



B 61-

Divisie Jeugd
Wassenaarseweg 56
Postbus 2215
2301 CE Leiden

www.tno.nl

T 071 518 18 18
F 071 518 19 15
info-jeugd@pg.tno.nl

TNO-rapport

2002.260

**Rapportage van de screening op congenitale
hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 2001 en 3e
meetpunt 1996**

Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie

Datum Oktober 2002
Auteurs M.N. Blankespoor
C.I. Lanting
P.H. Verkerk

**TNO Preventie en Gezondheid
Gorter Bibliotheek**

22 OKT 2002

© 2002 TNO

Postbus 2215
2310 CE LEIDEN

Stamboeknummer

18.612

Auteurs:
M.N. Blankespoor
C.I. Lanting
P.H. Verkerk

Projectnummer
60282

ISBN-nummer
90-6743-946-0

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van € 16,= (incl. BTW) op postbankrekeningnummer 99.8899 ten name van TNO-PG te Leiden onder vermelding van bestelnummer PG/JGD/2002.260.

Samenvatting

Hoofdstuk 1. In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT) over alle in 2001 in Nederland geboren kinderen.

In *hoofdstuk 2* wordt de deelname aan de screening beschreven. Deze was 99,77% (hierbij zijn de kinderen die voor de screeningsleeftijd overleden zijn, buiten beschouwing gelaten). Dit is vergelijkbaar met voorgaande jaren (2000: 99,72%, 1999: 99,80%, 1998: 99,82%). Het percentage niet-deelname varieerde van 0,00% (Drenthe) tot 0,98% (Amsterdam).

Hoofdstuk 3 schetst het beloop. Het percentage 'dubieuze' screeningsuitslagen is na 1995 gedaald als gevolg van de toevoeging van de bepaling van thyroxine-bindend globuline (TBG) aan de screeningsprocedure per 1 januari 1995. In 2001 is dit percentage 0,26%. In 2000 was het 0,24%. Dit is bijna de helft van het percentage in 1999 (0,45%). De daling in het percentage dubieuze uitslagen vond in alle regio's behalve de regio N-West plaats. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de CHT-screening was 0,77%. Dit komt overéén met de percentages van afgelopen jaren.

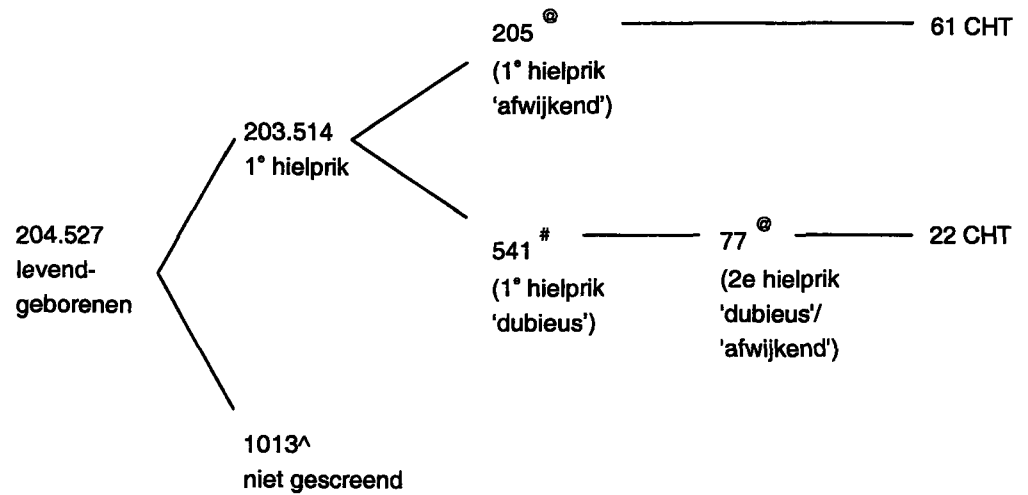
In *hoofdstuk 4* worden de kinderen beschreven die op grond van de screeningsuitslagen verwezen zijn naar een kinderarts. Het betreft volgens de registratieformulieren 346 kinderen. Om een indruk te verkrijgen waar vertraging optreedt in het screeningsproces is het traject van geboorte tot behandeling verdeeld in de volgende '90%-haalbaarheidsintervallen': (1) geboorte tot eerste hielprik (duur 8 dagen), (2) eerste hielprik tot tweede hielprik (duur 10 dagen), (3) hielprik tot melding aan de huisarts (duur 7 dagen) en (4) melding aan de huisarts tot diagnostisch onderzoek (duur 3 dagen). Onder een 90%-haalbaarheidsinterval verstaan we een traject met een zodanige duur dat het haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen cq informatie van kinderen (hielpriksetje, uitslagen) het traject kan afleggen. De gerealiseerde percentages in 2001 waren respectievelijk (1) 96%, (2) 88%, (3) 98% en (4) 92%. De meeste trajecten verliepen aanzienlijk sneller dan in voorgaande jaren het geval was. Sinds 1993 is de aanbevolen leeftijd voor het uitvoeren van de hielprik met twee dagen vervroegd. Deze wijziging heeft in de praktijk geleid tot een vervroeging met drie dagen. Was de gemiddelde leeftijd bij de hielprik in 1993 nog 8,1 dagen, in 2001 was deze leeftijd 5,0 dagen. Er waren in 2001 3 kinderen die ten onrechte werden verwezen.

Hoofdstuk 5: Van de 283 kinderen die verwezen werden naar de kinderarts werd bij 71 primaire congenitale hypothyreoïdie (CHT) en bij 12 secundaire/tertiaire CHT vastgesteld. Uitgaande van alle patiënten werd 94% voor de streefdatum van 21 dagen behandeld met schildklierhormoon, uitgaande van de patiënten met ernstige CHT was dit 100%. Bij 13 kinderen was er sprake van passagère CHT, bij 15 was nog geen conclusie mogelijk, bij 166 werden geen afwijkingen vastgesteld en van 6 is de uitslag van het diagnostisch onderzoek niet bekend.

Hoofdstuk 6: De sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde waren in 2000 respectievelijk 99%, 99,9% en 30%. Op dit moment is er 1 patiënt, geboren in 2001, bekend met een fout-negatieve screeningsuitslag. Dankzij de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure zijn vijf patiënten met secundaire/tertiaire CHT opgespoord die voorheen gemist zouden zijn. Door de verschuiving van het afkappunt

van TSH van 28 mE/l naar 20 mE/l in 1993 zijn in 2001 9 kinderen verwezen die uitgaande van de criteria voor 1993 niet verwezen zouden zijn. Van deze 9 hadden 5 primaire CHT.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 2001 weer:



^ waarvan 543 overleden voor de screeningsleeftijd

@ zie tabel 7

zie tabel 4a: 520 (1e hielprik) + 21 (herhaalde 1e hielprik)

Betekenis van afkortingen en termen

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

TBG-deficiëntie	Aangeboren tekort aan thyroxine-bindend globuline (TBG). Kinderen met een TBG-deficiëntie hebben een (zeer) laag T4 bij de screening. Het betreft echter een onschuldige aandoening, waarbij geen behandeling nodig is.
TSH	Thyreoïd-stimulerend hormoon, ook wel aangeduid met de term thyreotropine. Dit hormoon wordt geproduceerd in de hersenen (hypofyse). Het zet de schildklier aan tot de afgifte van T4.

Inhoudsopgave

1	Inleiding	8
2	Deelname aan de screening	9
3	Beloop van de screening	12
3.1	De uitvoering van de screening	12
1.1.1	Uitzonderingspositie prematuren en laat gescreende kinderen	13
1.2	Screeningsuitslagen en verwijzingen	14
1.3	Onvoldoende vullingen	19
4	De populatie verwezen kinderen	21
4.1	Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen	21
4.2	Enkele kenmerken van de verwezen kinderen	22
1.3	Tijdsduren	23
1.3.1	Leeftijd bij eerste hielprik	23
1.3.2	Interval tussen de eerste en tweede hielprik	25
1.3.3	Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts	26
1.3.4	Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek	28
1.1.5	Leeftijd bij diagnostisch onderzoek	29
1.4	Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen	31
5	Diagnosen	32
5.1	Permanente CHT	32
5.1.1	Primaire CHT	38
5.1.2	Secundaire/tertiaire CHT	38
5.2	Passagère CHT	39
1.3	(Nog) geen conclusie mogelijk	40
1.4	Geen CHT	41
1.4.1	TBG-deficiëntie	41
1.5	Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	42
1.6	Behandeling in relatie tot diagnose	42
1.7	Diagnose naar entadministratie	42
6	De methode van screening	44
7	Literatuur	46
	Bijlage(n)	
	A 3 ^e meetpunt 1996	

1 Inleiding

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT) over alle in 2001 in Nederland geboren kinderen. De wijze van verslaggeving is grotendeels gelijk aan die van de voorgaande jaren.

In een bijlage zijn de resultaten vermeld van het derde meetpunt bij kinderen geboren in 1996. De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten. Het eerste meetpunt heeft betrekking op het eerste diagnostisch onderzoek door de kinderarts. De meeste kinderen zijn dan jonger dan één maand. In een aantal gevallen is dan nog niet duidelijk wat de diagnose is. Bij deze groep kinderen wordt op de leeftijd van ongeveer 12-15 maanden opnieuw geïnformeerd bij de kinderarts wat de diagnose is (tweede meetpunt). Het derde meetpunt wordt afgenomen op de leeftijd van 4 tot 5 jaar. Bij het derde meetpunt wordt bij de behandelend kinderarts nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CHT of waarbij nog geen conclusie mogelijk was.

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

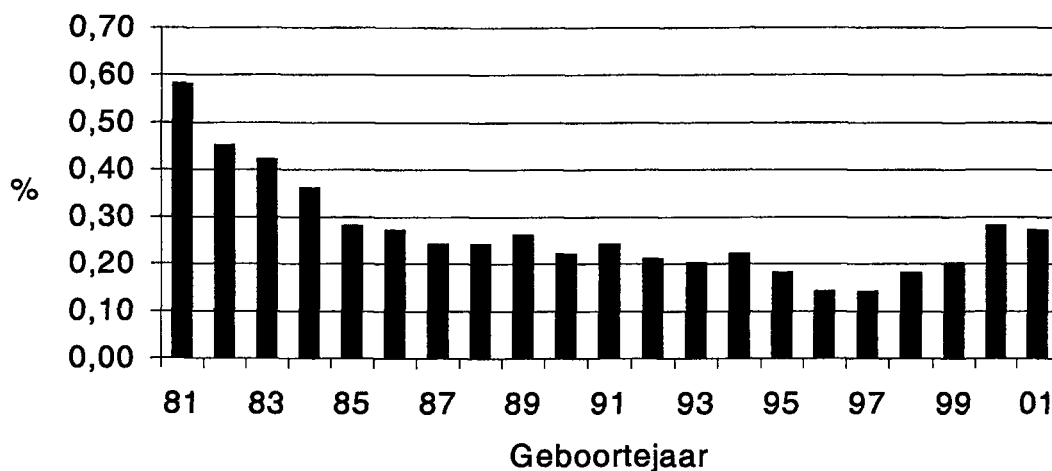
2 Deelname aan de screening

De gegevens van dit hoofdstuk zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de provinciale en grootstedelijke entadministraties. In 2001 werd bij 203.514 (99,50%) van de 204.527 levendgeborenen in Nederland een hielprik afgenomen. Wanneer kinderen, die vóór de screeningsleeftijd overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten, werd 99,77% onderzocht. De redenen van niet-deelname worden hieronder weergegeven in vergelijking met enkele voorgaande jaren (tabel 1). Bij enkele kinderen wordt opgegeven dat geen hielprik verricht is, omdat de ouders vertrokken zijn. Een kind wordt in deze categorie ondergebracht wanneer de ouders niet blijken te wonen op het aangegeven adres of wanneer de ouders verhuisd zijn naar het buitenland. Het is daarom aannemelijk dat enkele van deze kinderen elders in Nederland of in het buitenland toch gescreend zijn.

Tabel 1 De redenen van niet-deelname aan de CHT-screening in 1995 tot en met 2001

Redenen	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	
	%	%	%	%	%	%	n	%
Weigering en bezwaar	0,06	0,06	0,05	0,06	0,06	0,06	106	0,05
Overleden	0,15	0,26	0,26	0,28	0,32	0,29	543	0,27
Vertrokken	0,04	0,02	0,04	0,04	0,04	0,06	110	0,05
Onbekend	0,07	0,06	0,04	0,08	0,10	0,16	254	0,12
Totaal	0,33	0,39	0,40	0,46	0,52	0,57	1013	0,50
Pasgeborenen	191.250	193.200	191.412	199.752	202.477	207.579	204.527	

In 1992 was de niet-deelname door overlijden 0,15%. In de jaren 1993-1994 daalde de niet-deelname door overlijden. Vanaf 1994 nam deze weer toe tot 0,32% in 1999 en daalde weer naar 0,27 in 2001. Vanaf 1996 komen de cijfers overeen met de gegevens van het CBS. Tot 1996 waren de percentages lager en kwamen ze niet overeen met cijfers van het CBS. De verklaring voor deze discrepantie is een registratie-artefact. Gedurende enkele jaren werd niet meer door alle entadministraties het aantal kinderen geregistreerd dat overleden is in de periode tussen de geboorte en de afname van de hielprik. De stijging in het percentage overleden kinderen vanaf 1996 komt doordat toen alle entadministraties weer wel de overleden kinderen gingen registreren. Figuur 1 geeft het percentage niet-deelname in 2001 in vergelijking met voorgaande jaren. Sinds 1997 leek er een stijgende lijn in het percentage niet-deelname te zitten. Deze stijging werd niet veroorzaakt door een stijging in de categorie 'onbekend'. Deze stijging wordt niet doorgezet in 2001. De percentages in deze figuur zijn berekend ten opzichte van het aantal in leven zijnde kinderen bij de hielprik.



Figuur 1 Niet-deelname aan de screening op CHT in 1981 tot en met 2001. Percentages berekend ten opzichte van het aantal nog in leven zijnde kinderen bij de hieprijk

Tabel 2a toont de deelname naar provinciale en grootstedelijke entadministratie. Het percentage niet-gescreenden (excl. overleden kinderen) varieerde van 0,00% (Drenthe) tot 0,98% (Amsterdam).

Tabel 2a Deelname en de redenen van niet-deelname aan de CHT-screening naar entadministratie; geboortejaar 2001

Entadministratie	Geborenen	gescreend	niet-gescreend*	Redenen van niet deelname			
				Weigering /bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend
Groningen	6743	6738	4 (0.06)	2	1	2	0
Friesland	8008	7984	5 (0.06)	4	19	0	1
Drenthe	5901	5885	0 (0.00)	0	16	0	0
Overijssel	14694	14634	11 (0.08)	11	49	0	0
Flevoland	5228	5201	8 (0.15)	5	19	3	0
Gelderland	24911	24781	52 (0.21)	6	78	9	37
Utrecht	15995	15922	61 (0.38)	10	12	1	50
Nrd-Holland (excl. A'dam)	22672	22510	57 (0.25)	12	105	9	36
Amsterdam	11338	11211	111 (0.98)	16	16	52	43
Zuid-Holland (excl. R'dam)	35695	35506	87 (0.24)	16	102	4	67
Rotterdam	7485	7434	43 (0.58)	0	8	23	20
Zeeland	4207	4188	15 (0.36)	9	4	6	0
Nrd-Brabant	29611	29483	15 (0.05)	15	113	0	0
Limburg	12039	12037	1 (0.01)	0	1	1	0
Nederland	204527	203514	470 (0.23)	106	543	110	254

* exclusief overleden kinderen

Entadministraties die in 2001 relatief gezien wat meer niet-gescreenden hadden, hadden dit veelal ook in voorgaande jaren (tabel 2b).

Tabel 2b Niet-deelname[^] aan de screening naar entadministratie in 1995 tot en met 2001

Entadministratie	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
	%	%	%	%	%	%	%
Groningen	0.05	0.06	0.06	0.05	0.05	0.06	0.06
Friesland	0.04	0.12	0.04	0.08	0.03	0.05	0.06
Drenthe	0.00	0.04	0.00	0.07	0.02	0.03	0.00
Overijssel	0.18	0.13	0.11	0.11	0.17	0.13	0.08
Flevoland	0.12	0.14	0.09	0.25	0.31	0.16	0.15
Gelderland	0.19	0.29	0.25	0.27	0.26	0.37	0.21
Utrecht	0.16	0.14	0.09	0.10	0.18	0.10	0.38
Noord-Holland (excl. A'dam)	0.12	0.15	0.08	0.10	0.06	0.39	0.25
Amsterdam	0.55	0.31	0.34	0.52	0.68	1.03	0.98
Zuid-Holland (excl. R'dam)	0.18	0.08	0.17	0.36	0.36	0.52	0.24
Rotterdam	0.40	0.17	0.14	0.11	0.27	0.28	0.58
Zeeland	0.98	0.32	0.66	0.16	0.33	0.25	0.36
Noord-Brabant	0.08	0.06	0.06	0.07	0.04	0.05	0.05
Limburg	0.05	0.08	0.02	0.02	0.07	0.00	0.01
Nederland	0.18	0.14	0.14	0.18	0.20	0.28	0.23

[^] exclusief overleden kinderen

Conclusie: het percentage niet-deelname (exclusief overleden kinderen) in 2001 is iets gedaald ten opzichte van het percentage in 2000 maar nog steeds hoger dan de percentages in de periode 1987-1999. Het percentage niet-deelname (exclusief overleden kinderen) varieerde tussen de entadministraties van 0,00% tot 0,98% en is het hoogst in de grote steden Rotterdam (0.58%) en Amsterdam (0.98%).

3 Beloop van de screening

Na een korte weergave van de uitvoering van de CHT-screening in Nederland (3.1) wordt het beloop van de screening besproken aan de hand van de uitslagen van eerste en tweede hieiprik en de verwijzingen (3.2). In 3.3 wordt nader ingegaan op het aantal onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes. De gegevens zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties.

3.1 De uitvoering van de screening

De hieiprik wordt uitgevoerd door de verpleegkundige ouder- en kindzorg (voorheen aangeduid met wijkverpleegkundige), verloskundige, huisarts, of door een medewerker van het kraamcentrum of ziekenhuis, waarbij vier cirkels filtreerpapier geheel met bloed gevuld worden. Tot eind 1993 was de aanbevolen leeftijd voor het verrichten van de prik de leeftijd van 6 tot en met 8 dagen (de geboortedag geldt daarbij als dag 0). Vanaf eind 1993 tot midden 1999 werd aanbevolen de hieiprik te verrichten op de leeftijd van 5 tot en met 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Vanaf midden 1999 wordt aanbevolen de hieiprik te verrichten op de leeftijd van 4 tot en met 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Hierbij geldt dat bij voorkeur geprikt moet worden op dag 4. Van alle binnengekomen bloedmonsters wordt in de 5 screeningslaboratoria de thyroxine (T4)-concentratie bepaald; deze wordt uitgedrukt in standaarddeviatie (SD) ten opzichte van het daggemiddelde. Is de T4 SD-waarde $\leq 0,8$ (in ongeveer 20% van de monsters), dan wordt uit hetzelfde filtreerpapier-bloed het gehalte van het thyroïd stimulerend hormoon (TSH) bepaald. Vanaf 1-1-1995 wordt eveneens het TBG bepaald bij de screening. Het TBG wordt alleen bepaald bij die kinderen waarvan de T4 SD-waarde $\leq -1,6$ is (ongeveer 5% van de monsters).

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

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

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

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

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

[^] Met uitzondering van prematuren en laat gescreeende kinderen zie 3.1.1

Tabel 3b Interpretatie en actie bij tweede hielprik

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

[^] Met uitzondering van prematuren en laat gescreeende kinderen zie 3.1.1

3.1.1 Uitzonderingspositie prematuren en laat gescreeende kinderen

Bij prematuur geboren is niet alleen de T4-concentratie, maar ook de T4/TBG-ratio vaak verlaagd. Voor deze kinderen gelden daarom andere criteria voor vervolgonderzoek. De definitie van prematuur bij de CHT-screening is: zwangerschapsduur van ≤ 36 weken én een geboortegewicht van ≤ 2500 gram. Voor deze groep geldt alleen de uitslag van de TSH-bepaling als criterium voor vervolgonderzoek. Tot 1992 gold daarbij nog als extra criterium dat de hielprik op de leeftijd van 6 tot en met 9 dagen verricht moest zijn. Ondanks de prematurenregeling was het percentage prematuren in de groep verwezen kinderen aanzienlijk hoger dan in de algemene populatie het geval was. In 1992 is daarom nagegaan of de prematurenregeling zodanig

aangepast kon worden dat een wezenlijke vermindering optreedt van het aantal verwezen prematuren, zonder dat het aantal gemiste patiënten met CHT toeneemt. Het bleek dat het laten vallen van het leeftijdscriterium de beste oplossing was. Vanaf 1 januari 1993 is de nieuwe prematurenregeling van kracht. In het 'Draaiboek neonatale screening op AGS, CHT en PKU' (vierde herziene uitgave, 2001) staat de gehele procedure gedetailleerd beschreven.

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

3.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 4a geeft het aantal herhalingsonderzoeken en verwijzingen weer. In tabel 4b worden enkele belangrijke gegevens uit tabel 4a vergeleken met voorgaande jaren. Bij 205 (0,10%) kinderen werd bij de eerste hielprik een 'afwijkende' uitslag vastgesteld. Van deze 205 kinderen werd bij 200 nader diagnostisch onderzoek verricht. Bij 520 (0,26%) kinderen was er sprake van een 'dubieuze' uitslag. Bij 1564 (0,77%) was er onvoldoende bloed afgenomen en was een herhaalde eerste hielprik noodzakelijk.

Dankzij de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 is het percentage 'dubieuze' uitslagen vanaf 1995 ten opzichte van voorgaande jaren afgenomen (figuur 2). Het percentage 'afwijkende' uitslagen in 2001 (0,10%) is iets lager dan de percentages in de afgelopen jaren (figuur 3). Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes daalde van 0,90 in 1995 naar 0,75 in 1999 (zie tabel 4b en paragraaf 3.3). In 2000 was het gestegen tot 0,89. In 2001 daalde het percentage weer naar 0,77.

Het aantal naar een kinderarts verwezen kinderen na één of twee hielprikken bedroeg 279. Bij 50 kinderen werden drie of zelfs vier hielprikken afgenomen, hiervan werden 2 kinderen verwezen. Het totale aantal verwezen kinderen volgens de kwartaallijsten is dus 281. Dit aantal is vrijwel gelijk aan het aantal dat gemeld is met behulp van de registratieformulieren, namelijk 283 (zie 4.1). Bij 224 kinderen werd een tweede hielprik verricht, ondanks het feit dat de uitslag van de eerste hielprik 'negatief' was. Een mogelijke verklaring voor een deel van deze 224 tweede hielprikken is dat het in feite een herhaalde eerste hielprik is omdat het bloedmonster op dag 1 t/m 3 werd afgenomen i.p.v. op de vierde dag zoals wordt aanbevolen.

Na de eerste hielprik werd bij 35 kinderen geen tweede hielprik verricht, hoewel dit wel geïndiceerd was. Vijf kinderen werden na de eerste hielprik niet verwezen en 1 kind werd na de tweede hielprik niet verwezen, hoewel dit op grond van de screeningsuitslagen wel noodzakelijk was. Er waren 18 kinderen met onvoldoende vulling bij de tweede hielprik.

Tabel 4a Uitslagen en verwijzingen bij de CHT-screening in 2001

	n	%*
Na 1e hielprik:		
Negatief	201141	98.83
Dubieus	520	0.26
Afwijkend	205	0.10
Onvoldoende vulling	1564	0.77
Anders@	84	0.04
Verwezen	200	0.10
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	5	0.00
Na herhaalde 1e of 2e hielprik:		
Niet verricht (wel geïndiceerd)&	35	0.02
Negatief	2013	0.99
w.v. bij 1 ^e hp dubieus	420	0.21
w.v. bij 1 ^e hp OV/anders	1593	0.78
Dubieus	83	0.04
w.v. bij 1 ^e hp eveneens dubieus	62	0.03
w.v. bij 1 ^e hp OV/anders	21	0.01
Afwijkend	18	0.01
w.v. bij 1 ^e hp dubieus	15	0.01
w.v. bij 1 ^e hp OV/anders	3	0.00
Dubieus^ + afwijkend	80	0.04
Onvoldoende vulling	18	0.01
w.v. bij 1 ^e hp dubieus	0	0.00
w.v. bij 1 ^e hp OV/anders	18	0.01
Anders@	0	0.00
Verwezen	79	0.04
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	1	0.00
Verwezen na 1 of 2 hielprikken	279	0.14
3 of 4 hielprikken	50	0.02
w.v. verwezen	2	0.00
Totaal verwezen	281#	0.14
Totaal gescreend	203514	

* Van het totale aantal gescreende zuigelingen;

^ en 1e hielprik eveneens dubieus;

@ Bijv. te vroeg geprikt of bepaling mislukt;

& Bijv. ouders weigeren of kind overleden;

OV onvoldoende vulling;

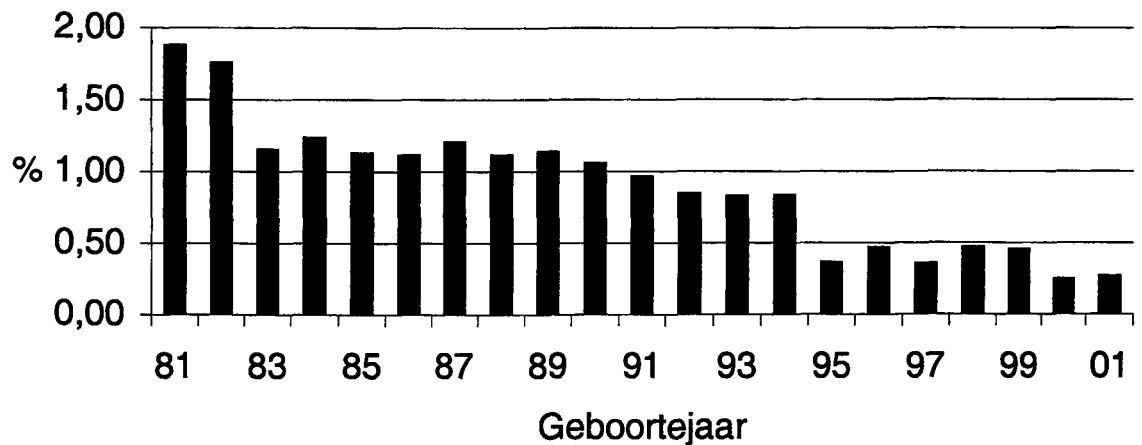
volgens de registratieformulieren werden 283 kinderen verwezen (zie paragraaf 4.1).

Tabel 4b Uitslagen en verwijzingen bij de CHT-screening in 1995 tot en met 2001

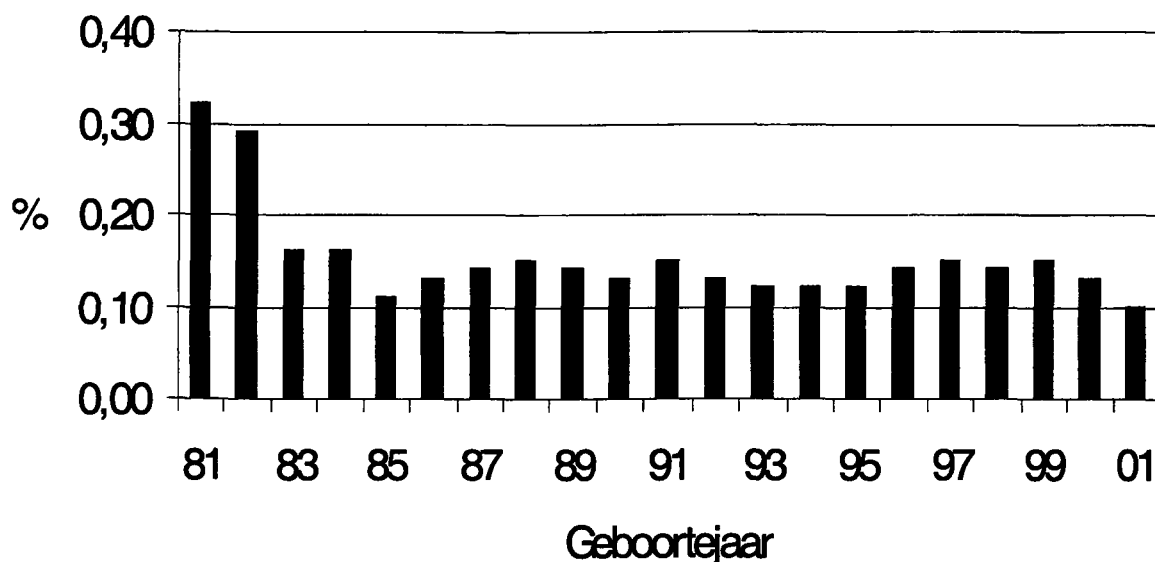
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
	%	%	%	%	%	%	%
Na 1e hiel prik:							
- Negatief	98,56	98,62	98,72	98,66	98,65	98,72	98,83
- Dubieus	0,36	0,46	0,36	0,46	0,45	0,24	0,26
- Afwijkend	0,12	0,14	0,15	0,14	0,15	0,13	0,10
- Onvoldoende vulling^^	0,90	0,77	0,76	0,75	0,75	0,89	0,77
- Te vroeg geprikt/overige	0,06	0,01	0,01	0,00	0,00	0,02	0,04
Na herhaalde 1e en 2e hiel prik:							
- Negatief	1,22	1,10	1,03	1,08	1,08	1,08	0,99
- Dubieus^ + afwijkend	0,06	0,09	0,08	0,10	0,08	0,04	0,04
Verwezen na 1 of 2 hiel prikken	0,17	0,23	0,23	0,23	0,23	0,16	0,14
Gescreend	190.619	192.438	190.654	198.830	201.421	206.400	203.514

^ en eerste hiel prik eveneens 'dubieus'

^^ definitie zie 3.3



Figuur 2 'Dubieuze' screeningsuitslagen naar geboortejaar



Figuur 3 'Afwijkende' screeningsuitslagen naar geboortejaar

Tabel 5 toont de uitslagen en verwijzingen na (herhaalde) eerste en tweede hielprik naar entadministratie van de woonplaats. Het percentage 'onvoldoende vullingen' varieerde van 0,46% (Limburg) tot 1,08% (Friesland).

Tabel 5 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede (herhaalde eerste) hielprik in 2001 naar entadministratie

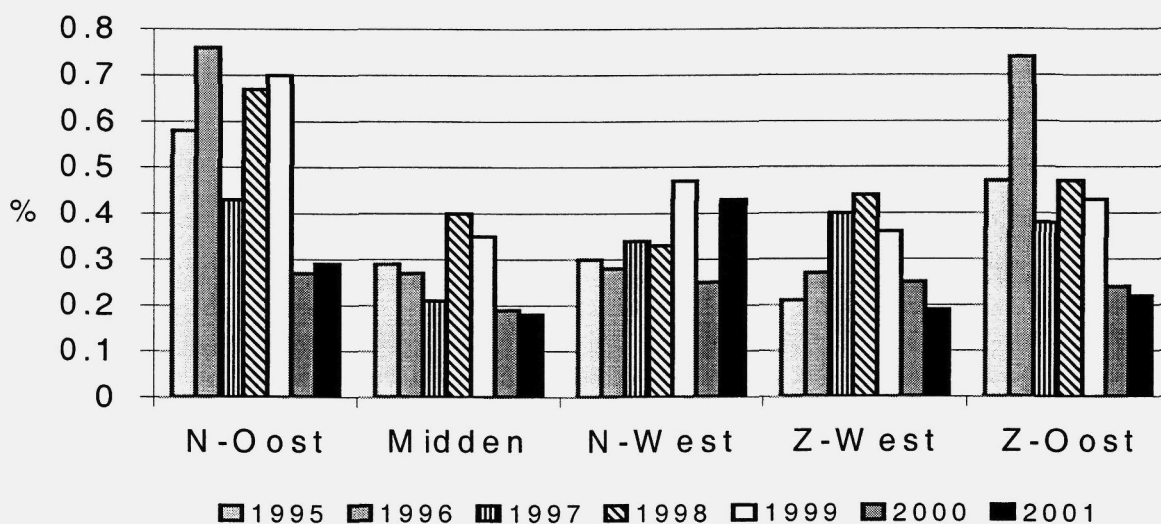
Entadministratie	Gescreend	1e hielprik				n	(%)*	mislukt / te vroeg geprikt	herhaalde 1e en 2e hielprik		n	%*
		neg.	dub.	afw.	onvold.				neg.	dub. +afw.		
Groningen	6738	6650	22	4	62	(0.92)	0	83	1	5	(0.07)	
Friesland	7984	7858	28	8	86	(1.08)	4	108	5	13	(0.16)	
Drenthe	5885	5802	7	6	61	(1.04)	9	76	1	7	(0.12)	
Overijssel	14634	14459	44	15	116	(0.79)	0	149	10	25	(0.17)	
Flevoland	5201	5132	19	8	42	(0.81)	0	56	3	11	(0.21)	
Gelderland	24781	24571	41	27	142	(0.57)	0	167	7	32	(0.13)	
Utrecht	15922	15794	32	10	86	(0.54)	0	109	4	13	(0.08)	
Nrd. Holland (excl. A dam)	22510	22217	101	17	161	(0.72)	14	258	12	28	(0.12)	
Amsterdam	11211	11089	47	10	65	(0.58)	0	105	6	15	(0.13)	
Zuid-Holland (excl. R dam)	35506	35121	71	36	278	(0.78)	0	318	11	46	(0.13)	
Rotterdam	7434	7274	11	17	79	(1.06)	53	134	3	20	(0.27)	
Zeeland	4188	4157	6	3	22	(0.53)	0	26	2	5	(0.12)	
N.Brabant	29483	29080	64	30	309	(1.05)	0	348	9	39	(0.13)	
Limburg	12037	11937	27	14	55	(0.46)	4	76	6	20	(0.17)	
Nederland	203514	201141	520	205	1564	(0.77)	84	2013	80	279	(0.14)	

* ten opzichte van het aantal gescreenden

Tabel 6 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik naar verzorgingsgebied van de screeningslaboratoria. De regio Noord-West heeft het hoogste percentage 'dubieuze' uitslagen (0,43%), gevolgd door de regio's Noord-Oost met 0,29%, Zuid-Oost met 0,22%, Zuid-West met 0,19% en Midden met 0,18%. In figuur 4 wordt het percentage dubieuze uitslagen voor elk van de vijf regio's gegeven voor de periode 1995 tot en met 2001. Als gevolg van de toevoeging van TBG aan de screening in 1995 is vanaf 1995 het percentage 'dubieuze' uitslagen in Nederland sterk afgenomen. Het percentage dubieuze uitslagen in 2001 is in de regio's N-Oost, Midden, Z-West en Z-Oost ongeveer op hetzelfde niveau gebleven als in 2000. In de regio Noord-West ligt het percentage dubieuze uitslagen in 2001 hoger dan in 2000 (0,43% resp. 0,25%).

Tabel 6 *Screeningsuitslagen na eerste hielprik in 2001 naar verzorgingsgebied van de laboratoria*

Verzorgings- Gebied	1e hielprik										
	Laboratorium gescreend	neg.		dub.		afw.		onvold.vulling		Mislukt / te vroeg geprikt	
		n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Noord-Oost	35241	34769	(98.66)	101	(0.29)	33	(0.09)	325	(0.92)	13	(0.04)
Midden	40703	40365	(99.17)	73	(0.18)	37	(0.09)	228	(0.56)	0	(0.00)
Noord-West	38922	38438	(98.76)	167	(0.43)	35	(0.09)	268	(0.69)	14	(0.04)
Zuid-West	47128	46552	(98.78)	88	(0.19)	56	(0.12)	379	(0.80)	53	(0.11)
Zuid-Oost	41520	41017	(98.79)	91	(0.22)	44	(0.11)	364	(0.88)	4	(0.01)
Totaal	203514	201141	(98.83)	520	(0.26)	205	(0.10)	1564	(0.77)	84	(0.04)



Figuur 4 *'Dubieuze' uitslagen in 1995-2001 naar verzorgingsgebied van de laboratoria*

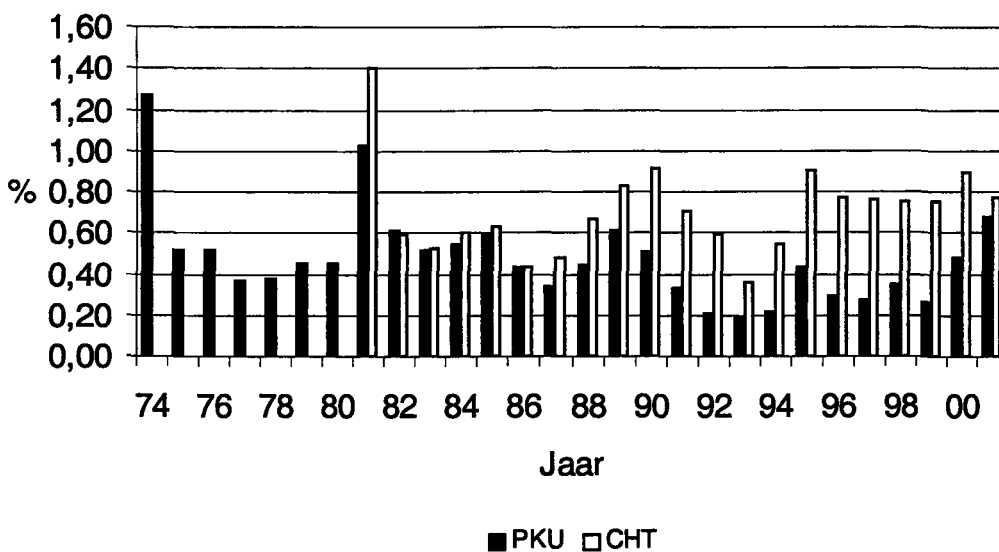
3.3 Onvoldoende vullingen

Definitie

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

Verloop

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

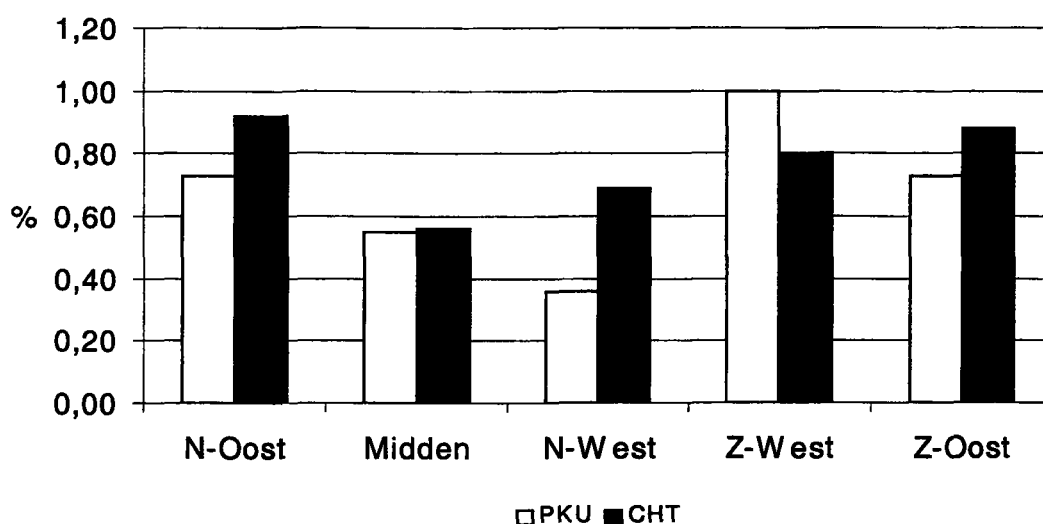


Figuur 5 Percentage onvoldoende vullingen ten opzichte van het aantal gescreenden bij de screening op PKU en CHT vanaf de invoering van beide screeningsprogramma's tot en met 2001

In de periode 1982 tot en met 1986 was het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de PKU-screening vrijwel gelijk aan dat bij de CHT-screening. Vanaf 1983 is het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de PKU-screening steeds lager dan dat van de CHT-screening. Tot de invoering van de landelijke screening op AGS medio 2000 werd door de laboratoria bij onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes gestart met de PKU-bepaling, en vervolgens de CHT-bepalingen. Vanaf medio 2000 werd de

prioriteit van de uitvoering van de analyses gewijzigd naar eerst AGS, dan CHT en dan PKU. In 1993 was het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes het laagst sinds de start van de screening. In 2001 is het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de CHT-screening licht gedaald ten opzichte van 2000 en weer op hetzelfde niveau als in de periode 1996-1999. Het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de PKU-screening is echter gestegen ten opzichte van 2001.

Figuur 6 geeft de percentages onvoldoende vullingen (OV) bij de PKU en CHT screening naar verzorgingsgebied van de laboratoria. In de regio Midden is het verschil in het percentage OV tussen de PKU-, en CHT-screening gering. In de regio's Noord-West, Noord-Oost en Zuid-Oost is het percentage onvoldoende vullingen met name hoog bij de CHT-screening. In de regio Zuid-West is met name het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU-screening hoog.



Figuur 6 Percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de PKU-, en CHT-screening naar laboratorium in 2001

Conclusie:

- 1 Het percentage dubieuze uitslagen is in 2001 op hetzelfde niveau gebleven als in 2000, maar vrijwel gehalveerd t.o.v. 1999.
- 2 Het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de CHT-screening is in 2001 gedaald ten opzichte van 2000 en daarmee weer op hetzelfde niveau als in de periode 1996-1999.

4 De populatie verwezen kinderen

In dit hoofdstuk wordt de populatie kinderen beschreven die voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts zijn verwezen. In 4.1 wordt het aantal geregistreerde meldingen gegeven betreffende kinderen die verwezen zijn. Verder komen in dit hoofdstuk aan de orde enkele kenmerken van de verwezen kinderen (4.2), de tijdsduren (4.3) en de niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen (4.4).

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

4.1 Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen

Over het geboortjaar 2001 meldden de entadministraties aan TNO-PG 283 kinderen die in aanmerking kwamen voor verwijzing naar een kinderarts (tabel 7). Dit is vrijwel identiek aan het aantal dat volgens de kwartaallijsten is verwezen (n=281) (zie 2.2).

Tabel 7 Aantal verwezen kinderen, geboren in 2001 naar regio

Regio	Totaal	Na 1e hiepriek	Na 2e, 3e of 4 ^e hiepriek
Noord-Oost	51		
Groningen	5	4	1
Friesland	13	9	4
Drenthe	7	6	1
Overijssel	26	16	10
Midden	45		
Gelderland	33	25	8
Utrecht	12	12	0
Noord-West	55		
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	28	16	12
Amsterdam	16	10	6
Flevoland	11	8	3
Zuid-West	70		
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	47	36	11
Rotterdam	18	14	4
Zeeland	5	3	2
Zuid-Oost	61		
Noord-Brabant	40	31	9
Limburg	21	15	6
Totaal	282 [^]	282 [^]	205

[^] 1 kind kwam uit het buitenland

4.2 Enkele kenmerken van de verwezen kinderen

In het eerste jaar van de screening was onder de verwezen kinderen het percentage prematuren zeer hoog. Medio 1982 werden de criteria voor deze groep daarom herzien (zie 3.1.1). Hoewel het aantal verwezen kinderen hierdoor aanzienlijk daalde, bleef het percentage prematuren hoog. Zo varieerde het percentage vroeggeborenen (zwangerschapsduur < 37 weken) onder de verwezen kinderen in de periode 1991 tot en met 2000 van 11 tot 25% (tabel 8). In de algemene populatie is dit percentage slechts 5 (Verkerk & Noord-Zaadstra 1991). Door de wijziging van de prematurenregeling per 1 januari 1993 (zie 3.1.1) is het aantal verwezen 'prematuren' verder afgenomen. Het percentage vroeggeborenen is in 2001 10%, wat lager is dan de percentages van de laatste jaren.

Verder blijkt onder de verwezen kinderen het percentage jongens en het percentage overleden kinderen hoog te zijn. De scheve man/vrouw-ratio wordt veroorzaakt doordat bij de screening veel kinderen met een TBG-deficiëntie verwezen worden. Dit is een recessieve aandoening die via het X-chromosoom wordt doorgegeven en dus vaker bij jongens voorkomt (zie 5.4.1). De hoge mortaliteit kan verklaard worden uit het feit dat bij zeer zieke kinderen vaker lage T4-concentraties vóórkomen.

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

Kenmerk	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Geslacht								
Jongen	70	65	65	64	64	64	65	64
Meisje	30	35	35	36	36	36	35	36
Prematuur[^]								
Ja	5	7	5	5	4	5	4	5
Nee	95	93	95	95	96	95	96	95
Geboortegewicht								
≤ 2500 gram								
Ja	13	15	16	17	11	13	13	12
Nee	87	85	84	83	89	87	87	88
Zwangerschapsduur								
≤ 36 weken								
Ja	19	22	17	17	18	18	13	10
Nee	81	78	83	83	82	82	87	90
Overleden								
Ja	1,3	4,3	1,5	2,7	4,2	4,0	4,9	4,6
nee/onbekend	98,7	95,7	98,5	97,3	95,8	96	95,1	95,4

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

Conclusie: Sinds de invoering van de prematurenregeling in 1993 is het percentage kinderen met een laag geboortegewicht en het percentage vroeggeborenen in de groep verwezen kinderen stabiel.

4.3 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de geboorte en de eerste hielprik (4.3.1)
- de eerste hielprik en de tweede hielprik (4.3.2)
- de eerste hielprik (of bij twee hielprikken, de tweede hielprik) en de melding aan de huisarts dat het kind verwezen dient te worden (4.3.3)
- de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts (4.3.4)
- de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts (4.3.5).

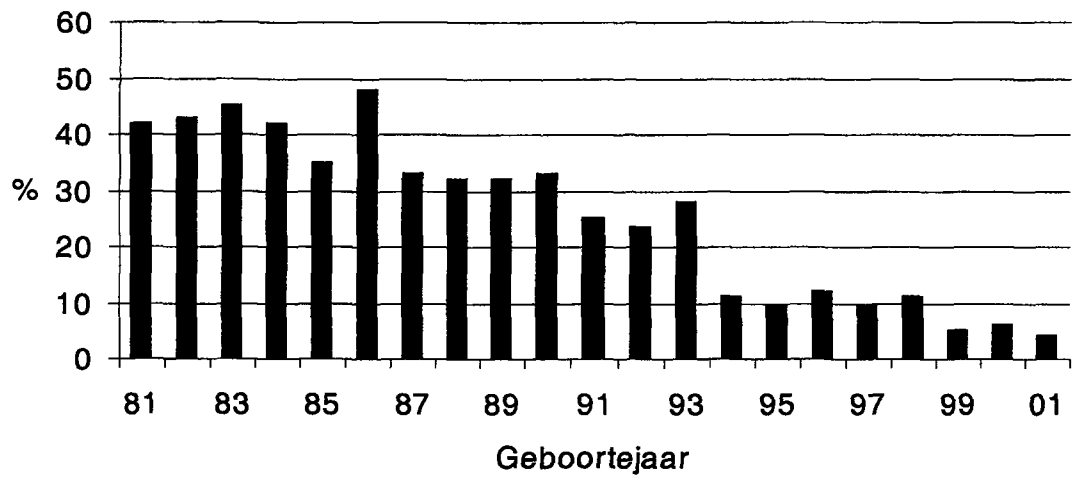
Om een beter inzicht te verkrijgen waar vertraging optreedt in het tijdpad wordt met zogenaamde '90%-haalbaarheidsintervallen' gewerkt. Onder een 90%-haalbaarheidsinterval verstaan we een deeltraject met een zodanige duur, dat het haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen cq informatie van de kinderen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

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

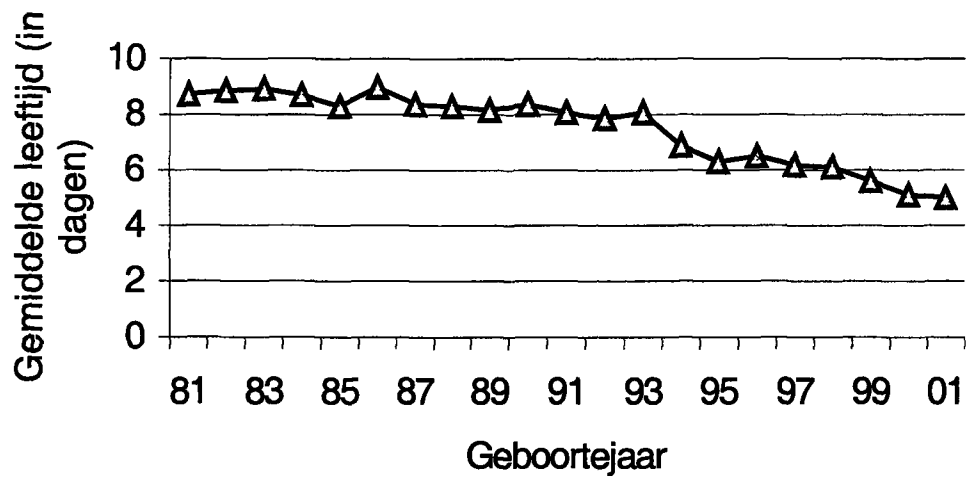
4.3.1 *Leeftijd bij eerste hielprik*

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject van geboorte tot hielprik is gesteld op 8 dagen. In 2001 werd 4% na de leeftijd van 8 dagen geprikt. In 2000 was dit percentage gelijk aan 6, in 1999 gelijk aan 5. In de periode 1994-1998 werden iets hogere percentages gevonden. In de periode 1981-1993 waren deze percentages echter beduidend hoger (figuur 7a). Tabel 9 geeft een overzicht naar entadministratie van de leeftijd bij de eerste hielprik. Het percentage ontbrekende gegevens varieerde in de periode 1981 tot en met 2000 van 4 (in 1993) tot en met 19 (in 1985). In 2001 was het percentage ontbrekende gegevens 3.

De gemiddelde leeftijd bij de hielprik was in 2001 5,0 dagen, in 2000 5,1 dagen en in 1999 5,6 dagen (figuur 7b) (opmerking: bij het berekenen van deze gemiddelden zijn leeftijden ouder dan 21 dagen buiten beschouwing gelaten).



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



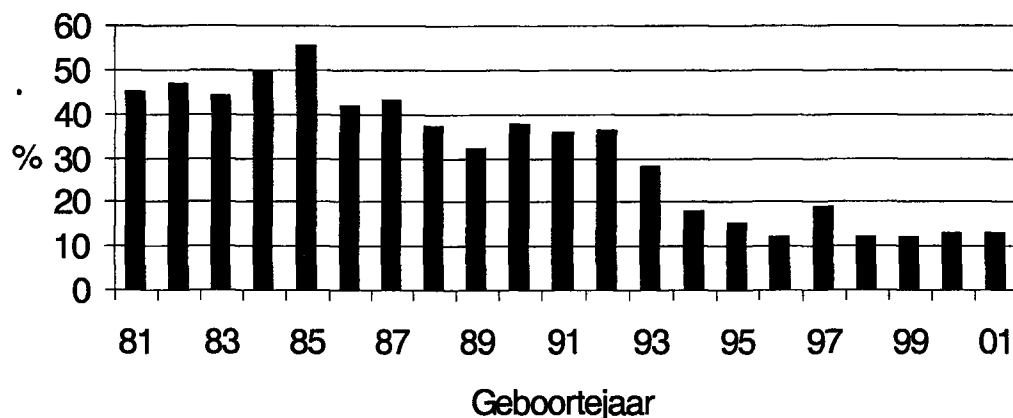
Figuur 7b Gemiddelde leeftijd bij eerste hielprik van 1981 tot 2001.

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

Entadministratie	gescreend na leeftijd van 8 dagen					
	ja		nee		Totaal	
	n	%	n	%	N	%
Noord-Oost						
Groningen	0	(0)	4	(100)	4	(100)
Friesland	0	(0)	13	(100)	13	(100)
Drenthe	0	(0)	5	(100)	5	(100)
Overijssel	1	(5)	20	(95)	21	(100)
Midden						
Gelderland	0	(0)	29	(100)	29	(100)
Utrecht	1	(8)	11	(92)	12	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	3	(13)	20	(87)	23	(100)
Amsterdam	0	(0)	15	(100)	15	(100)
Flevoland	0	(0)	6	(100)	6	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	2	(5)	37	(95)	39	(100)
Rotterdam	1	(6)	16	(94)	17	(100)
Zeeland	0	(0)	5	(100)	5	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	2	(6)	32	(94)	34	(100)
Limburg	0	(0)	15	(100)	15	(100)
Totaal	10	(4)	232	(96)	242	(100)

4.3.2 *Interval tussen de eerste en tweede hielprik*

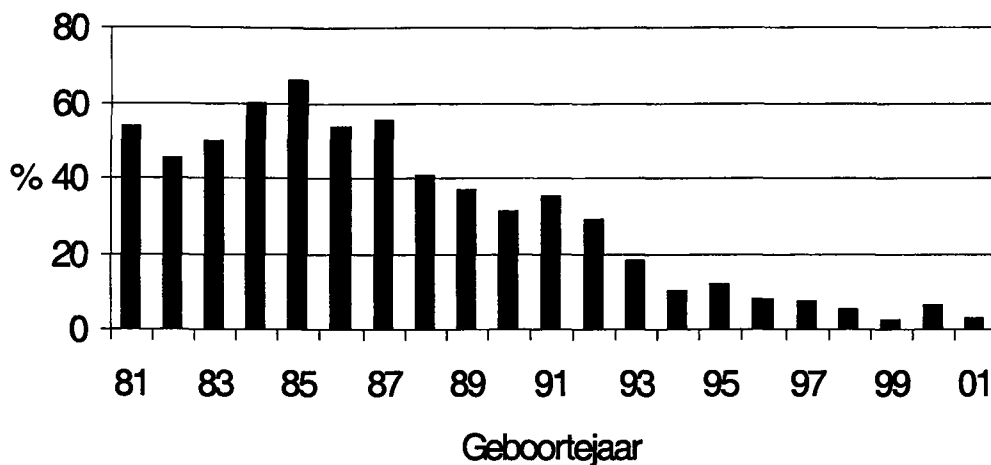
Het 90%-haalbaarheidsinterval voor het traject van eerste tot tweede hielprik is gesteld op 10 dagen. In 2001 duurde het in 12% (n=7) van de gevallen langer dan 10 dagen. Dit is gelijk aan het percentage in de voorgaande 3 jaar (figuur 8). In 10% van de gevallen ontbrak de datum van de eerste en/of tweede hielprik. In de periode 1981 tot en met 2000 varieerde het percentage ontbrekende gegevens van 12 tot 35. Gezien het kleine aantal kinderen dat twee hielprikken heeft gehad is een uitsplitsing naar entadministratie achterwege gelaten.



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

4.3.3 *Interval tussen hieprijk en melding aan de huisarts*

Indien een kind verwezen moet worden naar een kinderarts meldt de entadministratie dit bij de huisarts. Bij het berekenen van de tijd tussen hieprijk en melding aan de huisarts is bij kinderen die na de eerste hieprijk verwezen zijn uitgegaan van de datum van de eerste hieprijk, en bij kinderen die na de tweede hieprijk verwezen zijn, is uitgegaan van de datum van de tweede hieprijk. Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen hieprijk en melding aan de huisarts is gesteld op 7 dagen. In 2001 duurde dit traject in 2% van de gevallen langer dan 7 dagen. Dit percentage is iets lager dan in 2000. Tabel 10 toont de verdeling naar entadministratie. Met name de gegevens van 1981 dienen zeer voorzichtig geïnterpreteerd te worden. In dat jaar ontbrak namelijk van 79% de datum van de hieprijk en/of de datum van melding. Maar ook in de periode 1982 tot en met 1999 kon in een groot deel van de gevallen dit interval niet berekend worden (range 12% tot 34%). In 2001 was dit percentage 15.



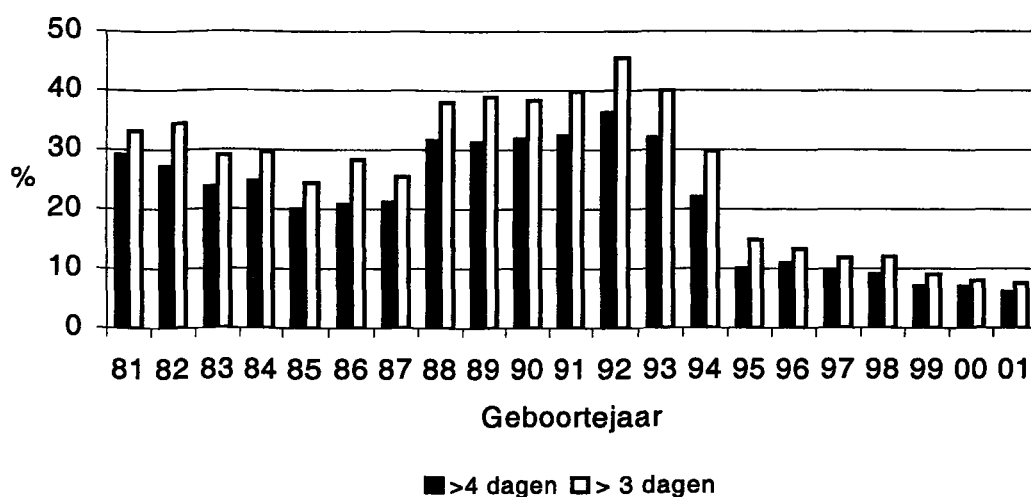
Figuur 9 Interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar

Tabel 10 Interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen geboren in 2001 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	interval groter dan 1 week					
	ja		nee		totaal	
	n	%	n	%	n	%
Noord-Oost						
Groningen	0	(0)	4	(100)	4	(100)
Friesland	0	(0)	13	(100)	13	(100)
Drenthe	0	(0)	5	(100)	5	(100)
Overijssel	0	(0)	18	(100)	18	(100)
Midden						
Gelderland	1	(4)	27	(96)	28	(100)
Utrecht	1	(13)	7	(88)	8	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	1	(4)	23	(96)	24	(100)
Amsterdam	3	(20)	12	(80)	15	(100)
Flevoland	0	(0)	9	(100)	9	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	0	(0)	26	(100)	26	(100)
Rotterdam	0	(0)	13	(100)	13	(100)
Zeeland	0	(0)	4	(100)	4	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	0	(0)	31	(100)	31	(100)
Limburg	0	(0)	15	(97)	15	(100)
Totaal	6	(3)	207	(97)	213	(100)

4.3.4 *Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek*

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek door de kinderarts is destijds gesteld op vier dagen. Recent werd echter gesteld dat drie dagen waarschijnlijk een betere grens is. In 2001 gold voor 6% van de gevallen dat dit traject langer duurde dan vier dagen. Uitgaande van drie dagen was dit percentage 8. Dit is vergelijkbaar met het voorgaande jaar (figuur 10). De gegevens van 1981 dienen zeer voorzichtig geïnterpreteerd te worden. In dat jaar ontbrak namelijk van 75% de datum van melding en/of van diagnostisch onderzoek. Maar ook in de periode 1982 tot en met 1996 kon in een aanzienlijk deel van de gevallen dit interval niet berekend worden (range 12% tot 34%). In 2001 was dit percentage 14. Tabel 11a geeft een overzicht van het interval tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek. Tabel 11b geeft een overzicht naar entadministratie van dit interval.



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

Tabel 11a Interval tussen de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek bij kinderen geboren in 2001 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram.

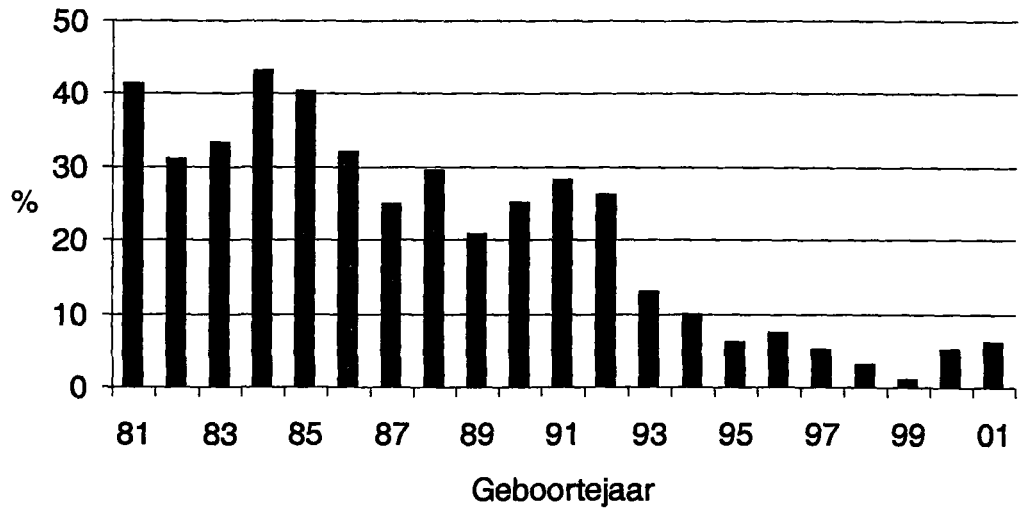
Interval Dagen)	n	%
≤1	179	83,6
2	12	5,6
3	7	3,3
4	3	1,4
>4	13	6,1

Tabel 11b Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek 4 dagen of langer bij kinderen geboren in 2001 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

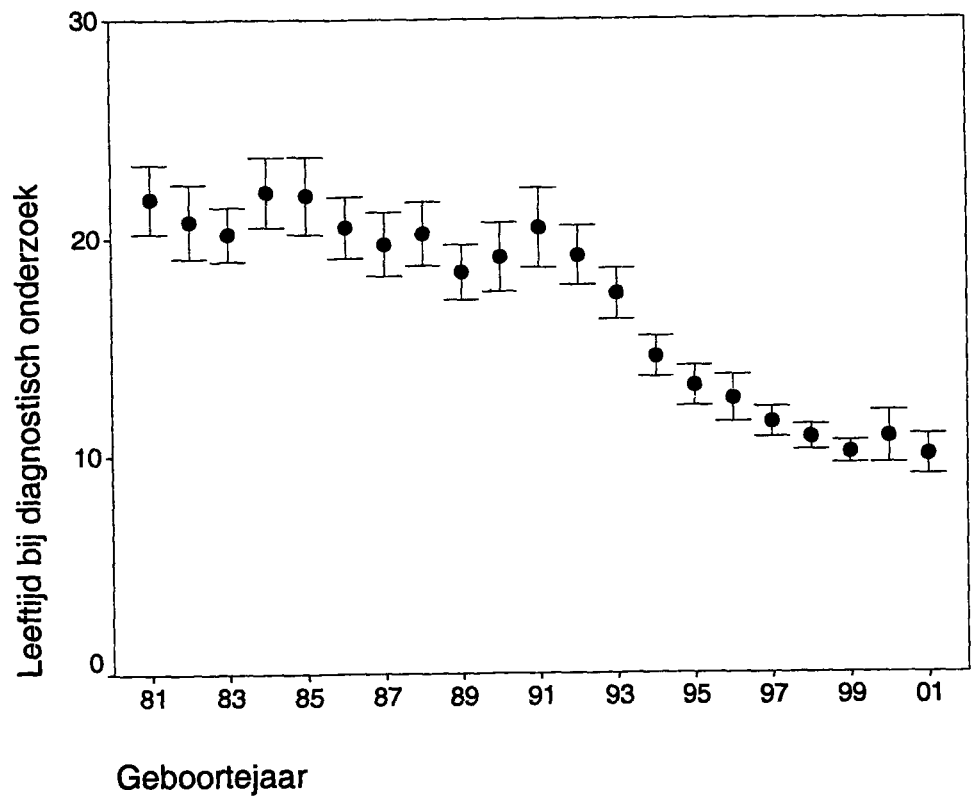
Entadministratie	interval 4 dagen of langer					
	ja		nee		totaal	
	n	%	n	%	n	%
Noord-Oost						
Groningen	1	(25)	3	(75)	4	(100)
Friesland	0	(0)	13	(100)	13	(100)
Drenthe	0	(0)	6	(100)	6	(100)
Overijssel	3	(15)	17	(85)	20	(100)
Midden						
Gelderland	2	(7)	26	(93)	28	(100)
Utrecht	0	(0)	8	(100)	8	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	0	(0)	23	(100)	23	(100)
Amsterdam	4	(29)	10	(71)	14	(100)
Flevoland	1	(13)	7	(88)	8	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	0	(0)	29	(100)	29	(100)
Rotterdam	0	(0)	12	(100)	12	(100)
Zeeland	0	(0)	3	(100)	3	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	3	(10)	28	(90)	31	(100)
Limburg	2	(13)	13	(87)	15	(100)
Totaal	16	(8)	198	(93)	214	(100)

4.3.5 *Leeftijd bij diagnostisch onderzoek*

Van de kinderen die direct voor verwijzing in aanmerking kwamen was in 2001 9% (n=26) drie weken of ouder bij diagnostisch onderzoek (figuur 11a). De gemiddelde leeftijd bij diagnostisch onderzoek bij kinderen die direct verwezen werden is de afgelopen jaren aanzienlijk jonger dan in de eerste jaren van het screeningsprogramma (figuur 11b). In 2001 kon bij 5% van deze kinderen dit interval niet berekend worden, omdat de datum van diagnostisch onderzoek ontbrak. In de periode 1981 tot en met 1999 varieerde dit percentage van 8 tot en met 23%. Een uitsplitsing naar entadministratie is achterwege gelaten in verband met kleine aantallen.



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



Figuur 11b Gemiddelde leeftijd in dagen (en 95% betrouwbaarheidsinterval) bij diagnostisch onderzoek bij direct verwezen kinderen

4.4 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen

In de periode 1981 tot en met 1994 waren de verwijscriteria bij de CHT-screening al tamelijk ingewikkeld. Door de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 is de complexiteit van de verwijscriteria nog verder toegenomen (zie 3.1). Het is daarom te verwachten dat daarbij fouten optreden. Van de 283 kinderen die in 2001 naar een kinderarts werden verwezen, bleek bij 3 (1%) dat ten onrechte vervolgonderzoek was aangevraagd (tabel 12). Geen van deze kinderen had CHT. In de periode 1987 tot en met 2000 varieerde het percentage onterecht verwezen kinderen van 1 tot 4.

Tabel 12 Overzicht van kinderen die ten onrechte werden verwezen naar de kinderarts

TNO reg.nr	1e hieiprik			2e hieiprik			zw.duur (wk)	geb.gew. (g)	regio entadminstratie
	T4 (SD)	T4/TBG Ratio	TSH (mE/l)	T4 (SD)	T4/TBG ratio	TSH (mE/l)			
75	-2,4	9,7	5	-2,8	6,1	5	40	3505	Zuid-Holland
137	-3,7	5,3	5	.	.	.	29	1115	Rotterdam
212	-1,7	6,9	3	-2,7	6,9	3	35	2404	Noord-Holland

Conclusie: In 2001 werden 3 kinderen ten onrechte verwezen naar een kinderarts.

5 Diagnosen

De in het TNO-databestand verzamelde gegevens van de 283 verwezen kinderen werden gecontroleerd op volledigheid en op discrepanties. Bij onvolledigheid werden ontbrekende gegevens opgevraagd en bij discrepanties werd nadere informatie ingewonnen. Het bestand wordt continu bijgewerkt. In dit rapport is uitgegaan van het bestand op 14-08-2002.

De diagnostische conclusies zijn in de volgende 5 rubrieken gegroepeerd:

PERMANENTE CHT	83
PRIMAIR	71
SECUNDAIR/TERTIAIR	12
PASSAGERE CHT	13
GEEN CHT	166
(NOG) GEEN CONCLUSIE	15
GEEN DIAGNOSTISCH ONDER- ZOEK VERRICHT OF BEKEND	<u>6</u>
	283

Op elk van deze diagnosegroepen wordt in het kader van evaluatie van de screening hieronder nader ingegaan (5.1 - 5.5). Hierna worden de discrepanties tussen diagnose en behandeling besproken (5.6). Het hoofdstuk wordt besloten met de diagnosen naar regio van entadministratie (5.7).

5.1 Permanente CHT

Definitie

Van permanente CHT, in tegenstelling tot passagère CHT, wordt gesproken indien de opgespoorde hypofunctie van de schildklier meer dan een jaar bestaat, c.q. geacht wordt te zullen blijven bestaan. De grens van één jaar is hierbij arbitrair. Bij de meeste gevallen (met stoornis in de aanleg van de schildklier) is het permanente karakter duidelijk. In enkele gevallen (van secundaire/tertiaire hypothyreoïdie en van partiële dyshormonogenese) kan binnen een jaar de schildklierfunctie echter genormaliseerd zijn. Kinderen die overleden zijn voor het eerste levensjaar en waarbij de diagnose alleen gesteld werd op grond van de 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 derde levensjaar tijdelijk de therapie met schildklierhormoon te onderbreken en nadere diagnostiek te verrichten. Op deze wijze wordt voorkomen dat het kind jarenlang onnodig wordt behandeld, indien het een geval van passagère CHT zou betreffen. Tabel 13 toont van alle 83 verwezen kinderen met primaire of secundaire/tertiaire CHT het geslacht, de uitslagen bij de eerste hielprik en diagnostisch onderzoek, de al of niet aanwezigheid van klinische symptomen bij eerste

diagnostisch onderzoek, leeftijd bij behandeling en voorts de subclassificatie. Alvorens nader wordt ingegaan op de subclassificatie volgt eerst een korte bespreking van de prevalentie, de man/vrouw-ratio, de leeftijd bij de ingang van de behandeling en voorts de klinische symptomatologie bij het eerste onderzoek van de kinderarts.

Prevalentie

Het aantal opgespoorde patiënten met primaire CHT in 2001 is 71. De prevalentie is 1:2.880 geboren. In 2000 was de prevalentie 1:3500 geboren en in 1999 1:2773 geboren. In andere westerse landen worden meestal prevalenties van 1:3000 tot 1:4000 gemeld. Het aantal opgespoorde patiënten met secundaire/tertiaire CHT, ook wel aangeduid met de term congenitale thyreotropine deficiëntie syndroom (CTDS), is 12. De prevalentie van secundaire of tertiaire CHT is 1:17.043 gescreend. In 2000 was de prevalentie 1:16.000 gescreend. Deze prevalentie is vergelijkbaar met de prevalentie in de afgelopen jaren. Vulsma et al. (1989) rapporteerden een prevalentie van 1:25.000 over de periode 1978 tot en met 1988.

Man/vrouw-ratio

Onder de 71 patiënten met primaire CHT waren 27 jongens en 44 meisjes (man/vrouw-ratio 0,6). Bij de patiënten met secundaire/tertiaire CHT waren 8 jongens en 4 meisjes (man/vrouw-ratio 2,0).

Tabel 13 Enige gegevens van verwezen kinderen met permanente CHT, geboren in 2001

A	gesl m/v	TNO- regnr	Lft Dg	1° screening			1° diagnostisch onderzoek				beh dg	Diagnose
				T4	T4/ TBG	TSH	lft dg	klin* sympt	vrij			
				sd	ratio	mE/l			T4** pmol/l	TSH** mE/l		
1	m	117	4	-4,6	12,5	5	3	-	21	2	19	Secundair/tertiair
2	v	128	5	-4,6	1,3	240	7	+	3	100	7	Primair; agenesie
3	v	107	4	-4,4	3,0	500	8	-	2	920	8	Primair; agenesie
4	v	148	4	-4,2	3,9	419	7	+	4	648	7	Primair
5	v	60	5	-3,9	2,7	200	8	x	5	512	8	Primair
6	m	229	5	-3,9	3,4	240	8	+	3	647	8	Primair; agenesie
7	v	61	6	-3,8	3,3	404	9	+	5	100	9	Primair
8	m	115	4	-3,8	4,2	3	7	+	3	4	9	Secundair/tertiair
9	m	169	5	-3,7	5,6	209	8	-	5	100	8	Primair
10	v	146	4	-3,6	2,5	240	6	-	5	100	6	Primair
11	v	161	4	-3,6	5,1	345	7	-	5	333	9	Primair; agenesie
12	m	187	4	-3,6	4,9	231	0	+	6	100	6	Primair; org. Defect
13	v	253	4	-3,6	3,3	240	6	+	4	75	6	Primair; agenesie
14	v	26	5	-3,5	3,9	240	7	x	1	632	7	Primair
15	v	97	4	-3,5	5,5	200	5	-	6	74	6	Primair; agenesie
16	v	183	5	-3,5	5,7	200	7	+	5	363	8	Primair; agenesie
17	m	224	5	-3,5	4,8	220	7	x	3	804	7	Primair
18	v	268	6	-3,5	5,7	500	7	x	3	100	x	Primair
19	m	29	6	-3,4	4,4	464	9	-	7	499	9	Primair; org. defect
20	v	133	5	-3,4	3,2	200	9	x	x	633	9	Primair; agenesie
21	v	222	5	-3,4	5,6	493	9	x	1	100	10	Primair; agenesie
22	v	215	5	-3,3	x	x	11	-	6	7	12	Secundair/tertiair
23	v	4	4	-3,2	6,1	240	7	+	5	x	7	Primair
24	m	8	6	-3,2	7,2	15	10	-	7	3	8	Primair
25	v	38	4	-3,2	5,5	200	8	+	1	288	8	Primair
26	m	142	4	-3,2	4,5	240	34	x	x	x	10	Primair; agenesie
27	v	280	4	-3,2	3,5	249	12	-	3	335	2	Primair; org.
28	v	125	5	-3,1	5,0	240	11	-	4	200	11	Primair; ectopie
29	v	236	4	-3,1	4,5	200	6	+	3	860	6	Primair
30	v	46	4	-3,0	5,1	240	12	+	3	150	12	Primair; agenesie
31	m	165	4	-3,0	5,3	500	7	-	4	544	7	Primair
32	v	58	4	-2,9	12,6	20	16	x	15	31	17	Primair
33	m	85	6	-2,9	6,7	5	13	-	7	2	14	Secundair/tertiair
34	v	134	5	-2,9	7,2	210	9	+	5	100	9	Primair; agenesie
35	m	157	4	-2,9	4,1	325	8	-	5	100	8	Primair
36	m	17	5	-2,8	5,9	379	9	+	5	588	9	Primair
37	m	27	4	-2,8	9,1	94	6	-	7	64	6	Primair
38	v	43	5	-2,8	7,6	240	13	+	3	75	13	Primair; ectopie
39	v	93	5	-2,8	5,9	240	16	-	20	120	9	Primair; ectopie
40	v	127	6	-2,8	8,9	210	7	-	8	493	8	Primair; ectopie
41	v	195	4	-2,8	6,9	200	9	+	4	100	9	Primair; ectopie
42	m	19	4	-2,7	5,6	240	8	+	6	368	8	Primair; org. defect

43	v	158	5	-2,7	6,8	5	2	+	5	1	13	Secundair/tertiair
44	m	230	4	-2,7	5,1	14	14	-	9	4	16	Secundair/tertiair
45	v	35	4	-2,6	10,1	73	9	+	x	100	9	Primair
46	v	110	5	-2,6	6,1	5	16	-	10	3	38	Secundair/tertiair
47	v	135	7	-2,5	8,2	207	7	-	6	277	7	Primair; ectopie
48	m	276	4	-2,5	4,6	5	13	+	7	10	14	Secundair/tertiair
49	v	81	4	-2,3	7,0	200	11	-	10	242	11	Primair; agenesie
50	m	203	4	-2,3	5,8	5	17	x	7	3	18	Secundair/tertiair
51	m	232	6	-2,3	4,7	123	12	-	6	120	12	Primair
52	m	226	4	-2,1	8,0	40	9	-	10	x	11	Primair
53	v	255	4	-2,1	7,7	72	9	+	11	135	9	Primair
54	m	11	5	-2,0	12,2	139	8	-	12	2	16	Primair
55	m	30	4	-2,0	7,6	5	15	-	10	2	x	Secundair/tertiair
56	m	41	6	-2,0	8,4	168	10	-	12	100	10	Primair
57	m	111	5	-2,0	7,1	3	14	x	10	3	49	Secundair/tertiair
58	m	282	4	-2,0	5,0	240	9	x	8	340	9	Primair; agenesie
59	v	74	4	-1,9	8,4	3	5	x	11	0	42	Secundair/tertiair
60	v	66	4	-1,8	7,7	200	9	-	14	279	9	Primair
61	m	170	4	-1,8	7,3	195	9	x	11	265	9	Primair
62	v	252	4	-1,8	12,5	38	12	+	17	47	14	Primair
63	v	91	4	-1,7	8,1	27	17	x	10	35	20	Primair; org. defect
64	v	12	4	-1,5	x	200	9	x	17	287	23	Primair; agenesie
65	v	24	7	-1,5	x	83	10	x	10	95	10	Primair
66	v	59	4	-1,5	x	200	9	-	12	206	10	Primair
67	m	78	5	-1,5	x	84	8	-	16	50	27	Primair; agenesie
68	v	132	4	-1,5	x	374	10	+	8	100	12	Primair; ectopie
69	m	202	4	-1,5	x	200	0	-	4	467	1	Primair; org. defect
70	v	227	4	-1,5	x	192	8	-	18	37	8	Primair
71	m	112	4	-1,4	x	36	23	+	20	75	23	Primair; org. defect
72	v	84	5	-1,3	x	71	8	-	10	65	8	Primair
73	v	106	9	-1,3	x	24	23	x	17	17	23	Primair
74	m	139	4	-1,3	x	21	14	-	15	19	21	Primair; org. defect
75	m	263	4	-1,3	x	20	12	-	17	24	x	Primair
76	m	3	4	-1,2	x	35	20	-	12	19	22	Primair; Tg synth.def.
77	m	88	4	-1,2	x	38	13	-	9	44	13	Primair; org. defect
78	v	62	6	-1,1	x	23	21	x	13	24	22	Primair
79	m	191	4	-1,1	x	54	13	-	15	28	23	Primair; ectopie
80	m	145	4	-1,0	x	296	8	-	17	207	9	Primair
81	v	176	7	-1,0	x	36	16	-	14	25	23	Primair; ectopie
82	v	23	4	-0,9	x	22	18	-	1	150	19	Primair
83	v	151	6	-1,8	10,2	93	21	+	5	130	22	Primair; org. defect

* - = geen verschijnselen van hypothyreoidie

+ = wel verschijnselen

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

x Niet bepaald of niet bekend

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling

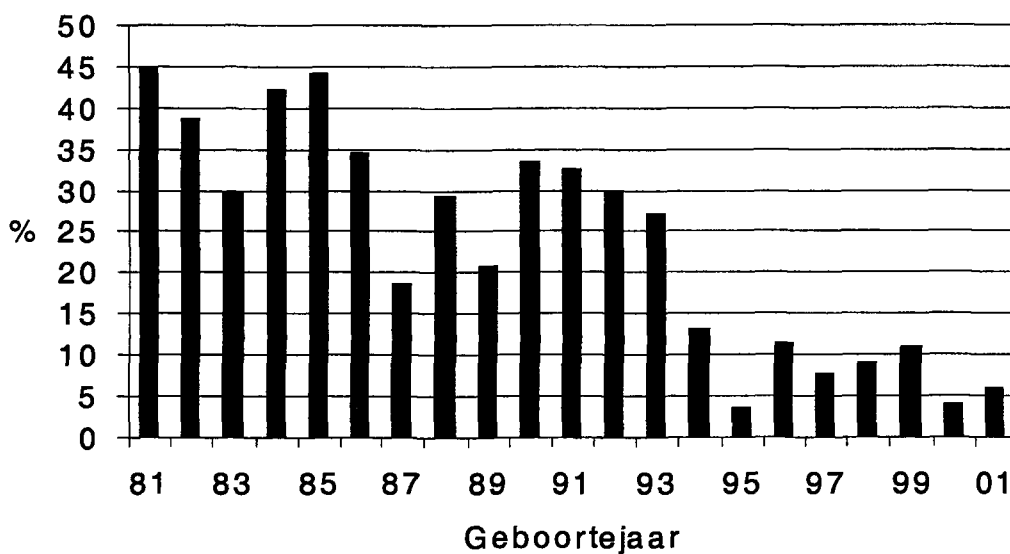
In 2001 was 6% van de patiënten pas op de 21e levensdag of later bij de kinderarts (tabel 14). Dit percentage is vergelijkbaar met het percentage in 2000 (figuur 12).

Bij het invoeren van de screening werd er naar gestreefd dat alle patiënten voor de 21e levensdag behandeld zouden worden. Uitgaande van alle patiënten met CHT geboren in 2001, is dit in 16% van de gevallen niet gelukt (tabel 14 en figuur 13). Patiënten met een ernstige vorm van CHT (n=22), gedefinieerd als een totaal T4 kleiner dan 43 nmol/l of een vrij T4 kleiner dan 5 pmol/l), werden wel in alle gevallen behandeld voor de leeftijd van 21 dagen (figuur 13). In voorgaande jaren was dit percentage meestal hoger (figuur 13). De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CHT was 9,7 dagen (SD 1,8 dagen) (figuur 14).

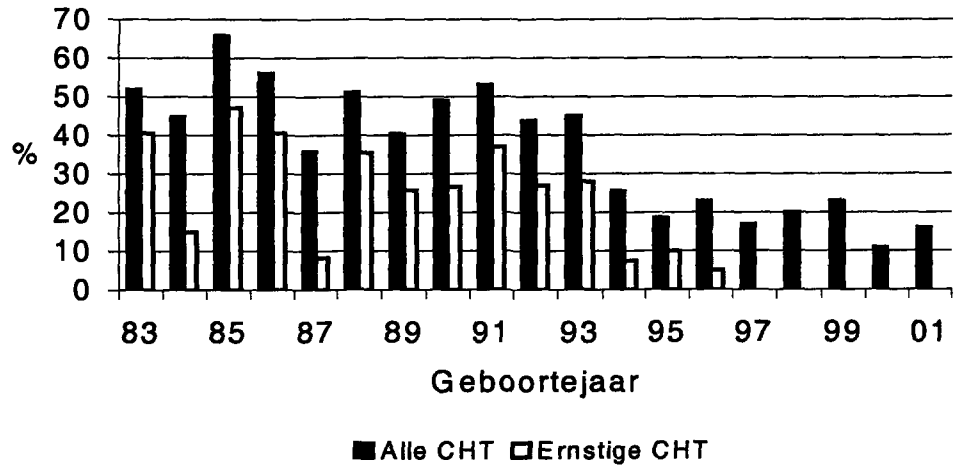
Tabel 14 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van verwezen kinderen met CHT over het geboortjaar 2001

Leeftijd (in dagen)	eerste diagn. ond.		behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0-13	66	80	56	70
14-20	12	94	10	84
21-27	4	99	10	96
28-41	1	100	1	98
42-55	0	100	2	98
>55	0	100	0	100
	83		79#	

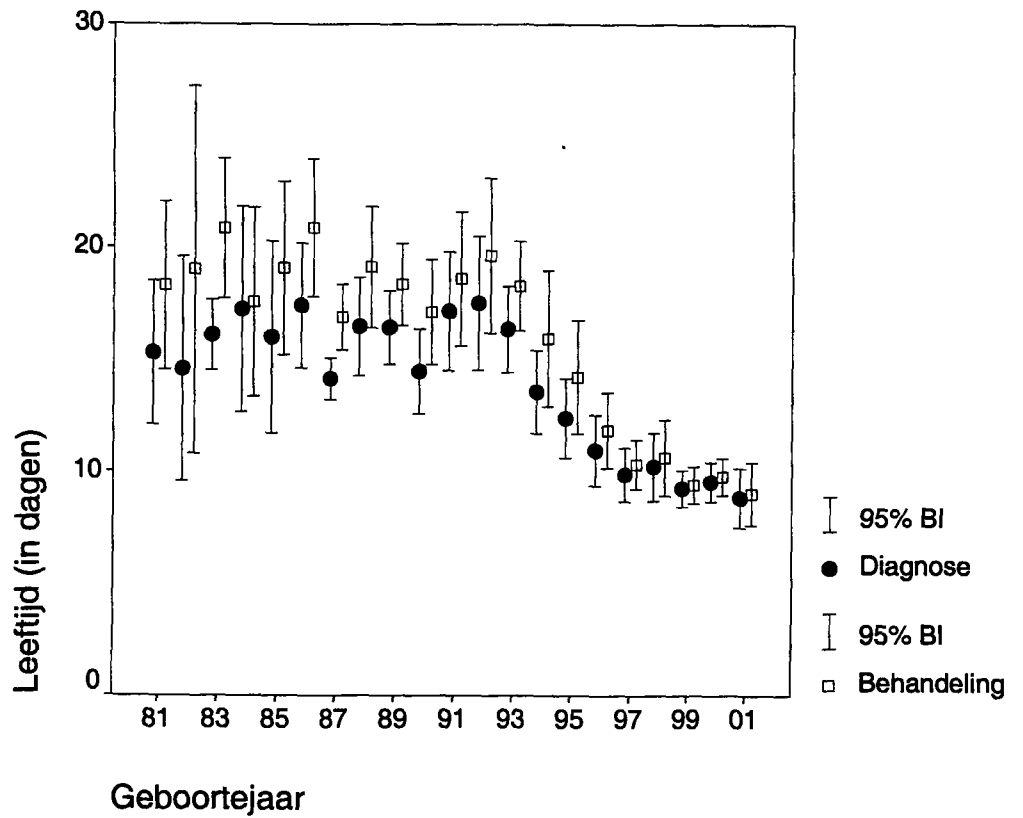
Van 4 kinderen was de datum van ingang behandeling niet bekend



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



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



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

Niet dankzij de screening opgespoord

Bij 3 van de 83 patiënten werd aangegeven dat de patiënt niet dankzij de screening is opgespoord. Het betreft de patiënten A 12, 14, 30 (tabel 13). Eén patiënt (A30) werd reeds voor de screening herkend op basis van klinische symptomen, bij 1 patiënt (A12) was er sprake van een broertje of zusje met een dyshormonogenese. Van 1 patiënt is onbekend wat de reden was.

Klinische symptomatologie

Bij 26 van de 83 patiënten werd de vraag naar verschijnselen van CHT met ja beantwoord, bij 56 met nee en van 1 patiënt was dit gegeven niet bekend.

5.1.1 *Primaire CHT*

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

- *Aanlegstoornis*

Bij de meeste patiënten met primaire CHT is er sprake van een stoornis in de aanleg van de schildklier: thans 25 patiënten (tabel 15). Het is waarschijnlijk dat dit aantal nog toeneemt met enkele patiënten uit de groep van primaire CHT met (nu nog) onbekende subclassificatie.

- *Dyshormonogenese*

Bij 11 patiënten werd een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, 10 met een organificatie-defekt en 1 met een Tg-synthese-defect.

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

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

Het betreft 35 patiënten. Nader onderzoek naar de subclassificatie is (nog) niet verricht.

5.1.2 *Secundaire/tertiaire CHT*

Er zijn 12 patiënten met een hypofysaire/hypothalame insufficiëntie opgespoord (tabel 15).

Tabel 15 *Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 2001*

Subclassificatie	n
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
agenesie	16
ectopie	9
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	10
Tg-synthese-defekt	1
dejodase-defekt	0
Geen subclassificatie	35

SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT

sec. en/of tertiair	12
secundair	0
tertiair	0
TOTAAL	83

5.2 Passagère CHT

Onder passagère CHT wordt hier verstaan hypothyreoïdie die aangetoond wordt bij diagnostisch onderzoek en die spontaan, en binnen één jaar, verdwijnt. Tijdelijk is daarbij de T4-waarde verlaagd (≤ 70 nmol/l, en niet berustend op TBG-deficiëntie, zie 4.4.1) en/of de TSH-waarde verhoogt (≥ 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 16). Het verschil tussen deze onderscheiden subgroepen is betrekkelijk. Voor een gedetailleerde uiteenzetting over de gehanteerde definities verwijzen we naar de rapportage over 1989.

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

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

Er zijn verschillende definities mogelijk om passagère CHT vast te stellen. Door de kinderartsen werden 13 kinderen met passagère CHT aangemeld. Het waren 8 jongens en 5 meisjes. Eén kind woog minder dan 2500 gram en 1 kind had een zwangerschapsduur < 37 weken. Eén van de kinderen kon als prematuur (zwangerschapsduur < 37 weken én geboortegewicht ≤ 2500 gram) aangemerkt worden. Drie kinderen werden behandeld met schildklierhormoon, van 1 kind waren hierover geen gegevens bekend. In het verleden werd vaak de volgende definitie gehanteerd: $T4 \leq 70$ nmol/l, en niet berustend op TBG-deficiëntie, en/of de TSH-waarde ≥ 10 mE/l. Volgens deze definitie is er bij 49 kinderen sprake van verminderde functie/regulatie van de schildklier. Acht van de 49 kinderen werden door de kinderarts gediagnosticeerd als passagère CHT, terwijl 41 werden aangemerkt als geen CHT. Tegenwoordig wordt

het functioneren van de schildklier ook vaak afgemeten aan de hand van het vrij T4. Wanneer als criterium een vrij T4 < 12 pmol/l en/of de TSH-waarde ≥ 10 mE/l bij eerste diagnostisch onderzoek gehanteerd wordt, dan is er bij 24 kinderen sprake van verminderde functie/regulatie. Acht van deze 24 kinderen werden door de kinderarts gediagnosticeerd als passagère CHT, terwijl 16 kinderen werden aangemerkt als geen CHT.

Verhoogde TSH-waarden bij screening

Er waren in 2001 62 kinderen met een TSH ≥ 50 mE/l serum bij de eerste hielprik, en wel:

- primaire CHT	56 (zie tabel 13)
- passagère CHT	3
- geen CHT	1
- (nog) geen conclusie	2 (zie tabel 17)
- geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	0
	—
totaal	62

5.3 (Nog) geen conclusie mogelijk

Deze groep bevat 15 kinderen. Tabel 17 toont enkele gegevens van deze kinderen. Voor zover bekend zijn 6 van hen overleden.

Tabel 17 Enige gegevens van verwezen kinderen waarbij (nog) geen conclusie mogelijk was, geboren in 2001

B	gesl. m/v	TNO-regnr.	geb.gew. g	zwang. duur wk	1 ^e screening		1 ^e diagn. onderz.			behandeling met schildkl. horm. ja/nee, aantal dagen	overleden	
					T4 sd	T4/TBG ratio	TSH mE/l	T4 nmol/l	TSH mE/l			TBG [^] nmol/l
1	v	2	3420	38	-1,5	x	27	x	33	x	+, x	x
2	m	18	2560	38	-3,8	7,6	5	x	1	95	-	+
3	m	67	3500	38	-3,8	7,4	5	23	3	x	x	+
4	m	69	1612	29	-3,2	7,0	21	x	25	463	+, x	x
5	v	70	3160	41	-2,9	7,1	5	33	1	251	x	+
6	m	72	4475	37	-2,4	7,3	7	x	14	x	-	x
7	v	77	814	32	-3,1	4,9	20	x	22	x	+, x	x
8	m	108	2900	38	-2,3	8,5	5	77	1	x	x	+
9	m	116	4000	40	-3,8	5,5	2	x	4	x	-	+
10	v	119	2220	40	-3,3	11,9	9	x	24	x	+, x	x
11	m	147	2650	38	-3,9	5,1	3	x	x	x	x	+
12	v	149	3220	40	-1,1	x	24	x	14	x	x	x
13	m	155	2348	31	-3,8	4,2	121	29	150	x	+, x	x
14	m	258	2300	37	-3,0	5,0	6	x	4	x	-	x
15	v	267	3590	40	-2,6	5,3	220	x	74	444	+, 104	x

+ ja

- nee

^ ofwel T3-harsopname, waarbij N = normaal

x niet bepaald/niet bekend

5.4 Geen CHT

Bij 166 van de 283 verwezen kinderen werd na diagnostisch onderzoek geconcludeerd dat er geen sprake was van CHT. Bij velen vormde een laag T4-gehalte reden om, zo dit bij het eerste onderzoek niet reeds was gebeurd, ook nog onderzoek naar TBG-deficiëntie te verrichten.

TBG-deficiëntie is, evenals een laag geboortegewicht, een veel voorkomende oorzaak van een verlaagd totaal T4. Ook na de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 blijft TBG-deficiëntie de oorzaak van een groot aantal fout-positieve uitslagen. Dit komt omdat besloten is dat TBG-screeningsuitslag alleen een rol speelt bij kinderen met een T4 in de range van -1,6 SD tot en met -2,9 SD. Bij kinderen met een T4 van -3,0 SD of lager wordt de TBG-uitslag niet afgewacht. Deze kinderen worden meteen verwezen. Onder deze kinderen is de kans op ernstige CHT zo hoog dat wachten op de TBG-uitslag tot onwenselijke vertraging zou leiden bij de behandeling.

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

5.4.1 TBG-deficiëntie

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

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

Definitie en prevalentie

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

Volgens de genoemde criteria werd in 2001 bij 39 kinderen, 30 jongens en 9 meisjes, TBG-deficiëntie geregistreerd. Dit is 0,019% van het aantal gescreenden. Dit is vergelijkbaar met de percentages in 1995 tot en met 1999. In 1994 was dit percentage nog twee keer zo hoog, namelijk 0,054%. Hieruit volgt dat toevoeging van TBG aan de

screeningsprocedure tot een aanzienlijke vermindering van het aantal fout-positieve screeningsuitslagen heeft geleid. De verdeling van TBG-deficiëntie naar entadministratie is weergegeven in tabel 18.

Tabel 18 TBG-deficiëntie van de verwezen kinderen in 2001 naar entadministratie van de woonplaats

Regio Entadministratie	n
Groningen	0
Friesland	2
Drenthe	1
Overijssel	2
Flevoland	2
Gelderland	8
Utrecht	0
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	2
Amsterdam	4
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	7
Rotterdam	2
Zeeland	0
Noord-Brabant	6
Limburg	3
Totaal	39

5.5 Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend

Van de 283 verwijzingen ter diagnostiek van mogelijke congenitale hypothyreoïdie is van 6 (2%) kinderen, ondanks herhaald rappelleren bij de kinderarts, geen diagnose bij TNO-PG bekend. In 1992 tot en met 2000 varieerden deze percentages van 1% tot 3%.

5.6 Behandeling in relatie tot diagnose

In het kader van de screening wordt aan de kinderarts van elke verwezen patiënt gevraagd of behandeling met schildklierhormoon plaatsvond en zo ja, gedurende welke periode. De voornaamste discrepanties die zich daarbij kunnen voordoen zijn: dat kinderen met permanente CHT niet worden behandeld; en dat kinderen met 'geen CHT' wel worden behandeld.

Wel CHT, geen behandeling

Van 80 van de 83 patiënten met permanente CHT is bekend dat zij behandeld worden met schildklierhormoon. Drie patiënten (2 met secundaire/tertiaire CHT en 1 met een milde vorm van primaire CHT) worden volgens onze gegevens niet behandeld.

Geen CHT, wel behandeling

Behandeling met schildklierhormoon van kinderen met 'geen CHT' vond plaats bij 4 kinderen.

5.7 Diagnose naar entadministratie

Tot slot van dit hoofdstuk worden in tabel 19 de diagnoses weergegeven naar entadministratie.

Tabel 19 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 2001

Regio entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	2	0	3	0	0	5
Friesland	4	0	8	1	0	13
Drenthe	1	0	5	1	0	7
Overijssel	7	0	19	0	0	26
Flevoland	4	0	6	0	1	11
Gelderland	10	2	18	3	0	33
Utrecht	4	1	5	1	1	12
Noord-Holland (excl. A'dam)	9	0	16	3	0	28
Amsterdam	5	2	7	1	1	16
Zuid-Holland (excl. R'dam)	17	1	26	2	1	47
Rotterdam	4	1	11	2	0	18
Zeeland	1	0	4	0	0	5
Noord-Brabant	9	5	24	1	1	40
Limburg	6	1	13	0	1	21
Buitenland	0	0	1	0	0	1
Onbekend	0	0	0	0	0	0
Totaal	83	13	166	15	6	283

6 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). In het algemeen leidt het streven om geen enkele patiënt te missen (geen fout-negatieven), ertoe dat het aantal kinderen dat de gezochte aandoening bij nader onderzoek niet blijkt te hebben (fout-positieven) toeneemt.

Voor een bespreking van de gebruikte screeningsmethodiek in het algemeen verwijzen we naar de rapportages over 1986 en 1987. De verwijscriteria zijn vermeld in paragraaf 3.1.

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

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

In Nederland is destijds gekozen voor een gecombineerde T4/TSH-screening omdat hiermee naast patiënten met primaire CHT ook patiënten met secundaire/tertiaire CHT opgespoord kunnen worden. Uit eerdere rapportages is gebleken dat kinderen met een primaire CHT vrijwel altijd gevonden zouden worden wanneer het TSH als criterium voor verwijzing wordt gehanteerd. Patiënten met secundaire/tertiaire CHT hebben normale TSH-waarden en onderscheiden zich alleen van gezonde kinderen op grond van hun verlaagde T4-waarden. In voorgaande rapportages is aangegeven dat de positief voorspellende waarde van de screening tamelijk laag is (varierend van 6 tot 21%). 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 5.4.1). De discussie in de LBC-CHT en de Adviescommissie-CHT heeft zich de afgelopen jaren dan ook toegespitst hoe dit probleem ondervangen zou kunnen worden. In de groep met een laag screenings-T4 en een normaal screenings-TSH bevinden zich de patiënten met secundaire/tertiaire CHT. De Landelijke Adviescommissie-CHT en de Landelijke Begeleidingscommissie-CHT achten het op klinische gronden bijzonder wenselijk dat deze patiënten ook opgespoord worden. De LBC-CHT heeft daarom besloten dat nagegaan moet worden of een forse vermindering van het aantal fout-positieve uitslagen mogelijk is zonder patiënten met secundaire/tertiaire CHT te missen. Dit zou bereikt kunnen worden door naast het T4 en het TSH ook het thyroxine-bindend globuline (TBG) te bepalen uit hielprikbloed. Op grond van de gunstige resultaten van een door het Praeventiefonds gesubsidieerd project hiernaar is met ingang van 1 januari 1995 TBG toegevoegd aan de screeningsmethode (zie ook 3.1).

Sensitiviteit

Er is tot op heden geen patiënt met CHT aangemeld met een fout-negatieve screeningsuitslag geboren in 2001. De sensitiviteit van de screening in 2001 is dus 100%). Er dient opgemerkt dat het altijd mogelijk is dat er na verloop van tijd over 2001 nog fout-negatieve uitslagen aangemeld worden. In 2002 werd nog een patiënt met secundaire/tertiaire CHT (T4 -1,4 SD, TSH 5 mE/L) geboren in 1997 aangemeld die tijdens de screening gemist werd.

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 2001 van de gescreenden 203.431 kinderen zonder CHT, namelijk 203.514 (totaal gescreend) minus 83 (CHT). Van de 283 verwezen kinderen zijn er 3 ten onrechte verwezen (zie 4.4), oftewel 280 zijn terecht verwezen. Van deze 280 hadden 83 wel CHT en 197 geen CHT. De specificiteit van de screening is: $(203.431 - 197)/203.431$ is 99,9%.

Positief voorspellende waarde

Van de 280 (283 - 3 onterecht verwezen kinderen) terecht verwezen kinderen hadden 83 kinderen CHT. De positief voorspellende waarde is 30% (83/280). Ter vergelijking, vanaf 1988 varieerde de positief voorspellende waarde van 6 (1988 en 1991) tot 21% (2000).

Tabel 20 geeft de positief voorspellende waarde weer naar screeningscategorie van de kinderen die naar een kinderarts verwezen zijn. Uit de tabel blijkt dat de kans op CHT met name hoog is bij kinderen met 'afwijkende' TSH-waarden.

Tabel 20 Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de gescreende kinderen, geboren in 2001, die in aanmerking kwamen voor verwijzing

T4 en TBG	TSH			Totaal
	'afwijkend'	'dubieus'	'negatief'	
'afwijkend'	27/28 (=96%)	0/3 (= 0%)	3/136 (=2%)	30/167 (=18%)
'dubieus'	14/16 (=88%)	2/3 (= 67%)	9/44 (=20%)	25/63 (=40%)
'negatief'	15/18 (=83%)	11/26 (= 42%)	0/3 (= 0%)	26/47 (=55%)
totaal	56/62 (=90%)	13/32 (= 41%)	12/183 (=7%)	81/277 (=29%)

zie paragraaf 3.1 voor de definities van 'afwijkend', 'dubieus' en 'negatief'

Opm. Onterecht verwezen kinderen en kinderen waarbij de diagnostische gegevens ontbreken zijn geëxcludeerd

Conclusie:

Er is tot op heden geen patiënt geboren in 2001 bekend die gemist is bij de screening.

7 Literatuur

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS/AMERICAN THYROID ASSOCIATION. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1987;80:745-9.

BONGERS-SCHOKKING JJ, VULSMA T, VERKERK PH. Congenitale hypothyreoïdie: werkboek voor diagnostiek en behandeling, 3e herziene uitgave. Os: Nourypharma BV, 1997.

DELANGE F, BOURDOUX P, ERMANS AM. Transient disorders of thyroid function and regulation in preterm infants. In: Delange F, Fisher DA, Malvaux P, eds. *Pediatric and Adolescent Endocrinology*. vol. 14. Basel: Karger, 1985:369-93.

DERKSEN-LUBSEN G. Screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands. Proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam, 1981.

IGZ. Draaiboek neonatale screening op AGS, CHT en PKU, 2001, 4e uitgave.

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

LOEBER JG, ELVERS LH, ENDERT E, LANDEGHEM AAJ van, SAMSON G, VERHEUL FEAM. Rapport over de analytische vergelijking van de CHT-laboratoria. Landelijk bevolkingsonderzoek op congenitale hypothyreoïdie. Bilthoven: RIVM, 1e kwartaal 1981 - 4e kwartaal 1997.

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

VERKERK PH, DERKSEN-LUBSEN G, VULSMA T, LOEBER JG, VIJLDER DE JJM, VERBRUGGE HP. Evaluatie van een decennium neonatale screening op congenitale hypothyreoïdie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 2199-2205.

VERKERK PH. De screening op phenylketonurie en congenitale hypothyreoïdie. *Tijdschrift voor Verloskundigen* 1994;19:386-91.

VERKERK PH, BOEKEN KRUGER-MANGUNKUSUMO RS. Leeftijd bij de hielprik aanzienlijk vervroegd [letter]. *Tijdschrift voor Verloskundigen* 1994;19:586.

VERKERK PH, ZAAL MAE VAN. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1995 en 3e meetpunt 1990: Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. Leiden: TNO-PG, 1996. Publ.nr. 96.069.

VERKERK PH, LOEBER JG, VULSMA T, VIJLDER JJM DE. De waarde van de bepaling van thyroxine-bindend globuline bij de screening op congenitale hypothyreoïdie. Publ. nr. 95.062. Leiden: TNO-PG, 1995.

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

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

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

A 3^e meetpunt 1996

Inleiding

- In deze bijlage wordt verslag uitgebracht over het derde meetpunt van de kinderen verwezen bij de screening op CHT en geboren in 1996, die in het jaar van de rapportage minimaal 4 jaar oud zijn. Omdat de precieze diagnose van enkele kinderen nog niet vaststaat bij de jaarlijkse rapportages werd besloten om in het jaar dat de kinderen vier jaar zijn geweest een derde meetpunt in te stellen. De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten (zie ook de inleiding van dit rapport). Bij het derde meetpunt wordt, bij de behandelend kinderarts, nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CHT of waarbij nog geen conclusie mogelijk was. Kinderartsen die bij de eerste twee meetpunten gemeld hadden dat geen conclusie mogelijk was, omdat de betreffende patiënt overleden was worden niet opnieuw benaderd. Indien de subclassificatie bekend was bij het eerste of tweede meetpunt werd ook geen verdere navraag gedaan. De diagnoses zijn van belang omdat zij de 'gouden standaard' vormen waaraan de screeningsprocedure getoetst wordt.

Voor een uitvoerig verslag verwijzen we naar de rapportage bij kinderen geboren in 1996. In deze bijlage beperken we ons tot de subclassificatie van de patiënten met CHT en geven we een overzicht van de diagnoses naar entadministratie.

Subclassificatie

Sinds de rapportage over het eerste en tweede meetpunt is bij TNO-PG nog één kind gemeld die verwezen is bij de screening. Van de 479 verwezen kinderen hadden bij het derde meetpunt 84 kinderen permanente CHT.

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

9 kinderen die geclassificeerd waren als permanente CHT, bleken passagère CHT (n=7) of 'geen conclusie te hebben' (n=2) te hebben

13 kinderen die geclassificeerd waren als 'nog geen conclusie mogelijk' bleken geen CHT (n=8) of passagère CHT (n=5) te hebben

Tabel 1 geeft een overzicht gegeven van de subclassificatie.

Tabel 1 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1996

Subclassificatie	n
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
Agenesie	21
Ectopie	25
Anders	0
Dyshormonogenese	
Organificatie-defekt	15
Tg-synthese-defect	1
Dejodase-defect	0
Trapping -defekt	1
Anders	3
Subclassificatie onbekend	12
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	7
TOTAAL	84

Diagnosen naar entadministratie

Tabel 2 geeft de diagnosen naar entadministratie. Bij 8 kinderen was geen conclusie mogelijk, van hen is 1 kind overleden.

Tabel 2 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1996

Totaal Entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	3	1	20	0	0	24
Friesland	4	3	16	0	0	23
Drenthe	0	2	19	1	0	22
Overijssel	5	2	30	1	1	39
Flevoland	3	0	3	2	0	8
Gelderland	12	4	42	0	0	58
Utrecht	6	6	17	0	0	29
Noord-Holland (excl. A'dam)	11	3	12	2	0	28
Amsterdam	6	3	13	0	0	22
Zuid-Holland (excl. R'dam)	11	7	30	0	1	49
Rotterdam	2	2	7	0	1	12
Zeeland	0	0	8	0	0	8
Noord-Brabant	13	7	87	2	0	109
Limburg	8	5	29	0	2	44
Buitenland	0	1	1	0	0	2
Onbekend	0	0	2	0	0	2
Totaal	84	46	336	8	5	479