

TNO-rapport
PG/JGD/99.048

Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1998 en 3^e meetpunt 1993

Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT

TNO Preventie en Gezondheid

Jeugd

Gortergebouw: Wassenaarseweg 56
Postbus 2215
2301 CE Leiden

Telefoon 071 518 18 18
Fax 071 518 19 20

Datum

januari 2000

Auteur(s)

P.H. Verkerk

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

Alle rechten voorbehouden.

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

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

© 2000 TNO

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



Nederlandse Organisatie voor toegepast-
natuurwetenschappelijk onderzoek TNO

Auteur

P.H. Verkerk

Projectnummer

3660070

ISBN-nummer

90-6743-616-X

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van *f* 27,85 (incl. BTW) op postbankrekeningnummer 99.889 ten name van TNO-PG te Leiden onder vermelding van bestelnummer PG/JGD/99.048

Samenvatting

In *hoofdstuk 1* wordt de deelname aan de screening beschreven. Deze was 99,82% (hierbij zijn de kinderen die voor de screeningsleeftijd overleden zijn, buiten beschouwing gelaten). Dit komt overeen met de voorgaande jaren. Het percentage niet-deelname varieerde van 0,02% (Limburg) tot 0,52% (Amsterdam).

Hoofdstuk 2 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 1998 is dit percentage 0,46%. In 1998 geldt voor alle regio's, met uitzondering van Noord-Oost, dat het percentage 'dubieuze' uitslagen duidelijk lager is dan in de periode voor 1995. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de CHT-screening was 0,75%. Dit komt overeen met 1996 en 1997.

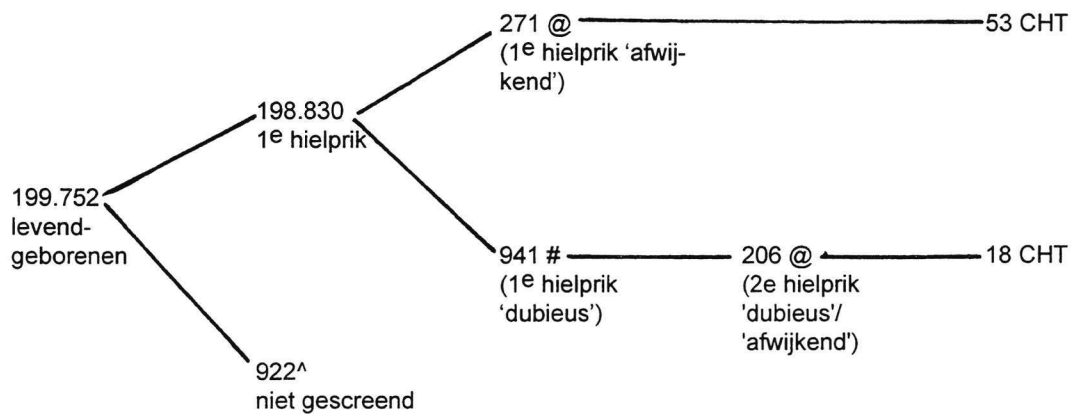
In *hoofdstuk 3* worden de kinderen beschreven die op grond van de screeningsuitslagen verwezen zijn naar een kinderarts. Het betreft volgens de registratieformulieren 479 kinderen. Om een indruk te verkrijgen waar vertraging optreedt in het screeningsproces is het traject van geboorte tot behandeling verdeeld in de volgende '90%- haalbaarheidsintervallen': (1) geboorte tot eerste hielprik (duur 8 dagen), (2) eerste hielprik tot tweede hielprik (duur 10 dagen), (3) hielprik tot melding aan de huisarts (duur 7 dagen) en (4) melding aan de huisarts tot diagnostisch onderzoek (duur 4 dagen). Onder een 90%-haalbaarheidsinterval verstaan we een traject met een zodanige duur dat het haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen cq informatie van kinderen (hielpriksetje, uitslagen) het traject kan afleggen. De gerealiseerde percentages in 1998 waren respectievelijk (1) 89%, (2) 88%, (3) 95% en (4) 91%. De meeste trajecten verliepen aanzienlijk sneller dan in voorgaande jaren het geval was. Eind 1993 is de aanbevolen leeftijd voor het uitvoeren van de hielprik met één dag vervroegd. Deze wijziging heeft ook in de praktijk geleid tot een vervroeging met twee dagen. Was de gemiddelde leeftijd bij de hielprik in 1993 nog 8,1 dagen, in 1998 was deze leeftijd 6,1 dagen. Er waren in 1998 7 kinderen die ten onrechte werden verwezen. Van deze 7 bleek 1 kind toch secundaire/tertiaire CHT te hebben.

Hoofdstuk 4: Van de 479 kinderen die verwezen werden naar de kinderarts werd bij 60 primaire congenitale hypothyreoïdie (CHT) en bij 11 secundaire/tertiaire CHT vastgesteld. Uitgaande van alle patiënten werd 80% voor de streefdatum van 21 dagen behandeld met schildklierhormoon, uitgaande van de patiënten met ernstige CHT was dit 100%. Bij 23 kinderen was er sprake van passagère CHT, bij 44 was nog geen conclusie mogelijk, bij 331 werden geen afwijkingen vastgesteld en van 10 is de uitslag van het diagnostisch onderzoek niet bekend.

Hoofdstuk 5: De sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde was in 1998 respectievelijk 99%, 99,8% en 15%. Er is nu één patiënt, geboren in 1998, bekend met een fout-negatieve screeningsuitslag. Het betreft een patiënt met secundaire/tertiaire CHT. Dankzij de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure zijn drie 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 1998 11 kinderen verwezen die uitgaande van de criteria voor 1993 niet verwezen zouden zijn. Van deze 11 hadden 4 primaire CHT.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 1998 weer:



^ waarvan 561 overleden voor de screeningsleeftijd
@ zie tabel 7 (van 2 kinderen ontbraken de screeningsuitslagen)
zie tabel 4a: 905 (1e hieiprik) + 36 (herhaalde 1e hieiprik)

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

tweete 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.

Inleiding

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT) over alle in 1998 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 1993. De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten. Het eerste meetpunt heeft betrekking op het eerste diagnostisch onderzoek door de kinderarts. De meeste kinderen zijn dan jonger dan één maand. In een aantal gevallen is dan nog niet duidelijk wat de diagnose is. Bij deze groep kinderen wordt op de leeftijd van ongeveer 12-15 maanden opnieuw geïnformeerd bij de kinderarts wat de diagnose is (tweede meetpunt). Het derde meetpunt wordt afgenomen op de leeftijd van 4 tot 5 jaar. Bij het derde meetpunt wordt bij de behandelend kinderarts nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CHT of waarbij nog geen conclusie mogelijk was.

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

Inhoud

Samenvatting	3
Betekenis van afkortingen en termen.....	5
Inleiding.....	7
Inhoud	8
1 Deelname aan de screening	10
2 Beloop van de screening.....	14
2.1 De uitvoering van de screening.....	14
2.1.1 Uitzonderingspositie prematuren en laat gescreende kinderen.....	15
2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen.....	16
Onvoldoende vullingen	21
3 DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN	24
3.1 Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen	24
3.2 Enkele kenmerken van de verwezen kinderen	25
3.3 Tijdsduren	26
3.3.1 Leeftijd bij eerste hielprik.....	27
3.3.2 Interval tussen de eerste en tweede hielprik.....	28
3.3.3 Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts.....	29
3.3.4 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek.....	30
3.3.5 Leeftijd bij diagnostisch onderzoek.....	32
3.4 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen.....	34
4 DIAGNOSEN.....	36
4.1 Permanente CHT	36
4.1.1 Primaire CHT	42
4.1.2 Secundaire/tertiaire CHT	42
4.2 Passagère CHT	43
4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk	45
4.4 Geen CHT	46
4.4.1 TBG-deficiëntie.....	47
4.5 Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend.....	48
4.6 Behandeling in relatie tot diagnose.....	48
4.7 Diagnose naar entadministratie.....	49
5 DE METHODE VAN SCREENING	50

LITERATUUR.....	54
Bijlage A 3 ^e meetpunt 1993.....	56

1 Deelname aan de screening

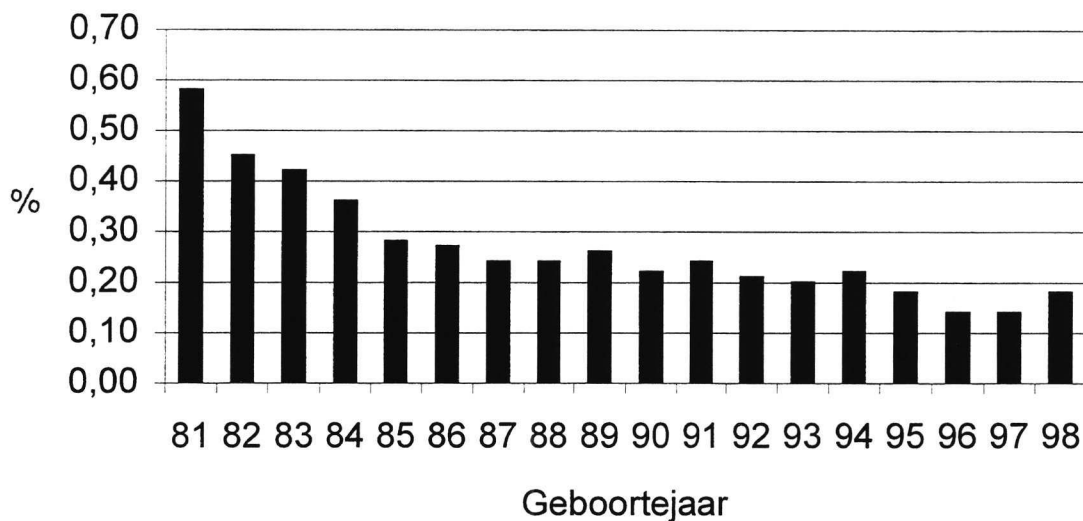
De gegevens van dit hoofdstuk zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de provinciale en grootstedelijke entadministraties. In 1998 werd bij 198.830 (99,54%) van de 199.752 levendgeborenen in Nederland een hielprik afgenomen. Wanneer kinderen, die vóór de screeningsleeftijd overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten, werd 99,82% 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 1992 tot en met 1998

Redenen	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	
	%	%	%	%	%	%	n	%
Weigering en bezwaar	0,08	0,10	0,07	0,06	0,06	0,05	120	0,06
Overleden	0,15	0,08	0,06	0,15	0,26	0,26	561	0,28
Vertrokken	0,05	0,03	0,05	0,04	0,02	0,04	87	0,04
Onbekend	0,07	0,08	0,09	0,07	0,06	0,04	154	0,08
Totaal	0,36	0,28	0,28	0,33	0,39	0,40	922	0,46
Pasgeborenen	196.423	194.815	195.630	191.250	193.200	191.412	199.752	

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 0,28% in 1998. 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 1998 in vergelijking met voorgaande jaren. De percentages in deze figuur zijn berekend ten opzichte van het aantal in leven zijnde kinderen bij de hielprik.

Figuur 1 Niet-deelname aan de screening op CHT in 1981 tot en met 1998. Percentages berekend ten opzichte van het aantal nog in leven zijnde kinderen bij de hielprik



Tabel 2a toont de deelname naar provinciale en grootstedelijke entadministratie. Het percentage niet-gescreenden (excl. overleden kinderen) varieerde van 0,02% (Limburg) tot 0,52% (Amsterdam).

Tabel 2a Deelname en de redenen van niet-deelname aan de CHT-screening naar entadministratie; geboortjaar 1998

Entadministratie	Geborenen	Redenen van niet deelname						
		gescreend	niet-gescreend*	Weigering /bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend	
Groningen	6475	6471	3 (0.05%)	3	1	0	0	
Friesland	7843	7808	6 (0.08%)	6	29	0	0	
Drenthe	5696	5674	4 (0.07%)	4	18	0	0	
Overijssel	14093	14038	15 (0.11%)	14	40	1	0	
Flevoland	4805	4773	12 (0.25%)	7	20	4	1	
Gelderland	24356	24199	65 (0.27%)	16	92	9	40	
Utrecht	15000	14931	15 (0.10%)	8	54	6	1	
Noord-Holland (excl.A dam)	22461	22384	23 (0.10%)	17	54	2	4	
Amsterdam	10300	10246	54 (0.52%)	5	0	37	12	
Zuid-Holland (excl.R dam)	35131	34916	125 (0.36%)	9	90	25	91	
Rotterdam	7201	7174	8 (0.11%)	0	19	3	5	
Zeeland	4412	4405	7 (0.16%)	7	0	0	0	
Noord-Brabant	29496	29356	22 (0.07%)	22	118	0	0	
Limburg	12483	12455	2 (0.02%)	2	26	0	0	
Nederland	199752	198830	361 (0.18%)	120	561	87	154	

* exclusief overleden kinderen

Entadministraties die in 1998 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 1992 tot en met 1998

Entadministratie	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
	%	%	%	%	%	%	%
Groningen	0.02	0.08	0.08	0.05	0.06	0.06	0.05
Friesland	0.09	0.12	0.08	0.04	0.12	0.04	0.08
Drenthe	0.08	0.11	0.00	0.00	0.04	0.00	0.07
Overijssel	0.16	0.19	0.20	0.18	0.13	0.11	0.11
Flevoland	0.33	0.19	0.28	0.12	0.14	0.09	0.25
Gelderland	0.26	0.24	0.23	0.19	0.29	0.25	0.27
Utrecht	0.23	0.20	0.09	0.16	0.14	0.09	0.10
Noord-Holland (excl. A'dam)	0.14	0.12	0.12	0.12	0.15	0.08	0.10
Amsterdam	0.51	0.36	0.47	0.55	0.31	0.34	0.52
Zuid-Holland (excl. R'dam)	0.27	0.20	0.25	0.18	0.08	0.17	0.36
Rotterdam	0.14	0.44	0.94	0.40	0.17	0.14	0.11
Zeeland	0.31	0.64	0.53	0.98	0.32	0.66	0.16
Noord-Brabant	0.22	0.19	0.16	0.08	0.06	0.06	0.07
Limburg	0.01	0.01	0.02	0.05	0.08	0.02	0.02
Nederland	0.21	0.20	0.22	0.18	0.14	0.14	0.18

[^] exclusief overleden kinderen

Conclusie: het percentage niet-deelname (exclusief overleden kinderen) in 1998 komt overeen met de percentages in de voorgaande jaren. Het percentage niet-deelname (exclusief overleden kinderen) varieerde tussen de entadministraties van 0,02% tot 0,52%.

2 Beloop van de screening

Na een korte weergave van de uitvoering van de CHT-screening in Nederland (2.1) wordt het beloop van de screening besproken aan de hand van de uitslagen van eerste en tweede hielprik en de verwijzingen (2.2). In 2.3 wordt nader ingegaan op het aantal onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes. De gegevens zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties.

2.1 De uitvoering van de screening

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

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

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

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

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

[^] Met uitzondering van prematuren en laat gescreende kinderen zie 2.1.1

Tabel 3b Interpretatie en actie bij tweede hielprik

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

[^] Met uitzondering van prematuren en laat gescreende kinderen zie 2.1.1

2.1.1 Uitzonderingspositie prematuren en laat gescreende kinderen

Bij prematuur geboren en is niet alleen de T4-concentratie, maar ook de T4/TBG-ratio vaak verlaagd. Voor deze kinderen gelden daarom andere criteria voor vervolgonderzoek. De definitie

van prematuur bij de CHT-screening is: zwangerschapsduur van ≤ 36 weken én een geboortegewicht van ≤ 2500 gram. Voor deze groep geldt alleen de uitslag van de TSH-bepaling als criterium voor vervolgonderzoek. Tot 1992 gold daarbij nog als extra criterium dat de hielprik op de leeftijd van 6 tot en met 9 dagen verricht moest zijn. Ondanks de prematurenregeling was het percentage prematuren in de groep verwezen kinderen aanzienlijk hoger dan in de algemene populatie het geval was. In 1992 is daarom nagegaan of de prematurenregeling zodanig aangepast kon worden dat een wezenlijke vermindering optreedt van het aantal verwezen prematuren, zonder dat het aantal gemiste patiënten met CHT toeneemt. Het bleek dat het laten vallen van het leeftijds criterium de beste oplossing was. Vanaf 1 januari 1993 is de nieuwe prematurenregeling van kracht. In het 'Draaiboek neonatale screening op PKU en CHT', waarvan 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 gescreeend worden, alleen de TSH-concentratie gebruikt als criterium voor een tweede hielprik of een verwijzing.

2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 4a geeft het aantal herhalingsonderzoeken en verwijzingen weer. In tabel 4b worden enkele belangrijke gegevens uit tabel 4a vergeleken met voorgaande jaren. Bij 276 (0,14%) kinderen werd bij de eerste hielprik een 'afwijkende' uitslag vastgesteld. Van deze 276 kinderen werd bij 273 nader diagnostisch onderzoek verricht. Bij 905 (0,46%) kinderen was er sprake van een 'dubieuze' uitslag. Bij 1488 (0,75%) was er onvoldoende bloed afgenomen en was een herhaalde eerste hielprik noodzakelijk.

Dankzij de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 is het percentage 'dubieuze' uitslagen vanaf 1995 ten opzichte van voorgaande jaren afgenomen (tabel 4b en figuur 2). Het percentage 'afwijkende' uitslagen in 1998 (0,14%) 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 1998 (zie tabel 4b en paragraaf 2.3).

Het aantal naar een kinderarts verwezen kinderen na één of twee hielprikken bedroeg 465. Bij 74 kinderen werden drie of zelfs vier hielprikken afgenomen, hiervan werden 13 kinderen verwezen. Het totale aantal verwezen kinderen volgens de kwartaallijsten is dus 478. Dit aantal is vrijwel gelijk aan het aantal dat gemeld is met behulp van de registratieformulieren, namelijk 479 (zie 3.1). Bij 420 kinderen werd een tweede hielprik verricht, ondanks het feit dat de uitslag van de eerste hielprik 'negatief' was.

Tabel 4a Uitslagen en verwijzingen bij de CHT-screening in 1998

	n	%*
Na 1e hielprik:		
Negatief	196157	98.66
Dubieus	905	0.46
Afwijkend	276	0.14
Onvoldoende vulling	1488	0.75
Anders@	4	0.00
Verwezen	273	0.14
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	3	0.00
Na herhaalde 1e of 2e hielprik:		
Niet verricht (wel geïndiceerd)&	15	0.01
Negatief	2138	1.08
w.v. bij 1e hp dubieus	707	0.36
w.v. bij 1e hp OV/anders	1431	0.72
Dubieus	204	0.10
w.v. bij 1e hp eveneens dubieus	168	0.08
w.v. bij 1e hp OV/anders	36	0.02
Afwijkend	25	0.01
w.v. bij 1e hp dubieus	20	0.01
w.v. bij 1e hp OV/anders	5	0.00
Dubieus^ + afwijkend	193	0.10
Onvoldoende vulling	15	0.01
w.v. bij 1e hp dubieus	1	0.00
w.v. bij 1e hp OV/anders	14	0.01
Anders@	0	0.00
Verwezen	192	0.10
Niet-verwezen (wel geïndiceerd)&	1	0.00
Verwezen na 1 of 2 hielprikken	465	0.23
3 of 4 hielprikken	74	0.04
w.v. verwezen	13	0.01
Totaal verwezen	478#	0.24
Totaal gescreend	198830	

* Van het totale aantal gescreende zuigelingen;

^ en 1e hielprik eveneens dubieus;

@ Bijv. te vroeg geprikt of bepaling mislukt;

& Bijv. ouders weigeren of kind overleden;

OV onvoldoende vulling;

volgens de registratieformulieren werden 479 kinderen verwezen (zie paragraaf 3.1).

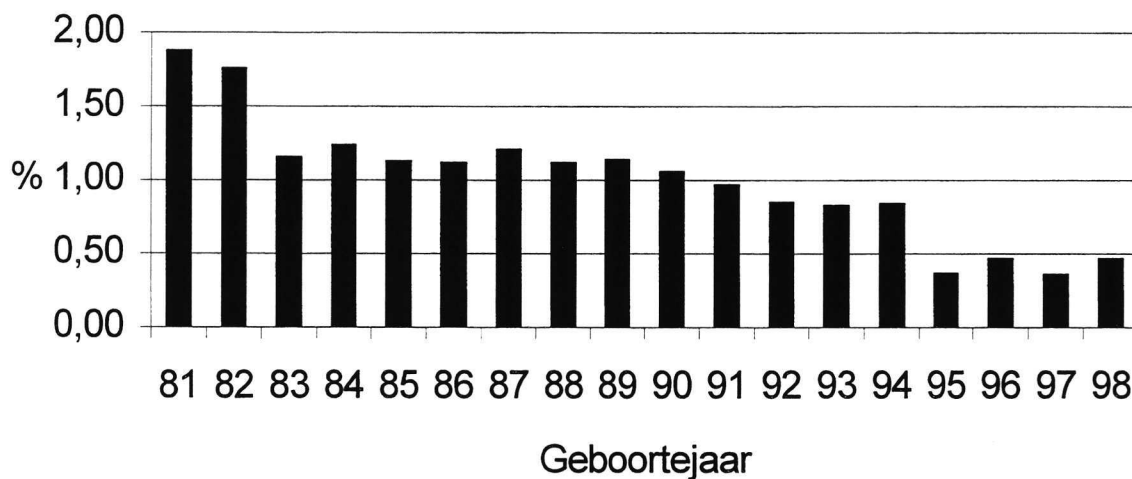
Tabel 4b Uitslagen en verwijzingen bij de CHT-screening in 1992 tot en met 1998

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
	%	%	%	%	%	%	%
Na 1e hielprik:							
- Negatief	98,43	98,69	98,47	98,56	98,62	98,72	98,66
- Dubieus	0,84	0,82	0,83	0,36	0,46	0,36	0,46
- Afwijkend	0,13	0,12	0,12	0,12	0,14	0,15	0,14
- Onvoldoende vulling^^	0,59	0,36	0,55	0,9	0,77	0,76	0,75
- Te vroeg geprikt/overige	0,01	0,02	0,02	0,06	0,01	0,01	0,00
Na herhaalde 1e en 2e hielprik:							
- Negatief	1,16	0,88	1,1	1,22	1,1	1,03	1,08
- Dubieus^ + afwijkend	0,27	0,29	0,27	0,06	0,09	0,08	0,10
Verwezen na 1 of 2 hielprikken	0,39	0,41	0,39	0,17	0,23	0,23	0,23
Gescreend	195.721	194.269	195.084	190.619	192.438	190.654	198.830

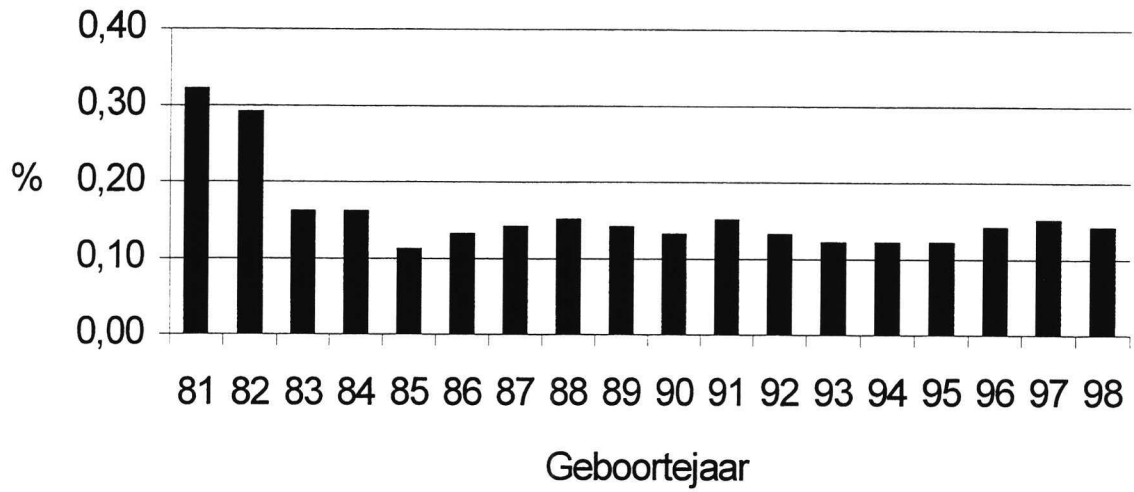
^ en eerste hielprik eveneens 'dubieus'

^^ definitie zie 2.3

Figuur 2 'Dubieuze' screeningsuitslagen naar geboortjaar



Figuur 3 'Afwijkende' screeningsuitslagen naar geboortjaar



Tabel 5 toont de uitslagen en verwijzingen na (herhaalde) eerste en tweede hielprik naar entadministratie van de woonplaats. Het percentage 'onvoldoende vullingen' varieerde van 0,38% (Overijssel) tot 1,25% (Rotterdam).

Tabel 5 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede (herhaalde eerste) hielprik in 1998 naar entadministratie

Entadministratie	Gescreend	1e hielprik						herhaalde 1e en 2e hielprik		verwezen	
		neg.	dub.	afw.	onvold. Vulling		mislukt / te vroeg geprikt	neg.	dub. +afw.	n	%*
					n	(%)*					
Groningen	6471	6408	26	9	28	(0.43)	0	46	7	16	(0.25)
Friesland	7808	7689	65	14	40	(0.51)	0	84	16	30	(0.38)
Drenthe	5674	5592	45	5	30	(0.53)	2	70	7	12	(0.21)
Overijssel	14038	13871	92	21	54	(0.38)	0	123	22	43	(0.31)
Flevoland	4773	4729	11	5	28	(0.59)	0	39	0	5	(0.10)
Gelderland	24199	23884	107	49	159	(0.66)	0	227	25	72	(0.30)
Utrecht	14931	14750	48	12	121	(0.81)	0	157	10	22	(0.15)
Nrd. Holland (excl. A dam)	22384	22133	77	23	150	(0.67)	1	215	9	32	(0.14)
Amsterdam	10246	10144	35	8	59	(0.58)	0	86	8	16	(0.16)
Zuid-Holland (excl. R dam)	34916	34443	147	51	275	(0.79)	0	394	27	77	(0.22)
Rotterdam	7174	7034	36	14	90	(1.25)	0	110	11	25	(0.35)
Zeeland	4405	4356	21	2	26	(0.59)	0	43	4	6	(0.14)
N.Brabant	29356	28821	135	44	356	(1.21)	0	435	32	76	(0.26)
Limburg	12455	12303	60	19	72	(0.58)	1	109	15	33	(0.26)
Nederland	198830	196157	905	276	1488	(0.75)	4	2138	193	465	(0.23)

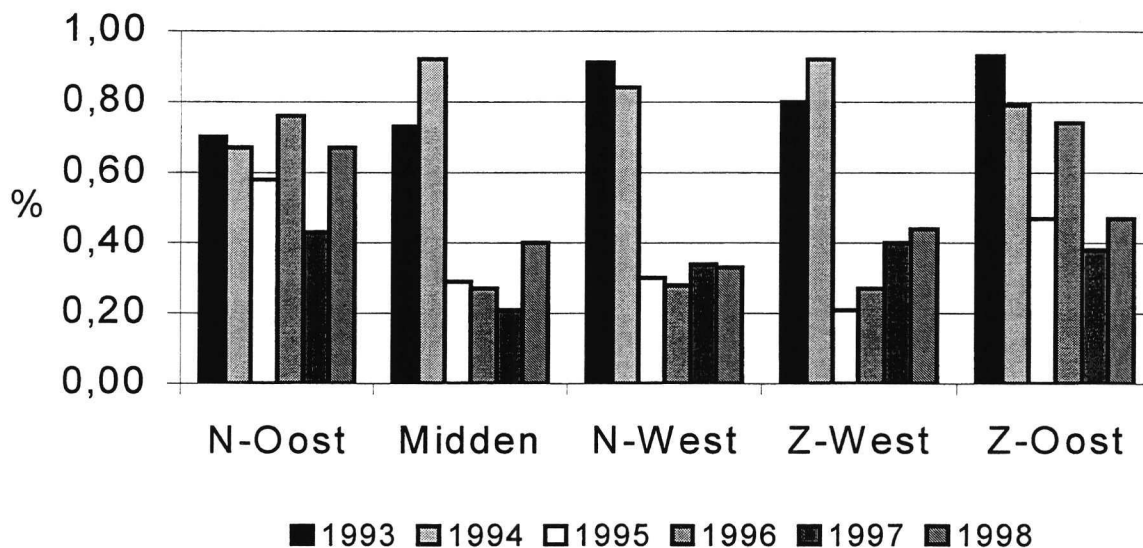
* ten opzicht van het aantal gescreenden

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. Als gevolg van de toevoeging van TBG aan de screening in 1995 is vanaf 1995 het percentage 'dubieuze' uitslagen in Nederland sterk afgenomen. Figuur 4 laat zien dat deze afname van het percentage 'dubieuze' uitslagen niet overal even groot is geweest. Zo is er in regio Noord-Oost zelfs sprake van een lichte toename in 1996 ten opzichte van 1993-1994. In 1998 geldt voor iedere regio, met uitzondering van Noord-Oost, dat het percentage 'dubieuze' uitslagen duidelijk lager is dan in de periode voor 1995.

Tabel 6 Screeningsuitslagen na eerste hielprik in 1998 naar verzorgingsgebied van de laboratoria

Verzorgings- Gebied Laboratorium	gescreend	1e hielprik									
		neg.		dub.		afw.		onvold.vulling		Mislukt / te vroeg geprikt	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Noord-Oost	33991	33560	98.73	228	0.67	49	0.14	152	0.45	2	0.01
Midden	39130	38634	98.73	155	0.40	61	0.16	280	0.72	0	0.00
Noord-West	37403	37006	98.94	123	0.33	36	0.10	237	0.63	1	0.00
Zuid-West	46495	45833	98.58	204	0.44	67	0.14	391	0.84	0	0.00
Zuid-Oost	41811	41124	98.36	195	0.47	63	0.15	428	1.02	1	0.00
Totaal	198830	196157	98.66	905	0.46	276	0.14	1488	0.75	4	0.00

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



2.3 Onvoldoende vullingen

Definitie

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

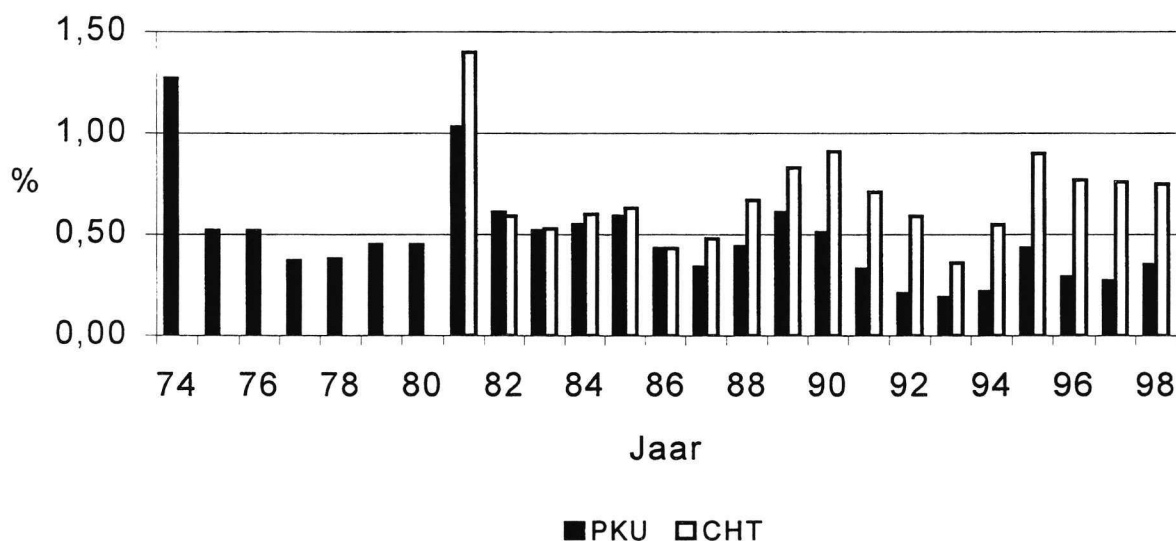
om in slechts 5% van de gevallen op grond van deze definitie als 'onvoldoende gevuld' geïnclassificeerd worden. Deze definitie geeft dus een gunstiger beeld van het aantal 'onvoldoende vullingen' dan in werkelijkheid het geval is. Voordeel van deze definitie is dat ze direct aangeeft bij hoeveel kinderen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

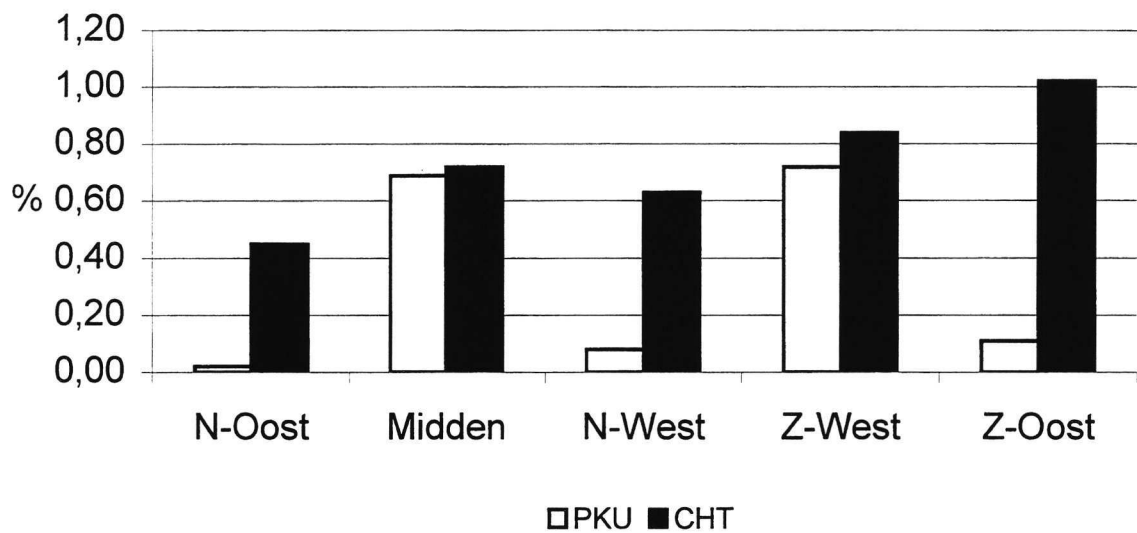
In de periode 1982 tot en met 1986 was het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de PKU-screening vrijwel gelijk aan dat bij de CHT-screening. Vanaf 1983 is het percentage 'onvoldoende vullingen' bij de PKU-screening steeds lager dan dat van de CHT-screening, omdat de laboratoria bij onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes starten met de PKU-bepaling. In 1993 was het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes het laagst sinds de start van de screening. In 1998 is het percentage 'onvoldoende vullingen' vrijwel net zo hoog als in de periode 1996-1997.

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 1998.



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 1998



Conclusie:

- 1) De toevoeging van TBG aan de screeningsprocedures in 1995 heeft geleid tot een belangrijke daling in het aantal kinderen dat voor een tweede hieprijk of voor verwijzing in aanmerking komt.
- 2) Het percentage 'onvoldoende vullingen' is in 1998 vrijwel net zo hoog als in de periode 1996-1997.
- 3) Het percentage 'onvoldoende vullingen' was met name hoog in Noord-Brabant (1,21%) en in Rotterdam (1,25%). In de overige regio's varieerde dit percentage van 0,38% tot 0,81%.

3 DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN

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

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

3.1 Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen

Over het geboortjaar 1998 meldden de entadministraties aan TNO-PG 479 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=478) (zie 2.2).

Tabel 7 Aantal verwezen kinderen, geboren in 1998 naar regio

Regio	Totaal	Na 1e hielprik	Na 2e, 3e of 4 ^e hielprik
Noord-Oost	101		
Groningen	16	8	8
Friesland	30	14	16
Drenthe	12	5	7
Overijssel	43	21	22
Midden	97		
Gelderland	76	49	27
Utrecht	21	13	8
Noord-West	53		
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	32	22	10
Amsterdam	16	9	7
Flevoland	5	5	0
Zuid-West	111		
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	77	50	27
Rotterdam	28	16	12
Zeeland	6	2	4
Zuid-Oost	115		
Noord-Brabant	81	40	41
Limburg	34	17	17
Totaal	477 [^]	271	206

[^] van 2 kinderen ontbreken de screeningsuitslagen

3.2 Enkele kenmerken van de verwezen kinderen

In het eerste jaar van de screening was onder de verwezen kinderen het percentage prematuren zeer hoog. Medio 1982 werden de criteria voor deze groep daarom herzien (zie 2.1.1). Hoewel het aantal verwezen kinderen hierdoor aanzienlijk daalde, bleef het percentage prematuren hoog. Zo varieerde het percentage vroeggeborenen (zwangerschapsduur < 37 weken) onder de verwezen kinderen in de periode 1991 tot en met 1998 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 1998 18%, vergelijkbaar met de percentages van de laatste jaren.

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

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

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

Kenmerk	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Geslacht								
Jongen	66	66	69	70	65	65	64	64
Meisje	34	34	31	30	35	35	36	36
Prematuur [^]								
Ja	13	13	4	5	7	5	5	4
Nee	87	87	96	95	93	95	95	96
Geboortegewicht								
≤ 2500 gram								
Ja	24	24	14	13	15	16	17	11
Nee	76	76	86	87	85	84	83	89
Zwangerschapsduur								
≤ 36 weken								
Ja	25	25	11	19	22	17	17	18
Nee	75	75	89	81	78	83	83	82
Overleden								
Ja	1	1	1,3	1,3	4,3	1,5	2,7	4,2
nee/onbekend	99	99	98,7	98,7	95,7	98,5	97,3	95,8

[^] 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.

3.3 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de geboorte en de eerste hielprik (3.3.1)
- de eerste hielprik en de tweede hielprik (3.3.2)
- de eerste hielprik (of bij twee hielprikken, de tweede hielprik) en de melding aan de huisarts dat het kind verwezen dient te worden (3.3.3)
- de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts (3.3.4)
- de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts (3.3.5).

Om een beter inzicht te verkrijgen waar vertraging optreedt in het tijdpad wordt met zogenaamde '90%-haalbaarheidsintervallen' gewerkt. Onder een 90%-haalbaarheidsinterval verstaan we een deeltraject met een zodanige duur, dat het haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen cq informatie van de kinderen (hielpriksetje, uitslagen) het traject kan afleggen. In overleg met de medisch adviseurs van de entadministraties en de entadministrateurs is de duur van de verschillende intervallen bepaald. Zo werd het traject van geboorte tot hielprik op 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.

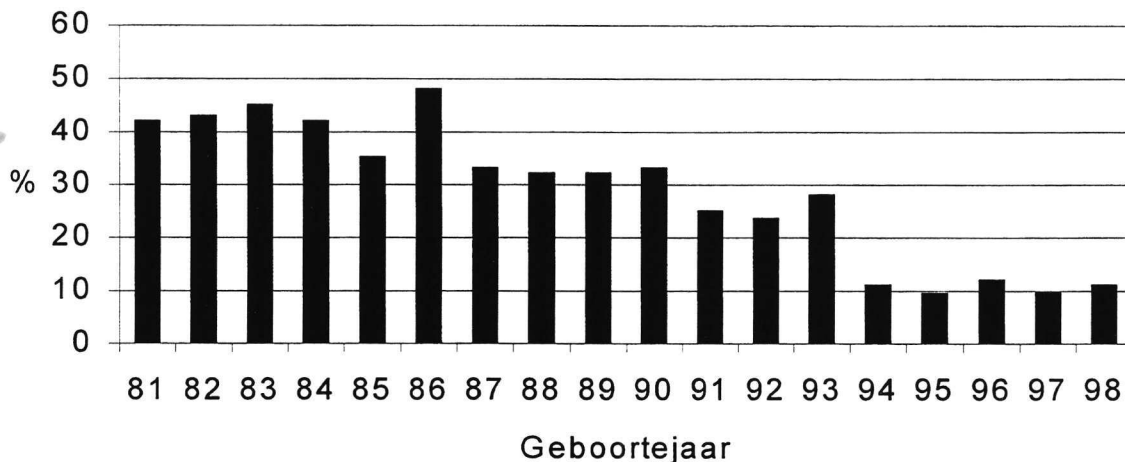
De gegevens over de verschillende trajecten van dit jaar zullen vergeleken worden met die van voorgaande jaren. Verder wordt nagegaan of er verschillen zijn tussen de regio's. Omdat we met name geïnteresseerd zijn hoe de trajecten zijn voor kinderen die ten tijde van de hielprik thuis zijn, hebben we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

3.3.1 Leeftijd bij eerste hielprik

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject van geboorte tot hielprik is gesteld op 8 dagen. In 1998 werd 11% na de leeftijd van 8 dagen geprikt. In de periode 1994-1997 werden overeenkomstige percentages gevonden. In de periode 1981-1993 waren deze percentages echter beduidend hoger (figuur 7). Tabel 9 geeft een overzicht naar entadministratie van de leeftijd bij de eerste hielprik. Het percentage ontbrekende gegevens varieerde in de periode 1981 tot en met 1996 van 4 (in 1993) tot en met 19 (in 1985).

De gemiddelde leeftijd bij de hielprik was in 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 entadministratie

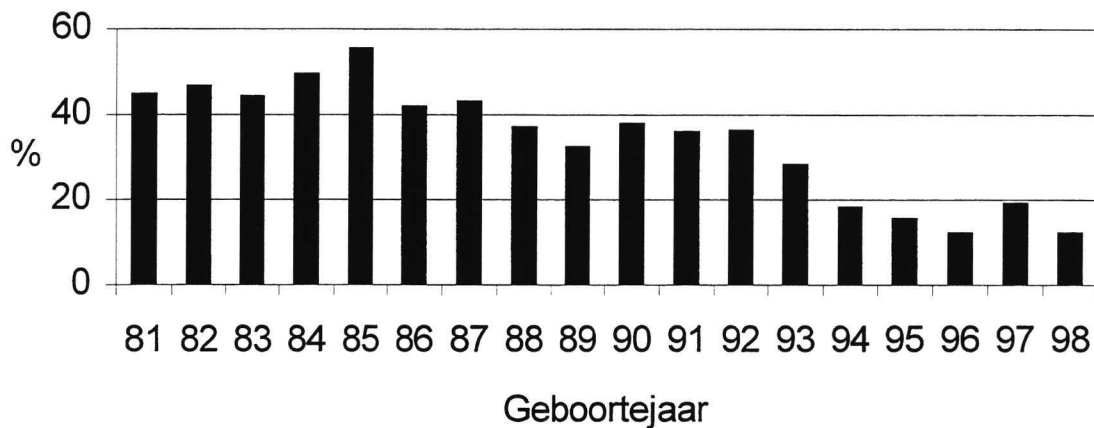
Entadministratie	gescreend na leeftijd van 8 dagen					
	ja		nee		Totaal	
	n	%	n	%	N	%
Noord-Oost						
Groningen	0	(0)	15	(100)	15	(100)
Friesland	1	(4)	26	(96)	27	(100)
Drenthe	0	(0)	10	(100)	10	(100)
Overijssel	3	(9)	30	(91)	33	(100)
Midden						
Gelderland	6	(9)	59	(91)	65	(100)
Utrecht	3	(18)	14	(82)	17	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	6	(23)	20	(77)	26	(100)
Amsterdam	2	(13)	13	(87)	15	(100)
Flevoland	0	(0)	4	(100)	4	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	2	(3)	59	(97)	61	(100)
Rotterdam	5	(24)	16	(76)	21	(100)
Zeeland	1	(17)	5	(83)	6	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	9	(15)	50	(85)	59	(100)
Limburg	3	(13)	21	(88)	24	(100)
Totaal	41	(11)	342	(89)	383	(100)

3.3.2 Interval tussen de eerste en tweede hielprik

Het 90%-haalbaarheidsinterval voor het traject van eerste tot tweede hielprik is gesteld op 10 dagen. In 1998 duurde het in 12% van de gevallen langer dan 10 dagen. Dit is gunstiger dan in 1997 het geval was (figuur 8). In 26% van de gevallen ontbrak de datum van de eerste en/of tweede hielprik. In de periode 1981 tot en met 1997 varieerde het percentage ontbrekende gegevens van 12 tot 35.

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

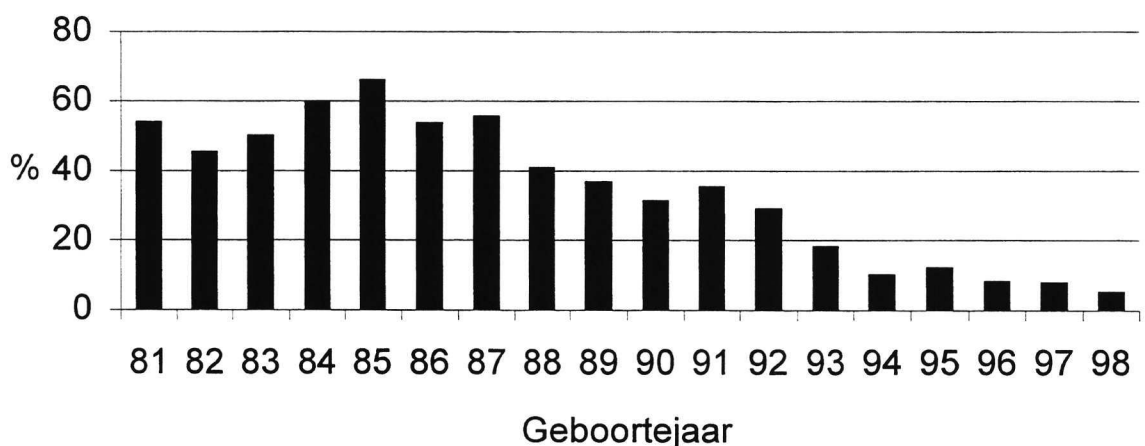
Figuur 8 Interval tussen de eerste en tweede hielprik 11 dagen of langer bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar



3.3.3 Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

Indien een kind verwezen moet worden naar een kinderarts meldt de entadministratie dit bij de huisarts. Bij het berekenen van de tijd tussen hielprik en melding aan de huisarts is bij kinderen die na de eerste hielprik verwezen zijn uitgegaan van de datum van de eerste hielprik, en bij kinderen die na de tweede hielprik verwezen zijn, is uitgegaan van de datum van de tweede hielprik. Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen hielprik en melding aan de huisarts is gesteld op 7 dagen. In 1998 duurde dit traject in 5% 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 1995 kon in een groot deel van de gevallen dit interval niet berekend worden (range 12% tot 34%). In 1998 was dit percentage 12.

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



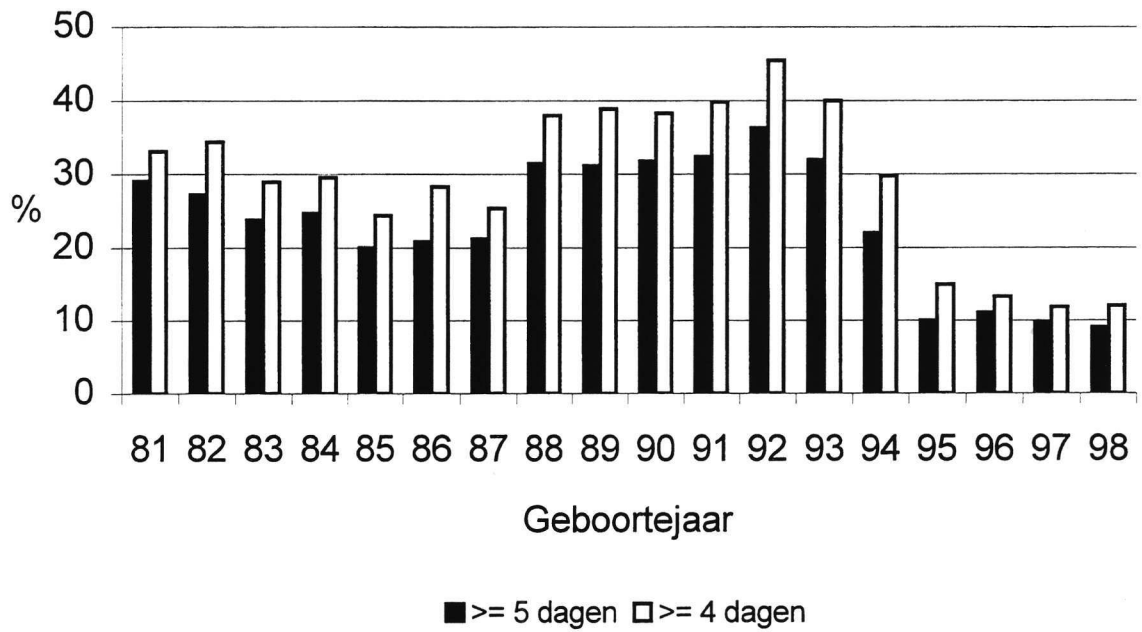
Tabel 10 Interval tussen de hiehprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen geboren in 1998 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	interval groter dan 1 week					
	ja		nee		totaal	
	n	%	n	%	n	%
Noord-Oost						
Groningen	0	(0)	15	(100)	15	(100)
Friesland	0	(0)	28	(100)	28	(100)
Drenthe	0	(0)	10	(100)	10	(100)
Overijssel	0	(0)	28	(100)	28	(100)
Midden						
Gelderland	3	(5)	60	(95)	63	(100)
Utrecht	0	(0)	15	(100)	15	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	6	(22)	21	(78)	27	(100)
Amsterdam	1	(7)	14	(93)	15	(100)
Flevoland	1	(50)	1	(50)	2	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	2	(3)	58	(97)	60	(100)
Rotterdam	1	(5)	20	(95)	21	(100)
Zeeland	1	(17)	5	(83)	6	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	2	(4)	52	(96)	54	(100)
Limburg	1	(5)	21	(96)	22	(100)
Totaal	18	(5)	348	(95)	366	(100)

3.3.4 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek door de kinderarts is destijds gesteld op vier dagen. Recent wordt echter gesteld dat drie dagen waarschijnlijk een betere grens is. In 1998 gold voor 9% van de gevallen dat dit traject langer duurde dan vier dagen. Uitgaande van drie dagen was dit percentage 12. Dit is vergelijkbaar met de voorgaande twee jaren (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 1998 was dit percentage 17. 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.



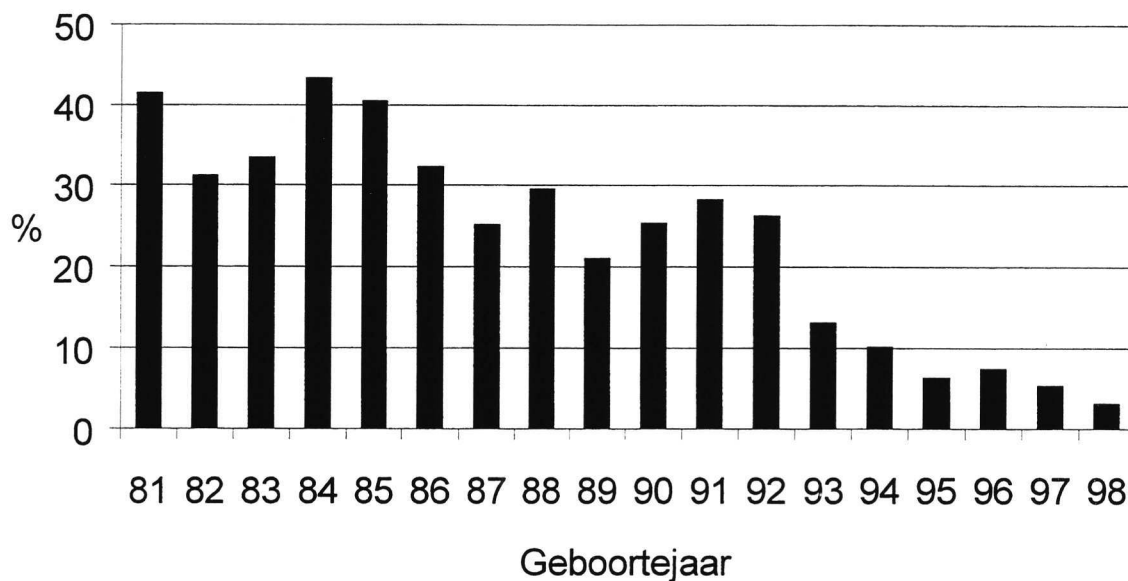
Tabel 11 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek 5 dagen of langer bij kinderen geboren in 1998 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	interval 5 dagen of langer					
	ja		nee		totaal	
	n	%	n	%	n	%
Noord-Oost						
Groningen	0	(0)	12	(100)	12	(100)
Friesland	1	(4)	26	(96)	27	(100)
Drenthe	2	(20)	8	(80)	10	(100)
Overijssel	3	(10)	26	(90)	29	(100)
Midden						
Gelderland	8	(14)	48	(86)	56	(100)
Utrecht	1	(6)	15	(94)	16	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	2	(9)	21	(91)	23	(100)
Amsterdam	2	(14)	12	(86)	14	(100)
Flevoland	0	(0)	2	(100)	2	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	6	(11)	49	(89)	55	(100)
Rotterdam	0	(0)	20	(100)	20	(100)
Zeeland	0	(0)	4	(100)	4	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	4	(7)	51	(93)	55	(100)
Limburg	2	(9)	21	(91)	23	(100)
Totaal	31	(9)	315	(91)	346	(100)

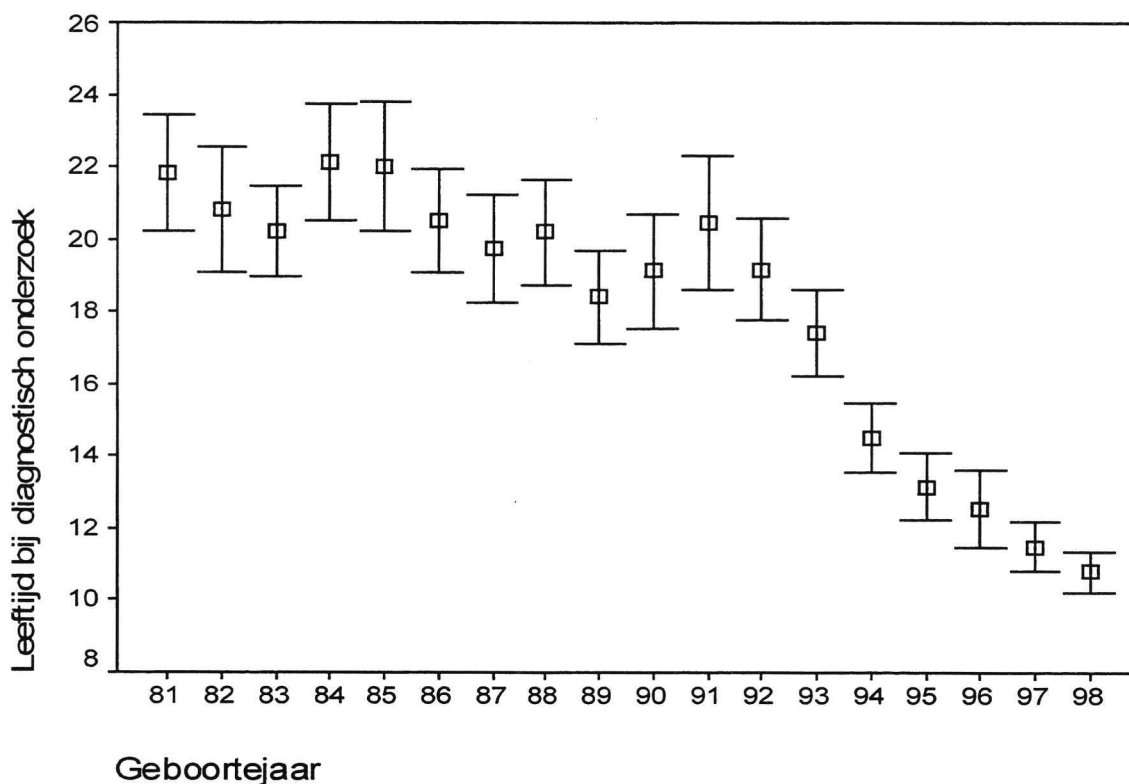
3.3.5 Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Van de kinderen die direct voor verwijzing in aanmerking kwamen was in 1998 3% drie weken of ouder bij diagnostisch onderzoek. Dit is vergelijkbaar met de voorgaande twee jaren (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 1998 kon bij 14% van deze kinderen dit interval niet berekend worden, omdat de datum van diagnostisch onderzoek ontbrak. In de periode 1981 tot en met 1996 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 geboortjaar



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



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

3.4 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen

In de periode 1981 tot en met 1994 waren de verwijscriteria bij de CHT-screening al tamelijk ingewikkeld. Door de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 is de complexiteit van de verwijscriteria nog verder toegenomen (zie 2.1). Het is daarom te verwachten dat daarbij fouten optreden. Van de 479 kinderen die naar een kinderarts werden verwezen, bleek bij 7 (1%) dat ten onrechte vervolgonderzoek was aangevraagd (tabel 12). Bij 4 van de 7 betrof het kinderen die op grond van de T4/TBG-ratio in aanmerking kwamen voor een 2^e hielprik. Bij de 2^e hielprik was de T4/TBG-ratio wederom afwijkend. Het T4 bij de 2^e hielprik was echter bij al deze 4 kinderen groter dan $-1,6$ SD. Om deze reden komen deze kinderen daarom niet in aanmerking voor verwijzing (zie het Draaiboek en tabel 3b). Al deze 4 kinderen kwamen uit de regio Noord-West. Bij 1 van deze 4 kinderen werd secundaire/tertiaire CHT vastgesteld (TNO reg.nr. 384) (zie ook hoofdstuk 5). In de periode 1987 tot en met 1996 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	T4/TBG	TSH	T4	T4/TBG	TSH			
	(SD)	Ratio	(mE/l)	(SD)	ratio	(mE/l)			
85	-2,0	6,0	2	-1,0	8,0	3	.	2750	A'dam
357	-1,8	7,9	2	-1,2	7,4	2	38	4250	N-Holland
384	-2,5	8,1	2	-1,4	6,6	3	34	2830	N-Holland
385	-2,0	14,5	5	-2,9	6,4	13	36	1720	Z-Holland
387	-2,0	7,9	3	-1,1	8,5	2	40	3850	N-Holland
395	-0,1	8,9	2	3230	x
444	-3,0	30	1090	Limburg

Conclusie: In 1998 werden 7 kinderen ten onrechte verwezen naar een kinderarts, waarvan er 1 toch secundaire/tertiaire CHT bleek te hebben.

4 DIAGNOSEN

De in het TNO-databestand verzamelde gegevens van de 479 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 27-08-1998.

De diagnostische conclusies zijn in de volgende 5 rubrieken gegroepeerd:

PERMANENTE CHT		71
PRIMAIR	60	
SECUNDAIR/TERTIAIR	11	
PASSAGERE CHT		23
GEEN CHT		331
(NOG) GEEN CONCLUSIE		44
GEEN DIAGNOSTISCH ONDER- ZOEK VERRICHT OF BEKEND		<u>10</u>
		479

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

4.1 Permanente CHT

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 71 verwezen kinderen met primaire of secundaire/tertiaire CHT het geslacht, de uitslagen bij de eerste hielprik en diagnostisch onderzoek, de al of niet aanwezigheid van klinische symptomen bij eerste diagnostisch onderzoek, leeftijd bij behandeling en voorts de subclassificatie. Alvorens nader wordt ingegaan op de subclassificatie volgt eerst een korte bespreking van de prevalentie, de man/vrouw-ratio, de leeftijd bij de ingang van de behandeling en voorts de klinische symptomatologie bij het eerste onderzoek van de kinderarts.

Prevalentie

Het aantal opgespoorde patiënten met primaire CHT in 1998 is 60. De prevalentie is 1:3.300 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 11. De prevalentie van secundaire of tertiaire CHT is 1:18.000 gescreenden. Deze prevalentie is vergelijkbaar met de prevalentie in 1997. Vulsma et al. (1989) rapporteerden een prevalentie van 1:25.000 over de periode 1978 tot en met 1988.

Man/vrouw-ratio

Onder de 60 patiënten met primaire CHT waren 29 jongens en 30 meisjes (man/vrouw-ratio 0,5). Van 1 patiënt met primaire CHT ontbrak het geslacht. Bij de patiënten met secundaire/tertiaire CHT waren 7 jongens en 4 meisjes.

Tabel 13 Enige gegevens van verwezen kinderen met permanente CHT, geboren in 1998

	gesl	TNO- regnr	1° screening				1° diagnostisch onderzoek				beh	Diagnose
			Lft Dg	T4 sd	T4/ TBG ratio	TSH mE/l	lft dg	klin* sympt	vrij T4** pmol/l	TSH** mE/l		
1	v	283	x	-4,7	4,0	6	2	x	29	x	10	Secundair/tertiair
2	m	95	5	-4,4	1,9	241	6	+	4	90	7	Primair; org. defect
3	m	282	6	-4,3	1,6	220	14	x	7	100	14	Primair; org. defect
4	m	6	5	-4,2	2,3	200	9	-	3	1000	9	Primair; agenesie
5	m	333	7	-4,2	2,5	50	12	x	1	488	12	Primair; org. defect
6	v	410	7	-4,2	2,3	200	11	x	5	608	11	Primair; agenesie
7	v	455	7	-4,2	1,7	50	12	+	2	600	12	Primair
8	m	251	5	-4,1	2,4	200	12	-	2	100	12	Primair
9	m	82	5	-4,0	2,6	153	11	-	5	100	11	Primair
10	v	348	6	-4,0	2,3	200	13	x	2	384	17	Primair; agenesie
11	m	428	5	-3,9	4,3	220	7	-	5	441	7	Primair
12	v	55	5	-3,8	3,1	200	7	-	3	100	7	Primair; agenesie
13	m	109	7	-3,8	3,5	492	10	x	7	460	11	Primair
14	v	214	6	-3,5	4,0	436	8	-	4	75	8	Primair
15	m	405	5	-3,5	2,1	320	8	+	4	300	8	Primair
16	v	235	5	-3,4	3,1	265	11	x	6	446	12	Primair; ectopie
17	m	241	7	-3,4	x	50	13	-	2	460	13	Primair; Tg synth.def.
18	v	255	6	-3,4	6,9	200	10	x	5	100	x	Primair; agenesie
19	v	340	5	-3,4	3,3	350	11	x	6	450	11	Primair
20	v	430	7	-3,4	3,2	200	10	-	6	616	10	Primair; agenesie
21	v	458	6	-3,4	3,4	200	8	+	3	251	9	Primair; org. defect
22	v	102	8	-3,3	4,1	50	15	+	0	760	15	Primair; agenesie
23	m	157	6	-3,3	5,1	200	11	+	7	x	11	Primair; Tg synth.def.
24	v	96	5	-3,2	6,6	200	8	+	9	646	8	Primair
25	v	132	7	-3,2	6,0	225	11	-	5	640	11	Primair
26	v	332	8	-3,2	4,8	50	12	-	4	980	12	Primair; ectopie
27	v	400	6	-3,2	5,0	200	13	x	6	231	x	Primair
28	m	298	5	-3,1	4,0	3	5	-	6	2	x	Secundair/tertiair
29	m	16	10	-3,0	3,3	110	x	x	3	86	13	Primair
30	m	113	7	-2,9	3,1	377	9	-	6	50	9	Primair
31	m	203	6	-2,9	10,2	104	8	-	10	71	8	Primair
32	v	331	5	-2,9	5,3	320	13	+	6	354	13	Primair
33	m	335	6	-2,9	3,9	50	13	x	5	100	13	Primair; ectopie
34	v	378	7	-2,9	5,3	5	2	-	5	1	2	Secundair/tertiair
35	v	461	7	-2,7	5,7	320	14	+	8	350	14	Primair; ectopie
36	v	78	x	-2,6	6,0	102	13	-	10	36	52	Primair
37	m	234	x	-2,6	5,7	247	x	x	8	215	11	Primair

38	v	306	7	-2,6	5,4	200	12	x	7	633	12	Primair; agenesie
39	m	79	8	-2,5	10,8	21	22	-	16	14	28	Primair
40	m	258	5	-2,5	5,3	5	52	x	9	5	66	Secundair/tertiair
41	v	384	5	-2,5	8,1	2	58	-	10	3	60	Secundair/tertiair
42	m	40	6	-2,4	5,3	2	18	+	7	2	19	Secundair/tertiair
43	m	94	6	-2,4	4,3	5	21	-	8	1	23	Secundair/tertiair
44	m	206	5	-2,4	6,4	9	18	-	10	5	32	Secundair/tertiair
45	v	221	6	-2,4	7,7	200	0	x	6	312	5	Primair; Tg synth.def
46	m	360	5	-2,4	6,7	2	13	x	9	2	21	Secundair/tertiair
47	m	232	6	-2,2	5,7	200	13	-	10	92	41	Primair; ectopie
48	m	424	6	-2,2	6,7	220	10	-	15	439	14	Primair
49	m	433	6	-2,2	7,0	215	11	+	13	92	11	Primair
50	v	76	5	-2,1	5,7	200	8	x	14	212	9	Primair
51	v	217	7	-2,1	6,2	68	12	x	6	95	13	Primair; org. defect
52	v	52	5	-2,0	5,3	216	8	x	10	216	12	Primair
53	m	309	6	-2,0	9,0	52	0	x	13	138	12	Primair
54	v	432	x	-2,0	8,8	36	15	x	21	28	x	Primair
55	x	473	6	-2,0	6,2	50	15	-	13	54	15	Primair
56	v	163	5	-1,9	6,6	200	x	-	10	100	12	Primair
57	m	93	18	-1,8	6,1	21	x	-	14	22	35	Primair
58	m	371	5	-1,8	7,8	2	23	-	9	2	26	Secundair/tertiair
59	v	302	5	-1,7	7,7	3	x	x	11	2	19	Tertiair
60	m	325	5	-1,7	8,4	43	15	x	7	67	x	Primair
61	m	383	4	-1,7	9,0	46	8	-	9	72	9	Primair
62	v	370	6	-1,6	9,8	50	5	-	19	78	13	Primair; ectopie
63	m	64	6	-1,4	x	25	14	x	12	35	15	Primair
64	m	36	x	-1,2	x	35	17	-	7	69	21	Primair; org. defect
65	v	273	5	-1,1	x	165	x	-	x	x	18	Primair; ectopie
66	m	311	5	-1,1	x	39	31	-	14	8	53	Primair
67	m	308	6	-1,0	x	93	0	+	14	30	7	Primair
68	m	27	5	-0,9	x	50	11	-	14	38	15	Primair; org. defect
69	v	417	4	-0,9	x	39	14	x	13	18	x	Primair; ectopie
70	v	15	5	-0,8	x	23	x	-	10	55	12	Primair
71	v	31	5	-0,8	x	57	12	x	17	41	38	Primair; ectopie

* - = geen verschijnselen van hypothyreoïdie

+ = wel verschijnselen

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

x Niet bepaald of niet bekend

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling

In 1998 was 9% van de patiënten pas op de 21e levensdag of later bij de kinderarts (tabel 14). Dit percentage komt overeen met de afgelopen drie jaar (figuur 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 1998, is dit in 20% van de gevallen niet gelukt (tabel 16 en figuur 13). Patiënten met een ernstige vorm van CHT ($n=16$), gedefinieerd als een totaal T4 kleiner dan 43 nmol/l of een vrij T4 kleiner dan 5 pmol/l), werden wel in alle gevallen behandeld voor de leeftijd van 21 dagen (figuur 13). In voorgaande jaren was dit percentage meestal hoger (figuur 13). De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CHT was 10,8 dagen (SD 3,0 dagen) (figuur 14).

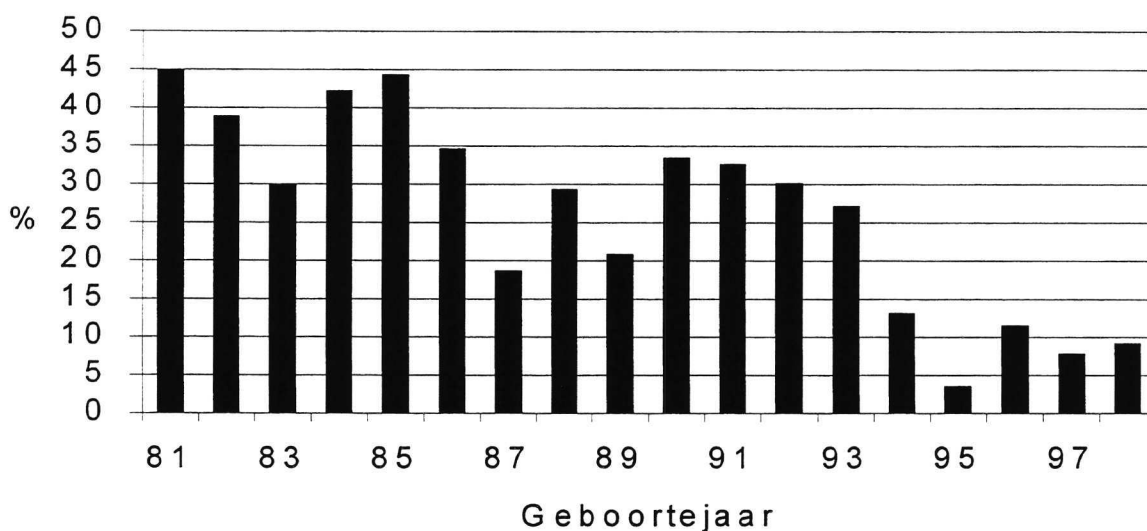
Tabel 14 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek en bij behandeling van verwezen kinderen met CHT over het geboortjaar 1998

Leeftijd (in dagen)	eerste diagn. ond.		behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0 – 13	47	73	41	63
14 – 20	11	91	11	80
21 – 27	3	95	4	86
28 – 41	1	97	5	94
42 – 55	1	98	2	97
>55	1	100	2	100
	64 [^]		65 [#]	

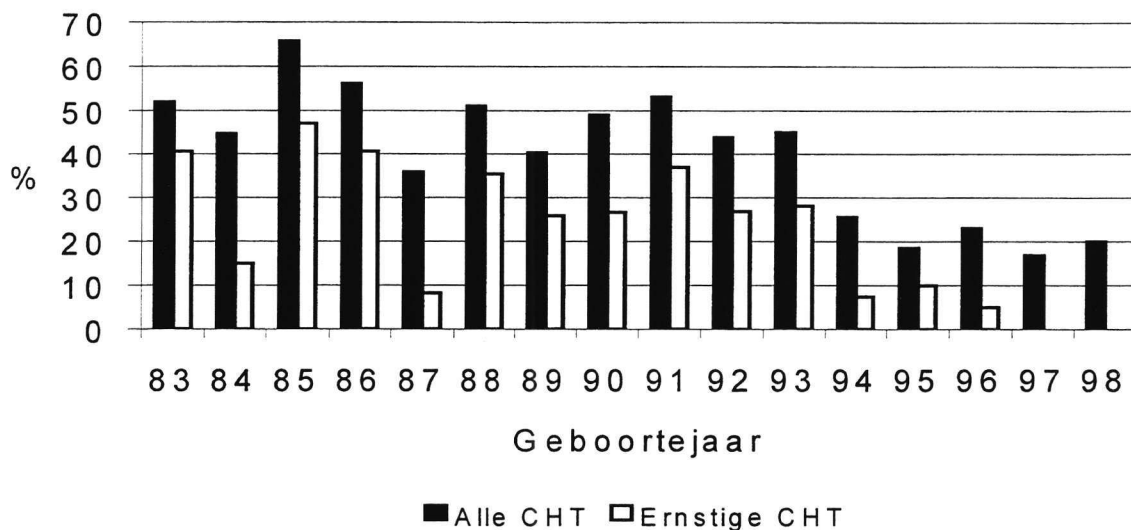
[^] Van 7 kinderen was de datum van het eerste onderzoek niet bekend

[#] Van 6 kinderen was de datum van ingang behandeling niet bekend

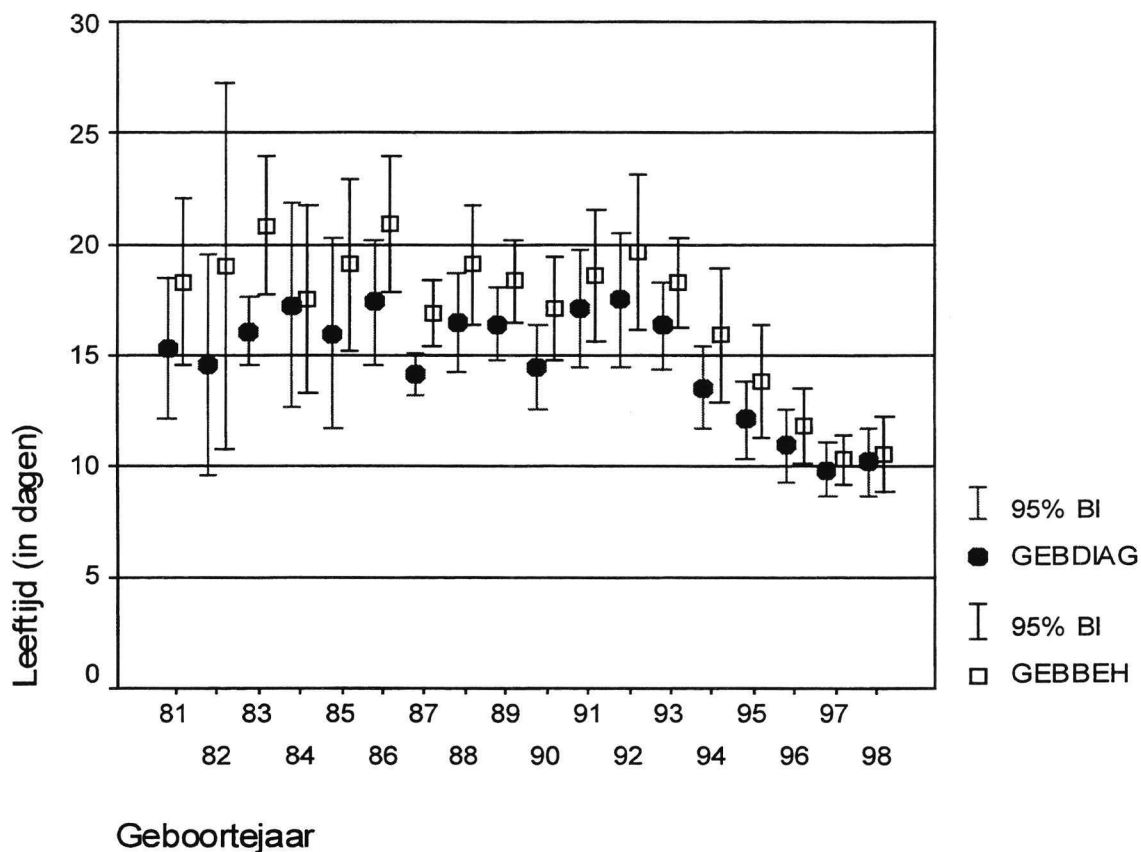
Figuur 12 Percentage CHT-patiënten waarbij het diagnostisch onderzoek is uitgevoerd na de 20^e levensdag naar geboortjaar



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



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



Niet dankzij de screening opgespoord

Bij 6 van de 71 patiënten werd aangegeven dat de patiënt niet dankzij de screening is opgespoord maar al op grond van klinische symptomen bekend was. Het betreft de patiënten met TNO-registratienummer 95, 221, 298, 308, 309 en 378.

Klinische symptomatologie

Bij 12 van de 71 patiënten werd de vraag naar verschijnselen van CHT met ja beantwoord, bij 32 met nee en van 27 patiënten was dit gegeven niet bekend.

4.1.1 Primaire CHT

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

- *Aanlegstoornis*
Bij de meeste patiënten met primaire CHT is er sprake van een stoornis in de aanleg van de schildklier: thans 17 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 10 patiënten werd een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, 7 met een organificatie-defekt en 3 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 33 patiënten. Nader onderzoek naar de subclassificatie is nog niet verricht.

4.1.2 Secundaire/tertiaire CHT

Er zijn 11 patiënten met een hypofysaire/hypothalame insufficiëntie opgeapoord (tabel 15).

Tabel 15 Subclassificatie van de bij screening verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1998

Subclassificatie	n
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
agenesie	8
ectopie	9
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	7

Tg-synthese-defekt	3
dejodase-defekt	0
Geen subclassificatie	33
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	
sec. en/of tertiair	10
secundair	0
tertiair	1
TOTAAL	71

4.2 Passagère CHT

Onder passagère CHT wordt hier verstaan hypothyreoïdie die aangetoond wordt bij diagnostisch onderzoek en die spontaan, en binnen één jaar, verdwijnt. Tijdelijk is daarbij de T4-waarde verlaagd (≤ 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

In tabel 17 staan de 23 kinderen met passagère CHT vermeld. Naast enige screenings- en diagnostische waarden wordt het geboortegewicht en de zwangerschapsduur vermeld, alsmede gegevens over eventuele behandeling.

Tabel 17 Enige gegevens van verwezen kinderen met passagère CHT, geboren in 1998

B	gesl. m/v	TNO- regnr.	geb.gew. g	zwang. duur wk	1° screening			1° diagn. onderz.			behandeling met schild- kl.horm.geen /wel, aantal dagen	jodium expositie
					T4 sd	T4/TBG ratio	TSH mE/l	T4 nmol/l	TSH mE/l	TBG^ nmol/l		
Passagère primaire hypothyreoidie:												
1	v	179	3700	41	-4,0	5,6	10	61	17	281	-	+
2	v	249	4210	x	-2,7	7,9	200	41	587	x	+, x	x
3	m	63	1115	33	-2,6	6,5	28	65	12	x	-	x
Passagère hyperthyreotropinemie:												
4	v	388	3600	39	-4,7	1,8	7	x	11	x	-	x
5	m	20	2820	x	-3,9	5,8	13	116	15	N	-	+
6	v	193	780	27	-3,7	5,8	27	71	14	215	-	x
7	m	318	3360	40	-3,5	5,3	11	x	25	x	-	x
8	m	406	3040	x	-3,4	6,5	5	x	13	x	-	x
9	m	211	3310	38	-3,2	5,3	3	76	11	x	x	x
10	m	242	4570	41	-3,2	0,0	6	x	10	30	x	x
11	v	366	2560	34	-2,8	4,8	93	x	40	x	-	x
12	m	224	2500	33	-2,5	6,8	50	x	46	x	+, 31	x
13	v	187	2560	39	-1,9	13,4	20	x	48	x	-	x
14	v	397	2925	39	-1,7	9,3	42	80	94	N	+, 62	x
15	v	339	1297	38	-1,6	7,0	5	x	10	430	-	x
16	m	284	2850	39	-1,3	x	29	109	14	x	-	x
17	m	218	3390	40	-1,2	x	61	129	42	505	-	x
Passagère hypothyroxinemie:												
18	m	153	3500	x	-4,8	1,1	3	29	6	354	x	x
19	v	166	3637	x	-4,4	2,6	3	29	3	N	-	+
20	m	210	3345	40	-4,2	2,4	7	67	2	291	-	x
21	m	67	2900	37	-4,1	4,1	3	28	5	N	-	x
22	m	265	2775	38	-3,4	7,5	5	70	9	315	-	x
23	m	147	3000	x	-2,1	8,4	1	68	2	441	-	x

+ ja

- nee

^ ofwel T3-harsopname, waarbij N = normaal

x niet bepaald of niet bekend

Verhoogde TSH-waarden bij screening

Er waren in 1998 63 kinderen met een TSH \geq 50 mE/l serum bij de eerste hielprik, en wel:

- primaire CHT	50 (zie tabel 13)
- passagère CHT	4 (zie tabel 17)
- geen CHT	4
- (nog) geen conclusie	5 (zie tabel 18)
- geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	0
	—
totaal	63

4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk

Deze groep bevat 44 kinderen. Tabel 18 toont enkele gegevens van deze kinderen. Voor zover bekend zijn 12 van hen overleden.

Tabel 18 Enige gegevens van verwezen kinderen waarbij (nog) geen conclusie mogelijk was, geboren in 1998

B	gesl. m/v	TNO- regn.	geb.gew. g	zwang. duur wk	1 ^e screening			1 ^e diagn. onderz.			behandeling met schild- kl.horm. ja/nee, aantal dagen	overleden
					T4 sd	T4/TBG ratio	TSH mE/l	T4 nmol/l	TSH mE/l	TBG [^] nmol/l		
1	m	4	3230	37	-1,9	6,7	3	124	4	N	-	x
2	m	5	3130	39	-1,8	7,8	2	x	2	x	-	x
3	v	10	3000	x	-3,3	11,5	3	x	x	A	-	x
4	v	28	3425	x	-1,8	6,3	3	x	19	x	+, x	x
5	m	41	4370	40	-3,0	7,1	2	x	2	x	x	x
6	m	53	3510	40	-3,0	7,3	2	86	4	x	x	x
7	m	66	3170	x	-2,8	6,8	9	68	8	N	x	x
8	v	70	2358	42	-3,0	5,7	5	x	x	x	-	+
9	m	73	3260	38	-1,8	14,3	52	x	31	235	+, x	x
10	m	83	3300	37	-4,1	2,9	10	24	27	x	+, x	x
11	v	90	3200	x	-1,4	x	31	x	x	x	+, x	x
12	v	91	3250	x	-2,1	6,1	8	132	4	x	-	x
13	m	106	2030	39	-3,1	13,2	5	x	2	x	-	x
14	m	115	3420	38	-2,3	7,5	5	104	4	284	-	x
15	m	120	2775	x	-3,5	7,0	1	126	6	x	-	x

16	m	134	2850	38	-1,8	6,9	4	x	1	x	+, 7	x
17	m	175	4300	39	-4,0	35,5	4	44	5	65	-	x
18	m	181	3310	39	-3,1	7,7	14	x	17	x	+, x	x
19	v	184	2700	42	-3,1	6,1	5	x	x	x	x	+
20	v	188	3000	41	-4,0	8,1	5	x	x	x	-	+
21	v	197	3570	41	-2,1	7,6	1	x	x	x	-	+
22	m	200	3315	x	-2,2	7,9	2	x	6	x	x	x
23	v	213	3510	x	-3,6	x	x	x	x	x	x	+
24	m	226	2670	35	-1,7	7,6	242	75	75	x	+, x	x
25	v	227	2101	35	-1,6	7,5	500	50	75	x	+, x	x
26	m	229	1060	33	-3,0	13,1	59	74	58	x	+, x	x
27	v	239	2800	40	-3,2	4,9	6	48	x	x	-	x
28	v	254	2795	x	-3,0	10,1	2	x	1	x	-	x
29	v	262	1700	38	-3,1	4,0	2	x	1	537	-	+
30	m	287	3540	39	-1,8	8,3	2	130	2	x	x	x
31	v	297	2970	36	x	x	x	x	3	x	-	x
32	v	300	4760	42	-3,0	77,0	3	72	1	x	x	x
33	m	301	4250	40	-2,1	6,3	3	x	4	378	x	x
34	m	305	2630	37	-3,9	7,7	5	39	4	x	+, 11	+
35	m	316	3085	x	-3,8	5,3	8	x	x	x	x	+
36	m	324	2800	37	-4,6	4,1	5	x	x	x	x	+
37	m	327	3190	36	-2,2	7,2	8	x	7	x	x	x
38	v	344	3785	40	-2,3	9,0	61	x	67	x	+, x	x
39	m	374	2855	41	-2,3	7,9	2	x	2	x	x	x
40	v	418	3570	40	-1,0	x	47	80	87	490	+, x	x
41	v	421	2575	36	-3,5	4,8	5	x	x	x	x	+
42	m	441	3500	x	-2,4	6,4	25	x	x	x	x	+
43	m	442	2600	x	-4,3	x	x	x	x	x	x	+
44	m	467	4020	42	-2,3	7,2	5	x	2	480	+, x	x

+ ja

- nee

^ ofwel T3-harsopname, waarbij N = normaal

x niet bepaald/niet bekend

4.4 Geen CHT

Bij 331 van de 479 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 beslo-

ten 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.

4.4.1 TBG-deficiëntie

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

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

Definitie en prevalentie

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

Volgens de genoemde criteria werd in 1998 bij 49 kinderen TBG-deficiëntie geregistreerd. Dit is 0,025% van het aantal gescreenden. Dit is vergelijkbaar met de percentages in 1995 tot en met 1997. 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. Het betrof 40 jongens, 8 meisjes en 1 kind waarbij het geslacht niet geregistreerd was. De verdeling van TBG-deficiëntie naar entadministratie is weergegeven in tabel 19.

Tabel 19 TBG-deficiëntie van de verwezen kinderen in 1998 naar entadministratie van de woonplaats

Regio Entadministratie	n
Groningen	2
Friesland	5
Drenthe	0
Overijssel	3
Flevoland	0
Gelderland	11
Utrecht	0
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	4
Amsterdam	1
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	10
Rotterdam	2
Zeeland	0
Noord-Brabant	9
Limburg	2
Totaal	49

4.5 Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend

Van de 479 verwijzingen ter diagnostiek van mogelijke congenitale hypothyreoïdie is van 10 (2%) kinderen, ondanks herhaald rappelleren bij de kinderarts, geen diagnose bij TNO-PG bekend. In 1992 tot en met 1997 varieerden deze percentages van 1% tot 3%.

4.6 Behandeling in relatie tot diagnose

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

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

Wel CHT, geen behandeling

Van 69 van de 71 patiënten met permanente CHT is bekend dat zij behandeld worden met schildklierhormoon. Van 2 patiënten ontbreekt dit gegeven.

Geen CHT, wel behandeling

Behandeling met schildklierhormoon van kinderen met 'geen CHT' vond plaats bij 8 kinderen.

4.7 Diagnose naar entadministratie

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

Tabel 20 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1998

Regio entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	4	0	9	3	0	16
Friesland	4	0	24	2	0	30
Drenthe	2	0	9	1	0	12
Overijssel	6	1	32	2	2	43
Flevoland	2	0	1	1	1	5
Gelderland	5	6	58	7	0	76
Utrecht	3	0	14	4	0	21
Noord-Holland (excl. A'dam)	5	3	21	1	2	32
Amsterdam	7	0	8	0	1	16
Zuid-Holland (excl. R'dam)	14	3	49	9	2	77
Rotterdam	8	1	16	3	0	28
Zeeland	0	0	5	0	1	6
Noord-Brabant	5	5	62	8	1	81
Limburg	6	4	22	2	0	34
Buitenland	0	0	0	0	0	0
Onbekend	0	0	1	1	0	2
Totaal	71	23	331	44	10	479

5 DE METHODE VAN SCREENING

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

Voor een bespreking van de gebruikte screeningsmethodiek in het algemeen verwijzen we naar de rapportages over 1986 en 1987. In dit hoofdstuk wordt de methode gezien in relatie tot de resultaten over 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 nage-

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

Sensitiviteit

Er is tot op heden één patiënt met CHT bekend met een fout-negatieve screeningsuitslag geboren in 1998. Het betreft een patiënt met secundaire/tertiaire CHT (zie paragraaf 3.4). Het betreft A41 (tabel 13). De sensitiviteit van de screening in 1998 is dus 99% (70/71).

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 1998 van de gescreenden 198.759 kinderen zonder CHT, namelijk 198.830 (totaal gescreend) minus 71 (CHT). Van de 479 verwezen kinderen zijn er 7 ten onrechte verwezen (zie 3.4), oftewel 472 zijn terecht verwezen. Van deze 472 hadden 70 wel CHT en 402 geen CHT. De specificiteit van de screening is: $(198.759 - 402)/198.759$ is 99,8%.

Positief voorspellende waarde

Van de 472 (479 - 7 onterecht verwezen kinderen) terecht verwezen kinderen hadden 70 kinderen CHT. De positief voorspellende waarde is 15% (70/472). In 1997, 1996, 1995, 1993, 1992, 1991, 1990, 1989 en 1988 waren deze percentages respectievelijk 17, 20, 17, 10, 7, 6, 7, 8 en 6.

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

Tabel 21 Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de gescreende kinderen, geboren in 1998, die in aanmerking kwamen voor verwijzing

T4 en TBG	TSH			Totaal
	'afwijkend'	'dubieus'	'negatief'	
'afwijkend'	27/28 (=96%)	0/1 (= 0%)	2/198 (=1%)	29/227 (=13%)
'dubieus'	16/20 (=80%)	0/2 (= 0%)	8/166 (=5%)	24/188 (=13%)
'negatief'	7/15 (=47%)	10/25 (=40%)	-	17/ 40 (=43%)
totaal	50/63 (=79%)	10/28 (=36%)	10/364 (=3%)	70/455 (=15%)

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 drie patiënten met secundaire/tertiaire CHT die in voorgaande jaren gemist zouden zijn (zie tabel 13,

nr. A46, A58 en A59). 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 1998 in totaal 11 kinderen verwezen die voorheen niet voor verwijzing in aanmerking kwamen. Bij 4 van deze 11 kinderen werd primaire CHT vastgesteld. Het betreft A39, A57, A63 en A70 (zie tabel 13).

Conclusies:

- Er is nu één patiënt bekend met een fout-negatieve uitslag bij de screening in 1998, het betreft een patiënt met secundaire/tertiaire CHT.
- Toevoeging van TBG aan de procedure heeft geleid tot een hogere positief voorspellende waarde. Tevens zijn door toevoeging van TBG drie patiënten met secundaire/tertiaire 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 1998 4 kinderen met primaire CHT opgespoord die anders gemist zouden zijn.

LITERATUUR

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS/AMERICAN THYROID ASSOCIATION. New-born 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.

Bijlage A 3^e meetpunt 1993

Inleiding

In deze bijlage wordt verslag uitgebracht over het derde meetpunt van de kinderen verwezen bij de screening op CHT en geboren in 1993, 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 zijn bij TNO-PG nog twee kinderen gemeld die verwezen zijn bij de screening. Van de 822 verwezen kinderen hadden bij het derde meetpunt 79 kinderen permanente CHT.

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

8 kinderen die geclassificeerd waren als permanente CHT, bleken 'geen CHT' (n=7) of 'geen conclusie te hebben' (kind is overleden) (n=1) te hebben

12 kinderen die geclassificeerd waren als 'nog geen conclusie mogelijk' bleken geen CHT (n=7), passagère CHT (n=1) of CHT (n=4) te hebben

6 kinderen waarvan de uitslag van het diagnostisch onderzoek niet bekend was hadden 'geen CHT' (n=5) of CHT (n=1).

Tabel 1 geeft een overzicht gegeven van de subclassificatie.

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

Subclassificatie	n
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
agenesie	20
ectopie	18
anders	2
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	13
Tg-synthese-defect	2
dejodase-defekt	0
anders	0
Subclassificatie onbekend	5
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	9
TOTAAL	79

Diagnosen naar entadministratie

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

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

Totaal Entadminstratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	0	1	13	1	0	15
Friesland	2	0	24	0	0	26
Drenthe	0	0	13	1	0	14
Overijssel	6	0	47	0	0	53
Flevoland	5	3	18	1	0	27
Gelderland	8	7	109	1	0	125
Utrecht	3	5	32	0	2	42
Noord-Holland (excl. A'dam)	12	1	53	3	6	75
Amsterdam	3	2	49	0	1	55
Zuid-Holland (excl. R'dam)	12	4	119	2	3	140
Rotterdam	7	2	25	0	0	34
Zeeland	1	1	8	0	1	11
Noord-Brabant	13	9	123	2	3	150
Limburg	7	4	37	2	1	51
Buitenland	0	0	0	0	0	0
Onbekend	0	0	4	0	0	4
Totaal	79	39	674	13	17	822