

**RAPPORTAGE VAN DE SCREENING OP CONGENI-  
TALE HYPOTHYREOÏDIE BIJ KINDEREN GEBOREN  
IN 1990**

Verslag van de Landelijke  
Begeleidingscommissie CHT

NIPG-publikatienummer  
91.068

September 1991

P.H. Verkerk  
S.P. Verloove-Vanhorick

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van *f* 26,50 (incl. BTW) op postrekening 20.22.77 van het NIPG-TNO te Leiden onder vermelding van bestelnummer 91.068.

<b>INHOUD</b>	<b>pagina</b>
SAMENVATTING	i
INLEIDING	1
1. DEELNAME AAN DE SCREENING	2
2. BELOOP VAN DE SCREENING	5
2.1 De uitvoering van de screening	5
2.1.1 Uitzonderingspositie prematuren	6
2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen	7
3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN	12
3.1 Geregistreeerde meldingen	12
3.2 Tijdsduren	14
3.2.1 Leeftijd bij eerste hielprik en diagnostisch onderzoek	14
3.2.2 Leeftijd bij eerste hielprik naar prematuritas	17
3.2.3 Interval tussen hielprik en diagnostisch onderzoek	21
3.3 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen	23

4.	DIAGNOSEN	25
4.1	Permanente CHT	25
4.1.1	Primaire CHT	30
4.1.2	Secundaire/tertiaire CHT	32
4.2	Passagère CHT	32
4.3	(Nog) geen conclusie mogelijk	36
4.4	Geen CHT	37
4.4.1	TBG-deficiëntie	37
4.5	Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	38
4.6	Behandeling in relatie tot diagnose	39
4.7	Diagnose naar regio van entadministratie	40
5.	DE METHODE VAN SCREENING	41
	LITERATUUR	47
	BIJLAGE	50



## SAMENVATTING

In *hoofdstuk 1* wordt de deelname aan de screening beschreven. Deze was in 1990, evenals in de voorgaande jaren, hoog (99,60%). De absolute verschillen tussen de regio's zijn gering. Relatief gezien zijn er wel opvallende verschillen. Zo is het percentage niet-deelname in de grote steden en in West-Overijssel ruim een factor 10 hoger dan in Groningen.

*Hoofdstuk 2* schetst het beloop. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de PKU en CHT screening is de laatste 2 jaar hoger dan in de voorafgaande 9 jaar met uitzondering van 1981. Er blijkt tussen de entadministraties een vrij grote spreiding te bestaan wat betreft het percentage onvoldoende vullingen. Limburg had het laagste percentage (0,05%) en Utrecht het hoogste (1,76%). Verder zijn er opvallende verschillen in het percentage naar een kinderarts verwezen kinderen tussen de regio's. In Gelderland is dit percentage het hoogst (0,64%) en in Limburg het laagst (0,21%).

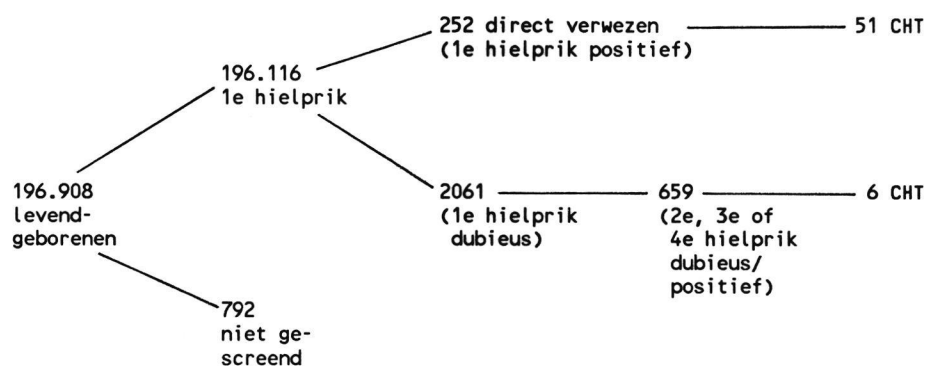
In *hoofdstuk 3* wordt de populatie zuigelingen (935) beschreven die op grond van de screening naar een kinderarts werd verwezen voor nader diagnostisch onderzoek. Ondanks het feit dat de screeningscriteria voor prematuren zijn herzien medio 1982 blijkt dat onder de verwezen kinderen nog veel vroeggeborenen voorkomen (31%). Een belangrijke oorzaak is het feit dat de hielprik in het algemeen en bij prematuren in het bijzonder niet op de aanbevolen leeftijd wordt uitgevoerd. Van de niet-prematuren wordt 60% op de aanbevolen leeftijd gescreend, terwijl dit bij prematuren bij slechts de helft het geval is.

Tussen de CHT en PKU screening blijken opvallend grote verschillen te bestaan in het tijdsinterval tussen de hielprik en het diagnostisch onderzoek. Van de direct verwezen kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram is het interval bij de CHT screening in 23% van de gevallen twee weken of langer, terwijl dit bij de PKU screening slechts bij 4% van de kinderen voorkomt.

*Hoofdstuk 4:* In 1990 werden 53 patiënten met primaire CHT en 8 met secundaire/tertiaire CHT opgespoord. Slechts de helft van de patiënten met primaire of secundaire/tertiaire CHT werd voor de streefdatum van 21 dagen behandeld met schildklierhormoon.

*Hoofdstuk 5:* Eén patiënt met primaire CHT had, hoewel verwezen, fout-negatieve screeningsuitslagen. Verder is er een patiënt met secundaire/tertiaire CHT buiten de screening om ontdekt op grond van het klinisch beeld. In 1990 was de positief voorspellende waarde van de screening 6,5%.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 1990 weer:



---

Opmerking: patiënten met CHT die ten onrechte werden verwezen of waarvan de screeningswaarden ontbraken (n=4) zijn niet in de figuur vermeld.

## INLEIDING

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT) over alle in 1990 in Nederland geboren kinderen. De wijze van verslaggeving is grotendeels gelijk aan die van de voorgaande jaren. In afwijking van voorgaande jaren is dit jaar nadere aandacht besteed aan de relatie tussen de leeftijd bij de eerste hielprik en prematuritas en is het interval tussen de hielprik en het diagnostisch onderzoek nader bestudeerd.

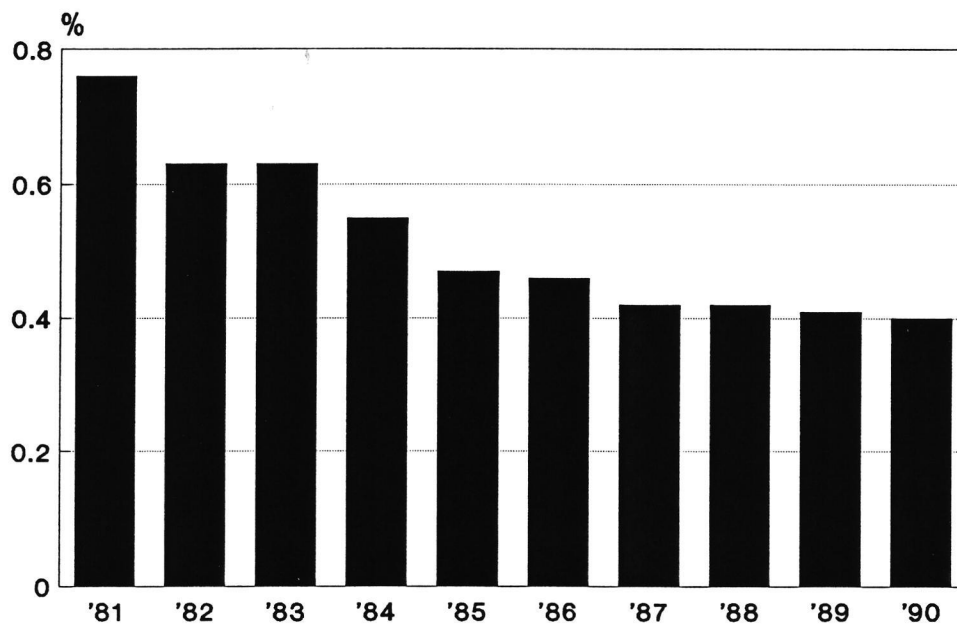
In de bijlage zijn de resultaten vermeld van het derde meetpunt bij kinderen geboren in 1985. De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten. Bij het derde meetpunt wordt, bij de behandelend kinderarts, nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CHT of waarbij nog geen conclusie mogelijk was.

Dank wordt voorts wederom gebracht aan allen die meewerkten aan de neonatale screening, speciaal aan de provinciale en grootstedelijke entadministraties, de CHT-laboratoria, en alle artsen jeugdgezondheidszorg en klinische kinderartsen. Slechts door de medewerking van velen, verenigd in een goede landelijke organisatie, is de screening op CHT en de rapportage ervan mogelijk.

## 1. DEELNAME AAN DE SCREENING

In 1990 werd bij 196.116 van de 196.908 levendgeborenen in Nederland een hiel-prik afgenomen, dit is 99,60%. Bij de PKU-screening was het aantal gescreenden 196.118. Dit geringe verschil wordt veroorzaakt doordat in de provincie Utrecht bij sommige prematuren de hielprik voor de CHT-screening op een andere leeftijd wordt verricht dan die voor de PKU-screening. Deze procedure wijkt overigens af van de wijze zoals voorgeschreven in het draaiboek. De kinderartsen in het betreffende ziekenhuis zijn inmiddels van het standpunt van de LBC op de hoogte. In figuur 1 wordt het percentage niet-deelname vanaf het begin van de screening in 1981 weergegeven. Vanaf het begin was de niet-deelname laag en nam zelfs nog enigszins af.

**Figuur 1** Niet-deelname aan de screening op CHT in 1981 tot en met 1990



De redenen van het niet deelnemen worden hieronder weergegeven, in vergelijking met 1989, 1988, 1987 en 1986. De gegevens werden ontleend aan de kwartaallijsten van de provinciale en grootstedelijke entadministraties. Bij enkele

kinderen wordt opgegeven dat geen hielprik verricht is, omdat de ouders vertrokken zijn. Een kind wordt in deze categorie ondergebracht wanneer de ouders niet blijken te wonen op het aangegeven adres of wanneer de ouders verhuisd zijn naar het buitenland. Het is daarom aannemelijk dat enkele van deze kinderen elders in Nederland of in het buitenland toch gescreend zijn.

**Tabel 1** De redenen van niet-deelname aan de CHT-screening in 1990, 1989, 1988, 1987 en 1986 (Gegevens ontleend aan de entadministraties)

Redenen	1990 n	1990 o/oo	1989 o/oo	1988 o/oo	1987 o/oo	1986 o/oo
Weigering en bezwaar	220	1,1	1,2	1,4	1,4	1,6
Overleden	366	1,9	1,6	1,8	1,8	1,9
Vertrokken	71	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3
Onbekend	135	0,7	0,9	0,7	0,8	0,8
Totaal	792	4,0	4,1	4,2	4,2	4,6
Totaal aantal levendgeborenen	196.908		187.972	185.553	185.463	183.563

Volgens het CBS (Mndstat bevolk 91/5) is het aantal levendgeborenen over 1990 197.905. Dit is 997 hoger, dan het aantal zoals dat door de entadministraties wordt gemeld. Ook in de voorgaande jaren blijken verschillen van deze orde van grootte voor te komen. Een deel van de discrepantie zou mogelijk toegeschreven kunnen worden aan kinderen die binnen enkele uren na de geboorte overlijden. Deze worden mogelijk wel door het CBS meegenomen in de categorie levendgeborenen, maar misschien niet doorgegeven aan de entadministraties door de gemeenten.

Wanneer de kinderen die vóór de screeningsleeftijd overleden buiten beschouwing worden gelaten, werd van alle kinderen die in aanmerking kwamen voor screening 99,78% onderzocht. In 1989 was dit 99,74%, in 1988 99,76%, in 1987 99,76% en in 1986 99,73%.

Conclusie: de deelname is evenals in de voorgaande jaren zeer hoog.

Tabel 2 toont de deelname per entadministratie.

**Tabel 2** De deelname en de redenen van niet-deelname aan CHT-screening, per entadministratie; geboortejahr 1990

Regio van de entadministratie	Levend-geborenen	gescreend	niet-gescreend	Redenen van niet deelname			
				weigering/ bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend
Groningen	6599	6596	3 (0,05%)	2	0	1	0
Friesland	7467	7448	19 (0,25%)	7	10	2	0
Drenthe	5367	5356	11 (0,20%)	3	8	0	0
Twente	7402	7377	25 (0,34%)	3	16	4	2
W.Overijssel	7444	7395	49 (0,66%)	28	17	4	0
Flevoland	2857	2843	14 (0,49%)	5	7	1	1
Gelderland	23818	23708	110 (0,46%)	32	43	0	35
Utrecht	14145	14091	54 (0,38%)	20	21	4	9
Noord-Holland (excl.Amsterd.)	21979	21918	61 (0,28%)	21	36	2	2
Amsterdam	9363	9295	68 (0,73%)	15	15	32	6
Zuid-Holland (excl.Rotterd.)	36100	35934	166 (0,46%)	31	82	0	53
Rotterdam	7493	7444	49 (0,65%)	3	7	12	27
Zeeland	4481	4462	19 (0,42%)	14	5	0	0
Noord-Brabant	28817	28714	103 (0,36%)	32	62	9	0
Limburg	13576	13535	41 (0,30%)	4	37	0	0
Nederland	196908	196116	792 (0,40%)	220	366	71	135

Conclusie: de deelname is evenals in de voorgaande jaren zeer hoog. De absolute verschillen tussen de percentages niet-deelname tussen de verschillende regio's zijn gering. Echter relatief gezien zijn er opvallende verschillen. Zo is het percentage niet-deelname in de grote steden en in West-Overijssel ruim een factor 10 hoger dan in Groningen.

## **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).

De gegevens zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties. De getotaliseerde gegevens van 1990 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 huisarts, verloskundige, wijkverpleegkundige of door een medewerker van het kraamcentrum of ziekenhuis, waarbij 4 cirkels filtreerpapier geheel met bloed gevuld worden. De aanbevolen leeftijd voor het verrichten van de prik is de leeftijd van 6 tot en met 8 dagen (de geboortedag geldt daarbij als dag 0). Van alle binnengekomen bloedmonsters wordt in de 5 CHT-streeklaboratoria de thyroxine (T4)-spiegel 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, in micro-eenheden per pons.

Wanneer de T4-, respectievelijk TSH-waarden, sterk afwijkend zijn ('positieve' waarden) is dit een indicatie voor directe verwijzing naar de kinderarts. Indien de waarden in geringe mate afwijkend zijn ('dubieus'), is het een indicatie voor een tweede hielprik. Indien daarbij de uitslag wederom dubieus dan wel positief is, is dit eveneens een verwijsindicatie (zie tabel 3a en 3b).

**Tabel 3a** Actie bij uitslag van eerste hielprik

T4 (s.d.)	TSH ( $\mu\text{E}/\text{pons}$ )		
	p o s i t i e f ( $\geq 0,20$ )	d u b i e u s ( $0,11 - 0,19$ )	n e g a t i e f ( $\leq 0,10$ )
p o s i t i e f ( $\leq -3,0$ )	direct verwijzen	direct verwijzen*	direct verwijzen*
d u b i e u s ( $-2,9 - -2,1$ )	direct verwijzen	2e hielprik	2e hielprik*
n e g a t i e f ( $\geq -2,0$ )	direct verwijzen	2e hielprik	geen actie

\* Met uitzondering van prematuren; zie 2.1.1

**Tabel 3b** Actie bij uitslag van tweede hielprik

T4 (s.d.)	TSH ( $\mu\text{E}/\text{pons}$ )		
	p o s i t i e f ( $\geq 0,20$ )	d u b i e u s ( $0,11 - 0,19$ )	n e g a t i e f ( $\leq 0,10$ )
p o s i t i e f ( $\leq -3,0$ )	verwijzen	verwijzen	verwijzen*
d u b i e u s ( $-2,9 - -2,1$ )	verwijzen	verwijzen	verwijzen*
n e g a t i e f ( $\geq -2,0$ )	verwijzen	verwijzen	geen actie

\* Met uitzondering van prematuren; zie 2.1.1.

### 2.1.1 Uitzonderingspositie prematuren

Daar bij prematuur geboren en de T4-spiegels vaak verlaagd blijken, beneden de zogenaamde 'afkapping', werden medio 1982 de selectiecriteria voor deze groep herzien en houdt de screening bij prematuren in dat bij pasgeborenen met zowel een zwangerschapsduur van  $\leq 36$  weken als een geboortegewicht van  $\leq 2500$  gram alleen het TSH als criterium voor vervolgonderzoek of voor verwijzing wordt gehanteerd. Daarbij moet de hielprik op de leeftijd van 6 t/m 9 dagen zijn verricht.



In een aanvulling op het 'Draaiboek screening op PKU en CHT', waarvan een tweede druk in bewerking is, en in de Werkmap voor Kinderartsen (2e uitgave, medio 1986) staat de gehele procedure in finesses beschreven.

## **2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen**

Het aantal negatieve uitslagen bij het eerste hiehprikonderzoek bedroeg 192.000, dit is 97,90% van het aantal gescreende kinderen (in 1989 was dit percentage eveneens 97,90%, in 1988 98,06%, in 1987 98,17%). Het aantal en het percentage herhalingsonderzoeken en verwijzingen wordt in tabel 4 weergegeven, in vergelijking met de voorgaande jaren.

Het percentage onvoldoende vullingen bij de eerste hiehprik is dit jaar 0,91% van het aantal gescreenden. In 1989 was dit percentage 0,83%, in 1988 0,67% en in 1987 0,48%. Verderop in deze rapportage zal een overzicht gegeven worden van het percentage onvoldoende vullingen per jaar vanaf 1981.

Blijkens de opgave werd bij 13 zuigelingen geen 2e hiehprik verricht en 2 kinderen werden niet verwezen, hoewel dit wel geïndiceerd was. De reden is bijvoorbeeld weigering van de ouders of overlijden van het kind. Bij de 2e hiehprik was het aantal onvoldoende vullingen 27 en er waren 42 kinderen met onvoldoende vulling bij de 1e hiehprik, waarbij de uitslag van de 2e hiehprik (herhaalde 1e hiehprik) dubieus was.

Het aantal verwezen kinderen na de 1e of 2e hiehprik bedroeg 897. Bij 88 kinderen werd een 3e of zelfs 4e hiehprik afgenomen, hiervan werden 14 kinderen ingestuurd. Het totale aantal verwezen kinderen volgens de kwartaallijsten is derhalve 911.

**Tabel 4** Uitslagen en verwijzingen van 1e en 2e hielprik in 1990 (aantallen en percentages) en in 1989, 1988 en 1987 (percentages). Gegevens ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties

	1990		1989	1988	1987
	aantal	% *	% *	% *	% *
Na 1e hielprik:					
Negatief	192.000	97,90	97,90	98,06	98,17
Dubieus	2.061	1,05	1,13	1,11	1,20
Positief	253	0,13	0,14	0,15	0,14
Onvoldoende vulling	1.794	0,91	0,83	0,67	0,48
te vroeg geprikt	8	0,00	0,01	0,00	
Na 2e hielprik:					
Negatief	3.134	1,60	1,56	1,41	1,33
Dubieus^ + positief	646	0,33	0,35	0,35	0,28
Totaal verwezen na de 1e of 2e hielprik	897	0,46	0,49	0,50	0,43
Totaal gescreend	196.116		187.197	184.773	184.686

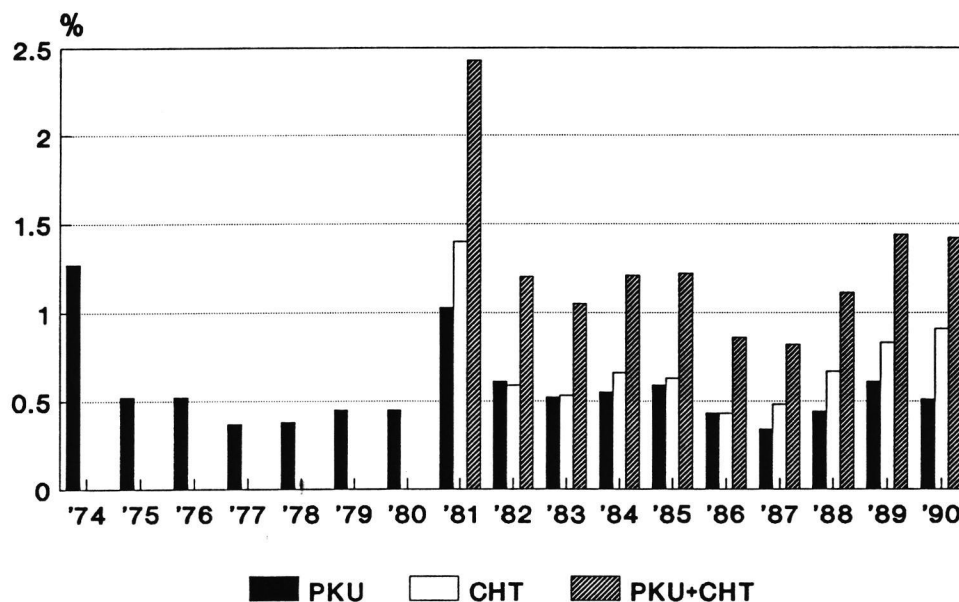
\* Van het totale aantal gescreende zuigelingen

^ en 1e hielprik eveneens dubieus.

Het percentage onvoldoende vullingen lijkt de laatste jaren toe te nemen. Daarom werd dit jaar evenals vorig jaar voor beide screeningsprogramma's nagegaan hoe het verloop is geweest vanaf het begin van de screening (figuur 2). Op PKU wordt gescreend vanaf 1 september 1974 en op CHT vanaf 1 januari 1981. Bij het begin van beide screenings was het percentage onvoldoende vullingen hoog. Het percentage onvoldoende vullingen is bij de CHT screening in het algemeen hoger dan bij de PKU screening. Dit zal deels veroorzaakt worden doordat bij de CHT screening meer bloed nodig is voor de bepalingen. Bij de PKU screening is er geen duidelijke toe of afname van het percentage onvoldoende vullingen in de loop van de tijd. Bij de CHT screening is er vanaf 1986 wel een toename. Hierbij dient men zich te realiseren dat de 4 bloedvlekjes (zie 2.1) eerst naar het PKU laboratorium worden gestuurd. Het PKU laboratorium behoort dan de 2 best gevulde vlekjes naar het CHT laboratorium te zenden. Het is denkbaar dat dit beleid de laatste jaren, mogelijk mede als gevolg van een tendens naar het slechter vullen van het filtreerpapier, minder strikt wordt gehanteerd. Wordt het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening samengenomen dan

blijkt dat het niveau de laatste 2 jaar hoger is dan in de voorafgaande jaren, met uitzondering van 1981.

**Figuur 2** 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 1990



**Conclusie:** De laatste 2 jaar is het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening hoger dan in de voorafgaande 9 jaar met uitzondering van 1981.

Tabel 5 toont de uitslagen en de verwijzingen na eerste en tweede screening per entadministratie van de woonplaats. In Limburg is het percentage onvoldoende vullingen het laagst en wel 0,05%. In Utrecht is dit percentage het hoogst en wel 1,76%. Vorig jaar was dit percentage echter nog aanzienlijk hoger, namelijk 2,51%. Deze aanzienlijke verbetering is mogelijk het gevolg van de extra activiteiten die het afgelopen jaar ondernomen zijn om het aantal onvoldoende vullingen terug te dringen in deze regio.

Verder valt op dat er aanzienlijke verschillen zijn in het percentage verwezen kinderen tussen de verschillende entadministraties. In Gelderland is dit percentage het hoogst (0,64%) en in Limburg het laagst (0,21%). In de voorgaande jaren werden vergelijkbare percentages gevonden in deze twee regio's. Dit zijn opmerkelijke verschillen. Stel dat het percentage verwijzingen in Gelderland representatief zou zijn voor Nederland. Dan zou, uitgaande van de situatie over 1990, in plaats van zo'n 900 verwijzingen naar een kinderarts maar liefst 1250 kinderen verwezen worden. Gaan we uit van het Limburgse percentage dan zouden slechts 400 kinderen verwezen worden. Het is nog niet duidelijk wat de verklaring is voor deze verschillen. Overleg met het RIVM is gaande en in een volgende rapportage zal hier op teruggekomen worden.

**Conclusie:** Er is een vrij grote spreiding tussen de verschillende entadministraties in het percentage onvoldoende vullingen en het percentage verwijzingen naar een kinderarts.

**Tabel 5** Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede hielprik in 1990, per entadministratie. Gegevens ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties

gescreend		na 1e hielprik					na 2e hielprik		verwezen	
		neg.	dub.	pos.	onvold.vulling		neg.	dub. + pos.	n	% *
					n	% *				
Groningen	6596	6467	70	8	51	0,77	97	23	31	0,47
Friesland	7448	7292	67	5	84	1,13	116	25	30	0,40
Drenthe	5356	5252	45	9	50	0,93	75	14	22	0,41
Twente	7377	7202	99	7	69	0,94	137	31	38	0,52
W.Overijssel	7395	7241	80	12	62	0,84	109	33	45	0,61
Flevoland	2843	2775	21	2	45	1,58	60	6	8	0,28
Gelderland	23708	23144	247	37	276	1,16	383	114	151	0,64
Utrecht	14091	13730	97	16	248	1,76	287	42	58	0,41
N.Holland	21918	21365	182	30	337	1,54	445	65	95	0,43
(excl.Adam)										
Amsterdam	9295	9090	83	10	112	1,20	151	40	50	0,54
Z.Holland	35934	35278	305	59	292	0,81	488	109	168	0,47
(excl.Rdam)										
Rotterdam	7444	7324	62	5	53	0,71	88	27	32	0,43
Zeeland	4462	4410	17	4	31	0,69	39	8	12	0,27
N.Brabant	28714	28044	555	38	77	0,27	538	92	129	0,45
Limburg	13535	13386	131	11	7	0,05	121	17	28	0,21
Nederland	196116	192000	2061	253	1794	0,91	3134	646	897	0,46

Opm. in deze tabel zijn de 8 kinderen die te vroeg geprikt zijn niet opgenomen

\* ten opzichte van het aantal gescreenden.

### **3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN**

In dit hoofdstuk wordt de populatie kinderen beschreven die voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts werden verwezen; de geregistreerde meldingen en enkele kenmerken van de verwezen kinderen (3.1), de tijdsduren (3.2) en de niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen (3.3).

De (provinciale en grootstedelijke) entadministraties zenden de kwartaalgegevens naar het NIPG. Alle uit de screening voortkomende verwijzingen naar de kinderarts worden per individu eveneens door de entadministraties aan het NIPG gemeld. De uitslagen van de diagnostische onderzoeken worden door de kinderartsen aan het NIPG gezonden. Bij het NIPG vindt koppeling van deze gegevens plaats, controle, verwerking, analyse en verslaglegging.

#### **3.1 Geregistreerde meldingen**

Over het geboortjaar 1990 kwam bij het NIPG van 935 kinderen melding binnen van verwijzing vanuit de entadministraties en/of de kinderartsen. Hetgeen redelijk overeenkomt met de 911 kinderen die volgens de kwartaalcijfers van de entadministraties (zie 2.2) verwezen zijn.

Tabel 6 toont de per individu binnengekomen meldingen per entadministratie van de woonplaats.

**Tabel 6** Meldingen per individu van verwijzingen over het geboortjaar 1990, per entadmi-  
nistratie van de woonplaats

Regio entadministratie	aantal meldingen
Groningen	34
Friesland	36
Drenthe	22
Flevoland	6
West-Overijssel	44
Twente	41
Gelderland	166
Utrecht	67
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	95
Amsterdam	51
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	174
Rotterdam	25
Zeeland	12
Noord-Brabant	131
Limburg	25
Onbekend	6
Totaal	935

In het eerste jaar van de screening was het het aantal prematuren met afwijkende screeningsuitslagen zeer hoog. Medio 1982 werden de criteria voor deze groep daarom herzien (zie 2.1.1). Echter nog steeds blijkt het percentage vroeggeborenen en kinderen met een laag geboortegewicht onder de verwezen kinderen hoog te zijn (tabel 7). Zo is in de algemene populatie levendgeborenen het percentage vroeggeborenen slechts 5% (Verkerk & Noord-Zaadstra 1991).

Verder blijkt onder de naar een kinderarts verwezen kinderen het percentage jongens en het percentage overledenen hoog te zijn.

**Tabel 7** Geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur en mortaliteit in de groep verwezen kinderen naar geboortjaar (percentages)

Kenmerk	1990	1989	1988	1987
Geslacht				
jongen	63	63	66	65
meisje	37	37	34	35
Geboortegewicht				
≤ 2500 gram				
ja	32	30	30	27
nee	68	70	70	73
Zwangerschapsduur				
≤ 36 weken				
ja	31	30	30	28
nee	69	70	70	72
Overleden				
ja	1,2	1,1	1,3	1,1
nee/onbekend	98,8	98,9	98,7	98,9

Conclusie: De groep verwezen kinderen bestaat voor een groot deel uit vroeggeborenen (31%). Dit is ongeveer een factor 6 hoger dan in de algemene populatie.

### 3.2 Tijdsduren

Zoals gebruikelijk is ook dit jaar de leeftijd bij de hielprik en bij het diagnostisch onderzoek nagegaan in de groep verwezen kinderen (3.2.1). In afwijking van voorgaande jaren is dit jaar verder nagegaan of er een relatie is tussen de leeftijd bij de hielprik en prematuritas (3.2.2) en is het interval tussen de hielprik en het diagnostisch onderzoek nader bestudeerd (3.2.3).

#### 3.2.1 Leeftijd bij eerste hielprik en diagnostisch onderzoek

In figuur 3 wordt aangegeven welk deel van de verwezen kinderen de hielprik heeft gekregen op de aanbevolen leeftijd van 6 tot en met 8 dagen in vergelijking met de voorgaande jaren. We hebben ons beperkt tot kinderen met een geboorte-

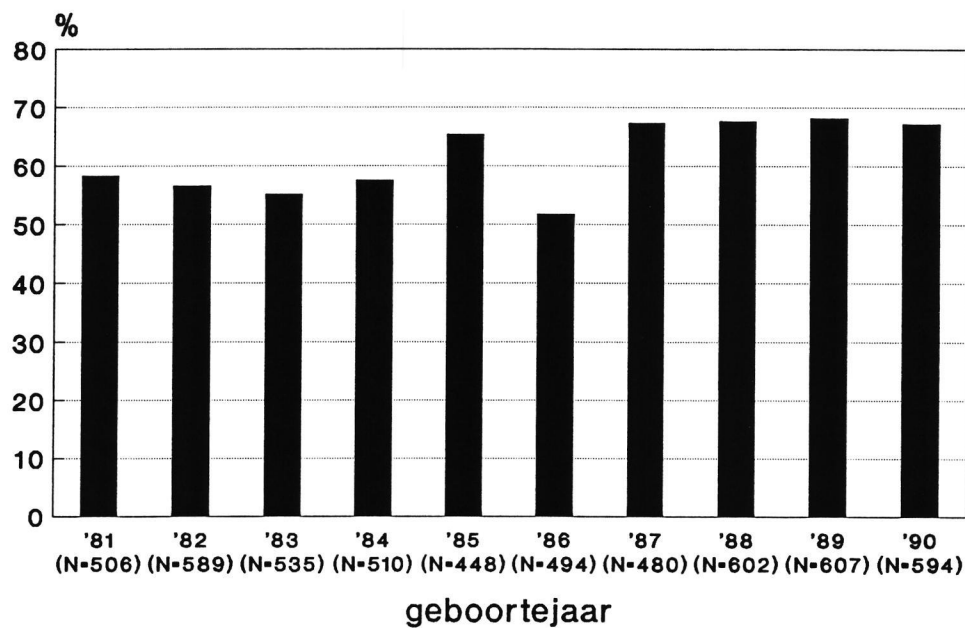


gewicht groter dan 2500 gram. Deze groep valt niet onder de prematurenregeling (zie 2.1.1). De kinderen die wat betreft geboortegewicht en zwangerschapsduur wel onder de prematurenregeling vallen en die toch verwezen zijn naar een kinderarts zijn ten aanzien van de leeftijd bij de hielprik een geselecteerde groep. Deze groep zal namelijk vooral bestaan uit kinderen die te laat geprikt zijn. Het is aannemelijk dat de leeftijdsverdeling van de verwezen kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram redelijk overeenstemmen zal met die van de algemene populatie van gescreende kinderen.

In 1990 werd 67% op tijd geprikt. Dit is vergelijkbaar met de voorgaande 3 jaar. Een deel van de verklaring voor dit lage percentage is mogelijk het feit dat in het draaiboek wordt gesteld dat de hielprik bij voorkeur op de 6e tot en met de 8e dag verricht moet worden, maar in elk geval voor de tweede levensweek. In de kwartaalrapportages van de CHT-laboratoria is vermeld dat een deel van de wijkverpleegkundigen uit de regio Midden-Nederland slecht op de hoogte zijn van de aanbevolen prikdatum. Een belangrijk deel zou slechts weten, dat de hielprik voor de 14e dag afgenomen moet zijn. In een volgende versie van het draaiboek zou overwogen kunnen worden de toevoeging 'maar in elk geval voor de tweede levensweek' te schrappen. Het percentage dat de hielprik pas kreeg op 14e levensdag of nog later was in 1990 8,4%, in 1989 5,3%, in 1988 6,1% en in 1987 7,7%.

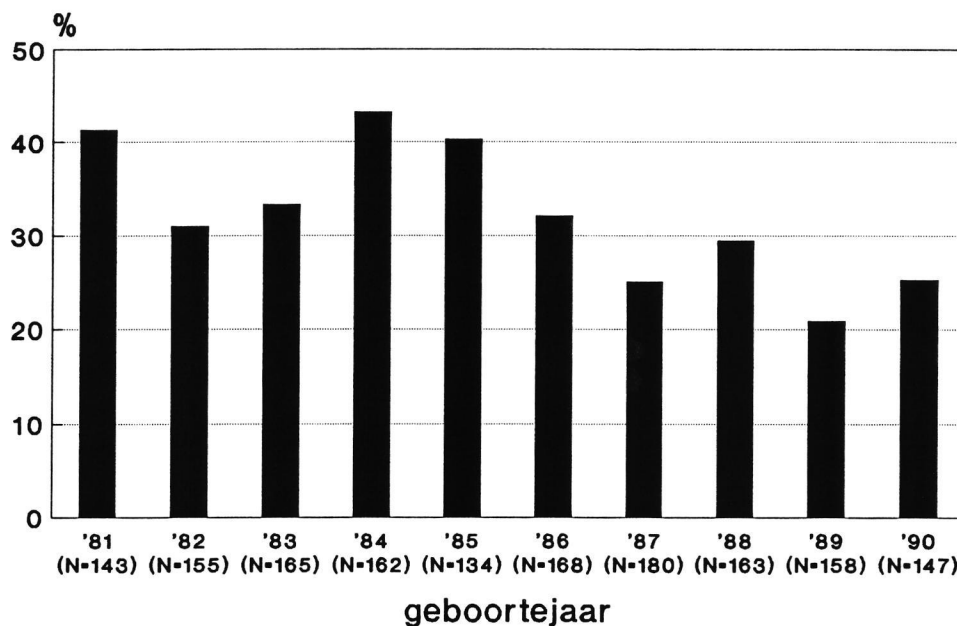
Conclusie: een aanzienlijk deel (33%) van de verwezen kinderen wordt niet gescreend op de aanbevolen leeftijd.

**Figuur 3** Percentage verwezen kinderen gescreend op de aanbevolen leeftijd van 6 tot en met 8 dagen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortejahr



In 1990 was 25% van de direct verwezen kinderen pas na 3 weken of nog later bij de kinderarts (figuur 4). In de voorgaande jaren waren deze percentages, met uitzondering van 1989, nog hoger.

**Figuur 4** Percentage direct verwezen kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram dat na de 20e levensdag onderzocht is door de kinderarts naar geboortejahr



Conclusie: Zowel de hielprik als het diagnostisch onderzoek bij de verwezen kinderen vindt in een laat stadium plaats.

### 3.2.2 Leeftijd bij eerste hielprik naar prematuritas

Onder klinici bestaat de indruk dat prematuren in het algemeen later geprikt worden dan niet-prematuren. In samenwerking met het RIVM (Dr. J.G. Loeber) is nagegaan of deze indruk terecht is.

Voor de analyse hebben we gebruik gemaakt van twee bestanden. Het ene bestand is van het RIVM en bevat de gegevens van alle gescreende kinderen gebo-

ren in de periode 1984 tot en met 1987 in de provincie Utrecht. Het andere bestand wordt bewerkt door het NIPG/TNO en bevat de gegevens van alle naar een kinderarts verwezen kinderen geboren in 1981 in Nederland in verband met een afwijkende CHT-screeningsuitslag.

Een kind werd als prematuur beschouwd in het geval het geboortegewicht kleiner dan of gelijk aan 2500 gram was en de zwangerschapsduur kleiner dan of gelijk aan 36 weken. Als niet-premauur werden alle kinderen beschouwd met een geboortegewicht groter dan 2500 gram en een zwangerschapsduur groter dan 36 weken. Kinderen waarvan het geboortegewicht en/of de zwangerschapsduur ontbrak, of die niet in de hiervoor genoemde categorieën vielen, werden buiten beschouwing gelaten, zie de categorie 'overige' in tabel 8.

**Tabel 8** Overzicht van het NIPG en RIVM bestand

	NIPG	RIVM
Populatie	Alle kinderen met afwijkende CHT-screeningsuitslagen, geboren in 1981 in Nederland	Alle gescreende kinderen, geboren in 1984 tot en met 1987 in de provincie Utrecht
Totaal	1799 (100%)	46.963 (100%)
Ontbreken van de hiehprikdatum	294 (16%)	2.570 (5%)
Prematuur	760 (42%)	1.280 (3%)
Niet-premauur	483 (27%)	42.251 (90%)
Overige	556 (31%)	3.432 (7%)

In beide bestanden blijkt een duidelijke relatie te bestaan tussen de leeftijd bij de eerste hiehprik en prematuritas (tabel 9). In het NIPG bestand werd 20% van de prematuren pas op de leeftijd van 14 dagen of later geprikt, terwijl dit in de groep niet-prematuuren 9% was. In het RIVM bestand waren deze percentages respectievelijk 19% en 3%.

**Tabel 9** Tijdstip van screening bij verwezen kinderen naar prematuritas in het NIPG en het RIVM bestand

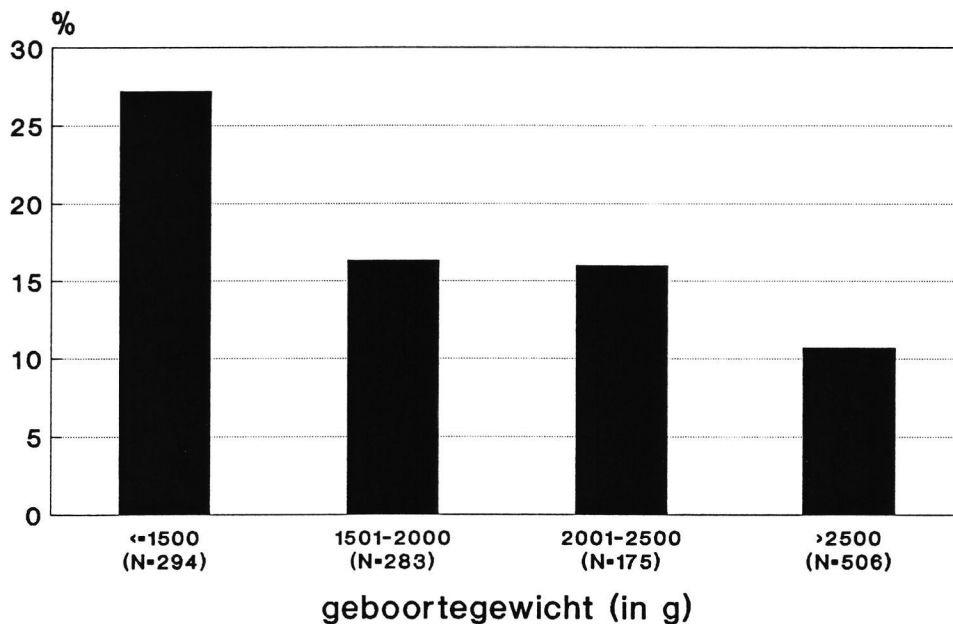
leeftijd bij 1e hielprik (dagen)	NIPG bestand*				RIVM bestand**			
	prematuur (N=639)		niet-prematuur (N=413)		prematuur (N=1193)		niet-prematuur (N=40.163)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<6	7	1	6	1	10	1	269	1
6-8	276	43	248	60	605	51	24.632	61
9-13	226	35	121	29	346	29	14.136	35
>13	130	20	38	9	232	19	1.126	3

\* Kinderen met afwijkende CHT-screeningswaarden, geboren in 1981 in Nederland

\*\* Alle gescreende kinderen, geboren in 1984 tot en met 1987 in de provincie Utrecht.

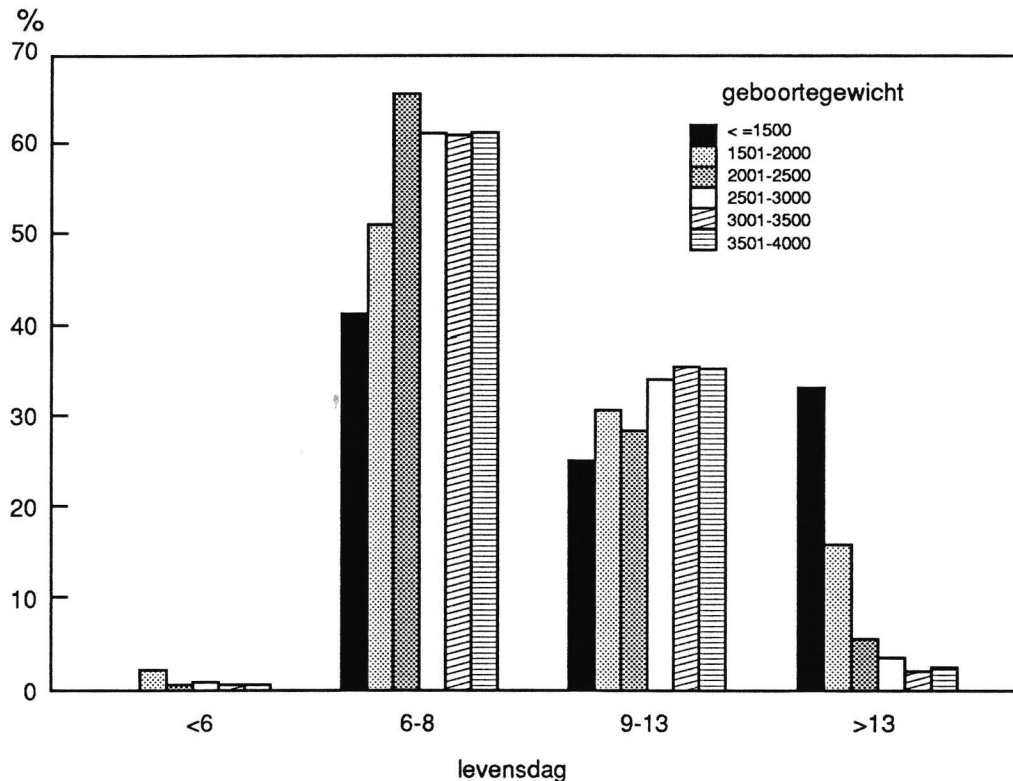
Uitgaande van het NIPG bestand werd tevens nagegaan of er een relatie is tussen de leeftijd bij de eerste hielprik en het geboortegewicht. Uit figuur 5a blijkt dat naarmate het geboortegewicht lager is, het percentage kinderen dat pas op de 14e dag of later geprikt wordt toeneemt. Met name in de groep met een geboortegewicht  $\leq 1500$  gram blijkt dit percentage hoog te zijn.

**Figuur 5a** Eerste hielprik uitgevoerd na de 13e dag naar geboortegewicht in het NIPG bestand



In figuur 5b is de leeftijd bij de hielprik weergegeven naar geboortegewicht uitgaande van het RIVM bestand. Uit deze figuur blijkt dat vanaf een geboortegewicht van 2 kg er vrijwel geen verschillen meer zijn in de leeftijdsverdeling. Verder blijkt dat in de groep kinderen met een geboortegewicht kleiner dan of gelijk aan 1500 g (N=433), 33% pas na de 13e levensdag gescreend wordt.

**Figuur 5b** Leeftijd bij de eerste hielprik naar geboortegewicht; RIVM bestand



Conclusie: Prematuren blijken later geprikt te worden dan niet-prematuren. Later prikken kan tot onnodig uitstel leiden van de behandeling in het geval het kind CHT heeft. Verder leidt later prikken van prematuren tot meer verwijzingen, aangezien bij veel prematuren ook na de 9e dag het totaal T4 nog verlaagd is. Het verdient aanbeveling de richtlijnen uit het draaiboek en de motivatie voor de richtlijnen onder de aandacht te brengen van met name neonatologen.

### 3.2.3 Interval tussen hielprik en diagnostisch onderzoek

Dit jaar is nagegaan hoeveel tijd er verstrijkt tussen het tijdstip van de hielprik en het diagnostisch onderzoek. Voor deze analyse hebben we gebruik gemaakt van de gegevens van de direct bij de CHT-screening verwezen kinderen, geboren in 1981 tot en met 1990. Deze gegevens hebben we vergeleken met die van de PKU-screening over de jaren 1974 tot en met 1990. Ook hier hebben we ons beperkt tot direct verwezen kinderen. Patiënten met PKU, die ontdekt zijn in verband met een broer of zus met PKU, zijn buiten beschouwing gelaten.

Nagegaan is:

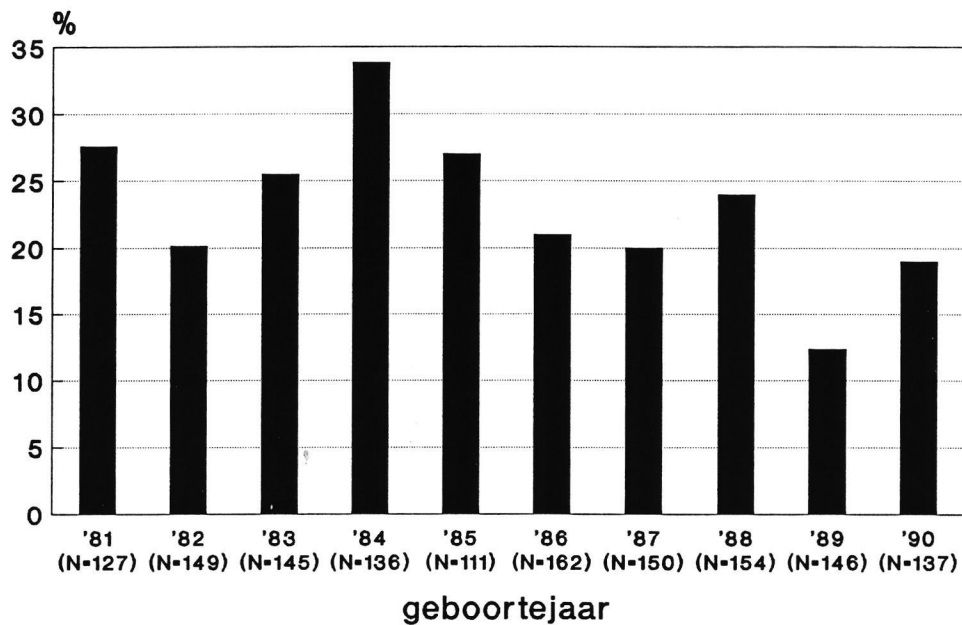
- of bij de CHT-screening dit interval in de loop der jaren is veranderd;
- of er verschillen zijn met betrekking tot dit interval tussen de PKU en de CHT-screening.

We zijn vooral geïnteresseerd hoe dit interval is voor kinderen die niet al om andere redenen in het ziekenhuis liggen. Met name in de groep kinderen met een laag geboortegewicht is het aannemelijk dat een groot deel nog in het ziekenhuis is op het moment dat screeningsuitslag bekend wordt. We hebben ons daarom beperkt tot de groep met een geboortegewicht groter dan 2500 gram. Deze beperking maakt ook de vergelijking met de PKU-screening eenvoudiger. Bij de CHT-screening worden namelijk aanzienlijk meer kinderen verwezen met een laag geboortegewicht dan bij de PKU-screening. Aangezien het aannemelijk is dat het interval tussen de hielprik en het diagnostisch onderzoek korter is voor kinderen die in het ziekenhuis liggen, dan voor kinderen die niet in het ziekenhuis liggen zou een vergelijking van alle kinderen uit beide bestanden tot een vertekend resultaat kunnen leiden.

Bij de PKU-screening voldeden 146 kinderen aan bovengenoemde eisen en bij de CHT-screening waren dit 1819 kinderen. Bij de PKU-screening ontbrak de datum van de hielprik en/of de datum van het diagnostisch onderzoek bij 25 (17%) kinderen. Bij de CHT-screening betrof dit 402 (22%) kinderen.

In 1990 was het interval tussen de hielprik en het diagnostisch onderzoek bij 19% van de kinderen meer dan 13 dagen (figuur 6). Vanaf 1984 lijkt er sprake te zijn van een afname van het interval.

**Figuur 6** Interval tussen hielprik en diagnostisch onderzoek groter dan of gelijk aan 2 weken bij direct verwezen kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortejahr (CHT-screening)





In vergelijking met de PKU-screening is het interval tussen de hielprik en het diagnostisch onderzoek aanzienlijk langer (tabel 10). Het percentage kinderen waarbij het interval 2 weken of nog langer duurde was bij de CHT-screening 23% en bij de PKU-screening 4%.

**Tabel 10** Interval tussen de hielprik en het diagnostisch onderzoek bij de PKU en CHT screening bij direct verwezen kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram

Interval (dagen)	PKU-screening 1974 - 1990		CHT-screening 1981 - 1990	
	n	%	n	%
< 7	78	64	345	24
7-13	38	31	749	53
> 13	5	4	323	23
totaal	121	100	1417	100

chi-kwadraat 93, df=2,  $p < 0,001$ .

Conclusie: Bij de CHT-screening is het tijdsinterval tussen de hielprik en het diagnostisch onderzoek groot. Vergelijking met de PKU-screening leert dat het aanzienlijk sneller kan. Een mogelijke oorzaak zou kunnen zijn dat bij de PKU-screening verwijzing aanzienlijk minder vaak voorkomt en dat de behandeling bij een veel groter deel van de verwezen kinderen geïndiceerd is. Het is daarom voorstelbaar dat een afwijkende PKU-uitslag als acuter wordt ervaren.

### 3.3 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen

Gezien de relatief ingewikkelde verwijskriteria (zie 2.1) is het te verwachten dat daarbij fouten optreden. In de populatie verwezen kinderen kon dit worden nagegaan, en wel wat betreft:

- kinderen die ten onrechte werden verwezen; en
  - kinderen waarbij een 2e hielprik overbodig was.
- Van de in totaal 935 verwezen kinderen waren er 29 (3,1%) waarbij ten onrechte vervolgonderzoek werd gevraagd. In 1989, 1988 en 1987 waren deze

percentages respectievelijk 3,5%, 2,3% en 3,5%. Onder deze 29 was 1 patiënt met primaire CHT (zie 5).

- Een tweede hielprik werd afgenomen bij 22 kinderen, hoewel ze op basis van de eerste hielprik reeds ingestuurd hadden kunnen worden. Mogelijk speelt hierbij een rol dat de TSH-waarde later bekend is dan de T4-waarde en dat op grond van alleen de T4-waarde besloten is tot een tweede hielprik. Van deze 22 hadden namelijk 11 een  $TSH \geq 0,20 \mu E/pons$ .

Conclusie: een relatief klein aantal kinderen van het totaal aan verwezen kinderen is ten onrechte ingestuurd.

#### 4.       DIAGNOSEN

De in het NIPG-databestand verzamelde gegevens van de 935 bij de screening 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 werd uitgegaan van het bestand op 12-08-1991.

De diagnostische conclusies werden in de volgende 5 rubrieken gegroepeerd:

PERMANENTE CHT	61
PRIMAIR	53
SECUNDAIR/TERTIAIR	8
PASSAGERE CHT	21
GEEN CHT	812
(NOG) GEEN CONCLUSIE	23
GEEN DIAGNOSTISCH ONDER- ZOEK VERRICHT OF BEKEND	18
	<hr/>
	935

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 diagnosen naar regio van entadministratie (4.7).

##### 4.1       Permanente CHT (zie tabel 11)

###### *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 1e levensjaar en waarbij de diagnose alleen gesteld werd op grond van de serumwaarden, worden ingedeeld bij de groep kinderen met '(nog) geen conclusie', tenzij bij sectie duidelijke schildklierpathologie zou zijn gevonden.

Indien op grond van de serumbepalingen bij het eerste diagnostisch onderzoek blijkt dat het kind waarschijnlijk CHT heeft, dient bij voorkeur ook de subclassificatie te worden vastgesteld. Dit is van belang, omdat het aanvullende onderzoek de diagnose verder kan onderbouwen. Ook zijn sommige vormen van CHT (de metabole stoornissen) erfelijk. Is bij het eerste diagnostisch onderzoek de diagnose alleen gesteld op basis van de serumwaarden, dan is het wenselijk om na het 3e jaar 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.

In tabel 11 wordt van alle 61 verwezen kinderen met primaire en secundair/tertiaire CHT vermeld: geslacht, T4- en TSH-waarde bij de 1e hielprik en bij diagnostisch onderzoek, de al of niet aanwezigheid van klinische symptomen bij 1e diagnostisch onderzoek, leeftijd bij screening, diagnostisch onderzoek en 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 patiënten met primaire CHT in 1990 is 53, dit is 1:3700 levendgeborenen. Hetgeen vergelijkbaar is met andere westerse landen (1:3000 - 1:4000).

Het aantal patiënten met secundair/tertiaire CHT is 8, dit is 1:25.000 levendgeborenen. Vulsma et al. (1989) melden een prevalentie van 1:26.000 over de periode januari 1981 tot en met september 1990.

#### *Man/vrouw-ratio*

Het betreft 22 jongens en 31 meisjes met primaire CHT (man/vrouw-ratio 0,7) en 6 jongens en 2 meisjes met secundair/tertiaire CHT.

**Tabel 11** Enige gegevens van verwezen kinderen met primaire en secundaire/tertiaire CHT, geboren in 1990

A	gesl m/v	NIPG regnr	hielprik			diagnostisch onderzoek			beh lft dg	Diagnostische conclusie
			T4 -sd	TSH µE/ pons		klin* sympt	T4** nmol/l	TSH** mE/l		
1	m	709	5,8	0,90	x	12	300		27	Primair
2	v	588	5,4	9,90	-	6	1000		15	Primair; agenesie
3	m	188	5,2	0,54	+	10	915		10	Primair; org. defect
4	m	315	5,1	0,54	+	20	800		14	Primair; agenesie
5	m	697	5,1	1,60	+	11	530		15	Primair; org. defect
6	m	716	5,0	x	x	20	35		15	Primair
7	m	608	4,9	9,98	x	5	1000		15	Primair; org. defect
8	v	859	4,9	0,75	-	x	300		20	Primair; Tg synth.def.
9	v	741	4,9	2,80	+	30	900		12	Primair
10	v	916	4,8	0,96	+	x	520		21	Primair; agenesie
11	v	103	4,8	1,85	x	26	325		14	Primair; agenesie
12	m	401	4,8	0,54	x	23	200		5	Primair; org. defect
13	v	453	4,7	2,70	+	27	1000		21	Primair; ectopie
14	v	869	4,5	0,54	x	25	1000		19	Primair
15	m	247	4,5	1,90	-	27	x		22	Primair
16	v	141	4,5	6,70	+	x	100		17	Primair; agenesie
17	v	142	4,5	2,24	+	23	419		12	Primair; agenesie
18	v	375	4,4	1,40	+	10	250		13	Primair
19	v	739	4,3	2,22	+	x	49		13	Primair; agenesie
20	v	571	4,3	1,80	x	x	324		16	Primair; agenesie
21	v	805	4,2	0,03	x	14	3		20	Secundair
22	v	371	4,2	1,78	-	44	50		17	Primair; ectopie
23	v	6	4,2	7,70	+	x	924		x	Primair
24	m	40	4,1	1,58	-	16	200		16	Primair
25	m	819	4,1	0,96	+	16	324		x	Primair
26	v	313	4,0	0,64	-	x	x		42	Primair
27	m	591	4,0	1,62	-	35	543		24	Primair; agenesie
28	m	870	4,0	0,54	x	35	440		18	Primair; org. defect
29	m	718	3,9	2,16	x	51	810		10	Primair
30	v	422	3,9	0,96	+	20	50		15	Primair; ectopie
31	m	112	3,9	2,00	-	28	50		17	Primair; ectopie
32	m	230	3,8	0,03	x	37	5		32	Secundair
33	v	593	3,8	1,30	x	47	347		19	Primair
34	v	470	3,7	0,96	x	28	250		20	Primair
35	v	681	3,6	2,90	+	110	695		46	Primair
36	v	528	3,5	1,96	x	42	200		x	Primair
37	v	742	3,5	0,76	x	51	300		x	Primair; ectopie

Tabel 11 -vervolg -

A	gesl m/v	NIPG regnr	hielprik		klin* symp	diagnostisch onderzoek		beh lft dg	Diagnostische conclusie
			T4 -sd	TSH µE/ pons		T4** nmol/l	TSH** mE/l		
38	m	327	3,4	0,01	+	77	2	139	Tertiair
39	m	762	3,4	x	x	38	5	43	Secundair
40	v	294	3,3	0,65	-	77	154	x	Primair
41	v	376	3,3	0,65	-	77	154	30	Primair
42	m	510	3,1	0,03	x	55	4	77	Secundair/tertiair
43	m	925	3,0	0,09	x	44	70	x	Primair
44	v	483	2,9	0,41	-	62	125	x	Primair
45	v	867	2,9	0,86	-	97	61	x	Primair; ectopie
46	m	118	2,8	1,60	x	55	200	21	Primair; ectopie
47	v	868	2,7	0,04	x	89	9	52	Primair
48	v	827	2,7	4,90	-	53	300	27	Primair
49	v	109	2,6	0,04	+	x	3	25	Secundair
50	m	403	2,4	0,02	+	67	2	x	Secundair
51	m	641	2,3	0,41	x	x	26	21	Primair
52	m	724	2,2	0,07	-	40	100	x	Primair
53	m	84	2,2	0,05	x	80	4	29	Tertiair
54	m	163	2,1	0,12	-	97	4	205	Primair
55	m	362	2,1	0,04	x	87	5	83	Primair;
56	v	592	2,1	4,03	+	59	300	21	Primair; ectopie
57	v	265	2,0	0,54	x	81	122	24	Primair; trapping def.
58	v	102	2,0	0,29	+	133	47	28	Primair; ectopie
59	m	919	1,9	0,16	x	128	22	x	Primair; ectopie
60	m	710	1,6	1,00	x	x	x	x	Primair
61	v	248	0,9	1,16	-	x	53	25	Primair; org. defect

\* - = geen verschijnselen van hypothyreoïdie

+ = wel verschijnselen

\*\* Bij diverse (hoge) TSH-waarden dient het teken &gt; (groter dan), bij diverse (lage) T4-waarden &lt; (kleiner dan) vermeld.

x Niet bepaald of niet bekend

*Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling*

In 1990 was 33% van de patiënten pas op de 21e levensdag of nog later bij de kinderarts (tabel 12). In voorgaande jaren werden vergelijkbare percentages gevonden (figuur 7).

Zover bekend zijn er geen kinderen die niet behandeld worden. Bij het invoeren van de screening werd er naar gestreefd dat alle patiënten voor de 21e levensdag behandeld zouden worden. In 1990 is dit in 49% van de gevallen niet gelukt. Ook in voorgaande jaren was dit percentage hoog (figuur 8).

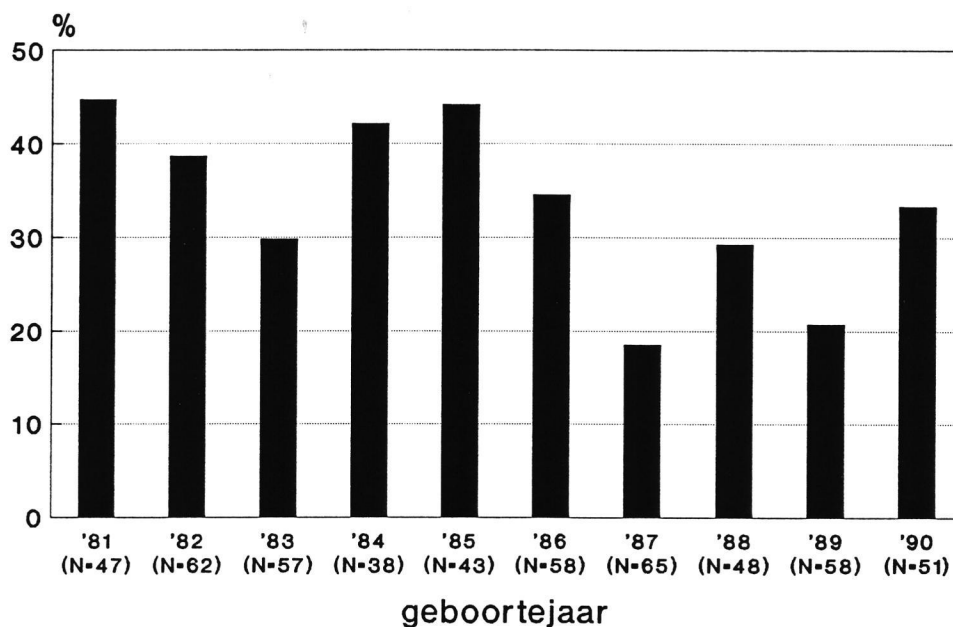
**Tabel 12** Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek van verwezen kinderen met primaire en secundaire/teritaire CHT (N=61) over het geboortjaar 1990

Leeftijd (in dagen)	eerste diagn. ond.		behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0 - 13	11	22	7	14
14 - 20	23	67	18	51
21 - 27	10	86	12	76
28 - 41	4	94	4	84
42 - 55	2	98	4	92
> 55	1	100	4	100
Totaal	51 <sup>^</sup>	100	49 <sup>#</sup>	100

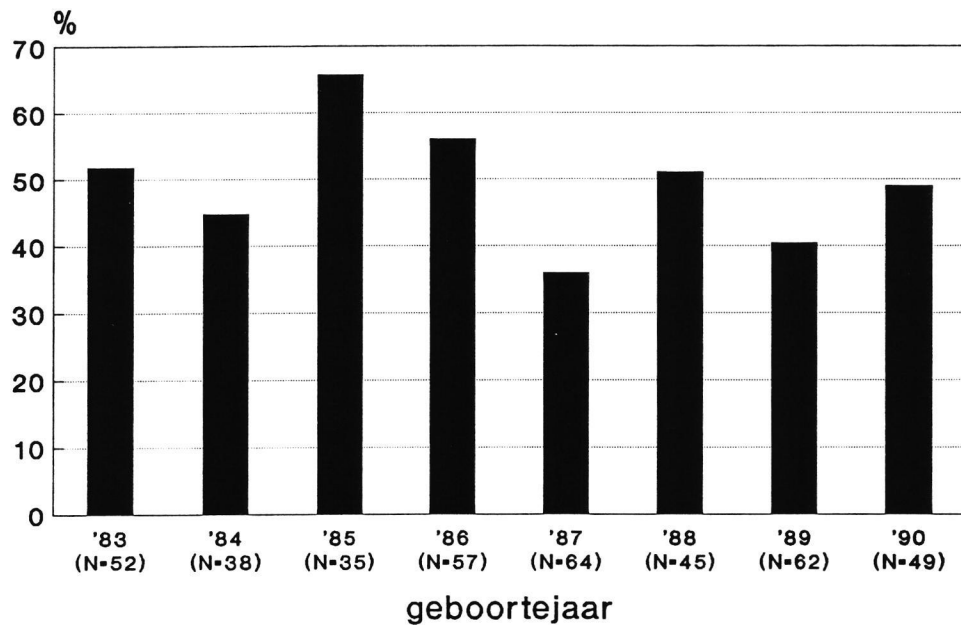
<sup>^</sup> Van 10 kinderen was de datum van het eerste onderzoek niet bekend

<sup>#</sup> Van 12 kinderen was de datum van ingang behandeling niet bekend .

**Figuur 7** Diagnostisch onderzoek uitgevoerd na de 20e levensdag bij CHT patiënten naar geboortjaar



**Figuur 8**      Behandeling ingesteld na de 20e levensdag bij CHT patiënten naar geboortejahr



#### *Klinische symptomatologie*

Bij 19 van de 61 patiënten werd de vraag naar verschijnselen van CHT met ja beantwoord. Het betrof meestal de volgende aspecifieke verschijnselen: slecht drinken, navelbreuk, hypotonie en geprolongeerde icterus.

#### 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 primaire CHT is veruit de grootste groep die van een stoornis in de aanleg van de schildklier: thans 19 patiënten (tabel 13). Het is waarschijnlijk dat in de toekomst dit aantal nog toeneemt, vermeerderd met enkelen uit de groep van primaire CHT met (nu nog) onbekende subclassificatie.

- *Dyshormonogenese*

Bij 8 patiënten werd een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, 6 met een organificatie-defekt, 1 met een Tg-synthese-defekt en 1 met een trapping-defect.

Het stellen van de oorzakelijke diagnose is met name van belang om aan 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 hierbij voor.

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

Het betreft 26 kinderen. Nader onderzoek naar de subclassificatie is nog niet verricht.

#### 4.1.2 Secundaire/tertiaire CHT

Bij 8 patiënten waren er tekenen van hypofysaire/hypothalame insufficiëntie (tabel 11).

**Tabel 13** Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1990

Subclassificatie	Aantal
<b>PRIMAIRE CHT</b>	
Aanlegstoornis	
agenesie	9
ectopie	10
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	6
Tg-synthese-defekt	1
trapping-defekt	1
Nog onbekend	26
<b>SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT</b>	
sec. en/of tertiair	1
secundair	5
tertiair	2
Totaal	61

#### 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 ( $\leq 70$  nmol/l, en niet berustend op TBG-deficiëntie, zie 4.4.1) en/of de TSH-waarde verhoogd ( $\geq 10$  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, in casu van die van het hypothalamus/hypofyse/schildkliersysteem van de pasgeborene. Deze staat onder invloed van uitwendige omstandigheden als ziekte/stress, overmaat of tekort aan jodium en andere. Delange (1985) vat de voornaamste etiologische kenmerken hierbij als volgt samen (tabel 14). Het verschil tussen deze onderscheiden subgroepen is betrekkelijk. Voor een gedetailleerde uiteenzetting over de gehanteerde definities verwijzen we naar de rapportage over 1989.

**Tabel 14** Voornaamste kenmerken van de passagère verstoringen in schildklierfunctie en -regulatie welke bij prematuren worden gerapporteerd (naar Delange, 1985)

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

In tabel 15 staan de 21 kinderen met passagère CHT vermeld. Naast enige screenings- en diagnostische waarden wordt de zwangerschapsduur vermeld, evenals gegevens over eventuele behandeling.

Tabel 15 Enige gegevens van verwezen kinderen met passagère CHT, geboren in 1990

B	gesl m/v	NIPG regnr	zwang. duur wk	1e hielprik		1e diagn. onderz.			behandeling met schildkl.horm. ja/nee aantal dagen	
				T4 -sd	TSH μE/ pons	T4 nmol/l	TSH mE/l	TBG^ mg/l		
Passagere hyperthyreotropinemie:										
1	m	311	28	3,6	0,03	45	14	14	-	
2	v	95	x	1,6	0,13	103	55	38	+,	39
3	m	80	42	1,9	0,13	107	50	x	+,	11
4	m	249	38	3,4	0,04	95	20	19	-	
5	m	774	x	3,4	0,01	x	15	27	-	
6	m	460	40	2,9	x	x	15	x	-	
7	m	831	30	3,1	0,05	x	14	13	-	
8	x	871	x	2,3	0,14	x	14	x	x	
9	m	680	30	3,8	0,03	83	13	x	-	
10	m	846	39	2,2	0,06	151	13	x	-	
11	m	35	28	3,8	0,12	130	11	x	x	
12	m	636	33	2,3	0,05	110	11	21	-	
13	m	111	28	3,2	0,05	87	11	x	x	
Passagere hypothyroxinemie:										
14	m	215	29	3,6	0,02	57	8	21	-	
15	m	17	40	2,9	0,03	53	5	27	x	
16	m	231	41	2,7	0,01	64	4	17	x	
17	v	223	27	3,5	0,05	65	4	17	-	
18	v	618	x	2,5	0,02	62	3	N	x	
19	m	241	x	2,6	0,01	59	0	16	x	
20	m	700	29	4,7	0,03	46	2	N	+,	x
21	m	897	38	2,5	0,02	68	2	21	x	

+ ja

- nee

<sup>^</sup> ofwel T3-harsopname, waarbij N = normaal en A = wijzend op TBG-deficiëntie

x niet bepaald of niet bekend.

### Verhoogde TSH-waarden bij screening

Met name in landen waar de diagnostische waarden van de kinderarts niet centraal worden verzameld wordt wel van hyperthyreotropinemie gesproken indien bij de screening een verhoogd TSH gevonden wordt. Inderdaad kunnen tussen een verhoogde TSH-waarde bij screening en een normale TSH-waarde bij diagnostisch onderzoek meerdere dagen gelegen zijn van een verhoogde TSH-spiegel in het bloed.

Er waren in 1990 71 kinderen met  $TSH \geq 0,20 \mu E/pons$  bij 1e hielprik, en wel:

- primaire CHT	46 (zie tabel 11)
- passagère CHT	0 (zie tabel 15)
- geen CHT	17
- (nog) geen conclusie	6 (zie tabel 16)
- geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	2  — 71

### 4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk (tabel 16)

Deze groep bevat 23 kinderen. In tabel 16 worden enkele gegevens van deze kinderen getoond. Van de 23 kinderen zijn er 6 overleden.

**Tabel 16** Enige gegevens van verwezen kinderen, geboren in 1990, waarbij (nog) geen conclusie mogelijk was

C	gesl m/v	NIPG regnr	zwang. duur wk	1e hielprik		1e diagn. onderz.			behandeling m. schildkl.horm. ja/nee	overleden ja/nee
				T4 -sd	TSH μE/ pons	T4 nmol/l	TSH mE/l	TBG <sup>^</sup> mg/l		
1	v	54	x	2,2	0,04	109	7	N	-	x
2	v	119	27	4,3	0,03	x	x	x	x	+
3	m	129	36	2,2	0,22	191	10	N	x	x
4	m	173	x	1,3	0,44	209	35	48	-	x
5	m	262	42	2,6	0,02	106	5	A	-	x
6	v	278	x	3,8	0,02	71	2	x	+	x
7	m	367	x	2,2	0,05	x	x	x	x	+
8	v	408	38	2,8	0,01	60	8	27	x	x
9	m	449	40	2,6	0,03	70	8	20	-	x
10	m	465	38	2,5	0,01	x	x	x	x	x
11	v	637	32	3,4	0,01	x	6	x	x	x
12	v	639	x	1,5	0,64	170	8	N	x	x
13	m	660	38	3,6	0,04	x	x	x	x	+
14	m	714	39	3,0	0,03	83	3	30	-	x
15	m	751	x	5,2	0,11	x	x	x	x	+
16	v	754	30	3,7	0,34	78	15	x	+	x
17	m	806	40	2,1	0,03	x	5	21	-	x
18	v	832	37	3,1	0,04	56	13	x	x	x
19	m	841	26	4,8	0,04	17	10	x	+	+
20	m	845	27	5,6	0,44	x	x	x	+	x
21	m	885	40	2,4	0,03	x	1	30	x	x
22	m	915	40	3,9	0,96	189	x	x	-	x
23	m	928	x	3,4	0,02	x	x	x	x	+

+ ja  
- nee  
x niet bepaald/niet bekend.

#### 4.4 Geen CHT

Bij 812 van de 935 verwezen kinderen werd na diagnostisch onderzoek geconcludeerd dat er 'geen CHT' was. Dit was bij de meeste kinderen na het eerste diagnostisch onderzoek duidelijk. 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 prematuritas, een veel voorkomende oorzaak van een verlaagd totaal T4. Gezien de storende rol die TBG-deficiëntie in de gemengde T4/TSH-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 hormoonspiegels kan opvangen. Het 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. De frequentie van voorkomen is niet precies bekend. In de literatuur wordt opgegeven 1 : 5.000 tot 1 : 10.000. Aanzienlijke verschillen tussen regio's worden hierbij vermeld (American Academy of Pediatrics, 1987).

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 T4-waarde, zonder dat onderzoek op TBG-deficiëntie is verricht, is derhalve niet juist; de Werkmap voor kinderartsen (Adviescommissie CHT, 1986) geeft hiervoor duidelijke richtlijnen.

#### *Voorkomen bij de verwezenen*

Als criterium voor TBG-deficiëntie wordt hier gesteld een serologische TBG-waarde van  $\leq 15$  mg/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 1990 bij 116 kinderen TBG-deficiëntie geregistreerd. Dit is 12% van het aantal verwezen kinderen. In 1989 en 1988 waren deze percentages respectievelijk 13% en 13%. De prevalentie onder de gescreenden is 1:1700. Het betrof 85 jongens en 31 meisjes. De verdeling van TBG-deficiëntie naar entadministratie is weergegeven in tabel 17.

**Tabel 17** TBG-deficiëntie van de verwezen kinderen geboren in 1990 naar entadministratie van de woonplaats

Entadministratie	aantal	o/oo <sup>^</sup>
Groningen	4	0,6
Friesland	0	0,0
Drenthe	0	0,0
Flevoland	1	0,4
West-Overijssel	4	0,5
Twente	2	0,3
Gelderland	33	1,4
Utrecht	7	0,5
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	11	0,5
Amsterdam	13	1,4
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	24	0,7
Rotterdam	2	0,3
Zeeland	0	0,0
Noord-Brabant	12	0,4
Limburg	3	0,2
Totaal	116	0,6

<sup>^</sup> ten opzichte van het aantal gescreenden

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

Van de 935 verwijzingen ter diagnostiek van mogelijke congenitale hypothyreoïdie is van 18 kinderen (2%) geen diagnose bij het NIPG bekend. In 1989, 1988 en 1987 waren deze percentages respectievelijk 3%, 4% en 5%. In 2 gevallen werd



onderzoek niet nodig geacht door de kinderarts, in 4 gevallen was niet bekend naar welke kinderarts het kind verwezen was en in de overige gevallen werd ook na 2 tot 3 keer rappeleren geen antwoord ontvangen van de betreffende kinderarts.

#### **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.

##### *Niet-behandeling van permanente CHT*

Zover bekend worden alle patiënten met permanente CHT behandeld met schildklierhormoon.

##### *Behandeling van 'geen CHT'*

Behandeling met schildklierhormoon van kinderen met 'geen CHT' vond volgens de meldingen plaats bij 1 kind.

#### 4.7 Diagnose naar regio van entadministratie

Tot slot van dit hoofdstuk worden in tabel 18 de voornaamste diagnostische conclusies weergegeven naar regio van de entadministratie van de woonplaats.

**Tabel 18** Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1990

Regio entadm. entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	1	0	33	0	0	34
Friesland	1	1	32	1	1	36
Drenthe	3	0	18	0	1	22
Flevoland	0	0	5	1	0	6
West-Overijssel	1	1	41	1	0	44
Twente	1	0	39	1	0	41
Gelderland	12	1	147	4	2	166
Utrecht	5	2	58	2	0	67
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	7	5	80	0	3	95
Amsterdam	2	4	44	0	1	51
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	16	4	139	8	7	174
Rotterdam	3	1	20	1	0	25
Zeeland	1	0	11	0	0	12
Noord-Brabant	5	1	123	1	1	131
Limburg	3	1	17	2	2	25
Onbekend	0	0	5	1	0	6
Totaal	61	21	812	23	18	935

## 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 test-uitslag) en terecht-negatieven (niet-zieken met een negatieve test-uitslag). Hoe meer men geneigd is om geen enkele patiënt te missen (geen fout-negatieven), des te groter in het algemeen het aantal is dat de aandoening bij nader onderzoek niet blijkt te hebben (fout-positieven).

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 1990. 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, terwijl kinde-

ren met een secundaire/tertiaire CHT uiteraard alleen gevonden kunnen worden 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 T4 en een normaal TSH bevindt zich een bepaalde vorm van CHT. De Adviescommissie-CHT acht het op klinische gronden bijzonder wenselijk dat deze vorm (secundaire/tertiaire CHT of congenitaal TSH-deficiëntie syndroom) toch opgespoord wordt. In de LBC-CHT is daarom het volgende besloten:

In eerste instantie dient gestreefd te worden naar een forse vermindering van het aantal fout-positieve uitslagen, zodanig dat patiënten met secundaire/tertiaire CHT niet gemist worden. Dit zou bereikt kunnen worden door naast het T4 en het TSH ook het thyroxine-bindend globuline (TBG) te bepalen. Pas indien zou blijken dat dit technisch en/of financieel niet mogelijk is, zal overwogen worden om de screeningscriteria te herzien. De meest voor de hand liggende oplossing is dan, dat geen nader onderzoek meer plaatsvindt in de groep kinderen met een laag T4 in combinatie met een normaal TSH.

#### *Sensitiviteit*

Tot op heden zijn er in 1990 twee patiënten bekend die wel CHT hebben volgens de kinderarts, maar die niet voor verwijzing in aanmerking kwamen (fout-negatieven): één met primaire CHT en één met secundaire/tertiaire CHT.

De patiënt met primaire CHT betreft een kind geboren na een zwangerschapsduur van 36 weken. De eerste hielprik werd verricht op de leeftijd van 9 dagen. De uitslag was: T4 2,7 SD onder het gemiddelde, TSH 0,04  $\mu$ E/stans. Ondanks het feit dat deze pasgeborene onder de 'prematurenregeling' viel, hetgeen inhoudt dat alleen de TSH-uitslag bepalend is voor verdere actie, werd toch een tweede hiel-

prik verricht. Bij de tweede hielprik was het T4 2,6 SD onder het gemiddelde, en het TSH wederom 0,04  $\mu$ E/stans.

De patiënt met secundaire/tertiaire CHT betreft een kind met negatieve uitslagen bij de screening (T4 2 SD onder het gemiddelde, TSH < 0,03  $\mu$ E/stans). Het kind werd opgenomen op de 12e dag. Op grond van het klinisch beeld werd nader endocrinologisch onderzoek verricht. Naast een hypothyreoïdie werd een gebrek aan cortisol vastgesteld.

In totaal zijn er, zover bekend, in 1990 62 kinderen geboren met CHT. Hiervan zijn er 60 terecht verwezen. De sensitiviteit van de screening is 97% (60/62).

#### *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 1990 van de gescreende kinderen 196.054 zonder CHT, namelijk 196.116 (totaal gescreend) minus 62 (CHT). Van de 935 verwezen kinderen zijn er 29 ten onrechte verwezen (zie 3.3), oftewel 906 zijn terecht verwezen. Van deze 906 hadden 59 wel CHT en 847 geen CHT. De specificiteit van de screening is:  $(196.054 - 847)/196.054$  is 99,57%.

#### *Positief voorspellende waarde*

Van de 906 terecht verwezen kinderen hadden 59 kinderen CHT. De positief voorspellende waarde is 59/906 is 6,5%. In 1989, 1988 en 1987 waren deze percentages respectievelijk 7,7%, 5,7% en 8,3%.

Tabel 19 geeft de positief voorspellende waarde weer naar screeningscategorie van direct naar een kinderarts verwezen kinderen. Uit de tabel blijkt dat de kans op CHT met name hoog is bij kinderen met positieve TSH-waarden. De verwijzing vond echter merendeels (170) plaats uitsluitend op grond van een positieve T4-waarde.

**Tabel 19** Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de kinderen geboren in 1990 die op grond hiervan direkt werden verwezen: aantal permanente CHT-gevallen per aantal gescreende kinderen

T4 (SD)	TSH ( $\mu$ E/pons)			totaal
	positief $\geq 0,20$	dubieus 0,11-0,19	negatief $\leq 0,10$	
positief $\leq -3,0$	36/38 (=95%)	0/1 (=0%)*	5/170 (=2,9%)	41/209 (=20%)
dubieus -2,9 - -2,1	6/13 (=46%)			6/13 (=46%)
negatief $\geq -2,0$	4/12 (=33%)			4/12 (=33%)
totaal	46/63 (=73%)	0/1 (=0%)	5/170 (=2,9%)	51/234 (=22%)

\* Exclusief prematuren die op de voorgeschreven leeftijd werden gescreend.

Opmerking: de som van het aantal direkt verwezenen (234) en het aantal verwezenen na twee hielprikken (608, zie tabel 20) is niet gelijk aan het totaal aan verwezen kinderen in 1990 (935), omdat in de deze tabellen alleen die kinderen zijn opgenomen die terecht verwezen zijn en waarvan de diagnose en de waarden van de eerste hielprik bekend waren.

Van de 608 kinderen met bekende diagnose, die terecht verwezen waren na de tweede hielprik, hadden 7 kinderen CHT (tabel 20). De kans op CHT, wanneer een kind na twee hielprikken wordt verwezen, is dus 1% (7/608). Veruit het merendeel van de kinderen (589) had bij de eerste screening een dubieuze T4-waarde en een negatieve TSH-waarde.

**Tabel 20** Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de kinderen geboren in 1990 die verwezen werden na twee hielprikken: aantal permanente CHT-gevallen per aantal gescreende kinderen

T4 (s.d.)	TSH ( $\mu$ E/pons)			totaal
	positief $\geq 0,20$	dubieus 0,11-0,19	negatief $\leq 0,10$	
positief $\leq -3,0$		0/1 (=0%)*		0/1 (=0%)
dubieus -2,9 - -2,1		1/5 (=20%)	5/589 (=0,85%)	6/594 (=1%)
negatief $\geq -2,0$		1/13 (=8%)		1/13 (=8%)
totaal		2/19(=11%)	5/589 (=0,85%)	7/608 (=1%)

\* Prematuren die op de voorgeschreven leeftijd gescreend zijn.

Opmerking: zie de opmerking bij tabel 19.

Conclusie: de positief voorspellende waarde is relatief laag. Oorzaak is vooral de geringe voorspellende waarde van lage T4-waarden in combinatie met normale TSH-waarden.





## LITERATUUR

ADVIESCOMMISSIE CHT. Screening op congenitale hypothyreoïdie. Werkmap voor Kinderartsen, 2e uitgave 1986. Nederlandse Ver. voor Kindergeneesk., Utrecht

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS/AMERICAN THYROID ASSOCIATION. Newborn screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines. *Pediatrics* 1987; 80: 745-49

CAPIAU H, L ROELEN & R CLARA. Familial thyroid ectopy. Abstract in Nato Advanced Research Workshop, Brussels, 1988

CHILDS B, LI GARNER. Etiologic factor in sporadic cretinism. Analysis of 90 cases. *Ann. Hum. Genet.* 1954; 19: 90-96

CUCKLE HS, NJ WALD. Principles of screening. *In: Antenatal and neonatal screening* (Ed. NJ Wald). Oxford University Press, Oxford, 1984

DELANGE F, C BECKERS, R HOFER ET AL.: Progress report on neonatal screening for congenital hypothyroidism in Europe. *In: Neonatal thyroid screening* GN Burrow & JH Dussault (eds.). Raven Press, New York, 1980

DELANGE F, P BOURDOUX, AM ERMANS. Transient disorders of thyroid function and regulation in preterm infants. *Pediat. adolesc. Endocr.*, vol. 14, pp 369-393. Karger, Basel 1985

DERKSEN-LUBSEN G. Screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands. Proefschrift EUR, 1981

DUSSAULT JH. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Pediat. adolesc. Endocr.*, vol. 14, pp 106-116. Karger, Basel 1985

GAAG RD VAN DER, HA DREXHAGE, JH DUSSAULT. The role of maternal immunoglobulins blocking TSH-induced thyroid growth in sporadic forms of congenital hypothyroidism. *Lancet* 1985; ii 246-250

GONS MH, K KOK, GM MIGA & JJM DE VIJLDER. Urinary iodine excretion in newborns in the Netherlands. *In: Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess.* (Eds. R Hall & J Köbberling). Raven Press, New York, 1985

GONS MH, T VULSMA, JJM DE VIJLDER. Congenitale hypothyreoïdie. Nieuwe inzichten en ontwikkelingen. *Tijdschr. Kindergeneesk.* 1986; 54: 164-169

GOUJARD J, A SAFAR, A ROLLAND & JC JOB. Epidémiologie des hypothyroidies congénitales malformatives. *Archs. fr. Pédiat.* 1981; 38: 875-79

HOLTZMANN C, WE SLAZYK, JF CORDERO ET AL. Descriptive epidemiology of missed cases of phenylketonuria and congenital hypothyroidism. In: LB Andrews (ed.): Legal liability and quality assurance in newborn screening. Chicago, American Bar Foundation, 1985, pp 28-37

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

IRIE M, H NAKAJIMA, H INOMATA ET AL. Screening of neonatal hypothyroidism in Japan. In: BL Therrell Jr (ed.): Advances in neonatal screening. Amsterdam, Elsevier Science Publishers B.V., 1987, pp 41-47

KLEIN AH, S MELTZER, FN KENNEY. Improved prognosis of congenital hypothyroidism treated before 3 months. J. Pediat. 1972; 81: 912-915

KOK JH. Thyroid function in preterm infants with and without the respiratory distress syndrome. Proefschrift UA, 1985

KWARTAALRAPPORTEN 'Over de analytische vergelijking van de CHT-laboratoria 1990', bewerkt in het Referentie-instituut voor de CHT-screening te Rotterdam, in opdracht van het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiëne te Bilthoven, door E Endert, JGC van de Meene, JG Loeber, JFW Ter-toolen en W Schopman

LA FRANCHI S, CE HANNA, PL KRAINZ ET AL. Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: Results of the Northwest regional screening program. Pediatrics 1985; 76: 734-740

MEIJER WJ. Interim-verslag screening op PKU en CHT bij kinderen geboren in 1982 en 1983. NIPG, Leiden, april 1984

MEIJER WJ. Derde interim-verslag over de screening op PKU en CHT. Rapportage aan de Landelijke Begeleidingscommissie PKU en CHT. NIPG, Leiden, april 1984

MEIJER WJ. Screening op congenitale hypothyreoïdie. Tijdschr. Kindergeneesk. 1985; 53: 92-98

MEIJER WJ. Rapportage van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT over de screening op CHT bij kinderen geboren in 1985. NIPG, Leiden, 1986

MIYAI K. Defect in hypothalamic-pituitary function. Pediat. adolesc. Endocr., vol.14, pp 143-153. Karger, Basel, 1985

NEW ENGLAND CONGENITAL HYPOTHYROID COLLABORATIVE: Pitfalls in screening for congenital hypothyroidism. Pediatrics 1979; 70: 16-20

REES-WORTELBOER MM VAN. Jodium en Krop in Nederland. Een evaluatie van de strumaprophylaxe. Acad. Proefschrift, RUL, 1988

VAANDRAGER GJ, W KNIPSCHEER. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1986. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. NIPG, Leiden, november 1987

VAANDRAGER GJ. Screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1986. Evaluatie van screeningsproces en -methode. T. Jeugdgezondheidszorg 1988; 20: 19-23

VAANDRAGER GJ, PH VERKERK. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1987. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. NIPG, Leiden, maart 1988

VERKERK PH, GJ VAANDRAGER. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1988. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. NIPG, Leiden, oktober 1989

VERKERK PH, GJ VAANDRAGER. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1983 - derde meetpunt. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. NIPG, Leiden, oktober 1989

VERKERK PH, GJ VAANDRAGER. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1989. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. NIPG, Leiden, oktober 1990

VERKERK PH, GJ VAANDRAGER. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1984 - derde meetpunt. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. NIPG, Leiden, oktober 1990

VERKERK PH, BM VAN NOORD-ZAADSTRA. Leefstijl, omgevingsfactoren, uitkomsten van zwangerschap en gezondheid. NIPG, Leiden, maart 1991

VULSMA T, HA DELEMARRE, SMPF DE MUINCK KEIZER, BM WIEDIJK, MH GONS, PH VERKERK, JJM DE VIJLDER. Detection and classification of congenital thyrotropin deficiency in the Netherlands. International Symposium Thyroid gland, Environment and Autoimmunity 1989, Amsterdam (abstract)

VIJLDER JJM DE. In en om de schildklier. Inaugurele rede U.A., 1988

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

## BIJLAGE

### 3e meetpunt 1985

#### *Inleiding*

In deze bijlage wordt verslag uitgebracht over het 3e meetpunt van de kinderen verwezen bij de screening op CHT en geboren in 1985, 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 4 jaar zijn geweest een derde meetpunt in te stellen (Vaandrager en Knipscheer, 1987). De jaarlijkse rapportages hebben namelijk betrekking op de eerste twee meetpunten. Bij het derde meetpunt wordt, bij de behandelend kinderarts, nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CHT of waarbij nog geen conclusie mogelijk was. Kinderartsen die bij de eerste 2 meetpunten gemeld hadden dat geen conclusie mogelijk was, omdat de betreffende patiënt overleden was werden niet opnieuw benaderd. Indien de subclassificatie bekend was bij het eerste of tweede meetpunt werd ook geen verdere navraag gedaan. Van slechts 2 kinderen, die destijds gemeld waren met de diagnose CHT, kon de meest recente bevindingen niet achterhaald worden.

De diagnosen zijn van belang omdat zij de 'gouden standaard' vormen waaraan de screeningsprocedure getoetst wordt.

Voor een uitvoerig verslag verwijzen we naar de rapportage over 1985. In deze bijlage beperken we ons tot de subclassificatie van de patiënten met CHT en geven we een overzicht van de diagnosen naar entadministratie.

#### *Subclassificatie*

In 1985 werden 751 kinderen verwezen naar een kinderarts. Hiervan bleken bij het derde meetpunt 48 kinderen permanente CHT te hebben.

De voornaamste wijzigingen ten opzichte van het eerste meetpunt zijn:

- 4 kinderen waarbij eerst aangenomen werd dat het om permanente CHT ging bleken passagère CHT (1) of geen CHT (3) te hebben;
- 2 kinderen waarbij nog geen conclusie mogelijk was bleek 1 CHT en de ander 'geen CHT' te hebben.

In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de subclassificatie.

Tabel 1 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1985

Subclassificatie	Aantal
<b>PRIMAIRE CHT</b>	
Aanlegstoornis	
agenesie	20
ectopie	15
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	3
Tg-synthese-defekt	1
(Nog) onbekend	4
<b>SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT</b>	
sec. en/of tertiair	1
secundair	1
tertiair	3
Totaal	48

#### *Diagnosen naar entadministratie*

In tabel 2 worden de diagnosen van de in 1985 bij de screening verwezen kinderen weergegeven naar entadministratie. Van 6 kinderen was ook bij het derde meetpunt (nog) geen conclusie mogelijk. Van deze 6 zijn er 4 overleden.

**Tabel 2** Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1985

Regio entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	1	2	16	0	0	19
Friesland	1	0	32	0	0	33
Drenthe	1	1	15	0	0	17
Flevoland	1	0	12	0	0	13
West-Overijssel	2	1	19	0	1	23
Twente	3	1	37	0	0	41
Overijssel ^	0	2	8	0	0	10
Gelderland	6	3	106	1	1	117
Utrecht	3	2	21	0	1	27
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	4	3	52	0	4	63
Amsterdam	3	1	26	0	1	31
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	10	2	156	2	3	173
Rotterdam	2	0	45	0	0	47
Zeeland	2	1	13	1	1	18
Noord-Brabant	6	2	82	2	1	93
Limburg	3	2	16	0	2	23
Onbekend	0	0	3	0	0	3
Totaal	48	23	659	6	15	751

^ Indien niet bekend was of het kind in de Flevopolder, West-Overijssel of in Twente geboren was.



Reprografie NIPG-TNO  
Projectnummer: 3521