



Divisie Jeugd
Wassenaarseweg 56
Postbus 2215
2301 CE Leiden

www.tno.nl

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

TNO-rapport

2001.158

Rapportage van de screening op congenitale
hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 2000 en 3e
meetpunt 1995

Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie

Datum Oktober 2001

Auteurs C.I. Lanting
 P.H. Verkerk

Auteurs:

C.I. Lanting

P.H. Verkerk

Projectnummer

60070

ISBN-nummer

90-6743-841-3

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van f 34,81 (incl. BTW) (€ 16) op postbankrekeningnummer 99.8899 ten name van TNO PG te Leiden onder vermelding van bestelnummer PG/JGD/2001.158.

Samenvatting

In *hoofdstuk 2* wordt de deelname aan de screening beschreven. Deze was 99,72% (hierbij zijn de kinderen die voor de screeningsleeftijd overleden zijn, buiten beschouwing gelaten). Dit is lager in vergelijking met voorgaande jaren (1999: 99,80%, 1998: 99,82%). Het percentage niet-deelname varieerde van 0,00% (Limburg) tot 1,03% (Amsterdam).

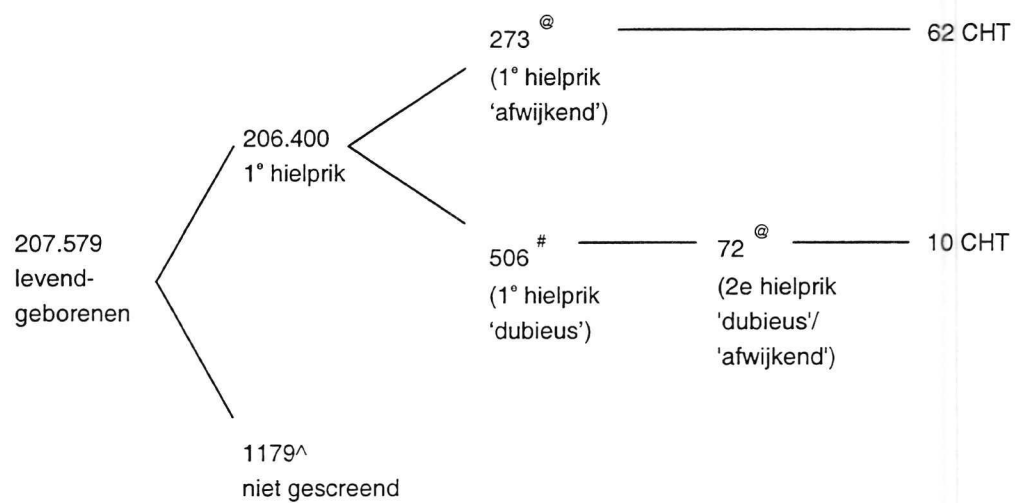
Hoofdstuk 3 schetst het beloop. Het percentage 'dubieuze' screeningsuitslagen is na 1995 gedaald als gevolg van de toevoeging van thyroxine-bindend globuline (TBG) aan de screeningsprocedure per 1 januari 1995. In 2000 is dit percentage 0,24%. Dit is bijna de helft van wat het in 1999 was (0,45%). Deze daling vond in alle regio's plaats. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de CHT-screening was 0,89%. Dit is hoger dan in periode 1996 tot en met 1999 (0,75-0,77%).

In *hoofdstuk 4* worden de kinderen beschreven die op grond van de screeningsuitslagen verwezen zijn naar een kinderarts. Het betreft volgens de registratieformulieren 346 kinderen. Om een indruk te verkrijgen waar vertraging optreedt in het screeningsproces is het traject van geboorte tot behandeling verdeeld in de volgende '90%-haalbaarheidsintervallen': (1) geboorte tot eerste hielprik (duur 8 dagen), (2) eerste hielprik tot tweede hielprik (duur 10 dagen), (3) hielprik tot melding aan de huisarts (duur 7 dagen) en (4) melding aan de huisarts tot diagnostisch onderzoek (duur 3 dagen). Onder een 90%-haalbaarheidsinterval verstaan we een traject met een zodanige duur dat het haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen cq informatie van kinderen (hielpriksetje, uitslagen) het traject kan afleggen. De gerealiseerde percentages in 2000 waren respectievelijk (1) 94%, (2) 87%, (3) 94% en (4) 92%. De meeste trajecten verliepen aanzienlijk sneller dan in voorgaande jaren het geval was. Sinds 1993 is de aanbevolen leeftijd voor het uitvoeren van de hielprik met twee dagen vervroegd. Deze wijziging heeft in de praktijk geleid tot een vervroeging met drie dagen. Was de gemiddelde leeftijd bij de hielprik in 1993 nog 8,1 dagen, in 2000 was deze leeftijd 5,1 dagen. Er waren in 2000 4 kinderen die ten onrechte werden verwezen.

Hoofdstuk 5: Van de 346 kinderen die verwezen werden naar de kinderarts werd bij 59 primaire congenitale hypothyreoïdie (CHT) en bij 13 secundaire/tertiaire CHT vastgesteld. Uitgaande van alle patiënten werd 88% voor de streefdatum van 21 dagen behandeld met schildklierhormoon, uitgaande van de patiënten met ernstige CHT was dit 100%. Bij 13 kinderen was er sprake van passagère CHT, bij 36 was nog geen conclusie mogelijk, bij 221 werden geen afwijkingen vastgesteld en van 4 is de uitslag van het diagnostisch onderzoek niet bekend.

Hoofdstuk 6: De sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde was in 2000 respectievelijk 100%, 99,9% en 21%. Op dit moment is er geen patiënt, geboren in 2000, 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 2000 8 kinderen verwezen die uitgaande van de criteria voor 1993 niet verwezen zouden zijn. Van deze 8 hadden 2 primaire CHT.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 2000 weer:



^ waarvan 592 overleden voor de screeningsleeftijd

@ zie tabel 7 (van 1 kind ontbreekt de screeningsuitslag)

zie tabel 4a: 491 (1e hielprik) + 15 (herhaalde 1e hielprik)

Betekenis van afkortingen en termen

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

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

Inhoudsopgave

1	Inleiding	8
2	Deelname aan de screening	9
3	Beloop van de screening	12
3.1	De uitvoering van de screening	12
3.1.1	Uitzonderingspositie prematuren en laat gescreende kinderen	13
3.2	Screeningsuitslagen en verwijzingen	14
3.3	Onvoldoende vullingen	19
4	De populatie verwezen kinderen	21
4.1	Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen	21
4.2	Enkele kenmerken van de verwezen kinderen	22
4.3	Tijdsduren	23
4.3.1	Leeftijd bij eerste hielprik	23
4.3.2	Interval tussen de eerste en tweede hielprik	25
4.3.3	Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts	26
4.3.4	Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek	27
4.3.5	Leeftijd bij diagnostisch onderzoek	29
4.4	Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen	31
5	Diagnosen	33
5.1	Permanente CHT	33
5.1.1	Primaire CHT	39
5.1.2	Secundaire/tertiaire CHT	39
5.2	Passagère CHT	40
5.3	(Nog) geen conclusie mogelijk	41
5.4	Geen CHT	42
5.4.1	TBG-deficiëntie	42
5.5	Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	43
5.6	Behandeling in relatie tot diagnose	44
5.7	Diagnose naar entadministratie	44
6	De methode van screening	45
7	Literatuur	48
	Bijlage(n)	
	A 3 ^e meetpunt 1995	

1 Inleiding

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT) over alle in 2000 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 1995. 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.

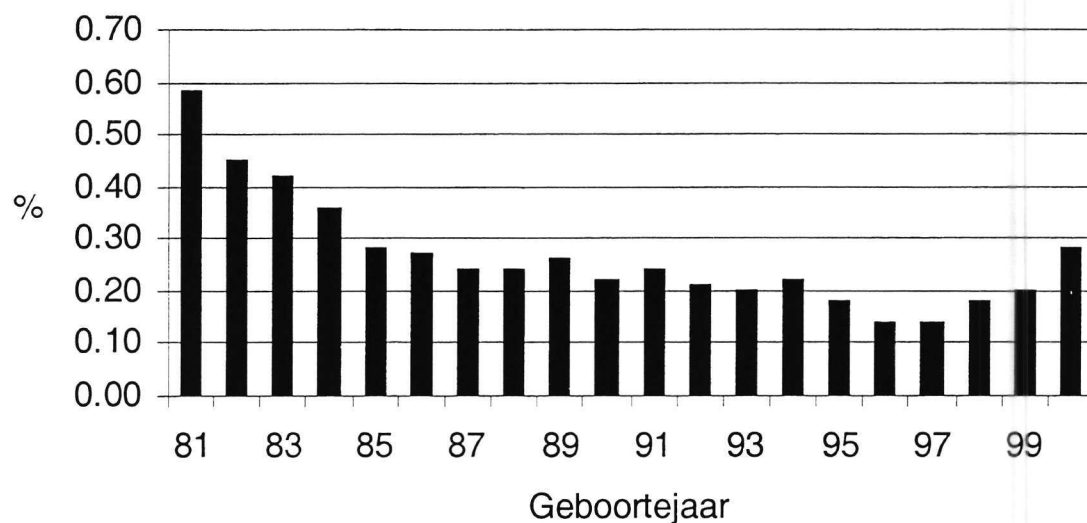
2 Deelname aan de screening

De gegevens van dit hoofdstuk zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de provinciale en grootstedelijke entadministraties. In 2000 werd bij 206.400 (99,43%) van de 207.579 levendgeborenen in Nederland een hielprik afgenomen. Wanneer kinderen, die vóór de screeningsleeftijd overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten, werd 99,72% 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 1994 tot en met 2000

Redenen	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	
	%	%	%	%	%	%	n	%
Weigering en bezwaar	0,07	0,06	0,06	0,05	0,06	0,06	134	0,06
Overleden	0,06	0,15	0,26	0,26	0,28	0,32	592	0,29
Vertrokken	0,05	0,04	0,02	0,04	0,04	0,04	127	0,06
Onbekend	0,09	0,07	0,06	0,04	0,08	0,10	326	0,16
Totaal	0,28	0,33	0,39	0,40	0,46	0,52	1179	0,57
Pasgeborenen	195.630	191.250	193.200	191.412	199.752	202.477	207.579	

In 1992 was de niet-deelname door overlijden 0,15%. In de jaren 1993-1994 daalde de niet-deelname door overlijden. Vanaf 1994 nam deze weer toe tot 0,32% in 1999, in 2000 was dit percentage 0,29. 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 1996 komt doordat toen alle entadministraties weer wel de overleden kinderen gingen registreren. Figuur 1 geeft het percentage niet-deelname in 2000 in vergelijking met voorgaande jaren. Sinds 1997 lijkt er een stijgende lijn in het percentage niet-deelname te zitten. Deze stijging wordt met name veroorzaakt door een stijging in de categorie 'onbekend'. 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 2000. 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 0,00% (Limburg) tot 1,03% (Amsterdam).

Tabel 2a Deelname en de redenen van niet-deelname aan de CHT-screening naar entadministratie; geboortejaar 2000

Entadministratie	Geborenen	gescreend	niet-gescreend*	Redenen van niet deelname			
				Weigering /bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend
Groningen	6585	6580	4 (0.06)	4	1	0	0
Friesland	8107	8077	4 (0.05)	3	26	1	0
Drenthe	5893	5864	2 (0.03)	2	27	0	0
Overijssel	14952	14885	19 (0.13)	17	48	2	0
Flevoland	5119	5098	8 (0.16)	5	13	2	1
Gelderland	25374	25189	93 (0.37)	23	92	21	49
Utrecht	16040	15965	16 (0.10)	11	59	0	5
Nrd-Holland	23166	22994	91 (0.39)	19	81	7	65
(excl. A'dam)							
Amsterdam	11142	11008	115 (1.03)	12	19	36	67
Zuid-Holland	36196	35920	187 (0.52)	19	89	35	133
(excl. R'dam)							
Rotterdam	7459	7436	21 (0.28)	2	2	18	1
Zeeland	4360	4344	11 (0.25)	6	5	0	5
Nrd-Brabant	30814	30673	16 (0.05)	11	125	5	0
Limburg	12372	12367	0 (0.00)	0	5	0	0
Nederland	207579	206400	587 (0.28)	134	592	127	326

* exclusief overleden kinderen

Entadministraties die in 2000 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 1994 tot en met 2000

Entadministratie	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
	%	%	%	%	%	%	%
Groningen	0.08	0.05	0.06	0.06	0.05	0.05	0.06
Friesland	0.08	0.04	0.12	0.04	0.08	0.03	0.05
Drenthe	0.00	0.00	0.04	0.00	0.07	0.02	0.03
Overijssel	0.20	0.18	0.13	0.11	0.11	0.17	0.13
Flevoland	0.28	0.12	0.14	0.09	0.25	0.31	0.16
Gelderland	0.23	0.19	0.29	0.25	0.27	0.26	0.37
Utrecht	0.09	0.16	0.14	0.09	0.10	0.18	0.10
Noord-Holland (excl. A'dam)	0.12	0.12	0.15	0.08	0.10	0.06	0.39
Amsterdam	0.47	0.55	0.31	0.34	0.52	0.68	1.03
Zuid-Holland (excl. R'dam)	0.25	0.18	0.08	0.17	0.36	0.36	0.52
Rotterdam	0.94	0.40	0.17	0.14	0.11	0.27	0.28
Zeeland	0.53	0.98	0.32	0.66	0.16	0.33	0.25
Noord-Brabant	0.16	0.08	0.06	0.06	0.07	0.04	0.05
Limburg	0.02	0.05	0.08	0.02	0.02	0.07	0.00
Nederland	0.22	0.18	0.14	0.14	0.18	0.20	0.28

[^] exclusief overleden kinderen

Conclusie: het percentage niet-deelname (exclusief overleden kinderen) in 2000 is hoger dan de percentages in de voorgaande jaren. Het percentage niet-deelname (exclusief overleden kinderen) varieerde tussen de entadministraties van 0,00% tot 1,03%.

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

3.1 De uitvoering van de screening

De hielprik 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 hielprik te verrichten op de leeftijd van 5 tot en met 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Vanaf midden 1999 wordt aanbevolen de hielprik te verrichten op de leeftijd van 4 tot en met 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Hierbij geldt dat bij voorkeur geprikt moet worden op dag 4. Van alle binnengekomen bloedmonsters wordt in de 5 screeningslaboratoria de thyroxine (T4)-concentratie bepaald; deze wordt uitgedrukt in standaarddeviatie (SD) ten opzichte van het daggemiddelde. Is de T4 SD-waarde $\leq -0,8$ (in ongeveer 20% van de monsters), dan wordt uit hetzelfde filtreerpapier-bloed het gehalte van het thyroïd stimulerend hormoon (TSH) bepaald. Vanaf 1-1-1995 wordt eveneens het TBG bepaald bij de screening. Het TBG wordt alleen bepaald bij die kinderen waarvan de T4 SD-waarde $\leq -1,6$ is (ongeveer 5% van de monsters).

Wanneer de T4-, respectievelijk TSH-waarden, sterk afwijkend zijn ('afwijkende' waarden) is dit een indicatie voor directe verwijzing naar de kinderarts. Zijn de T4/TBG en/of TSH-waarden in geringe mate afwijkend ('dubieus'), dan volgt een tweede hielprik. 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 hiehprik

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 $-1,6$ en $T4/TBG\text{-ratio} \leq 8,5$)	verwijzen	tweede hiehprik	tweede hiehprik^
'negatief' ($T4 -2,9$ t/m $-1,6$ en $T4/TBG\text{-ratio} \geq 8,6$) of ($T4 \geq -1,5$)	verwijzen	tweede hiehprik	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 hiehprik

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 $-1,6$ en $T4/TBG\text{-ratio} \leq 8,5$)	verwijzen	verwijzen	verwijzen^
'negatief' ($T4 -2,9$ t/m $-1,6$ en $T4/TBG\text{-ratio} \geq 8,6$) of ($T4 \geq -1,5$)	verwijzen	verwijzen	geen actie

^ Met uitzondering van prematuren en laat gescreende kinderen zie 2.1.1

3.1.1

Uitzonderingspositie prematuren en laat gescreende kinderen

Bij prematuur geboren is niet alleen de T4-concentratie, maar ook de T4/TBG-ratio vaak verlaagd. Voor deze kinderen gelden daarom andere criteria voor vervolgonderzoek. De definitie van prematuur bij de CHT-screening is: zwangerschapsduur van ≤ 36 weken én een geboortegewicht van ≤ 2500 gram. Voor deze groep geldt alleen de uitslag van de TSH-bepaling als criterium voor vervolgonderzoek. Tot 1992 gold daarbij nog als extra criterium dat de hiehprik 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 recent een derde herziene druk is verschenen, staat de gehele procedure gedetailleerd beschreven.

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

3.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 4a geeft het aantal herhalingsonderzoeken en verwijzingen weer. In tabel 4b worden enkele belangrijke gegevens uit tabel 4a vergeleken met voorgaande jaren. Bij 273 (0,13%) kinderen werd bij de eerste hielprik een 'afwijkende' uitslag vastgesteld. Van deze 273 kinderen werd bij 261 nader diagnostisch onderzoek verricht. Bij 491 (0,24%) kinderen was er sprake van een 'dubieuze' uitslag. Bij 1845 (0,89%) 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 2000 (0,13%) komt overeen met de percentages in de afgelopen jaren (figuur 3). Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes daalde van 0,90 in 1995 naar 0,75 in 1999 (zie tabel 4b en paragraaf 2.3). In 2000 was het weer gestegen tot 0,89.

Het aantal naar een kinderarts verwezen kinderen na één of twee hielprikken bedroeg 335. Bij 78 kinderen werden drie of zelfs vier hielprikken afgenomen, hiervan werden 9 kinderen verwezen. Het totale aantal verwezen kinderen volgens de kwartaallijsten is dus 344. Dit aantal is vrijwel gelijk aan het aantal dat gemeld is met behulp van de registratieformulieren, namelijk 346 (zie 3.1). Bij 214 kinderen werd een tweede hielprik verricht, ondanks het feit dat de uitslag van de eerste hielprik 'negatief' was. Een mogelijke verklaring voor een deel van deze 214 tweede hielprikken is dat het in feite een herhaalde eerste hielprik voor PKU betrof wegens onvoldoende vulling, waarbij dat niet of onduidelijk op het setje werd genoteerd.

Tabel 4a Uitslagen en verwijzingen bij de CHT-screening in 2000

	n	%*
Na 1e hielprik:		
Negatief	203754	98.72
Dubieus	491	0.24
Afwijkend	273	0.13
Onvoldoende vulling	1845	0.89
Anders@	37	0.02
Verwezen\$	262	0.13
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	12	0.01
Na herhaalde 1e of 2e hielprik:		
Niet verricht (wel geïndiceerd)&	28	0.01
Negatief	2226	1.08
w.v. bij 1 ^e hp dubieus	399	0.19
w.v. bij 1 ^e hp OV/anders	1827	0.89
Dubieus	75	0.04
w.v. bij 1 ^e hp eveneens dubieus	60	0.03
w.v. bij 1 ^e hp OV/anders	15	0.01
Afwijkend	13	0.01
w.v. bij 1 ^e hp dubieus	9	0.00
w.v. bij 1 ^e hp OV/anders	4	0.00
Dubieus^ + afwijkend	73	0.04
Onvoldoende vulling	26	0.01
w.v. bij 1 ^e hp dubieus	6	0.00
w.v. bij 1 ^e hp OV/anders	20	0.01
Anders@	2	0.00
Verwezen	73	0.04
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	0	0.00
Verwezen na 1 of 2 hielprikken	335	0.16
3 of 4 hielprikken	78	0.04
w.v. verwezen	9	0.00
Totaal verwezen	344#	0.17
Totaal gescreend	206400	

* Van het totale aantal gescreende zuigelingen;

^ en 1e hielprik eveneens dubieus;

@ Bijv. te vroeg geprikt of bepaling mislukt;

\$ één kind werd ten onrechte verwezen na een negatieve uitslag;

& Bijv. ouders weigeren of kind overleden;

OV onvoldoende vulling;

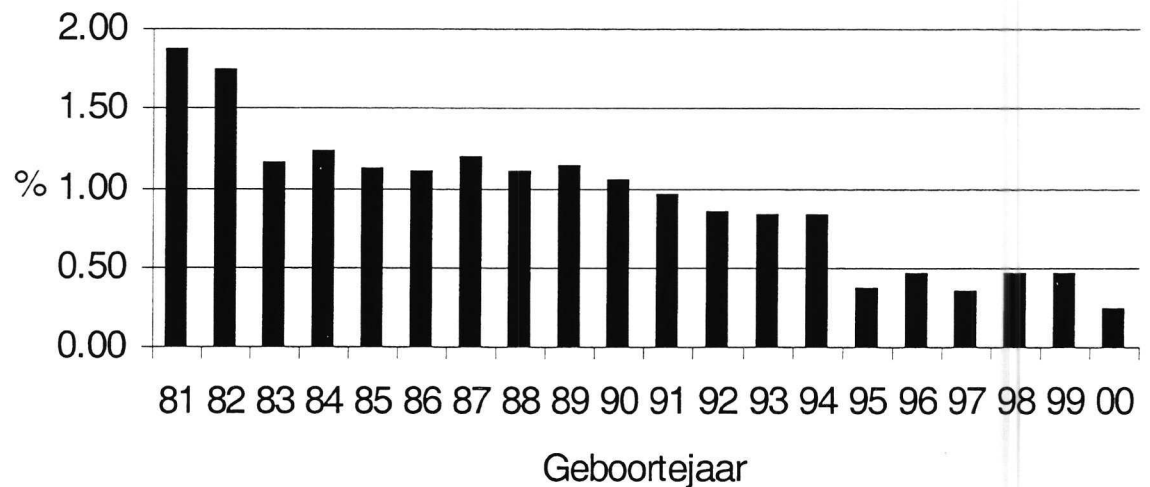
volgens de registratieformulieren werden 346 kinderen verwezen (zie paragraaf 4.1).

Tabel 4b Uitslagen en verwijzingen bij de CHT-screening in 1994 tot en met 2000

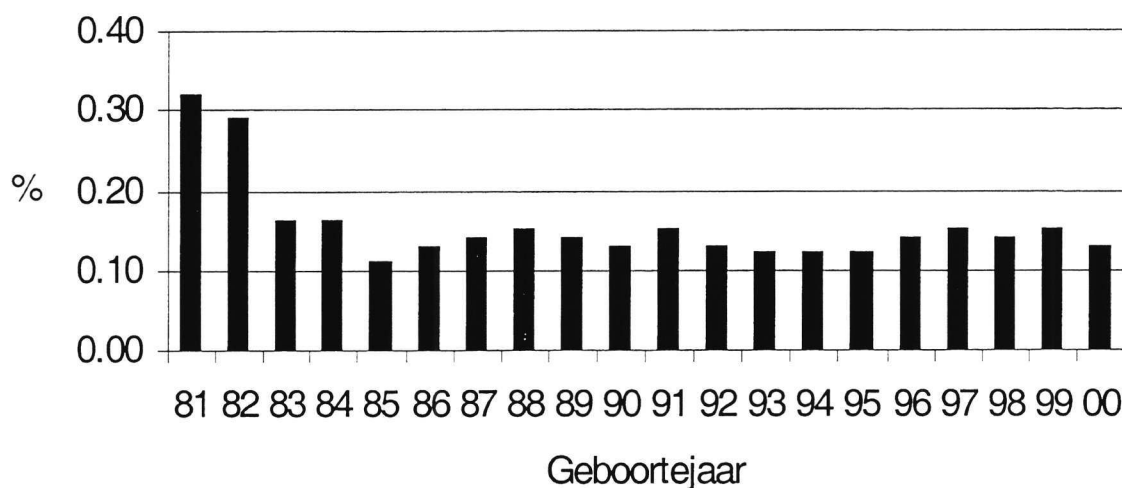
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
	%	%	%	%	%	%	%
Na 1e hieiprik:							
- Negatief	98,47	98,56	98,62	98,72	98,66	98,65	98,72
- Dubieus	0,83	0,36	0,46	0,36	0,46	0,45	0,24
- Afwijkend	0,12	0,12	0,14	0,15	0,14	0,15	0,13
- Onvoldoende vulling^^	0,55	0,90	0,77	0,76	0,75	0,75	0,89
- Te vroeg geprikt/overige	0,02	0,06	0,01	0,01	0,00	0,00	0,02
Na herhaalde 1e en 2e hieiprik:							
- Negatief	1,10	1,22	1,10	1,03	1,08	1,08	1,08
- Dubieus^ + afwijkend	0,27	0,06	0,09	0,08	0,10	0,08	0,04
Verwezen na 1 of 2 hieiprikken	0,39	0,17	0,23	0,23	0,23	0,23	0,16
Gescreend	195.084	190.619	192.438	190.654	198.830	201.421	206.400

^ en eerste hieiprik eveneens 'dubieus'

^^ definitie zie 2.3



Figuur 2 'Dubieuze' screeningsuitslagen naar geboortejaar



Figuur 3 'Afwijkende' screeningsuitslagen naar geboortejaar

Tabel 5 toont de uitslagen en verwijzingen na (herhaalde) eerste en tweede hielprik naar entadministratie van de woonplaats. Het percentage 'onvoldoende vullingen' varieerde van 0,41% (Utrecht en Zeeland) tot 1,66% (Noord-Brabant).

Tabel 5 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede (herhaalde eerste) hielprik in 2000 naar entadministratie

Entadministratie	Gescreend	1e hielprik						herhaalde 1e en 2e hielprik			
		neg.	dub.	afw.	onvold.	vulling	mislukt / te vroeg geprikt	neg.	dub. +afw.	n	%*
					n	(%)*					
Groningen	6580	6487	18	9	66	(1.00)	0	82	1	10	(0.15)
Friesland	8077	7941	21	12	103	(1.28)	0	117	2	13	(0.16)
Drenthe	5864	5783	23	5	47	(0.80)	6	73	3	8	(0.14)
Overijssel	14885	14664	33	11	177	(1.19)	0	202	8	19	(0.13)
Flevoland	5098	5033	8	7	50	(0.98)	0	56	2	8	(0.16)
Gelderland	25189	24982	49	50	107	(0.42)	1	139	8	57	(0.23)
Utrecht	15965	15853	28	18	66	(0.41)	0	85	5	22	(0.14)
Nrd. Holland	22994	22707	70	26	183	(0.80)	8	255	1	25	(0.11)
(excl. A dam)											
Amsterdam	11008	10896	18	7	87	(0.79)	0	102	3	10	(0.09)
Zuid-Holland	35920	35538	82	55	245	(0.68)	0	295	11	65	(0.18)
(excl. R dam)											
Rotterdam	7436	7275	27	9	104	(1.40)	21	141	5	14	(0.19)
Zeeland	4344	4311	10	5	18	(0.41)	0	24	4	9	(0.21)
N.Brabant	30673	30044	76	43	510	(1.66)	0	554	12	52	(0.17)
Limburg	12367	12240	28	16	82	(0.66)	1	100	8	23	(0.19)
Nederland	206400	203754	491	273	1845	(0.89)	37	2225	73	335	(0.16)

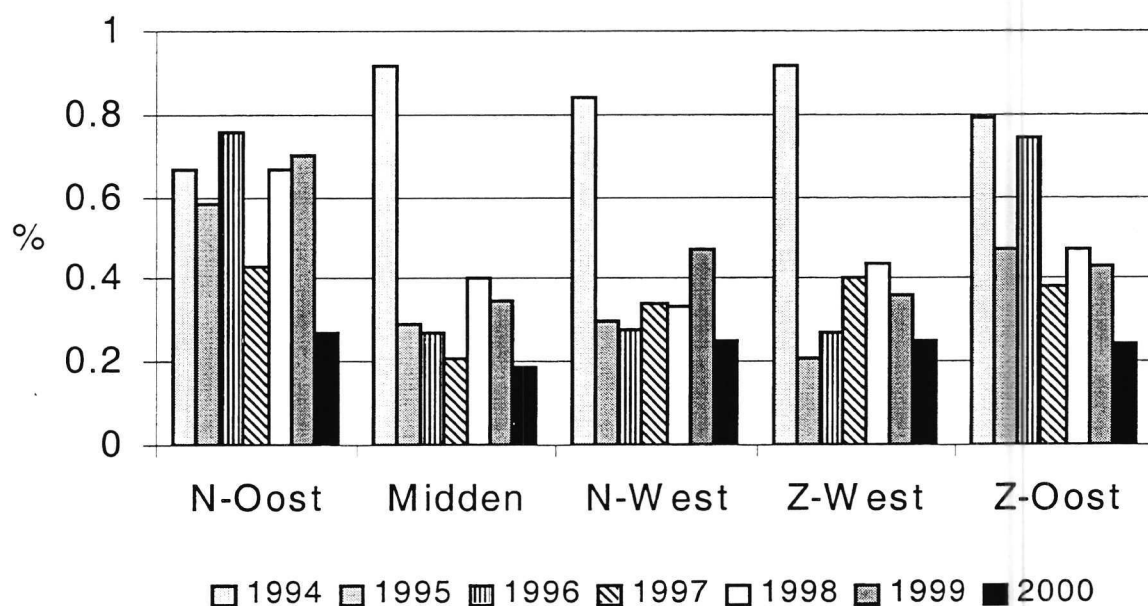
* ten opzicht van het aantal gescreenden

Tabel 6 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik naar verzorgingsgebied van de screeningslaboratoria. De regio Noord-Oost heeft het hoogste percentages 'dubieuze' uitslagen (0,27%), gevolgd door de regio's Noord-West en Zuid-West met 0,25%, Zuid-Oost met 0,24% en midden met 0,19%. In figuur 4 wordt het percentage dubieuze uitslagen voor elk van de vijf regio's gegeven voor de periode 1994 tot en met 2000. Als gevolg van de toevoeging van TBG aan de screening in 1995 is vanaf 1995 het percentage 'dubieuze' uitslagen in Nederland sterk afgenomen. Het percentage dubieuze uitslagen in 2000 is in alle vijf regio's, maar met name in Noord-Oost, afgenomen ten opzichte van voorgaande jaren. De oorzaak hiervan is onbekend.

Tabel 6 Screeningsuitslagen na eerste hielprik in 2000 naar verzorgingsgebied van de laboratoria

Laboratoria											
Verzorgings- Gebied	1e hielprik										
Laboratorium	gescreend	neg.		dub.		afw.		onvold.vulling		Mislukt / te vroeg geprikt	
		n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Noord-Oost	35406	34875	(98.50)	95	(0.27)	37	(0.10)	393	(1.11)	6	(0.02)
Midden	41154	40835	(99.22)	77	(0.19)	68	(0.17)	173	(0.42)	1	(0.00)
Noord-West	39100	38636	(98.81)	96	(0.25)	40	(0.10)	320	(0.82)	8	(0.02)
Zuid-West	47700	47124	(98.79)	119	(0.25)	69	(0.14)	367	(0.77)	21	(0.04)
Zuid-Oost	43040	42284	(98.24)	104	(0.24)	59	(0.14)	592	(1.38)	1	(0.00)
Totaal	206400	203754	(98.72)	491	(0.24)	273	(0.13)	1845	(0.89)	37	(0.02)

Figuur 4 'Dubieuze' uitslagen in 1994-2000 naar verzorgingsgebied van de laboratoria



Figuur 4 'Dubieuze' uitslagen in 1993-1998 naar verzorgingsgebied van de laboratoria

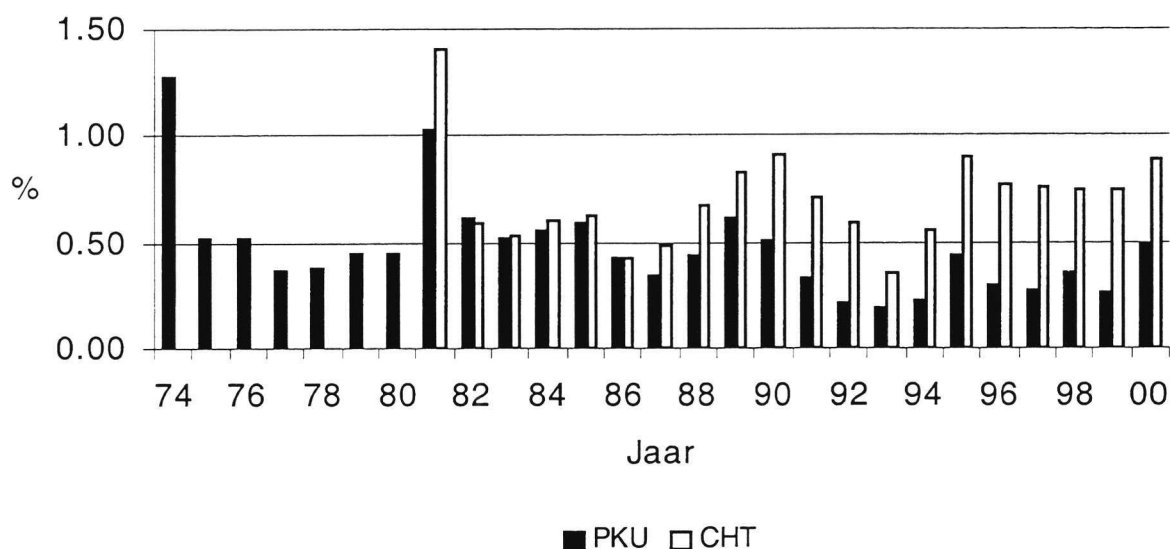
3.3 Onvoldoende vullingen

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 daarom in slechts 5% van de gevallen op grond van deze definitie als 'onvoldoende gevuld' geïnclassificeerd worden. Deze definitie geeft dus een gunstiger beeld van het aantal 'onvoldoende vullingen' dan in werkelijkheid het geval is. Voordeel van deze definitie is dat ze direct aangeeft bij hoeveel kinderen een herhaalde 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.

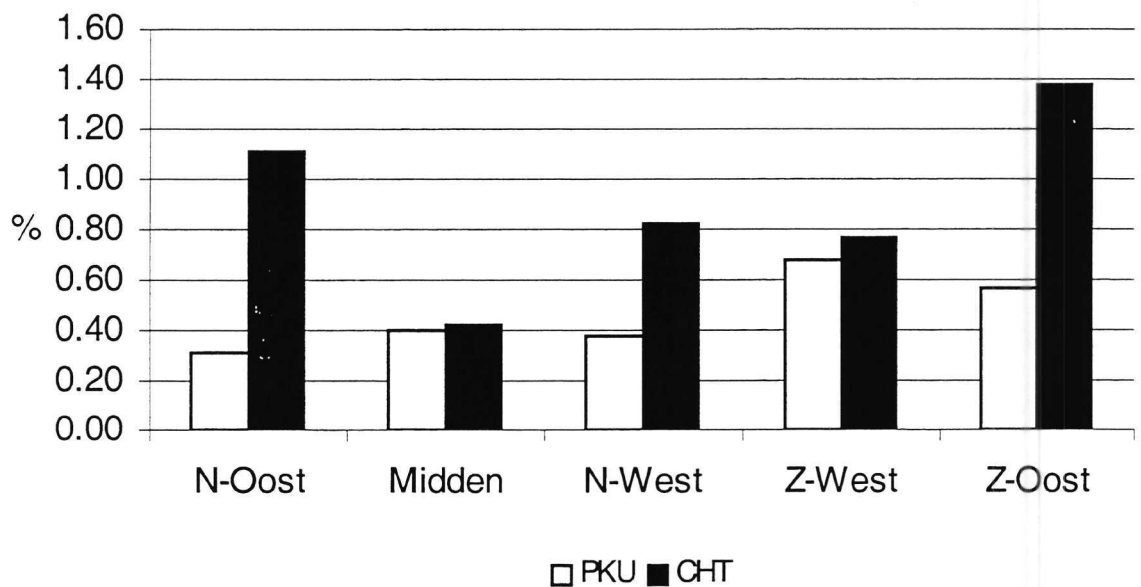


Figuur 5 Percentage onvoldoende vullingen ten opzichte van het aantal gescreenden bij de screening op PKU en CHT vanaf de invoering van beide screeningsprogramma's tot en met 2000

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 filterpapierstrookjes starten met de PKU-bepaling. In 1993 was het percentage

onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes het laagst sinds de start van de screening. In 2000 is het percentage 'onvoldoende vullingen' hoger dan in de periode 1996-1999.

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 2000

Conclusie:

- 1 Het percentage dubieuze uitslagen is in 2000 in alle vijf regio's, maar met name in Noord-Oost, afgenomen ten opzichte van voorgaande jaren.
- 2 Het percentage 'onvoldoende vullingen' is in 2000 hoger dan in de periode 1996-1999.
- 3 Het percentage 'onvoldoende vullingen' was met name hoog in Noord-Brabant (1,66%) en in Rotterdam (1,40%). In de overige regio's varieerde dit percentage van 0,40% tot 1,28%.

4 De populatie verwezen kinderen

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

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

4.1 Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen

Over het geboortjaar 2000 meldden de entadministraties aan TNO-PG 346 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=344) (zie 2.2).

Tabel 7 Aantal verwezen kinderen, geboren in 2000 naar regio

Regio	Totaal	Na 1e hielprik	Na 2e, 3e of 4 ^e hielprik
Noord-Oost	53		
Groningen	10	9	1
Friesland	15	12	3
Drenthe	9	5	4
Overijssel	19	11	8
Midden	79		
Gelderland	57	50	7
Utrecht	22	18	4
Noord-West	44		
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	26	26	0
Amsterdam	10	7	3
Flevoland	8	7	1
Zuid-West	91		
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	68	55	13
Rotterdam	14	9	5
Zeeland	9	5	4
Zuid-Oost	78		
Noord-Brabant	55	43	12
Limburg	23	16	7
Totaal	345 [^]	345 [^]	273
			72

[^] van 1 kind ontbreekt de screeningsuitslag

4.2 Enkele kenmerken van de verwezen kinderen

In het eerste jaar van de screening was onder de verwezen kinderen het percentage prematuren zeer hoog. Medio 1982 werden de criteria voor deze groep daarom herzien (zie 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 1991 tot en met 2000 van 11 tot 25% (tabel 8). In de algemene populatie is dit percentage slechts 5 (Verkerk & Noord-Zaadstra 1991). Door de wijziging van de prematurenregeling per 1 januari 1993 (zie 2.1.1) is het aantal verwezen 'prematuren' verder afgenomen. Het percentage vroeggeborenen is in 2000 13%, wat lager dan de percentages van de laatste jaren.

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

Kenmerk	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Geslacht								
Jongen	69	70	65	65	64	64	64	65
Meisje	31	30	35	35	36	36	36	35
Prematuur[^]								
Ja	4	5	7	5	5	4	5	4
Nee	96	95	93	95	95	96	95	96
Geboortegewicht								
≤ 2500 gram								
Ja	14	13	15	16	17	11	13	13
Nee	86	87	85	84	83	89	87	87
Zwangerschapsduur								
≤ 36 weken								
Ja	11	19	22	17	17	18	18	13
Nee	89	81	78	83	83	82	82	87
Overleden								
Ja	1,3	1,3	4,3	1,5	2,7	4,2	4,0	4,9
nee/onbekend	98,7	98,7	95,7	98,5	97,3	95,8	96	95,1

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

Conclusie: Door de invoering van de nieuwe prematurenregeling met ingang van 1 januari 1993 is het percentage kinderen met een laag geboortegewicht en het percentage

vroeggeborenen in de groep verwezen kinderen beduidend lager dan in voorgaande jaren het geval was.

4.3 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

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

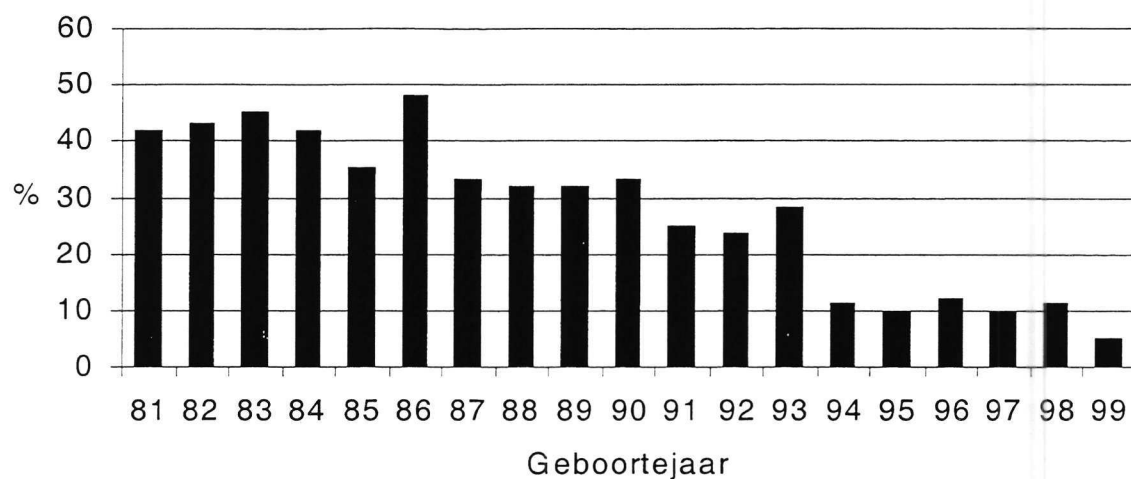
Om een beter inzicht te verkrijgen waar vertraging optreedt in het tijdpad wordt met zogenaamde '90%-haalbaarheidsintervallen' gewerkt. Onder een 90%-haalbaarheidsinterval verstaan we een deeltraject met een zodanige duur, dat het haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen cq informatie van de kinderen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

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

4.3.1 *Leeftijd bij eerste hielprik*

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject van geboorte tot hielprik is gesteld op 8 dagen. In 2000 werd 6% na de leeftijd van 8 dagen geprikt. In 1999 was dit percentage gelijk aan 5. In de periode 1994-1998 werden iets hoger 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 1999 van 4 (in 1993) tot en met 19 (in 1985). In 2000 was het 6%.

De gemiddelde leeftijd bij de hielprik was in 2000 5,1 dagen, 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 geboortjaar

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

Entadministratie	gescreend na leeftijd van 8 dagen					
	ja		nee		Totaal	
	n	%	n	%	N	%
Noord-Oost						
Groningen	1	(11)	8	(89)	9	(100)
Friesland	0	(0)	11	(100)	11	(100)
Drenthe	0	(0)	6	(100)	6	(100)
Overijssel	1	(6)	15	(94)	16	(100)
Midden						
Gelderland	3	(6)	48	(94)	48	(100)
Utrecht	1	(5)	20	(95)	21	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	2	(8)	23	(92)	25	(100)
Amsterdam	1	(11)	8	(89)	9	(100)
Flevoland	0	(0)	6	(100)	6	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	4	(8)	49	(92)	53	(100)
Rotterdam	1	(10)	9	(90)	10	(100)
Zeeland	1	(13)	7	(87)	8	(100)

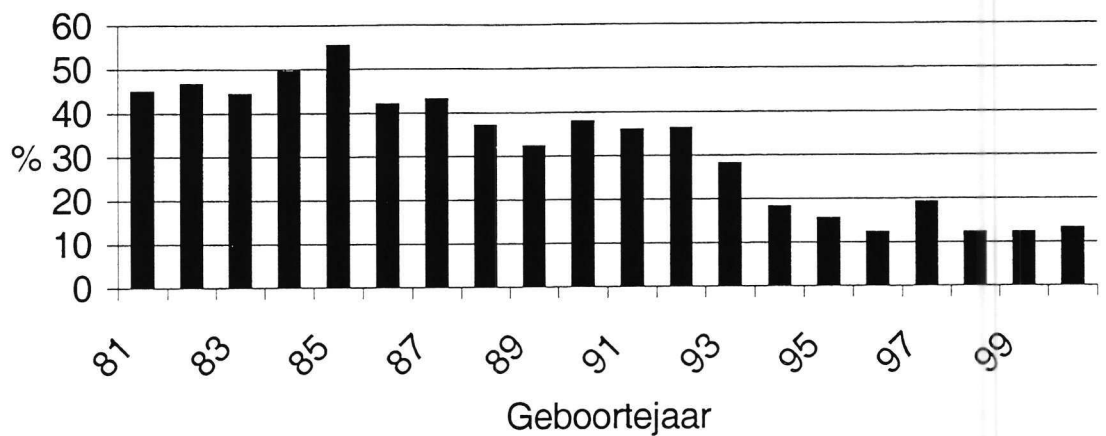
Zuid-Oost

Noord-Brabant	3	(7)	39	(93)	42	(100)
Limburg	0	(0)	18	(100)	18	(100)
Totaal	18	(6)	264	(94)	282	(100)

4.3.2 *Interval tussen de eerste en tweede hielprik*

Het 90%-haalbaarheidsinterval voor het traject van eerste tot tweede hielprik is gesteld op 10 dagen. In 2000 duurde het in 13% (n=6) van de gevallen langer dan 10 dagen. Dit is gelijk aan het percentage in 1999 en 1998 (figuur 8). In 28% van de gevallen ontbrak de datum van de eerste en/of tweede hielprik. In de periode 1981 tot en met 2000 varieerde het percentage ontbrekende gegevens van 12 tot 35.

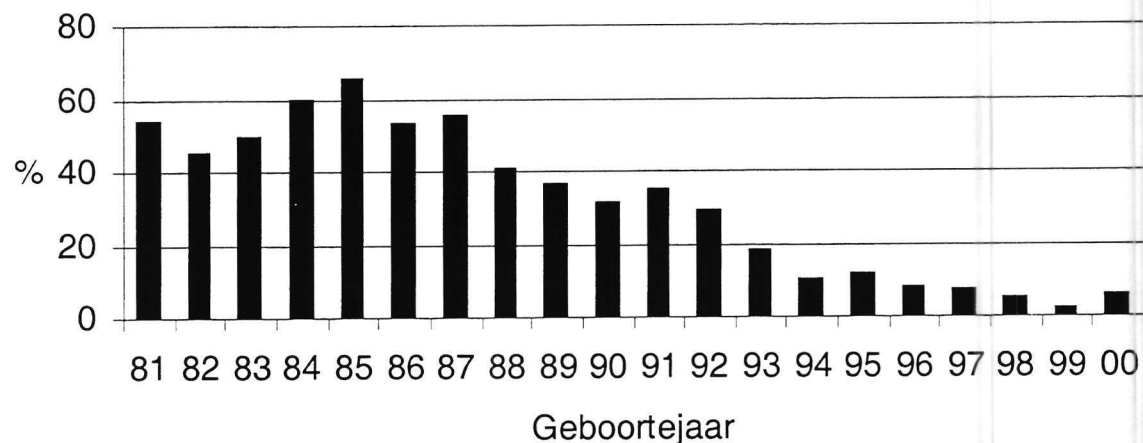
Gezien de kleine aantallen is een uitsplitsing naar entadministratie achterwege gelaten.



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

4.3.3 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 2000 duurde dit traject in 6% van de gevallen langer dan 7 dagen. Dit komt overeen met de voorgaande twee 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 1999 kon in een groot deel van de gevallen dit interval niet berekend worden (range 12% tot 34%). In 2000 was dit percentage 16.



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

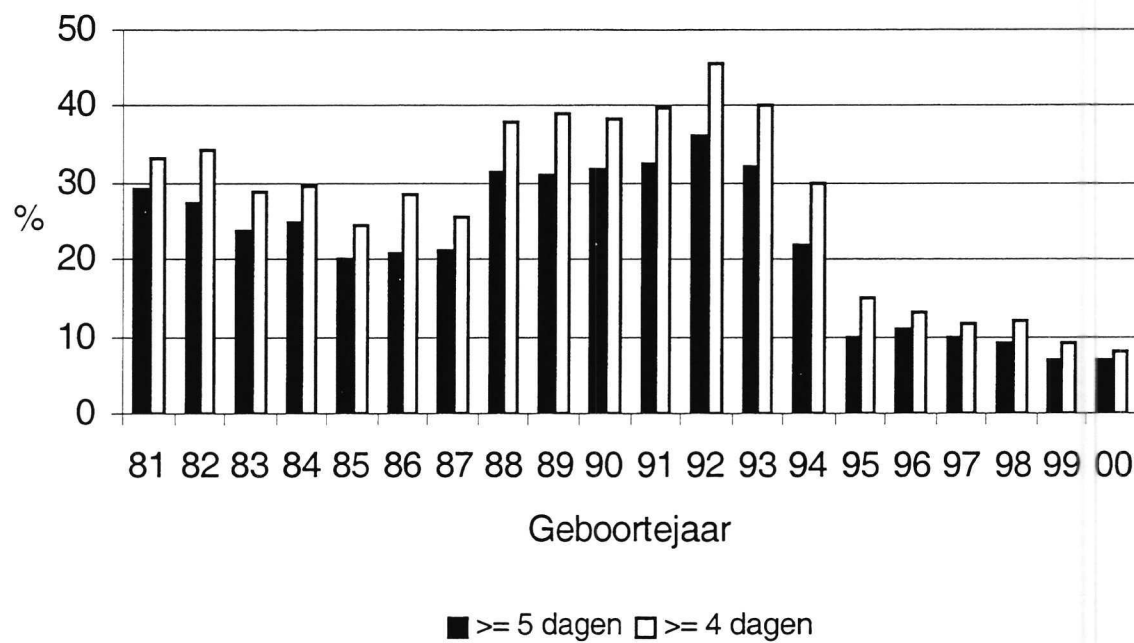
Tabel 10 Interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen geboren in 2000 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	interval groter dan 1 week					
	ja		nee		totaal	
	n	%	n	%	n	%
Noord-Oost						
Groningen	0	(0)	9	(100)	9	(100)
Friesland	1	(9)	10	(91)	11	(100)
Drenthe	1	(17)	5	(83)	6	(100)
Overijssel	1	(7)	14	(93)	15	(100)
Midden						
Gelderland	3	(7)	42	(93)	45	(100)
Utrecht	1	(8)	11	(92)	12	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	1	(4)	22	(96)	23	(100)
Amsterdam	1	(11)	8	(89)	9	(100)
Flevoland	0	(0)	5	(100)	5	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	2	(4)	46	(96)	48	(100)
Rotterdam	1	(17)	5	(83)	6	(100)
Zeeland	0	(0)	6	(100)	6	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	2	(5)	37	(95)	39	(100)
Limburg	1	(6)	15	(94)	16	(100)
Totaal	15	(6)	235	(94)	250	(100)

4.3.4

Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek door de kinderarts is destijds gesteld op vier dagen. Recent wordt echter gesteld dat drie dagen waarschijnlijk een betere grens is. In 2000 gold voor 7% van de gevallen dat dit traject langer duurde dan vier dagen. Uitgaande van drie dagen was dit percentage 8. Dit is vergelijkbaar met het voorgaande jaar (figuur 10). De gegevens van 1981 dienen zeer voorzichtig geïnterpreteerd te worden. In dat jaar ontbrak namelijk van 75% de datum van melding en/of van diagnostisch onderzoek. Maar ook in de periode 1982 tot en met 1996 kon in een aanzienlijk deel van de gevallen dit interval niet berekend worden (range 12% tot 34%). In 2000 was dit percentage 14. Tabel 11 geeft een overzicht naar entadministratie van de tijd op dit interval.



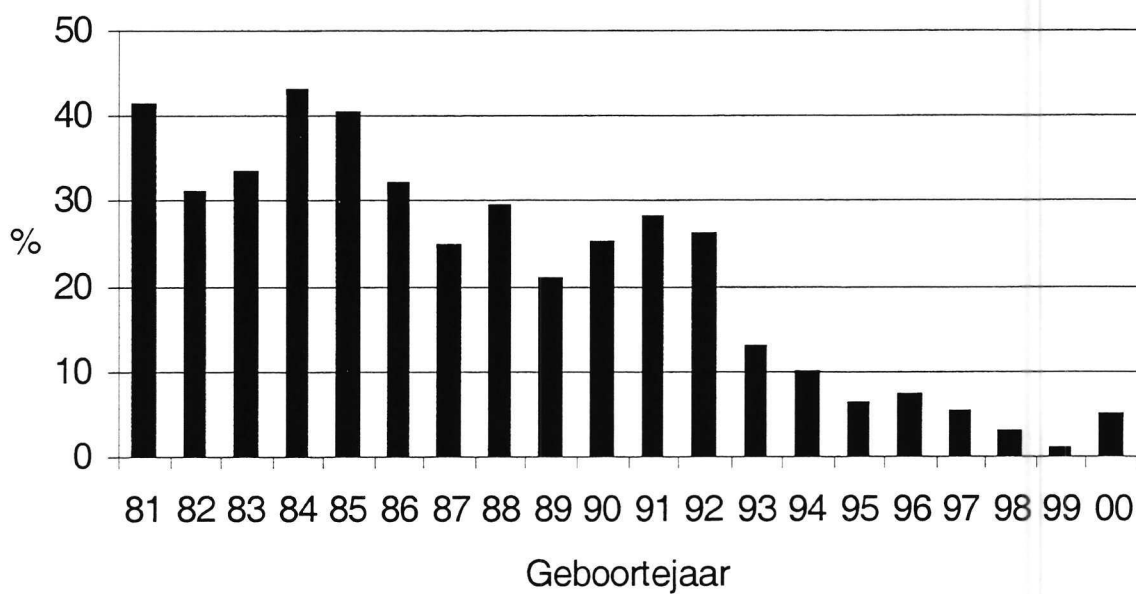
Figuur 10 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek 5 dagen of langer alsmede 4 dagen of langer bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar

Tabel 11 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek 5 dagen of langer bij kindern geboren in 2000 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

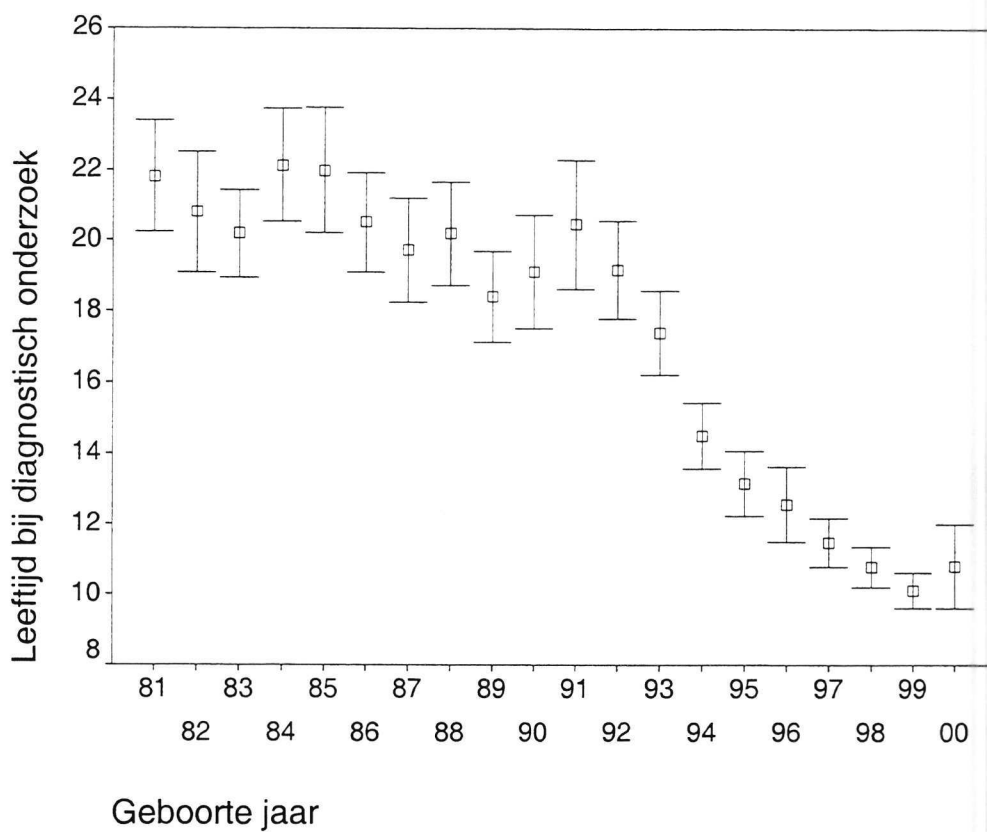
Entadministratie	interval 5 dagen of langer					
	ja		nee		totaal	
	n	%	n	%	n	%
Noord-Oost						
Groningen	0	(0)	9	(100)	9	(100)
Friesland	1	(10)	9	(90)	10	(100)
Drenthe	0	(0)	6	(100)	6	(100)
Overijssel	1	(6)	16	(94)	17	(100)
Midden						
Gelderland	5	(11)	41	(89)	46	(100)
Utrecht	0	(0)	13	(100)	13	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	1	(4)	22	(96)	23	(100)
Amsterdam	1	(11)	8	(89)	9	(100)
Flevoland	2	(33)	4	(67)	6	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	4	(7)	50	(93)	54	(100)
Rotterdam	0	(0)	6	(100)	6	(100)
Zeeland	0	(0)	5	(100)	5	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	2	(6)	34	(94)	36	(100)
Limburg	0	(0)	16	(100)	16	(100)
Totaal	17	(7)	239	(93)	256	(100)

4.3.5 Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Van de kinderen die direct voor verwijzing in aanmerking kwamen was in 2000 5% (n=10) drie weken of ouder bij diagnostisch onderzoek (figuur 11a). De gemiddelde leeftijd bij diagnostisch onderzoek bij kinderen die direct verwezen werden is de afgelopen jaren aanzienlijk jonger dan in de eerste jaren van het screeningsprogramma (figuur 11b). In 2000 kon bij 7% van deze kinderen dit interval niet berekend worden, omdat de datum van diagnostisch onderzoek ontbrak. In de periode 1981 tot en met 1999 varieerde dit percentage van 8 tot en met 23%. Een uitsplitsing naar entadministratie is achterwege gelaten in verband met kleine aantallen.



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



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

4.4 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen

In de periode 1981 tot en met 1994 waren de verwijscriteria bij de CHT-screening al tamelijk ingewikkeld. Door de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 is de complexiteit van de verwijscriteria nog verder toegenomen (zie 2.1). Het is daarom te verwachten dat daarbij fouten optreden. Van de 346 kinderen die naar een kinderarts werden verwezen, bleek bij 4 (1%) dat ten onrechte vervolgonderzoek was aangevraagd (tabel 12). Bij 3 van de 4 kinderen betrof het de regio Noord-Brabant. In de periode 1987 tot en met 2000 varieerde het percentage onterecht verwezen kinderen van 1 tot 4.

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

TNO reg.nr	1e 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)			
15	-4,3	3,9	12	.	.	.	31	1160	Noord-Brabant
148	-1,0	.	2	-3,7	6,8	3	36	2900	Noord-Brabant
233	-2,1	10,9	3	-2,4	8,5	7	39	2980	Noord-Brabant
342	-2,4	11,4	3	-3,2	10,8	7	37	1400	Gelderland

Conclusie: In 2000 werden 4 kinderen ten onrechte verwezen naar een kinderarts.

5 Diagnosen

De in het TNO-databestand verzamelde gegevens van de 346 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 16-08-2001.

De diagnostische conclusies zijn in de volgende 5 rubrieken gegroepeerd:

PERMANENTE CHT	72
PRIMAIR	59
SECUNDAIR/TERTIAIR	13
PASSAGERE CHT	13
GEEN CHT	221
(NOG) GEEN CONCLUSIE	36
GEEN DIAGNOSTISCH ONDER- ZOEK VERRICHT OF BEKEND	<u>4</u>
	346

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).

5.1 Permanente CHT

Definitie

Van permanente CHT, in tegenstelling tot passagère CHT, wordt gesproken indien de opgespoorde hypofunctie van de schildklier meer dan een jaar bestaat, c.q. geacht wordt te zullen blijven bestaan. De grens van één jaar is hierbij arbitrair. Bij de meeste gevallen (met stoornis in de aanleg van de schildklier) is het permanente karakter duidelijk. In enkele gevallen (van secundaire/tertiaire hypothyreoïdie en van partiële dyshormonogenese) kan binnen een jaar de schildklierfunctie echter genormaliseerd zijn. Kinderen die overleden zijn voor het eerste levensjaar en waarbij de diagnose alleen gesteld werd op grond van de serumwaarden, worden ingedeeld bij de groep kinderen met '(nog) geen conclusie', tenzij bij sectie duidelijke schildklierpathologie zou zijn gevonden.

Indien op grond van de serumbepalingen bij het eerste diagnostisch onderzoek blijkt dat het kind waarschijnlijk CHT heeft, dient bij voorkeur ook de subclassificatie te worden vastgesteld. Dit is van belang, omdat het aanvullende onderzoek de diagnose verder kan onderbouwen. Ook zijn sommige vormen van CHT (de metabole stoornissen) erfelijk. Is bij het eerste diagnostisch onderzoek de diagnose alleen gesteld op basis van de serumwaarden, dan is het wenselijk om na het derde levensjaar tijdelijk de therapie met schildklierhormoon te onderbreken en nadere diagnostiek te verrichten. Op deze wijze wordt voorkomen dat het kind jarenlang onnodig wordt behandeld, indien het een geval van passagère CHT zou betreffen. Tabel 13 toont van alle 72 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 2000 is 59. De prevalentie is 1:3.500 geboren. 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 13. De prevalentie van secundaire of tertiaire CHT is 1:16.000 gescreenden. Deze prevalentie is vergelijkbaar met de prevalentie in de afgelopen jaren. Vulsma et al. (1989) rapporteerden een prevalentie van 1:25.000 over de periode 1978 tot en met 1988.

Man/vrouw-ratio

Onder de 59 patiënten met primaire CHT waren 26 jongens en 33 meisjes (man/vrouw-ratio 0,4). Bij de patiënten met secundaire/tertiaire CHT waren 11 jongens en 2 meisjes.

Tabel 13 Enige gegevens van verwezen kinderen met permanente CHT, geboren in 2000

Enige gegevens van verwezen kinderen met permanente CHH, geboren in 2000												
				1 ^e screening			1 ^e diagnostisch onderzoek			beh	Diagnose	
							vrij					
	gesl	TNO-	Lft	T4	T4/ TBG	TSH	lft	klin*	T4**	TSH**	lft	
A	m/v	regnr	Dg	sd	ratio	mE/l	dg	sympt	pmol/l	mE/l	dg	
1	v	80	7	-4,7	1,0	350	12	x	2	635	12	Primair; agenesie
2	v	143	5	-4,5	1,3	200	10	+	5	578	11	Primair; ectopie
3	v	11	17	-4,1	3,0	200	19	x	5	601	19	Primair; ectopie
4	m	88	4	-4,0	2,5	200	3	+	6	724	5	Primair; agenesie
5	v	228	6	-4,0	2,7	200	8	+	23	382	8	Primair; agenesie
6	v	285	64	-4,0	4,3	54	66	x	7	50	67	Primair
7	m	286	6	-4,0	2,5	240	10	+	5	683	10	Primair; agenesie
8	m	345	4	-4,0	2,8	200	10	x	3	611	10	Primair
9	v	267	7	-3,9	2,8	240	12	+	3	75	12	Primair
10	v	297	7	-3,9	2,6	200	9	-	5	735	10	Primair; agenesie
11	v	346	4	-3,9	4,1	200	8	+	3	75	8	Primair; agenesie
12	m	1	5	-3,8	15,1	5	8	x	17	6	x	Tertiair
13	v	30	5	-3,8	x	x	8	-	4	75	8	Primair
14	m	93	4	-3,8	3,2	5	1	-	8	4	3	Secundair/tertiair
15	m	277	4	-3,8	5,7	240	10	+	1	294	10	Primair; ectopie
16	v	69	4	-3,7	2,9	439	7	-	3	75	7	Primair
17	m	91	5	-3,7	3,6	350	8	+	3	100	9	Primair
18	m	321	8	-3,7	3,8	200	11	+	1	469	11	Primair; agenesie
19	m	322	4	-3,7	5,3	6	6	-	9	3	x	Secundair/tertiair
20	v	272	4	-3,6	3,4	450	7	+	6	982	7	Primair
21	m	320	4	-3,6	45,0	212	8	+	6	75	8	Primair; ectopie
22	m	309	6	-3,5	2,8	200	12	-	8	631	13	Primair; agenesie
23	v	102	6	-3,4	4,5	200	11	+	3	652	11	Primair
24	m	191	4	-3,4	3,1	240	9	+	5	77	9	Primair; ectopie
25	v	268	4	-3,4	4,8	192	x	-	1	308	8	Primair; ectopie
26	v	299	6	-3,4	3,4	200	9	+	7	100	10	Primair; ectopie
27	m	314	4	-3,4	5,5	402	9	-	1	780	9	Primair; agenesie
28	v	60	4	-3,2	9,1	8	9	x	16	12	22	Primair
29	m	68	6	-3,2	8,9	3	10	-	8	2	76	Secundair/tertiair
30	v	131	7	-3,2	4,1	550	9	+	4	316	9	Primair
31	m	155	4	-3,2	5,4	240	10	-	4	640	10	Primair
32	v	119	5	-3,1	7,7	200	7	-	10	75	8	Primair; agenesie
33	v	199	4	-3,1	5,8	176	7	-	9	209	7	Primair; ectopie
34	m	210	x	-3,1	5,8	3	x	-	9	2	9	Secundair/tertiair
35	v	214	4	-3,1	5,6	3	10	-	9	1	11	Secundair/tertiair
36	m	3	4	-3,0	7,6	17	x	+	13	14	12	Secundair/tertiair
37	m	6	7	-3,0	6,1	31	12	x	8	51	14	Primair
38	m	8	4	-3,0	20,2	74	10	-	15	30	13	Primair
39	v	50	x	-3,0	4,2	379	8	+	6	465	8	Primair; agenesie
40	m	104	4	-3,0	4,8	54	8	-	13	x	8	Primair
41	m	145	7	-3,0	9,2	9	10	-	x	13	10	Secundair/tertiair
42	m	336	6	-3,0	4,3	214	8	+	6	x	9	Primair

43	v	201	5	-2,9	6,4	202	2	x	12	163	7	Primair; ectopie
44	m	325	4	-2,9	6,6	41	13	x	11	25	13	Primair
45	v	126	4	-2,8	6,6	200	8	x	9	560	8	Primair; ectopie
46	m	53	5	-2,7	5,3	240	13	+	4	937	13	Primair
47	m	221	5	-2,7	7,9	90	12	x	6	128	13	Primair; org. defect
48	v	111	8	-2,6	8,7	80	11	+	12	100	x	Primair
49	v	150	4	-2,6	5,4	220	10	+	7	337	10	Primair
50	v	330	5	-2,6	6,5	500	13	x	x	100	13	Primair
51	v	318	4	-2,5	5,7	142	7	-	3	230	8	Primair; ectopie
52	m	220	4	-2,4	5,1	120	0	-	9	67	1	Primair; Tg synth.def.
53	m	133	4	-2,3	5,9	4	15	-	8	7	20	Secundair/tertiair
54	m	255	5	-2,3	7,1	3	26	x	7	7	26	Secundair/tertiair
55	v	189	8	-2,1	9,3	72	12	x	11	67	14	Primair; ectopie
56	v	264	4	-2,1	11,3	240	8	-	12	200	9	Primair; ectopie
57	v	64	5	-2,0	9,7	62	0	-	10	41	2	Primair
58	v	109	5	-2,0	13,2	50	12	-	11	195	13	Primair; ectopie
59	m	224	4	-2,0	7,5	2	11	x	9	4	18	Secundair/tertiair
60	m	276	4	-1,9	6,9	192	0	-	9	284	0	Primair; Tg synth.def.
61	v	339	6	-1,9	9,8	240	14	-	8	411	14	Primair; ectopie
62	m	4	x	-1,8	9,5	96	6	-	16	131	7	Primair; org. defect
63	m	344	5	-1,7	7,6	240	12	x	8	446	12	Primair; ectopie
64	v	57	6	-1,6	7,6	2	21	x	7	5	23	Secundair/tertiair
65	m	245	4	-1,6	7,3	5	14	-	9	0	25	Secundair/tertiair
66	m	18	4	-1,5	x	214	9	-	9	289	10	Primair
67	m	65	x	-1,5	x	24	12	-	x	12	30	Primair
68	v	263	4	-1,5	x	27	15	-	16	35	28	Primair
69	v	183	4	-1,3	x	52	0	+	14	21	9	Primair; org. defect
70	v	308	5	-1,2	x	28	17	x	9	63	17	Primair
71	m	227	3	-1,1	x	72	14	x	19	41	14	Primair
72	m	262	4	-0,9	x	25	19	-	14	21	x	Primair; org. defect

* - = geen verschijnselen van hypothyreoidie

+ = wel verschijnselen

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

x Niet bepaald of niet bekend

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling

In 2000 was 4% van de patiënten pas op de 21e levensdag of later bij de kinderarts (tabel 14). Dit percentage is laag in vergelijking met de afgelopen jaren (figuur 12).

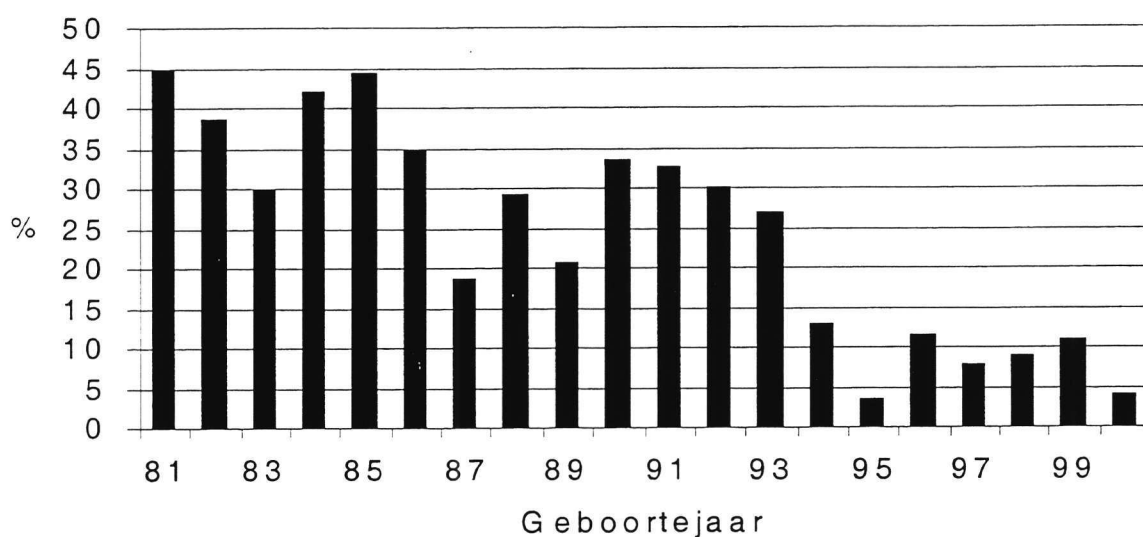
Bij het invoeren van de screening werd er naar gestreefd dat alle patiënten voor de 21e levensdag behandeld zouden worden. Uitgaande van alle patiënten met CHT geboren in 2000, is dit in 12% van de gevallen niet gelukt (tabel 14 en figuur 13). Patiënten met een ernstige vorm van CHT (n=22), gedefinieerd als een totaal T4 kleiner dan 43 nmol/l of een vrij T4 kleiner dan 5 pmol/l, werden wel in alle gevallen behandeld voor de leeftijd van 21 dagen (figuur 13). In voorgaande jaren was dit percentage meestal hoger (figuur 13). De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CHT was 9,7 dagen (SD 1,8 dagen) (figuur 14).

Tabel 14 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van verwezen kinderen met CHT over het geboortjaar 2000

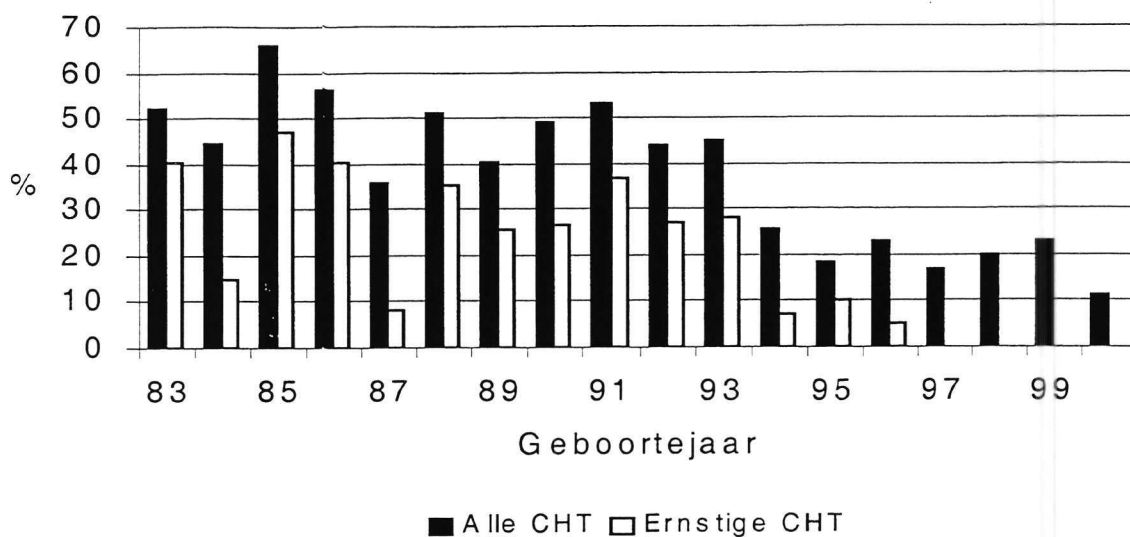
Leeftijd (in dagen)	eerste diagn. ond.		behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0-13	58	85	52	76
14-20	8	97	8	88
21-27	2	99	4	94
28-41	0	99	2	97
42-55	0	99	0	97
>55	1	100	2	100
	69 [^]		68 [#]	

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

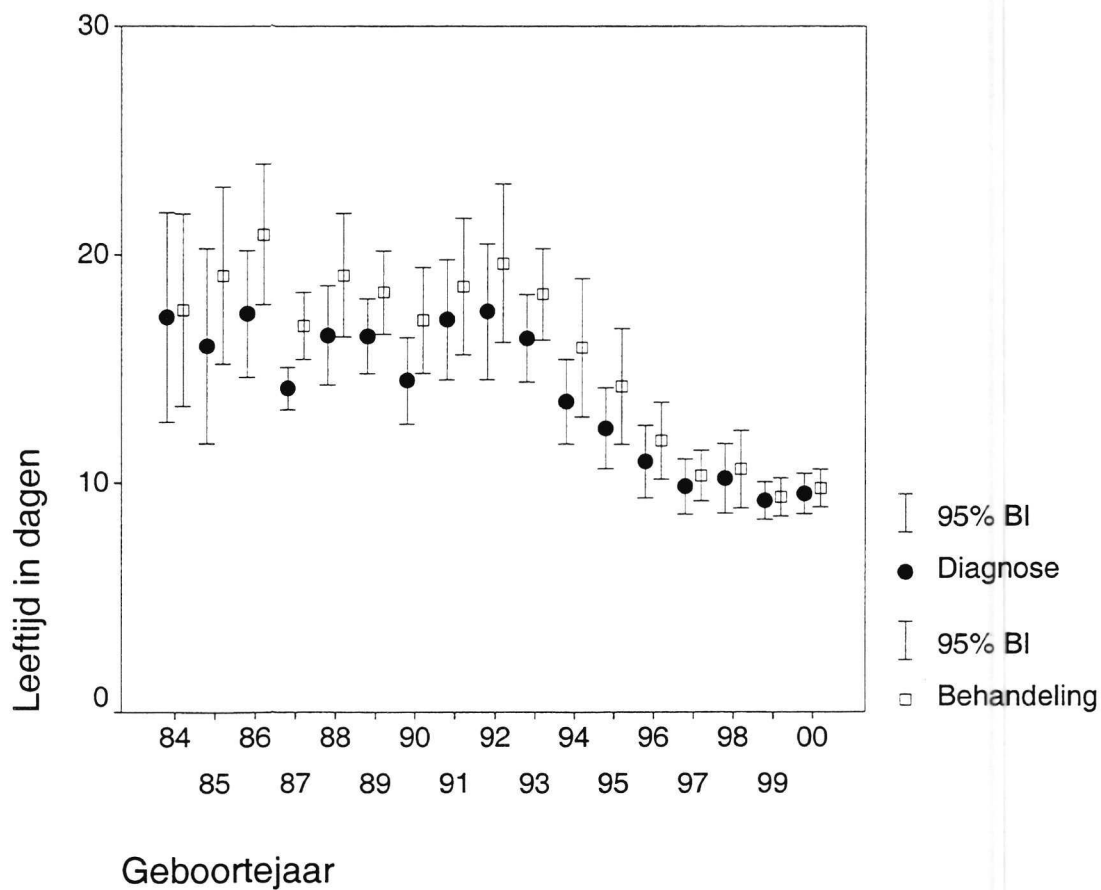
[#] Van 4 kinderen was de datum van ingang behandeling niet bekend



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



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



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

Niet dankzij de screening opgespoord

Bij 8 van de 72 patiënten werd aangegeven dat de patiënt niet dankzij de screening is opgespoord. Het betreft de patiënten A 14, 15, 18, 52, 57, 60, 62, 69 (tabel 13). Twee patiënten (A 15, 18) werd reeds voor de screening herkend op basis van klinische symptomen, bij 5 patiënten (A 52, 57, 60, 62 en 69) was er sprake van een broertje of zusje met een dyshormonogenese en één patiënt (A 14) werd herkend op basis van panhypopituitarisme.

Klinische symptomatologie

Bij 22 van de 72 patiënten werd de vraag naar verschijnselen van CHT met ja beantwoord, bij 31 met nee en van 19 patiënten was dit gegeven niet bekend.

5.1.1 *Primaire CHT*

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

- *Aanlegstoornis*

Bij de meeste patiënten met primaire CHT is er sprake van een stoornis in de aanleg van de schildklier: thans 27 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 6 patiënten werd een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, 4 met een organificatie-defekt en 2 met een Tg-synthese-defect.

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

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

Het betreft 26 patiënten. Nader onderzoek naar de subclassificatie is (nog) niet verricht.

5.1.2 *Secundaire/tertiaire CHT*

Er zijn 13 patiënten met een hypofysaire/hypothalame insufficiëntie opgespoord (tabel 15).

Tabel 15 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 2000

Subclassificatie	n
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
agenesie	11
ectopie	16
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	4
Tg-synthese-defekt	2
dejodase-defekt	0
geen subclassificatie	26

SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT

sec. en/of tertiair	12
secundair	0
tertiair	1
TOTAAL	72

5.2 Passagère CHT

Onder passagère CHT wordt hier verstaan hypothyreoïdie die aangetoond wordt bij diagnostisch onderzoek en die spontaan, en binnen één jaar, verdwijnt. Tijdelijk is daarbij de T4-waarde verlaagd (≤ 70 nmol/l, en niet berustend op TBG-deficiëntie, zie 4.4.1) en/of de TSH-waarde verhoogd (≥ 10 mE/l) geweest. Indien bij de screening een verhoogde TSH-waarde en/of verlaagde T4-waarde wordt gevonden - bij alle verwezenen is dat het geval - en bij nader diagnostisch onderzoek blijkt dit niet (meer) het geval te zijn, dan wordt in deze rapportage gesproken van 'geen CHT'.

Passagère CHT is volgens deze criteria een verzameling van bij screening verwezen kinderen, waarbij de serologisch verkregen laboratoriumwaarden passen bij verminderde functie/regulatie van de schildklier. De schildklierregulatie hangt voor een groot deel samen met de rijping van het individu, in casu van die van het hypothalamus/hypofyse/schildkliersysteem van de pasgeborene. Deze staat onder invloed van uitwendige omstandigheden als ziekte/stress, overmaat of tekort aan jodium en andere. Delange (1985) vat de voornaamste etiologische kenmerken hierbij als volgt samen (tabel 16). Het verschil tussen deze onderscheiden subgroepen is betrekkelijk. Voor een gedetailleerde uiteenzetting over de gehanteerde definities verwijzen we naar de rapportage over 1989.

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

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

Er zijn verschillende definities mogelijk om passagère CHT vast te stellen. Door de kinderartsen werden 13 kinderen met passagère CHT aangemeld. Het waren 8 jongens en 5 meisjes. Drie kinderen wogen minder dan 2500 gram en 2 kinderen hadden een zwangerschapsduur < 37 weken. Geen van de kinderen kon als prematuur (zwangerschapsduur < 37 weken én geboortegewicht ≤ 2500 gram) aangemerkt worden. Vijf kinderen werden 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 49 kinderen sprake van verminderde functie/regulatie van de schildklier. Acht van de 49 kinderen werden door de kinderarts gediagnosticeerd als passagère CHT, terwijl 41 werden aangemerkt als geen CHT. Tegenwoordig wordt het functioneren van de schildklier ook vaak afgemeten aan de hand van het vrij T4. Wanneer als criterium een vrij $T4 < 12$ pmol/l en/of de TSH-

waarde ≥ 10 mE/l gehanteerd wordt, dan is er bij 24 kinderen sprake van verminderde functie/regulatie. Acht van deze 24 kinderen werden door de kinderarts gediagnosticeerd als passagère CHT, terwijl 16 kinderen werden aangemerkt als geen CHT.

Verhoogde TSH-waarden bij screening

Er waren in 2000 56 kinderen met een TSH ≥ 50 mE/l serum bij de eerste hielprik, en wel:

- primaire CHT	52 (zie tabel 13)
- passagère CHT	1
- geen CHT	3
- (nog) geen conclusie	0 (zie tabel 17)
- geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	0
	—
totaal	56

5.3 (Nog) geen conclusie mogelijk

Deze groep bevat 36 kinderen. Tabel 17 toont enkele gegevens van deze kinderen. Voor zover bekend zijn 15 van hen overleden.

Tabel 17 Enige gegevens van verwezen kinderen waarbij (nog) geen conclusie mogelijk was, geboren in 2000

B	gesl. m/v	TNO- regnr.	geb.gew. g	zwang. duur wk	1 ^e screening		1 ^e diagn. onderz.			TBG [^] nmol/l	behandeling met schildkl.hor m. ja/nee, aantal dagen	overleden
					T4 sd	T4/TBG ratio	TSH mE/l	T4 nmol/l	TSH mE/l			
1	v	9	2925	40	-3,5	7,0	11	121	12,0	x	-	x
2	m	14	2400	40	-4,2	3,8	13	x	10,4		-	x
3	m	32	3350	40	-3,4	5,2	4	x	x	x	x	+
4	m	36	2790	42	-1,2	x	25	x	25,0	x	-	x
5	m	41	2710	41	-2,4	7,0	12	x	5,1	x	+, x	x
6	m	44	3310	37	-4,4	2,4	14	14	7,0	x	+, 1	+
7	m	45	3500	36	-3,6	8,6	2	x	1,1	x	+,	+
8	m	75	3500	41	-1,6	7,1	5	x	8,6	x	-	x
9	v	82	3100	40	-1,5	x	28	150	10,9	790	+, 1	x
10	v	84	1550	37	-2,6	6,2	7	x	18,5	x	x	x
11	m	97	2680	38	-3,0	8,8	5	x	x	x	x	+
12	m	98	2890	35	-3,5	5,7	6	5	x	x	x	x
13	m	122	3500	40	-4,1	4,9	<2	x	2,2	x	x	x
14	m	129	3170	36	-4,0	4,0	5	x	1,8	x	-	+
15	m	130	2815	37	-2,7	7,5	4	x	x	x	x	+
16	m	134	2595	38	-2,3	5,8	4	x	5,1	x	x	x

17	v	161	3000	39	-1,9	8,4	8	x	3,6	x	-	x
18	m	170	2250	38	-1,8	15,4	41	x	32,0	x	+, x	x
19	v	172	3420	40	-3,9	4,5	5	x	x	x	x	+
20	v	175	2430	37	-3,1	x	x	x	x	x	x	+
21	m	180	3770	40	-3,8	x	x	x	x	x	x	+
22	m	181	3400	40	-4,2	8,0	5	x	x	x	+, x	x
23	v	182	3400	34	-2,4	6,3	5	132	11,6	x	-	x
24	v	187	2340	37	-3,6	4,3	12	x	0,5	x	+, x	x
25	v	188	3700	42	-4,3	2,1	28	210	50,4	x	-	+
26	m	195	2770	39	-3,1	4,4	<3	x	x	x	x	+
27	v	198	3800	39	-2,9	7,3	3	57	2,9	298	-	x
28	m	236	2750	41	-4,0	6,1	<3	x	x	x	x	+
29	m	256	3240	40	-4,4	16,7	5	x	3,9		+, x	x
30	v	282	3000	38	-3,5	6,7	21	50	29,0	220	+, x	+
31	v	284	1900	36	-3,6	25,0	6	10	0,7	x	+, 6	+
32	m	296	1945	39	-4,0	4,1	5	x	x	x	x	+
33	m	305	1555	37	-3,0	6,6	6	51	7,6	x	-	x
34	v	306	3000	41	-2,1	8,4	16	x	9,7	x	+, x	x
35	m	327	2029	37	-1,7	8,5	x	x	8,2	x	+, x	x
36	v	340	1465	37	-2,0	8,5	9	x	7,0	x	+, x	x

+ ja

- nee

^ ofwel T3-harsopname, waarbij N = normaal

x niet bepaald/niet bekend

5.4 Geen CHT

Bij 221 van de 346 verwezen kinderen werd na diagnostisch onderzoek geconcludeerd dat er geen sprake was van CHT. Bij velen vormde een laag T4-gehalte reden om, zo dit bij het eerste onderzoek niet reeds was gebeurd, ook nog onderzoek naar TBG-deficiëntie te verrichten.

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

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

5.4.1 TBG-deficiëntie

Een aantal individuen, zowel kinderen als volwassenen heeft weinig of geen thyroxine-bindend globuline (TBG), hetgeen zich kan uiten in een verlaagd (totaal) T4-gehalte in het serum. TBG-deficiëntie is geen oorzaak van klinische verschijnselen. De voornaamste rol van het transporteiwit TBG is waarschijnlijk het fungeren als buffersysteem dat plotselinge veranderingen in de hormoonconcentraties kan opvangen. TBG-

deficiëntie is een relatief frequent voorkomende eigenschap die in de meeste gevallen recessief erfelijk is, en via het X-chromosoom wordt overgedragen. Het komt derhalve meer bij jongens voor dan bij meisjes. In de literatuur worden, mede afhankelijk van de gekozen definitie, prevalenties opgegeven van 1 : 3.080 tot 1 : 10.000.

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

Definitie en prevalentie

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

Volgens de genoemde criteria werd in 2000 bij 42 kinderen, 35 jongens en 7 meisjes, TBG-deficiëntie geregistreerd. Dit is 0,020% van het aantal gescreenden. Dit is vergelijkbaar met de percentages in 1995 tot en met 1999. In 1994 was dit percentage nog twee keer zo hoog, namelijk 0,054%. Hieruit volgt dat toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure tot een aanzienlijke vermindering van het aantal fout-positieve screeningsuitslagen heeft geleid. De verdeling van TBG-deficiëntie naar entadministratie is weergegeven in tabel 18.

Tabel 18 TBG-deficiëntie van de verwezen kinderen in 2000 naar entadministratie van de woonplaats

Regio Entadministratie	n
Groningen	1
Friesland	0
Drenthe	1
Overijssel	1
Flevoland	0
Gelderland	13
Utrecht	1
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	3
Amsterdam	1
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	13
Rotterdam	2
Zeeland	1
Noord-Brabant	4
Limburg	1
Totaal	42

5.5 Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend

Van de 346 verwijzingen ter diagnostiek van mogelijke congenitale hypothyreoïdie is van 4 (1%) kinderen, ondanks herhaald rappelleren bij de kinderarts, geen diagnose bij TNO-PG bekend. In 1992 tot en met 1999 varieerden deze percentages van 1% tot 3%.

5.6 Behandeling in relatie tot diagnose

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

Wel CHT, geen behandeling

Van 68 van de 72 patiënten met permanente CHT is bekend dat zij behandeld worden met schildklierhormoon. Drie patiënten (2 met secundaire/tertiaire CHT en 1 met een zeer milde vorm van primaire CHT) worden volgens onze gegevens niet behandeld en van 1 patiënt ontbreekt dit gegeven.

Geen CHT, wel behandeling

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

5.7 Diagnose naar entadministratie

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

Tabel 19 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 2000

Regio entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	1	0	9	0	0	10
Friesland	3	1	8	3	0	15
Drenthe	2	0	7	0	0	9
Overijssel	5	0	13	1	0	19
Flevoland	1	2	4	1	0	8
Gelderland	11	3	37	5	1	57
Utrecht	8	1	12	1	0	22
Noord-Holland (excl. A'dam)	8	0	16	2	0	26
Amsterdam	2	1	6	1	0	10
Zuid-Holland (excl. R'dam)	12	0	47	9	0	68
Rotterdam	4	2	7	1	0	14
Zeeland	2	0	3	1	3	9
Noord-Brabant	9	1	38	7	0	55
Limburg	4	2	13	4	0	23
Buitenland	0	0	0	0	0	0
Onbekend	0	0	1	0	0	1
Totaal	72	13	221	36	4	346

6 De methode van screening

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

Voor een bespreking van de gebruikte screeningsmethodiek in het algemeen verwijzen we naar de rapportages over 1986 en 1987. In dit hoofdstuk wordt de methode gezien in relatie tot de resultaten over 1998. 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 nagegaan moet worden of een forse vermindering van het aantal fout-positieve uitslagen mogelijk is zonder patiënten met secundaire/tertiaire CHT te missen. Dit zou bereikt kunnen worden door naast het T4 en het TSH ook het thyroxine-bindend globuline (TBG) te bepalen uit hielprikbloed. Op grond van de gunstige resultaten van een door het Praeventiefonds gesubsidieerd project hiernaar is met ingang van 1 januari 1995 TBG toegevoegd aan de screeningsmethode (zie ook 2.1).

Sensitiviteit

Er is tot op heden geen patiënt met CHT bekend met een fout-negatieve screeningsuitslag geboren in 2000. De sensitiviteit van de screening in 2000 is dus 100%. Er dient opgemerkt dat het altijd mogelijk is dat er na verloop van tijd over 2000 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 2e 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 2000 van de gescreenden 206.328 kinderen zonder CHT, namelijk 206.400 (totaal gescreend) minus 72 (CHT). Van de 346 verwezen kinderen zijn er 4 ten onrechte verwezen (zie 3.4), oftewel 342 zijn terecht verwezen. Van deze 342 hadden 72 wel CHT en 270 geen CHT. De specificiteit van de screening is: $(206.328 - 270)/206.328$ is 99,9%.

Positief voorspellende waarde

Van de 342 (346 - 4 onterecht verwezen kinderen) terecht verwezen kinderen hadden 72 kinderen CHT. De positief voorspellende waarde is 21% (72/342). In 1999, 1998, 1997, 1996, 1995, 1993, 1992, 1991, 1990, 1989 en 1988 waren deze percentages respectievelijk 19, 15, 17, 20, 17, 10, 7, 6, 7, 8 en 6.

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

Tabel 20 Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de gescreende kinderen, geboren in 2000, die in aanmerking kwamen voor verwijzing

T4 en TBG	TSH			Totaal
	'afwijkend'	'dubieus'	'negatief'	
'afwijkend'	29/30 (=97%)	1/3 (= 33%)	9/200 (=5%)	39/233 (=7%)
'dubieus'	10/11 (=91%)	1/2 (= 50%)	5/51 (=10%)	16/64 (=25%)
'negatief'	12/15 (=80%)	4/15 (= 27%)	-	16/30 (=53%)
totaal	51/56 (=91%)	6/20 (= 30%)	14/251 (=6%)	71/327 (=22%)

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 vijf patiënten met secundaire/tertiaire CHT die in voorgaande jaren gemist zouden zijn (zie tabel 13, nr. A53, A54, A59, A64 en A65). 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 2000 in totaal 9 kinderen verwezen die voorheen niet voor verwijzing in aanmerking

kwamen. Bij 3 van deze 8 kinderen werd primaire CHT vastgesteld. Het betreft A67, A68 en A72 (zie tabel 13).

Conclusies:

- Er is tot op heden geen enkele patiënt geboren in 2000 bekend die gemist is bij de screening.
- Toevoeging van TBG aan de procedure heeft geleid tot een hogere positief voorspellende waarde. Tevens zijn door toevoeging van TBG vijf patiënten met secundaire/tertaire CHT opgespoord die anders gemist zouden zijn.
- Dankzij de verschuiving van het afkappunt van TSH van 28 mE/l naar 20 mE/l zijn in 2000 3 kinderen met primaire CHT opgespoord die anders gemist zouden zijn.

7 Literatuur

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

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

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

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

IGZ. Draaiboek neonatale screening op 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, LANDEGHEM AAJ van, SAMSON G, VERHEUL FEAM. Rapport over de analytische vergelijking van de CHT-laboratoria. Landelijk bevolkingsonderzoek op congenitale hypothyreoïdie. Bilthoven: RIVM, 1e kwartaal 1981 - 4e kwartaal 1997.

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

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

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

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

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

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

VULSMA T, DELEMARRE HA, 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.

A 3^e meetpunt 1995

Inleiding

In deze bijlage wordt verslag uitgebracht over het derde meetpunt van de kinderen verwezen bij de screening op CHT en geboren in 1995, die in het jaar van de rapportage minimaal 4 jaar oud zijn. Omdat de precieze diagnose van enkele kinderen nog niet vaststaat bij de jaarlijkse rapportages werd besloten om in het jaar dat de kinderen vier jaar zijn geweest een derde meetpunt in te stellen. De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten (zie ook de inleiding van dit rapport). Bij het derde meetpunt wordt, bij de behandelend kinderarts, nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CHT of waarbij nog geen conclusie mogelijk was. Kinderartsen die bij de eerste twee meetpunten gemeld hadden dat geen conclusie mogelijk was, omdat de betreffende patiënt overleden was worden niet opnieuw benaderd. Indien de subclassificatie bekend was bij het eerste of tweede meetpunt werd ook geen verdere navraag gedaan. De diagnoses zijn van belang omdat zij de 'gouden standaard' vormen waaraan de screeningsprocedure getoetst wordt.

Voor een uitvoerig verslag verwijzen we naar de rapportage bij kinderen geboren in 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 is bij TNO-PG nog één kind gemeld die verwezen is bij de screening. Van de 377 verwezen kinderen hadden bij het derde meetpunt 57 kinderen permanente CHT.

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

5 kinderen die geclassificeerd waren als permanente CHT, bleken 'geen CHT' (n=2), passagère CHT (n=2) of 'geen conclusie te hebben' (kind is overleden) (n=1) te hebben

6 kinderen die geclassificeerd waren als 'nog geen conclusie mogelijk' bleken geen CHT (n=4), passagère CHT (n=2) te hebben

Tabel 1 geeft een overzicht gegeven van de subclassificatie.

Tabel 1 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1995

Subclassificatie	n
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
agenesie	17
ectopie	16
anders	1
Dyshormonogenese	
organificatie-defect	8
Tg-synthese-defect	2
dejodase-defect	1
anders	1
Subclassificatie onbekend	5
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	6
TOTAAL	57

Diagnosen naar entadministratie

Tabel 2 geeft de diagnosen naar entadministratie. Bij 14 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 1995

Totaal Entadminstratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	1	4	14	0	1	20
Friesland	3	1	15	0	0	19
Drenthe	1	1	10	0	1	13
Overijssel	0	3	21	0	0	24
Flevoland	2	0	7	2	0	11
Gelderland	8	3	37	1	0	49
Utrecht	0	0	12	1	0	13
Noord-Holland (excl. A'dam)	8	3	15	2	5	33
Amsterdam	2	2	6	0	0	10
Zuid-Holland (excl. R'dam)	15	7	32	2	1	57
Rotterdam	1	1	13	0	0	15
Zeeland	1	0	0	0	0	1
Noord-Brabant	10	7	49	5	0	71
Limburg	4	2	29	1	1	37
Buitenland	0	0	0	0	0	0
Onbekend	1	0	3	0	0	4
Totaal	57	34	263	14	9	377