

P.H. Verkerk
G.J. Vaandrager

**RAPPORTAGE VAN DE SCREENING OP CONGENITALE HYPOTHYREOÏDIE
BIJ KINDEREN GEBOREN IN 1983 - DERDE MEETPUNT**

NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GEZONDHEIDSZORG-TNO

LEIDEN

oktober 1989

**Nederlands Instituut voor
Praeventieve Gezondheidszorg TNO
Wassenaarseweg 56 Leiden**

**Postadres:
Postbus 124
2300 AC Leiden**

Telefoon: 071 - 178 888

**© 1989 Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO
Publikatienummer 89090**

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

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

INHOUDSOPGAVE

	pag.
INLEIDING	1
1. DEELNAME AAN DE SCREENING	2
1.1 Deelname	2
2. BELOOP VAN DE SCREENING	3
2.1 De uitvoering van de screening	3
2.1.1 Uitzonderingspositie prematuren	4
2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen	4
3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN	6
3.1 Geregistreerde meldingen	6
3.2 Tijdsduren	7
3.3 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen	7
4. DIAGNOSEN	9
4.1 Permanente CHT (zie tabel 5)	9
4.1.1 Primaire CHT	13
4.1.2 Secundaire/tertiaire CHT	14
4.2 Passagère CHT (zie tabel 9)	14
4.2.1 Passagère primaire hypothyreoïdie (zie tabel 9; B 1-9)	16
4.2.2 Passagère hyperthyreotropinemie (zie tabel 9; 10-29)	16
4.2.3 Passagère hypothyroxinemie (tabel 9; B 29-38)	17
4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk	18
4.4 Geen CHT	18
4.4.1 TBG-deficiëntie	19
4.5 Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	19
4.6 Behandeling in relatie tot diagnose	20
4.7 Diagnose naar regio van entadministratie	20
5. DE METHODE VAN SCREENING	21
5.1 De voorspellende waarde van de T4/TSH screening in 1983	21
5.2 De positief voorspellende waarde van de gehele screeningsprocedure	21
5.3 De negatief voorspellende waarde van de gehele screeningsprocedure	23

6. SAMENVATTING	24
LITERATUUR	27
BIJLAGE	29

INLEIDING

Voor u ligt het eerste derde-meetpuntrapport van het NIPG-TNO, namens de Landelijke Begeleidingscommissie Congenitale Hypothyreoidie. In deze rapportage wordt verslag uitgebracht over alle kinderen verwezen bij de screening op CHT en geboren in 1983, die in het jaar van de rapportage minimaal 4 jaar oud zijn. Dit in vervolg op het project 'Vervolgdiagnostiek' van de werkgroep Experimentele Paediatrische Endocrinologie van de Universiteit van Amsterdam.

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. De termijn van 4 jaar werd gekozen omdat nadere diagnostiek veelal wordt uitgesteld tot na het 3e levensjaar, dit conform de Werkmap voor kinderartsen (Adviescommissie CHT, 1986). De diagnoses zijn van belang omdat zij de 'gouden standaard' vormen waaraan de screeningsprocedure getoetst wordt; de subclassificatie dient bij voorkeur daarbij ook te zijn vastgesteld.

De wijze van verslaggeving is grotendeels gelijk aan die van de jaarlijkse verslagen. In het laatste hoofdstuk wordt de voorspellende waarde van de screening gezien. Voor de commissie ad hoc van de Landelijke Begeleidings Commissie CHT die advies ten aanzien van een eventuele wijziging moet uitbrengen zijn met name deze gegevens van belang.

De meer gestructureerde werkwijze en de automatisering in het kader van de 'Nieuwe werkwijze NIPG', waarvan de hoofdlijnen in de bijlage van de rapportage over 1986 werden gegeven begint zijn vruchten af te werpen. Wel vergt het volledig krijgen van de gegevens veel tijd. In dit verband dient de goede samenwerking vermeld te worden met de Werkgroep Experimentele Paediatrische Endocrinologie in Amsterdam en de Adviescommissie CHT.

De NIPG-project groep bestaat thans uit G.J. Vaandrager, A.M. Kleijn-Krom en P.H. Verkerk.

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

De gepresenteerde gegevens in dit hoofdstuk en in hoofdstuk 2 zijn ontleend aan de rapportages van W.J. Meijer (1984, 1985), die ze op zijn beurt weer ontleende aan de kwartaalrapportages van de entadministraties.

In de beide eerste hoofdstukken worden alleen de totaalgegevens gegeven. Voor de uitsplitsing naar de entadministraties verwijzen we naar de hiervoor genoemde rapportages.

1.1 Deelname

In 1983 werd bij 167.857 van de 168.928 pasgeborenen in Nederland hiepkonderzoek verricht, dit is 99,37%. Wanneer de kinderen die vóór de screeningsleeftijd overleden buiten beschouwing worden gelaten, werd van alle kinderen die in aanmerking kwamen voor screening 99,58% onderzocht. In 1982 was dit 99,55%, in 1981 99,32%.

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).

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/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 1a en 1b).

Tabel 1a Actie bij uitslag van eerste hielprik

T4(s.d.)	TSH (μ E/pons)		
	positief ($\geq 0,20$)	dubieus (0,11 - 0,19)	negatief ($\leq 0,10$)
positief ($\leq -3,0$)	direct verwijzen	direct verwijzen*	direct verwijzen*
dubieus (-2,9 - -2,1)	direct verwijzen	2e hielprik	2e hielprik*
negatief ($\geq -2,0$)	direct verwijzen	2e hielprik	geen actie

* Met uitzondering van prematuren; zie 2.1.1

Tabel 1b Actie bij uitslag van tweede hielprik

T4 (s.d.)	TSH ($\mu\text{E}/\text{pons}$)		
	positief ($\geq 0,20$)	dubieus ($0,11 - 0,19$)	negatief ($\leq 0,10$)
positief ($\leq -3,0$)	verwijzen	verwijzen	verwijzen*
dubieus ($-2,9 - -2,1$)	verwijzen	verwijzen	verwijzen*
negatief ($\geq -2,0$)	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 'afkapgrens', werden medio 1982 de selectiecriteria voor deze groep herzien en houdt de screening bij prematuren in dat bij pasgeborenen met zowel een zwangerschapsduur van ≤ 36 weken als een geboortegewicht van ≤ 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 percentage dubieuze en positieve uitslagen bij de eerste en tweede hielprik nam duidelijk af vanaf 1981 als gevolg van de wijziging in de screeningsprocedure (zie 2.1.1) die medio 1982 werd ingevoerd (tabel 2).

Volgens de kwartaallijsten werden 815 kinderen verwezen (= 0,49% van het aantal gescreenden). In 1982 en 1981 was dit respectievelijk 0,86% en 0,94%.

Tabel 2 Uitslagen van de 1e en 2e hielprik in 1983, 1982 en 1981 (in % van het aantal gescreenden). Gegevens ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties

	1983 %	1982 %	1981 %
Na 1e hielprik			
negatief*	98,68	97,93	97,75
dubieus*	1,15	1,76	1,88
positief*	0,16	0,29	0,32
onvoldoende vulling	0,53	0,59	1,40
Na 2e hielprik			
dubieus + positief	0,34	0,57	0,62
Totaal gescreend	167.857	170.024	176.312

* ingeval van onvoldoende vulling bij de 1e hielprik werd uitgegaan van de 2e hielprik

(Tabel ontleend aan tabel 1a, derde interimverslag over de screening op PKU en CHT. Rapportage aan de Landelijke Begeleidingscommissies PKU en CHT 1985.)

Conclusie: De wijziging van de screeningsprocedure medio 1982 heeft geleid tot een aanmerkelijke vermindering van het aantal 2e hiepriken en verwijzingen.

3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN

In dit hoofdstuk wordt de populatie kinderen beschreven die voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts werden verwezen.

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 1983 kwam bij het NIPG van 861 kinderen melding binnen van verwijzing vanuit de entadministraties en/of de kinderartsen. Uit de kwartaalcijfers van de entadministraties (zie 2.2) werden 815 verwijzingen over 1983 gemeld. Mogelijk werd een deel van de 52 kinderen, die ten onrechte zijn verwezen (zie 3.3), niet in de kwartaalrapporten opgenomen.

Tabel 3 toont de per individu binnengekomen meldingen per entadministratie van de woonplaats.

Tabel 3 Meldingen per individu van verwijzingen over het geboortjaar 1983, per entadministratie van de woonplaats

Regio entadministratie	aantal meldingen
Groningen	23
Friesland	45
Drenthe	24
Overijssel	93
Gelderland	165
Utrecht	62
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	62
Amsterdam	7
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	168
Rotterdam	43
Zeeland	18
Noord-Brabant	112
Limburg	29
Onbekend	10
Totaal	861

3.2 Tijdsduren

Bij de populatie verwezen kinderen (861) was in 71 gevallen de datum van eerste hielprik onbekend. Van de overige 790 kregen 473 kinderen de eerste hielprik voor de 10e levensdag (60%) en 211 kinderen tussen de 10e en de 15e levensdag (cum. % 87).

Tabel 4 toont van de populatie verwezen kinderen de leeftijdsverdeling bij het eerste diagnostisch onderzoek.

Tabel 4 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek van verwezen kinderen (N=861) over het geboortjaar 1983

Leeftijd in dagen	bij het eerste diagnostisch onderzoek		hiervan verwezen na:			
	n	cum %	eerste hielprik		tweede hielprik	
	n	cum %	n	cum %	n	cum %
0 - 13 dagen	48	7	36	17	12	3
14 - 20 dagen	119	24	95	63	24	8
21 - 27 dagen	174	50	36	81	138	36
28 - 41 dagen	217	81	26	93	191	76
42 - 55 dagen	62	90	5	96	57	88
> 55 dagen	67	100	9	100	58	100
	687*		207		480	

* Van 174 kinderen was de datum van het eerste onderzoek niet bekend

Conclusie: Het diagnostisch onderzoek bij de op grond van de screening verwezen kinderen vindt in een laat stadium plaats. 24% Van de kinderen werd voor de leeftijd van 21 dagen onderzocht en 50% voor de leeftijd van 28 dagen. Voor een groot deel worden de lage percentages veroorzaakt door het grote aantal verwezenen na een 2e hielprik. In 1982 en 1981 werd respectievelijk 52% en 48% van de kinderen voor de leeftijd van 28 dagen onderzocht.

3.3 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen

Gezien de relatief ingewikkelde screeningsprocedure (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 861 verwezenen waren er 52 (= 6,0%) waarbij ten onrechte vervolgonderzoek werd gevraagd. Op het totaal aan gescreende kinderen is dit 0,031%. Het merendeel, namelijk 44 kinderen, betrof prematuren. Eén van de 52 kinderen

bleek primaire CHT te hebben (zie A47, tabel 5). Dit kind werd direkt verwezen, terwijl een 2e hielprik geïndiceerd was.

- 31 Kinderen kregen een tweede hielprik 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. Het merendeel, namelijk 29 kinderen, betrof niet-prematuren.

Conclusie: een relatief klein aantal kinderen van het totaal aan gescreende kinderen (0,031%) werd ten onrechte verwezen.

4. DIAGNOSEN

De in het NIPG-databestand verzamelde gegevens van de 861 verwezen kinderen werden gecontroleerd op volledigheid en op discrepanties. Bij onvolledigheid werden ontbrekende gegevens opgevraagd en bij discrepanties werd nadere informatie ingewonnen.

De diagnostische conclusies werden in de volgende 5 rubrieken gegroepeerd:

PERMANENTE CHT	59
PASSAGERE CHT	39
GEEN CHT	721
(NOG) GEEN CONCLUSIE	13
GEEN DIAGNOSTISCH ONDER- ZOEK VERRICHT OF BEKEND	29

	861

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 5)

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', behalve indien 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 5 wordt van alle 59 kinderen met 'permanente CHT' vermeld: geslacht, leeftijd, T4- en TSH-waarde bij 1e screening en bij 1e diagnostisch onderzoek, de al of niet aanwezigheid

van klinische symptomen bij 1e diagnostisch onderzoek, leeftijd van 1e behandeling en voorts de subclassificatie.

Alvorens op de diverse subgroepen van permanente CHT nader wordt ingegaan volgt eerst een korte bespreking van de prevalentie, de man/vrouw-ratio, de leeftijd bij het 1e diagnostisch onderzoek en bij het begin van de behandeling en voorts de klinische symptomatologie bij het eerste onderzoek van de kinderarts.

Prevalentie

Het aantal gevallen van permanente CHT in 1983 is 59, dat is 1:2800 levendgeborenen. In andere westerse landen worden veelal lagere prevalenties gevonden (1:3000 - 1:4000).

Man/vrouw-ratio

Het betreft 19 jongetjes en 40 meisjes: man/vrouw-ratio 0,48. Met name in de groep met een agenesie is er een lage man/vrouw ratio ($2/15 = 0,13$). Hetgeen in overeenstemming is met de literatuur.

Tabel 5 Enige gegevens van kinderen met permanente CHT geboren in 1983

A	gestl m/v	1e screening			1e diagnostisch onderzoek			1e beh	lft dg	Diagnostische conclusie	
		NIPG regnr	lft dg	T4 -sd	TSH µE/ pons	lft klin* dg	T4** nmol/l	TSH** mE/l			
1	v	720	10	5.80	3.01	29	-	9	1000	31	Primair; agenesie
2	m	33	11	5.20	3.25	15	-	10	1000	20	Primair
3	v	661	8	5.00	1.54	15	+	10	890	15	Primair; ectopie
4	v	860	7	4.80	3.09	13	x	10	1000	15	Primair; agenesie
5	v	13	7	4.70	1.77	14	+	28	91	14	Primair
6	v	474	8	4.60	1.70	11	-	34	120	19	Primair; ectopie
7	v	816	12	4.50	1.67	17	+	10	380	x	Primair; ectopie
8	m	825	x	4.50	6.42	15	+	22	50	16	Primair; agenesie
9	v	780	7	4.50	0.96	13	+	25	39	15	Primair; agenesie
10	v	362	8	4.40	4.31	14	+	8	60	19	Primair; agenesie
11	v	526	3	4.40	3.10	12	x	14	400	13	Primair; org. defect
12	v	257	12	4.30	2.63	28	+	13	99	x	Primair; agenesie
13	v	152	7	4.20	1.79	9	+	37	60	15	Primair; ectopie
14	v	649	8	4.20	4.48	17	+	19	540	21	Primair; ectopie
15	m	420	9	4.10	0.46	12	+	44	60	13	Primair; agenesie
16	m	6	9	4.10	2.25	24	+	20	50	24	Primair; ectopie
17	v	421	9	4.10	1.70	16	+	10	250	22	Primair; agenesie
18	v	752	x	4.10	3.49	16	+	13	65	58	Primair; agenesie
19	v	733	7	4.10	0.66	17	+	12	580	17	Primair; org. defect
20	m	139	42	4.00	0.05	3	-	56	4	23	Secundair/tertiair
21	m	338	7	4.00	0.72	16	+	20	40	17	Primair; ectopie
22	v	582	14	4.00	2.40	20	x	14	965	26	Primair; agenesie
23	v	711	10	3.90	3.08	x	+	10	580	31	Primair; agenesie
24	v	722	8	3.80	0.64	13	+	20	80	14	Primair; ectopie
25	v	44	9	3.80	1.92	16	+	40	860	17	Primair; ectopie
26	v	578	14	3.80	1.59	26	+	6	90	26	Primair; agenesie
27	v	410	8	3.70	2.10	16	+	26	400	25	Primair; ectopie
28	v	188	10	3.70	0.75	12	+	61	60	19	Primair
29	m	380	6	3.70	0.57	17	+	13	500	25	Primair
30	v	727	8	3.60	0.90	16	-	5	240	18	Primair; agenesie
31	m	857	16	3.60	0.02	48	x	79	5	197	Secundair/tertiair
32	v	38	11	3.60	0.01	21	-	67	8	25	Tertiair
33	m	435	7	3.60	x	12	-	58	x	37	Secundair/tertiair
34	m	654	12	3.60	0.51	19	+	94	16	25	Primair; ectopie
35	v	501	11	3.60	1.51	14	+	21	250	32	Primair; agenesie
36	v	698	7	3.50	0.90	14	-	31	905	17	Primair; ectopie
37	v	18	6	3.50	1.85	13	+	9	400	18	Primair; agenesie
38	m	333	x	3.40	0.03	0	+	77	15	5	Secundair/tertiair
39	v	596	9	3.20	0.98	20	-	13	578	24	Primair; agenesie
40	v	563	7	3.20	1.51	13	-	52	100	17	Primair; ectopie
41	m	485	7	3.20	0.90	7	-	75	50	8	Primair; Tg synth.def.
42	v	777	9	3.20	0.82	20	+	22	40	22	Primair; ectopie
43	v	502	6	3.00	1.41	12	-	39	440	14	Primair; ectopie
44	m	861	x	2.80	1.05	17	-	121	60	278	Primair; ectopie
45	v	136	8	2.80	0.82	23	-	85	50	23	Primair
46	v	603	8	2.80	0.34	21	-	68	553	24	Primair; ectopie
47	v	310	8	2.80	0.10	8	+	105	46	12	Primair; ectopie
48	m	751	7	2.60	2.39	29	-	69	189	x	Primair; ectopie
49	v	237	13	2.60	0.44	x	-	78	100	x	Primair; ectopie
50	m	132	9	2.40	1.63	16	-	90	60	27	Primair; ectopie
51	v	628	7	2.30	2.65	31	+	69	50	47	Primair; ectopie
52	v	278	12	2.30	2.08	35	-	66	65	45	Primair; ectopie
53	m	662	7	2.30	1.69	21	-	85	60	43	Primair; ectopie
54	m	193	8	2.20	0.02	25	-	135	3	x	Secundair/tertiair
55	v	216	9	2.10	1.05	26	-	84	80	45	Primair; ectopie
56	m	135	13	2.10	0.07	28	-	60	4	x	Tertiair
57	v	235	15	2.10	0.33	23	-	95	90	x	Primair; Tg synth.def.
58	m	618	12	2.00	2.63	25	-	117	58	49	Primair; ectopie
59	v	789	7	x	0.37	15	+	x	227	17	Primair; agenesie

* - = geen verschijnselen van hypothyreoïdie

+ = wel verschijnselen

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

x Niet bepaald of niet bekend

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling

28% Van de kinderen werd voor de 14e levensdag onderzocht door de kinderarts (tabel 6). Voor de 28e levensdag was 88% onderzocht. Dit zijn aanzienlijk hogere percentages dan die van de gehele groep verwezenen (tabel 4). Dit wordt voor een belangrijk deel veroorzaakt, doordat de meeste kinderen verwezen worden na de 2e hielprik, terwijl de kinderen met CHT in het algemeen verwezen worden na de 1e hielprik. Ook in vergelijking met alle kinderen die na de 1e hielprik verwezen worden, blijkt dat de groep met CHT eerder door de kinderarts wordt gezien.

Tabel 6 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek van verwezen kinderen met CHT (N=59) over het geboortjaar 1983

Leeftijd in dagen	bij het eerste diagnostisch onderzoek	
	n	cum %
0 - 13 dagen	16	28
14 - 20 dagen	24	70
21 - 27 dagen	10	88
28 - 41 dagen	6	98
42 - 55 dagen	1	100
57*		

* Van 2 kinderen was de datum van het eerste onderzoek niet bekend

Zover bekend zijn er geen kinderen die niet behandeld worden.

De leeftijd van 1e behandeling is in de meeste gevallen dezelfde of enkele dagen later dan die van het eerste diagnostisch onderzoek.

Bij 1 zuigeling met secundaire/tertiaire CHT (A20) werd de diagnose reeds gesteld voordat de screening plaatsvond, op grond van de symptomen. Bij 2 zuigelingen, 1 met secundaire/tertiaire CHT en 1 met een ectopie (A31 en A44), vond de behandeling pas na de 100e dag plaats.

Klinische symptomatologie

Bij 30 van de 59 kinderen werd de vraag naar verschijnselen van CHT met ja beantwoord.

Bij de meeste werden de symptomen als 'gering' vermeld.

Het meest werden als verschijnselen gemeld: slecht drinken, navelbreuk, hypotonie en geprolongeerde icterus.

Subgroepen

Van de 59 kinderen met permanente CHT was bij het derde meetpunt de subclassificatie van 54 kinderen bekend (tabel 7).

Tabel 7 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1983

Subclassificatie	Aantal
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
agenesie	17
ectopie	26
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	2
Tg-synthese-defekt	2
dejodase-defekt	0
trapping-defekt	0
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	
sec. en/of tertiair	5
secundair	0
tertiair	2
TOTAAL	54*

* Van 5 kinderen met primaire CHT is de subclassificatie nog onbekend.

Op de diverse subgroepen wordt hierna nader ingegaan.

4.1.1 Primaire CHT

Primaire CHT is vooral 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 43 patienten. Het is mogelijk dat in de toekomst dit aantal nog toeneemt, vermeerderd met enkelen uit de groep van primaire CHT met (nu nog) onbekende subclassificatie.

De stoornis is niet erfelijk. Over de oorzaak is weinig bekend; mogelijk spelen immunologische factoren een rol (Van der Gaag et al., 1985).

De diagnostische conclusies agenesie versus ectopie zijn niet absoluut. Echografie bij pasgeborenen vereist veel ervaring. Scintigrafie heeft ook diverse valkuilen. Vooral met technetium kunnen kleine ectopieën worden gemist; scintigrafie met jodium verdient de voorkeur.

- *Dyshormonogenese*

Bij 4 kinderen werd een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, 2 met een organificatie-defekt en 2 met een Tg-synthese-defekt. 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 erfelijk. 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 5 kinderen (A2, A5, A28, A29 en A45). Bij allen wezen de verhoogde TSH- en de verlaagde T4-waarden op primaire CHT. Nader onderzoek naar de subclassificatie is nog niet verricht.

4.1.2 Secundaire/tertiaire CHT

Deze subgroep betreft 7 kinderen met tekenen van hypofysaire/hypothalame insufficiëntie. Bij 5 kinderen was niet duidelijk of de oorzaak in de hypofyse dan wel in de hypothalamus ligt (secundaire/tertiaire CHT). Bij 2 kinderen werd een hypothalame stoornis vastgesteld (tertiaire CHT).

4.2 Passagère CHT (zie tabel 9)

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) en/of de TSH-waarde verhoogd (≥ 10 mE/l) geweest. Als maat voor TBG-deficiëntie geldt een serologische TBG-waarde van ≤ 15 mg/l, of een T3-harsopname van $\leq 80\%$ (zie paragraaf 4.4.1). 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 verwezenen, 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. Waarschijnlijk zijn kinderen in hun eerste levensmaanden vatbaarder daarvoor dan later in het leven; bij prematuren spelen genoemde factoren althans een grotere rol dan bij à terme geboren. Delange (1985) vat de voornaamste etiologische kenmerken hierbij als volgt samen (tabel 8). Het verschil tussen deze onderscheiden subgroepen is betrekkelijk.

Tabel 8 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 9 staan de 39 gevallen van passagère CHT vermeld. Naast de screenings- en diagnostische waarden van T4, TSH en TBG worden geboortegewicht en zwangerschapsduur vermeld, evenals gegevens over eventuele behandeling.

Tabel 9 Passagère CHT

B	gesl m/v	NIPG regnr	geb.gew. g	zwang. duur wk	1e scrn		1e diagn. onderz.			behandeling m. schildkl.horm. ja/nee aantal dagen
					T4 -sd	TSH µE/ pons	T4 nmol/l	TSH mE/l	TBG* mg/l	
Passagère primaire hypothyreoïdie (definitie zie 4.2.1)										
1	m	827	1000	29	3.80	0.23	38	60	x	x
2	m	94	2530	40	1.20	0.11	70	60	N	-
3	v	66	3740	x	3.50	1.21	69	39	N	x
4	m	676	3500	37	2.40	0.17	39	161	x	+, 30
5	m	617	1570	31	3.20	0.04	56	12	N	x
6	m	492	1760	36	2.30	0.05	70	11	x	x
7	v	91	4270	36	3.90	5.00	5	102	x	+, 939
8	m	202	2670	36	4.70	0.70	14	100	x	+, 20
9	v	814	1050	33	1.40	0.14	65	10	x	x
Passagère hyperthyreotropinemie (definitie zie 4.2.2)										
10	m	222	2950	40	4.60	0.02	30	16	A	+, 170
11	m	7	3020	40	3.80	0.03	24	13	3	x
12	m	149	3590	40	1.80	0.28	74	86	x	-
13	m	102	3500	x	1.00	1.09	150	70	N	-
14	m	633	3985	43	2.10	0.10	81	60	43	+, 1586
15	m	529	2350	39	2.00	0.25	95	60	x	+, 8
16	m	194	4620	41	0.80	0.49	103	52	N	+, x
17	v	406	3320	41	1.30	0.13	172	39	N	-
18	v	449	3770	41	0.80	0.93	158	33	N	x
19	v	446	3950	x	0.80	0.23	150	32	x	-
20	m	602	3080	40	2.30	0.29	141	22	x	x
21	m	809	2710	37	3.00	x	122	18	x	x
22	v	729	3300	40	1.40	0.23	129	15	N	x
23	v	850	3460	40	2.20	0.97	134	130	N	-
24	m	407	2780	x	3.30	0.01	205	12	x	x
25	m	673	3050	39	1.00	0.17	144	12	N	x
26	m	685	2850	x	2.00	0.15	102	11	N	+, 800
27	v	621	1150	30	3.40	0.11	88	11	x	x
28	v	133	1390	32	2.40	x	113	11	x	x
29	v	829	680	30	2.70	0.31	110	10	19	x
Passagère hypothyroxinemie (definitie zie 4.2.3)										
30	m	694	3120	40	2.10	0.02	66	1	N	x
31	m	434	2600	40	3.10	0.04	68	8	N	-
32	v	287	1140	32	2.50	0.07	70	5	19	x
33	m	576	3590	40	2.80	0.02	61	5	N	x
34	m	496	2720	38	3.00	0.02	60	4	N	x
35	m	17	960	27	3.30	0.18	28	4	N	x
36	m	458	2820	37	3.20	0.04	31	2	30	-
37	m	607	2810	38	2.90	0.02	56	2	N	x
38	m	21	3250	40	2.60	0.05	51	2	22	x
39	m	624	3000	36	2.90	0.02	66	2	N	-

+ ja
- nee
* ofwel T3-harsopname, waarbij N = normaal en A = wijzend op TBG-deficiëntie
x niet bepaald of niet bekend

4.2.1 Passagère primaire hypothyreoïdie (zie tabel 9; B 1-9)

Een kind werd ingedeeld in deze subgroep wanneer bij diagnostisch onderzoek een totaal $T4 \leq 70$ nmol/l en een $TSH \geq 10$ mE/l bepaald werd, zonder dat er sprake was van permanente CHT. Kinderen bij wie informatie over de TBG-waarden ontbrak werden ook in deze groep ingedeeld. Het is daarom mogelijk dat er enkele zijn, namelijk degenen met een TBG-deficiëntie, die eigenlijk ingedeeld hadden moeten worden bij de subgroep passagère hyperthyreotropinemie (4.2.2). Er waren in 1983 9 kinderen die aan deze voorwaarden voldeden. Van 1 kind is bekend dat er sprake was van jodiumexpositie in de eerste levensdagen. 3 Kinderen werden tijdelijk behandeld met schildklierhormoon.

4.2.2 Passagère hyperthyreotropinemie (zie tabel 9; B 10-29)

Een kind werd ingedeeld in deze subgroep wanneer bij diagnostisch onderzoek een $T4 > 70$ nmol/l en een $TSH \geq 10$ mE/l bepaald werd, zonder dat er sprake was van permanente CHT. Kinderen met een TBG-deficiëntie (zie 4.4.1) en een $T4 \leq 70$ nmol/l werden ook bij deze groep ingedeeld mits hun $TSH \geq 10$ mE/l was. Er waren in 1983 20 kinderen die aan deze voorwaarden voldeden.

3 Kinderen waren prematuur geboren.

In 2 gevallen werd duidelijke expositie aan jodium in de eerste levensdagen vermeld. Het is mogelijk dat jodiumtoediening in meer gevallen de oorzaak was van de TSH-verhoging; dit is niet systematisch van elk kind nagevraagd. In 5 gevallen werd tijdelijk schildklierhormoon toegediend.

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 de *screenings*waarden van TSH positief zijn. 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 1983 80 kinderen met een $TSH \geq 0,20$ μ E/pons bij de 1e screening, en wel:

-	permanente CHT	51 (zie tabel 5)
-	passagère CHT	14 (zie tabel 9)
-	geen CHT	14
-	(nog) geen conclusie	1 (zie 4.3)
-	geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	0 (zie 4.5)

Per definitie waren bij de 721 kinderen met 'geen CHT' de serologische TSH-waarden bij diagnostisch onderzoek zover bekend niet verhoogd (≥ 10 mE/l).

4.2.3 Passagère hypothyroxinemie (tabel 9; B 29-38)

Een kind werd ingedeeld in deze subgroep wanneer bij diagnostisch onderzoek een $T4 \leq 70$ nmol/l en een TSH < 10 mE/l bepaald werd, zonder dat er sprake was van TBG-deficiëntie (zie 4.4.1) of permanente CHT. Tot deze groep behoren 10 kinderen. Gerealiseerd dient te worden dat deze groep aanzienlijk groter zou zijn indien ook gerecrueteerd zou worden uit alle prematuren. Juist vanwege het bij prematuren vaak verlaagde thyroxine werd eind 1982 besloten daarbij alleen het TSH-gehalte als criterium bij screening te hanteren.

Voorts zijn er diverse kinderen waarvan het niet duidelijk is of ze tot deze groep behoren omdat er geen TBG-bepaling is verricht. Deze laatste worden hierna besproken onder 'mogelijk passagère hypothyroxinemie'.

Het is dan ook niet verwonderlijk dat van de 10 zuigelingen er 2 flink prematuur zijn. Zover bekend werd geen van deze kinderen met passagère verlaagde T4-waarde behandeld met schildklierhormoon.

Mogelijke passagère hypothyroxinemie

In de groep van 861 verwezenen bevinden zich 19 kinderen met hypothyroxinemie ($T4 \leq 70$ nmol/l) waarbij de rubricering 'passagère CHT' niet kon worden gemaakt omdat geen TBG-bepaling werd verricht, en TBG-deficiëntie derhalve niet werd uitgesloten (tabel 10). Het is zeer waarschijnlijk dat bij een aantal van deze 19 kinderen, indien dat bepaald zou zijn, een normaal TBG-gehalte zou zijn gevonden, hetgeen een vermeerdering inhoudt van de groep 'passagère CHT', subgroep 'passagère hypothyroxinemie'. Ook zal er bij een aantal sprake zijn van een verlaagd TBG. 3 Van de 19 werden prematuur geboren. 1 Van hen werd tijdelijk behandeld met schildklierhormoon.

Tabel 10 Kinderen met 'hypothyroxinemie' waarbij geen TBG-bepaling werd verricht

C	gesl m/v	NIPG regnr	geb.gew. g	zwang. duur wk	1e scrn		1e diagn. onderz.	
					T4 -sd	TSH μ E/ pons	T4 nmol/l	TSH mE/l
Prematuren								
1	m	118	2000	33	3.20	0.02	64	3
2	v	313	1340	31	3.20	0.08	10	2
3	m	683	680	30	4.40	0.17	67	5
Niet-prematuren								
4	m	8	2990	37	3.20	0.02	63	3
5	m	26	3000	37	2.90	0.04	69	7
6	m	121	3340	41	2.30	0.02	59	3
7	m	197	2530	37	2.70	0.03	42	4
8	v	241	3710	40	2.10	0.02	65	3
9	m	303	2500	38	2.30	0.06	67	2
10	m	308	3500	40	2.70	0.03	67	x
11	m	377	3800	40	2.50	0.10	70	3
12	m	443	2090	38	2.10	0.04	59	2
13	m	459	4000	40	2.40	0.05	55	2
14	m	461	2960	40	3.70	0.02	70	3
15	m	650	2700	40	2.20	0.04	69	3
16	v	679	3550	40	2.70	x	58	3
17	v	815	3050	x	2.40	0.05	52	6
18	m	828	3600	x	2.80	0.04	58	4
19	m	840	3895	x	3.70	0.04	30	4

x niet bepaald of niet bekend

Samenvattend:

In 1983 werden 39 gevallen gevonden van passagère CHT, prevalentie 1 : 4.300. In verschillende landen worden verschillende prevalentiegetallen gevonden, afhankelijk van definitie en vooral van jodiumdeficiëntie en van jodiumexpositie. 8 Zuigelingen kregen tijdelijk therapie van schildklierhormoon. Opvallend is dat 3 kinderen met passagère CHT gedurende enkele jaren werden behandeld met schildklierhormoon.

4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk

Deze groep bevat 13 kinderen die niet tot de groep van permanente of passagère CHT gerekend kunnen worden, doch waarbij de conclusie 'geen CHT' ook (nog) niet kan worden gemaakt.

Van de 13 kinderen zijn er 10 overleden. Van 4 kinderen was de leeftijd waarop ze overleden onbekend, bij de overige lag deze tussen 2 en 14 weken. Als oorzaak van overlijden werd genoemd: RDS, (multipole) congenitale aandoeningen, intracerebrale bloeding, sepsis, meningitis, lever-, en nierfunctiestoornissen. Obductiegegevens waren niet bekend bij het NIPG.

Van 3 kinderen was de diagnose ook bij het 3e meetpunt nog niet bekend. Het betreft:

- reg. nr. 78, geb. gewicht 3080 g; termijn 40 wk;
1e screening: T4 -2,9 SD, TSH 0,02 μ E/st;
2e screening: T4 -3,4 SD, TSH 0,04 μ E/st;
1e diagn. onderz. T4 86 nmol/l, TSH 11 mE/l, tot heden persisterend hoge TSH-waarden, behandeld met schildklier-hormoon van juli '83 tot oktober '85.
- reg. nr. 246, geb. gewicht 1840 g;
1e screening: T4 -4,0 SD, TSH 0,02 μ E.st;
1e diagn. onderz. T4 76 nmol/l, TSH 10,3 mE/l, geen TBG-deficiëntie, wordt nog behandeld met schildklier-hormoon.
- reg. nr. 261, geb. gewicht 3150 g; termijn 40 wk;
1e screening: T4 -2,6 SD, TSH 0,05 μ E/st;
2e screening: T4 - 2,6 SD, TSH 0,02 μ E/st
1e diagn. onderz. T4 74 nmol/l, TSH 1,6 mE/l, geen TBG-deficiëntie. Er bestond verdenking op tertiaire CHT. Aangezien de ouders zich aan verdere controle onttrokken kon geen nadere diagnostiek verricht worden.

4.4 Geen CHT

Bij 721 van de 861 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.

Zoals reeds uit de voorgaande paragraaf bleek is TBG-deficiëntie, 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, met name ook niet met betrekking tot de functie van de schildklier. 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 verwezen kinderen

Als criterium voor TBG-deficiëntie wordt hier gesteld een serologische TBG-waarde van ≤ 15 mg/l. In diverse laboratoria wordt volstaan met de T3-harsopname (Resin T3 uptaketest, RT₃U). Veelal worden deze bepalingen omgerekend tot 100%; waarden van $\leq 80\%$ worden in de rapportage als TBG-deficiëntie beschouwd.

Volgens de genoemde criteria werd bij 90 kinderen TBG-deficiëntie geregistreerd. Het betrof 69 jongens en 21 meisjes.

Samenvattend: Bij diverse kinderen met hypothyroxinemie was het niet alleen nodig nadere serologische schildklierbepalingen te verrichten, doch was ook bepaling van TBG nodig om CHT uit te sluiten. Het leidde vaak tot diverse andere extra-diagnostiek en in een aantal gevallen tot (tijdelijke) behandeling met schildklierhormoon (zie 4.6).

4.5 Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend

Van de 861 verwijzingen ter diagnostiek van mogelijke congenitale hypothyreoïdie is van 29 gevallen (3%) geen diagnose bij het NIPG bekend. Het betreft:

Geen diagnostisch onderzoek verricht wegens	11
- weigering ouders	2
- niet nodig geacht door kinderarts	1
- anders	8
Na 2 keer rappel aan de kinderarts geen antwoord	18

Geen van deze kinderen had bij screening een positieve TSH-uitslag.

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.

Wel behandeling van 'geen CHT'

Wel behandeling met schildklierhormoon van kinderen met 'geen CHT' vond volgens de meldingen plaats in 12 van de 720 gevallen. Van 8 kinderen was de duur van de behandeling bekend, deze liep uiteen van 1 mnd tot bijna 3 jaar. 8 Van de 12 kinderen bleken bij nader onderzoek een TBG-deficiëntie te hebben.

4.7 Diagnose naar regio van entadministratie

Tot slot van dit hoofdstuk worden in tabel 11 de voornaamste diagnostische conclusies weergegeven naar regio van de entadministratie van de woonplaats.

Tabel 16 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1983

Regio entadm. entadministratie	Permanente CHT	Passagere CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	2	1	20	0	0	23
Friesland	0	2	39	0	4	45
Drenthe	1	1	22	0	0	24
Overijssel	4	2	85	2	0	93
Gelderland	7	7	146	1	4	165
Utrecht	4	5	49	0	4	62
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	5	3	51	0	3	62
Amsterdam	2	1	4	0	0	7
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	9	4	141	6	8	168
Rotterdam	5	3	35	0	0	43
Zeeland	4	2	12	0	0	18
Noord-Brabant	13	6	87	2	4	112
Limburg	3	1	23	1	1	29
Onbekend	0	1	7	1	1	10
Totaal	59	39	721	13	29	861

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. Hoe strenger men is om geen enkel geval 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 1983.

5.1 De voorspellende waarde van de T4/TSH screening in 1983

Het beste inzicht in de praktijk van de screening wordt verkregen door het nagaan van de positief en negatief voorspellende waarde (Cuckle & Wald, 1984). Onder de positief voorspellende waarde van een test verstaat men de kans op ziekte indien de testuitslag positief is. In het geval van de CHT-screening betekent dit de kans op permanente CHT wanneer de eerste hielprik positief is, of wanneer de eerste dubieus en de tweede dubieus of positief is (zie ook 2.1). Onder de negatief voorspellende waarde verstaat men de kans op niet-ziekte indien de testuitslag negatief is. In het geval van de CHT screening betekent dit de kans op het niet hebben van permanente CHT indien de eerste of de tweede hielprik negatief is (zie ook 2.1).

Naast de positieve voorspellende waarde van de gehele screeningsprocedure ten aanzien van alle gevallen van CHT, werd eveneens nagegaan hoe deze waarde is voor de gevallen met primaire en secundaire/tertiaire CHT afzonderlijk (5.2). In de bijlage wordt een nadere uitsplitsing gegeven van de positief voorspellende waarde naar de verschillende screeningscategorieën. Verder wordt aangegeven welke kinderen gemist zijn (5.3).

5.2 De positief voorspellende waarde van de gehele screeningsprocedure

In 1983 werden 861 kinderen verwezen, waarvan 52 ten onrechte. Van de overblijvende 809 kinderen was bij 38 de diagnose onbekend of was er nog geen conclusie mogelijk. Ook deze kinderen werden weggelaten. In de overblijvende groep werd bij 58 kinderen primaire of secundaire/tertiaire CHT gevonden. Dit betekent dat de positief voorspellende waarde van de gehele screeningsprocedure 7,5% is (58/771). Dit komt er op neer dat gemiddeld bij 1 op de 13 verwezenen CHT wordt gevonden. Om alle 58 kinderen te vinden waren er 2309 2e hielprikken nodig. Dit is 1,38% van het aantal gescreenden.

Uit eerdere rapportages is gebleken dat kinderen met een primaire CHT vrijwel altijd gevonden zouden worden wanneer alleen het TSH als criterium voor verwijzing wordt gehanteerd, terwijl kinderen met een secundaire/tertiaire CHT uiteraard alleen gevonden kunnen worden op grond van hun verlaagde T4-waarden. Aangezien er screeningstechnisch, evenals klinisch, een onderscheid is tussen de beide aandoeningen zal de positief voorspellende waarde van de screeningsprocedure voor de beide ziektebeelden afzonderlijk worden besproken.

Primaire CHT

Alle terecht verwezen kinderen met primaire CHT (51) zouden ook gevonden zijn, wanneer alleen het TSH als criterium voor verwijzing gehanteerd zou zijn. Beperken we ons weer tot de groep die terecht verwezen is en waarvan de diagnose bekend is (771), dan zouden de kinderen met een negatieve TSH-waarde bij de 1e screening (621) en een negatieve TSH-waarde bij de 2e screening waarvan de TSH-waarde van de 1e screening dubieus was (20), niet verwezen zijn. De positief voorspellende waarde zou dan 39% zijn (51/130). Deze waarde is waarschijnlijk nog wat hoger, aangezien van enkele kinderen de screeningsuitslagen ontbraken ondanks navragen bij de betreffende entadministratie. Zo was van 31 van de 771 kinderen de T4 en/of TSH waarde van de 1e hielprik onbekend. Er zouden slechts 216 2e hielprikken (0,13% van het aantal gescreenden) nodig geweest zijn, wanneer alleen kinderen met een dubieuze TSH-waarde voor een 2e hielprik in aanmerking zouden komen.

Het kind met primaire CHT dat ten onrechte werd verwezen (zie 3.3) had bij de 1e hielprik een TSH van $0,10 \mu\text{E/stans}$, een waarde die net niet dubieus is. Om dit kind te kunnen opsporen, zou wanneer alleen het TSH als verwijs criterium wordt gehanteerd, het afkappunt van het TSH verschoven moeten worden. Aan de hand van de frequentie-verdeling van het TSH, die het NIPG van het RIVM (Dr. J.G. Loeber) mocht ontvangen kon berekend worden dat hierdoor het aantal 2e hielprikken in 1983 met ongeveer 130 zou toenemen (0,08% van het aantal gescreenden) en het aantal verwezenen met 16 (0,01%). Het is overigens niet onmogelijk dat men hierdoor ook nog gevallen van primaire CHT vindt die nu gemist worden, namelijk degenen met een TSH van $0,10 \mu\text{E/stans}$ en een T4 van $\geq -2,0 \text{ SD}$. Blijven we echter uitgaan van het aantal gevallen dat nu terecht werd gevonden, dan zou de positief voorspellende waarde, wanneer alleen het TSH als verwijs criterium gehanteerd zou worden met als afkappunt $0,10 \mu\text{E/stans}$, 35% zijn (51/146). Om alle kinderen met primaire CHT te vinden zouden dan 346 2e hielprikken nodig zijn (0,21% van het aantal gescreenden).

Secundaire/tertiaire CHT

Kinderen met secundaire/tertiaire CHT worden alleen gevonden op grond van verlaagde T4 waarden. Er werden in 1983 7 kinderen met de aandoening gevonden. Er waren 119 verwezen kinderen met een positieve of dubieuze TSH-waarde bij de 1e screening, verder waren er 5 kinderen met een dubieuze of positieve TSH-waarde bij de 2e screening waarvan bij de 1e screening alleen het T4 dubieus was. De kans dat een kind secundaire/tertiaire CHT heeft, wanneer bij de screening alleen een verhoogde T4 waarde werd gevonden, is dus 1,1% (7/647). Aangezien, zoals reeds eerder vermeld, van enkele kinderen de screeningsgegevens ontbraken, zal ook dit percentage mogelijk wat hoger zijn. Om al deze 7 kinderen te vinden moest er bij 2100 kinderen een 2e hielprik verricht worden.

Van enkele van deze kinderen is bekend dat zij niet of nauwelijks baat hebben gehad van de screening. A20 (tabel 5) heeft als gevolg van een neonatale meningitis ernstige cerebrale schade opgelopen, overigens was bij dit kind de diagnose al buiten de screening om gesteld. Bij A31 (tabel 5) ontstond eveneens zeer ernstige cerebrale schade als gevolg van een meningo-encephalitis die ontstond op de leeftijd van 3 dagen. Het kind is op de leeftijd van 11 maanden overleden. A54 (tabel 5) had weliswaar afwijkende screeningsuitslagen, echter bij het diagnostisch onderzoek was het T4 135 nmol/l en het TSH $2,8 \text{ mE/l}$. Aangezien er ook klinisch geen aanwijzingen waren voor hypothyreoïdie werd aangenomen dat het een fout-positieve uitslag was. In 1986 werd een groeihormoondeficiëntie vastgesteld, waarvoor het in 1987 werd behandeld. Pas na deze datum is ontdekt dat het ook een tekort had aan thyroxine.

Conclusie: Indien alleen het TSH als verwijscriterium gehanteerd zou worden is de positief voorspellende waarde van de huidige screening ten aanzien van gevallen met primaire CHT hoog. De huidige methode is weinig geschikt om kinderen met secundaire/tertiaire CHT op te sporen. Of, en zo ja, op welke wijze er gescreend dient te worden op kinderen met secundaire/tertiaire CHT, is momenteel onderwerp van discussie in de commissie ad hoc van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT, die advies ten aanzien van een eventuele wijziging moet uitbrengen. De criteria van Wilson en Jungner (1968) dienen hierbij als richtlijn gehanteerd te worden.

5.3 De negatief voorspellende waarde van de gehele screeningsprocedure

De buitenlandse ervaring is dat opsporen van alle gevallen van CHT niet alleen door screeningsprocedurele oorzaken doch ook om biologische redenen, niet mogelijk is. In grote Amerikaanse programma's worden van beide oorzaken percentages van meer dan 5% van de opgespoorde gevallen vermeld (Holtzmann et al., 1985).

Om de negatief voorspellende waarde te kunnen berekenen zou bekend moeten zijn hoeveel kinderen permanente CHT hebben waarvan de screeningsuitslag negatief was.

Primaire CHT

Zover bekend werden er in 1983 geen kinderen met primaire CHT gemist bij de screening. Wel werd 1 kind met primaire CHT (A47, tabel 5) direkt ingestuurd terwijl een 2e hielprik geïndiceerd was. Gezien de TSH-waarde bij het diagnostisch onderzoek van 46 mE/l (ongeveer 0,18 μ E/stans) zou het, indien er een 2e screening had plaatsgevonden, mogelijk ook wel verwezen zijn.

Secundaire/tertiaire CHT

Een aantal leden van de landelijke adviescommissie CHT (T. Vulsma, H.A. Delemarre-v.d. Waal, S.M.P.F. De Muinck Keizer-Schrama, P.H. Verkerk) heeft ten behoeve van de commissie ad hoc van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT, die advies ten aanzien van eventuele wijziging moet uitbrengen, alle kinderen met secundaire/tertiaire CHT geboren in 1981 t/m 1988 geïnventariseerd. Op deze lijst komt 1 kind, geboren in 1983, voor dat zeker gemist werd bij de screening. Niet zeker is echter in hoeverre de aandoening ook al aanwezig was ten tijde van de screening.

In hoeverre er nog meer gevallen van permanente CHT geboren in 1983 bij screening niet zijn ontdekt is niet bekend. Op elk groen formulier dat de kinderarts van ieder verwezen kind ontvangt wordt gevraagd kinderen met CHT die mogelijk zouden zijn gemist te melden.

Conclusie: De negatief voorspellende waarde zowel ten aanzien van primaire als van secundaire/tertiaire CHT lijkt in 1983 vooralsnog zeer hoog te zijn (vrijwel 100%); 1 kind met secundaire/tertiaire CHT werd gemist.

6. SAMENVATTING

In *hoofdstuk 1* wordt de deelname aan de screening beschreven. Deze was in 1983, evenals in de voorgaande jaren, hoog. Van het totale aantal pasgeborenen (168.928) ontvingen 167.857 de hielprik. Wanneer de kinderen die vóór de screeningsleeftijd overleden buiten beschouwing worden gelaten, was de deelname 99,58%.

Hoofdstuk 2 schetst het beloop. Het percentage 2e hielprikken op grond van een dubieuze uitslag bij 1e screening was 1,15%.

In *hoofdstuk 3* wordt de populatie zuigelingen (861) beschreven die op grond van de screening naar een kinderarts werd verwezen voor diagnostisch onderzoek. Het diagnostisch onderzoek bij de verwezen kinderen vond in een laat stadium plaats. Voor de leeftijd van 21 dagen is 24% onderzocht, voor de leeftijd van 28 dagen 49%.

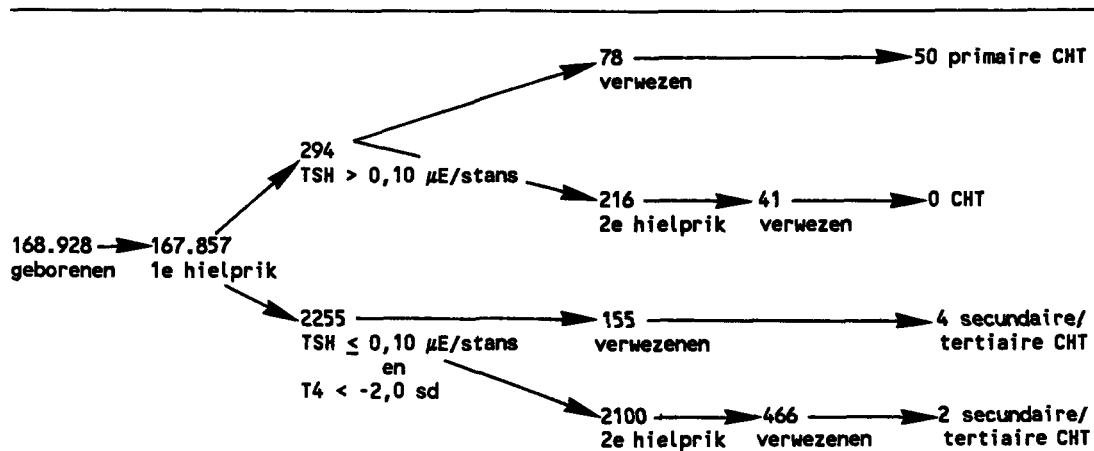
52 Zuigelingen, merendeels prematuren, werden ten onrechte verwezen.

Hoofdstuk 4: De diagnostische conclusies kwamen grotendeels overeen met die in voorgaande jaren: 52 zuigelingen met primaire CHT, 7 met secundaire/tertiaire CHT, 39 met passagère CHT, 721 met geen CHT, 13 met (nog) geen conclusie, waarvan 10 overleden en 29 met geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend.

Hoofdstuk 5: De screening op CHT is strikt genomen een screening op primaire CHT en een screening op secundaire/tertiaire CHT. Kinderen met primaire CHT kunnen zeer efficiënt opgespoord worden met de huidige methode wanneer alleen het TSH als verwijscriterium gehanteerd zou worden. Ruim een derde van de verwezenen zou dan de aandoening hebben. De huidige methode, waarbij met behulp van het totaal T4 de gevallen van secundaire/-tertiaire CHT worden opgespoord is weinig geschikt. Uitsluitend om alle 7 kinderen met deze aandoening te vinden waren er 2100 2e hielprikken nodig en slechts 1 op de ongeveer 90 verwezenen had de aandoening. Hierbij dient nog opgemerkt te worden dat van 3 van de 7 bekend is dat zij niet of nauwelijks baat hebben gehad bij de vroegtijdige opsporing.

Voor de commissie ad hoc van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT die advies ten aanzien van eventuele wijziging moet uitbrengen, zijn deze gegevens van belang. De conclusies ten aanzien van de gevallen van secundaire/tertiaire CHT van de voorgaande jaren, die in een aparte studie worden onderzocht, spelen daarbij mede een rol.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 1983 weer:



Opmerking: Kinderen die ten onrechte werden verwezen (waarvan 1 met primaire CHT), of waarvan de diagnose (nog) niet bekend is of waarvan de screeningswaarden ontbraken (waarvan 1 met primaire en 1 met secundaire/tertiaire CHT) werden weggelaten.

LITERATUUR

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

Bamforth, J.S., Hughes, I., Lazatus, J., John, R. Congenital anomalies associated with hypothyroidism. *Archives of Disease in Childhood* 1986; 61: 608-09

American Academy of Pediatrics/American Thyroid Association. Newborn screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines. *Pediatrics* 1987; 80: 745-49

Capiiau, H, Roelen, L & Clara, R. Familial thyroid ectopy. Abstract in Nato Advanced Research Workshop, Brussels, 1988

Carta Sorcini, M., Carta, S., Diodata, A. et al. Neonatal thyroid screening as an index of environmental iodine deficiency. Abstract in Nato Advanced Research Workshop, Brussels, 1988

Childs, B., Garner, L.I. Etiologic factor in sporadic cretinism. Analysis of 90 cases. *Ann. Hum. Genet.* 1954; 19: 90-96

Cuckle, H.S., Wald, N.J. Principles of screening. *In: Antenatal and neonatal screening* (Ed. N.J. Wald). Oxford University Press, Oxford, 1984

Delange, F., Beckers, C., Hofer, R. et al. Progress report on neonatal screening for congenital hypothyroidism in Europe. *In: Neonatal thyroid screening.* G.N. Burrow & J.H. Dussault (eds.). Raven Press, New York, 1980

Delange, F., Bourdoux, P., Ermans, A.M. 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, J.H. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Pediat. adolesc. Endocr.*, vol. 14, pp 106-116. Karger, Basel 1985

Gaag, R.D. van der, Drexhage, H.A., Dussault, J.H. The role of maternal immunoglobulins blocking TSH-induced thyroid growth in sporadic forms of congenital hypothyroidism. *Lancet* 1985; ii 246-250

Gons, M.H., Kok, K., Miga, G.M., Vijlder, J.J.M. de. 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, M.A., Vulsma, T., Vijlder, J.J.M. de. Congenitale hypothyreoïdie. Nieuwe inzichten en ontwikkelingen. *Tijdschr. Kindergeneesk.* 1986; 54: 164-169

Goujard, J., Safar, A., Rolland, A. & Job, J.C. Epidémiologie des hypothyroidies congénitales malformatives. *Archs. fr. Pédiat.* 1981; 38: 875-79

Holtzmann, C., Slazyk, W.E., Cordero, J.F. et al. Descriptive epidemiology of missed cases of phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *In: Andrews, L.B. (ed.): Legal liability and quality assurance in newborn screening.* Chicago, American Bar Foundation, 1985, pp 28-37

Jonge, G.A. de. Congenitale hypothyreoïdie in Nederland. *Tijdschr. Kindergeneesk.* 1977; 45: 1-5

Klein, A.H., Meltzer, S., Kenney, F.N. Improved prognosis of congenital hypothyroidism treated before 3 months. *J. Pediat.* 1972; 81: 912-915

Kok, J.H. Thyroid function in preterm infants with and without the respiratory distress syndrome. Proefschrift UA, 1985

Kwartaalrapporten 'Over de analytische vergelijking van de CHT-laboratoria 1983', bewerkt in het Referentieinstituut voor de CHT-screening te Rotterdam, in opdracht van het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiëne te Bilthoven, door E. Endert, J.G.C. van de Meene, J. Rechsteiner, H.W. de Kock, J.F.W. Tertoolen en W. Schopman

La Franchi, S., Hanna, C.E., Krainz, Ph. 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, W.J. Interim-verslag screening op PKU en CHT bij kinderen geboren in 1982 en 1983. NIPG, Leiden, april 1984

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

Meijer, W.J. Screening op congenitale hypothyreoïdie. *Tijdschr. Kindergeneesk.* 1985; 53: 92-98

Meijer, W.J. 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, M.M. van. Jodium en Krop in Nederland. Een evaluatie van de strumaprofylaxe. Acad. Proefschrift, RUL, 1988

Vaandrager, G.J., 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, G.J. Screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1986. Evaluatie van screeningsproces en -methode. *T. Jeugdgezondheidszorg* 1988; 20: 19-23

Vaandrager, G.J., Verkerk, P.H. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1987. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. NIPG, Leiden, maart 1988

Vijlder, J.J.M. de. In en om de schildklier. Inaugurele rede U.A., 1988

Wilson, J.M.G., Jungner, G. Principles and practice of screening for disease. Geneva, World Health Organization, 1968. Public Health Paper, no. 34

De positief voorspellende waarden van iedere combinatie van T4- en TSH-waarden bij de eerste hieiprik staan in tabel 1. De aantallen van dubieuze screeningsuitslagen uit de tabel zijn ontleend aan de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria (1983). Kinderen waarvan bekend is dat ze ten onrechte werden verwezen, waaronder 1 met primaire CHT, werden weggelaten. Met name de positieve TSH-waarden blijken een hoge positief voorspellende waarde te hebben. Er waren in 1983 2309 kinderen met 2 dubieuze waarden of 1 dubieuze en 1 negatieve waarde bij de eerste hieiprik. In de groep met negatieve TSH waarden en dubieuze T4 waarden (2100) werden twee kinderen met secundaire/tertiaire CHT gevonden; de kans op CHT in deze groep is 0,10%.

Tabel 1 Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hieiprik bij de gescreende kinderen, geboren in 1983, die in aanmerking kwamen voor verwijzing of voor een tweede hieiprik en terecht verwezen waren: aantal permanente CHT-gevallen per aantal gescreende kinderen.

T4 (s.d.)	TSH (μ E/pons)		
	positief $\geq 0,20$	dubieus 0,11-0,19	negatief $\leq 0,10$
positief $\leq -3,0$	38/43 (=88%)	0/7 (=0%)	4/155 (=2.6%)
dubieus -2,9 - -2,1	11/15 (=73%)	0/46* (=0%)	2/2100* (=0.1%)
negatief $\geq -2,0$	1/20 (= 5%)	0/163* (=0%)	

* aantallen ontleend aan de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria
Opmerking: Bij 2 van de 58 terecht verwezen kinderen met CHT ontbraken de T4 en/of de TSH-waarden

Voor alle kinderen geldt dat ze direct worden verwezen wanneer de TSH-waarde positief is. Is de T4-waarde positief dan wordt het kind alleen direct verwezen indien het geen prematuur betreft. Kinderen die al op grond van de eerste hieiprik ingestuurd hadden moeten worden, maar waarbij nog een tweede hieiprik werd verricht, zijn uiteraard ook bij deze groep ingedeeld. Van de 259 terecht direct verwezenen bleken 56 kinderen CHT te hebben. De kans dat een kind CHT heeft wanneer het een positieve eerste screeningsuitslag heeft is dus 22% (56/259).

Tabel 2a geeft de positief voorspellende waarde weer naar screeningscategorie van de kinderen die direkt werden verwezen of verwezen hadden moeten worden. Van 19 kinderen, waaronder 1 kind met primaire en 1 kind met secundaire/tertiaire CHT, was de T4- en/of TSH-waarde van de 1e hieiprik onbekend. Uit de tabel blijkt dat de kans op CHT met name hoog is bij kinderen met positieve TSH-waarden. De verwijzing vond echter bij meer dan de helft (155) plaats uitsluitend op grond van een positieve T4-waarde. Hierbij werden 4 kinderen met secundaire/tertiaire CHT gevonden waarvan de screeningswaarden bekend waren. Van 1 kind met secundaire/tertiaire CHT ontbrak de screeningswaarde van het TSH, aangezien die (vrijwel) zeker negatief was is het aantal in de groep met positieve T4 en negatieve TSH 5.

Tabel 2a Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de terecht verwezen kinderen geboren in 1983, die op grond hiervan werden verwezen: aantal permanente CHT-gevallen per aantal gescreende kinderen

T4 (s.d.)	TSH (μ E/pons)			totaal
	positief $\geq 0,20$	dubieus 0,11-0,19	negatief $\leq 0,10$	
positief $\leq -3,0$	38/43 (=88%)	0/7 (=0%)*	4/155 (=2.6%)	42/205 (=20%)
dubieus -2,9 - -2,1	11/15 (=73%)			11/15 (=73%)
negatief $\geq -2,0$	1/20 (= 5%)			1/20 (=5%)
totaal	50/78 (=64%)	0/7 (=0%)	4/155 (=2.6%)	54/240 (=23%)

* exclusief prematuren die op de voorgeschreven leeftijd werden gescreend

Opmerking: de som van het aantal direkt verwezenen (240) en het aantal verwezenen na twee hielprikken (500, zie tabel 2b) is niet gelijk aan het totaal aan verwezenen in 1983 (861), omdat in de tabellen 2a en b alleen die kinderen zijn opgenomen die terecht verwezen zijn en waarvan de diagnose en de waarden van de eerste hielprik bekend waren

Voor alle kinderen geldt dat er een tweede hielprik volgt wanneer de T4-en/of de TSH-waarden dubieus zijn. (Alleen bij prematuren die op tijd gescreend zijn geldt dat er een tweede hielprik volgt wanneer de T4-waarde positief en de TSH-waarde dubieus is. Zij worden namelijk alleen op TSH gescreend.) Indien bij de tweede hielprik weer dubieuze danwel positieve waarden worden gevonden wordt het kind verwezen (zie ook 2.1 en 2.1.1). Er waren 512 kinderen die terecht verwezen waren na de tweede hielprik. Hiervan hadden 2 kinderen permanente CHT. De kans op CHT wanneer een kind na twee hielprikken wordt verwezen is dus 0,4% (2/512).

Tabel 2b geeft de positief voorspellende waarde van de 500 kinderen, die verwezen werden na 2 hielprikken waarvan de T4- en TSH-screeningswaarde van de eerste hielprik bekend waren. Veruit het merendeel van deze kinderen (466) had bij de eerste screening een dubieuze T4-waarde en een negatieve TSH-waarde. Twee van deze kinderen bleken secundaire/tertiaire CHT te hebben.

Tabel 2b Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de terecht verwezen kinderen geboren in 1987 die verwezen werden na twee hielprikken: aantal permanente CHT-gevallen per aantal gescreende kinderen

T4 (s.d.)	TSH (μ E/pons)			totaal
	positief $\geq 0,20$	dubieus 0,11-0,19	negatief $\leq 0,10$	
positief $\leq -3,0$		0/0		
dubieus -2,9 - -2,1		0/11 (=0%)	2/466 (=0.4%)	2/477 (=0.4%)
negatief $\geq -2,0$		0/23 (=0%)		0/23 (=0%)
totaal		0/34 (=0%)	2/466 (=0.4%)	2/500 (=0.4%)

Opmerking: zie de opmerking bij tabel 2a