

TNO-rapport
PG 95.062

De waarde van de bepaling van thyroxine- bindend globuline bij de screening op congenitale hypothyreoïdie

¹TNO Preventie en Gezondheid
Divisie Collectieve Preventie

Wassenaarseweg 56
Postbus 2215
2301 CE Leiden

Telefoon 071 18 18 18
Fax 071 17 63 82

²Rijksinstituut voor Volksgezond-
heid en Milieuhygiëne, Bilthoven

³Academisch Medisch Centrum,
Amsterdam

auteurs:

P.H. Verkerk¹
J.G. Loeber²
T. Vulsma³
J.J.M. de Vijlder³

datum:

December 1995

Alle rechten voorbehouden.

Niets uit deze uitgave mag worden
vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt
door middel van druk, fotokopie, 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 onderzoeks-
opdrachten aan TNO, dan wel de
betreffende terzake tussen partijen
gesloten overeenkomst.

Het ter inzage geven van het TNO-rapport
aan direct belanghebbenden is toegestaan.

© 1995 TNO

Nederlandse Organisatie voor toegepast-
natuurwetenschappelijk onderzoek TNO.



CIP-GEGEVENS KONINKLIJKE BIBLIOTHEEK, DEN HAAG

Waarde

De waarde van de bepaling van thyroxine-bindend globuline
bij de screening op congenitale hypothyreoïdie/ auteurs:

P.H. Verkerk ... [et al.] - Leiden : TNO Preventie en
Gezondheid, Divisie Collectieve Preventie ; Bilthoven :
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne ;
Amsterdam : Academisch Medisch Centrum

TNO-rapport PG 95.062. - Met lit. opg.

ISBN 90-6743-391-8

Trefw.: congenitale hypothyreoïdie / screening /
hielprik.

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van f 21.00 (incl. BTW) op postbankrekeningnr.
99.889 ten name van TNO-PG te Leiden onder vermelding van bestelnummer 95.062.

INHOUD	pagina
DEFINITIES	i
SAMENVATTING	iii
1. INLEIDING	1
2. METHODEN	4
2.1 Huidige screeningsmethode	4
2.2 TBG-studie	4
2.3 Kostenberekening	5
2.4 Voorwaarden	6
3. RESULTATEN	7
3.1 'T4/TBG-ratio'	7
3.2 CTDS-patiënten	8
3.3 TBG-screeningsvarianten	9
3.4 Prematuren	11
3.5 Kosten	12
3.6 Ontbrekende TBG-waarden	13
4. DISCUSSIE	14
LITERATUUR	17
BIJLAGE	19

DEFINITIES

'Afwijkende' uitslag	:	Uitslag die leidt tot directe verwijzing naar een kinderarts
CHT	:	Congenitale hypothyreoïdie
CTDS	:	Congenitaal thyreotropine-deficiëntiesyndroom = secundaire/tertiaire CHT = een vorm van CHT, waarbij een te lage T4-concentratie niet leidt tot een adequate verhoging van de TSH-concentratie
'Dubieuze' uitslag	:	Uitslag die leidt tot een tweede hielprik
Fout-negatieve (FN) uitslagen	:	Uitslagen waarbij verwijzing niet geïndiceerd is, terwijl het betreffende kind wel CHT heeft
Fout-positieve (FP) uitslagen	:	Uitslagen waarbij verwijzing wel geïndiceerd is, terwijl het betreffende kind geen CHT heeft
Herhaalde eerste hielprik	:	Hielprik die verricht wordt omdat er bijvoorbeeld sprake is van onvoldoende vulling of een mislukte laboratoriumbepaling bij de eerste hielprik.
'Negatieve' uitslag	:	Uitslag die niet leidt tot een tweede hielprik of tot directe verwijzing naar een kinderarts
Positief voorspellende waarde (vw+)	:	De kans dat een kind met een 'afwijkende' uitslag (dan wel twee 'dubieuze' uitslagen) CHT heeft
Prematuur	:	Een kind dat te vroeg geboren is (eerder dan of gelijk aan 36 weken) en dat een geboortegewicht kleiner dan of gelijk aan 2500 gram heeft
Sensitiviteit	:	De kans dat een kind met CHT een 'afwijkende' uitslag (dan wel twee 'dubieuze' uitslagen) heeft
Specificiteit	:	De kans dat een kind dat geen CHT heeft een 'negatieve' uitslag (of eerste uitslag 'dubieus' en tweede uitslag 'negatief') heeft
T4	:	Schildklierhormoon (thyroxine)
TBG-deficiëntie	:	Aangeboren tekort aan thyroxinebindend globuline (TBG). Kinderen met een TBG-deficiëntie hebben een (zeer) afwijkende T4-uitslag bij de screening. Het betreft echter een onschuldige aandoening, waarbij geen behandeling nodig is.
Terecht-negatieve (TN) uitslagen	:	Uitslagen waarbij verwijzing niet geïndiceerd is en waarbij het betreffende kind geen CHT heeft
Terecht-positief (TP) uitslagen	:	Uitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is en waarbij het betreffende kind CHT heeft
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.
Tweede hielprik	:	Hielprik die wordt uitgevoerd in verband met een 'dubieuze' uitslag bij de eerste hielprik

SAMENVATTING

Achtergrond: In Nederland wordt, evenals bijvoorbeeld in de Verenigde Staten, bij de screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT) gebruik gemaakt van een gecombineerde thyroxine/thyreotropine-screening (T4/TSH-screening). Andere landen gebruiken een screening waarbij alleen TSH wordt bepaald. Met beide methoden kunnen patiënten met primaire CHT (prevalentie 1 : 3.400 pasgeborenen) worden opgespoord. Voordeel van een T4/TSH-screening ten opzichte van een TSH-screening is dat hiermee ook patiënten met een congenitaal thyreotropine-deficiëntiesyndroom (CTDS) opgespoord kunnen worden. CTDS is een vorm van CHT, waarbij een te lage T4-concentratie niet leidt tot een adequate verhoging van de TSH-concentratie. Nadeel van de huidige screeningsmethode is dat het onderscheidend vermogen van een T4-uitslag niet zo hoog is. Wordt zoals in Nederland gestreefd naar een acceptabel-hoge sensitiviteit, dan gaat dit gepaard met een lage specificiteit oftewel een relatief groot aantal fout-positieve uitslagen. Het relatief lage onderscheidend vermogen wordt veroorzaakt doordat in het bloed het totale T4 gemeten wordt en niet het vrije T4, dat van belang is voor de biologische processen. Het totale T4 bestaat uit een kleine fractie vrij T4 en een grote fractie aan eiwit gebonden T4. Van het aan eiwit gebonden T4 is het merendeel gebonden aan het thyroxinebindend globuline (TBG). Een indicatie van de concentratie van het vrij T4 kan verkregen worden met behulp van een T4/TBG-ratio. Een T4/TBG-ratio, waarbij T4 en TBG beide bepaald zijn in serum maakt een goed onderscheid mogelijk tussen euthyreoïde kinderen en kinderen met CTDS. In dit onderzoek is nagegaan in hoeverre een goede differentiatie ook mogelijk is door het meten van de T4/TBG-ratio uit hielprikbloed.

Methoden: Gedurende twee jaar (1 januari 1993 tot en met 31 december 1994) is in de bloedvlekjes op de hielprikkaartjes naast T4 en TSH ook TBG bepaald. Voor de TBG-bepaling werd door de vijf CHT-screeningslaboratoria gebruik gemaakt van de radioimmunochemische TBG-kit van de firma Eiken. Deze kit, die op de markt gebracht is voor het meten in serum, is op een aantal punten gemodificeerd om te kunnen meten in hielprikbloed.

Resultaten: Toevoeging van de TBG-bepaling aan de huidige screeningsprocedure leidt tot een verbetering van de specificiteit, zonder dat dit ten koste lijkt te gaan van de sensitiviteit. Ten opzichte van het aantal tweede hielprikken en verwijzingen naar een kinderarts bij de huidige screeningsprocedure is de verwachting dat na invoering van deze aanpassing het aantal tweede hielprikken en het aantal verwijzingen met ongeveer 50% zal afnemen. Toevoeging van de TBG-bepaling lijkt kostenneutraal te kunnen gebeuren. De extra laboratoriumkosten zullen ongeveer

overeenkomen met de bespaarde kosten als gevolg van het lagere aantal tweede hieprikken en verwijzingen naar een kinderarts.

Conclusie: Toevoeging van de TBG-bepaling aan de screening leidt tot een belangrijke verbetering van het onderscheidend vermogen van de huidige screeningsprocedure. De Landelijke Begeleidingscommissie-CHT heeft daarom geadviseerd per 1 januari 1995 landelijk over te gaan op een T4/TBG/TSH-screening gedurende een proefperiode van vijf jaar. Mede omdat de sensitiviteit nu gebaseerd is op een klein aantal patiënten met CTDS (n=19), wordt aanbevolen na afloop van de proefperiode een evaluatie-onderzoek uit te voeren.

1. INLEIDING

Sinds 1981 worden in ons land vrijwel alle pasgeborenen gescreend op congenitale hypothyreoïdie (CHT) (Derksen-Lubsen, 1981). Het onderzoek vindt plaats in het kader van het bevolkingsonderzoek bij pasgeborenen door middel van hormoonbepalingen in hielprikbloed; gelijktijdig wordt bloed afgenomen voor onderzoek naar fenylketonurie (PKU).

CHT is een frequent voorkomende ziekte, waarbij de produktie van schildklierhormoon (T4) tekort schiet. De oorzaak kan liggen op het niveau van de schildklier (primaire CHT), de hypofyse (secundaire CHT) of de hypothalamus (tertiaire CHT). In de praktijk is het onderscheid tussen secundaire en tertiaire CHT moeilijk te maken. Bij beide vormen is er sprake van onvoldoende stimulatie van de overigens normale schildklier door thyreotropine (thyreoïd-stimulerend hormoon = TSH). Om deze reden wordt tegenwoordig ook wel gesproken van congenitale thyreotropine-deficiëntiesyndromen (CTDS) (Vulsma et al, 1990).

Aangezien de symptomen behorend bij CHT bij of kort na de geboorte weinig specifiek zijn en zich geleidelijk manifesteren werd de diagnose CHT vóór de introductie van de screening veelal in een te laat stadium gesteld (Jonge de, 1977). Een late behandeling kan leiden tot ernstige mentale retardatie, gedrags- en motorische stoornissen (Hulse, 1984). Psychologisch onderzoek bij kinderen bij wie de diagnose primaire CHT door middel van screening reeds in de neonatale periode werd gesteld en bij wie de behandeling vroegtijdig kon worden gestart, toont voor het merendeel van de kinderen een vrijwel normale mentale ontwikkeling (Kalverboer et al, 1988; Ilicki et al, 1991; Fuggle et al, 1991).

In Nederland is destijds gekozen voor een T4/TSH-screening in navolging van enkele Amerikaanse en Canadese screeningsprogramma's (Derksen-Lubsen, 1981). Deze keuze had enerzijds laboratorium-technische redenen en werd anderzijds ingegeven door de wens naast primaire CHT (waarvoor een TSH-bepaling voldoende is) ook CTDS op te sporen. Deze keuze brengt een hoog percentage fout-positieve uitslagen met zich mee en een lage positief voorspellende waarde (Derksen-lubsen, 1981; Verkerk et al, 1993). Van de kinderen die uitsluitend op grond van lage T4-waarden zijn verwezen naar een kinderarts heeft 0,7% CTDS [Verkerk et al, 1993]. Beperking van de screening tot primaire CHT en alleen verwijzen bij afwijkende TSH-uitslagen zou tot een belangrijke reductie van het aantal fout-positieve uitslagen leiden. Dit zou echter betekenen dat patiënten met CTDS niet meer opgespoord worden, omdat zij normale TSH-screeningsuitslagen hebben. Daar de serum vrije T4-waarde bij hen verlaagd is, zijn deze kinderen wel hypothyreoot. Primaire CHT komt voor bij 1 : 3.400 pasgeborenen. CTDS blijkt frequenter voor te komen dan vroeger werd aangenomen, namelijk bij 1 : 25.000 pasgeborenen (Verkerk et al, 1993). De huidige

screeningsmethode detecteert 74% van deze patiënten (Verkerk et al, 1993). Ook in andere screeningsprogramma's waarbij gestreefd wordt naar het opsporen van CTDS worden vergelijkbare prevalenties gevonden (Hanna et al, 1986). Bij 73% van de patiënten met CTDS bestaat naast de TSH-deficiëntie een groeihormoon-deficiëntie, bij 48% tevens een tekort aan adrenocorticotroop hormoon (ACTH) (Vulsma et al, 1990). Met name de gecombineerde deficiënties van hypofysehormonen kunnen aanleiding geven tot ernstige neonatale ziektebeelden (hypoglycemie, gevolgen van bijnierschors-insufficiëntie). Deze ziektebeelden vereisen vroegtijdige behandeling en kunnen, indien niet tijdig behandeld, tot ernstige cerebrale beschadigingen en zelfs tot de dood leiden. Gezien de ernst van de aandoening en de frequentie van voorkomen wordt vroege opsporing van ook deze groep hypothyreote patiënten wenselijk geacht door de Landelijke Begeleidingscommissie-CHT en de Landelijke Adviescommissie-CHT (Verkerk et al, 1993). Zij zijn echter van mening dat vroege opsporing van deze groep alleen dient plaats te vinden indien het mogelijk blijkt het aantal fout-positieve uitslagen belangrijk terug te brengen door modificatie van de screeningsmethode.

Een belangrijke oorzaak voor het relatief gering onderscheidend vermogen van een lage T4-uitslag is het feit dat bij de screening het totale T4 gemeten wordt in het hielprikbloed en niet het vrije T4 dat van belang is voor de biologische processen. Het merendeel van het T4 is gebonden aan het thyroxinebindend globuline (TBG). Bij sommige kinderen is er sprake van een (relatieve) TBG-deficiëntie, zodoende wordt een laag totaal T4 gemeten. Een laag TBG op zichzelf heeft klinisch geen consequenties. Wel leidt een laag TBG tot lage totale T4-waarden en zodoende tot een groot percentage fout-positieve uitslagen.

Een betrouwbare bepaling van het vrije T4 uit hielprikbloed is technisch nog niet mogelijk. Wel is het mogelijk TBG te bepalen in hielprikbloed. De T4/TBG-ratio kan als maat gezien worden voor de concentratie vrij (biologisch actief) T4. Patiënten met CHT produceren te weinig T4 en hebben lage vrije T4-waarden. Ook hebben ze een lage T4/TBG-ratio, omdat de totale T4-concentratie te laag is ten opzichte van de TBG-concentratie. Kinderen zonder CHT met lage TBG waarden hebben lage totale T4-waarden, maar hun vrije T4 en hun T4/TBG-ratio is normaal. Bekend is dat met behulp van een T4/TBG-ratio, waarbij T4 en TBG beide bepaald zijn uit serum, een goed onderscheid kan worden gemaakt tussen gezonde kinderen en kinderen met CTDS (Vulsma, 1991). Zover bekend is alleen in Australië nagegaan of een goede differentiatie ook mogelijk is door het meten van totaal T4 en TBG uit hielprikbloed (Robertson et al, 1980). De resultaten leken gunstig, echter in deze studie waren slechts 362 kinderen betrokken.

In dit verslag worden de resultaten gepresenteerd van een studie naar de bijdrage die TBG gemeten in hielprikbloed op filtreerpapier kan leveren aan het verbeteren van het onderscheidend vermogen van de screening op CHT.

2. METHODEN

2.1 Huidige screeningsmethode

Van alle binnengekomen bloedvlekjes op filtreerpapier wordt met behulp van een (radio)immunochemische bepaling de totale T4-concentratie (uitgedrukt in nmol/l serum) gemeten. Om systematische variaties per T4-assay te ondervangen wordt niet gewerkt met de absolute uitslag, maar wordt de uitslag omgerekend naar het aantal standaarddeviaties (SD) ten opzichte van het daggemiddelde. Behoort de totale T4-waarde tot de 20% laagste waarden op de desbetreffende bepalingdag, dan wordt uit hetzelfde filtreerpapierbloed, eveneens met behulp van een (radio)immunochemische bepaling, de concentratie van TSH bepaald. De TSH-concentratie wordt uitgedrukt in mE/l serum. Wanneer de totale T4-, en/of de TSH-waarde sterk afwijkend zijn ('afwijkende' waarden), is dit een indicatie voor directe verwijzing naar de kinderarts. Indien de waarden in geringere mate afwijkend zijn ('dubieus'), bestaat er een indicatie voor een tweede hielprik. Indien daarbij de uitslag wederom 'dubieus' dan wel 'afwijkend' is, is dit eveneens een indicatie voor verwijzing naar de kinderarts. Als 'afwijkende' waarden worden beschouwd een T4 van 3,0 SD of meer onder het daggemiddelde (in vervolg korthedshalve aangeduid als een $T4 \leq -3,0$ SD) en/of een TSH ≥ 50 mE/l serum. Een T4-uitslag wordt als 'dubieus' beschouwd bij waarden van -2,9 tot en met -2,1 SD ten opzichte van het daggemiddelde en als 'negatief' (normaal) bij waarden $\geq -2,0$ SD. De TSH-uitslag is 'dubieus' bij waarden van 20 mE/l tot en met 49 mE/l en 'negatief' bij waarden ≤ 19 mE/l serum. Daar bij vroeggeborenen de totale (en vrije) T4-concentratie kort na de geboorte afneemt en een minimum bereikt na één week, waarna het langzamerhand (weken) normaliseert, is een afzonderlijke regeling voor deze groep ingevoerd. De prematurenregeling houdt in dat bij kinderen geboren na een zwangerschapsduur ≤ 36 weken en met een geboortegewicht ≤ 2500 gram alleen de TSH-concentratie als criterium voor een tweede hielprik of voor verwijzing gehanteerd wordt.

2.2 TBG-studie

De TBG-studie is ingepast in de huidige screening op CHT. In de periode 1 januari 1993 tot en met 31 december 1994 is bij een deel van de gescreende pasgeborenen naast T4 en TSH ook het TBG bepaald. In de eerste drie kwartalen van 1993 is TBG bepaald bij kinderen met T4-waarden

die behoorden tot de laagste 20% ($\leq -0,8$ SD). In het laatste kwartaal van 1993 en in 1994 is het aantal TBG-bepalingen verminderd en is TBG alleen bepaald bij de kinderen met T4-waarden die behoorden tot de laagste 5% ($\leq -1,6$ SD). Voor de TBG-bepaling maken de 5 CHT-screeningslaboratoria gebruik van de radioimmunochemische TBG-kit van de firma Eiken. Deze kit, die op de markt gebracht is voor het meten in serum, werd op een aantal punten gemodificeerd om te kunnen meten in hielprikbloed. Er zijn in eigen beheer (RIVM) bloedvlekcalibratoren bereid door de TBG-standaarden afkomstig uit de kit te mengen met volbloed. Vervolgens werden deze aldus bereide standaarden op filtreerpapier aangebracht. De hoeveelheden tracer en TBG-antilichaam zijn gehalveerd ten opzichte van de voorgeschreven hoeveelheden voor bepaling in serum. De incubatietermijn is verlengd van 2 uur naar 16 uur om de bloedcomponenten de gelegenheid te geven uit het filtreerpapier te elueren. De overige stappen van de methode alsmede de berekening vinden plaats volgens voorschrift. De TBG-concentratie wordt gerapporteerd in nmol/l serum. De gebruikte methode staat elders in detail beschreven (Elvers et al, 1993). De bepaling wordt in duplo uitgevoerd. De bepaling wordt als mislukt beschouwd indien de variatiecoëfficiënt tussen de duplobepalingen groter is dan 25%.

Toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure zal alleen het verwijlsbeleid beïnvloeden met betrekking tot kinderen met 'negatieve' (normale) TSH-waarden. We beperken ons daarom tot deze groep. Kinderen met normale TSH-waarden vormen ook veruit de grootste groep wat betreft het aantal tweede hielprikken en verwijzingen. Zo waren er van de 764 verwezen kinderen in 1992, slechts 78 (10%) die afwijkende TSH-waarden hadden.

2.3 Kostenberekening

Toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure zal leiden tot een toename van ongeveer 25% van de tijd die nodig is om de analyses uit te voeren ten opzichte van de hiervoor benodigde tijd bij de huidige screeningsmethode. De tijd besteed aan administratieve werkzaamheden zal met ongeveer 10% toenemen. De kosten voor de reagentia kunnen worden gesteld op fl 3,- per monster voor een T4-bepaling en fl 5,- per monster voor een TSH-bepaling. Hierbij wordt aangenomen dat er gewerkt wordt met series van tenminste 80 monsters. De reagenskosten per monster voor een TBG-bepaling bedragen fl 12,- indien bij 5% ($\leq -1,6$ SD) van alle monsters een bepaling geschiedt, fl 18,- indien bij 3,5% ($\leq -1,8$ SD) een bepaling geschiedt en fl 24,- indien bij 2% ($\leq -2,1$ SD) van alle monsters een bepaling geschiedt. De kosten van het afnemen van een tweede hielprik worden gesteld op fl 50,- (arbeidstijd wijkverpleegkundige) plus fl 2,- (materiaal- en verzendkosten). De

kosten van een bezoek aan de kinderarts worden gesteld op fl 400,- (honorarium huisarts, honorarium kinderarts, kosten diagnostisch laboratoriumonderzoek).

2.4 Voorwaarden

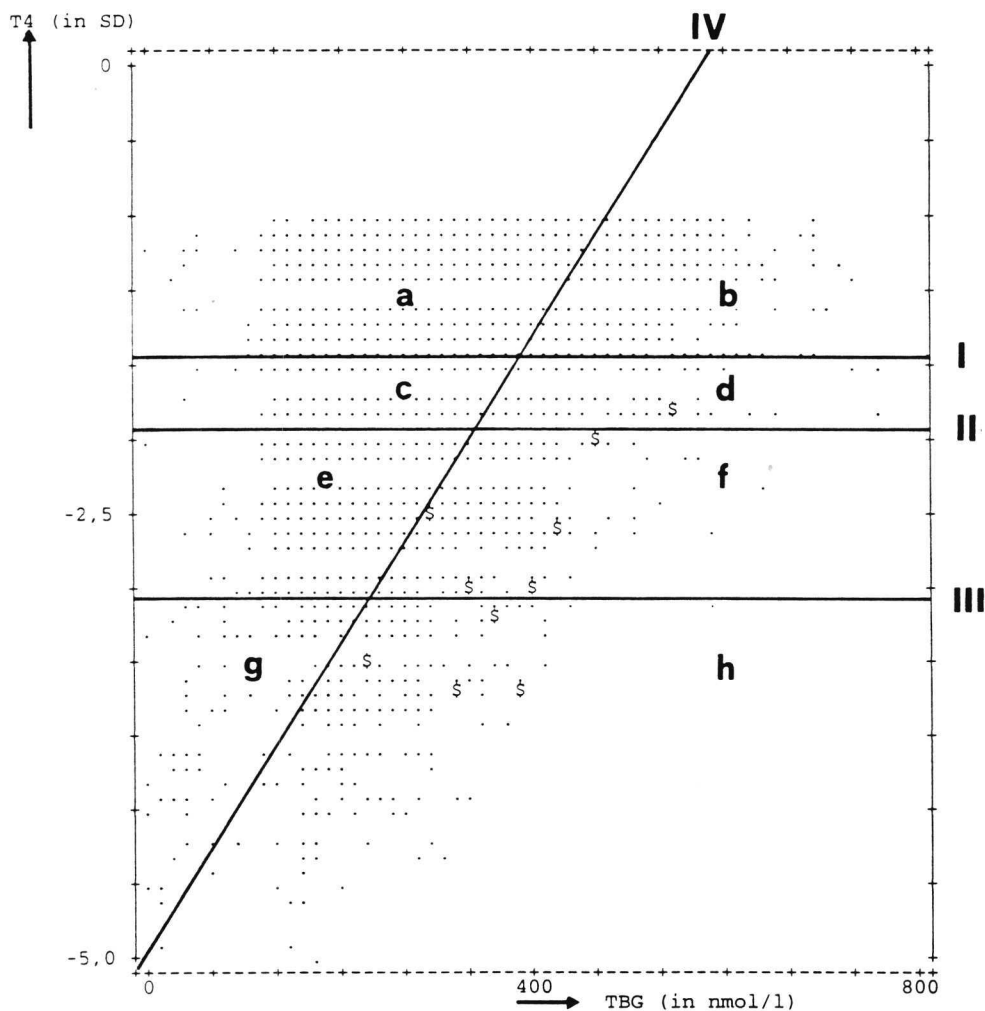
Bij de start van de TBG-studie zijn enkele voorwaarden geformuleerd, waaraan invoering van een T4/TBG-ratio diende te voldoen. Ten eerste zou invoering niet mogen leiden tot een latere behandeling van patiënten met een ernstige vorm van CHT in vergelijking met de huidige screeningsmethode. Ten tweede zou invoering moeten leiden tot een substantiële vermindering van het aantal tweede hieprikken en verwijzingen naar een kinderarts in vergelijking met de huidige screeningsmethode. Onder substantieel werd verstaan de helft of meer. Ten derde zou invoering niet mogen leiden tot een vermindering van het aantal opgespoorde CTDS-patiënten in vergelijking met de huidige screeningsmethode.

3. RESULTATEN

3.1 'T4/TBG-ratio'

Figuur 1 toont de relatie tussen totaal T4 en TBG bij gezonde kinderen (aangegeven met een '.') en de 10 patiënten met CTDS (aangegeven met een '\$') geboren in 1993. Elke '.' kan de uitslag van meer dan één kind representeren. De uitslagen van gezonde kinderen bevinden zich vooral in de linkerbovenhoek (relatief hoog T4 ook bij lage TBG-waarden), terwijl uitslagen van patiënten met CTDS vooral voorkomen in de rechteronderhoek (relatief laag T4, ook bij hoge TBG-waarden). Bij een TBG van 0 nmol/l hoort een T4 van ongeveer -5,1 SD. Een lijn door het punt (-5,1 SD, 0 nmol/l), die schuin omhoog loopt verdeelt het vlak in een deel met een lage kans om CTDS te vinden (linksboven) en een deel met een hoge kans op CTDS (rechtsonder).

Figuur 1: T4 naar TBG bij screening van patiënten met CTDS (\$) en gezonde kinderen (.), geboren in 1993



Het zou ideaal zijn indien een lijn getrokken zou kunnen worden, die patiënten en gezonde kinderen volledig van elkaar zou scheiden. Uit figuur 1 blijkt dat dit niet mogelijk is. Het gaat er nu om die richtingscoëfficiënt (r.c.) te vinden, waarbij deze scheiding optimaal is. Dit wil zeggen dat zowel gestreefd moet worden naar een zo klein mogelijk aantal fout-positieven als naar een zo klein mogelijk aantal fout-negatieven. Deze lijn kan beschreven worden als:

$T4$ (in SD) = $-5,1 + r.c. \times TBG$ (in nmol/l). Om een indruk te krijgen van de grootte van de 'optimale' r.c. is van elk van de patiënten met CTDS de r.c. berekend waarbij ze opgespoord zouden worden. De r.c. kan berekend worden door bij het $T4$ (in SD) 5,1 op te tellen en dit te delen door het TBG (om een hanteerbaar getal te krijgen wordt TBG uitgedrukt in $\mu\text{mol/l}$ in plaats van in nmol/l): $r.c. = (T4 + 5,1)/TBG$. In vervolg zal deze ratio aangeduid worden met 'T4/TBG-ratio' (eenheid: $\text{SD}/10^{-6} \text{ mol.l}^{-1}$). Volgens tabel 1 zouden alle CTDS-patiënten, geboren in 1993, worden opgespoord indien kinderen met een 'T4/TBG-ratio' van 9,0 en kleiner als 'afwijkend' zouden worden beschouwd (zie tabel 1 en lijn IV in figuur 1).

3.2 CTDS-patiënten

Zover bekend zijn in 1993 en 1994 19 patiënten met CTDS geboren (tabel 1). Van twee patiënten (nr. 7 en nr. 19) was het TBG niet bepaald bij de eerste hiehprik. Patiënt nr. 3, 11 en 18 zijn gemist met de huidige screeningsmethode (fout-negatieve screeningsuitslag) en zijn op grond van klinische symptomen gevonden. Patiënt 3 en 18 zijn gemist omdat hun $T4$ waarde net niet dubieus was, waardoor ze niet voor een tweede hiehprik in aanmerking kwamen. Patiënt 11 betrof een prematuur. Deze patiënt is gemist, omdat bij prematuren alleen actie ondernomen indien het TSH verhoogd is (zie ook 2.1).

Tabel 1 Screeningsuitslagen van CTDS-patiënten geboren in 1993 (n=10) en in 1994 (n=9)

Nr.	Eerste hielprik				Tweede hielprik			
	T4 (in SD)	TBG (in mol/l)	'T4/TBG- ratio' [^]	TSH (in mE/l)	T4 (in SD)	TBG (in nmol/l)	'T4/TBG- ratio'	TSH (in mE/l)
1993								
1	-2,9	404	5,4	5,0	-3,1	253	7,9	5,0
2	-3,3	228	7,9	1,0
3#	-1,9	553	5,8	3,1
4	-3,5	384	4,2	4,0
5	-2,1	465	6,5	2,0	-3,6	.	.	2,0
6	-2,9	339	6,5	5,0	-2,7	303	7,9	5,0
7	-2,6	.	5,6*	.	-3,1	445	4,5	0,9
8	-2,5	289	8,9	3,0	-2,7	289	8,3	9,0
9	-3,5	320	5,0	3,0
10	-3,1	363	5,5	3,0
1994								
11#	-4,0	317	3,5	0,0
12	-2,1	417	7,2	6,8	-2,9	298	7,4	4,0
13	-3,6	183	8,2	5,0
14	-2,4	428	6,3	5,0	-3,3	317	5,7	5,0
15	-4,1	321	3,1	4,0
16	-2,7	261	9,2	3,0	-2,1	250	12,0	3,0
17	-2,4	351	7,7	1,2	-2,3	339	8,3	1,2
18#	-1,9	447	7,2	3,8
19	-3,2	.	.	1,2

[^] in SD/10⁻⁶ mol.l⁻¹; * bij de berekening is uitgegaan van het TBG bij tweede hielprik; # fout-negatief volgens de huidige procedure

3.3 TBG-screeningsvarianten

Een groot aantal screeningsvarianten is onderzocht. Tabel 2 toont de varianten die het meest voldeden aan de voorwaarden zoals geformuleerd in 2.4. Bij alle 9 varianten wordt eerst bij alle kinderen het T4 bepaald. Niet-prematuren met een T4 \leq -3,0 SD worden direct verwezen naar de kinderarts. Eveneens wordt bij al deze varianten bij 20% van de kinderen met de laagste T4-waarden het TSH bepaald. Verwijzing op grond van afwijkende TSH-waarden vindt plaats zoals beschreven in 2.1. De varianten 1 tot en met 9 verschillen van elkaar in de grootte van de 'T4/TBG-ratio' en in het percentage TBG-bepalingen dat verricht zal worden.

Ter toelichting zullen twee varianten (nr. 3 en nr. 1) nader toegelicht worden. Bij variant 3 worden, zoals hierboven gemeld, niet-prematuren met een T4 \leq -3,0 SD; vlak g en h in figuur 1) direct verwezen naar een kinderarts. Het betreft in 1993 324 'gezonde' kinderen en 4 kinderen met

CTDS. TBG wordt bepaald bij alle niet-prematuren met een T4 in de range van -2,9 SD tot en met -2,1 SD (vlak e en f in figuur 1). Dit komt neer op ongeveer 2% van alle gescreende kinderen. Kinderen met een 'T4/TBG-ratio' $\leq 9,0$ (vlak f in figuur 1) krijgen een tweede hielprik. Is het T4 bij de tweede hielprik kleiner of gelijk aan -2,1 SD dan volgt wederom TBG-bepaling. Het betreft 438 kinderen, waarvan 5 met CTDS. Blijkt dan dat de 'T4/TBG-ratio' weer $\leq 9,0$ is dan volgt verwijzing. Van deze 438 kinderen was om een aantal redenen bij de tweede hielprik niet bij alle kinderen het TBG bepaald of bekend. In één laboratorium is bijvoorbeeld gedurende één kwartaal het TBG van de tweede hielprik wel bepaald, maar niet geregistreerd. Bij een ander laboratorium zijn de TBG-uitslagen behorend bij de tweede hielprik later aangeleverd. Niet alle uitslagen konden toen gekoppeld worden aan de uitslagen van de eerste hielprik. Bij 157 van de 438 kinderen waren de uitslagen van T4 en TBG bij de tweede hielprik wel bekend, 25 uitslagen waren opnieuw afwijkend. Met enige voorzichtigheid kan daarom gesteld worden dat van 438 kinderen $(25/157) \times 438 = 70$ kinderen ook bij de tweede hielprik afwijkende waarden gehad zouden hebben. Van de tien patiënten met CTDS was van vier de 'T4/TBG-ratio' bij de tweede hielprik bekend. Allen hadden wederom afwijkende waarden.

Bij variant 1 wordt evenals bij variant 3 een 'T4/TBG-ratio' $\leq 9,0$ als afwijkend beschouwd. Verschil met variant 3 is dat het aantal TBG-bepalingen toeneemt tot 5% (T4-afkappunt voor TBG-bepaling $\leq -1,6$ SD). Niet-prematuren met een T4 $\leq -3,0$ SD (vlak g en h in figuur 1) worden direct verwezen naar een kinderarts. Het betreft in 1993, zoals hiervoor reeds vermeld, 324 'gezonde' kinderen en vier kinderen met CTDS. Bij kinderen met een T4 in de range van -2,9 SD tot en met -1,6 SD (vlak c, d, e en f in figuur 1) wordt TBG bepaald. Is de 'T4/TBG-ratio' $\leq 9,0$ (vlak d en f in figuur 1) dan wordt een tweede hielprik verricht. Het betreft 1002 kinderen (996 'niet-prematuren' en zes patiënten met CTDS). Van de 1002 kinderen kon alleen van de kinderen met T4-waarden in de range van -2,9 SD tot en met -2,1 SD nagegaan worden of ze bij de tweede hielprik opnieuw een afwijkende 'T4/TBG-ratio' hadden. Bij kinderen met een afwijkende 'T4/TBG-ratio' in de range -2,0 SD tot en met -1,6 SD kon de 'T4/TBG-ratio' niet nagegaan worden, omdat de huidige screeningsprocedure niet voorziet in het afnemen van tweede hielprikken bij kinderen met een T4 $> -2,1$ SD en een 'negatief' (normaal) TSH. Van de kinderen met een T4 in de range -2,9 SD tot en met -2,1 SD heeft 25/157 wederom afwijkende waarden bij de 2e hielprik. Nemen we aan dat deze groep representatief is voor de totale groep van 1002 kinderen, dan zouden 160 kinderen $(25/157 \times 1002)$ wederom afwijkende waarden hebben bij de tweede hielprik.

Tabel 2 Kenmerken van TBG-screeningsvarianten in vergelijking met de huidige screeningsprocedure uitgaande van de gegevens over 1993 en over 1994

Proce- dure	'T4/TBG ratio'^	T4-afkap- punt voor TBG-bep.	2e hiel- prikken	herh.1e hiel- prikken	2e + herh. 1e hiel- prikken	verwezen naar kinderarts	opge- spoorde CTDS	sensiti- viteit	specifi- citeit	positief voor- spel- lende waarde
			n	n	n (%)*	n (%)*	n	(%)	(%)	(%)
1993										
Huidige procedure			1.796	950	2.746 (1,45)	718 (0,38)	9	(90)	(99,63)	(1,3)
TBG-varianten										
1.	9,0	-1,6 SD	1.002	1.319	2.321 (1,22)	488 (0,26)	10	(100)	(99,75)	(2,0)
2.	9,0	-1,8 SD	776	1.179	1.955 (1,03)	452 (0,24)	10	(100)	(99,77)	(2,2)
3.	9,0	-2,1 SD	438	1.056	1.494 (0,79)	398 (0,21)	9	(90)	(99,80)	(2,3)
4.	8,5	-1,6 SD	721	1.319	2.040 (1,07)	436 (0,23)	9	(90)	(99,78)	(2,1)
5.	8,5	-1,8 SD	575	1.179	1.754 (0,92)	414 (0,22)	9	(90)	(99,79)	(2,2)
6.	8,5	-2,1 SD	342	1.056	1.398 (0,74)	379 (0,20)	8	(80)	(99,80)	(2,1)
7.	8,0	-1,6 SD	490	1.319	1.809 (0,95)	402 (0,21)	9	(90)	(99,79)	(2,2)
8.	8,0	-1,8 SD	403	1.179	1.582 (0,83)	388 (0,20)	9	(90)	(99,80)	(2,3)
9.	8,0	-2,1 SD	250	1.056	1.306 (0,69)	366 (0,19)	8	(80)	(99,81)	(2,2)
1994										
Huidige procedure			1.344	1.077	2.421 (1,24)	634 (0,32)	7	(78)	(99,68)	(1,1)
TBG-varianten										
1	9,0	-1,6 SD	1.033	1.549	2.582 (1,32)	396 (0,20)	7	(78)	(99,80)	(1,8)
2	9,0	-1,8 SD	822	1.335	2.157 (1,11)	360 (0,18)	7	(78)	(99,82)	(1,9)
3	9,0	-2,1 SD	437	1.203	1.640 (0,84)	294 (0,15)	6	(67)	(99,85)	(2,0)
4	8,5	-1,6 SD	741	1.549	2.290 (1,17)	324 (0,17)	7	(78)	(99,84)	(2,2)
5	8,5	-1,8 SD	610	1.335	1.945 (1,00)	305 (0,16)	7	(78)	(99,85)	(2,3)
6	8,5	-2,1 SD	355	1.203	1.558 (0,80)	270 (0,14)	6	(67)	(99,86)	(2,2)
7	8,0	-1,6 SD	531	1.549	2.080 (1,07)	305 (0,16)	6	(67)	(99,85)	(2,0)
8	8,0	-1,8 SD	457	1.335	1.792 (0,92)	293 (0,15)	6	(67)	(99,85)	(2,0)
9	8,0	-2,1 SD	287	1.203	1.490 (0,76)	266 (0,14)	5	(56)	(99,87)	(1,9)

^ in SD/10⁶ mol.l⁻¹; * t.o.v. het aantal gescreeenden

3.4 Prematuren

Hierboven is reeds aangegeven dat bij de varianten 1 tot en met 9 prematuren niet verwezen worden wanneer ze een afwijkende 'T4/TBG-ratio' hebben. Prematuren hebben namelijk in de eerste levensweken vaak lage vrije T4-waarden. Het is daarom te verwachten dat zij gemiddeld een lagere 'T4/TBG-ratio' zullen hebben dan 'niet-prematuren'. Inderdaad blijkt de gemiddelde 'T4/TBG-ratio' van prematuren aanzienlijk lager te zijn (9,3) dan van niet-prematuren (13,4) ($p < 0,01$) (gegevens over 1993). Prematuren zijn dus moeilijker van patiënten met CTDS te

onderscheiden aan de hand van een T4/TBG-ratio dan niet-prematuren. Om deze reden zal ook bij invoering van een 'T4/TBG-ratio' de prematurenregeling gehandhaafd moeten blijven. Zou dit niet worden gedaan, dan zou bijvoorbeeld het aantal kinderen dat uitgaande van 1993 bij variant 3 in aanmerking komt voor een tweede hielprik toenemen met 257. In plaats van 438 kinderen (zie tabel 2) zouden dan 695 (483 + 257) voor een tweede hielprik in aanmerking komen.

3.5 Kosten

Tabel 3a geeft een overzicht van de kosten van de verschillende TBG-varianten wanneer er vijf keer per week een TBG-bepaling wordt ingezet. Ook de kosten van de huidige screeningsprocedure zijn vermeld. De totale kosten van de verschillende screeningsvarianten zijn ongeveer fl 100.000,- hoger dan de kosten van de huidige screeningsprocedure. Zou het aantal TBG-bepalingen worden teruggebracht tot twee keer per week dan komen de totale kosten van de TBG-varianten overeen met die van de huidige procedure (tabel 3b), maar deze procedure leidt dan tot vertraging in het verdere traject.

Tabel 3a Kosten (in kfl) van de huidige screeningsprocedure en de TBG-screeningsvarianten indien TBG op vijf dagen per week bepaald wordt

	Laboratoriumkosten					Kosten 2e + herh. 1e hielprik	Kosten huisarts, kinderarts en diagn. lab.onderz.	Totale screenings- kosten
	Arbeidstijd	T4	TSH	TBG	Totaal			
Huidige procedure	1.342	600	200	0	2.142	143	320	2.605
TBG-varianten								
1.	1.508	600	200	120	2.428	121	195	2.744
2.	1.508	600	200	126	2.434	102	181	2.717
3.	1.508	600	200	96	2.404	78	159	2.641
4.	1.508	600	200	120	2.428	106	174	2.708
5.	1.508	600	200	126	2.434	91	166	2.691
6.	1.508	600	200	96	2.404	73	152	2.629
7.	1.508	600	200	120	2.428	94	161	2.683
8.	1.508	600	200	126	2.434	82	155	2.671
9.	1.508	600	200	96	2.404	68	146	2.618

Tabel 3b Kosten (in kfl) van de huidige screeningsprocedure en de TBG-screeningsvarianten indien TBG op 2 dagen per week bepaald wordt

	Laboratoriumkosten					Kosten 2e + herh. 1e hielprik	Kosten huisarts, kinderarts en diagn. lab.onderz.	Totale screenings- kosten
	Arbeidstijd	T4	TSH	TBG	Totaal			
Huidige procedure	1.342	600	200	0	2.142	143	320	2.605
TBG-varianten								
1.	1.425	600	200	120	2.345	121	195	2.661
2.	1.425	600	200	126	2.351	102	181	2.634
3.	1.425	600	200	96	2.321	78	159	2.558
4.	1.425	600	200	120	2.345	106	174	2.625
5.	1.425	600	200	126	2.351	91	166	2.608
6.	1.425	600	200	96	2.321	73	152	2.546
7.	1.425	600	200	120	2.345	94	161	2.600
8.	1.425	600	200	126	2.351	82	155	2.588
9.	1.425	600	200	96	2.321	68	146	2.535

3.6 Ontbrekende TBG-waarden

De twee voornaamste redenen waarom TBG-waarden kunnen ontbreken zijn: onvoldoende bloed op het filtreerpapierstrookje (in 1993: n=201; 0,11%) en mislukte laboratoriumbepaling (in 1993: n=147; 0,08%). Het aantal kinderen waarbij op grond van ontbrekende TBG-waarden een herhaalde eerste hielprik nodig is zal afhangen van het gekozen T4-afkappunt voor TBG-bepaling. Tabel 4 geeft een overzicht van de aantallen in 1993 en 1994. Bij een afkappunt van -2,1 SD voor TBG-bepaling zou bij 0,06% van de kinderen een herhaalde eerste hielprik uitgevoerd moeten worden. Bij een afkappunt van -1,6 SD is dit percentage 0,19% in 1993 en 0,24% in 1994.

Tabel 4 Ontbrekende TBG-waarden bij kinderen met 'negatieve' TSH-uitslagen naar T4-afkappunt voor TBG-bepaling

TBG-bepaling bij T4 (in SD)	1993		1994	
	n	(%)#	n	(%)#
-2,9 t/m -2,1	106	(0,06)	126	(0,06)
-2,9 t/m -1,8	229	(0,12)	258	(0,13)
-2,9 t/m -1,6	369	(0,19)	472	(0,24)

ten opzichte van het aantal gescreenden

4. DISCUSSIE

Toevoeging van TBG aan de screening leidt tot een belangrijke reductie van het aantal fout-positieve uitslagen, en wel zonder dat dit ten koste lijkt te gaan van een toename van het aantal fout-negatieve uitslagen. Het onderscheidend vermogen van de procedure wordt dus verbeterd. Het is zelfs niet uitgesloten dat de sensitiviteit bij enkele varianten hoger is dan de sensitiviteit van de huidige procedure. Onderzoek van Vulsmas et al toont aan dat een kwart van de patiënten met CTDS gemist wordt met de huidige screeningsmethode (Vulsmas, 1991). Waarschijnlijk is dit percentage hoger, omdat het aannemelijk is dat niet bij alle gemiste patiënten de diagnose is gesteld. Van 17 gemiste patiënten, geboren in de periode 1981 tot en met 1994 was de T4-waarde bekend bij de eerste hiehprik (tabel 5). Van deze 17 hadden 9 bij de eerste of tweede hiehprik uitslagen in de range van $-2,0$ SD tot en met $-1,7$ SD. Dit zijn T4-uitslagen die bij de huidige screening als 'negatief' (normaal) worden beschouwd. Deze 9 patiënten zouden ook niet opgespoord kunnen worden bij de varianten 3, 6 en 9 (zie tabel 2), omdat bij deze varianten TBG pas bepaald wordt bij een T4 van $-2,1$ SD of lager. Bij de varianten 1, 4 en 7 zouden ze wel worden opgespoord, ervan uitgaande dat de 'T4/TBG-ratio' afwijkend is. De voorkeur gaat daarom uit naar de laatstgenoemde drie varianten. Een hoge sensitiviteit kan verder bereikt worden door het kiezen van een hoge 'T4/TBG-ratio', bijvoorbeeld 9,0. Echter om een acceptabele specificiteit te bereiken heeft de Landelijke Begeleidingscommissie-CHT gekozen voor een 'T4/TBG-ratio' van 8,5. De voorkeur van de Landelijke Begeleidingscommissie gaat dus uit naar variant 4 (zie tabel 2). Voordeel van deze variant ten opzichte van de huidige screeningsprocedure is dat het aantal tweede hiehprieken en het aantal verwijzingen met ongeveer 50% zal afnemen. Op basis van de gegevens over 1993 heeft de Landelijke Begeleidingscommissie CHT geadviseerd om per 1-1-95 over te gaan op de T4/TBG-ratio.

Tabel 5 Verdeling van T4 bij eerste hielprik van 17 gemiste patiënten met CTDS, geboren in 1981-1994

T4 (in SD)	n	Opmerkingen
-0,7	1	
-0,8	1	
-1,7	1	
-1,8	1	
-1,9	3	
-2,0	3	
-2,1	1	bij 2e hielprik was T4 -1,7 SD
-2,6	2	de één was prematuur, de ander had bij 2e hp een T4 van -1,6 SD
-2,8	1	prematuur
-3,2	1	prematuur
-3,7	1	prematuur
-4,0	1	prematuur
Totaal	17	

Het aantal fout-positieven zou nog verder kunnen worden gereduceerd indien ook kinderen met een $T4 \leq -3,0$ SD verwezen zouden worden op grond van een afwijkende 'T4/TBG-ratio'. Bij variant 4 (evenals bij de overige varianten) is toch gekozen om deze kinderen direct te verwijzen. De reden hiervoor is dat vrijwel alle patiënten die in deze groep met zeer lage T4-waarden gevonden worden een ernstige vorm van primaire (n=40 per jaar) of secundaire/tertiaire (n=4 per jaar) hypothyreoïdie hebben. Juist voor deze patiënten is vroegtijdige behandeling van het grootste belang (Kooistra et al, 1994). Zou gewacht worden tot de TBG-uitslag bekend is, dan heeft dit tot gevolg dat patiënten met een ernstige vorm van CHT één tot drie dagen later behandeld worden.

Bij de huidige screeningsmethode moet bij ongeveer 0,5% van de pasgeborenen de eerste hielprik herhaald worden (Verkerk et al, 1993; Verkerk et al, 1994). Invoering van TBG-variant 4 zal leiden tot een toename van dit percentage tot 0,7%. Deze toename wordt enerzijds veroorzaakt doordat bij een deel van de hielpriksetjes de hoeveelheid bloed onvoldoende is voor een TBG-bepaling en anderzijds omdat de laboratoriumbepaling voor TBG nog niet in alle gevallen optimaal is. Momenteel wordt gezocht naar een verbetering van de laboratoriummethoden. De verwachting is dat in de toekomst het percentage mislukte bepalingen zal afnemen.

Bij de interpretatie van de aantallen tweede hielprikken en verwijzingen in tabel 2 moet met name het aantal verwijzingen voorzichtig geïnterpreteerd worden. Van veel kinderen ontbrak om een aantal redenen de TBG-uitslag bij de tweede hielprik. Hoewel het niet aannemelijk is dat er sprake is van een geselecteerde groep, kan dit ook niet uitgesloten worden. Daarnaast moesten er bij de

berekeningen soms aannames gemaakt worden. Het verdient daarom aanbeveling om in de eerste maanden na invoering van een 'T4/TBG-ratio' na te gaan of het aantal verwijzingen wel overeenkomt met de schattingen uit tabel 2. Zo nodig kunnen de verwijscriteria dan in een vroeg stadium bijgesteld worden.* Daar het aantal CTDS-patiënten niet groot is, is de schatting van de sensitiviteit in dit project gebaseerd op kleine aantallen en dus uit statistisch oogpunt minder betrouwbaar. Het verdient daarom aanbeveling om na enkele jaren na te gaan of met een 'T4/TBG-ratio' net zoveel (of meer) patiënten met CTDS worden opgespoord als met de huidige screening. Nadat ook de gegevens over 1994 bekend waren is nagegaan of er nog een verdere optimalisatie mogelijk is van de methode gebaseerd op de T4/TBG-ratio. Nagegaan is of met behulp van logistische regressie een nog beter onderscheid gemaakt kan worden tussen CTDS en geen CHT dan met de T4/TBG-ratio methode mogelijk is (zie bijlage 1). Dit lijkt het geval te zijn. Zo lijkt met eenzelfde specificiteit als het geval is bij een T4/TBG-ratio van 8,5 met de logistische regressiemethode twee patiënten met CTDS extra te kunnen worden opgespoord. Bij de besluitvorming over te gaan op de logistische regressiemethode verdient het aanbeveling na te gaan in hoeverre deze methode ook beter differentieert uitgaande van de gegevens over 1995. Geconcludeerd wordt dat toevoeging van TBG aan de screening op CHT leidt tot een belangrijke verbetering van het onderscheidend vermogen. De Landelijke Begeleidingscommissie-CHT heeft daarom geadviseerd om per 1 januari 1995 landelijk over te gaan op een T4/TBG/TSH-screening gedurende een proefperiode van vijf jaar. Na de proefperiode dient een evaluatie-onderzoek plaats te vinden.

Dankwoord

De materiële kosten en de kosten voor statistische analyse werden vergoed door het Praeventiefonds (projectnummer 28-2256). Het onderzoek kon verder tot stand komen dankzij de belangeloze medewerking van de screeningslaboratoria (hoofden: Drs. E. Endert, Dr. A.A.J. van Landeghem, Dr. J.G. Loeber, Dr. G. Samson, Dr. F.E.A.M. Verheul). Verder willen we Dr. G. Derksen-Lubsen (JKZ) en Drs. D.A. van Tijn (AMC) danken voor hun waardevolle commentaar alsmede Dr. S. van Buuren (TNO-PG) voor zijn bijdrage aan de bijlage, met name voor het berekenen van de oppervlakten onder de ROC-curven.

*Inmiddels is per 1 januari 1995 TBG toegevoegd aan de screeningsprocedure en is gebleken dat het geschatte aantal verwijzingen goed overeenkomt met het werkelijke aantal verwijzingen.

5. LITERATUUR

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

ELVERS LH, ESMEIJER A, LOEBER JG. De bepaling van thyroxine-bindend globuline in hielprikbloed van pasgeborenen: bereiding van bloedvlekstandaarden. Bilthoven: RIVM 1993. Rapport nr. 199003020.

FUGGLE PW, GRANT DB, SMITH I, MURPHY G. Intelligence, motor skills and behaviour at 5 years in early treated congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1991;150:570-4.

HANNA CE, KRAINZ PL, SKEELS MR, MIYAHIRA RS, SESSER DE, LAFRANCHI SH. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: ten-year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr* 1986;109:959-64.

HULSE JA. Outcome for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1984;59:23-30.

ILICKI A, LARSSON A. Psychological development at 7 years of age in children with congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:199-204.

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

KALVERBOER AF, BLEEKER JK. De mentale en psychomotorische ontwikkeling van bij vroege screening ontdekte patiëntjes met congenitale hypothyreoïdie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132:539-43.

KOOISTRA L, LAANE C, VULSMA T, et al. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: A long-term evaluation of the effects of neonatal treatment. *J Pediatr* 1994;124:903-9.

ROBERTSON EF, WILKINS AC, OLDFIELD RK, et al. Blood spot thyroxine-binding globulin: a means to reduce recall rate in a screening strategy for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 1980;97:604-7.

VERKERK PH, DERKSEN-LUBSEN G, VULSMA T, et al. Evaluatie van een decennium neonatale screening op congenitale hypothyreoïdie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1993;137:2199-2205.

VERKERK PH, VERLOOVE-VANHORICK SP. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1992 en 3e meetpunt 1987. Leiden: NIPG-TNO, 1993. Publ.nr. 93.082

VERKERK PH, VERLOOVE-VANHORICK SP. Eerste resultaten van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1993. Leiden: NIPG-TNO, 1994.

VULSMA T. Etiology and pathogenesis of congenital hypothyroidism. Evaluation and examination of patients detected by neonatal screening in The Netherlands. Proefschrift Universiteit Amsterdam, 1991.

VULSMA T, DELEMARRE HA, MUINCK-KEIZER SMPF de, et al. Detection and classification of congenital thyrotropin deficiency in the Netherlands. In: Drexhage HA, Vijlder JJM de, Wiersinga WM, eds. *The thyroid gland, environment and autoimmunity*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1990:343-6.

BIJLAGE

Voorspelt een logistische regressie-model beter dan de T4/TBG-ratio?

Voorspelt een logistische regressiemodel beter dan de T4/TBG-ratio?

Inleiding

De T4/TBG-ratio is een voor de hand liggende maat om de uitkomst van de T4-bepaling en de TBG-bepaling te combineren tot één getal. Bij deze methode werd gezocht naar een lijn die een zo optimaal mogelijk onderscheid maakt tussen patiënten met CTDS en kinderen zonder CTDS. Aan deze lijn werd de restrictie opgelegd dat deze door het punt (0, -5,1) moest gaan, oftewel het punt waarbij TBG nul is en T4 5,1 standaarddeviaties onder het gemiddelde ligt. Een methode die minder strenge aannames maakt ten aanzien van de verdeling van de variabelen is logistische regressie. Met deze analyse-techniek kan daarom mogelijk een beter onderscheid worden gemaakt tussen CTDS en geen CTDS. In deze bijlage zal dit worden nagegaan.

Methoden

Op grond van de overwegingen zoals genoemd bij paragraaf 2.4, 3.3, 3.4 en hoofdstuk 4 zal TBG bij de eerste hielprik alleen gebruikt worden bij het nagaan of niet-prematuren met een T4 in het gebied van -2,9 SD tot en met -1,6 SD in aanmerking komen voor een tweede hielprik. In de analyses in deze bijlage beperken we ons daarom tot deze groep kinderen. Het aantal patiënten met CTDS dat aan deze voorwaarden voldoet is relatief gering. In de gehele onderzoeksperiode zijn 11 patiënten met CTDS opgespoord die aan deze voorwaarden voldoen. Het aantal patiënten met primaire CHT dat aan deze voorwaarden voldoet is 29. Het is aannemelijk dat patiënten met primaire CHT wat betreft hun T4 en TBG niet wezenlijk verschillen van patiënten met CTDS. Daarom zullen alle patiënten met CHT (primaire CHT en CTDS) worden afgezet tegen alle kinderen zonder CHT bij het schatten van de coëfficiënten van het logistisch regressiemodel. De coëfficiënten van het model worden zo geschat dat ze de gegevens waarop ze betrekking hebben optimaal beschrijven. Hetzelfde model zal daarom per definitie de gegevens van een andere steekproef minder goed beschrijven. Daarom is ook nagegaan hoe goed het model, dat geschat is aan de hand van de gegevens over 1993, de gegevens beschrijft uit 1994 en vice versa.

In hoofdtekst van dit rapport is de specificiteit gedefinieerd als de kans dat een kind zonder CTDS een 'negatieve' uitslag heeft bij de eerste hielprik of een 'dubieuze' uitslag bij de eerste hielprik en een 'negatieve' uitslag bij de tweede hielprik. In deze bijlage zal de specificiteit echter als volgt gedefinieerd worden: de kans dat een niet-prematuur zonder CHT met een T4 in het gebied van -2,9 SD tot en met -1,6 SD een 'negatieve' uitslag heeft bij de eerste hielprik. Een specificiteit van

90% betekent in deze bijlage dus dat van de niet-prematuren zonder CHT met een T4 in het gebied van -2,9 SD tot en met -1,6 SD 90% niet in aanmerking komt voor een tweede hielprik.

Resultaten

In de periode 1993 tot en met 1994 hadden 12.906 niet-prematuren een T4 in het gebied van -2,9 SD tot en met -1,6 SD. Hiervan hadden 11 kinderen CTDS, 29 hadden primaire CHT en de overige 12.866 hadden geen CHT.

Eerst werd uitgegaan van de gegevens over 1993 en 1994. Bij residu-analyse werd hierbij een kind zonder CHT opgespoord met zeer extreme waarden (T4 -2,7 SD en TBG 1000 nmol/l). Dit kind is verder buiten beschouwing gelaten en de analyses werden herhaald. Het model met T4 en TBG (model 3) bleek een belangrijke verbetering te zijn ten opzichte van het model met alleen T4 (tabel 1).

Tabel 1 De 'fit' van enkele logistische regressiemodellen van de relatie tussen enerzijds CHT (primaire CHT en CTDS) en anderzijds T4 (in SD) en TBG (in nmol/l) gebaseerd op de gegevens van kinderen, geboren in 1993 en 1994 met een T4 in het gebied van -2,9 SD tot en met -1,6 SD

Model	Variabelen	-2 log likelijkheid; df	verschil in -2 log likelijkheid; df; p-waarde
1	constante	542,0; 12.904	
2	constante + T4	487,5; 12.903	model 1 - 2: 54,5; df=1; p<0,0000
3	constante + T4 + TBG	414,7; 12.902	model 3 - 2: 72,7; df=1; p<0,0000
4	constante + T4 + TBG + T4 ²	407,6; 12.901	model 3 - 4: 7,1; df=1; p=0,008
5	constante + T4 + TBG + TBG ²	408,9; 12.901	model 3 - 5: 5,8; df=1; p=0,02
6	constante + T4 + TBG + T4 ² + TBG ²	403,2; 12.900	model 4 - 6: 4,5; df=1, p=0,03 model 5 - 6: 5,8; df=1, p=0,02

Om curvilineariteit op te sporen werd vervolgens nagegaan of het toevoegen van kwadratische termen tot een betere 'fit' zou leiden. Dit bleek inderdaad het geval te zijn. Van de modellen met drie factoren voldeed het model met T4, TBG en T4² het beste. Het model met vier factoren (model 5) 'fitte' de gegevens weliswaar nog beter, maar de verbetering ten opzichte van de modellen met drie factoren was marginaal.

Tabel 2 geeft de coëfficiënten van de modellen. Aan de hand van deze coëfficiënten kan voor ieder kind de kans op CHT berekend worden. Aan de hand van een voorbeeld zal dit toegelicht worden.

Berekening van de kans op CHT uitgaande van model 4 bij een kind met een T4 van -1,9 SD en een TBG van 553 nmol/l:

$$y = -36,962 + (-20,497 \times T4) + (0,0136 \times TBG) + (-3,635 \times T4^2)$$

<=>

$$y = -36,962 + (-20,497 \times -1,9) + (0,0136 \times 553) + (-3,635 \times (-1,9 \times -1,9))$$

<=>

$$y = -36,962 + (38,944) + (7,521) + (-13,122) = -3,619$$

Met behulp van de volgende transformatie kan y omgezet worden in een kans: $1/(1 + e^{-y})$. e komt ongeveer overeen met 2,718. De kans op CHT voor een kind met een y van -3,619 is dus:

$$1/(1 + 2,718^{-3,619}) = 0,026 (= 2,6\%).$$

Tabel 2 Coëfficiënten van 4 logistische regressiemodellen met als uitkomstmaat CHT (primaire CHT en CTDS), gebaseerd op de gegevens van kinderen geboren in 1993 en 1994 met een T4 in het gebied van -2,9 SD tot en met -1,6 SD

Model	Constante	T4 in SD (SE)	TBG in nmol/l (SE)	T4 ² (SE)	TBG ² (SE)
3	-18,061 (1,296)	-3,778 (0,436)	0,0132 (0,0014)	nvt	nvt
4	-36,962 (7,938)	-20,497 (6,855)	0,0136 (0,0015)	-3,635 (1,480)	nvt
5	-21,747 (2,280)	-3,678 (0,428)	0,0336 (0,0102)	nvt	-0,000025 (0,0000125)
6	-38,533 (8,011)	-18,835 (6,840)	0,0326 (0,0105)	-3,301 (1,479)	0,000023 (0,0000125)

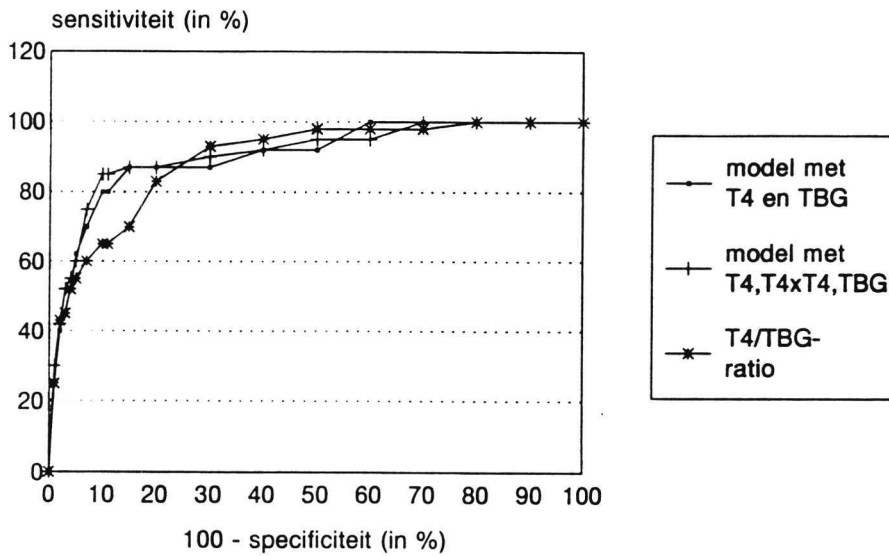
Op deze wijze kan met behulp van het model voor ieder kind uitgaande van zijn of haar T4 en TBG, de kans op CHT berekend worden. Op deze wijze kan de T4 en TBG uitslag van ieder kind tot één getal worden teruggebracht. Wordt een kind als verdacht voor CHT aangemerkt bij een relatief lage kans dan zal de sensitiviteit hoog en de specificiteit laag zijn. Volgens het eenvoudige model 3 (factoren T4 en TBG) zal 89% van de gezonde niet-prematuren in het gebied van -2,9 SD tot en met -1,6 SD een 'negatieve' (normale) uitslag hebben wanneer een kans kleiner dan of gelijk aan 0,482% als normaal wordt beschouwd (specificiteit is 89%). Bij dit afkappunt zal dus 11% van de gezonde niet-prematuren een 'dubieuze' uitslag hebben. Oftewel 11% van de kinderen met een T4 in het gebied van -2,9 SD tot en met -1,6 SD komt in aanmerking voor een tweede hielprik. Dit komt overeen met ongeveer 700 kinderen per jaar. Uitgaande van alle patiënten met CHT (n=40) zouden dan 32 een 'dubieuze' uitslag hebben (sensitiviteit is 80%). Opmerking: alle patiënten met primaire CHT zouden op grond van hun TSH-waarde ook wel opgespoord zijn. Van de 11 patiënten met CTDS zouden allen een 'dubieuze' uitslag hebben (sensitiviteit 100%). Ter vergelijking: bij een T4/TBG-ratio $\leq 8,5$ heeft 89% van de gezonde kinderen een 'negatieve'

uitslag (ongeveer 700 per jaar), terwijl slechts 26 van de 40 patiënten met CHT (sensitiviteit 65%) en 9 van de 11 patiënten met CTDS 'dubieuze' uitslag zouden hebben. Kortom, bij een zelfde specificiteit is de sensitiviteit van dit model hoger dan de sensitiviteit van de T4/TBG-ratio.

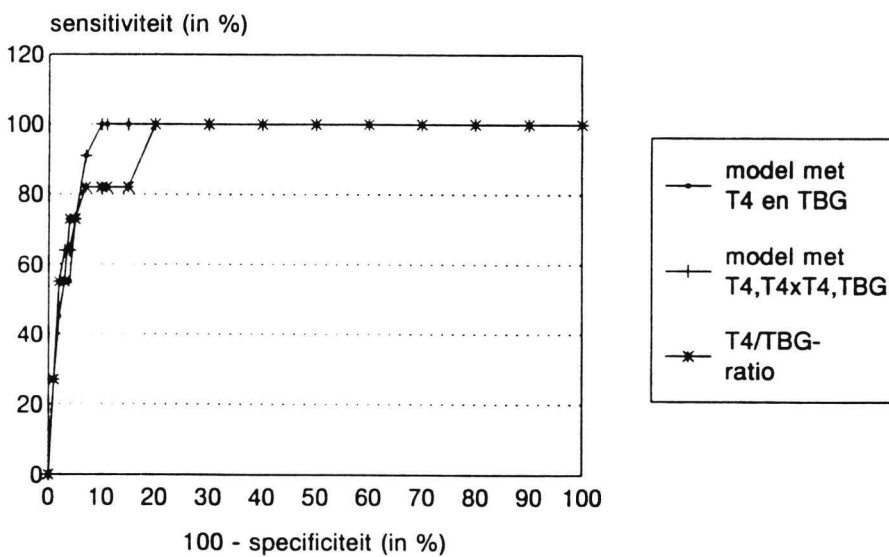
Figuur 1a geeft de relatie tussen de sensitiviteit en specificiteit weer. Deze relatie wordt ook wel aangeduid met de term ROC-curve ('receiver operating characteristic curve'). Op de x-as is het percentage kinderen dat ten onrechte in aanmerking komt voor een tweede hielprik ten opzichte van alle niet-prematuren met een T4 in het gebied van $-2,9$ SD tot en met $-1,6$ SD weergegeven (100% - specificiteit). Op de y-as is het percentage van alle kinderen met CHT aangegeven die terecht voor een tweede hielprik in aanmerking komen (sensitiviteit). Figuur 1b laat dezelfde relatie zien, maar nu is de sensitiviteit alleen gebaseerd op de 11 kinderen met CTDS. Naarmate de specificiteit afneemt, oftewel 100% - specificiteit toeneemt, neemt de sensitiviteit toe. Echter, beide figuren laten zien dat bij eenzelfde specificiteit de sensitiviteit gebaseerd op de logistische regressiemodellen in het algemeen hoger is dan die van de T4/TBG-ratio. Het praktisch meest relevante gedeelte is het gebied waar 100 - specificiteit 10% tot 15% is. Juist in dit gedeelte geldt dat de sensitiviteit van de logistische regressiemodellen gunstiger is dan die van de T4/TBG-ratio. Tussen het model met twee en drie factoren zijn de verschillen gering. Dit betekent dat het onderscheidend vermogen van de methode gebaseerd op de logistische regressiemodellen hoger is dan het onderscheidend vermogen van de methode gebaseerd op de T4/TBG-ratio.

Figuur 1 ROC-curves van drie methoden (twee gebaseerd op de coëfficiënten van een logistisch regressiemodel berekend op grond van de gegevens van 1993 en 1994 en één gebaseerd op de T4/TBG-ratio) bij niet-prematuuren geboren in 1993 en 1994 met een T4 in het gebied van -2,9 SD tot en met -1,6 SD

a) Sensitiviteit gebaseerd op alle patiënten met CHT (n=40)



b) Sensitiviteit gebaseerd op de patiënten met CTDS (n=11)

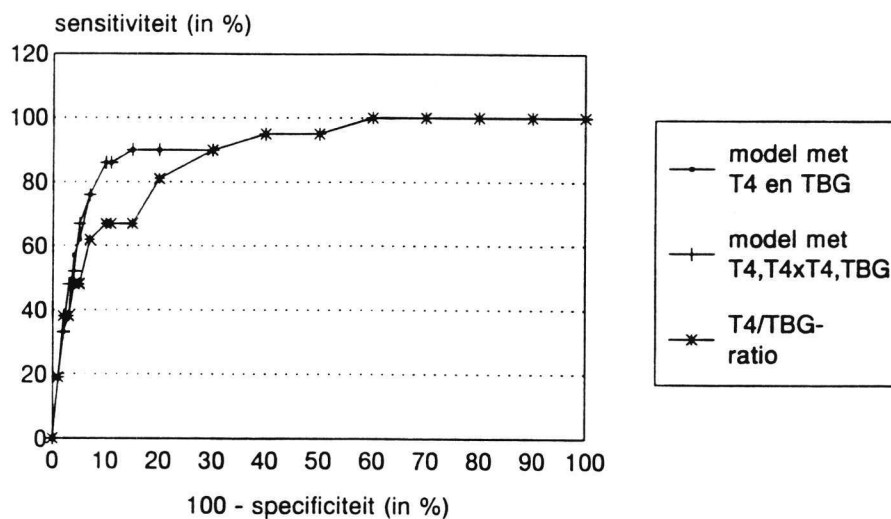


Opm. 100% - specificiteit is het percentage kinderen zonder CHT dat ten onrechte een tweede hiehprik krijgt ten opzichte van het aantal kinderen met een T4 in het gebied van -2,9 SD tot en met -1,6 SD .

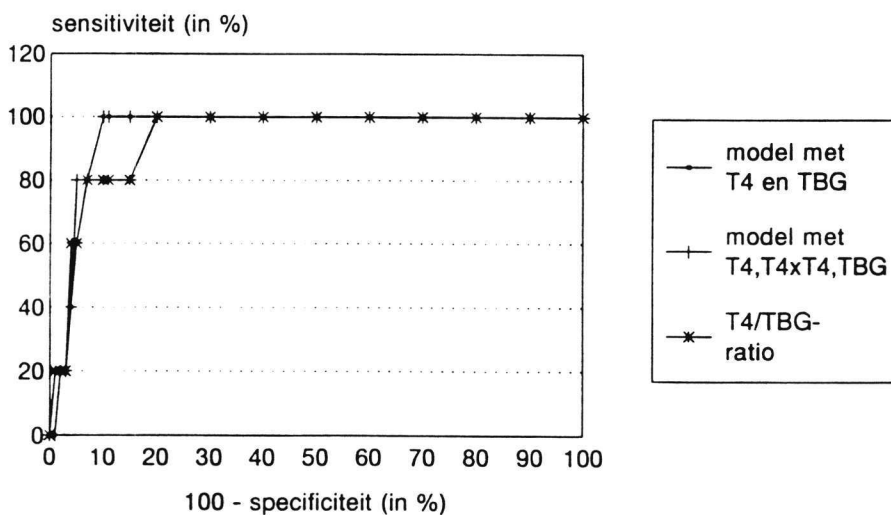
Vervolgens is de 'robuustheid' van de schattingen van de modellen nagegaan. Eerst werden de coëfficiënten geschat aan de hand van de gegevens over 1993. Vervolgens werd nagegaan hoe goed met behulp van deze coëfficiënten een onderscheid gemaakt kon worden tussen kinderen met en zonder CHT geboren in 1994. Figuur 2a en 2b geven de ROC-curves van twee modellen en die van de T4/TBG-ratio weer wanneer de sensitiviteit berekend wordt uitgaande van alle kinderen met CHT respectievelijk de kinderen met CTDS. De modellen hebben in het algemeen een hogere sensitiviteit bij eenzelfde specificiteit dan de T4/TBG-ratio.

Figuur 2 ROC-curves van drie methoden (twee gebaseerd op de coëfficiënten van een logistisch regressiemodel berekend op grond van de gegevens van 1993 en één gebaseerd op de T4/TBG-ratio) bij kinderen geboren in 1994 met een T4 in het gebied van -2,9 SD tot en met -1,6 SD

a) Sensitiviteit gebaseerd op alle patiënten met CHT (n=21)



b) Sensitiviteit gebaseerd op de patiënten met CTDS (n=5)

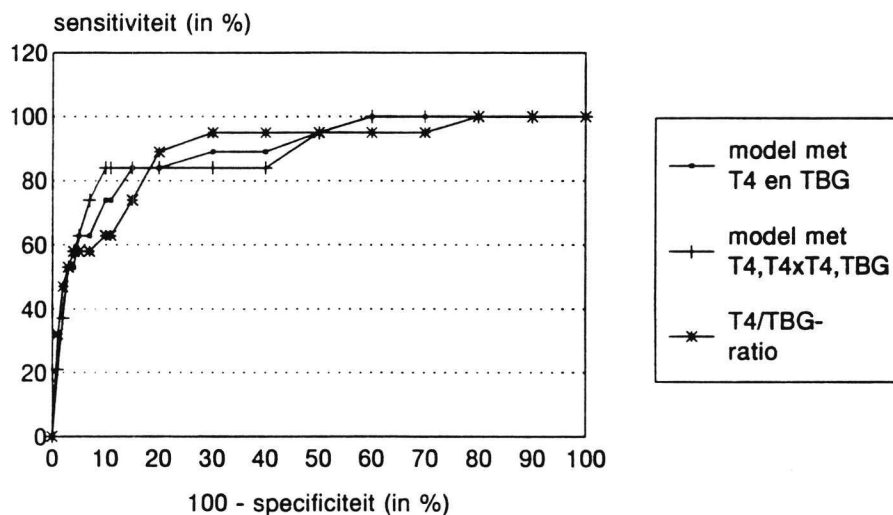


Opm. zie de opm. bij figuur 1

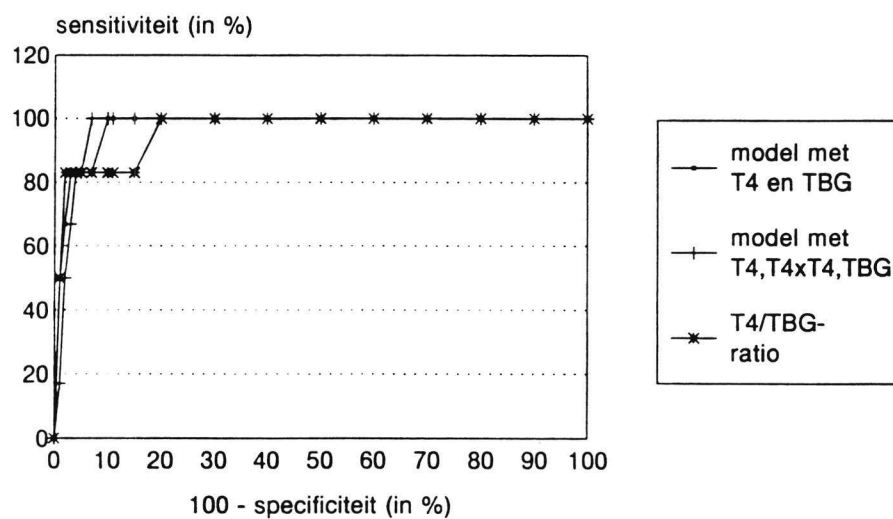
Ook het omgekeerde is nagegaan. Met behulp van coëfficiënten geschat met de gegevens over 1994 is nagegaan hoe deze differentiëren tussen kinderen met CHT en geen CHT geboren in 1993 (figuur 3a en b). Ook nu blijken de modellen in het algemeen beter te onderscheiden tussen CHT en geen CHT dan de T4/TBG-ratio.

Figuur 3 ROC-curves van drie methoden (twee gebaseerd op de coëfficiënten van een logistisch regressiemodel berekend op grond van de gegevens van 1994 en één gebaseerd op de T4/TBG-ratio) bij kinderen geboren in 1993 met een T4 in het gebied van -2,9 SD tot en met -1,6 SD

a) Sensitiviteit gebaseerd op alle patiënten met CHT (n=19)



b) Sensitiviteit gebaseerd op de patiënten met CTDS (n=6)



Opm. zie de opm. bij figuur 1.

Een samenvattende maat voor het onderscheidend vermogen is de oppervlakte onder de ROC-curve. Deze kan maximaal 1 zijn, namelijk 100% x 100%. Hoe dichterbij 1 hoe beter het onderscheidend vermogen. Tabel 3 geeft van de figuren 1a tot en met 3b de oppervlakte onder de betreffende ROC-curve. In geen van de gevallen is de oppervlakte onder de curves behorend bij de modellen kleiner dan die van de curve behorend bij de T4/TBG-ratio.

Tabel 3 Oppervlak onder de ROC-curves van de figuren 1a tot en met 3b

Roc-curve	Model met T4 en TBG	Model met T4, TBG en T4 ²	T4/TBG-ratio
- Gegevens over 1993 en 1994	0,904	0,910	0,894
- Coëfficiënten van de modellen geschat met de gegevens over 1993 en 1994			
- Sensitiviteit gebaseerd op alle patiënten met CHT (zie fig. 1a)			
- Gegevens over 1993 en 1994	0,967	0,970	0,951
- Coëfficiënten van de modellen geschat met de gegevens over 1993 en 1994			
- Sensitiviteit gebaseerd op de patiënten met CTDS (zie fig. 1b)			
- Gegevens over 1994	0,920	0,921	0,888
- Coëfficiënten van de modellen geschat met de gegevens over 1993			
- Sensitiviteit gebaseerd op alle patiënten met CHT (zie fig. 2a)			
- Gegevens over 1994	0,952	0,955	0,938
- Coëfficiënten van de modellen geschat met de gegevens over 1993			
- Sensitiviteit gebaseerd op de patiënten met CTDS (zie fig. 2b)			
- Gegevens over 1993	0,900	0,896	0,896
- Coëfficiënten van de modellen geschat met de gegevens over 1994			
- Sensitiviteit gebaseerd op alle patiënten met CHT (zie fig. 3a)			
- Gegevens over 1993	0,977	0,974	0,963
- Coëfficiënten van de modellen geschat met de gegevens over 1994			
- Sensitiviteit gebaseerd op de patiënten met CTDS (zie fig. 3b)			

Conclusie

De methode gebaseerd op een logistische regressiemodel lijkt een wat hoger onderscheidend vermogen te hebben dan de T4/TBG-ratio. Een hoger onderscheidend vermogen betekent dat bij eenzelfde aantal fout-positieve uitslagen het aantal gemiste patiënten verminderd kan worden. Ook zou gekozen kunnen worden in het verder terugbrengen van het aantal fout-positieve uitslagen zonder dat dit ten koste zou gaan van het aantal gemiste patiënten.

Als nadelen van de methode gebaseerd op een logistisch regressiemodel kan genoemd worden dat het intuïtief wat minder gemakkelijk te bevatten is en dat het wat meer rekenwerk vergt voor de laboratoria.

Bij de besluitvorming over te gaan op de logistisch regressiemethode zou ook nog eens nagegaan kunnen worden of het onderscheidend vermogen van deze methode hoger is dan dat van de T4/TBG-ratio wanneer wordt uitgegaan van de gegevens over 1995.

Reprografie: TNO-PG
Projectnummer: 5857