

TNO-rapport  
95.069

**RAPPORTAGE VAN DE SCREENING OP  
CONGENITALE HYPOTHYREOÏDIE  
BIJ KINDEREN GEBOREN IN 1994  
EN 3e MEETPUNT 1989**

TNO Preventie en Gezondheid  
Divisie Collectieve Preventie

Verslag van de Landelijke  
Begeleidingscommissie CHT

auteur(s):

P.H. Verkerk

Wassenaarseweg 56  
Postbus 2215  
2301 CE Leiden

Telefoon 071 518 18 18  
Fax 071 518 19 20

datum:

oktober 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



ISBN nr. 90-6743-400-0

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van *f* 27,85 (incl. BTW) op postbankrekeningnr. 99.889 ten name van TNO-PG te Leiden onder vermelding van bestelnummer 95.069.

---

<b>INHOUD</b>	<b>pagina</b>
SAMENVATTING	i
BETEKENIS VAN AFKORTINGEN EN TERMEN	iii
INLEIDING	1
1. DEELNAME AAN DE SCREENING	2
2. BELOOP VAN DE SCREENING	6
2.1 De uitvoering van de screening	6
2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen	8
2.3 Onvoldoende vullingen	12
3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN	16
3.1 Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen	16
3.2 Enkele kenmerken van de verwezen kinderen	17
3.3 Tijdsduren	18
3.4 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen	29
4. DIAGNOSEN	30
4.1 Permanente CHT	30
4.2 Passagère CHT	38
4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk	41
4.4 Geen CHT	42

**INHOUD**

pagina

4.5	Geen diagnostisch onderzoek verricht	43
4.6	Behandeling in relatie tot diagnose	43
4.7	Diagnose naar entadministratie	44
5.	DE METHODE VAN SCREENING	45
	LITERATUUR	51
	BIJLAGE 1: 3e meetpunt 1989	55

## SAMENVATTING

In *hoofdstuk 1* wordt de deelname aan de screening beschreven. Deze was 99,77%. Dit komt overeen met het voorgaande jaar. Het percentage niet-deelname varieerde van 0% (Drenthe) tot 1% (Rotterdam). *Hoofdstuk 2* schetst het beloop. Als gevolg van de wijziging van de prematurenregeling per 1 januari 1993 is het percentage 'dubieuze' en 'afwijkende' screeningsuitslagen afgenomen. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de CHT-screening was 0,55%. Hiermee is een einde gekomen aan de dalende trend, die in 1991 inzette. In vergelijking met het voorgaande jaar nam met name in de regio Zuid-Oost (Noord-Brabant en Limburg) het percentage onvoldoende vullingen toe.

In *hoofdstuk 3* wordt de populatie kinderen (n=784) beschreven die op grond van de screening voor verwijzing naar een kinderarts in aanmerking kwam. Hiervan werden 781 door een kinderarts onderzocht en drie door een huisarts. Als gevolg van de wijziging van de prematurenregeling was het percentage prematuren onder de verwezen kinderen 5%, terwijl het in de periode voor 1994 ongeveer 20% was.

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 1994 waren respectievelijk (1) 89%, (2) 82%, (3) 90% en (4) 78%. Al deze trajecten verlopen sneller dan in 1993 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 één dag.

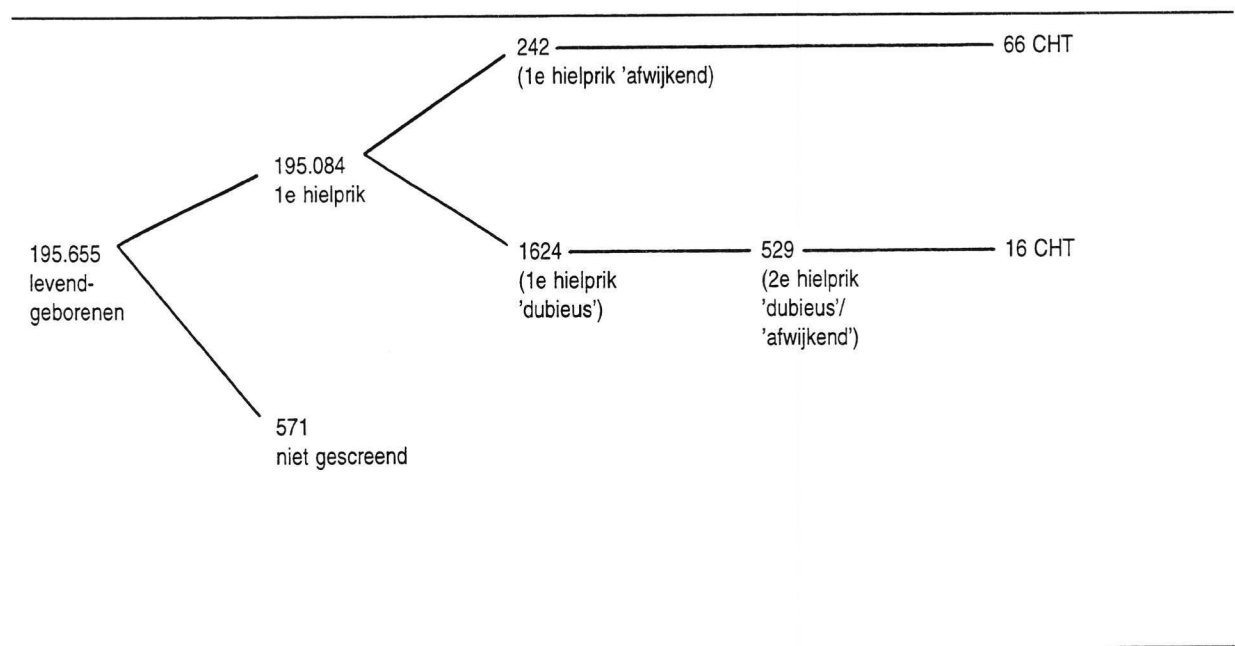
Van de 784 verwezen kinderen was 3% (n=27) ten onrechte verwezen.

*Hoofdstuk 4:* In 1994 werden 75 patiënten met primaire CHT en 7 patiënten met secundaire/tertiaire CHT vroegtijdig opgespoord. Uitgaande van alle patiënten werd 72% voor de streefdatum van 21 dagen behandeld met schildklierhormoon, uitgaande van de patiënten met ernstige CHT was dit 93%. Bij 23 kinderen was er sprake van passagère CHT, bij 17 was nog geen conclusie mogelijk, bij 653 werden geen afwijkingen vastgesteld en van 9 is de uitslag van het diagnostisch onderzoek niet bekend. Bij 105 (13%) van de verwezen kinderen werd een TBG-deficiëntie vastgesteld. Tijdelijke behandeling met schildklierhormoon van kinderen die geen CHT of passagère CHT hebben, vond plaats bij negen kinderen. Van vier is bekend dat ze een TBG-deficiëntie hadden.

*Hoofdstuk 5:* De sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde was in 1994 respectievelijk 98% (twee patiënten met secundaire/tertiaire CHT hadden fout-negatieve screeningsuitslagen), 99,7% en 11%. Naast de twee patiënten met fout-negatieve screeningsuitslagen werd nog een kind met primaire CHT gemist bij de screening, omdat de hielprik niet werd uitgevoerd.

Het per 1 januari 1993 laten vallen van het leeftijdscriterium in de prematurenregeling heeft ertoe geleid dat in 1994 ongeveer 140 kinderen niet meer voor verwijzing in aanmerking zijn gekomen. Hier staat tegenover dat hierdoor twee patiënten met CHT fout-negatieve screeningsuitslagen hadden. De per 1 januari 1993 ingevoerde wijziging van het afkappunt van de TSH-bepaling (van 28 mE/l naar 20 mE/l), heeft tot 33 extra verwijzingen geleid, waarvan bij 6 de diagnose CHT is gesteld.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 1994 weer:



**Betekenis van afkortingen en termen**

CHT	Congenitale hypothyreoïdie
'dubieuze' uitslag	Licht afwijkende uitslag ( $-2,1 \text{ SD} \leq T4 \leq -2,9 \text{ SD}$ en/of $20 \text{ mE/l} \leq TSH \leq 49 \text{ mE/l}$ ) (NB dit wil niet zeggen dat het kind CHT heeft; deze uitslagen komen namelijk behalve bij kinderen met CHT ook bij gezonde kinderen voor)
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. Commissies 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	Niet-afwijkende 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	Zeer afwijkende uitslag ( $T4 \leq -3,0 \text{ SD}$ en/of $TSH \geq 50 \text{ mE/l}$ ) (NB dit wil niet zeggen dat het kind CHT heeft; deze uitslagen komen namelijk behalve bij kinderen met CHT ook bij gezonde kinderen voor)
tweede hielprik	Indien bij de eerste hielprik sprake is van een dubieuze uitslag dient een tweede hielprik verricht te worden.
vervolgonderzoek	Vervolgonderzoek kan bestaan uit een tweede hielprik of uit een verwijzing naar een kinderarts
T4	Schildklierhormoon (thyroxine)
TBG-deficiëntie	Aangeboren tekort aan thyroxine-bindend globuline (TBG). Kinderen met een TBG-deficiëntie hebben een (zeer) afwijkende T4-uitslag 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 1994 in Nederland geboren kinderen. Met name zal aandacht besteed worden aan de wijzigingen die vanaf 1 januari 1993 zijn aangebracht. Het betreft:

- het laten vallen van het leeftijds criterium bij de prematurenregeling,
- het verschuiven van het afkappunt van TSH van 28 mE/l naar 20 mE/l,
- het doorsturen van drie vlekjes in plaats van twee vlekjes door het PKU-laboratorium naar het CHT-laboratorium.

Verder is eind 1993 besloten de aanbevolen hieprikleeftijd met één dag te vervroegen. 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 1989. De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten. Bij de eerste twee meetpunten is de leeftijd van de kinderen 0,5 maand tot 15 maanden. 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 hieprik, de medewerkers van de provinciale en grootstedelijke entadministraties, de artsen jeugdgezondheidszorg, de medewerkers van de CHT-laboratoria, 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.

## 1. DEELNAME AAN DE SCREENING

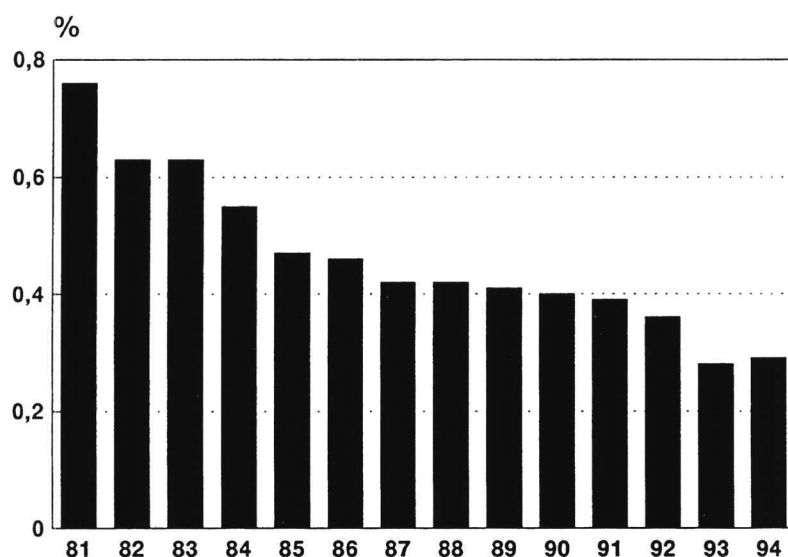
De gegevens van dit hoofdstuk zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de provinciale en grootstedelijke entadministraties. Bij 195.084 (99,71%) van de 195.655 levendgeborenen in 1994 in Nederland werd een hielprik afgenomen. Wanneer kinderen, die vóór de screeningsleeftijd overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten, werd 99,77% 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. In het voorlopige verslag over 1994 was er een opvallende toename van het percentage kinderen waarvan het onbekend was of ze gescreend waren. Uitsplitsing naar entadministratie liet zien dat deze toename op rekening kwam van Zuid-Holland. Navraag aldaar leerde dat deze toename berustte op een artefact van het nieuwe computersysteem. Bij verhuizing van een kind uit een andere provincie naar Zuid-Holland verhuizen de screeningsgegevens niet mee. Een kind dat bij voorbeeld op de leeftijd van 3 maanden naar Zuid-Holland verhuisd en (zeer waarschijnlijk) al gescreend is, werd in Zuid-Holland als niet-gescreend meegeteld. In dit verslag is deze groep kinderen uit Zuid-Holland buiten beschouwing gelaten.

Tabel 1 De redenen van niet-deelname aan de CHT-screening in 1988 tot en met 1994

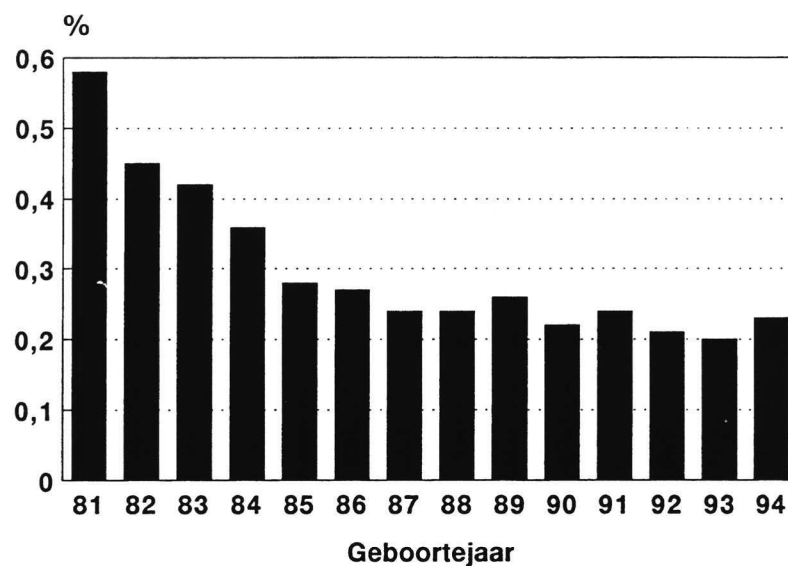
Redenen	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	
	%	%	%	%	%	%	n	%
Weigering en bezwaar	0,14	0,12	0,11	0,10	0,08	0,10	138	0,07
Overleden	0,18	0,16	0,19	0,16	0,15	0,08	125	0,06
Vertrokken	0,03	0,04	0,04	0,05	0,05	0,03	124	0,06
Onbekend	0,07	0,09	0,07	0,08	0,07	0,08	184	0,09
Totaal	0,42	0,41	0,40	0,39	0,36	0,28	571	0,29
Totaal aantal pasgeborenen	185.553	187.972	196.908	198.206	196.423	194.815	195.655	

Figuur 1a geeft het percentage niet-deelname in 1994 vergeleken met dat van de voorgaande jaren. De percentages in deze figuur zijn berekend ten opzichte van het aantal levendgeborenen. Sommige entadministraties registreren sinds kort niet meer het aantal kinderen dat overleden is in de periode na geboorte en voor afname van de hieprik. Voor een goede vergelijking tussen de verschillende jaren is het daarom juist deze groep overledenen niet mee te nemen bij de berekening van deze percentages (zie figuur 1b). De verschillen tussen de figuren zijn gering.

*Figuur 1a* Niet-deelname aan de screening op CHT in 1981 tot en met 1994. Percentages berekend ten opzichte van het aantal levendgeborenen



*Figuur 1b* Niet-deelname aan de screening op CHT in 1981 tot en met 1994. Percentages berekend ten opzichte van het aantal nog in leven zijnde kinderen bij de hieprik



Tabel 2a toont de deelname per provinciale en grootstedelijke entadministratie. Het percentage niet-gescreenden varieerde van 0% (Drenthe) tot 1,03% (Rotterdam).

Tabel 2a De deelname en de redenen van niet-deelname aan de CHT-screening naar entadministratie in 1994

Ent- administratie	geborenen	gescreend	redenen van niet deelname					
			niet gescreend		weigering/ bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend
			n	(%)				
Groningen	6428	6423	5	(0,08)	4	0	1	0
Friesland	7478	7459	19	(0,25)	5	13	1	0
Drenthe	5272	5272	0	(0,00)	0	0	0	0
Overijssel	13828	13782	46	(0,33)	25	18	2	1
Flevoland	4267	4252	15	(0,35)	11	3	0	1
Gelderland	23883	23816	67	(0,28)	10	11	1	36
Utrecht	14067	14034	33	(0,23)	8	21	1	3
Nrd-Holland	12344	22287	57	(0,26)	17	30	5	5
(excl.A dam)								
Amsterdam	9593	9547	46	(0,48)	4	1	25	16
Zuid-Holland	34554	34447	107	(0,31)	12	20	38	37
(excl.R dam)								
Rotterdam	7364	7288	76	(1,03)	0	7	22	47
Zeeland	4565	4541	24	(0,53)	11	0	3	10
Nrd-Brabant	29273	29225	48	(0,16)	21	0	0	27
Limburg	12739	12711	28	(0,22)	1	1	25	1
Nederland	195655	195084	571	(0,29)	138	125	124	184

Entadministraties die in 1994 relatief gezien wat meer niet-gescreenden hadden, hadden dit ook in voorgaande jaren (tabel 2b).

Tabel 2b Niet-deelname aan de screening naar entadministratie in 1989 tot en met 1994

Ent-administratie	1989 %	1990 %	1991 %	1992 %	1993 %	1994 %
Groningen	0,10	0,05	0,25	0,03	0,10	0,08
Friesland	0,26	0,25	0,26	0,21	0,22	0,25
Drenthe	0,14	0,20	0,11	0,34	0,11	0,00
Overijssel	0,41	0,50	0,45	0,30	0,29	0,33
Flevoland	0,43	0,49	0,23	0,43	0,24	0,35
Gelderland	0,46	0,46	0,46	0,34	0,29	0,28
Utrecht	0,49	0,37	0,44	0,40	0,32	0,23
Noord-Holland (exl. A'dam)	0,23	0,28	0,29	0,37	0,24	0,26
Amsterdam	0,59	0,73	0,62	0,60	0,48	0,48
Zuid-Holland (excl. R'dam)	0,54	0,46	0,44	0,40	0,36	0,31
Rotterdam	0,52	0,65	0,72	0,40	0,55	1,03
Zeeland	0,52	0,42	0,42	0,44	0,69	0,53
Noord-Brabant	0,41	0,36	0,39	0,44	0,19	0,16
Limburg	0,34	0,30	0,11	0,05	0,02	0,22
Nederland	0,41	0,40	0,39	0,36	0,28	0,29

Conclusie: het percentage niet-deelname in 1994 komt overeen met het voorgaande jaar. De verschillen in de percentages niet-deelname varieerde tussen verschillende entadministraties van 0% tot 1%.

## 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. De getotaliseerde gegevens van 1994 worden vergeleken met die, op dezelfde wijze verkregen, van de voorgaande jaren.

### 2.1 De uitvoering van de screening

De hielprik wordt uitgevoerd door de huisarts, verloskundige, wijkverpleegkundige of door een medewerker van het kraamcentrum of ziekenhuis, waarbij 4 cirkels filtreerpapier geheel met bloed gevuld worden. 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 die tijd wordt aanbevolen de hielprik te verrichten op de leeftijd van 5 tot en met 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Van alle binnengekomen bloedmonsters wordt in de 5 CHT-laboratoria de thyroxine (T4)-spiegel bepaald; deze wordt uitgedrukt in standaarddeviatie (SD) ten opzichte van het daggemiddelde. Behoort de T4-waarde tot de 20% laagste waarden van de bepalingsdag, dan wordt uit hetzelfde filtreerpapier-bloed het gehalte van het thyroïd stimulerend hormoon (TSH) bepaald. In 1992 werd het TSH nog uitgedrukt in micro-eenheden per stans ( $1 \mu\text{E/stans} = 250 \text{ mE/l serum}$ ). Vanaf 1 januari 1993 worden deze uitslagen in de S.I. - eenheid mE/l serum gerapporteerd.

Wanneer de T4-, respectievelijk TSH-waarden, sterk afwijkend zijn ('afwijkende' waarden) is dit een indicatie voor directe verwijzing naar de kinderarts. Indien de waarden in geringe mate afwijkend zijn ('dubieus'), is het een indicatie voor een tweede hielprik. Indien daarbij de uitslag wederom 'dubieus' dan wel 'afwijkend' is, is dit eveneens een verwijsindicatie (zie tabel 3a en 3b).

Tot 31 december 1992 werden TSH-uitslagen  $\leq 28 \text{ mE/l}$  als 'negatief' beschouwd. Vanaf 1 januari 1993 is dit afkappunt verlaagd en worden waarden  $\leq 20 \text{ mE/l}$  als 'negatief' beschouwd.

Tabel 3a Actie bij uitslag van eerste hielprik

T4 (SD)	TSH (mE/l)		
	'afwijkend' ( $\geq 50$ )	'dubieus' (20 - 49)	'negatief' ( $\leq 19$ )
'afwijkend' ( $\leq -3,0$ )	direct verwijzen	direct verwijzen*	direct verwijzen*
'dubieus' (-2,9 - -2,1)	direct verwijzen	2e hielprik	2e hielprik*
'negatief' ( $\geq -2,0$ )	direct verwijzen	2e hielprik	geen actie

\* Met uitzondering van prematuren; zie 2.1.1

Tabel 3b Actie bij uitslag van tweede hielprik

T4 (SD)	TSH (mE/l)		
	'afwijkend' ( $\geq 50$ )	'dubieus' (20 - 49)	'negatief' ( $\leq 19$ )
'afwijkend' ( $\leq -3,0$ )	verwijzen	verwijzen	verwijzen*
'dubieus' (-2,9 - -2,1)	verwijzen	verwijzen	verwijzen*
'negatief' ( $\geq -2,0$ )	verwijzen	verwijzen	geen actie

\* Met uitzondering van prematuren; zie 2.1.1

### 2.1.1 Uitzonderingspositie prematuren

Daar bij prematuur geboren en de T4-spiegels vaak verlaagd blijken, beneden de zogenaamde 'afkapping', werden medio 1982 de selectiecriteria voor deze groep herzien en houdt de screening bij prematuren in dat bij pasgeborenen met zowel een zwangerschapsduur van  $\leq 36$  weken als een geboortegewicht van  $\leq 2500$  gram alleen het TSH als criterium voor vervolgonderzoek of voor verwijzing wordt gehanteerd. In 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 screening op PKU en CHT', waarvan in 1993 een tweede herziene druk is verschenen, staat de gehele procedure gedetailleerd beschreven.

## 2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 4 geeft het aantal en het percentage herhalingsonderzoeken en verwijzingen in vergelijking met voorgaande jaren. Het aantal negatieve uitslagen bij het eerste hieprikonderzoek bedroeg 192.103, dit is 98,47% van het aantal gescreende kinderen.

Het laten vallen van het leeftijds criterium bij de prematurenregeling vanaf 1 januari 1993 had tot doel het aantal 'dubieuze' en 'afwijkende' T4-uitslagen te verminderen (zie 2.1.1). Verruiming van het afkappunt voor TSH-bepaling heeft tot doel meer patiënten met CHT (terecht-positieven) op te sporen. Nadeel is dat hierdoor ook het aantal fout-positieve uitslagen zal toenemen. Tabel 4 en figuur 2 tonen dat het netto resultaat geleid heeft tot een lager percentage 'dubieuze' uitslagen. In 1994 is het percentage 'dubieuze' uitslagen 0,83, terwijl het in 1989 tot en met 1992 varieerde van 0,84% tot en met 1,13%. Het percentage 'afwijkende' uitslagen is ook wat afgenomen. In 1994 ging het om 0,12%, terwijl in de periode 1989 tot en met 1992 het percentage 'afwijkende' uitslagen varieerde van 0,13% tot 0,15% (tabel 4 en figuur 3). In 1981 en 1982 was het percentage 'dubieuze' en 'afwijkende' uitslagen het hoogst (figuur 2 en 3). In deze periode was de prematurenregeling (zie 2.1.1) nog niet, of slechts deels van kracht. Als gevolg van de wijziging van de prematurenregeling medio 1982 nam dit percentage sterk af. Opvallend is echter dat ook in de periode 1983 tot en met 1992, toen er geen wijzigingen in de screeningsprocedure zijn gemaakt, er een daling van het percentage 'dubieuze' uitslagen waarneembaar is.

Het percentage onvoldoende vullingen is dit jaar 0,55. Dit is hoger dan in het voorgaande jaar. In paragraaf 2.3 wordt hier nader op ingegaan.

Bij 14 zuigelingen werd geen tweede hieprik verricht en één kind werd niet verwezen, hoewel dit wel geïndiceerd was. De reden is bijvoorbeeld weigering van de ouders of overlijden van het kind. Bij de



tweede hielprik was het aantal onvoldoende vullingen 22. Er waren 21 kinderen met onvoldoende vulling bij de eerste hielprik, waarbij de uitslag van de herhaalde eerste hielprik 'dubieus' was.

Het aantal naar een kinderarts verwezen kinderen na de eerste of tweede hielprik bedroeg 770. Bij 96 kinderen werd een derde of zelfs vierde hielprik afgenomen, hiervan werden 12 kinderen ingestuurd. Het totale aantal verwezen kinderen volgens de kwartaallijsten is dus 782.

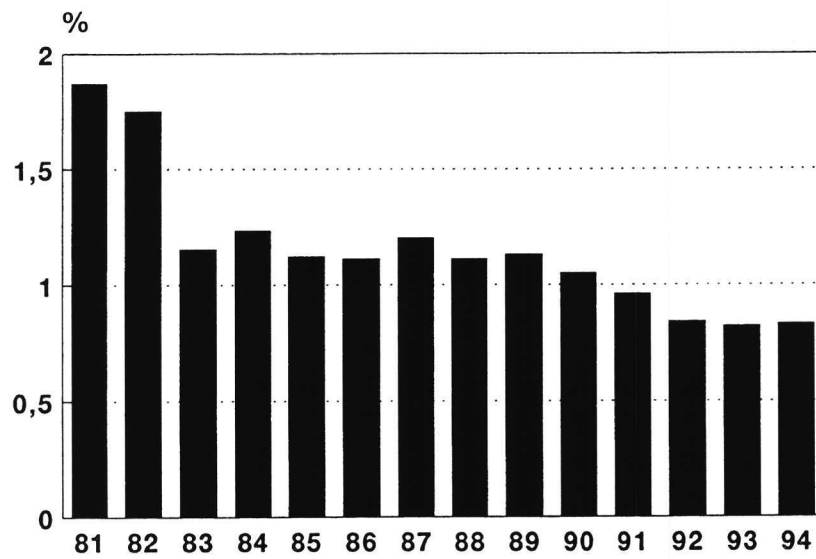
Tabel 4 Uitslagen en verwijzingen in 1989 tot en met 1994

	1989	1990	1991	1992	1993	1994	
	%	%	%	%	%	n	%
Na 1e hielprik:							
-Negatief	97,90	97,90	98,15	98,43	98,69	192103	98,47
-Dubieus	1,13	1,05	0,96	0,84	0,82	1624	0,83
-Afwijkend	0,14	0,13	0,15	0,13	0,12	242	0,12
-Onvoldoende vulling <sup>^^</sup>	0,83	0,91	0,71	0,59	0,36	1077	0,55
-Te vroeg geprikt/overige	0,01	0,00	0,03	0,01	0,02	38	0,02
Na 2e hielprik:							
-Negatief	1,56	1,60	1,35	1,16	0,88	2153	1,10
-Dubieus <sup>^</sup> + afwijkend	0,35	0,33	0,33	0,27	0,29	529	0,27
Verwezen	0,49	0,46	0,47	0,39	0,41	770	0,39
Totaal gescreend	187.197	196.116	197.433	195.721	194.269	195.084	

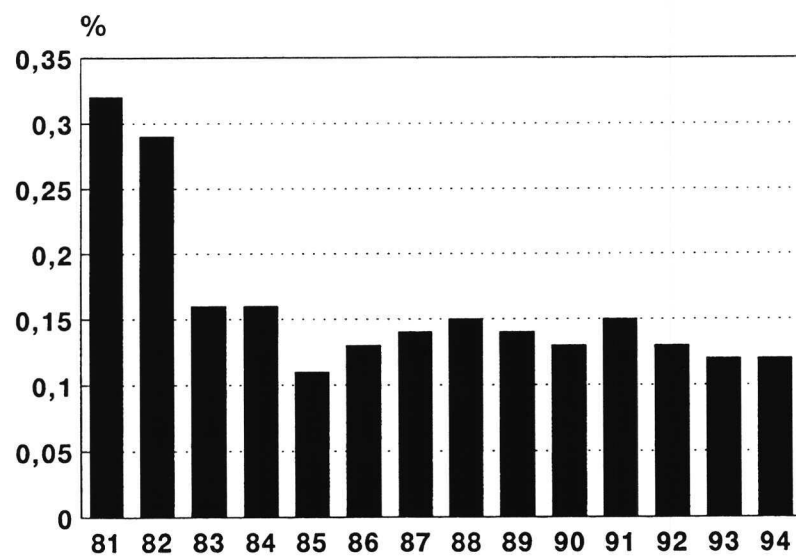
<sup>^</sup> en eerste hielprik eveneens 'dubieus'

<sup>^^</sup> definitie zie 2.3

Figuur 2 'Dubieuze' screeningsuitslagen naar jaar



Figuur 3 'Afwijkende' screeningsuitslagen naar jaar



Tabel 5 toont de uitslagen en de verwijzingen na (herhaalde) eerste en tweede hielprik naar entadministratie van de woonplaats. Opvallend is de wijziging in het percentage onvoldoende vullingen in Limburg. In 1993 had Limburg het laagste percentage onvoldoende vullingen, namelijk 0,09%. In 1994 behoort Limburg met 0,60% tot de entadministraties met de meeste onvoldoende vullingen. Ook Noord-Brabant heeft in 1994 (0,84%) een aanmerkelijk hoger percentage onvoldoende vullingen dan in 1993 het geval was (0,27%).

Tabel 6 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik naar verzorgingsgebied van de CHT-laboratoria. In voorgaande jaren had de regio Zuid-Oost het hoogste percentage 'dubieuze' uitslagen. In 1994 is in deze regio het percentage 'dubieuze' uitslagen op het niveau van het landelijk gemiddelde. Het percentage onvoldoende vullingen is het hoogst in de regio Zuid-Oost (0,77%), terwijl in het voorgaande jaar deze regio het laagste percentage onvoldoende vullingen had (0,21%).

Tabel 5 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede hielprik in 1994, per entadministratie

Ent-administratie	1e hielprik							herhaalde 1e en 2e hielprik		verwezen	
	gescreend	neg.	dub.	afw.	onvoldoende vulling		mislukt/te vroeg geprikt	neg.	dub. + afw.	n	(%)*
					n	(%)*					
Groningen	6423	6347	37	7	32	(0,50)	0	58	11	18	(0,28)
Friesland	7459	7363	52	13	31	(0,42)	0	65	14	27	(0,36)
Drenthe	5272	5191	31	7	24	(0,46)	19	57	11	18	(0,34)
Overijssel	13782	13609	101	20	52	(0,38)	0	124	28	48	(0,35)
Flevoland	4252	4196	8	6	22	(0,52)	0	45	4	10	(0,24)
Gelderland	23816	23406	251	45	114	(0,48)	0	269	85	130	(0,55)
Utrecht	14034	13852	96	20	66	(0,47)	0	125	34	54	(0,38)
Nrd. Hol. (excl. A dam)	22287	21947	161	26	136	(0,61)	17	269	38	64	(0,29)
Amsterdam	9547	9362	113	7	65	(0,68)	0	146	27	34	(0,36)
Zuid-Hol. (excl. R dam)	34447	33908	322	42	175	(0,51)	0	392	105	147	(0,43)
Rotterdam	7288	7183	76	3	24	(0,33)	2	71	28	31	(0,43)
Zeeland	4541	4498	26	3	14	(0,31)	0	31	8	11	(0,24)
N.Brabant	29225	28694	252	33	246	(0,84)	0	385	106	139	(0,48)
Limburg	12711	12547	78	10	76	(0,60)	0	116	30	39	(0,31)
Nederland	195084	192103	1624	242	1077	(0,55)	38	2153	529	770	(0,39)

\* ten opzichte van het aantal gescreenden

Tabel 6 Screeningsuitslagen na eerste hieiprik in 1994, naar verzorgingsgebied van de laboratoria

Verzorgings- gebied laboratorium	Eerste hieiprik										
	ge- screend	negatief		dubieus		afwijkend		onvoldoende vulling		mislukt/ te vroeg geprikt	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Noord-Oost	32936	32510	(99,71)	221	(0,67)	47	(0,14)	139	(0,42)	19	(0,06)
Midden	37850	37258	(98,44)	347	(0,92)	65	(0,17)	180	(0,48)	0	(0,00)
Noord-West	36086	35505	(99,39)	302	(0,84)	39	(0,11)	223	(0,62)	17	(0,05)
Zuid-West	46276	45589	(98,52)	424	(0,92)	48	(0,10)	213	(0,46)	2	(0,00)
Zuid-Oost	41936	41241	(98,34)	330	(0,79)	43	(0,10)	322	(0,77)	0	(0,00)
Totaal	195084	192103	(98,47)	1624	(0,83)	242	(0,12)	1077	(0,55)	38	(0,02)

### 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 twee bepalingen verricht worden. T4 bij alle kinderen en TSH bij die kinderen waarvan het T4 tot de 20% laagste waarden van een dag behoort. Setjes die voldoende bloed bevatten voor een T4 bepaling, maar onvoldoende voor een TSH bepaling zullen daarom in slechts 20% van de gevallen op grond van deze definitie als 'onvoldoende gevuld' geclassificeerd worden. Deze definitie geeft dus een gunstiger beeld van het werkelijke aantal onvoldoende vullingen. Voordeel van deze definitie is dat ze direct aangeeft bij hoeveel kinderen een herhaalde hieiprik noodzakelijk was. Aangezien onvoldoende vullingen vanaf het begin van de screening op deze wijze is gedefinieerd vergemakkelijkt dit het interpreteren van trendanalyses.

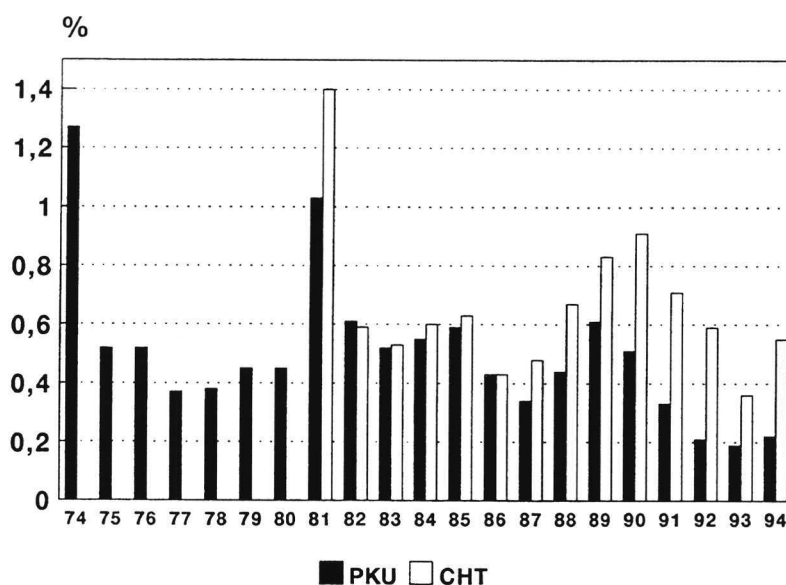
#### Verloop

Figuur 4 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 screeningen was het percentage onvoldoende vullingen hoog. Met uitzondering van 1981 was in de periode 1981 tot en met 1986 het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU-screening vrijwel gelijk aan dat bij de CHT-screening. Vanaf 1987 lopen de percentages

uiteen. Bij de PKU-screening zijn de percentages lager dan bij de CHT-screening. De oorzaak van deze discrepantie wordt verderop besproken.

In 1994 is er weer sprake van een stijging in het percentage onvoldoende vullingen, nadat er enkele jaren van een dalende tendens sprake was.

*Figuur 4* 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 1994



#### *Onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening naar verzorgingsgebied van de laboratoria*

Bij de hieprik dienen de vier rondjes van het filtreerpapier goed met bloed te worden gevuld. Het filtreerpapierstrookje wordt dan opgestuurd naar het PKU-laboratorium. Daar worden twee rondjes achtergehouden en twee rondjes worden doorgestuurd naar het CHT-laboratorium. In het draaiboek van de screening wordt gesteld dat in geval niet alle rondjes goed gevuld zijn, de beste twee dienen te worden doorgestuurd naar het CHT-laboratorium.

Het totale aantal onvoldoende vullingen bij de PKU- en CHT-screening in een regio zal voor een belangrijk deel bepaald worden door degenen die het bloed afnemen. Het verschil in het percentage

onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening kan wijzen op een verschillend beleid ten aanzien van het doorsturen van de vlekjes naar het CHT-laboratorium. Stel in PKU-laboratorium A worden de beste twee vlekken achtergehouden en de minst gevulde vlekken worden doorgestuurd. PKU-laboratorium B houdt zich daarentegen wel aan het voorschrift van het draaiboek en stuurt de beste vlekjes door. Berekenen we nu het verschil in het percentage onvoldoende vullingen in regio A (CHT minus PKU screening) dan zal dit verschil groter zijn dan nul. Bij de PKU-screening is voor de bepaling namelijk minder bloed nodig dan bij de CHT-screening. In regio B zal dit verschil kleiner zijn of mogelijk zelfs negatief. Nederland is voor wat betreft de laboratoriumbepalingen verdeeld in vijf regio's. In 1994 had iedere regio, met uitzondering van de regio Midden, een eigen PKU en CHT laboratorium. Alleen in de regio Midden is het PKU en CHT laboratorium vanaf het begin van de screening in één lokatie gevestigd. In regio Zuid is vanaf februari 1993 het PKU en het CHT-laboratorium in hetzelfde gebouw gevestigd.

Tabel 7 geeft de percentages onvoldoende vullingen (OV) bij de PKU en CHT screening en het verschil in deze percentages naar verzorgingsgebied van de laboratoria voor de afgelopen drie jaar. In de regio's Midden en Zuid-West zijn de verschillen in het percentage OV tussen het PKU-, en CHT-laboratorium het kleinst. In de regio's Noord-Oost en Noord-West waren er in voorgaande jaren aanzienlijke verschillen tussen de percentages onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT-screening. Deze bleken veroorzaakt te zijn doordat de PKU-laboratoria van deze regio's niet de beste vlekjes doorstuurden naar het CHT-laboratorium. In 1993 zijn de verschillen duidelijk afgenomen. Dit komt omdat in het kader van het TBG-project de PKU-laboratoria drie in plaats van twee vlekjes moeten doorsturen naar de CHT-laboratoria. Hierdoor hebben de CHT-laboratoria meer materiaal ter beschikking gekregen om de bepalingen te verrichten. In 1994 is er in de regio Zuid-Oost een opvallend verschil in het percentage OV tussen de PKU en de CHT-screening, terwijl in de voorgaande jaren dit verschil aanzienlijk minder groot was. Een mogelijke verklaring is dat het betreffende CHT-laboratorium strengere normen is gaan hanteren.

Tabel 7 Gescreenden, onvoldoende vullingen en verschil in onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening naar verzorgingsgebied van de laboratoria in 1992 tot en met 1994

Regio	gescreend	PKU		CHT		CHT - PKU
	n	n	(%)	n	(%)	(%)
1992						
Noord-Oost	32.707	16	(0,05)	318	(0,97)	(0,92)
Midden	37.690	137	(0,36)	143	(0,38)	(0,02)
Noord-West	35.303	33	(0,09)	317	(0,90)	(0,81)
Zuid-West	47.445	191	(0,40)	192	(0,40)	(0,00)
Zuid-Oost	42.576	29	(0,07)	185	(0,43)	(0,36)
1993						
Noord-Oost	32.917	1	(0,00)	83	(0,25)	(0,25)
Midden	37.711	133	(0,35)	135	(0,36)	(0,01)
Noord-West	35.537	23	(0,06)	188	(0,53)	(0,47)
Zuid-West	46.820	196	(0,42)	197	(0,42)	(0,00)
Zuid-Oost	41.284	23	(0,06)	88	(0,21)	(0,15)
1994						
Noord-Oost	32.936	11	(0,03)	139	(0,42)	(0,39)
Midden	37.850	175	(0,46)	180	(0,48)	(0,02)
Noord-West	36.086	11	(0,03)	223	(0,62)	(0,59)
Zuid-West	46.276	215	(0,46)	213	(0,46)	(0,00)
Zuid-Oost	41.936	24	(0,06)	322	(0,77)	(0,71)

#### Conclusie:

- 1) De wijziging van het TSH-afkappunt en wijziging van de 'prematuurenregeling' hebben netto geleid tot minder 'dubieuze' uitslagen. Daarnaast is het aantal 'afwijkende' uitslagen afgenomen.
- 2) Er is weer sprake van een stijging in het percentage onvoldoende vullingen.
- 3) De opvallende verschillen die er bestonden in het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening in de regio's Noord-Oost en Noord-West zijn sterk verminderd. Met name in de regio Zuid-Oost is er sprake van een stijging van het percentage onvoldoende vullingen.

### **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 betreffende kinderen die verwezen zijn gegeven. 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 per individu 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.

#### **3.1 Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen**

Over het geboortjaar 1994 meldden de entadministraties bij TNO-PG 784 kinderen die in aanmerking kwamen voor verwijzing naar een kinderarts (tabel 8). Dit komt goed overeen met het aantal dat volgens de kwartaallijsten is verwezen ( $n=782$ ; zie 2.2). Van de 784 werden 781 onderzocht door een kinderarts en drie door een huisarts.



Tabel 8 Meldingen per individu van verwijzingen over het geboortjaar 1994, per entadministratie van de woonplaats

Regio entadministratie	aantal
Groningen	17
Friesland	29
Drenthe	22
Overijssel	48
Flevoland	10
Gelderland	140
Utrecht	51
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	68
Amsterdam	30
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	142
Rotterdam	28
Zeeland	14
Noord-Brabant	139
Limburg	44
Buitenland	2
Totaal	784

### 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 1987 tot en met 1992 van 25 tot 31% (tabel 9). 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 prematuren is in 1994 5%, terwijl het in 1987 tot en met 1992 varieerde van 13% tot en met 22%.

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 9 Geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur en mortaliteit in de groep verwezen kinderen naar geboortjaar (percentages)

Kenmerk	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994
Geslacht							
jongen	66	63	63	66	66	69	70
meisje	34	37	37	34	34	31	30
Prematuur <sup>^</sup>							
ja	19	20	22	13	13	4	5
nee	81	80	78	87	87	96	95
Geboortegewicht							
≤ 2500 gram							
ja	30	30	32	24	24	14	13
nee	70	70	68	76	76	86	87
Zwangerschapsduur							
≤ 36 weken							
ja	30	30	31	25	25	11	19
nee	70	70	69	75	75	89	81
Overleden							
ja	1,3	1,1	1,2	1,0	1,0	1,3	1,3
nee/onbekend	98,7	98,9	98,8	99,0	99,0	98,7	98,7

<sup>^</sup> 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 de voorgaande jaren het geval was.

### 3.3 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de geboorte en de eerste hiehprik (3.3.1)
- de eerste hiehprik en de tweede hiehprik (3.3.2)
- de eerste hiehprik (of bij twee hiehpriken, de tweede hiehprik) 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 (hiehpriksetje, 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.

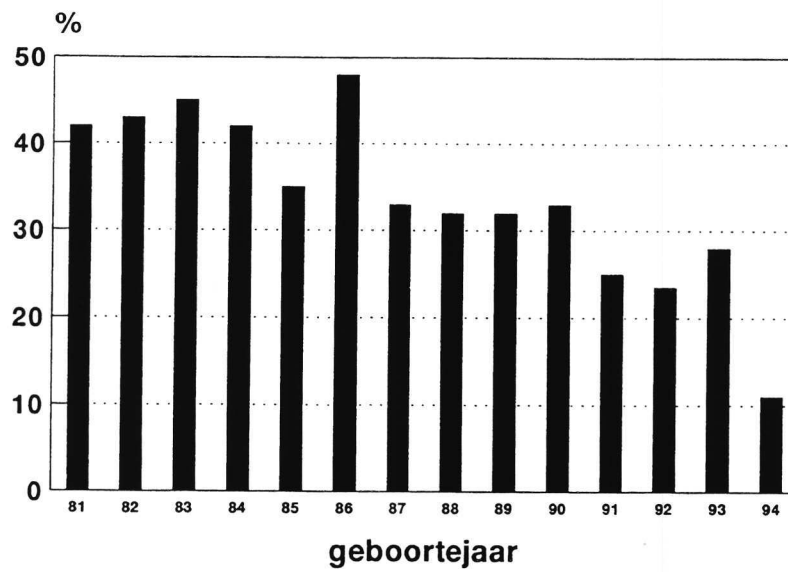
De gegevens over de verschillende trajecten van dit jaar zullen vergeleken worden met die van voorgaande jaren. Verder wordt nagegaan of er verschillen zijn tussen de regio's. Omdat we met name geïnteresseerd zijn hoe de trajecten zijn voor kinderen die ten tijde van de hielprik thuis zijn hebben we 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 1994 werd 11% na de leeftijd van 8 dagen geprikt. In voorgaande jaren waren deze percentages beduidend hoger (figuur 5). Het percentage ontbrekende gegevens varieerde in de periode 1981 tot en met 1994 van 4 (in 1993) tot en met 19 (in 1985). In vergelijking met het vorige jaar geldt voor vrijwel alle entadministraties dat het percentage kinderen dat pas na de 8e dag is gescreend in hun regio is afgenomen. De meest opmerkelijke verbetering trad op in Amsterdam. In 1993 was het percentage kinderen dat na 8e dag werd gescreend nog 62%, thans is dit percentage 11%.

De gemiddelde leeftijd bij de hielprik was in 1994 6,9 dagen, terwijl dit in 1993 8,1 dagen was.

Figuur 5 Percentage verwezen kinderen gescreend na de leeftijd van 8 dagen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar



Tabel 10 Verwezen kinderen gescreend na de leeftijd van 8 dagen<sup>^</sup> met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie in 1994

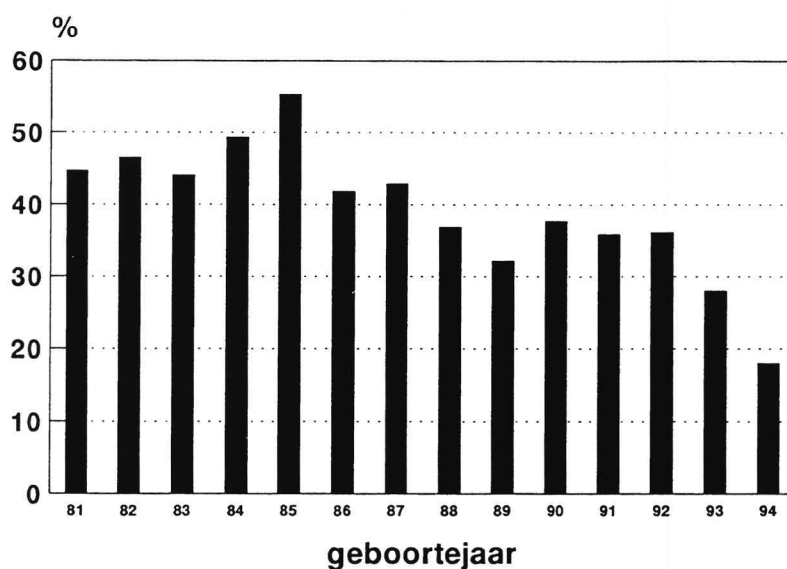
Entadministratie	gescreend na de leeftijd van 8 dagen					
	ja		nee		totaal	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Noord-Oost						
Groningen	4	(27)	11	(73)	15	(100)
Friesland	1	(4)	22	(96)	23	(100)
Drenthe	1	(6)	17	(94)	18	(100)
Overijssel	2	(6)	33	(94)	35	(100)
Midden						
Gelderland	11	(9)	111	(91)	122	(100)
Utrecht	6	(14)	37	(86)	43	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	6	(12)	46	(88)	52	(100)
Amsterdam	3	(11)	24	(89)	27	(100)
Flevoland	0	(0)	7	(100)	7	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	16	(15)	89	(85)	105	(100)
Rotterdam	7	(29)	17	(71)	24	(100)
Zeeland	1	(9)	11	(91)	12	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	10	(9)	100	(91)	110	(100)
Limburg	2	(6)	33	(94)	35	(100)
Totaal	71	(11)	557	(89)	628	(100)

<sup>^</sup> aanbevolen leeftijd voor de hiepriek is dag 5 tot en met 7 (geboortedag geldt als dag 0)

### 3.3.2 Interval tussen de eerste en tweede hiepriek

Het 90%-haalbaarheidsinterval voor het traject van eerste tot tweede hiepriek is gesteld op 10 dagen. In 1994 duurde het in 18% van de gevallen langer dan 10 dagen (tabel 11). In 1993 was dit percentage 28 (figuur 6). Met name in Noord-Holland en Zuid-Holland is dit percentage hoog (tabel 11). In de periode 1981 tot en met 1993 varieerde het percentage ontbrekende gegevens van 14 tot 35. In 1994 ontbrak de datum van de eerste en/of tweede hiepriek in 15% van de gevallen.

**Figuur 6** Interval tussen de eerste en tweede hielprik 11 dagen of langer bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar



**Tabel 11** Interval tussen de eerste en tweede hielprik 11 dagen of langer bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie in 1994

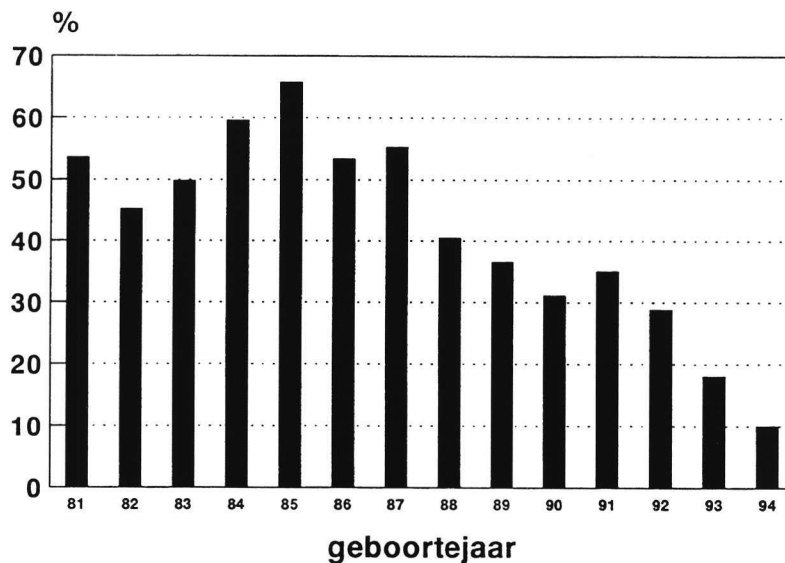
Entadministratie	Interval groter dan of gelijk aan 11 dagen					
	ja		nee		totaal	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Noord-Oost</b>						
Groningen	1	(9)	10	(91)	11	(100)
Friesland	2	(18)	9	(82)	11	(100)
Drenthe	2	(17)	10	(83)	12	(100)
Overijssel	3	(20)	12	(80)	15	(100)
<b>Midden</b>						
Gelderland	14	(25)	43	(75)	57	(100)
Utrecht	3	(13)	20	(87)	23	(100)
<b>Noord-West</b>						
Noord-Holland	13	(39)	20	(61)	33	(100)
Amsterdam	0	(0)	24	(100)	24	(100)
Flevoland	0	(0)	3	(100)	3	(100)
<b>Zuid-West</b>						
Zuid-Holland	20	(31)	44	(69)	64	(100)
Rotterdam	3	(17)	15	(83)	18	(100)
Zeeland	1	(13)	7	(88)	8	(100)
<b>Zuid-Oost</b>						
Noord-Brabant	6	(8)	69	(92)	75	(100)
Limburg	1	(4)	24	(96)	25	(100)
<b>Totaal</b>	<b>69</b>	<b>(18)</b>	<b>310</b>	<b>(82)</b>	<b>379</b>	<b>(100)</b>

### 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 1994 duurde dit traject in 10% van de gevallen langer dan 7 dagen. Hiermee wordt de afname, die in 1985 is ingezet gecontinueerd (figuur 7).

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 1994 kon in een groot deel van de gevallen dit interval niet berekend worden (range 12% tot 34%). Tabel 12 toont de verdeling naar entadministratie.

*Figuur 7* 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 12 Interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen geboren in 1994 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

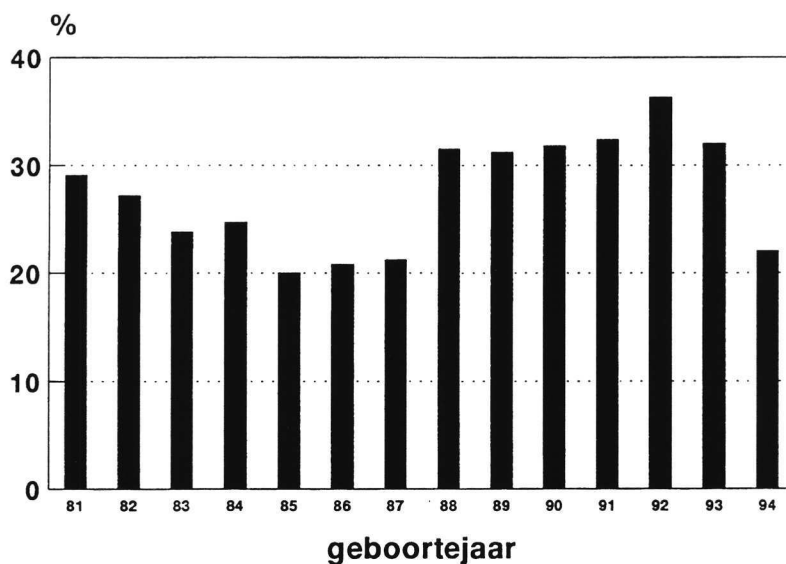
Entadministratie	Interval groter dan 1 week					
	ja		nee		totaal	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Noord-Oost						
Groningen	2	(13)	13	(87)	15	(100)
Friesland	3	(13)	20	(87)	23	(100)
Drenthe	0	(0)	13	(100)	13	(100)
Overijssel	0	(0)	30	(100)	30	(100)
Midden						
Gelderland	8	(8)	95	(92)	103	(100)
Utrecht	0	(0)	40	(100)	40	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	7	(14)	44	(86)	51	(100)
Amsterdam	1	(4)	26	(96)	27	(100)
Flevoland	2	(33)	4	(67)	6	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	13	(13)	87	(87)	100	(100)
Rotterdam	3	(17)	15	(83)	18	(100)
Zeeland	3	(27)	8	(73)	11	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	10	(10)	92	(90)	102	(100)
Limburg	3	(9)	31	(91)	34	(100)
Totaal	55	(10)	518	(90)	573	(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 gesteld op vier dagen. In 1994 gold voor 22% van de gevallen dat dit traject langer duurde dan vier dagen. Dit is gunstiger dan in voorgaande jaren het geval was (figuur 8). 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 1994 kon in een aanzienlijk deel van de gevallen dit interval niet berekend worden (range 12% tot 34%). Tabel 13 geeft een overzicht naar entadministratie van de tijd op dit interval.

*Figuur 8* Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek 5 dagen of langer bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar



Tabel 13 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek 5 dagen of langer bij kinderen geboren met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie in 1994

Entadministratie	Interval 5 dagen of langer					
	ja		nee		totaal	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Noord-Oost						
Groningen	1	(8)	12	(92)	13	(100)
Friesland	4	(21)	15	(79)	19	(100)
Drenthe	1	(8)	12	(92)	13	(100)
Overijssel	3	(10)	28	(90)	31	(100)
Midden						
Gelderland	36	(35)	67	(65)	103	(100)
Utrecht	7	(18)	32	(82)	39	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	9	(19)	39	(81)	48	(100)
Amsterdam	6	(24)	19	(76)	25	(100)
Flevoland	0	(0)	6	(100)	6	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	20	(21)	77	(79)	97	(100)
Rotterdam	4	(21)	15	(79)	19	(100)
Zeeland	2	(18)	9	(82)	11	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	21	(22)	76	(78)	97	(100)
Limburg	6	(17)	29	(83)	35	(100)
Totaal	120	(22)	436	(78)	556	(100)

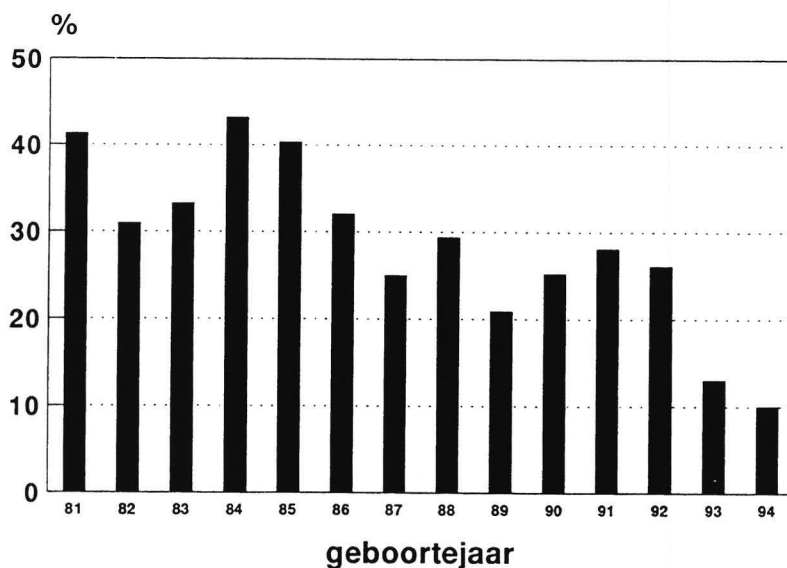
### 3.3.5 Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Van de kinderen die direct voor verwijzing in aanmerking komen was in 1994 10% drie weken of ouder bij diagnostisch onderzoek. Dit is lager dan in de voorgaande jaren (figuur 9). Tabel 14 geeft de percentages naar entadministratie. Bij de interpretatie dient rekening gehouden te worden met het feit dat de aantallen voor de meeste entadministraties vrij klein zijn. In 1994 kon bij 13% van deze kinderen dit interval niet berekend worden, omdat de datum van diagnostisch onderzoek ontbrak. In de periode 1981 tot en met 1993 varieerde dit percentage van 8 tot en met 23%.

Tabel 14 Leeftijd bij diagnostisch onderzoek drie weken of ouder bij direct verwezen kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie in 1994

Entadministratie	Leeftijd drie weken of ouder					
	ja		nee		totaal	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Noord-Oost</b>						
Groningen	0	(0)	3	(100)	3	(100)
Friesland	0	(0)	11	(100)	11	(100)
Drenthe	0	(0)	3	(100)	3	(100)
Overijssel	1	(6)	15	(94)	16	(100)
<b>Midden</b>						
Gelderland	7	(17)	35	(83)	42	(100)
Utrecht	2	(12)	15	(88)	17	(100)
<b>Noord-West</b>						
Noord-Holland	0	(0)	16	(100)	16	(100)
Amsterdam	0	(0)	4	(100)	4	(100)
Flevoland	0	(0)	2	(100)	2	(100)
<b>Zuid-West</b>						
Zuid-Holland	3	(10)	26	(90)	29	(100)
Rotterdam	1	(25)	3	(75)	4	(100)
Zeeland	0	(0)	3	(100)	3	(100)
<b>Zuid-Oost</b>						
Noord-Brabant	4	(14)	24	(86)	28	(100)
Limburg	1	(13)	7	(88)	8	(100)
<b>Totaal</b>	<b>19</b>	<b>(10)</b>	<b>167</b>	<b>(90)</b>	<b>186</b>	<b>(100)</b>

*Figuur 9* Leeftijd bij diagnostisch onderzoek drie weken of ouder bij direct verwezen kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortejahr



**Conclusie:**

- Het vervroegen van de aanbevolen leeftijd bij de hielprik met één dag heeft ook in de praktijk geleid tot gemiddeld één dag eerder prikken. Dit is te danken aan de inspanningen van de medewerkers van de entadministraties en in de jeugdgezondheidszorg alsmede enkele publicaties in tijdschriften gericht op verloskundigen en verpleegkundigen.
- Alle deeltrajecten die in het screeningsproces onderscheiden kunnen worden verlopen sneller dan in de voorgaande jaren het geval was. Op enkele deeltrajecten is zelfs het streefniveau gehaald. Verbetering is met name nog mogelijk in het traject van huisarts tot diagnostisch onderzoek.

### 3.4 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen

Gezien de relatief ingewikkelde verwijscriteria (zie 2.1) is het te verwachten dat daarbij fouten optreden. In de populatie verwezen kinderen kon dit worden nagegaan, en wel wat betreft:

- kinderen die ten onrechte werden verwezen; en
  - kinderen waarbij een tweede hieiprik overbodig was.
- 
- Van de in totaal 784 naar een kinderarts verwezen kinderen waren er 27 (3,4%) waarbij ten onrechte vervolgonderzoek werd gevraagd. In de periode 1987 tot en met 1993 varieerde dit percentage van 2,0 tot en met 3,5.
  - Een tweede hieiprik werd afgenomen bij 14 kinderen, hoewel ze op basis van de eerste hieiprik reeds verwezen hadden kunnen worden. Hierbij speelt een rol dat de TSH-waarde later bekend is dan de T4-waarde en dat op grond van alleen de T4-waarde besloten is tot een tweede hieiprik. Van deze 14 hadden namelijk 10 een 'afwijkende' ( $\geq 50$  mE/l) TSH-waarde.

Conclusie: In 1994 werd 3% van de kinderen ten onrechte verwezen naar een kinderarts.

#### 4. DIAGNOSEN

De in het TNO-databestand verzamelde gegevens van de 784 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 10-08-1995.

De diagnostische conclusies zijn in de volgende 5 rubrieken gegroepeerd:

PERMANENTE CHT	82
PRIMAIR	75
SECUNDAIR/TERTIAIR	7
PASSAGERE CHT	23
GEEN CHT	653
(NOG) GEEN CONCLUSIE	17
GEEN DIAGNOSTISCH ONDER- ZOEK VERRICHT OF BEKEND	9
	784

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

##### 4.1 Permanente CHT

###### *Definitie*

Van permanente CHT, in tegenstelling tot passagère CHT, wordt gesproken indien de opgespoorde hypofunctie van de schildklier meer dan een jaar bestaat, c.q. geacht wordt te zullen blijven bestaan. De grens van één jaar is hierbij arbitrair. Bij de meeste gevallen (met stoornis in de aanleg van de schildklier) is het permanente karakter duidelijk. In enkele gevallen (van secundaire/tertiaire hypothyreoïdie en van partiële dyshormonogenese) kan binnen een jaar de schildklierfunctie echter genormaliseerd zijn. Kinderen die overleden zijn voor het eerste levensjaar en waarbij de diagnose alleen

gesteld werd op grond van de serumwaarden, worden ingedeeld bij de groep kinderen met '(nog) geen conclusie', tenzij bij sectie duidelijke schildklierpathologie zou zijn gevonden.

Indien op grond van de serumbepalingen bij het eerste diagnostisch onderzoek blijkt dat het kind waarschijnlijk CHT heeft, dient bij voorkeur ook de subclassificatie te worden vastgesteld. Dit is van belang, omdat het aanvullende onderzoek de diagnose verder kan onderbouwen. Ook zijn sommige vormen van CHT (de metabole stoornissen) erfelijk. Is bij het eerste diagnostisch onderzoek de diagnose alleen gesteld op basis van de serumwaarden, dan is het wenselijk om na het derde levensjaar tijdelijk de therapie met schildklierhormoon te onderbreken en nadere diagnostiek te verrichten. Op deze wijze wordt voorkomen dat het kind jarenlang onnodig wordt behandeld, indien het een geval van passagère CHT zou betreffen. Tabel 15 toont van alle 82 verwezen kinderen met primaire en secundaire/tertiaire CHT het geslacht, de T4- en TSH-waarde bij de eerste hiehprik en bij 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 aantal opgespoorde patiënten met primaire CHT in 1994 is 75. Daarnaast zijn er nog twee patiënten met primaire CHT gemist in 1994 (zie hoofdstuk 5). De prevalentie is 1:2.500 geborenen. Dit komt overeen met 1993, maar is hoger dan in de jaren voor 1993 het geval was. 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 7. Verder zijn er in 1994 nog twee patiënten met CTDS gemist (zie hoofdstuk 5). De prevalentie is 1:22.000 gescreenden. Dit komt overeen met de prevalentie in voorgaande jaren. Vulsma et al. (1989) rapporteerden een prevalentie van 1:26.000 over de periode januari 1981 tot en met september 1991.

#### *Man/vrouw-ratio*

Het betreft 30 jongens en 44 meisjes met primaire CHT (man/vrouw-ratio 0,7) en 5 jongens en 2 meisjes met secundaire/tertiaire CHT.

Tabel 15 Enige gegevens van verwezen kinderen met permanente CHT, geboren in 1994

A	gesl m/v	1e screening			1e diagnostisch onderzoek					1e beh		diagnostische conclusie
		TNO- regnr	lft dg	T4 -sd	TSH mE/l	lft dg	klin* sympt	T4** nmo/l	FT4** pmo/l	TSH** mE/l	lft dg	
1	m	318	x	4,80	200	20	x	11	x	324	23	Primair; ectopie
2	v	730	5	4,60	50	13	+	x	1	94	14	Primair; org. defect
3	m	598	7	4,50	200	10	x	x	x	x	11	Primair; agenesie
4	v	501	7	4,50	200	12	-	24	5	35	13	Primair
5	v	702	6	4,50	50	12	+	20	2	1000	12	Primair; agenesie
6	v	310	6	4,20	240	8	x	x	3	48	8	Primair
7	m	701	6	4,20	500	9	+	28	1	554	15	Primair; agenesie
8	m	679	6	4,20	240	x	-	x	x	x	13	Primair; org. defect
9	v	73	7	4,10	4	14	x	45	4	3	15	Secundair/tertiair
10	v	508	6	4,00	240	14	+	x	3	1000	14	Primair; ectopie
11	m	424	7	4,00	50	10	x	5	1	1000	10	Primair; org. defect
12	v	541	6	3,90	61	x	x	x	9	52	15	Primair
13	m	476	7	3,90	200	11	+	43	x	620	12	Primair; agenesie
14	v	246	7	3,80	500	16	-	17	1	100	18	Primair
15	m	418	7	3,80	50	15	+	x	3	650	16	Primair
16	v	254	6	3,80	240	12	+	x	2	130	13	Primair; ectopie
17	v	60	5	3,80	500	10	-	11	3	150	10	Primair
18	m	623	7	3,70	23	21	-	x	5	107	21	Primair
19	v	720	7	3,70	709	10	+	31	3	1000	10	Primair
20	v	477	5	3,70	240	9	x	39	3	560	14	Primair; ectopie
21	m	536	5	3,60	5	12	-	55	11	2	37	Secundair/tertiair
22	v	727	6	3,60	500	15	-	27	3	453	20	Primair
23	m	270	5	3,50	240	12	-	x	4	600	15	Primair
24	v	396	5	3,40	217	12	+	60	4	45	12	Primair; ectopie
25	m	320	7	3,40	240	11	+	x	7	100	13	Primair; ectopie
26	v	525	10	3,40	50	16	x	x	1	100	18	Primair; agenesie
27	m	420	5	3,40	240	7	x	x	6	300	15	Primair
28	v	423	7	3,40	240	12	-	x	3	470	13	Primair; ectopie
29	v	58	6	3,40	82	17	-	37	7	235	18	Primair
30	v	101	6	3,30	500	11	-	52	x	100	11	Primair
31	m	561	6	3,30	312	12	-	60	x	340	15	Primair; ectopie
32	m	306	5	3,20	1	10	x	72	12	3	x	Secundair/tertiair
33	v	354	7	3,20	330	18	-	78	7	314	66	Primair
34	v	96	6	3,20	408	10	+	x	7	393	10	Primair
35	v	723	5	3,10	906	11	+	x	5	700	11	Primair; agenesie
36	v	725	7	3,10	500	10	x	x	2	500	11	Primair; agenesie
37	v	5	8	3,10	225	17	-	9	x	100	17	Primair
38	v	132	7	3,00	199	13	-	x	3	201	14	Primair
39	m	121	5	2,80	3	16	+	x	18	6	x	Primair; org. defect
40	v	261	15	2,70	3	32	x	80	0	2	50	Secundair/tertiair
41	v	472	6	2,70	200	14	-	74	8	60	15	Primair
42	v	468	6	2,60	200	14	-	x	10	222	15	Primair
43	v	634	6	2,60	50	11	-	30	x	50	20	Primair
44	v	325	5	2,60	240	15	-	x	5	385	17	Primair; ectopie
45	m	658	x	2,60	50	12	x	55	7	217	13	Primair
46	v	256	6	2,50	139	20	-	87	x	166	33	Primair
47	m	76	6	2,50	28	22	x	x	13	11	29	Primair



A	gesl m/v	1e screening			1e diagnostisch onderzoek				1e beh		diagnostische conclusie	
		TNO- regnr	lft dg	T4 -sd	TSH mE/l	lft dg	klin* sympt	T4** nmol/l	FT4** pmol/l	TSH** mE/l		lft dg
48	v	77	6	2,50	478	18	-	68	1	299	19	Primair; ectopie
49	v	775	8	2,40	154	16	-	155	11	56	16	Primair; Tg synth. def.
50	m	200	9	2,40	55	17	x	x	x	50	24	Primair
51	m	253	6	2,40	2	21	x	x	9	1	x	Secundair/tertiair
52	m	655	9	2,40	5	20	x	54	8	2	x	Secundair/tertiair
53	v	331	5	2,30	50	9	-	111	9	434	15	Primair; Tg synth. def.
54	v	738	11	2,30	219	18	-	137	10	181	18	Primair; ectopie
55	x	594	6	2,30	17	21	-	101	14	15	69	Primair
56	m	515	6	2,30	200	17	-	x	12	110	21	Primair; ectopie
57	m	289	5	2,20	84	12	x	80	x	89	12	Primair
58	m	167	8	2,20	50	x	-	56	x	100	18	Primair; org. defect
59	m	572	19	2,10	3	37	-	x	10	7	x	Primair
60	v	266	6	2,10	176	16	-	57	x	97	17	Primair
61	v	612	6	2,10	319	15	x	x	13	296	15	Primair; ectopie
62	v	446	7	2,10	50	17	-	x	9	45	19	Primair; ectopie
63	m	640	7	2,10	7	17	-	80	10	4	47	Secundair/tertiair
64	v	762	7	2,10	50	14	-	x	11	41	21	Primair
65	v	363	5	1,80	26	45	x	x	15	27	61	Primair
66	v	340	6	1,80	200	x	x	114	x	75	19	Primair; ectopie
67	m	290	8	1,70	22	13	x	44	6	169	13	Primair
68	v	782	6	1,70	237	9	x	86	13	144	10	Primair
69	m	469	8	1,60	91	6	x	123	19	31	26	Primair
70	m	531	6	1,50	130	12	+	x	13	112	14	Primair
71	m	592	x	1,50	26	x	-	x	12	52	x	Primair; deiodase def.
72	v	616	8	1,40	50	17	x	125	14	225	31	Primair; ectopie
73	m	447	6	1,40	32	20	x	95	8	75	24	Primair; org. defect
74	m	441	6	1,40	96	21	-	x	12	37	22	Primair; ectopie
75	m	549	5	1,30	186	x	x	155	14	151	x	Primair; ectopie
76	v	365	5	1,30	90	14	x	x	14	48	15	Primair
77	m	110	8	1,20	43	25	x	x	10	100	27	Primair
78	m	214	6	1,00	34	20	x	x	8	48	21	Primair; org. def.
79	m	34	7	0,90	73	15	+	145	19	27	15	Primair
80	v	324	7	0,90	117	14	x	x	13	57	31	Primair; ectopie
81	v	666	6	0,80	x	22	-	110	15	26	22	Primair; org. defect
82	v	332	5	x	200	14	x	x	13	75	x	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 1994 was 13% van de patiënten op de 21e levensdag of later bij de kinderarts (tabel 16). In voorgaande jaren werden hogere percentages gevonden (figuur 10).

Zover bekend zijn er geen kinderen die niet behandeld worden. Bij het invoeren van de screening werd er naar gestreefd dat alle patiënten voor de 21e levensdag behandeld zouden worden. Uitgaande van alle patiënten met CHT, geboren in 1994, is dit in 28% van de gevallen niet gelukt (tabel 16 en figuur 11). Wordt echter uitgegaan van de patiënten met een ernstige vorm van CHT, gedefinieerd als een totaal T4 kleiner dan 43 nmol/l of een vrij T4 kleiner dan 5 pmol/l), dan is dit percentage slechts 7% (figuur 11). In voorgaande jaren was dit percentage meestal hoger (figuur 11). De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CHT was 15,9 dagen (SD 7,7 dagen). In voorgaande jaren was dit ongeveer 19 dagen (figuur 12).

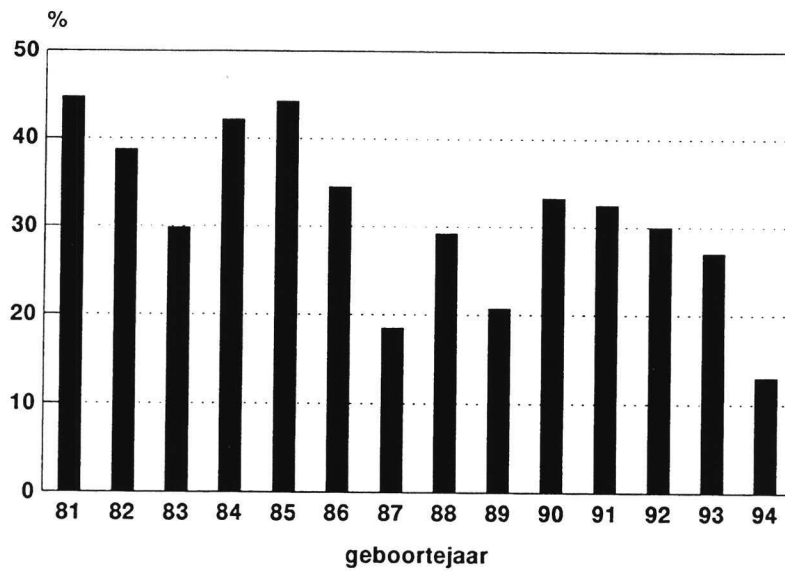
Tabel 16 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek van patiënten met CHT (N=82) geboren in 1994

Leeftijd (in dagen)	eerste diagnostisch onderzoek		behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0 - 13	33	43	21	28
14 - 20	33	87	32	72
21 - 27	7	96	11	86
28 - 41	2	99	5	93
42 - 55	1	100	2	96
> 55	0	100	3	100
	76 <sup>^</sup>	100	74 <sup>#</sup>	100

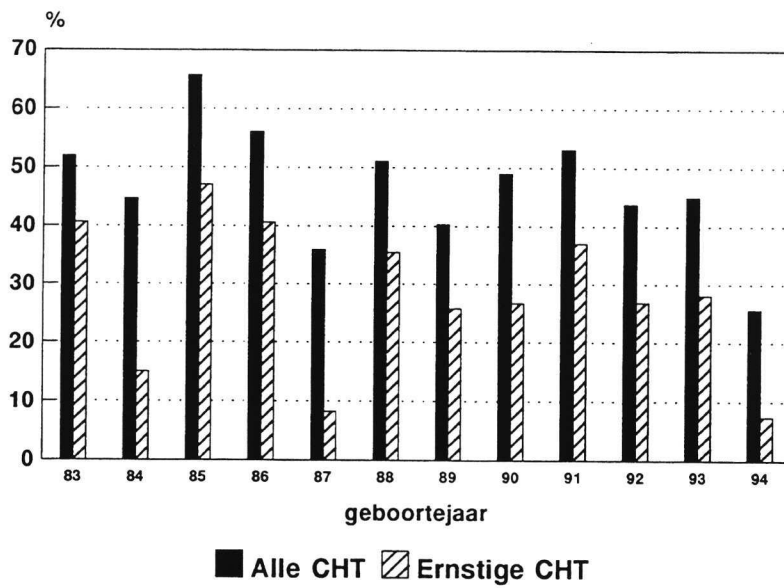
<sup>^</sup> Van 6 kinderen was de datum van het eerste onderzoek niet bekend

<sup>#</sup> Van 8 kinderen was de datum van ingang behandeling niet bekend

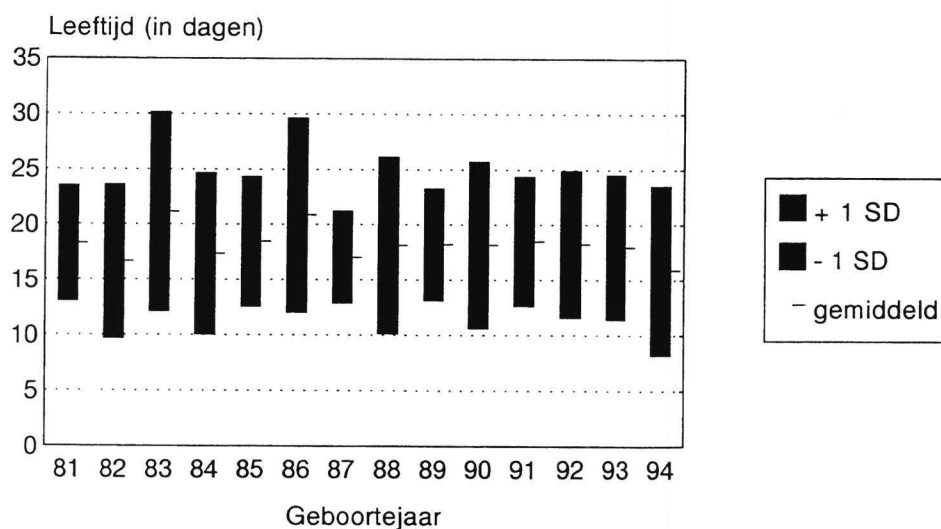
Figuur 10 Percentage CHT-patiënten waarbij het diagnostisch onderzoek is uitgevoerd na de 20e levensdag naar geboortjaar



Figuur 11 Percentage CHT-patiënten waarbij de behandeling is ingesteld na de 20e levensdag naar geboortjaar



Figuur 12 Gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CHT naar geboortjaar



### Klinische symptomatologie

Bij 15 van de 82 patiënten werd de vraag naar verschijnselen van CHT met ja beantwoord, bij 35 met nee en van 32 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 27 patiënten (tabel 17). Het is waarschijnlijk dat dit aantal nog toeneemt met enkelen uit de groep van primaire CHT met (nu nog) onbekende subclassificatie.

##### - Dyshormonogenese

Bij 11 patiënten werd een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, 8 met een organificatie-defekt, twee met een Tg-synthese-defekt en één met een deiodase-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 hierbij voor.

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

Het betreft 37 patiënten. Nader onderzoek naar de subclassificatie is nog niet verricht.

#### 4.1.2 Secundaire/tertiaire CHT

Bij 7 patiënten waren er tekenen van hypofysaire/hypothalame insufficiëntie (tabel 17).

Tabel 17 Subclassificatie van de bij screening verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1994

Subclassificatie	aantal
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
agenesie	7
ectopie	20
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	
Tg-synthese-defekt	9
dejodase-defekt	2
trapping-defekt	1
Nog niet bekend	0
	37
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	
sec. en/of tertiair	
secundair	7
tertiair	0
	0
Subtotaal	82

## 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 ( $\leq 70$  nmol/l, en niet berustend op TBG-deficiëntie, zie 4.4.1) en/of de TSH-waarde verhoogd ( $\geq 10$  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 18). Het verschil tussen deze onderscheiden subgroepen is betrekkelijk. Voor een gedetailleerde uiteenzetting over de gehanteerde definities verwijzen we naar de rapportage over 1989.

Tabel 18 Voornaamste kenmerken van de passagère verstoringen in schildklierfunctie en -regulatie welke bij prematuren worden gerapporteerd (naar Delange, 1985)

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

In tabel 19 staan de 23 kinderen met passagère CHT vermeld. Naast enige screenings- en diagnostische waarden wordt de zwangerschapsduur vermeld, evenals gegevens over eventuele behandeling.

Tabel 19 Enige gegevens van verwezen kinderen met passagere CHT, geboren in 1994

B	gesl m/v	TNO- regnr	geb.gew. g	zwang. duur wk	1e screening		1e diagn. onderzoek			behandeling met schildklierhormoon
					T4 -sd	TSH mE/l	T4 nmol/l	TSH mE/l	TBG <sup>^</sup> nmol/l	
Passagère primaire hypothyreoidie:										
1	v	662	2300	41	1,10	21	56	49	x	+
Passagère hyperthyreotropinemie:										
2	v	480	2170	38	0,90	61	x	12	x	-
3	v	540	2770	37	3,20	3	117	27	x	x
4	v	728	3300	x	3,20	5	123	11	426	-
5	m	685	3735	x	3,20	2	180	14	519	x
6	m	748	3000	38	3,10	38	x	16	x	x
7	v	286	3580	40	3,00	37	175	10	x	x
8	m	458	3000	41	2,90	3	99	26	x	x
9	m	529	2670	39	2,70	3	87	32	x	x
10	m	55	2400	40	2,50	20	x	26	x	x
11	m	353	2340	36	2,10	5	89	10	259	-
12	v	184	1667	38	2,10	6	x	12	407	x
13	v	693	3500	x	1,90	167	x	64	x	-
14	m	758	1550	35	1,70	22	195	10	x	x
15	m	326	3900	40	1,60	22	94	20	x	x
16	v	294	3205	39	1,50	22	x	29	x	-
17	v	160	3500	x	1,30	65	x	59	A	x
Passagère hypothyroxinemie:										
18	m	547	3530	x	3,30	3	60	1	N	-
19	m	218	3790	42	2,80	3	61	4	352	-
20	m	621	2650	x	2,60	8	65	5	296	x
21	m	422	2610	x	2,30	7	70	5	315	x
22	m	92	2830	37	2,10	7	62	3	N	x
23	m	98	3160	x	2,10	1	70	2	278	x

+ ja

- nee

<sup>^</sup> ofwel T3-harsopname, waarbij N = normaal

x niet bepaald of niet bekend

### Verhoogde TSH-waarden bij screening

Met name in landen waar de diagnostische waarden van de kinderarts niet centraal worden verzameld wordt wel van hyperthyreotropinemie gesproken indien bij de screening een verhoogd TSH gevonden

wordt. Inderdaad kunnen tussen een verhoogde TSH-waarde bij screening en een normale TSH-waarde bij diagnostisch onderzoek meerdere dagen gelegen zijn van een verhoogde TSH-spiegel in het bloed.

Er waren in 1994 84 kinderen met een TSH  $\geq$  50 mE/l serum bij de eerste hielprik, en wel:

- primaire CHT	63 (zie tabel 15)
- passagère CHT	3 (zie tabel 19)
- geen CHT	15
- (nog) geen conclusie	0 (zie tabel 20)
- geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	—
totaal	84



### 4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk

Deze groep bevat 17 kinderen. Tabel 20 toont enkele gegevens van deze kinderen. Van de 17 zijn er 3 overleden.

Tabel 20 Enige gegevens van verwezen kinderen waarbij (nog) geen conclusie mogelijk was, geboren in 1994

D	gesl m/v	TNO- regnr.	geb.gew. g	zwang. duur wk	1e screening		1e diagnostisch onderzoek			behandeld met schildklierhorm. ja/nee	overleden ja/nee
					T4 -sd	TSH mE/l	T4 nmol/l	TSH mE/l	TBG <sup>^</sup> nmol/l		
1	m	45	2600	x	2,10	5	104	4	x	-	x
2	m	64	2660	39	2,10	35	x	22	x	x	x
3	v	108	3080	39	2,40	5	x	x	x	-	+
4	v	297	3170	x	2,30	28	x	8	x	-	+
5	m	345	x	x	2,10	5	92	2	x	-	x
6	v	348	1700	37	2,40	3	105	13	315	+	x
7	m	400	3630	x	2,60	5	83	4	185	x	x
8	m	417	3700	40	1,60	23	x	6	x	+	x
9	v	454	x	x	4,00	x	x	x	x	x	+
10	m	555	2695	41	3,40	3	100	12	x	x	x
11	v	643	1675	35	2,60	3	x	6	519	x	x
12	m	645	2940	38	2,70	9	x	x	x	+	x
13	v	676	2855	40	2,50	3	114	17	x	x	x
14	m	705	3550	40	3,90	14	52	4	x	x	x
15	v	707	3190	x	2,10	9	x	5	259	-	x
16	v	753	1320	28	2,80	43	60	158	444	+	x
17	v	763	2600	39	1,90	20	x	1	x	x	x

+ ja

- nee

x niet bepaald/niet bekend

## 4.4 Geen CHT

Bij 653 van de 784 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 prematuritas, een veel voorkomende oorzaak van een verlaagd totaal T4. Gezien de storende rol die TBG-deficiëntie in de gemengde T4/TSH-screening speelt, wordt deze eigenschap hierna kort besproken.

### 4.4.1 TBG-deficiëntie

Een aantal individuen, zowel kinderen als volwassenen heeft weinig of geen thyroxine-bindend globuline (TBG), hetgeen zich kan uiten in een verlaagd (totaal) T4-gehalte in het serum. TBG-deficiëntie is geen oorzaak van klinische verschijnselen. De voornaamste rol van het transporteiwit TBG is waarschijnlijk het fungeren als buffersysteem dat plotselinge veranderingen in de hormoonspiegels kan opvangen. Het is een relatief frequent voorkomende eigenschap die in de meeste gevallen recessief erfelijk is, en via het X-chromosoom wordt overgedragen. Het komt derhalve meer bij jongens voor dan bij meisjes. 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 T4-waarde, zonder dat onderzoek op TBG-deficiëntie is verricht, is derhalve niet juist; de Werkmap voor kinderartsen (Adviescommissie CHT, 1986) geeft hiervoor duidelijke richtlijnen.

#### *Definitie en prevalentie*

Als criterium voor TBG-deficiëntie wordt hier gesteld een serologische TBG-waarde van  $\leq 15$  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 1994 bij 105 kinderen TBG-deficiëntie geregistreerd. Dit is 13% van het aantal verwezen kinderen. In 1993, 1992, 1991, 1990, 1989 en 1988 waren deze percentages respectievelijk 13, 16, 12, 12, 13 en 13. De prevalentie onder de gescreenden is 1:1.900. Hieruit volgt dat TBG-deficiëntie een aanzienlijke bijdrage levert aan het aantal fout-positieve screeningsuitslagen.

Het betrof 80 jongens en 25 meisjes. De verdeling van TBG-deficiëntie naar entadministratie is weer-gegeven in tabel 21.

Tabel 21 TBG-deficiëntie van de verwezen kinderen in 1994, per entadministratie van de woonplaats

Regio entadministratie	aantal
Groningen	2
Friesland	1
Drenthe	2
Overijssel	5
Flevoland	0
Gelderland	36
Utrecht	4
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	9
Amsterdam	7
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	16
Rotterdam	5
Zeeland	2
Noord-Brabant	16
Limburg	0
Totaal	105

#### 4.5 Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend

Van de 784 verwijzingen ter diagnostiek van mogelijke congenitale hypothyreoïdie is van 9 kinderen (1%) geen diagnose bij het TNO-PG bekend. In 1993, 1992, 1991, 1990, 1989, 1988 en 1987 waren deze percentages respectievelijk 2, 2, 4, 2, 3, 4 en 5.

#### 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*

Zover bekend worden alle patiënten met permanente CHT behandeld met schildklierhormoon.

*Geen CHT, wel behandeling*

Behandeling met schildklierhormoon van kinderen met 'geen CHT' vond plaats bij negen kinderen. Van vier is bekend dat ze een TBG-deficiëntie hadden.

**4.7 Diagnose naar entadministratie**

Tot slot van dit hoofdstuk worden in tabel 22 de voornaamste diagnostische conclusies weergegeven naar entadministratie van de woonplaats.

Tabel 22 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1994

Regio ent-administratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl.mog.	Onbekend	Totaal
Groningen	3	1	12	0	1	17
Friesland	2	1	26	0	0	29
Drenthe	2	1	19	0	0	22
Overijssel	5	0	43	0	0	48
Flevoland	1	1	7	0	1	10
Gelderland	12	3	121	4	0	140
Utrecht	10	3	37	1	0	51
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	9	1	56	2	0	68
Amsterdam	4	2	23	0	1	30
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	16	3	115	6	2	142
Rotterdam	2	0	24	0	2	28
Zeeland	0	1	13	0	0	14
Noord-Brabant	14	1	120	3	1	139
Limburg	2	5	35	1	1	44
Buitenland	0	0	2	0	0	2
Totaal	82	23	653	17	9	784

## 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 1993. 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. In de LBC-CHT is daarom besloten dat nagegaan moet worden of een forse vermindering van het aantal fout-positieve uitslagen mogelijk is zonder patiënten met secundaire/tertiaire CHT te missen. Dit zou bereikt kunnen worden door naast het T4 en het TSH ook het thyroxine-bindend globuline (TBG) te bepalen uit hielprikbloed. 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.

### *Sensitiviteit*

Er zijn tot op heden drie patiënten met CHT bekend die gemist zijn bij de screening in 1994: één met primaire CHT en twee met secundaire/tertiaire CHT. Van deze 3 patiënten zijn twee patiënten wel gescreend, maar hadden een fout-negatieve uitslag en één patiënt is niet gescreend.

De patiënt met primaire CHT is gemist, omdat het kind niet gescreend is. Het werd geboren in het ziekenhuis, waar in verband met geelzien bloed werd afgenomen met behulp van een hielprik. Het kind kon daarna met de moeder mee naar huis. Toen de wijkverpleegkundige langskwam voor de hielprik in verband met PKU/CHT-screening was moeder in de veronderstelling dat deze reeds verricht was. De hielprik is toen niet afgenomen. Op grond van geel zien en sufheid is het kind op de leeftijd van 1 maand verwezen naar het ziekenhuis, waar de diagnose primaire CHT gesteld werd (vrij T4 < 0,7 pmol/l, TSH 1745 mE/l). Het is behandeld op de leeftijd van 1 maand en 10 dagen. Daarnaast werd er nog een patiënt met het Syndroom van Down gemeld met verschijnselen van hypothyreoïdie. Bij screening op de leeftijd van 7 dagen was het T4 100 nmol/l (-2,4 SD) en het TSH 10,2 mE/l. Een tweede hielprik was niet geïndiceerd omdat het kind onder de prematurenregeling (zie 2.1.1) viel (geboortegewicht 920 gram, zwangerschapsduur 30 weken). Op de leeftijd van 13 dagen werd een vrij T4 van 19 pmol/l en een TSH van 7,9 mE/l bepaald en op de leeftijd van een maand waren deze waarden respectievelijk 15,1 en 15,8. De behandeling met T4 werd ingesteld op de leeftijd van 2 maanden. De screeningsuitslag van deze patiënt is niet als fout-negatief beschouwd, omdat de LBC-CHT het aannemelijk acht dat het hier om een verworven vorm van hypothyreoïdie gaat.

Eén van de patiënten met secundaire/tertiaire CHT had bij screening op de leeftijd van 8 dagen een T4 van 35 nmol/l (-4,0 SD) en een TSH < 2 mE/l. Omdat de patiënt onder de prematurenregeling viel (geboortegewicht 920 gram, zwangerschapsduur 30 weken) was verwijzing niet geïndiceerd. Het is opgespoord op grond van zijn microgenitaal. De behandeling met T4 vond plaats op de leeftijd van 2 maanden. De andere patiënt met secundaire/tertiaire CHT had een geboortegewicht van 3830 gram

en werd geboren na 41 weken. Het is gemist omdat het T4 en TSH bij screening 'negatief' was (T4: 101 nmol/l, -1,9 SD; TSH 3,8 mE/l). Het TBG bij screening was 447 nmol/l (T4/TBG-ratio is 7,2). Op grond van de nieuwe verwijscriteria die op 1 januari 1995 zijn ingegaan was dit kind in aanmerking gekomen voor een tweede hielprik en was het waarschijnlijk wel opgespoord bij de screening. De sensitiviteit van de screening in 1994 is dus 98% (82/84).

#### *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 1994 van de gescreende kinderen 195.000 zonder CHT, namelijk 195.084 (totaal gescreend) minus 84 (gescreende CHT). Van de 784 verwezen kinderen zijn er 27 ten onrechte verwezen (zie 3.4), oftewel 757 zijn terecht verwezen. Van deze 757 hadden 82 wel CHT en 675 geen CHT. De specificiteit van de screening is:  
 $(195.000 - 675)/195.000$  is 99,65%.

#### *Positief voorspellende waarde*

Van de 757 (784-27 onterecht verwezen kinderen) terecht verwezen kinderen hadden 82 kinderen CHT. De positief voorspellende waarde is 10,8% (82/757). In 1993, 1992, 1991, 1990, 1989 en 1988 waren deze percentages respectievelijk 10,2, 7,0, 6,3, 6,5, 7,7 en 5,7.

Tabel 23 geeft de positief voorspellende waarde weer naar screeningscategorie van direct naar een kinderarts verwezen kinderen. Uit de tabel blijkt dat de kans op CHT met name hoog is bij kinderen met 'afwijkende' TSH-waarden. De verwijzing vond echter merendeels plaats uitsluitend op grond van een 'afwijkende' T4-waarde.

Tabel 23 Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de kinderen geboren in 1994 die op grond hiervan direct werden verwezen: aantal permanente CHT-gevallen per aantal gescreende kinderen

T4 (s.d.)	TSH (mE/l)			totaal
	afwijkend >= 50	dubieus 20-49	negatief <=19	
afwijkend <= -3,0	34/36 (=94%)	0/4 (=0%) ^	3/146 (=2%)	37/186 (=20%)
dubieus -2,9 - -2,1	18/26 (=69%)			18/26 (=69%)
negatief >= -2,0	10/18 (=56%)			10/18 (=56%)
Totaal	62/80 (=78%)	0/4 (=0%)	3/146 (=2%)	65/230 (=28%)

^ exclusief prematuren die op de voorgeschreven leeftijd werden gescreend

Opmerking: de som van het aantal direct verwezenen (230) en het aantal verwezenen na twee hielprikken (486, zie tabel 24) is niet gelijk aan het totaal aan verwezenen in 1994 (784), omdat in de tabellen 23 en 24 alleen die kinderen zijn opgenomen die terecht verwezen zijn en waarvan de diagnose en de waarden van de eerste hielprik bekend waren



Van de 486 kinderen met bekende diagnose, die terecht verwezen waren na de tweede hieiprik, hadden 15 kinderen CHT (tabel 24). De kans op CHT, wanneer een kind na twee hieiprikken wordt verwezen, is dus 3% (15/486). Veruit het merendeel van de kinderen (447) had bij de eerste screening een 'dubieuze' T4-waarde en een 'negatieve' TSH-waarde.

Tabel 24 Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hieiprik bij de kinderen geboren in 1994 die verwezen werden na twee hieiprikken: aantal permanente CHT-gevallen per aantal gescreende kinderen

T4 (s.d.)	TSH (mE/l)			totaal
	afwijkend ≥ 50	dubieus 20-49	negatief ≤ 19	
afwijkend ≤ -3,0		1/5 <sup>^</sup> (=20%)		1/5 (=20%)
dubieus -2,9 - -2,1		1/9 (=11%)	7/447 (=2%)	8/456 (=2%)
negatief ≥ -2,0		6/25 (=24%)		6/25 (=24%)
Totaal		8/39 (=21%)	7/447 (=2%)	15/486 (=3%)

<sup>^</sup> Prematuren

Opmerking: zie de opmerking bij tabel 23

### Wijziging prematurenregeling

Per 1 januari 1993 is besloten de prematurenregeling te vereenvoudigen (zie 2.1.1). Deze wijziging heeft ertoe geleid dat het percentage prematuren onder de verwezen kinderen nog slechts 5% (42/784) is. In voorgaande jaren was het percentage prematuren ongeveer 20% (tabel 9). Met behulp van deze gegevens kan uitgerekend worden dat de wijziging van de prematurenregeling ertoe geleid heeft dat ongeveer 140 prematuren niet meer voor verwijzing in aanmerking zijn gekomen  $((140 + 42))/(784 + 140) = 20\%$ .

### Verschuiving van het afkappunt van TSH

Met ingang van 1 januari 1993 is het afkappunt van TSH bij de screening verschoven van 28 mE/l naar 20 mE/l. Van de 784 verwezen kinderen hadden 36 bij de eerste of tweede hieiprik een TSH-concentratie in de range van 20 tot en met 27 mE/l. Van deze 36 zouden 3 kinderen ook op grond van

de T4-waarden verwezen zijn. Kortom, verschuiving van het afkappunt van TSH heeft geleid tot 33 extra verwezen kinderen. Van deze 33 werd bij 6 kinderen CHT vastgesteld (tabel 25).

Tabel 25 Patiënten met CHT opgespoord dankzij de verschuiving van het afkappunt van TSH

TNO- vlgnr.	Eerste hieiprik		Tweede hieiprik		Eerste diagnostisch onderzoek			
	T4 (SD)	TSH (mE/l)	T4 (SD)	TSH (mE/l)	vrij T4 (pmol/l)	TSH (mE/l)	geb. gew.	zw. duur
76	-2,5	28	-2,6	24	13	11	1610	36
290	-1,7	22	-1,6	41	6	169	3580	37
363	-1,8	26	-2,4	33	15	27	3250	.
592	-1,5	26	-2,1	33	12	52	2490	35
594	-2,3	17	-1,8	22	14	15	3225	.
623	-3,7	23	-4,2	200	5	107	1330	30

### Conclusies

- Drie patiënten met CHT hadden een fout-negatieve uitslag bij de screening
- Eén patiënt is gemist bij de screening omdat het niet gescreend is.
- de positief voorspellende waarde van 'dubieuze' en 'afwijkende' T4-waarden in combinatie met 'negatieve' (normale) TSH-waarden is laag
- de wijziging van de prematurenregeling heeft ertoe geleid dat 140 prematuren niet voor verwijzing in aanmerking kwamen. Wel zijn hierdoor twee patiënten met CHT gemist
- verruiming van het TSH-afkappunt heeft geleid tot 33 extra verwijzingen, waarvan bij 6 de diagnose CHT gesteld is.

**LITERATUUR**

ADVIESCOMMISSIE CHT. Screening op congenitale hypothyreoïdie: werkmap voor Kinderartsen, 2e uitg. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, 1986.

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

CAPIAU H, ROELEN L, CLARA R. Familial thyroid ectopy. Abstract in Nato Advanced Research Workshop, Brussels, 1988.

CHILDS B, GARNER LI. Etiologic factor in sporadic cretinism: analysis of 90 cases. *Ann Hum Genet* 1954;19:90-6.

CUCKLE HS, NJ WALD. Principles of screening. In: Wald NJ ed. *Antenatal and neonatal screening*. Oxford: University Press, 1984.

DELANGE F, C BECKERS, R HOFER et al. Progress report on neonatal screening for congenital hypothyroidism in Europe. In: Burrow GN, Dussault JH, eds. *Neonatal thyroid screening*. New York: Raven Press, 1980.

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.

DUSSAULT JH. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in preterm infants. in: Delange F, Fisher DA, Malvaux P, eds. *Pediatric and Adolescent Endocrinology* vol. 14. Basel: Karger, 1985:106-116.

ELVERS LH, LOEBER JG. Vergelijking van computerprogrammatuur voor de berekening van de T4-RIA resultaten in het kader van de screening op congenitale hypothyreoïdie. Bilthoven: RIVM, 1992a.

ELVERS LH, LOEBER JG. Standaardisatie van de bepaling van thyrotropine in hielprikbloed met behulp van referentiebloedvlekken. Bilthoven: RIVM, 1992b.

GAAG RD van der, DREXHAGE HA, DUSSAULT JH. The role of maternal immunoglobulins blocking TSH-induced thyroid growth in sporadic forms of congenital hypothyroidism. *Lancet* 1985;ii:246-50.

GENEESKUNDIGE HOOFDINSPECTIE VAN DE VOLKSGEZONDHEID. Draaiboek screening op PKU en CHT, 1993, 2e uitgave.

GONS MH, KOK K, MIGA GM, VIJLDER JJM de. Urinary iodine excretion in newborns in the Netherlands. In: Hall R, Köbberling J, eds. Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess. New York: Raven Press, 1985:

GONS MH, VULSMA T, VIJLDER JJM de. Congenitale hypothyreoïdie: nieuwe inzichten en ontwikkelingen. Tijdschr Kindergeneesk 1986;54:164-9.

GOUJARD J, SAFAR A, ROLLAND A, JOB JC. Epidémiologie des hypothyroïdies congénitales malformatives. Arch Fr Pédiatr 1981;38:875-9.

HOLTZMANN C, SLAZYK WE, CORDERO JF, et al. Descriptive epidemiology of missed cases of phenylketonuria and congenital hypothyroidism. In: Andrews LB ed. Legal liability and quality assurance in newborn screening. Chicago: American Bar Foundation, 1985:28-37.

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

IRIE M, NAKAJIMA H, INOMATA H et al. Screening of neonatal hypothyroidism in Japan. In: Therrell BL jr ed. Advances in neonatal screening. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1987: 41-7.

KLEIN AH, MELTZER S, KENNEY FN. Improved prognosis of congenital hypothyroidism treated before 3 months. J Pediatr 1972;81:912-5.

KOK JH. Thyroid function in preterm infants with and without the respiratory distress syndrome. Proefschrift Universiteit van Amsterdam, 1985.

KOOISTRA L, LAANE C, SCHELLEKENS JMH, VULSMA T, KALVERBOER AF. Motor and cognitive development in congenital hypothyroidism. J Pediatr 1994;124:903-9.

LOEBER JG, 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 1993.

LA FRANCHI S, HANNA CE, KRAINZ PL et al. Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: results of the Northwest regional screening program. Pediatrics 1985;76:734-40.

MANDEL S, et al. Thyroxine-binding globulin deficiency detected by newborn screening. J Pediatr 1993;122:227-30.

MIYAI K. Defect in hypothalamic-pituitary function. in: Delange F, Fisher DA, Malvaux P, eds. *Pediatric and Adolescent Endocrinology* vol.14. Basel: Karger, 1985: 143-153.

NEW ENGLAND CONGENITAL HYPOTHYROID COLLABORATIVE: Pitfalls in screening for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 1979;70:16-20.

REES-WORTELBOER MM van. *Jodium en Krop in Nederland: een evaluatie van de strumapropylaxe*. Proefschrift Rijksuniversiteit Leiden, 1988.

VAANDRAGER GJ, KNIPSCHEER W. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1986: verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. Leiden: NIPG-TNO, 1987.

VAANDRAGER GJ, VERKERK PH. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1987: verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. Leiden: NIPG-TNO, 1988. Publ.nr. 88.059.

VERKERK PH, VAANDRAGER GJ. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1988: verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. Leiden: NIPG-TNO, 1989. Publ. nr. 89.091.

VERKERK PH, VAANDRAGER GJ. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1989: verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. Leiden: NIPG-TNO, 1990. Publ. no. 90.103.

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

VERKERK PH, VERLOOVE-VANHORICK SP. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1990: verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. Leiden: NIPG-TNO, 1991. Publ.nr. 91.068.

VERKERK PH, VERLOOVE-VANHORICK SP. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1991 en 3e meetpunt 1986: Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. Leiden: NIPG-TNO, 1992. Publ.nr. 92.066.

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

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 vervoegd [letter]. Tijdschrift voor Verloskundigen 1994;19:586.

VERKERK PH. De verpleegkundige rol bij de hielprik. Verpleegkunde professioneel 1994;1:4-6.

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 1

## 3e meetpunt 1989

*Inleiding*

In deze bijlage wordt verslag uitgebracht over het derde meetpunt van de kinderen verwezen bij de screening op CHT en geboren in 1989, 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 (Vaandrager en Knipscheer, 1987). De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten. Bij het derde meetpunt wordt, bij de behandelend kinderarts, nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CHT of waarbij nog geen conclusie mogelijk was. 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 vier kinderen, verwezen bij de screening, gemeld die geboren zijn in 1989. Van de 938 verwezen kinderen hadden bij het derde meetpunt 68 kinderen permanente CHT.

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

- vier kinderen die geclassificeerd waren als permanente CHT, bleken passagère CHT te hebben
- zes kinderen die geclassificeerd waren als 'nog geen conclusie mogelijk' bleken geen CHT (n=2), passagère CHT (n=1) of CHT (n=3) te hebben

Tabel 1 geeft een overzicht gegeven van de subclassificatie.

Tabel 1 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1989

Subclassificatie	Aantal
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
agenesie	12
ectopie	29
hypoplasie	1
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	4
Tg-synthese-defekt	4
trapping-defect	1
(Nog) onbekend	14
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	3
Totaal	68

*Diagnosen naar entadministratie*

Tabel 2 geeft de diagnosen naar entadministratie. Bij 6 kinderen was geen conclusie mogelijk, allen zijn overleden.



Tabel 2 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1989

Regio entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	Geen concl/mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	3	0	26	0	1	30
Friesland	3	2	32	0	0	37
Drenthe	1	1	20	0	0	22
West-Overijssel	1	0	34	0	0	35
Twente	3	1	21	0	0	25
Flevoland	1	2	15	0	0	18
Gelderland	11	8	150	1	4	174
Utrecht	3	4	45	0	3	55
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	8	8	60	2	4	82
Amsterdam	2	2	53	0	0	57
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	10	3	154	1	8	176
Rotterdam	2	2	29	0	0	33
Zeeland	3	0	8	0	1	12
Noord-Brabant	15	7	129	2	2	155
Limburg	2	1	17	0	5	25
Onbekend	0	1	1	0	0	2
Totaal	68	42	794	6	28	938

Reprografie: TNO-PG  
Projectnummer: 5845