

TNO-rapport
PG/JGD/00.059

Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1999 en 3^e meetpunt 1994

Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT

TNO Preventie en Gezondheid

Jeugd

Gortergebouw: Wassenaarseweg 56
Postbus 2215
2301 CE Leiden

Telefoon 071 518 18 18
Fax 071 518 19 20

Datum

November 2000

Auteur(s)

P.H. Verkerk
C.I. Lanting

Het kwaliteitssysteem van
TNO Preventie en Gezondheid
voldoet aan ISO 9001.

Alle rechten voorbehouden.

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

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

© 2000 TNO

TNO Preventie en Gezondheid draagt bij aan het
bevorderen van de kwaliteit van leven en de toename
van het aantal gezonde levensjaren van de mens. Het
onderzoek en advieswerk richten zich op verbetering
van de gezondheid en de gezondheidszorg in alle
levensfasen.



Nederlandse Organisatie voor toegepast-
natuurwetenschappelijk onderzoek TNO

Auteur

P.H. Verkerk

C.I. Lanting

Projectnummer

3660070

ISBN-nummer

90-6743-707-7

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van *f* 27,85 (incl. BTW) op postbankrekeningnummer 99.889 ten name van TNO-PG te Leiden onder vermelding van bestelnummer PG/JGD/00.059

Samenvatting

In *hoofdstuk 1* wordt de deelname aan de screening beschreven. Deze was 99,80% (hierbij zijn de kinderen die voor de screeningsleeftijd overleden zijn, buiten beschouwing gelaten). Dit komt overeen met de voorgaande jaren. Het percentage niet-deelname varieerde van 0,02% (Drenthe) tot 0,68% (Amsterdam).

Hoofdstuk 2 schetst het beloop. Het percentage 'dubieuze' screeningsuitslagen is na 1995 ongeveer met de helft gedaald als gevolg van de toevoeging van thyroxine-bindend globuline (TBG) aan de screeningsprocedure per 1 januari 1995. In 1999 is dit percentage 0,45%. In 1999 geldt voor alle regio's, met uitzondering van Noord-Oost, dat het percentage 'dubieuze' uitslagen duidelijk lager is dan in de periode voor 1995. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de CHT-screening was 0,75%. Dit komt overeen met de periode 1996-1998.

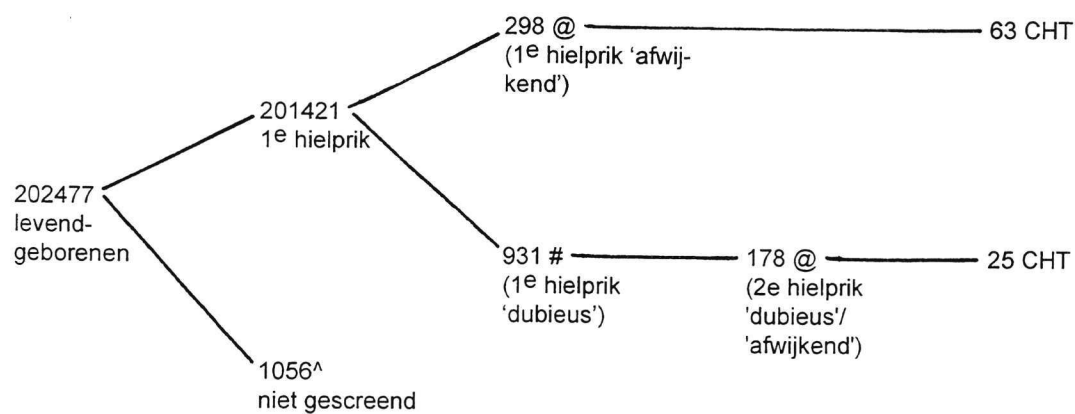
In *hoofdstuk 3* worden de kinderen beschreven die op grond van de screeningsuitslagen verwezen zijn naar een kinderarts. Het betreft volgens de registratieformulieren 476 kinderen. Om een indruk te verkrijgen waar vertraging optreedt in het screeningsproces is het traject van geboorte tot behandeling 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 4 dagen). Onder een 90%-haalbaarheidsinterval verstaan we een traject met een zodanige duur dat het haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen cq informatie van kinderen (hielpriksetje, uitslagen) het traject kan afleggen. De gerealiseerde percentages in 1999 waren respectievelijk (1) 95%, (2) 88%, (3) 98% en (4) 93%. De meeste trajecten verliepen aanzienlijk sneller dan in voorgaande jaren het geval was. Eind 1993 is de aanbevolen leeftijd voor het uitvoeren van de hielprik met één dag vervroegd. Deze wijziging heeft ook in de praktijk geleid tot een vervroeging met twee dagen. Was de gemiddelde leeftijd bij de hielprik in 1993 nog 8,1 dagen, in 1999 was deze leeftijd 5,6 dagen. Er waren in 1999 4 kinderen die ten onrechte werden verwezen.

Hoofdstuk 4: Van de 477 kinderen die verwezen werden naar de kinderarts werd bij 73 primaire congenitale hypothyreoïdie (CHT) en bij 15 secundaire/tertiaire CHT vastgesteld. Uitgaande van alle patiënten werd 77% voor de streefdatum van 21 dagen behandeld met schildklierhormoon, uitgaande van de patiënten met ernstige CHT was dit 100%. Bij 20 kinderen was er sprake van passagère CHT, bij 32 was nog geen conclusie mogelijk, bij 328 werden geen afwijkingen vastgesteld en van 9 is de uitslag van het diagnostisch onderzoek niet bekend.

Hoofdstuk 5: De sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde was in 1999 respectievelijk 100%, 99,8% en 19%. Op dit moment is er geen enkele patiënt, geboren in 1999, 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 1999 zeven kinderen verwezen die uitgaande van de criteria voor 1993 niet verwezen zouden zijn. Alle deze zeven kinderen hadden primaire CHT.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 1999 weer:



^ waarvan 651 overleden voor de screeningsleeftijd

@ zie tabel 7 (van 1 kind ontbraken de screeningsuitslagen)

zie tabel 4a: 906 (1e hielprik) en 25 (herhaalde 1e hielprik)

Betekenis van afkortingen en termen

'afwijkende' uitslag	Uitslag waarbij directe verwijzing naar de kinderarts geïndiceerd is
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 Jeugdgezondheidszorg) 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.

twede hieiprik	Indien bij de eerste hieiprik sprake is van een 'dubieuze' uitslag dient een tweede hieiprik verricht te worden.
vervolgonderzoek	Vervolgonderzoek kan bestaan uit een tweede hieiprik 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	Thyreoid-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.

Inleiding

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT) over alle in 1999 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 1994. De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten. Het eerste meetpunt heeft betrekking op het eerste diagnostisch onderzoek door de kinderarts. De meeste kinderen zijn dan jonger dan één maand. In een aantal gevallen is dan nog niet duidelijk wat de diagnose is. Bij deze groep kinderen wordt op de leeftijd van ongeveer 12-15 maanden opnieuw geïnformeerd bij de kinderarts wat de diagnose is (tweede meetpunt). Het derde meetpunt wordt afgenomen op de leeftijd van 4 tot 5 jaar. Bij het derde meetpunt wordt bij de behandelend kinderarts nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CHT of waarbij nog geen conclusie mogelijk was.

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

Inhoud

Samenvatting	3
Betekenis van afkortingen en termen.....	5
Inleiding.....	7
Inhoud	8
1 Deelname aan de screening	10
2 Beloop van de screening.....	14
2.1 De uitvoering van de screening.....	14
2.1.1 Uitzonderingspositie prematuren en laat gescreende kinderen.....	15
2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen	16
2.3 Onvoldoende vullingen	21
3 DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN	24
3.1 Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen	24
3.2 Enkele kenmerken van de verwezen kinderen	25
3.3 Tijdsduren	26
3.3.1 Leeftijd bij eerste hielprik.....	27
3.3.2 Interval tussen de eerste en tweede hielprik.....	28
3.3.3 Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts.....	29
3.3.4 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek.....	31
3.3.5 Leeftijd bij diagnostisch onderzoek.....	33
3.4 Niet volgens de screeningprocedure verwezen kinderen.....	35
4 DIAGNOSEN	36
4.1 Permanente CHT.....	36
4.1.1 Primaire CHT.....	42
4.1.2 Secundaire/tertiaire CHT	43
4.2 Passagère CHT	44
4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk	45
4.4 Geen CHT	46
4.4.1 TBG-deficiëntie.....	47
4.5 Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend.....	47
4.6 Behandeling in relatie tot diagnose.....	48
4.7 Diagnose naar entadministratie.....	48
5 DE METHODE VAN SCREENING	50

LITERATUUR.....	53
Bijlage A 3 ^e meetpunt 1994.....	55

1 Deelname aan de screening

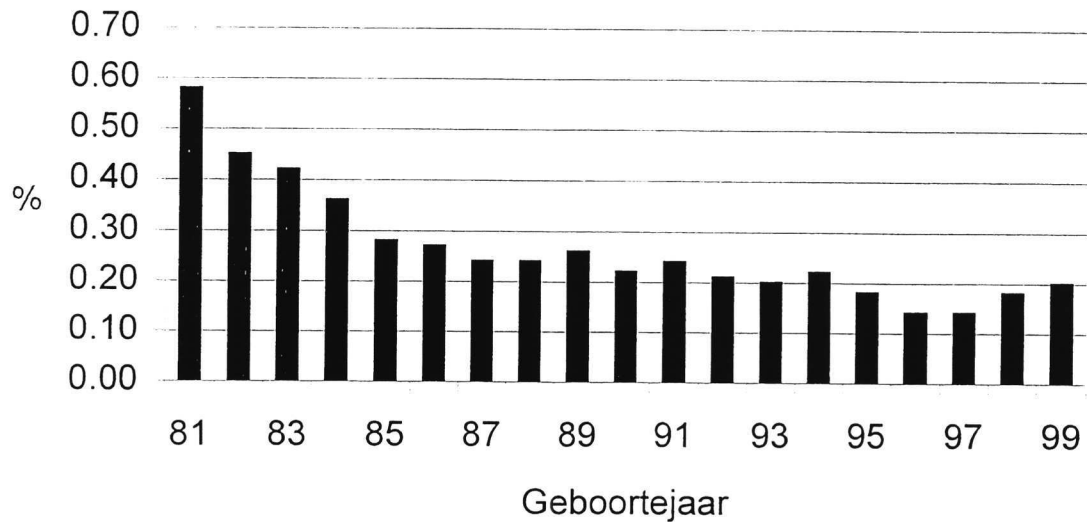
De gegevens van dit hoofdstuk zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de provinciale en grootstedelijke entadministraties. In 1999 werd bij 201.421 (99,48%) van de 202.477 levendgeborenen in Nederland een hielprik afgenomen. Wanneer kinderen, die vóór de screeningsleeftijd overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten, werd 99,80% 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 1993 tot en met 1999

Redenen	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	
	%	%	%	%	%	%	n	%
Weigering en bezwaar	0,10	0,07	0,06	0,06	0,05	0,06	126	0,06
Overleden	0,08	0,06	0,15	0,26	0,26	0,28	651	0,32
Vertrokken	0,03	0,05	0,04	0,02	0,04	0,04	73	0,04
Onbekend	0,08	0,09	0,07	0,06	0,04	0,08	206	0,10
Totaal	0,28	0,28	0,33	0,39	0,40	0,46	1056	0,52
Pasgeborenen	194.815	195.630	191.250	193.200	191.412	199.752	202.477	

In de jaren 1993-1994 daalde de niet-deelname door overlijden. Vanaf 1994 nam deze weer toe tot 0,32% in 1999. Dit komt niet overeen met de gegevens van het CBS. De verklaring voor deze discrepantie is een registratie-artefact. Gedurende enkele jaren werd niet meer door alle entadministraties het aantal kinderen geregistreerd dat overleden is in de periode tussen de geboorte en de afname van de hielprik. De stijging in het percentage overleden kinderen vanaf 1995-1996 komt doordat toen alle entadministraties weer wel de overleden kinderen gingen registreren. Figuur 1 geeft het percentage niet-deelname in 1999 in vergelijking met voorgaande jaren. De percentages in deze figuur zijn berekend ten opzichte van het aantal in leven zijnde kinderen bij de hielprik.

Figuur 1 Niet-deelname aan de screening op CHT in 1981 tot en met 1999. Percentages berekend ten opzichte van het aantal nog in leven zijnde kinderen bij de hiehprik



Tabel 2a toont de deelname naar provinciale en grootstedelijke entadministratie. Het percentage niet-gescreenden (excl. overleden kinderen) varieerde van 0,02% (Drenthe) tot 0,68% (Amsterdam).

Tabel 2a Deelname en de redenen van niet-deelname aan de CHT-screening naar entadministratie; geboortjaar 1999

Entadministratie	Geborenen	gescreend	Redenen van niet deelname				
			niet-gescreend*	Weigering /bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend
Groningen	6613	6610	3 (0.05%)	3	0	0	0
Friesland	7862	7829	2 (0.03%)	1	31	1	0
Drenthe	5839	5811	1 (0.02%)	1	27	0	0
Overijssel	14200	14123	24 (0.17%)	23	53	1	0
Flevoland	4910	4879	15 (0.31%)	11	16	3	1
Gelderland	24776	24622	63 (0.26%)	19	91	12	32
Utrecht	15386	15295	27 (0.18%)	15	64	11	1
Noord-Holland (excl.A dam)	22531	22459	14 (0.06%)	9	58	1	4
Amsterdam	10575	10503	72 (0.68%)	7	0	27	38
Zuid-Holland (excl.R dam)	36004	35784	129 (0.36%)	15	91	6	108
Rotterdam	7380	7345	20 (0.27%)	2	15	5	13
Zeeland	4277	4255	14 (0.33%)	9	8	1	4
Nrd-Brabant	29797	29604	12 (0.04%)	10	181	0	2
Limburg	12327	12302	9 (0.07%)	1	16	5	3
Nederland	202477	201421	405 (0.20%)	126	651	73	206

* exclusief overleden kinderen

Entadministraties die in 1999 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 1993 tot en met 1999

Entadministratie	1993	1994	1995	1996	1997	1997	1999
	%	%	%		%	%	%
Groningen	0.08	0.08	0.05	0.06	0.06	0.05	0.05
Friesland	0.12	0.08	0.04	0.12	0.04	0.08	0.03
Drenthe	0.11	0.00	0.00	0.04	0.00	0.07	0.02
Overijssel	0.19	0.20	0.18	0.13	0.11	0.11	0.17
Flevoland	0.19	0.28	0.12	0.14	0.09	0.25	0.31
Gelderland	0.24	0.23	0.19	0.29	0.25	0.27	0.26
Utrecht	0.20	0.09	0.16	0.14	0.09	0.10	0.18
Noord-Holland (excl. A'dam)	0.12	0.12	0.12	0.15	0.08	0.10	0.06
Amsterdam	0.36	0.47	0.55	0.31	0.34	0.52	0.68
Zuid-Holland (excl. R'dam)	0.20	0.25	0.18	0.08	0.17	0.36	0.36
Rotterdam	0.44	0.94	0.40	0.17	0.14	0.11	0.27
Zeeland	0.64	0.53	0.98	0.32	0.66	0.16	0.33
Noord-Brabant	0.19	0.16	0.08	0.06	0.06	0.07	0.04
Limburg	0.01	0.02	0.05	0.08	0.02	0.02	0.07
Nederland	0.20	0.22	0.18	0.14	0.14	0.18	0.20

[^] exclusief overleden kinderen

Conclusie: het percentage niet-deelname (exclusief overleden kinderen) in 1999 komt overeen met de percentages in de voorgaande jaren. Het percentage niet-deelname (exclusief overleden kinderen) varieerde tussen de entadministraties van 0,02% tot 0,68%.

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 hieiprik en de verwijzingen (2.2). In 2.3 wordt nader ingegaan op het aantal onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes. De gegevens zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties.

2.1 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. Behoort de T4-waarde tot de 20% laagste waarden van de bepalingdag, dan wordt uit hetzelfde filtreerpapier-bloed het gehalte van het thyroïd stimulerend hormoon (TSH) bepaald. Vanaf 1-1-1995 wordt eveneens het TBG bepaald bij de screening. Het TBG wordt alleen bij die kinderen bepaald bij wie het T4 behoort tot de 5% laagste waarden op een bepalingdag.

Wanneer de T4-, respectievelijk TSH-waarden, sterk afwijkend zijn ('afwijkende' waarden) is dit een indicatie voor directe verwijzing naar de kinderarts. Zijn de T4/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 gescreende kinderen zie 2.1.1

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 gescreende kinderen zie 2.1.1

2.1.1 Uitzonderingspositie prematuren en laat gescreende kinderen

Bij prematuur geboren en 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 leeftijds criterium de beste oplossing was. Vanaf 1 januari 1993 is de nieuwe prematurenregeling van kracht. In het 'Draaiboek neonatale screening op PKU en CHT', waarvan in 1998 een derde herziene druk is verschenen, staat de gehele procedure gedetailleerd beschreven. Binnenkort is dit Draaiboek ook in te zien op www.entadministraties.nl.

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

2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 4a geeft het aantal herhalingsonderzoeken en verwijzingen weer. In tabel 4b worden enkele belangrijke gegevens uit tabel 4a vergeleken met voorgaande jaren. Bij 302 (0,15%) kinderen werd bij de eerste hielprik een 'afwijkende' uitslag vastgesteld. Van deze 302 kinderen werd bij 298 nader diagnostisch onderzoek verricht. Daarnaast waren er ook nog 2 kinderen met een 'dubieuze' uitslag die direct werden verwezen. Bij 906 (0,45%) kinderen was er sprake van een 'dubieuze' uitslag. Bij 1516 (0,75%) 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 (tabel 4b en figuur 2). Het percentage 'afwijkende' uitslagen in 1999 (0,15%) komt overeen met de percentages in de afgelopen jaren (figuur 3). Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes 0,75 in 1999 (zie tabel 4b en paragraaf 2.3). Dit is gelijk aan het percentage in 1998.

Het aantal naar een kinderarts verwezen kinderen na één of twee hielprikken bedroeg 470. Bij 65 kinderen werden drie of zelfs vier hielprikken afgenomen, hiervan werden 6 kinderen verwezen. Het totale aantal verwezen kinderen volgens de kwartaallijsten is dus 476. Dit aantal is vrijwel gelijk aan het aantal dat gemeld is met behulp van de registratieformulieren, namelijk 477 (zie 3.1). Bij 350 kinderen werd een tweede hielprik verricht, ondanks het feit dat de uitslag van de eerste hielprik 'negatief' was.

Tabel 4a Uitslagen en verwijzingen bij de CHT-screening in 1999

	n	%*
Na 1e hielprik:		
Negatief	198695	98.65
Dubieus	906	0.45
Afwijkend	302	0.15
Onvoldoende vulling	1516	0.75
Anders@	2	0.00
Verwezen	300	0.15
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	4	0.00
Na herhaalde 1e of 2e hielprik:		
Niet verricht (wel geïndiceerd)&	34	0.02
Negatief	2171	1.08
w.v. bij 1e hp dubieus	713	0.35
w.v. bij 1e hp OV/anders	1458	0.72
Dubieus	175	0.09
w.v. bij 1e hp eveneens dubieus	150	0.07
w.v. bij 1e hp OV/anders	25	0.01
Afwijkend	21	0.01
w.v. bij 1e hp dubieus	20	0.01
w.v. bij 1e hp OV/anders	1	0.00
Dubieus^ + afwijkend	171	0.08
Onvoldoende vulling	23	0.01
w.v. bij 1e hp dubieus	6	0.00
w.v. bij 1e hp OV/anders	17	0.01
Anders@	0	0.00
Verwezen	170	0.08
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	1	0.00
Verwezen na 1 of 2 hielprikken	470	0.23
3 of 4 hielprikken	65	0.03
w.v. verwezen	6	0.00
Totaal verwezen	476#	0.24
Totaal gescreend	201421	

- * 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 477 kinderen verwezen (zie paragraaf 3.1).

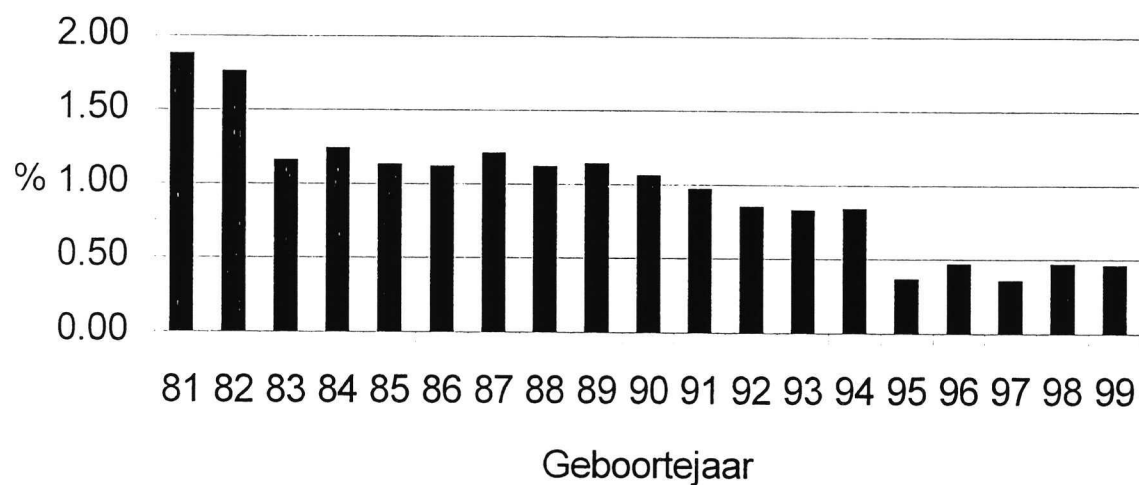
Tabel 4b Uitslagen en verwijzingen bij de CHT-screening in 1993 tot en met 1999

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
	%	%	%	%	%	%	%
Na 1e hielprik:							
- Negatief	98,69	98,47	98,56	98,62	98,72	98,66	98,65
- Dubieus	0,82	0,83	0,36	0,46	0,36	0,46	0,45
- Afwijkend	0,12	0,12	0,12	0,14	0,15	0,14	0,15
- Onvoldoende vulling^^	0,36	0,55	0,90	0,77	0,76	0,75	0,75
- Te vroeg geprikt/overige	0,02	0,02	0,06	0,01	0,01	0,00	0,00
Na herhaalde 1e en 2e hielprik:							
- Negatief	0,88	1,1	1,22	1,1	1,03	1,08	1,08
- Dubieus^ + afwijkend	0,29	0,27	0,06	0,09	0,08	0,10	0,08
Verwezen na 1 of 2 hielprikken	0,41	0,39	0,17	0,23	0,23	0,23	0,23
Gescreend	194.269	195.084	190.619	192.438	190.654	198.830	201.421

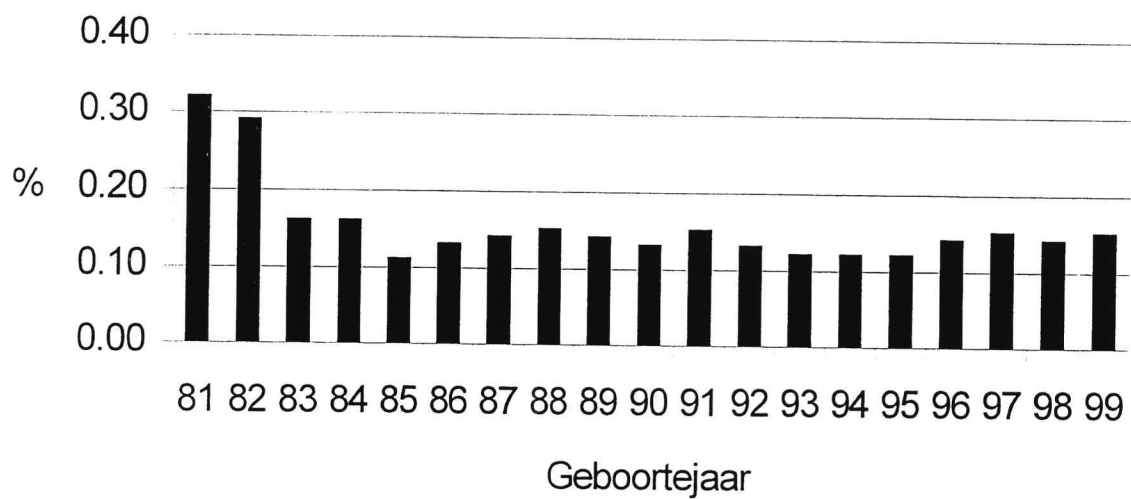
^ en eerste hielprik eveneens 'dubieus'

^^ definitie zie 2.3

Figuur 2 'Dubieuze' screeningsuitslagen naar geboortjaar



Figuur 3 'Afwijkende' screeningsuitslagen naar geboortjaar



Tabel 5 toont de uitslagen en verwijzingen na (herhaalde) eerste en tweede hielprik naar entadministratie van de woonplaats. Het percentage 'onvoldoende vullingen' varieerde van 0,33% (Zee-land) tot 1,30% (N. Brabant).

Tabel 5 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede (herhaalde eerste) hielprik in 1999 naar entadministratie

Entadministratie	Gescreend	1e hielprik					herhaalde 1e en 2e hielprik		verwezen [^]	
		neg.	dub.	afw.	onvold. Vulling	mislukt / te vroeg geprikt	neg.	dub. +afw.	n	%*
				n (%)*						
Groningen	6610	6522	49	10	29	(0.44)	0	62	13	23 (0.35)
Friesland	7829	7714	55	12	48	(0.61)	0	79	18	29 (0.37)
Drenthe	5811	5718	45	9	38	(0.65)	1	74	9	18 (0.31)
Overijssel	14123	13948	91	27	57	(0.40)	0	131	17	44 (0.31)
Flevoland	4879	4813	24	3	39	(0.80)	0	59	3	6 (0.12)
Gelderland	24622	24343	89	64	126	(0.51)	0	194	16	79 (0.32)
Utrecht	15295	15151	49	16	79	(0.52)	0	114	10	27 (0.18)
Nrd. Holland (excl. A dam)	22459	22102	116	27	214	(0.95)	0	299	18	45 (0.20)
Amsterdam	10503	10376	36	12	79	(0.75)	0	107	6	18 (0.17)
Zuid-Holland (excl. R dam)	35784	35366	127	54	237	(0.66)	0	335	16	70 (0.20)
Rotterdam	7345	7210	35	9	91	(1.24)	0	113	4	13 (0.18)
Zeeland	4255	4231	8	2	14	(0.33)	0	21	0	2 (0.05)
N.Brabant	29604	29046	132	41	385	(1.30)	0	467	30	71 (0.24)
Limburg	12302	12155	50	16	80	(0.65)	1	116	11	25 (0.20)
Nederland	201421	198695	906	302	1516	(0.75)	2	2171	171	470 (0.23)

* ten opzicht van het aantal gescreenden

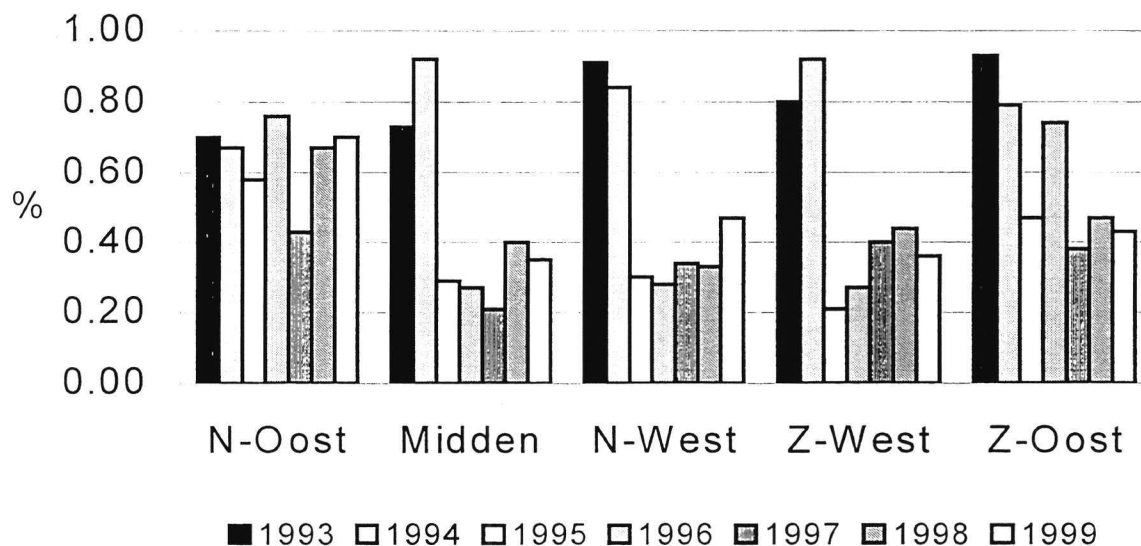
[^] verwezen na 2 hielprikken (daarnaast werden nog 6 kinderen verwezen na 3 of 4 hielprikken)

Tabel 6 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik naar verzorgingsgebied van de screeningslaboratoria. De regio Noord-Oost heeft evenals in voorgaande jaren het hoogste percentages 'dubieuze' uitslagen. Als gevolg van de toevoeging van TBG aan de screening in 1995 is vanaf 1995 het percentage 'dubieuze' uitslagen in Nederland sterk afgenomen. Figuur 4 laat zien dat deze afname van het percentage 'dubieuze' uitslagen niet overal even groot is geweest. Zo is er in regio Noord-Oost zelfs sprake van een lichte toename in 1996 ten opzichte van 1993-1994. In 1999 geldt voor iedere regio, met uitzondering van Noord-Oost, dat het percentage 'dubieuze' uitslagen duidelijk lager is dan in de periode voor 1995.

Tabel 6 Screeningsuitslagen na eerste hielprik in 1999 naar verzorgingsgebied van de laboratoria

Verzorgings- Gebied Laboratorium	1e hielprik										
	gescreend	neg.		dub.		afw.		onvold.vulling		Mislukt / te vroeg geprikt	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Noord-Oost	34373	33902	98.63	240	0.70	58	0.17	172	0.50	1	0.00
Midden	39917	39494	98.94	138	0.35	80	0.20	205	0.51	0	0.00
Noord-West	37841	37291	98.55	176	0.47	42	0.11	332	0.88	0	0.00
Zuid-West	47384	46807	98.78	170	0.36	65	0.14	342	0.72	0	0.00
Zuid-Oost	41906	41201	98.32	182	0.43	57	0.14	465	1.11	1	0.00
Totaal	201421	198695	98.65	906	0.45	302	0.15	1516	0.75	2	0.00

Figuur 4 'Dubieuze' uitslagen in 1993-1999 naar verzorgingsgebied van de laboratoria



2.3 Onvoldoende vullingen

Definitie

Van onvoldoende vulling wordt hier gesproken indien een setje onvoldoende bloed bevat voor alle noodzakelijke bepalingen. Bij de interpretatie van deze definitie dient men zich te realiseren dat bij de CHT-screening drie bepalingen verricht worden. T4 bij alle kinderen, TSH bij die kinderen waarvan het T4 tot de 20% laagste waarden van een dag behoort en TBG bij die kinderen waarvan het T4 tot de 5% laagste waarden van een dag behoort. Setjes die voldoende bloed bevatten voor een T4 en TSH-bepaling, maar onvoldoende voor een TBG-bepaling zullen daar-

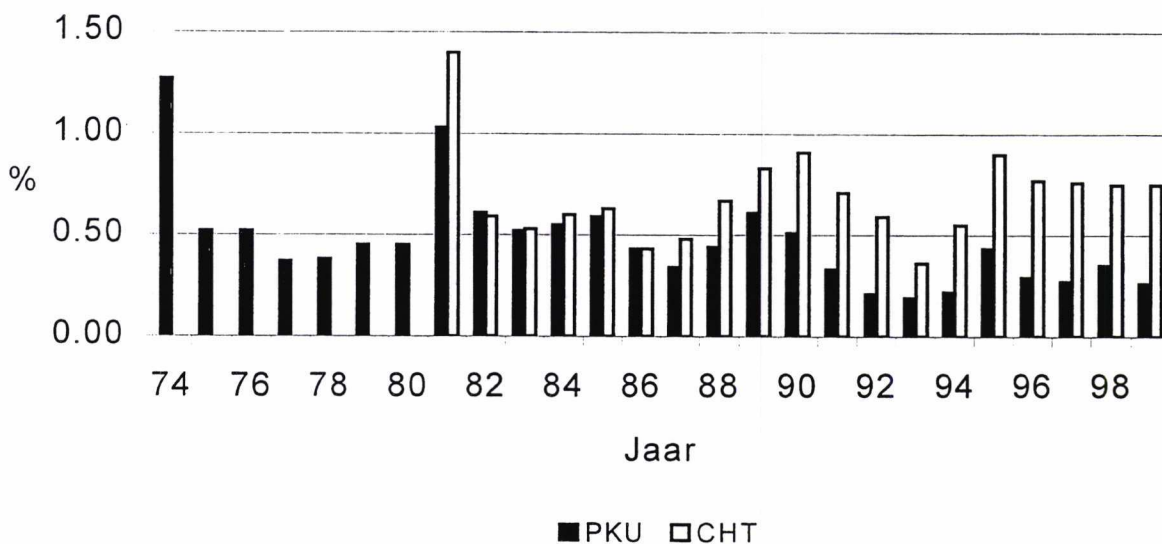
om in slechts 5% van de gevallen op grond van deze definitie als 'onvoldoende gevuld' geïdentificeerd worden. Deze definitie geeft dus een gunstiger beeld van het aantal 'onvoldoende vullingen' dan in werkelijkheid het geval is. Voordeel van deze definitie is dat ze direct aangeeft bij hoeveel kinderen een herhaalde hielprik noodzakelijk was. Aangezien 'onvoldoende vullingen' vanaf het begin van de screening op deze wijze is gedefinieerd, vereenvoudigt dit het interpreteren van trendanalyses.

Verloop

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

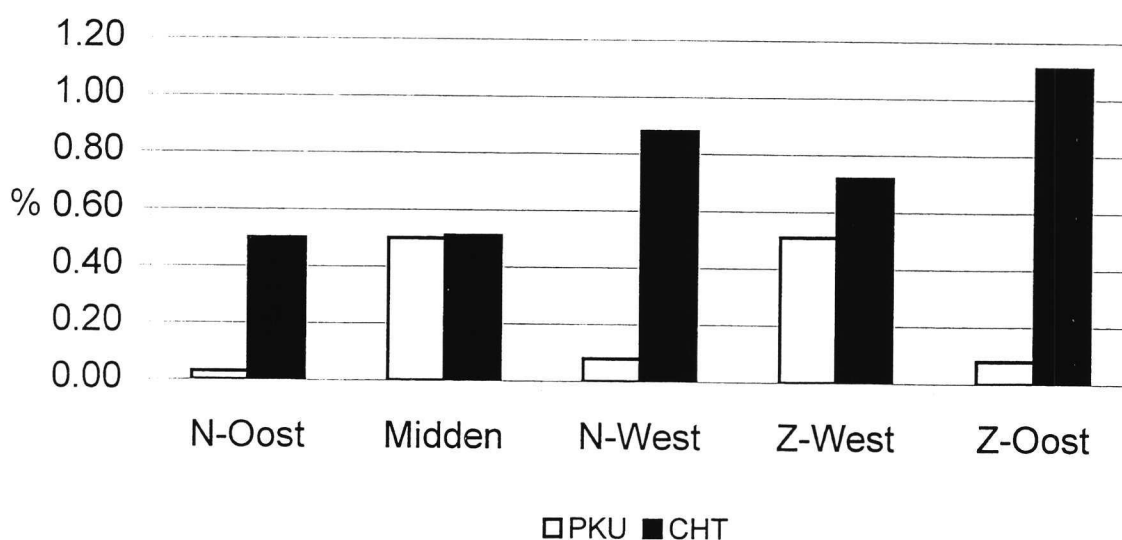
In de periode 1982 tot en met 1986 was het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de PKU-screening vrijwel gelijk aan dat bij de CHT-screening. Vanaf 1983 is het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de PKU-screening steeds lager dan dat van de CHT-screening, omdat de laboratoria bij onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes starten met de PKU-bepaling. In 1993 was het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes het laagst sinds de start van de screening. In 1999 is het percentage 'onvoldoende vullingen' vrijwel net zo hoog als in de periode 1996-1998.

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 1999.



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

Figuur 6 Percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de PKU-, en CHT-screening naar laboratorium in 1999



Conclusie:

- 1) De toevoeging van TBG aan de screeningsprocedures in 1995 heeft geleid tot een belangrijke daling in het aantal kinderen dat voor een tweede hielprik of voor verwijzing in aanmerking komt.
- 2) Het percentage 'onvoldoende vullingen' is in 1999 vrijwel net zo hoog als in de periode 1996-1998.
- 3) Het percentage 'onvoldoende vullingen' was met name hoog in Noord-Brabant (1,30%) en in Rotterdam (1,24%). In de overige regio's varieerde dit percentage van 0,33% tot 0,95%.

3 DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN

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

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

3.1 Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen

Over het geboortjaar 1999 meldden de entadministraties aan TNO-PG 476 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 ($n=477$) (zie 2.2).

Tabel 7 Aantal verwezen kinderen, geboren in 1999 naar regio

Regio	Totaal	Na 1e hielprik	Na 2e, 3e of 4 ^e hielprik
Noord-Oost	115		
Groningen	24	10	14
Friesland	29	13	16
Drenthe	18	9	9
Overijssel	44	27	17
Midden	105		
Gelderland	80	65	15
Utrecht	25	14	11
Noord-West	69		
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	45	25	20
Amsterdam	18	12	6
Flevoland	6	3	3
Zuid-West	85		
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	70	53	17
Rotterdam	13	9	4
Zeeland	2	2	0
Zuid-Oost	102		
Noord-Brabant	76	42	34
Limburg	26	14	12
Totaal	476 [^]	476 [^]	298
			178

[^] van 1 kind ontbreekt de screeningsuitslag

3.2 Enkele kenmerken van de verwezen kinderen

In het eerste jaar van de screening was onder de verwezen kinderen het percentage prematuren zeer hoog. Medio 1982 werden de criteria voor deze groep daarom herzien (zie 2.1.1). Hoewel het aantal verwezen kinderen hierdoor aanzienlijk daalde, bleef het percentage prematuren hoog. Zo varieerde het percentage vroeggeborenen (zwangerschapsduur < 37 weken) onder de verwezen kinderen in de periode 1993 tot en met 1999 van 11 tot 22% (tabel 8). In de algemene populatie is dit percentage slechts 5 (Verkerk & Noord-Zaadstra 1991). Door de wijziging van de prematurenregeling per 1 januari 1993 (zie 2.1.1) is het aantal verwezen 'prematuren' verder afgenomen. Het percentage vroeggeborenen is in 1999 18%, vergelijkbaar met de percentages van de laatste jaren.

Verder blijkt onder de verwezen kinderen het percentage jongens en het percentage overleden kinderen hoog te zijn. De scheve man/vrouw-ratio wordt veroorzaakt doordat bij de screening veel kinderen met een TBG-deficiëntie verwezen worden. Dit is een recessieve aandoening die via het X-chromosoom wordt doorgegeven en dus vaker bij jongens voorkomt (zie 4.4.1). De

hoge mortaliteit kan verklaard worden uit het feit dat bij zeer zieke kinderen vaker lage T4-concentraties vóórkomen.

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

Kenmerk	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Geslacht							
Jongen	69	70	65	65	64	64	64
Meisje	31	30	35	35	36	36	36
Prematuur[^]							
Ja	4	5	7	5	5	4	5
Nee	96	95	93	95	95	96	95
Geboortegewicht							
≤ 2500 gram							
Ja	14	13	15	16	17	11	13
Nee	86	87	85	84	83	89	87
Zwangerschapsduur							
< 37 weken							
Ja	11	19	22	17	17	18	18
Nee	89	81	78	83	83	82	82
Overleden							
Ja	1,3	1,3	4,3	1,5	2,7	4,2	4,0
Nee/onbekend	98,7	98,7	95,7	98,5	97,3	95,8	96

[^] geboortegewicht ≤ 2500 g en zwangerschapsduur < 37 weken

Conclusie: Het percentage vroeggeborenen in de groep verwezen kinderen is beduidend hoger dan in de algemene populatie, maar vergelijkbaar met het percentage in de jaren na de invoering van de nieuwe prematurenregeling op 1 januari 1993. Verder blijkt onder de verwezen kinderen het percentage jongens en het percentage overleden kinderen hoog te zijn

3.3 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

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

- de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts (3.3.5).

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

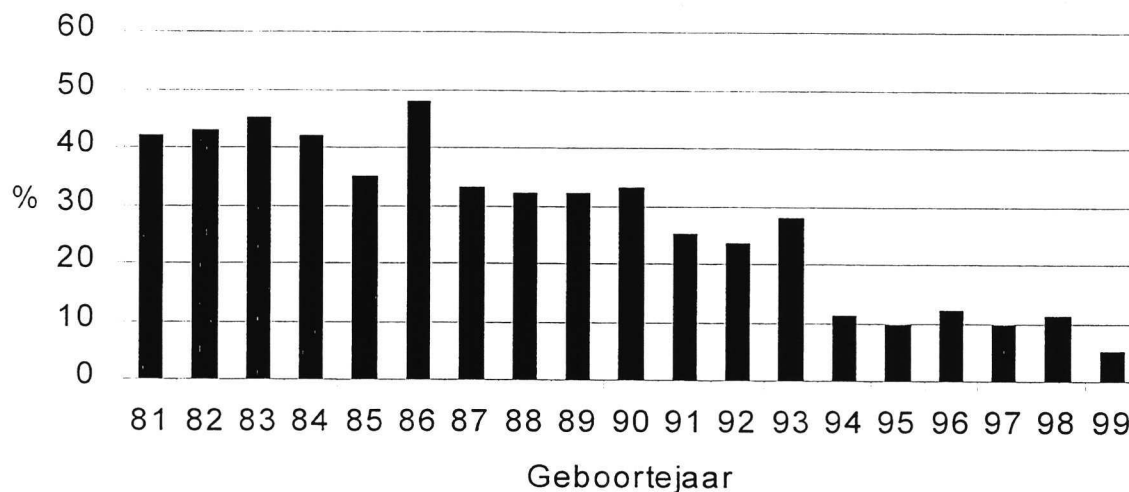
De gegevens over de verschillende trajecten van dit jaar zullen vergeleken worden met die van voorgaande jaren. Verder wordt nagegaan of er verschillen zijn tussen de regio's. Omdat we met name geïnteresseerd zijn hoe de trajecten zijn voor kinderen die ten tijde van de hielprik thuis zijn, hebben we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

3.3.1 Leeftijd bij eerste hielprik

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject van geboorte tot hielprik is gesteld op 8 dagen. In 1999 werd 5% na de leeftijd van acht dagen geprikt. In de periode 1994-1998 werden iets hogere percentages gevonden. In de periode 1981-1993 waren deze percentages echter beduidend hoger (figuur 7). Tabel 9 geeft een overzicht naar entadministratie van de leeftijd bij de eerste hielprik. Het percentage ontbrekende gegevens varieerde in de periode 1981 tot en met 1996 van 4 (in 1993) tot en met 19 (in 1985).

De gemiddelde leeftijd bij de hielprik was in 1999 5,6 dagen, in 1998 6,1 dagen, in 1997 6,2 dagen, in 1996 6,5 dagen, in 1995 6,3 dagen, in 1994 6,9 dagen en in 1993 8,1 dagen.

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



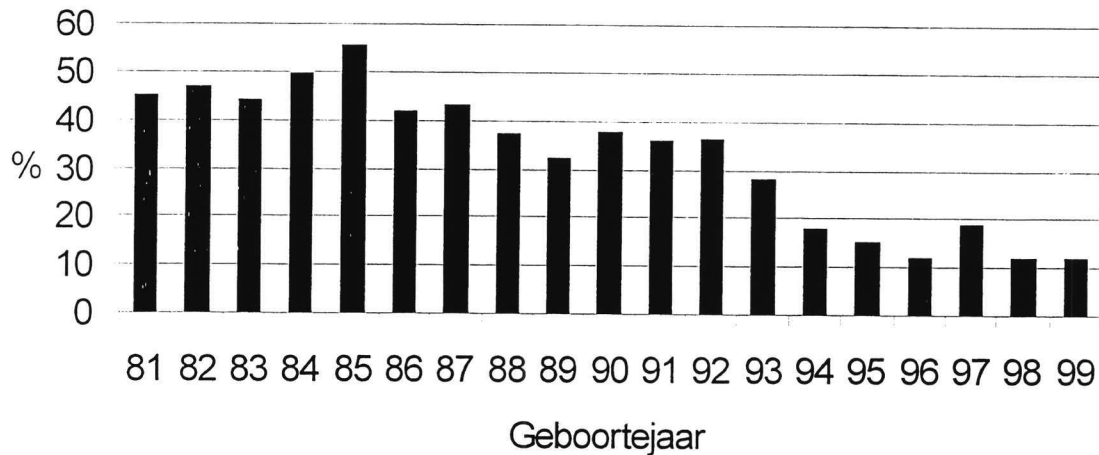
Tabel 9 Verwezen kinderen gescreend na de leeftijd van 8 dagen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	gescreend na leeftijd van 8 dagen					
	ja		nee		Totaal	
	n	%	n	%	N	%
Noord-Oost						
Groningen	2	(11)	16	(89)	18	(100)
Friesland	1	(5)	19	(95)	20	(100)
Drenthe	0	(0)	16	(100)	16	(100)
Overijssel	3	(10)	27	(90)	30	(100)
Midden						
Gelderland	1	(2)	65	(99)	66	(100)
Utrecht	0	(0)	18	(100)	18	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	2	(6)	34	(94)	36	(100)
Amsterdam	0	(0)	11	(100)	11	(100)
Flevoland	0	(0)	4	(100)	4	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	4	(8)	46	(92)	50	(100)
Rotterdam	0	(0)	12	(100)	12	(100)
Zeeland	0	(0)	2	(100)	2	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	5	(8)	59	(92)	64	(100)
Limburg	0	(0)	22	(100)	22	(100)
Totaal	18	(5)	351	(95)	369	(100)

3.3.2 Interval tussen de eerste en tweede hielprik

Het 90%-haalbaarheidsinterval voor het traject van eerste tot tweede hielprik is gesteld op 10 dagen. In 1999 duurde het in 12% (n=11) van de gevallen langer dan 10 dagen. Dit is gelijk aan het percentage in 1998 (figuur 8). In 25% van de gevallen ontbrak de datum van de eerste en/of tweede hielprik. In de periode 1981 tot en met 1999 varieerde het percentage ontbrekende gegevens van 12 tot 35. Gezien de kleine aantallen is een uitsplitsing naar entadministratie achterwege gelaten.

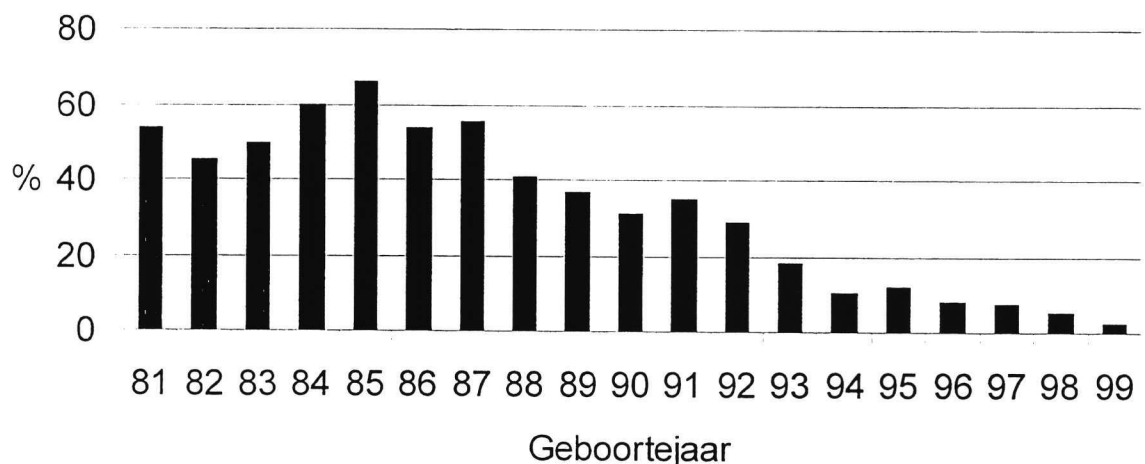
Figuur 8 Interval tussen de eerste en tweede hielprik 11 dagen of langer bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar



3.3.3 Interval tussen hielprik 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 hielprik en melding aan de huisarts is bij kinderen die na de eerste hielprik verwezen zijn uitgegaan van de datum van de eerste hielprik, en bij kinderen die na de tweede hielprik verwezen zijn, is uitgegaan van de datum van de tweede hielprik. Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen hielprik en melding aan de huisarts is gesteld op 7 dagen. In 1999 duurde dit traject in 2% van de gevallen langer dan 7 dagen. Dit is iets verbeterd ten opzichte van voorgaande drie jaren (figuur 9). Tabel 10 toont de verdeling naar entadministratie. Met name de gegevens van 1981 dienen zeer voorzichtig geïnterpreteerd te worden. In dat jaar ontbrak namelijk van 79% de datum van de hielprik en/of de datum van melding. Maar ook in de periode 1982 tot en met 1995 kon in een groot deel van de gevallen dit interval niet berekend worden (range 12% tot 34%). In 1999 was dit percentage 17.

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

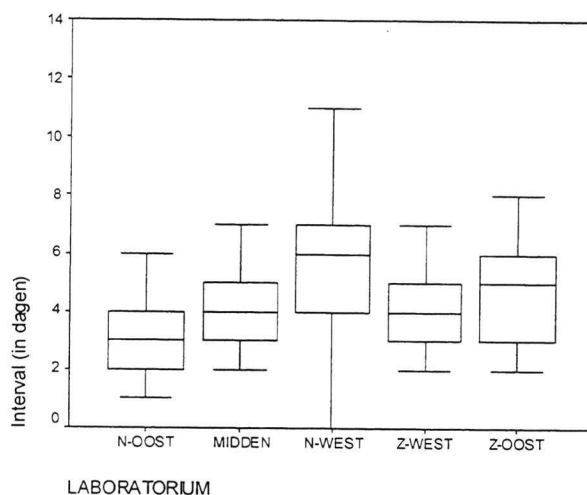


Tabel 10 Interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen geboren in 1999 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	interval groter dan 1 week					
	ja		Nee		totaal	
	n	%	n	%	n	%
Noordoost						
Groningen	0	(0)	18	(100)	18	(100)
Friesland	0	(0)	19	(100)	19	(100)
Drenthe	0	(0)	16	(100)	16	(100)
Overijssel	1	(4)	22	(96)	23	(100)
Midden						
Gelderland	5	(8)	58	(92)	63	(100)
Utrecht	0	(0)	8	(100)	8	(100)
Noordwest						
Noord-Holland	6	(17)	29	(83)	35	(100)
Amsterdam	3	(30)	7	(70)	10	(100)
Flevoland	1	(25)	3	(75)	4	(100)
Zuidwest						
Zuid-Holland	0	(0)	51	(100)	51	(100)
Rotterdam	0	(0)	11	(100)	11	(100)
Zeeland	0	(0)	2	(100)	2	(100)
Zuidoost						
Noord-Brabant	2	(4)	55	(97)	57	(100)
Limburg	0	(0)	19	(100)	19	(100)
Totaal	18	(5)	318	(95)	336	(100)

In figuur 10 wordt het gemiddelde interval tussen de verrichting van de laatste hielprik en de melding aan de huisarts per laboratorium weergegeven. In 1999 was het gemiddelde interval het grootst voor de regio Noordwest (6 dagen), gevolgd door de regio's Zuid-Oost en Midden (beide 4 dagen), en Noordoost en Zuidwest (beide 3 dagen). De oorzaak voor dit verschil is onbekend.

Figuur 10 Boxplot* van interval tussen de laatste hielprik en melding aan de huisarts bij kinderen geboren in 1999 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar verzorgingsgebied van de laboratoria.

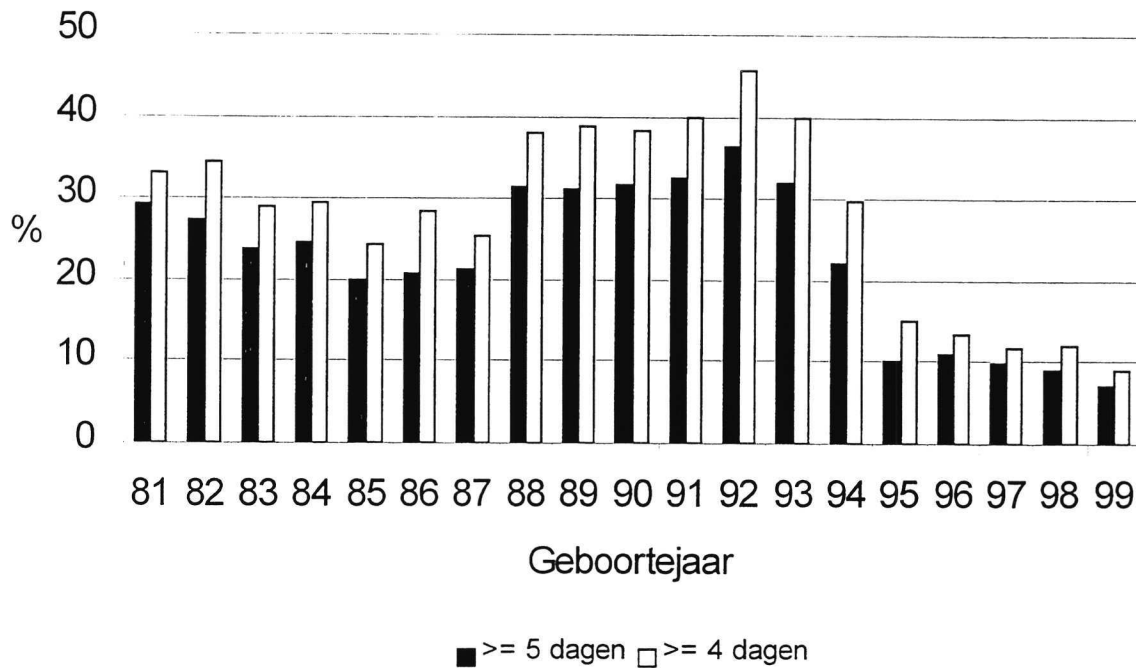


* In deze boxplot wordt de distributie (d.w.z. de mediaan en de quartielen) van de intervallen weergegeven.

3.3.4 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek door de kinderarts is destijds gesteld op vier dagen. Recent wordt echter gesteld dat drie dagen waarschijnlijk een betere grens is. In 1999 gold voor 7% van de gevallen dat dit traject langer duurde dan vier dagen. Uitgaande van drie dagen was dit percentage 9. Dit is licht verbeterd ten opzichte van de voorgaande drie jaren (figuur 11). 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 1999 was dit percentage 11. Tabel 11 geeft een overzicht naar entadministratie van de tijd op dit interval.

Figuur 11 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.



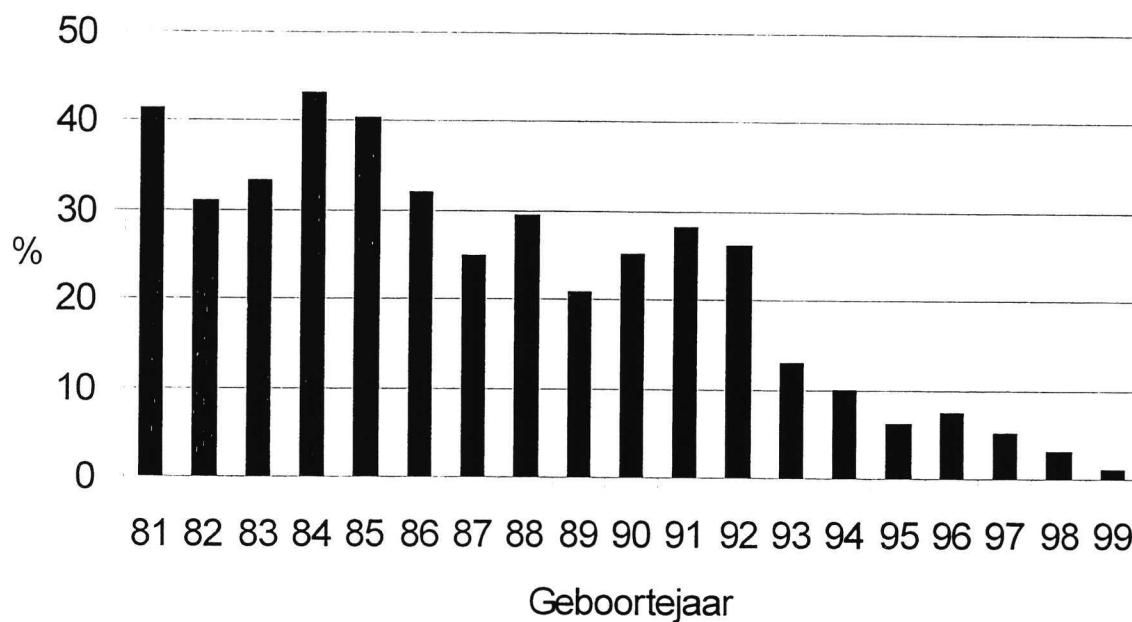
Tabel 11 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek 5 dagen of langer bij kinderen geboren in 1999 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	interval 5 dagen of langer					
	ja		nee		totaal	
	n	%	n	%	n	%
Noordoost						
Groningen	0	(0)	16	(100)	16	(100)
Friesland	0	(0)	19	(100)	19	(100)
Drenthe	1	(7)	14	(93)	15	(100)
Overijssel	3	(9)	29	(91)	32	(100)
Midden						
Gelderland	7	(10)	63	(90)	70	(100)
Utrecht	1	(13)	7	(88)	8	(100)
Noordwest						
Noord-Holland	0	(0)	33	(100)	33	(100)
Amsterdam	2	(18)	9	(82)	11	(100)
Flevoland	1	(20)	4	(80)	5	(100)
Zuidwest						
Zuid-Holland	6	(11)	49	(89)	55	(100)
Rotterdam	0	(0)	12	(100)	12	(100)
Zeeland	0	(0)	2	(100)	2	(100)
Zuidoost						
Noord-Brabant	7	(11)	56	(89)	63	(100)
Limburg	1	(5)	20	(95)	21	(100)
Totaal	29	(8)	333	(92)	362	(100)

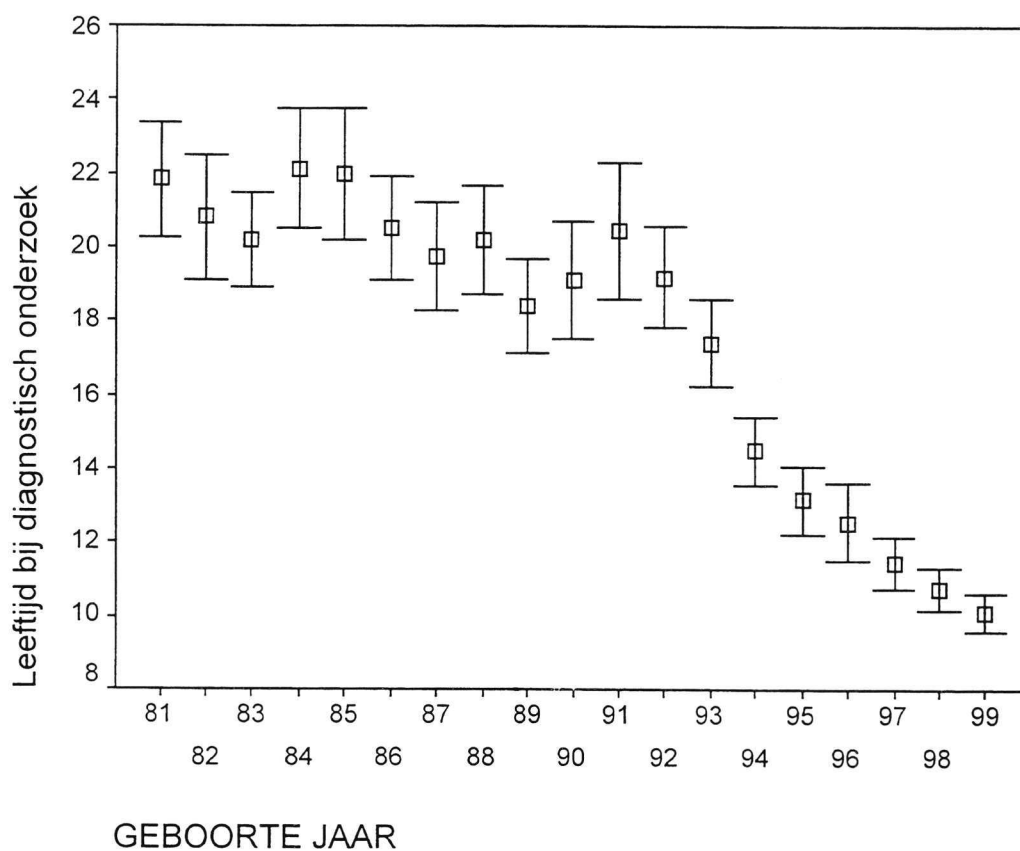
3.3.5 Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Van de kinderen die direct voor verwijzing in aanmerking kwamen was in 1999 1% (n=4) drie weken of ouder bij diagnostisch onderzoek. Dit is lager dan tijdens de voorgaande twee jaren (figuur 12a). De gemiddelde leeftijd bij diagnostisch onderzoek bij kinderen die direct verwezen werden is de afgelopen jaren aanzienlijk lager dan in de eerste jaren van het screeningsprogramma (figuur 12b). In 1999 kon bij 8% van deze kinderen dit interval niet berekend worden, omdat de datum van diagnostisch onderzoek ontbrak. In de periode 1981 tot en met 1998 varieerde dit percentage van 8 tot en met 23%. Een uitsplitsing naar entadministratie is achterwege gelaten in verband met kleine aantallen.

Figuur 12a Leeftijd bij diagnostisch onderzoek drie weken of ouder bij direct verwezen kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar



Figuur 12b Gemiddelde leeftijd in dagen (en 95% betrouwbaarheidsinterval) bij diagnostisch onderzoek bij direct verwezen kinderen



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

3.4 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen

In de periode 1981 tot en met 1994 waren de verwijscriteria bij de CHT-screening al tamelijk ingewikkeld. Door de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 is de complexiteit van de verwijscriteria nog verder toegenomen (zie 2.1). Het is daarom te verwachten dat daarbij fouten optreden. Van de 477 kinderen die naar een kinderarts werden verwezen, bleek bij 4 (1%) dat ten onrechte vervolgonderzoek was aangevraagd (tabel 12).

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

TNO reg.nr	1e hielprik			2e hielprik			zw.duur (wk)	geb.gew. (g)	Regio entadminstratie
	T4 (SD)	T4/TBG Ratio	TSH (mE/l)	T4 (SD)	T4/TBG ratio	TSH (mE/l)			
70	-1,0	.	16	-2,1	8,6	13	37	1420	Utrecht
167	-1,7	6,9	2	-1,4	7,7	3	38	2835	N-Holland
322	-1,7	8,2	2	-2,5	7,3	6	35	1405	Overijssel
464	-1,3	.	2	-3,3	12,5	2	39	2440	Groningen

Conclusie: In 1999 werden 4 kinderen ten onrechte verwezen naar een kinderarts.

4 DIAGNOSEN

De in het TNO-databestand verzamelde gegevens van de 477 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 04-09-2000.

De diagnostische conclusies zijn in de volgende 5 rubrieken gegroepeerd:

PERMANENTE CHT		88
PRIMAIR	73	
SECUNDAIR/TERTIAIR	15	
PASSAGERE CHT		20
GEEN CHT		328
(NOG) GEEN CONCLUSIE		32
GEEN DIAGNOSTISCH ONDER- ZOEK VERRICHT OF BEKEND		<u>9</u>
		477

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

4.1 Permanente CHT

Definitie

Van permanente CHT, in tegenstelling tot passagère CHT, wordt gesproken indien de opgespoorde hypofunctie van de schildklier meer dan een jaar bestaat, c.q. geacht wordt te zullen blijven bestaan. De grens van één jaar is hierbij arbitrair. Bij de meeste gevallen (met stoornis in de aanleg van de schildklier) is het permanente karakter duidelijk. In enkele gevallen (van secundaire/tertiaire hypothyreoïdie en van partiële dyshormonogenese) kan binnen een jaar de schildklierfunctie echter genormaliseerd zijn. Kinderen die overleden zijn voor het eerste levensjaar en waarbij de diagnose alleen gesteld werd op grond van de 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 88 verwezen kinderen met primaire of secundaire/tertiaire CHT het geslacht, de uitslagen bij de eerste hiehprik 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 1999 is 73. De prevalentie is 1:2.773 geborenen. Dit komt overeen met de prevalentie in voorgaande jaren. In andere westerse landen worden meestal prevalenties van 1:3000 tot 1:4000 gemeld. Het aantal opgespoorde patiënten met secundaire/tertiaire CHT, ook wel aangeduid met de term congenitale thyreotropine deficiëntie syndroom (CTDS), is 15. De prevalentie van secundaire of tertiaire CHT is 1:13.498 gescreenden. Deze prevalentie was in 1998 1:18.000. Vulsmā et al. (1989) rapporteerden een prevalentie van 1:25.000 over de periode 1978 tot en met 1988.

Man/vrouw-ratio

Onder de 73 patiënten met primaire CHT waren 27 jongens en 46 meisjes (man/vrouw-ratio 0,6). Bij de 15 patiënten met secundaire/tertiaire CHT waren 11 jongens en 4 meisjes.

Tabel 13 Enige gegevens van verwezen kinderen met permanente CHT, geboren in 1999

A	gesl	TNO- regnr	1 ^e screening				1 ^e diagnostisch onderzoek				beh	Diagnose
			Lft Dg	T4 sd	T4/ TBG ratio	TSH mE/l	lft dg	klin* sympt	vrij T4** pmol/l	TSH** mE/l		
1	m	142	5	-4,6	1,1	230	7	-	5	100	8	Primair; org. defect
2	m	339	5	-4,3	2,4	230	9	-	3	75	9	Primair; agenesie
3	m	5	6	-4,2	1,9	432	8	+	3	552	8	Primair; agenesie
4	m	99	5	-4,2	5,5	3	10	+	6	71	10	Primair
5	v	37	6	-4,1	x	200	10	x	5	100	10	Primair; agenesie
6	m	125	5	-4,1	3,5	1	7	x	6	0	7	Secundair/tertiair
7	v	336	4	-4,1	1,6	200	8	+	4	340	8	Primair; agenesie
8	v	12	5	-4,0	3,1	412	7	+	5	100	7	Primair; anders
9	v	357	7	-4,0	3,1	240	9	+	x	75	11	Primair; agenesie
10	m	346	4	-3,9	2,6	200	8	+	2	950	8	Primair; agenesie
11	m	367	7	-3,9	30,0	17	9	x	17	15	x	Primair
12	m	456	6	-3,9	3,9	550	9	+	3	494	9	Primair
13	m	65	5	-3,8	x	220	8	+	5	100	8	Primair; org. defect
14	v	315	4	-3,8	2,6	230	10	x	5	100	10	Primair
15	v	77	5	-3,7	5,7	220	10	-	6	490	10	Primair; Tg synth.def.
16	m	92	x	-3,7	3,9	230	9	x	3	75	9	Primair
17	v	133	7	-3,7	3,3	50	11	+	2	533	11	Primair; agenesie
18	v	203	x	-3,7	2,9	250	9	-	7	100	9	Primair; anders
19	v	217	x	-3,7	3,6	50	7	+	3	75	9	Primair
20	v	223	4	-3,7	3,9	200	6	-	6	100	7	Primair
21	v	369	5	-3,7	3,0	200	7	+	3	75	7	Primair; agenesie
22	v	422	5	-3,7	10,7	200	x	x	5	200	10	Primair; ectopie
23	v	427	4	-3,7	5,7	67	7	-	5	77	7	Primair
24	v	122	5	-3,6	2,7	200	10	x	5	100	11	Primair; org. defect
25	m	166	7	-3,6	3,2	56	15	x	2	1370	16	Primair; agenesie
26	v	421	4	-3,6	4,2	200	1	-	5	283	1	Primair; agenesie
27	v	269	5	-3,5	4,2	50	10	+	2	492	10	Primair; agenesie
28	v	383	4	-3,5	3,7	50	9	+	3	400	9	Primair
29	v	472	4	-3,5	4,8	50	10	-	3	75	10	Primair; agenesie
30	m	67	5	-3,4	4,9	220	7	-	3	100	7	Primair; agenesie
31	m	233	6	-3,4	5,1	550	10	-	0	100	10	Primair
32	v	268	8	-3,4	4,8	5	8	x	8	2	10	Secundair/tertiair
33	v	440	5	-3,4	4,3	200	10	+	2	673	10	Primair; agenesie
34	v	80	6	-3,3	x	220	14	x	5	278	14	Primair; anders
35	m	102	6	-3,2	3,9	320	x	-	7	100	9	Primair; org. defect
36	v	129	5	-3,2	3,5	50	11	-	x	595	11	Primair; agenesie
37	v	309	6	-3,2	6,1	230	9	-	3	847	9	Primair; agenesie

38	m	365	11	-3,2	4,9	22	5	x	x	10	23	Primair	Cave lft
39	v	446	5	-3,2	5,6	723	10	-	5	538	10	Primair;	ectopie
40	m	214	x	-3,1	10,9	5	19	-	13	7	34	Primair;	org. defect
41	v	13	6	-3,0	5,9	1	7	x	12	2	19	Secundair/tertiair	
42	v	83	6	-3,0	4,7	200	10	-	6	540	10	Primair	
43	v	157	x	-3,0	5,0	3	10	+	5	1	10	Secundair/tertiair	
44	v	302	4	-3,0	5,5	200	8	-	5	179	8	Primair;	ectopie
45	m	431	6	-3,0	4,8	240	9	-	6	100	9	Primair;	ectopie
46	v	293	5	-2,9	5,1	200	10	+	3	75	10	Primair;	agenesie
47	v	312	5	-2,9	4,4	550	8	-	5	941	8	Primair;	agenesie
48	m	382	5	-2,9	7,4	2	12	-	12	0	24	Secundair/tertiair	
49	v	91	5	-2,7	7,8	134	10	+	x	158	11	Primair	
50	m	153	5	-2,7	4,6	3	21	+	7	5	28	Secundair/tertiair	
51	v	238	6	-2,6	6,1	223	11	-	9	254	x	Primair	
52	m	360	6	-2,6	6,0	2	17	-	8	3	21	Secundair/tertiair	
53	m	54	5	-2,5	8,7	23	11	-	17	58	12	Primair	
54	m	306	7	-2,5	6,4	5	14	-	8	4	19	Primair	
55	m	351	21	-2,5	5,3	2	33	x	8	3	41	Secundair/tertiair	
56	v	159	5	-2,4	4,2	50	11	+	6	393	x	Primair;	anders
57	m	423	5	-2,4	7,9	5	16	+	10	3	16	Secundair/tertiair	
58	m	105	8	-2,3	9,5	83	11	-	x	x	17	Primair;	ectopie
59	v	458	4	-2,3	6,8	230	13	+	11	247	13	Primair;	ectopie
60	m	23	5	-2,2	6,8	15	19	x	12	27	19	Primair	
61	v	253	6	-2,2	5,3	50	x	+	x	x	x	Primair;	ectopie
62	m	416	6	-2,1	9,4	49	15	+	13	62	16	Primair;	ectopie
63	m	475	4	-2,1	6,9	50	0	x	13	33	5	Primair;	Tg synth.def
64	m	95	5	-2,0	9,3	26	32	-	12	19	32	Primair;	org. defect
65	v	202	7	-2,0	6,1	250	14	-	13	178	14	Primair;	ectopie
66	v	271	6	-2,0	6,4	221	13	-	8	75	14	Primair	
67	v	81	6	-1,9	8,0	37	21	-	5	100	25	Primair	
68	m	173	14	-1,9	6,5	1	30	-	11	2	126	Secundair/tertiair	
69	m	290	4	-1,9	7,3	4	18	-	8	2	22	Secundair/tertiair	
70	v	131	7	-1,8	10,1	25	25	-	11	51	25	Primair;	anders
71	v	205	4	-1,8	6,1	3	18	-	11	5	42	Secundair/tertiair	
72	v	338	5	-1,8	5,5	55	13	-	11	65	13	Primair	
73	m	363	4	-1,8	7,0	2	17	+	8	3	17	Secundair/tertiair	
74	v	130	7	-1,7	11,4	33	25	-	12	34	25	Primair	
75	v	199	5	-1,7	6,9	95	10	-	16	141	16	Primair	
76	m	215	x	-1,7	8,3	5	19	x	13	3	28	Secundair/tertiair	
77	m	384	4	-1,6	6,5	2	3	x	13	2	23	Secundair/tertiair	
78	m	395	4	-1,5	x	22	13	-	12	58	17	Primair	
79	v	239	5	-1,4	x	97	8	-	12	224	8	Primair;	ectopie
80	v	158	5	-1,3	x	29	22	-	11	37	28	Primair	

81	v	465	5	-1,3	x	110	20	x	16	51	22	Primair; ectopie
82	v	246	6	-1,2	x	82	13	-	x	41	13	Primair; ectopie
83	m	300	4	-1,2	x	407	7	+	17	210	7	Primair
84	m	328	4	-1,2	x	38	17	-	16	14	160	Primair; Tg synth.def.
85	v	444	4	-1,2	x	50	7	-	26	39	7	Primair; ectopie
86	m	78	6	-1,1	x	54	14	-	17	66	15	Primair; org. defect
87	v	94	6	-1,1	x	20	17	-	13	22	18	Primair
88	v	20	6	-0,7	x	22	25	-	17	20	63	Primair

* - = geen verschijnselen van hypothyreoïdie

+ = wel verschijnselen

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

x Niet bepaald of niet bekend

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling

In 1999 was 11% van de patiënten pas op de 21e levensdag of later bij de kinderarts (tabel 14). Dit percentage komt overeen met de afgelopen drie jaar (figuur 13). Voor 3 kinderen kon dit interval niet berekend worden.

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 1999, is dit in 23% van de gevallen niet gelukt (tabel 16 en figuur 14). Patiënten met een ernstige vorm van CHT (n=16), 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 14). In voorgaande jaren was dit percentage meestal hoger (figuur 14). De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CHT was 9,4 dagen (SD 2,0 dagen) (figuur 15).

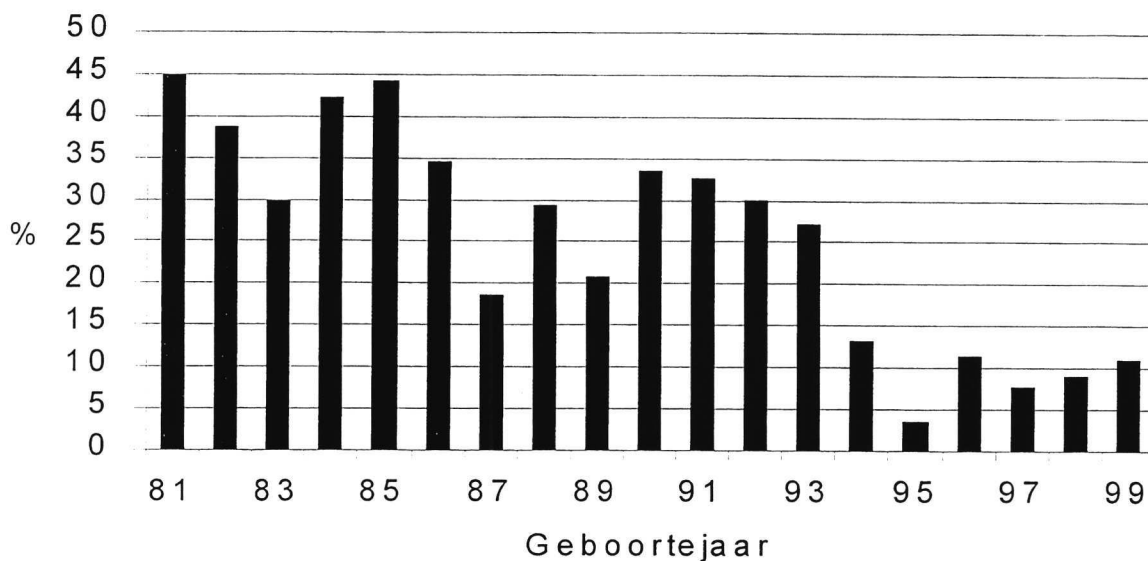
Tabel 14 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van verwezen kinderen met CHT over het geboortjaar 1999

Leeftijd (in dagen)	eerste diagn. ond.		behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0-13	59	69	50	60
14-20	17	89	15	77
21-27	6	96	9	88
28-41	3	100	6	95
42-55	0	100	1	96
>55	0	100	3	100
		85 [^]		84 [#]

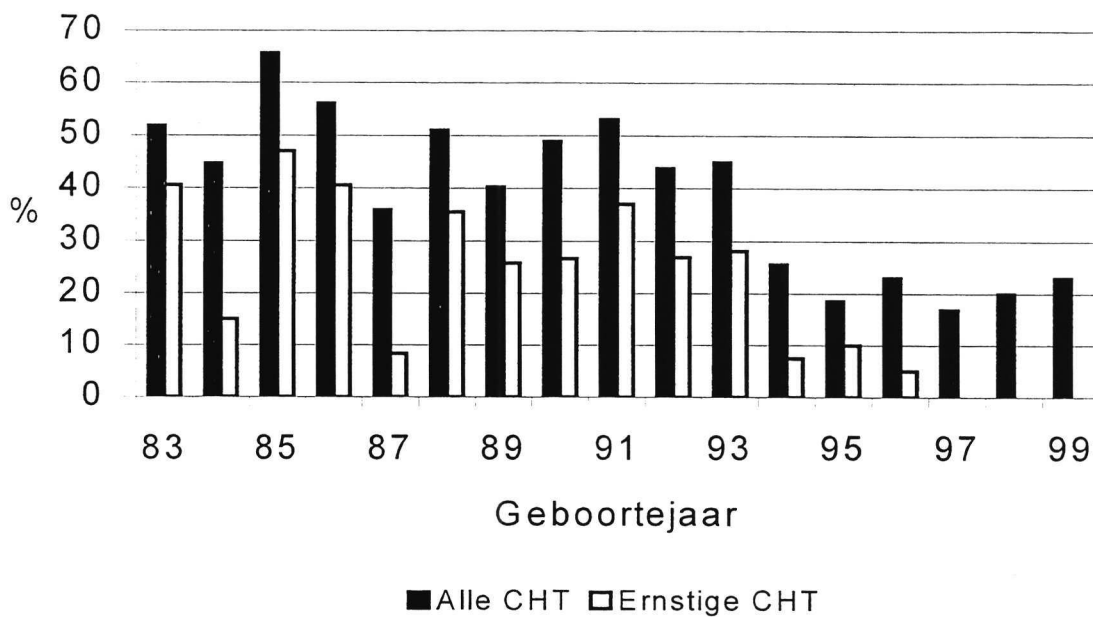
[^] Van 3 kinderen was de datum van het eerste onderzoek niet bekend

[#] Van 4 kinderen was de datum van ingang behandeling niet bekend

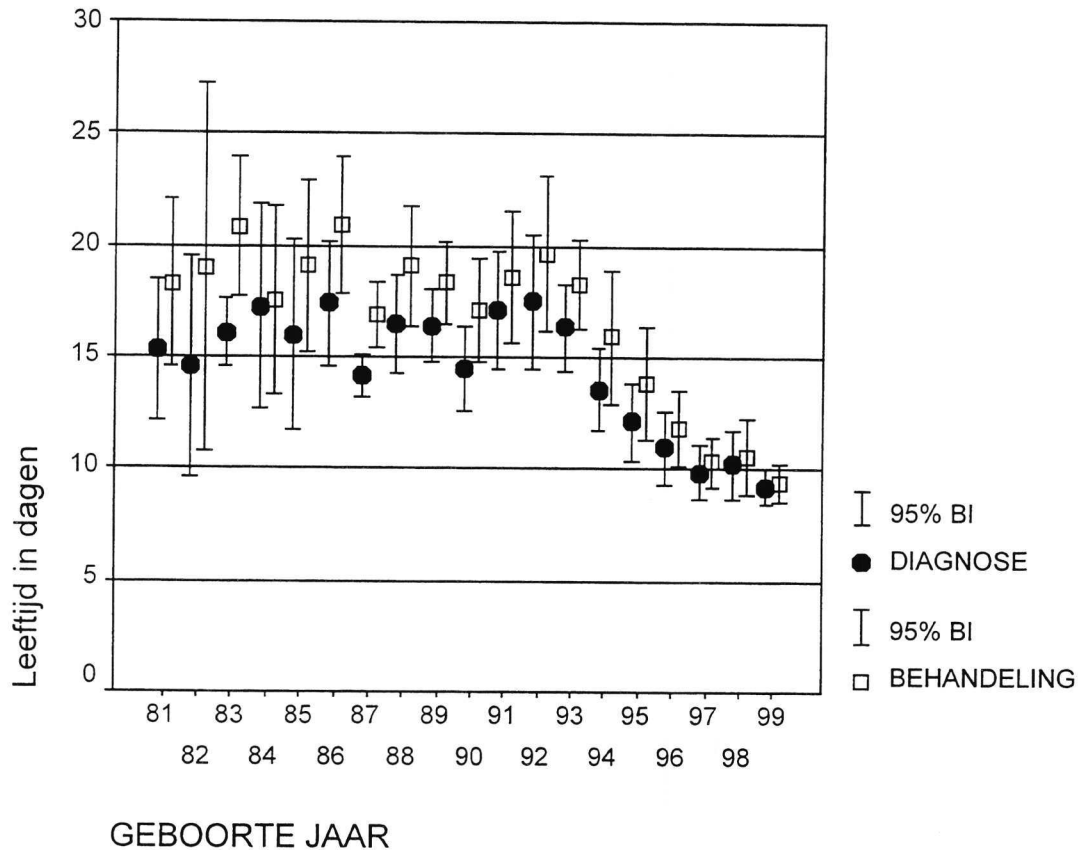
Figuur 13 Percentage CHT-patiënten waarbij het diagnostisch onderzoek is uitgevoerd na de 20^e levensdag naar geboortjaar



Figuur 14 Percentage CHT-patiënten waarbij de behandeling pas is ingesteld na de 20^e levensdag naar geboortjaar



Figuur 15 Gemiddelde leeftijd bij eerste diagnostiek en behandeling van patiënten met ernstige CHT naar geboortjaar.



Niet dankzij de screening opgespoord

Bij 3 van de 88 patiënten werd aangegeven dat de patiënt niet dankzij de screening is opgespoord maar al op grond van klinische symptomen bekend was. Voor 18 patiënten was dit gegeven niet bekend. Het betreft de patiënten met TNO-registratienummer 157, 357 en 421.

Klinische symptomatologie

Bij 25 van de 88 patiënten werd de vraag naar verschijnselen van CHT met ja beantwoord, bij 45 met nee en van 18 patiënten was dit gegeven niet bekend.

4.1.1 Primaire CHT

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

- *Aanlegstoornis*

Bij de meeste patiënten met primaire CHT is er sprake van een stoornis in de aanleg van de

- schildklier: thans 32 patiënten (tabel 15). Het is waarschijnlijk dat dit aantal nog toeneemt met enkele patiënten uit de groep van primaire CHT met (nu nog) onbekende subclassificatie.
- *Dyshormonogenese*
Bij 14 patiënten werd een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, 7 met een organificatie-defekt en 3 met een Tg-synthese-defect. In 4 gevallen werd de subclassificatie “anders” gebruikt.
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 27 patiënten. Nader onderzoek naar de subclassificatie is nog niet verricht.

4.1.2 Secundaire/tertiaire CHT

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

Tabel 15 Subclassificatie van de bij screening verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1999

Subclassificatie	n
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
Agenesie	18
Ectopie	13
Anders	1
Dyshormonogenese	
Organificatie-defekt	7
Tg-synthese-defekt	3
Dejodase-defekt	0
Trapping-defekt	0
Anders	4
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	
sec. en/of tertiair	15
Secundair	0
Tertiair	0
TOTAAL	61[^]

[^]Bij 27 patiënten is de subclassificatie (nog) onbekend.

4.2 Passagère CHT

Onder passagère CHT wordt hier verstaan hypothyreoïdie die aangetoond wordt bij diagnostisch onderzoek en die spontaan, en binnen één jaar, verdwijnt. Tijdelijk is daarbij de T4-waarde verlaagd en/of de TSH-waarde verhoogd 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 20 kinderen met passagère CHT aangemeld. Het waren 9 jongens en 11 meisjes met een gemiddeld geboortegewicht van 3009 gram. 4 kinderen werden aangemerkt als prematuur (zwan-gerschapduur <37 weken en geboortegewicht ≤2500 gram). 1 kind werd behandeld met schildklierhormoon, van 2 kinderen 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 41 kinderen sprake van verminderde functie/regulatie van de schildklier. Elf van de 41 kinderen werden door de kinderarts gediagnosticeerd als passagère CHT, terwijl 30 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 gehanteerd wordt, dan is er bij 41 kinderen sprake van verminderde functie/regulatie. Tien van deze 41 kinderen werden door de

kinderarts gediagnosticeerd als passagère CHT, terwijl 31 kinderen werden aangemerkt als geen CHT.

Verhoogde TSH-waarden bij screening

Er waren in 1999 62 kinderen met een TSH \geq 50 mE/l serum bij de eerste hielprik, en wel:

- primaire CHT	56 (zie tabel 13)
- passagère CHT	1 (zie tabel 17)
- geen CHT	0
- (nog) geen conclusie	3 (zie tabel 18)
- geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	—
 totaal	 62

4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk

Deze groep bevat 32 kinderen. Tabel 18 toont enkele gegevens van deze kinderen. Voor zover bekend zijn 11 van hen overleden.

Tabel 18 Enige gegevens van verwezen kinderen waarbij (nog) geen conclusie mogelijk was, geboren in 1999

B	gesl. m/v	TNO- regnr.	geb.gew. g	zwang. duur wk	1° screening			1° diagn. onderz.			behandeling met schild- kl.horm. ja/nee, aantal dagen	overleden
					T4 sd	T4/TBG ratio	TSH mE/l	T4 nmol/l	TSH mE/l	TBG [^] nmol/l		
1	m	26	1730	39	-2,8	6,4	4	x	9	x	+, x	x
2	m	29	3210	x	-1,0	x	20	153	49	531	-	x
3	v	31	2095	35	-1,3	x	29	149	25	463	+, x	x
4	v	34	3110	39	-2,2	7,2	74	148	52	x	+, x	x
5	v	52	2800	x	-3,0	6,4	3	63	2	x	x	x
6	m	64	2730	38	-3,0	9,1	5	x	7	x	-	+
7	v	69	2630	38	x	x	x	16	2	x	+, 5	+
8	v	70	1420	37	-1,0	x	16	x	10	x	-	x
9	m	107	2685	x	-3,1	8,6	3	45	0	x	-	+
10	m	151	3750	39	-3,4	8,9	3	25	0	219	x	+
11	m	218	3030	40	-1,7	8,4	14	100	9	298	-	x
12	v	219	3640	x	-2,3	6,9	4	69	5	356	x	x

13	m	226	2500	36	-4,1	4,2	12	37	3	x	+, 4	+
14	v	232	2150	38	-3,6	20,3	6	18	3	127	x	+
15	v	261	1417	36	-3,5	6,8	2	x	x	x	+, 20	+
16	v	267	x	x	-4,5	3,6	5	x	x	x	x	+
17	v	280	3100	35	-3,6	7,8	18	x	x	x	x	+
18	m	308	3120	38	-2,4	7,1	11	x	7	340	-	x
19	v	322	1405	35	-1,7	8,2	2	x	9	x	-	x
20	v	340	2820	42	-2,4	7,9	39	145	1	7778	+, x	x
21	v	342	1700	37	-3,6	4,2	7	x	40	x	+, x	x
22	m	343	2760	39	-3,3	9,0	3	21	8	x	+, x	x
23	m	344	3300	36	-3,1	9,7	3	x	3	x	x	x
24	v	386	1100	28	-3,1	3,2	50	x	x	x	x	+
25	m	390	3230	38	-4,2	6,3	3	34	4	x	-	x
26	v	393	3240	34	-1,2	x	20	x	22	648	+, x	x
27	v	396	2420	38	-2,0	9,5	27	93	48	443	+, x	x
28	v	409	745	28	-3,6	13,8	64	x	141	x	+, x	x
29	v	412	3658	40	-1,9	6,1	2	75	4	520	+, x	x
30	v	433	2500	39	-3,1	6,8	29	x	8	296	+, 2	+
31	v	434	2600	x	-2,8	6,1	3	x	3	479	-	x
32	m	453	3060	41	-2,4	13,7	39	175	13	x	-	x

+ ja

- nee

^ ofwel T3-harsopname, waarbij N = normaal

x niet bepaald/niet bekend

4.4 Geen CHT

Bij 328 van de 477 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-schermingsuitslag 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-scherming speelt, wordt deze eigenschap hierna kort besproken.

4.4.1 TBG-deficiëntie

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

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

Definitie en prevalentie

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

Volgens de genoemde criteria werd in 1999 bij 48 kinderen, 43 jongens en 5 meisjes, TBG-deficiëntie geregistreerd. Dit is 0,024% van het aantal gescreenden. Dit is vergelijkbaar met de percentages in 1995 tot en met 1998. 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 19.

4.5 Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend

Van de 477 verwijzingen ter diagnostiek van mogelijke congenitale hypothyreoïdie is van 9 (2%) kinderen, ondanks herhaald rappelleren bij de kinderarts, geen diagnose bij TNO-PG bekend. In 1992 tot en met 1998 varieerden deze percentages van 1% tot 3%.

Tabel 19 TBG-deficiëntie van de verwezen kinderen in 1999 naar entadministratie van de woonplaats

Regio Entadministratie	n
Groningen	2
Friesland	3
Drenthe	0
Overijssel	3
Flevoland	0
Gelderland	16
Utrecht	3
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	3
Amsterdam	3
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	6
Rotterdam	4
Zeeland	0
Noord-Brabant	5
Limburg	0
Totaal	48

4.6 Behandeling in relatie tot diagnose

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

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

Wel CHT, geen behandeling

Van 87 van de 88 patiënten met permanente CHT is bekend dat zij behandeld worden met schildklierhormoon. Van 1 patiënt ontbreekt dit gegeven.

Geen CHT, wel behandeling

Behandeling met schildklierhormoon van kinderen met 'geen CHT' vond plaats bij 18 kinderen.

4.7 Diagnose naar entadministratie

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

Tabel 20 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1999

Regio	Permanente	Passagère	Geen	(Nog) geen	Onbekend	Totaal
Entadministratie	CHT	CHT	CHT	concl. mgl.		
Groningen	2	0	20	1	1	24
Friesland	2	1	25	1	0	29
Drenthe	4	1	13	0	0	18
West-Overijssel	6	0	36	2	0	44
Twente	0	0	0	0	0	0
Overijssel^	0	0	0	0	0	0
Flevoland	1	0	3	2	0	6
Gelderland	10	7	58	5	0	80
Utrecht	3	0	18	2	2	25
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	13	1	26	2	3	45
Amsterdam	5	3	8	1	1	18
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	20	3	39	7	1	70
Rotterdam	2	1	10	0	0	13
Zeeland	1	0	1	0	0	2
Noord-Brabant	15	3	51	7	0	76
Limburg	4	0	20	1	1	26
Buitenland	0	0	0	0	0	0
Onbekend	0	0	0	1	0	1
Totaal	88	20	328	32	9	477

5 DE METHODE VAN SCREENING

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

Voor een bespreking van de gebruikte screeningsmethodiek in het algemeen verwijzen we naar de rapportages over 1986 en 1987. In dit hoofdstuk wordt de methode gezien in relatie tot de resultaten over 1999. De verwijscriteria zijn vermeld in paragraaf 2.1.

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

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

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

gaan moet worden of een forse vermindering van het aantal fout-positieve uitslagen mogelijk is zonder patiënten met secundaire/tertiaire CHT te missen. Dit zou bereikt kunnen worden door naast het T4 en het TSH ook het thyroxine-bindend globuline (TBG) te bepalen uit hielprikbloed. Een door het Praeventiefonds gesubsidieerd project hiernaar is inmiddels afgerond. Op grond van de gunstige resultaten is met ingang van 1 januari 1995 TBG toegevoegd aan de screeningsmethode (zie ook 2.1).

Sensitiviteit

Er is tot op heden geen enkel kind bekend met een fout-negatieve screeningsuitslag geboren in 1999. De sensitiviteit van de screening in 1999 is dus 100%. Hierbij moet opgemerkt worden dat het altijd mogelijk is dat er na verloop van tijd over 1999 nog fout-negatieve uitslagen aangemeld worden. Over het jaar 1998 was tijdens de analyse één kind met een fout-negatieve uitslag bekend, waarna nog een patiënt werd aangemeld die bij een negatieve eerste hielprik en een dubieuze 2^e hielprik bij diagnostisch onderzoek aangemerkt werd als tertiaire hypothyreoïdie.

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 1999 van de gescreenden 202.389 kinderen zonder CHT, namelijk 202477 (totaal gescreend) minus 88 (CHT). Van de 477 verwezen kinderen zijn er 5 ten onrechte verwezen (zie 3.4), oftewel 472 zijn terecht verwezen. Van deze 472 hadden 88 wel CHT en 384 geen CHT. De specificiteit van de screening is: $(202.389 - 402) / 202.389$ is 99,8%.

Positief voorspellende waarde

Van de 472 (477 - 5 onterecht verwezen kinderen) terecht verwezen kinderen hadden 88 kinderen CHT. De positief voorspellende waarde is 19% (88/472). In 1998, 1997, 1996, 1995, 1993, 1992, 1991, 1990, 1989 en 1988 waren deze percentages respectievelijk 15,17, 20, 17, 10, 7, 6, 7, 8 en 6.

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

Tabel 21 Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de gescreende kinderen, geboren in 1999, die in aanmerking kwamen voor verwijzing

T4 en TBG	TSH			Totaal
	'afwijkend'	'dubieus'	'negatief'	
'afwijkend'	36/36 (=100%)	0/1 (= 0%)	7/229 (=3%)	43/266 (=16%)
'dubieus'	11/12 (=92%)	1/3 (= 30%)	13/125 (=1%)	25/140 (=18%)
'negatief'	9/12 (=75%)	11/35 (=31%)	-	20/ 47 (=42%)
totaal	56/60 (=93%)	12/39 (=31%)	20/354 (=6%)	88/453 (=19%)

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

Toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure

Toevoeging van TBG aan de procedure heeft niet alleen geleid tot een hogere specificiteit en dus tot een hogere positief voorspellende waarde, maar heeft ook geleid tot het opsporen van vijfpatiënten met secundaire/tertiaire CHT die in voorgaande jaren gemist zouden zijn (zie tabel 13, TNO reg. nr. 173, 205, 215, 290, 363 en 384). Of de invoering van TBG ook geleid heeft tot het missen van patiënten zal pas over enige jaren duidelijk worden.

Verschuiving van het TSH-afkappunt van 28 mE/l naar 20 mE/l

Door de verschuiving van het afkappunt van TSH van 28 mE/l naar 20 mE/l zijn in 1999 in totaal 7 kinderen verwezen die voorheen niet voor verwijzing in aanmerking kwamen. Bij alle 7 kinderen werd primaire CHT vastgesteld. Het betreft kinderen met TNO reg. nrs. 20, 54, 94, 95, 131, 365 en 395 (zie tabel 13).

Conclusies:

- Er zijn tot op heden geen patiënten bekend met een fout-negatieve uitslag bij de screening in 1999.
- Toevoeging van TBG aan de procedure heeft geleid tot een hogere positief voorspellende waarde. Tevens zijn door toevoeging van TBG vijf patiënten met secundaire/tertiaire CHT opgespoord die anders gemist zouden zijn.
- Dankzij de verschuiving van het afkappunt van TSH van 25 mE/l naar 20 mE/l zijn in 1999 zeven kinderen met primaire CHT opgespoord die anders gemist zouden zijn.

LITERATUUR

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

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

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

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

IGZ. Draaiboek neonatale screening op PKU en CHT, 1998, 3e uitgave.

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

LOEBER JG, ELVERS LH, ENDERT E, ENGEL H, LANDEGHEM AAJ van, VERHEUL FEAM. Rapport over de analytische vergelijking van de CHT-laboratoria. Landelijk bevolkingsonderzoek op congenitale hypothyreoïdie. Bilthoven: RIVM, 1e kwartaal 1981 - 4e kwartaal 1998.

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

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

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

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

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

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

VULSMA T, DELEMARRE HA, MUINCK KEIZER SMPF de, WIEDIJK BM, GONS MH, VERKERK PH,

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

VIJLDER JJM de. In en om de schildklier. 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.

Bijlage A 3^e meetpunt 1994

Inleiding

In deze bijlage wordt verslag uitgebracht over het derde meetpunt over 1994. Het betreft kinderen, geboren in 1994, die verwezen zijn bij de CHT-screening en die in het jaar van deze rapportage minimaal 4 jaar oud zijn. Omdat de precieze diagnose van enkele kinderen nog niet vaststaat bij de jaarlijkse rapportages werd besloten om in het jaar dat de kinderen vier jaar zijn geweest een derde meetpunt in te stellen. De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten (zie ook de inleiding van dit rapport). Bij het derde meetpunt wordt, bij de behandelend kinderarts, nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CHT of waarbij nog geen conclusie mogelijk was. Kinderartsen die bij de eerste twee meetpunten gemeld hadden dat geen conclusie mogelijk was, omdat de betreffende patiënt overleden was worden niet opnieuw benaderd. Indien de subclassificatie bekend was bij het eerste of tweede meetpunt werd ook geen verdere navraag gedaan. De diagnoses zijn van belang omdat zij de 'gouden standaard' vormen waaraan de screeningsprocedure getoetst wordt.

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

Subclassificatie

Sinds de rapportage over het eerste en tweede meetpunt zijn bij TNO-PG nog negen kinderen gemeld die verwezen zijn bij de screening. Van de 793 verwezen kinderen hadden bij het derde meetpunt 77 kinderen permanente CHT.

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

7 kinderen die geclassificeerd waren als permanente CHT, bleken geen CHT (n=2) of 'passagère CHT te hebben' (n=5) te hebben

10 kinderen die geclassificeerd waren als 'nog geen conclusie mogelijk' bleken geen CHT (n=7) of passagère CHT (n=3) te hebben

7 kinderen waarvan de uitslag van het diagnostisch onderzoek niet bekend was hadden geen CHT= (n=5) of CHT (n=2).

Tabel 1 geeft een overzicht gegeven van de subclassificatie.

Tabel 1 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1993

Subclassificatie	n
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
agenesie	14
ectopie	29
anders	0
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	10
Tg-synthese-defect	5
dejodase-defekt	1
anders	0
Subclassificatie onbekend	11
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	7
TOTAAL	77

Diagnosen naar entadministratie

Tabel 2 geeft de diagnosen naar entadministratie. Bij 13 kinderen was geen conclusie mogelijk, van hen zijn 9 kinderen overleden.

Tabel 2 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1993

Totaal Entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	3	1	12	0	1	17
Friesland	2	1	26	0	0	29
Drenthe	1	2	19	0	1	23
Overijssel	5	0	45	0	0	50
Flevoland	1	1	7	0	1	10
Gelderland	11	3	124	2	1	141
Utrecht	9	4	37	1	0	51
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	9	1	56	2	0	68
Amsterdam	5	2	23	0	1	31
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	15	4	120	2	2	143
Rotterdam	3	0	25	0	1	29
Zeeland	0	1	13	0	1	15
Noord-Brabant	12	5	122	0	0	139
Limburg	1	6	38	0	0	45
Buitenland	0	0	2	0	0	2
Onbekend	0	0	0	0	0	0
Totaal	77	31	669	7	9	793