijst T3-harsopname of TBG-test op TBG-deficiëntie? ja/nee"). Bij de eerste resultaten waren er thans 69 gevallen; over 1986 bij de eerste resultaten 49. Dit verschil kan waarschijnlijk worden geduid als het gevolg van

meer bekendheid met het vereiste al of niet uitsluiten van TBG-deficiëntie bij hypothyroxinemie. De 2e uitgave van de "Werkmap voor kinderartsen" van de Adviescommissie CHT medio 1986 zal zeker aan meer kennis op dit punt hebben bijgedragen.

ad (w.s.) Permanente CHT

52 zuigelingen werden gemeld met CHT. Bij sommigen betreft het mogelijk toch "geen CHT" óf "passagère CHT". Ook zullen, in omgekeerde richting, kinderen uit de rubriek "nog geen conclusie mogelijk" en "nog geen bericht", in de toekomst mogelijk een vorm van permanente CHT blijken te hebben.

Over het jaar 1986 werden eind januari 1987 53 kinderen met (w.s.) permanente CHT geteld; in de definitieve rapportering waren dit er 62. Het aantal permanente CHT van geboren in 1987 zal dus zeer waarschijnlijk nog oplopen. Het jaarlijks gevonden aantal kinderen met permanente CHT is sinds het begin van de landelijke screening vrij constant en bedroeg in de rapportages in 1981, 1982, 1983, 1984, 1985 en 1986 respectievelijk 55, 50, 48, 50, 59 en 62. Hierbij dient aangetekend dat vooral in de eerste screeningsjaren het aantal gediagnostiseerde gevallen van CHT waarschijnlijk beneden het werkelijke aantal was gelegen. In de aanvullende rapportages over 1981 en 1982 (Vulsma), en die van 1983 e.v. bij het z.g. 3e meetpunt in resp. de jaren 1988 e.v. zullen de gecorrigeerde aantallen en subclassificaties worden gegeven.

ad (w.s.) Passagère CHT

Het aantal gevallen van passagère CHT was blijkens de opgaven 17, over 1986 een jaar geleden, 12. In de basisregistratie werd thans meer dan in het voorgaand jaar met de definiëring van passagère CHT rekening gehouden, nl. "een hypothyreoïdie die aangetoond wordt bij diagnostisch onderzoek, die aanwezig is in de eerste maanden en die spontaan, en binnen een jaar, verdwijnt. (Tijdelijk is daarbij de T4-waarde verlaagd < 70 nmol/l, en niet berustend op TBG-deficiëntie - en/of de TSH-waarde verhoogd > 10 mE/l geweest".

Ook het getal van 17 zal na nadere verwerving en analyse van de diagnostische gegevens bij de meer definitieve rapportage waarschijnlijk hoger blijken te zijn. (Over 1986 steeg het aantal van 12 bij de eerste resultaten naar 28 bij de definitieve rapportage).

ad (Nog) geen diagnose

Een relatief snellere diagnostiek komt ook tot uiting in een vermindering van de rubriek "nog geen conclusie mogelijk", welke thans 22 bedroeg; een jaar geleden was dit getal over 1986 31.

Van 18 kinderen berichtten kinderartsen reeds dat zij geen diagnostisch onderzoek verrichtten bij, veelal premature, zuigelingen met alleen een licht verlaagd T4-gehalte bij screening. (Wegens hielprik na de 8e dag werden diverse prema-

ture zuigelingen volgens het protocol wel verwezen). In 1986 was het getal waarbij door de kinderarts geen onderzoek werd verricht minder (in de definitieve rapportage werd dit bij 5 geregistreerd). Dit niet voldoen aan het protocol hangt waarschijnlijk ook samen met de methode van screening, welke in 1988 in het bijzonder in de aandacht zal staan.

Van verschillende kinderen (87) werd per 31 januari nog geen bericht ontvangen. In merendeel betreft dat kinderen geboren in de laatste maanden van 1987. Eventueel 2e screeningsonderzoek, en vooral het diagnostisch onderzoek en -berichtgeving, kosten tijd.

In de meer definitieve rapportage over 1987 (oktober 1988) zal nader op de diagnose en subclassificatie van de gevallen van CHT worden ingegaan.

5. DE METHODIEK VAN SCREENING

In Nederland werd gekozen voor screening op grond van zowel de T4 (thyroxine)-als TSH(schildklier stimulerend hormoon)-bepaling. In de meeste Westeuropese landen wordt alleen op TSH gescreend; daarbij vindt de herkenning in een vroeg stadium van secundaire/tertiaire CHT (waarbij de oorzaak van verminderde schildklierfunctie primair in het hypofyse/hypothalamusgebied is gelegen) niet plaats. Tegenover dit voordeel is het nadeel van gecombineerde screening het hoge percentage 2e hiehprikken en verwijzingen.

Bij de screening wordt van elke pasgeborene de T4-spiegel bepaald. Behoort de waarde tot de 20% laagste waarden van de bepalingsdag, dan wordt uit hetzelfde filtreerpapierbloed het gehalte aan TSH bepaald. Voor de praktijk van de uitvoering zij verwezen naar de definitieve rapportage van de CHT-screening in 1986 en naar de Werkmap voor kinderartsen (Adviescommissie CHT, 1986). In deze rapportage over de eerste resultaten 1987 wordt in tabel 5 globaal, evenals een jaar geleden over 1986, de verdeling weergegeven van de diagnosegroepen naar verhoogde TSH-screeningswaarde en naar 'overigen', met alléén verlaagde T4-waarde.

Tabel 5. Verdeling van op grond van de screening verwezen zuigelingen, naar verhoogde TSH-screeningswaarde ($\geq 0.10 \mu\text{E/pons}$) en overigen. Eerste resultaten 1987 (en 1986)

Gemelde diagnostische conclusie	Geboortjaar	
	1987	(1986)
Verhoogd TSH ($\geq 0.10 \mu\text{E/pons}$) bij 1e screening:		
CHT-(w.s.) permanent	48	(48)
CHT-(w.s.) passagère	5	(7)
Geen CHT	21	(16)
(Nog) geen diagnose/bericht	11	(18)
	85	(89)
'Overigen':		
CHT-(w.s.) permanent	4	(5)
CHT-(w.s.) passagère	12	(5)
Geen CHT	551	(508)
(Nog) geen diagnose/bericht	118	(100)
	685	(618)

Bespreking

De zuigelingen met (zeer waarschijnlijk) permanente CHT werden ook thans grotendeels voor diagnostisch onderzoek verwezen op grond van een verhoogde TSH-waarde bij screening, nl. 48 van de 52.

(Bij de 4 kinderen met geen verhoogd screenings-TSH is het van belang na te gaan waarom dat niet het geval was:

Bij 1 was dit duidelijk: De TSH waarde was bij 1e screening niet bepaald, althans niet te achterhalen. Het kind werd direct verwezen op grond van een zeer laag T4 (-5 s.d.);

Bij 2 was er eveneens een goede verklaring omdat daarbij de diagnose secundaire/tertiaire CHT werd gesteld;

Bij het 4e kind is de diagnose permanente CHT (nog) twijfelachtig.

In de 'definitieve' rapportage over 1987 (in oktober 1988) wordt nader op deze 4 gevallen ingegaan.

Reeds kan worden gezegd dat ook voor 1987 zal gelden dat de TSH-bepaling in de Nederlandse screeningsmethodiek (waarbij op de 6e-8e dag TSH bepaald wordt bij 20% van de laagste T4-dagwaarden), een zeer hoge voorspellende waarde heeft ten aanzien van permanente primaire hypothyreoïdie.

Nadere completering van diagnoses en subclassificaties van de gemelde gevallen zowel van permanente en passagère CHT, als van de huidige rubrieken 'nog geen conclusie mogelijk' en 'nog geen bericht', is nodig om een meer gefundeerd oordeel hierover te kunnen geven. Volgens de gestelde 'Nieuwe werkwijze NIPG' (1987) zal een nadere analyse over het jaar 1987 in oktober 1988 worden gegeven. En in 1992, als het gehele cohort de 4-jarige leeftijd heeft bereikt, zal dit nog vollediger kunnen gebeuren bij het z.g. 3e meetpunt. Er werd tot heden nog geen geval gemeld uit 1987, waarbij de diagnose CHT werd gemist.

Een beraadsgroep ad hoc van de LBC-CHT overweegt dit jaar, mede op grond van de gegevens uit de voorgaande jaren, of de methodiek bijgesteld dient te worden. Een nadere analyse van de kinderen met gemelde secundaire/tertiaire CHT speelt daarbij een belangrijke rol. Zeer belangrijk bij de overwegingen in deze is, dat tegenover de relatief vele fout-positieven het gegeven staat van het zeer geringe aantal gemiste gevallen in de voorgaande jaren. In diverse buitenlandse screenings worden aanzienlijk meer fout-negatieven gemeld (Fisher, 1987).

SAMENVATTING

Verslag wordt gedaan van de eerste resultaten van de evaluatie van de CHT-screening bij de in 1987 geboren kinderen.

De deelname aan de screening is goed, verbeterde nog iets verder ten opzichte van de voorgaande jaren.

De leeftijden van eerste hielprik verbeterden iets, doch zijn nog slecht. Het percentage 2e hielprikken (1.60%) en verwijzingen (0.44%) bleef onveranderd hoog. De verbeterde vulling van de filtreerpapierstrook bij de bloedafname van de eerste hielprik bleef bestendig.

Wat de diagnosestelling betreft was er hetzelfde beeld als de voorgaande jaren. Van de 770 verwijzingen werden reeds 52 kinderen met vermoedelijk permanente CHT gevonden; voorts 17 met waarschijnlijk passagère CHT. Van diverse kinderen is nog geen diagnose bekend. In de meer definitieve rapportage in oktober 1988 zal hierover nader worden bericht. Er werd tot heden over 1987 nog geen geval van CHT gemeld, waarbij de diagnose bij screening werd gemist.

Ten aanzien van de methodiek van screening blijkt ook over 1987, dat de TSH-bepaling een zeer hoge voorspellende waarde heeft wat betreft de opsporing van permanente primaire hypothyreoïdie; van de T4-bepaling alleen is deze kans gering. Op basis van de screeningsgegevens van dit jaar en van de voorgaande jaren beraadt de Landelijke Begeleidingscommissie-CHT zich op een mogelijke verdere bijsturing van de screeningsprocedure in Nederland.

LITERATUUR

ADVIESCOMMISSIE CHT. Screening op congenitale hypothyreoïdie. Werkmap voor kinderartsen, 2e uitgave 1986. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Utrecht

FISHER, D.A. Effectiveness of newborn screening programs for congenital hypothyroidism: prevalence of missed cases. *Pediatric Clinics of North America* 1987; 34: 881-890

VAANDRAGER, G.J & W. KNIPSCHEER. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1986. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie. NIPG, Leiden, 1987