

W.J. MEIJER (NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GEZONDHEIDSZORG TNO)

W. SCHOPMAN (BERGWEGZIEKENHUIS, ROTTERDAM)

---

VERSLAG VAN DE LANDELIJKE BEGELEIDINGSKOMMISSIE  
CONGENITALE HYPOTHYREOÏDIE (CHT) OVER DE SCREENING  
OP CHT BIJ KINDEREN GEBOREN IN 1981

---

Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO

Leiden

februari 1984



## INHOUD

blz.

VOORWOORD	
LIJST VAN AFKORTINGEN EN BEGRIPPEN	
1. INLEIDING. . . . .	1
2. PROCEDURE EN METHODE VAN SCREENING . . . . .	4
3. DEELNAME AAN DE SCREENING. . . . .	5
4. EERSTE SCREENING EN VERVOLGONDERZOEK . . . . .	8
4.1 Een negatieve uitslag van de eerste screening . . . . .	8
4.2 Een dubieuze uitslag van de eerste screening. . . . .	8
4.3 Een positieve uitslag van de eerste screening . . . . .	8
4.4 Onvoldoende vulling van de eerste hielprik. . . . .	10
4.5 Vervolgonderzoek na de tweede hielprik. . . . .	11
4.6 Aanvullende informatie. . . . .	14
4.7 Samenvatting eerste screening en vervolgonderzoek . . . .	14
4.8 De voorspellende waarde van de uitslag van de eerste screening. . . . .	14
5. KINDEREN MET VASTGESTELDE CHT, HYPERTHYREOTROPINEMIE EN TBG-DEFICIËNTIE. . . . .	15
5.1 Kinderen met permanente primaire CHT. . . . .	17
5.2 Kinderen met primaire CHT, nog niet duidelijk passagère of permanent. . . . .	19
5.3 Kinderen met passagère primaire CHT . . . . .	20
5.4 Kinderen met secundaire of tertiaire CHT. . . . .	20
5.5 Kinderen met hyperthyreotropinemie. . . . .	20
5.6 Kinderen met TBG-deficiëntie. . . . .	27
6. EFFECTIVITEIT VAN DE SCREENING . . . . .	27
6.1 Kosten-baten analyse. . . . .	28
7. DE TIJDSDUREN BIJ SCREENING EN FOLLOW-UP . . . . .	28
8. KWALITEITSBEWAKING VAN DE CHT-LABORATORIA. . . . .	31
9. DE BEWAKING EN EVALUATIE VAN DE SCREENING. . . . .	39
10. SAMENVATTING . . . . .	41
11. VRAGEN VOOR ONDERZOEK EN CONCLUSIE . . . . .	42
LIJST VAN DE TABELLEN IN DIT RAPPORT . . . . .	43
LITERATUUR . . . . .	44

BIJLAGEN:

BIJLAGE I	: Landelijke Begeleidingscommissie Congenitale Hypothyreoïdie . . . . .	47
BIJLAGE II	: Adviesgroep CHT in 1981. . . . .	50
BIJLAGE III	: Provinciale Kruisverenigingen en Entadministraties . . . . .	52
BIJLAGE IV	: CHT-laboratoria. . . . .	53

Van dit rapport werd hoofdstuk 8 geschreven door Dr W. Schopman ,  
Bergwegziekenhuis, Rotterdam en het resterende deel door W.J.  
Meijer, Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO  
te Leiden.



## VOORWOORD

Vanaf september 1974 krijgen vrijwel alle pasgeborenen in Nederland kort na de eerste levensweek een hielprik voor de screening op PKU (phenylketonurie). Vanaf januari 1981 wordt met dezelfde prik bloed afgenomen voor de screening op CHT (congenitale hypothyreoïdie, aangeboren onvoldoende schildklierwerking). Vele instanties zijn hier samenwerkend bij betrokken, zoals het thans voor ons liggend verslag duidelijk weergeeft. Ook is in dit overzicht te lezen de eerste resultaten van het diagnostisch onderzoek en hoe het met de door screening geselecteerde kinderen verder is gegaan.

Zonder continue evaluatie is toepassing van bevolkingsonderzoek op ethische gronden onaanvaardbaar. Het is verheugend dat mede door subsidiëring van de zijde van de Ziekenfondsraad in de proces-evaluatie van meet af aan is voorzien; dit verslag vloeit daar uit voort. Het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg/TNO behartigt de uitvoering hiervan op voortreffelijke wijze. Door het referentie-instituut van de CHT-screening in Rotterdam wordt de vergelijkbaarheid van de resultaten in de vijf CHT-regio's gevolgd en per kwartaal gerapporteerd.

Enige kernpunten uit dit eerste jaarverslag zijn:

- deelname van de pasgeborenen aan de screening was zeer hoog (99,4%);
- het percentage onvoldoende vulling (zodat een nieuwe hielprik nodig is) was relatief hoog (1,4%) hetgeen naar verwachting zal afnemen naarmate de screening langer functioneert;
- de kinderen die op grond van de screeningsuitslag nadere diagnostiek nodig hadden, werden inderdaad vrijwel allemaal naar een kinderarts verwezen;
- het aantal vals-positieve uitslagen (inherent aan de gekozen methode) was in 1981 nog groot;
- er zijn in dit verslagjaar geen gevallen van CHT aan het licht gekomen die bij de screening waren gemist (geen vals-negatieve uitslagen);
- er werden in 1981 in totaal tenminste 64 kinderen met CHT vroegtijdig gediagnostiseerd.

Op grond van de voortgaande evaluatie komen de volgende wensen naar voren:

- reductie van het aantal vals-positieve uitslagen (in 1<sup>9</sup>82 voor de premature pasgeborenen inmiddels gerealiseerd);
- meer inzicht in de wijze waarop de screening en de eventuele verwijzing door de ouders worden ervaren (in 1983 werd een onderzoek hiernaar gerealiseerd);
- verbetering van de voorlichting over de screening zowel aan de betrokken hulpverleners als aan de ouders van kinderen die verwezen moeten worden;
- verdere vervroeging van de gemiddelde leeftijd waarop de behandeling van de patiënten wordt aangevangen;
- inzicht in het rendement van de vroege diagnostiek en behandeling van neonatale secundaire en tertiaire vormen van CHT;
- evaluatie van de mentale ontwikkeling en van het gedrag van de kinderen met CHT in relatie met de nadere causale diagnose en de genoten behandeling (in 1983 van start gegaan); en
- meer inzicht in de betekenis van lage  $T_4$  - waarden voor de ontwikkeling van te vroeg en/of te klein geboren kinderen (eveneens in 1983 van start gegaan).

Moge dit verslag bijdragen aan een verdere verbetering van de gezondheid van kinderen die geboren worden met een onvoldoende werking van hun schildklier.

G.A. de Jonge  
voorzitter Landelijke  
Begeleidingscommissie CHT

## Lijst van afkortingen en begrippen

CHT = congenitale hypothyreoïdie, aangeboren onvoldoende schildklierfunctie

primaire CHT = CHT waarbij de oorzaak is gelegen in de schildklier

secundaire CHT = CHT waarbij de oorzaak is gelegen in de hypofyse

tertiaire CHT = CHT waarbij de oorzaak is gelegen in de hypothalamus

TSH = thyreoïd stimulerend hormoon ('thyreoïd' = schildklier)

HTT = hyperthyreotropinemie, een toestand met sterk verhoogde TSH-waarde en normale waarden van vrij T4 (zie pag. 1)

TBG-deficiëntie = toestand met geheel of gedeeltelijk ontbreken van thyroxin binding globulin (TGB) (zie pag. 15)

screening = het splitsen van een populatie met een volledig gestandaardiseerde werkwijze, en met behulp van vaste criteria in een groep die de aandoening vrijwel zeker niet heeft (negatieven) en een groep die de aandoening mogelijk wel heeft (positieven)

diagnostisch onderzoek = het op het individu gerichte onderzoek, waarbij het bestaan van de aandoening bij het individu wordt uigesloten of bevestigd

fout- (resp. echt-)positieven = die individuen die op grond van de screeningsuitslag zijn verwezen voor diagnostisch onderzoek (bij de screening op CHT: vanwege een positieve of twee maal dubieuze screeningsuitslag) en bij wie door diagnostisch onderzoek de aandoening is uitgesloten (resp. bevestigd)

fout- (resp. echt-)negatieven = die individuen die op grond van de screeningsuitslag niet zijn verwezen voor diagnostisch onderzoek en bij wie de aandoening wel, resp. niet aanwezig is

voorspellende waarde van een dubieuze, resp. positieve screeningsuitslag = de kans op CHT of HTT bij een kind met een dubieuze, resp. positieve screeningsuitslag

voorspellende waarde van een verwijzing = de kans op CHT of HTT bij een kind bij wie diagnostisch onderzoek is geïndiceerd op grond van de screeningsuitslag (na een positieve of twee maal dubieuze screeningsuitslag)



## 1. INLEIDING

In dit verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT wordt verslag gedaan van de screening op aangeboren onvoldoende schildklierfunctie, congenitale hypothyreoïdie (CHT) in 1981. Een kort verslag over de screening in 1981 is reeds verschenen (1).

De screening op CHT is in Nederland op 1 januari 1981 landelijk ingevoerd na een zorgvuldige evaluatie in een proefregio (2, 3) en een positief advies van de Gezondheidsraad (4). Dit rapport doet verslag van het eerste jaar van deze landelijke screening en betreft de kinderen die geboren zijn in 1981.

In deze paragraaf worden enige kernbegrippen toegelicht en een beeld geschetst van de organisatie van de screening.

Congenitale hypothyreoïdie, afgekort CHT (aangeboren onvoldoende schildklierfunctie) kan leiden tot onherstelbare beschadiging van het centrale zenuwstelsel in een fase waarin klinische symptomen nog zo onduidelijk zijn dat geen diagnose kan worden gesteld en de noodzakelijke behandeling achterwege blijft. Het doel van de screening op CHT is om tijdige behandeling met toedienen van schildklierhormoon mogelijk te maken, opdat de onherstelbare beschadiging van het centrale zenuwstelsel geheel of gedeeltelijk kan worden voorkomen.

De term 'hyperthyreotropinemie' (HTT) slaat op de situatie waarin de TSH-waarde sterk verhoogd is bij een normale T4-waarde ( $> 70$  nmol/l). HTT is meer een 'biochemische' definitie dan een klinische diagnose. HTT kan passagère zijn of blijken te berusten op een primaire CHT. Dit laatste kan het geval zijn bij een onvoldoende aanleg van de schildklier (hypoplasie, ectopie) waarbij de onvoldoende anatomische aanleg wordt gecompenseerd door hoge TSH-waarden. Veelal zal deze toestand van 'gecompenseerde' primaire CHT vroeg of laat overgaan in een "gedecompenseerde" primaire CHT met onvoldoende circulerend schildklierhormoon.

Bij screening wordt een populatie gesplitst in twee groepen: een groep die de aandoening vrijwel zeker niet heeft en een groep die de aandoening mogelijk wel heeft zodat vervolgonderzoek nodig is. In het geval van de screening op CHT zijn er drie soorten testuitslagen:

1. 'positief', waarbij de uitslag van de screening sterk afwijkend was en zo snel mogelijk diagnostisch onderzoek dient te geschieden;

2. 'negatief', waarbij de uitslag van de screening als "normaal" wordt beschouwd en waarbij geen vervolgonderzoek nodig is;
3. 'dubieus': de tussenliggende waarden, waarbij een tweede screening is geïndiceerd; na twee maal dubieuze uitslag volgt alsnog verwijzing.

De kinderen die na screening zijn verwezen (na een positieve of twee maal dubieuze screeningsuitslag) blijken na diagnostisch onderzoek te behoren tot de echt-positieven (CHT bevestigd) of de fout-positieven (CHT uitgesloten). De kinderen met een normale screeningsuitslag kunnen later als "fout-negatief" worden bestempeld, indien toch een congenitale hypothyreoïdie aanwezig blijkt te zijn.

Bij de CHT-screening is er een wezenlijk verschil tussen *screening* en *diagnostisch onderzoek*. Bij de screening wordt niet beoogd om bij individuen de pathologie uit te sluiten of te bevestigen, hetgeen bij diagnostisch onderzoek wel het geval is. Bij screening wordt een volledig gestandaardiseerde, voor ieder individu gelijke procedure gevolgd. Deze specifieke eigenschappen van screening brengen met zich mee dat de uitvoering geschiedt in de basisgezondheidszorg in nauwe samenwerking met de eerste- en tweedelijnsgezondheidszorg.

Landelijke Begeleidingscommissie CHT. In deze commissie, ingesteld door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, zijn alle bij de screening betrokken instanties vertegenwoordigd, te weten: de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, de Geneeskundige Hoofdinspectie, de Adviesgroep CHT (zie verder), de Ziekenfondsraad, de Nationale Kruisvereniging, de Provinciaal Artsen Jeugdgezondheidszorg, het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid, de laboratoria waar de screeningsbepalingen worden uitgevoerd, de klinisch psychologen van universitaire kinderklinieken en het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg/TNO (NIPG).

De Landelijke Begeleidingscommissie CHT rekt tot haar taken:

- het volgen van de deelname aan het screeningsprogramma;
- de evaluatie van de screeningsmethode;
- het nagaan of de bij screening geselecteerde kinderen op de daartoe geschikte therapeutisch-diagnostische plaats terechtkomen (procesevaluatie);
- beoordeling van de behandelingsresultaten op de langere termijn vanuit medisch en psychologisch oogpunt (effectevaluatie).

De commissie is alert op de bij screening mogelijk gemiste patiënten met CHT (fout-negatieven). Er zijn tot heden nog geen fout-negatieve uitslagen bekend.

Nauw verbonden met de Landelijke Begeleidingscommissie CHT is de Adviesgroep CHT. Deze Adviesgroep heeft tot taak de Landelijke Begeleidingscommissie CHT te adviseren met betrekking tot de diagnostiek en behandeling van CHT en medische aspecten van de screeningsmethode. De leden van deze groep zijn tevens beschikbaar voor rechtstreekse consultatie door onder andere kinderartsen bij problemen met individuele patiënten. De groep is vooral samengesteld uit universitaire kinderendocrinologen, een biochemicus en een wetenschappelijk medewerker van het NIPG.

De uitvoering van de screening geschiedt onder verantwoordelijkheid van de Provinciaal Artsen voor de Jeugdgezondheidszorg van de Kruisorganisatie, en in Amsterdam respectievelijk Rotterdam, binnen de GG en GD onder verantwoordelijkheid van het hoofd van de afdeling Jeugdgezondheidszorg, respectievelijk Infectieziekten. Korthedshalve zal in dit rapport worden gesproken van de "Provinciaal Artsen voor de Jeugdgezondheidszorg", waarbij ook het hoofd van de afdeling Jeugdgezondheidszorg van de GG en GD te Amsterdam en het hoofd van de afdeling Infectieziekten van de GG en GD te Rotterdam worden bedoeld. De administratie geschiedt door de entadministraties, die eveneens inentingen administreren en gewend zijn aan gestandaardiseerd administratief werk.

Door de Provinciaal Artsen voor de Jeugdgezondheidszorg wordt er tevens op toegezien dat een uit de screening voortkomend advies tot verwijzing naar een kinderarts adequaat wordt opgevolgd.

De rapportage aan de begeleidingscommissie over de screening en over het diagnostisch onderzoek geschiedt door het NIPG op grond van gegevens afkomstig van de Provinciaal Artsen voor de Jeugdgezondheidszorg en de betreffende entadministraties, alsmede van de kinderartsen die diagnostisch (eventueel therapeutisch) werk aan de geselecteerde kinderen verrichten.

De centrale kwaliteitsbewaking van de vijf CHT-laboratoria geschiedt op het Referentie-instituut voor de CHT-screening te Rotterdam (Dr. W. Schopman van het Bergweg Ziekenhuis), in opdracht van het Rijks-Instituut voor de Volksgezondheid te Bilthoven. In de vierjaarlijkse rapportage (5)



wordt tevens aandacht besteed aan de aantallen vervolgonderzoeken en de tijdsduren tussen geboorte, eerste hielprik en de bepaling op het laboratorium (zie ook par. 8).

## 2. PROCEDURE EN METHODE VAN SCREENING

Evenals in de proefregio wordt de landelijke screening op CHT gecombineerd met de screening op PKU. Zoals vermeld in par. 1, berust de uitvoering bij de provinciale kruisverenigingen en - in Amsterdam en Rotterdam - de GG en GD's en de binnen deze organisaties functionerende entadministraties.

De screening op CHT bestaat uit het bepalen van schildklierfuncties in hielprikbloed, dat wordt afgenomen door wijkverpleegkundige, verloskundige, huisarts of ziekenhuispersoneel. De aanbevolen leeftijd voor het verrichten van de hielprik is op 6-9 dagen (de geboortedag geldt als dag 0). De ouders zijn van tevoren op de hoogte gesteld. Het hielprikbloed wordt in vier vlekjes opgevangen op filtreerpapier en verzonden naar het regionale PKU-laboratorium (hier worden twee vlekjes gebruikt) en vandaar worden de resterende twee vlekjes doorgestuurd naar het regionale CHT-laboratorium (de andere twee vlekjes dienen voor de CHT). Er zijn 19 PKU- en 5 CHT-laboratoria in Nederland.

Op het CHT-laboratorium wordt van alle gescreende kinderen de T4-waarde 'in duplo' bepaald. Vervolgens wordt van al de op die dag gemeten T4-waarden een curve gemaakt, waarvan het gemiddelde ( $\bar{x}$ ) en de standaarddeviatie (S.D.) worden berekend. Deze curven zijn ongeveer te beschrijven met een normale (Gaussiaanse) verdeling. Bij de laagste 20% van de gevonden T4-waarden wordt de TSH-waarde gemeten in hetzelfde bloedmonster. Bij een afwijkende screeningsuitslag is vervolgonderzoek (tweede hielprik of diagnostisch onderzoek) geïndiceerd. Een sterk afwijkende uitslag van T4 of TSH wordt 'positief' genoemd; hierbij wordt aan de huisarts verzocht het kind met spoed te verwijzen naar een kinderarts voor diagnostisch onderzoek. Een waarde die inligt tussen een positieve en normale waarde wordt als 'dubieus' geïnterpreteerd en is een indicatie voor een tweede hielprik. Wanneer bij zo een tweede hielprik een dubieuze of positieve uitslag wordt gevonden, dan wordt het kind alsnog verwezen voor diagnostisch onderzoek. Het onderscheid tussen positieve, dubieuze en normale screeningswaarden van T4 en TSH wordt gemaakt met vaste criteria,



de 'afkapgrenzen' (cut-off-points). De afkapgrenzen voor T4 zijn: positief als  $T4 \leq \bar{x} - 3.0 \text{ S.D.}$  en normaal als  $T4 > \bar{x} - 2.1 \text{ S.D.}$  De afkapgrenzen voor TSH zijn: positief als  $TSH > 0.20 \mu\text{E/pons}$  (ongeveer 50 mE/l serum) en normaal als  $TSH \leq 0.10 \mu\text{E/pons}$  (ongeveer 25 mE/l). Zowel bij T4 als bij TSH worden de tussenliggende waarden geïnterpreteerd als dubieuze uitslagen. (Overigens werden om laboratorium-technische redenen door het CHT-laboratorium te Amsterdam van 1 januari 1981 tot 1 januari 1982 iets andere afkapgrenzen voor de TSH-waarden gehanteerd: positief bij een waarde  $\geq 0.15 \mu\text{E/pons}$  en normaal bij een waarde  $< 0.08 \mu\text{E/pons}$ . Vanaf 1 januari 1982 worden dezelfde afkapgrenzen als in de andere laboratoria aangehouden.)

De in het laboratorium gevonden uitslagen worden doorgegeven aan de provinciaal arts jeugdgezondheidszorg, die erop toeziet dat waar nodig vervolgonderzoek (tweede hielprik of diagnostisch pediatrisch onderzoek) plaatsvindt.

Voor een meer gedetailleerde beschrijving van de screeningsprocedure wordt verwezen naar het Draaiboek voor de screening op PKU en CHT 86).

### 3. DEELNAME AAN DE SCREENING

Van de 177.671 kinderen die in 1981 zijn geboren, werden 176.311 kinderen onderzocht. Wanneer de kinderen die vóór de screeningsleeftijd overleden, buiten beschouwing worden gelaten, werd van alle kinderen die in aanmerking kwamen voor screening in 1981 99,4% onderzocht. In de eerste helft van 1982 werd een overeenkomstig resultaat bereikt. Dit fraaie resultaat is te danken aan de inzet van alle bij de screening betrokken instanties en de medewerking van de ouders.

In tabel 1A wordt een overzicht gegeven van de screening op CHT. Van de 1359 niet-gescreende kinderen (0,76% van het totaal aantal pasgeborenen) is bij 682 (50%) de oorzaak niet bekend, 328 (24%) zijn overleden en bij 287 (21%) is weigering van de ouders de oorzaak. In tabel 1B worden de percentages die behoren bij de respectievelijke entadministraties, aangegeven. De optredende verschillen in deze percentages verdienen nadere aandacht.

De gegevens uit tabel 1A en 1B over de "leeftijd waarop de uitslag bekend is bij de entadministratie" worden elders in dit rapport besproken (par. 7). De drie laatste kolommen van tabel 1A en 1B worden besproken in par. 4.6.

Tabel 1A. Gegevens over de screening op CHT in 1981

REGIO	AANTAL GEBORENEN	AANTAL GESCREEND	NIET GESCREEND						LEEFTIJD WAAROP UITSLAG BEKEND IS BIJ ENTADMI- NISTRATIE		2e HIELPRIK VERRICHT ONDANKS NEGatieve UIT- SLAG 1e HIELPRIK	MEER DAN 3 HIELPRIKKEN VERRICHT NAAR PKU	MEER DAN 3 HIELPRIKKEN VERRICHT NAAR CHT
			TOTAAL	WEIGERING	OVERLEDEN	VERTROKKEN	MEDISCH BEZWAAR	ONBEKEND	< 18 DAGEN	≥ 18 DAGEN			
GRONINGEN	6705	6685	20	9	9	2			6516	169			
FRIESLAND	8226	8187	39	18	18			3	8095	92	10		3
DRENTHE	5163	5147	16	12	4				5075	72			
OVERIJSSSEL	15898	15803	95	45	35	4	4	7	15535	268	334	3	4
GELDERLAND	21260	21089	171	33	32	2	3	101	20328	761			10
UTRECHT	11633	11549	84	53	15	6		10	10382	1167	5		1
NOORD-HOLLAND excl. Amsterdam	18936	18804	132	24	46		2	60	13402	5402	1		2
AMSTERDAM	7636	7537	99	18	18	20	3	40	2787	4750	29	3	3
ZUID-HOLLAND excl. Rotterdam	33313	32845	468	26	45			397	31432	1413			59
ROTTERDAM	5947	5893	54	8	20	8		18	5532	361	45		20
ZEELAND	4485	4450	35	24	5	2	1	3	4206	244	12		
NOORD-BRABANT	26308	26205	103	9	54	1	1	38	25424	781	17	1	1
LIMBURG	12161	12118	43	8	27	2	1	5	11984	134	208		
NEDERLAND	177671	176312	1359	287	328	47	15	682	160698	15614	661	7	103
	$\frac{(1359 - 328)}{(177671 - 328)} = \frac{1031}{177343} = 0,58\%$												

tabel 1b. Percentages van niet onderzochte kinderen en het bekend zijn van de screeningsuitslag

REGIO	AANTAL GEBORENEN	AANTAL GESCREEND	PERCENTAGE NIET GESCREEND VAN DE PASGEBORENEN						(% VAN AANTAL GESCREENDE KINDEREN)		% VAN AANTAL GE-EEN NEGATIEVE UITSLAG BIJ 1e HIELPRIK	% VAN AANTAL GESCREENDE KINDEREN	
			TOTAAL	WEIGERING	OVERLEDEN	VERTROKKEN	MEDISCH BEZWAAR	ONBEKEND	LEEFTIJD WAAROP UITSLAG BEKEND IS BIJ ENTAD-MINISTRATIE			2e HIELPRIK VERRICHT ONDANKS NEGATIEVE UITSLAG 1e HIELPRIK	MEER DAN 3 HIELPRIKKEN VERRICHT NAAR PKU
									< 18 DAGEN	> 18 DAGEN			
GRONINGEN	6705	6685	0,30	0,13	0,13	0,02	-	-	97,5	2,5			
FRIESLAND	8226	8187	0,47	0,22	0,22	-	-	0,04	98,9	1,1	0,13		0,04
DRENTH	5163	5147	0,31	0,23	0,08	-	-	-	98,6	1,4			
OVERIJSSSEL	15898	15803	0,60	0,28	0,22	0,03	0,03	0,04	98,3	1,7	2,2	0,02	0,03
GELDERLAND	21260	21089	0,80	0,16	0,15	0,009	0,01	0,48	96,4	3,6			0,05
UTRECHT	11633	11549	0,72	0,46	0,13	0,05	-	0,08	89,9	10,1	0,05		0,009
NOORD-HOLLAND excl. Amsterdam	18936	18804	0,70	0,13	0,24	-	0,01	0,32	71,3	28,7	0,005		0,01
AMSTERDAM	7636	7537	1,30	0,23	0,23	0,26	0,04	0,53	37,0	63,0	0,41	0,04	0,04
ZUID-HOLLAND excl. Rotterdam	33313	32845	1,40	0,08	0,14	-	-	1,20	95,7	4,3			0,18
ROTTERDAM	5947	5893	0,91	0,13	0,34	0,13	-	0,30	93,9	6,1	0,79		0,34
ZEELAND	4485	4450	0,78	0,54	0,11	0,04	0,02	0,07	94,5	5,5	0,28		
NOORD-BRABANT	26308	26205	0,39	0,03	0,20	0,004	0,004	0,14	97,0	3,0	0,07	0,004	0,004
LIMBURG	12161	12118	0,35	0,07	0,22	0,02	0,008	0,04	98,9	1,1	1,75		
NEDERLAND	177671	176312	0,76	0,16	0,18	0,03	0,008	0,38	91,1	8,9	0,39	0,004	0,06

#### 4. EERSTE SCREENING EN VERVOLGONDERZOEK

In deze paragraaf wordt besproken hoeveel kinderen in 1981 zijn gescreend, en welk verder onderzoek bij hen heeft plaatsgevonden. Hierbij wordt gebruik gemaakt van tabel 2A en 2B en de drie rechterkolommen van tabel 1A en 1B. Deze tabellen zijn gebaseerd op de opgaven van de Provinciaal Artsen voor de Jeugdgezondheidszorg en de onder hen ressorterende entadministraties.

4.1 Een negatieve uitslag van de eerste screening trad op in 169.975 gevallen, dit is 96,4% van alle (176.311) gescreende kinderen. Bij deze kinderen werd geen vervolgonderzoek verricht in 99,6% van de gevallen (tabel 1B).

4.2 Een dubieuze uitslag van de eerste screening werd gevonden bij 3.295 kinderen (1,9% van alle gescreende kinderen). Bij 3.265 van deze 3.295 kinderen (99,1%) werd volgens protocol een tweede hielprik verricht. De uitslag van deze tweede hielprik was bij 66,0% (2.156 kinderen) negatief, bij 28,5% (930 kinderen) dubieus, bij 5,4% (177 kinderen) positief en in 0,06% (2 kinderen) was er onvoldoende vulling. Dus op grond van de tweede hielprikuitslag was er bij 1.107 (33,9%) van de 3.265 kinderen een indicatie tot verwijzing naar een kinderarts (twee maal dubieuze uitslag of de eerste keer dubieus en de tweede keer positief), en bij 2 kinderen een indicatie voor een derde hielprik (een keer dubieus, tweede keer onvoldoende vulling). Bij 30 (0,9%) van de 3.295 kinderen, die bij eerste screening een dubieuze uitslag hadden, werd niet een tweede hielprik verricht: in 5 gevallen (0,1%) van alle dubieuze uitslagen omdat meteen diagnostisch onderzoek werd verricht, en in 25 gevallen van hen (0,8% van alle dubieuze uitslagen), omdat geen vervolgonderzoek plaatsvond.

4.3 Een positieve uitslag van de eerste screening werd aange- troffen bij 564 kinderen, dat is 0,32% van alle (176.311) gescreende kinderen.

517 (91,7%) van deze 564 kinderen werden volgens protocol verwezen naar een kinderarts.





Bij 3 (0,5%) van deze 564 kinderen vond geen vervolgonderzoek plaats, hetgeen nadere aandacht behoeft.

Bij 44 (8,5%) van deze 564 kinderen werd een tweede hielprik verricht. Dit kan veroorzaakt zijn door een situatie waarbij eerst op grond van een dubieuze T4-waarde een tweede hielprik werd verricht, terwijl daarna een positieve TSH-waarde bekend werd, zodat de screeningsuitslag later alsnog als positief werd beoordeeld.

4.4 Bij 2477 (1,40%) van alle 176.311 gescreende kinderen was de vulling van de eerste hielprik onvoldoende. Bij 2.442 (98,6%) van deze 2.447 kinderen werd volgens protocol een tweede hielprik verricht, bij de overige 35 (1,4%) werd geen verder onderzoek verricht (hetgeen nadere aandacht behoeft). Van de 2.442 kinderen bij wie na een onvoldoende vulling een tweede hielprik werd verricht, was de uitslag bij 2.375 (97,2%) negatief, bij 44 (1,8%) dubieus en bij 3 (0,13%) positief, terwijl bij 20 kinderen (0,82%) de hielprik voor de tweede keer onvoldoende gevuld was. Dit betekent dat van de 2.442 kinderen bij wie na een onvoldoende vulling een tweede hielprik is verricht, bij 64 kinderen (2,6%) een derde hielprik geïndiceerd (twee maal onvoldoende vulling of een maal onvoldoende vulling en één dubieuze uitslag), terwijl bij 3 kinderen (0,13%) een verwijzing geïndiceerd was wegens een positieve uitslag.

In tabel 2A is aangegeven bij welk percentage van alle gescreende kinderen de vulling van de eerste hielprik onvoldoende was. De percentages blijken nogal te verschillen tussen de verschillende regio's. Bij de twee regio's, waar geen aantallen met onvoldoende vullingen vermeld, is hoogstwaarschijnlijk sprake van onderrapportage. De gepresenteerde percentages kunnen worden vergeleken met de desbetreffende gegevens uit de proefregio (3), waar in Rotterdam vanaf medio 1978 tot en met het eerste kwartaal van 1980 percentages tussen 0,82 en 1,08 werden aangetroffen.

Inmiddels is er gewerkt aan een verbetering van het vullen van het filterpapier. Voor een meer juiste indruk zijn de gegevens van na 1981 dan ook van belang.

4.5 In de meest rechter kolom van tabel 2A staat aangegeven in hoeverre na de 2e hielprik vervolgonderzoek is geschied. Volgens deze getallen is bij 107 kinderen een 3e hielprik verricht (met de uitslag: 69 keer negatief, 30 keer dubieus en 8 keer positief), terwijl van 1.115 kinderen staat aangegeven dat zij na de 2e hielprik zijn verwezen naar de kinderarts. Bij 4 kinderen is geen vervolgonderzoek geschied. De interpretatie van deze getallen is een enigszins gecompliceerde zaak, omdat in sommige gevallen is afgeweken van de indicaties volgens het screeningsprotocol.

Een derde hielprik moet volgens het protocol worden verricht na tweemaal onvoldoende vulling of de combinatie van eenmaal onvoldoende vulling en eenmaal dubieuze uitslag. In 1981 was dit het geval bij 66 kinderen (2 + 44 + 20). In tabel 2B wordt per regio aangegeven hoeveel 3e hielprikken waren geïndiceerd, en hoeveel feitelijk verricht. Geconcludeerd wordt dat in 43 gevallen een derde hielprik is verricht zonder dat dit volgens het screeningsprotocol geïndiceerd was, terwijl in één geval een derde hielprik niet is verricht, ook al bestond hiertoe een indicatie volgens het screeningsprotocol.

Een verwijzing na de 2e hielprik is geïndiceerd, indien na de 1e hielprik nog geen verwijzing heeft plaatsgevonden, en er na de 2e hielprik een positieve of twee maal dubieuze screeningsuitslag bekend is. Dit is het geval bij 1.154 kinderen (zie tabel 2A: 930 + 177 + 4 + 24 + 16 + 3). Echter slechts bij 1.115 kinderen heeft de geïndiceerde verwijzing plaatsgevonden. Uit analyse van de cijfers per regio (tabel 2B) blijkt dat 40 maal een geïndiceerde verwijzing niet heeft plaatsgevonden, terwijl één keer een verwijzing plaatsvond zonder indicatie.

Voor een verklaring van deze gegevens moet worden bedacht, dat in 1981 is afgeweken van het screeningsprotocol vooral bij premature kinderen. Volgens dit protocol dient bij alle kinderen, dus ook bij prematuren, na een twee maal dubieuze screeningsuitslag diagnostisch onderzoek met venapunctie te geschieden. Echter, bij premature kinderen met een tweemaal dubieuze T4-waarde werd soms door de kinderarts, aan wie werd verzocht om een diagnostisch onderzoek te verrichten, de voorkeur gegeven aan een 3e hielprik boven een venapunctie. De reden hiervoor is dat er veel fout-positieven onder prematuren met lage T4-waarden voorkwamen en dat bij deze prematuren de lage T4-waarden meestal na de eerste twee screenings tot normale waarden zijn gestegen, en dat men bij deze fout-

Tabel 2B. Vervolgonderzoek na de tweede hielprik

REGIO	vervolgonderzoek (3e hielprik of verwijzing)														geen vervolg- onderzoek	
	3e hielprik				verwijzingen				resulterende conclusies (hypothetisch)							
	gegevens		conclusies		gegevens		conclusies									
indicatie 3e hielprik	verrichte 3e hielprik	niet geïndiceerde, verrichte 3e hielprik	geïndiceerde, maar niet verrichte hielprik	indicatie verwijzing	geschiede verwijzing	niet geïndiceerde, wel geschiede verwijzing	geïndiceerde, maar niet geschiede verwijzing	i.p.v. verwijzing een 3e hielprik	i.p.v. 3e hielprik verwijzing	gemiste verwijzing	gemiste 3e hielprik	niet-verklaarde verwijzing	niet-verklaarde 3e hielprik	totaal gemiste verwij- zingen en gemiste 3e hielprikken	totaal: geen vervolg- onderzoek na 2e hiel- prik (tabel 2A)	
GRONINGEN	2	1	0	1	34	35	1	0	1							
FRIESLAND	14	14	0		56	55		1		1				1	1	
DRENTHE	7	7	0		41	40		1		1				1	1	
OVERIJSSSEL	3	3	0		105	105		0								
GELDERLAND	13	13	0		123	123		0								
UTRECHT	13	12	0	1	60	60		0			1			1	1	
NOORD-HOLLAND excl. Amsterdam	3	8	5		97	91		6	5	1				1	1	
AMSTERDAM					26	26		0								
ZUID-HOLLAND excl. Rotterdam					248	248		0								
ROTTERDAM					68	68		0								
ZEELAND	1	2	1		42	41		1	1							
NOORD-BRABANT	10	39	29		186	164		22	22				7			
LIMBURG	0	8	8		68	59		9	8	1				1		
NEDERLAND	66	107	43	2	1154	1115	1	40	36	1	4	1	0	7	5	



positieven de voorkeur gaf aan een hielprik boven een (belastende) venapunctie. Waarschijnlijk is in een aantal van zulke gevallen, waarin bij een prematuur kind na verwijzing een 3e hielprik is verricht, in tabel 2A geregistreerd als "3e hielprik". De veronderstelling is, dat het verrichten van een 3e hielprik in plaats van een venapunctie de discrepantie verklaart tussen het geregistreerde aantal van 1.115 kinderen, die na de 2e hielprik werden "verwezen" (c.q. in aanmerking kwamen voor een diagnostische venapunctie), en het aantal van 1.154 kinderen bij wie na de 2e hielprik een "verwijzing" (venapunctie) was geïndiceerd.

Deze veronderstelling wordt uitgewerkt in tabel 2B. Voor iedere regio wordt verondersteld dat de wel verrichte, maar niet-geïndiceerde 3e hielprikken worden veroorzaakt doordat in plaats van een diagnostisch onderzoek met venapunctie ("verwijzing") een 3e hielprik heeft plaatsgevonden. Hieruit zou dan volgen, dat bij 36 van de 40 van de geïndiceerde verwijzingen een 3e hielprik heeft plaatsgevonden, terwijl in de overige 4 gevallen er geen vervolgonderzoek heeft plaatsgevonden (kolom "gemiste verwijzing"). Bij de 2 geïndiceerde, niet-verrichte hielprikken kan bij één geval een diagnostisch onderzoek hebben plaatsgevonden, dat werd geregistreerd als "verwijzing", terwijl in het tweede geval geen vervolgonderzoek heeft plaatsgevonden ("gemiste 3e hielprik"). Volgens deze veronderstellingen heeft vijf keer geen vervolgonderzoek plaatsgevonden, en wel (volgens tabel 2B) één keer in vijf regio's (Friesland, Drenthe, Utrecht, Noord-Holland en Limburg). Wat de vier eerstgenoemde regio's betreft, klopt dit met de allerlaatste kolom van tabel 2A waarin inderdaad voor ieder van deze regio's éénmaal is aangegeven dat na de 2e hielprik geen vervolgonderzoek plaatsvond. Dan blijft nog één geval over van een geïndiceerde, verwijzing, waarbij echter geen vervolgonderzoek plaatsvond, namelijk in Limburg, hetgeen niet in tabel 2A is geregistreerd. De verklaring hiervoor is waarschijnlijk het geval waarbij de eerste screening met positieve uitslag werd gevolgd door een tweede screening met negatieve uitslag, zodat misschien geen verwijzing nodig werd geacht.

Concluderend kan worden gezegd dat een sluitend beeld is verkregen van het na de 2e hielprik verrichte vervolgonderzoek.

4.6 De drie rechter kolommen van tabel 1A en 1B bevatten aanvullende informatie over de gang van kinderen door het screeningsproces. In totaal werd bij 661 kinderen (0,39%) van alle kinderen met een negatieve uitslag van de eerste screening ondanks deze negatieve uitslag een tweede hielprik verricht. De desbetreffende percentages verschillen sterk tussen de verschillende regio's. Dit verdient nadere aandacht, waarbij ook de gegevens van 1982 moeten worden betrokken. Volgens de meest rechter kolom werden bij 103 kinderen (0,06% van alle gescreende kinderen) meer dan 3 hielprikken verricht naar CHT. Een derde hielprik kan zijn oorzaak vinden in onvoldoende vullingen, of afwijkingen van het protocol.

4.7 Samenvattend betekent dit, dat bij de eerste screening bij 96,4% van de kinderen een negatieve uitslag optrad, bij 1,9% een dubieuze uitslag en bij 0,32% een positieve uitslag, terwijl bij 1,4% de vulling onvoldoende was. Van de kinderen met een dubieuze uitslag van de eerste screening kwamen na de tweede screening 33,9% in aanmerking voor verwijzing naar een kinderarts na de tweede hielprik. In een klein percentage werd afgeweken van het protocol bij het verrichten van vervolgonderzoek.

#### 4.8 De voorspellende waarde van de uitslag van de eerste screening

Zoals in par. 5 wordt besproken, werd bij 75 van de 82 kinderen met CHT of HTT de diagnose gesteld dank zij de screening; 6 kinderen werden al ontdekt vóórdat de screeningsuitslag bekend was. Van deze 75 kinderen zijn 55 opgespoord na een positieve uitslag van eerste screening, 19 na een dubieuze uitslag van eerste screening, en 1 na een normale uitslag (par. 5.3). In totaal werd bij de eerste screening bij 564 kinderen een positieve uitslag gevonden. Dus de kans op het vinden van CHT of HTT bij een positieve uitslag van eerste screening (in andere woorden: de voorspellende waarde van een positieve eerste-screeningsuitslag) is gelijk aan  $55:564 = 9,8\%$  (een kans van ongeveer 1:10). Bij 3.265 kinderen werd na eerste screening een dubieuze uitslag gevonden, van wie 19 CHT of HTT bleken te hebben. Dus is de kans op het vinden van

CHT of HTT bij een dubieuze eerste-screeningsuitslag (de voorspellende waarde van een dubieuze eerste-screeningsuitslag) gelijk aan  $19:3265 = 0,6\%$  (een kans van 1:172).

Medio 1982 zijn de selectiecriteria voor een "afwijkende" waarde van T4 (afkapgrenzen) bij prematuren gewijzigd na een nadere evaluatie vanwege het hoge percentage fout-positieven. Hiervan zal verslag worden gedaan in de rapportage over 1982.

#### 5. KINDEREN MET VASTGESTELDE CHT, HYPERTHYREOTROPINEMIE EN TBG-DEFICIËNTIE

In dit hoofdstuk worden de kinderen beschreven bij wie een CHT, hyperthyreotropinemie of TBG-deficiëntie is vastgesteld.

Zoals bekend wordt CHT onderverdeeld in *primaire CHT* (oorzaak in de schildklier), *secundaire CHT* (oorzaak in de regulatie van de schildklier tengevolge van een dysfunctie van de hypofyse) en *tertiaire CHT* (oorzaak in de hypothalamus).

*Passagère CHT* wordt hier gedefinieerd als een hypothyreoïdie die is aangetoond met diagnostisch onderzoek (dus niet alleen met screeningsuitslagen), die aanwezig is in de neonatale periode die spontaan verdwijnt. In de praktijk is het onderscheid tussen "permanente" en "passagère" vormen van CHT betrekkelijk, omdat in sommige gevallen de aandoening zich na verloop van tijd (weken tot jaren) blijkt te hebben hersteld. Uit praktisch oogpunt wordt in dit rapport gesproken van "permanente" CHT bij die kinderen bij wie (nog) geen aanwijzingen zijn voor een passagère karakter van de hypothyreoïdie. Een bevestiging van de diagnose "permanente CHT" wordt geadviseerd rond de leeftijd van 2 à 3 jaar (7). Een protocol hiervoor is in voorbereiding.

Voor de definitie van *hyperthyreotropinemie* (HTT) wordt verwezen naar par. 1.

Van een *TBG-deficiëntie* wordt gesproken indien de concentratie van 'thyroxin binding globulin' (TBG) in het bloed laag is, met een lage concentratie van totaal T4 en normale waarden van FTI, TSH en, indien bepaald, vrij T4. Een TBG-deficiëntie wordt beschouwd als een onschuldige aandoening, die in de meeste gevallen erfelijk is.

In 1981 werden in totaal 82 kinderen met CHT of HTT opgespoord, van wie

bij 6 kinderen het diagnostisch onderzoek plaatsvond voordat de screeningsuitslag bekend was.

Voor de evaluatie van de screening zullen de verbanden worden nagegaan tussen de verschillende gegevens betreffende de bij screening opgespoorde kinderen met CHT of HTT, met name gegevens over zwangerschapsduur en geboortegewicht, de bij screening en serumonderzoek bepaalde schildklierfuncties, de uitslag van de schildklierscan, de skeletrijping en (zo mogelijk) andere indicaties voor de ernst van de neonatale hypothyreoïdie, nader diagnostisch onderzoek naar de oorzaak van de stoornis, aanvang en aard van de therapie en behandelingsresultaat.

In verschillende onderzoeken worden deze verschillende aspecten onderzocht.

De landelijke gegevens over de medische follow-up worden verzameld en bewerkt op het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO te Leiden (NIPG). Nader diagnostisch onderzoek op het gebied van de oorzaken van de schildklierafwijkingen vindt onder andere plaats door het Laboratorium Paediatrische Endocrinologie in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam (Dr. J.J.M. de Vijlder).

Het onderzoek naar de mentale, psycho-motorische en gedragsontwikkeling van kinderen met CHT die door de screening zijn opgespoord (laboratorium voor Experimentele Klinische Psychologie van de Rijksuniversiteit te Groningen, onder leiding van prof.dr. A.F. Kalverboer) wordt beschreven in par. 6.

In par. 5.1 wordt voor kinderen met permanente primaire CHT de relatie tussen de bij screening gevonden T4-waarde en de skeletrijping onderzocht. In volgende rapportages zal in een uitgebreidere analyse nader worden ingegaan op de relaties tussen de bovenvermelde parameters bij kinderen met CHT of HTT, die door de screening zijn opgespoord. Hierbij zal ook de geografische spreiding van de afwijkingen aan de orde komen. Tevens zullen incomplete gegevens worden aangevuld.

De in dit hoofdstuk gepresenteerde gegevens zijn gebruikt bij de evaluatie en wijziging van de afkapgrenzen voor de screening-T4-waarde bij prematuren, zoals zal worden besproken in het verslag van de screening op CHT over 1982.

In dit hoofdstuk zijn de TSH-waarden opgegeven in eenheden van mE/l serum. Hierbij is als factor gebruikt:  $0.10 \mu\text{E/pons}$  (screeningsuitslag)  $\sim 25$

mE/l serum voor TSH. Er is afgezien van de vermelding van de uitslagen van TBG-test en FTI-bepaling van het serumonderzoek, aangezien de tussen laboratoria sterk uiteenlopende normaalwaarden de interpretatie bemoeilijken.

De leeftijd in tabel 3 t/m 7 wordt uitgedrukt in levensdagen, waarbij de geboortedag geldt als dag 0.

De uitslag van de schildklierscan is ingedeeld in de volgende categorieën: normaal, aanwezige schildklier (zonder verderde gegevens), ectopie, hypoplasie (waarmee wordt bedoeld op een schildklier met weinig activiteit, die wel op de juiste plaats is gelegen) en athyreoïdie (bij de scan niet aantoonbaar functionerend schildklierweefsel). De volgende afkortingen worden gebruikt: "n" (normaal), "aanw." (een aanwezige schildklier zonder toelichting), "etc." (ectopie), "hyp." (hypoplasie), "ath." (athyreoïdie). Bij de beoordeling van de skeletleeftijd is de in de 'werkmop voor de kinderartsen' (7) aangegeven methode volgens Sénécal gebruikt. Deze methode berust op de beoordeling van de ontwikkelingsstadia van vijf botkernen (calcaneus, talus, os cuboïdeum, distale femur-epifyse en proximale tibia-epifyse). De spreiding van de skeletleeftijd naar zwangerschapsduur is bekend en wordt uitgedrukt in de waarden van de 10e, 50e en 90e percentiel (7). Van achterstand in botleeftijd wordt hier gesproken bij een score kleiner of gelijk aan de tiende percentiel van deze voor de desbetreffende zwangerschapsduur geldende verdelingen, of wanneer door de kinderarts achterstand in botleeftijd wordt vermeld. Achterstand in skeletleeftijd wordt in tabel 3 t/m 7 aangegeven met "a", en "g.a." betekent geen achterstand.

### 5.1 Kinderen met permanente primaire CHT

Bij de in 1981 geboren kinderen werd bij 45 kinderen permanente primaire CHT gediagnostiseerd (tabel 3). Bij twee van hen (nr. 44 en 45) werd de diagnose gesteld vóór de screeningsuitslag; van nr. 45 was het zusje bekend met hypothyreoïdie.

Het waren 15 jongens, 27 meisjes en van 4 was het geslacht niet vermeld. Twee kinderen (nr. 10 en 24) hadden het syndroom van Down met hartafwijkingen en overleden op de leeftijd van 2, respectievelijk 8 maanden.

Bij 5 kinderen (nr. 17, 22, 23, 36 en 41) lag bij de eerste screening

de TSH-waarde niet boven de afkapgrens (0,10  $\mu\text{E}/\text{pons}$ ) en bedroeg twee keer 0,10  $\mu\text{E}/\text{pons}$  en lag 3 keer tussen 0,03 en 0,04  $\mu\text{E}/\text{pons}$ . Het verschijnsel van een aanvankelijk 'normale' TSH-waarde bij kinderen die later een duidelijke primaire CHT bleken te hebben, is in de literatuur beschreven (8). Van deze 5 kinderen werd bij 3 een scan verricht waarbij één keer ectopische schildklier werd gevonden, en bij 2 kinderen een schildklier op de juiste plaats (1x hypoplasie en 1x alleen met de vermelding "schildklier aanwezig"). Van deze 5 kinderen werd bij 4 een botleeftijd bepaald, waarbij in één geval een achterstand werd gevonden.

Bij 3 kinderen (nr. 23, 24 en 41) lagen de screeningswaarden zeer dicht tegen de afkapgrens. Dit doet de vraag rijzen of verruiming van deze afkapgrenzen nodig is. Hierop zal in een volgende rapportage worden teruggekomen.

Van de 45 kinderen met permanente primaire CHT is van 20 (44% geen scan-uitslag bekend, en bij 25 (56%) wel. De uitslag van de scan was:

- athyreoïdie	9 (36%)
- hypoplasie	3 (12%)
- hypoplasie of athyreoïdie	1 (4%)
- ectopie	5 (20%)
- symmetrisch vergroot	1 (4%)
- schildklier aanwezig	2 (8%)
- normaal	4 (16%)

Deze percentages moeten met enige voorzichtigheid worden gezien, ten eerste omdat bij 44% van de kinderen geen scan-uitslag bekend is, en ten tweede omdat een kwantitatieve beoordeling van de scan moeilijk is bij een op de juiste plaats aanwezige schildklier. Met name is het moeilijk om op grond van een schildklierscan te differentiëren tussen enerzijds "normaal" en "hypoplasie" en anderzijds tussen "hypoplasie" en athyreoïdie".

Van de 45 kinderen met permanente primaire CHT is van 32 (71%) de botleeftijd bepaald en vermeld; 22 kinderen hadden een achterstand (volgens opgave van de kinderarts of een score  $\leq$  P10 volgens S n cal) en 10 niet. Dus 69% van de kinderen met bekende botleeftijd heeft een achterstand in skeletrijping, hetgeen wijst in de richting van vertraagde biologische rijping bij deze kinderen. Voor de 32 kinderen met bekende skeletleeftijd

werd het verband nagegaan tussen de screening-T4-waarden en de skeletleeftijd. Van de kinderen met zeer lage T4-waarden ( $\leq -3,3$  S.D.) had 81% (17 van de 21) een achterstand in de skeletleeftijd, tegenover 36% (4 van de 11) bij kinderen met hogere T4-waarden ( $> -3,3$  S.D.). Met behulp van de exacte toets voor een 2x2-tabel volgens Fisher zou dit erop kunnen wijzen dat dit verschil significant is, hetgeen zou betekenen dat er een reële samenhang is tussen zeer lage T4-waarden en een achterstand in skelet. Bij interpretatie hiervan is echter voorzichtigheid geboden, gezien de kleine aantallen en de onzekerheid ten aanzien van de door de kinderartsen gemaakte beoordeling van "wel/niet achterstand" in skeletleeftijd.

## 5.2 Kinderen met primaire CHT, nog niet duidelijk passagère of permanent

Bij 7 kinderen (tabel 4) werd een primaire CHT gediagnostiseerd. Bij ieder van deze kinderen zijn er argumenten voor een mogelijk passagère CHT. Bij één kind (nummer 2) werd de diagnose gesteld vóór de screening. Dit kind was een ernstig zieke prematuur met perinatale asphyxie, RDS, hypocalcaemie en voedingsproblematiek. De behoefte aan schildkliersuppletie daalde snel.

Bij kind nummer 1 was er reeds een stijging van de T4 vóór het starten van de therapie.

Bij kind nummer 3 onderging de moeder in 1970 een subtotale strumectomie wegens een toxisch adenoom, en werden in 1979 zwak positieve antistoffen tegen cytoplasma aangetoond.

Bij kind nummer 4 wordt de hormoonsuppletie in dalende dosering gegeven. Bij kind nummer 5 is de hypothyreoïdie wellicht passagère en het gevolg van het gebruik van een jodium-houdend contrastmiddel bij angiografie vanwege een congenitaal corvitium.

Bij kind nummer 6 is foetografie met lipiodol verricht, 13 dagen vóór de geboorte.

Van kind nummer 7 zijn door de kinderarts geen nadere gegevens verstrekt, maar werd wel de mogelijkheid van een passagère CHT opengelaten.

### 5.3 Kinderen met passagère primaire CHT

Van de 14 kinderen staan de gegevens vermeld in tabel 5.

Bij 4 kinderen is de vermoedelijke oorzaak aan te wijzen. Bij kind nummer 5 had de moeder een hyperthyreoïdie en gebruikte propylthiouracil, dat mogelijk de placenta passeert. Bij de overige 3 kinderen is er (mogelijk) overmatige jodiumexpositie in het spel: bij nummer 8 kreeg de moeder ante partum een plummerkuur in verband met een thyreotoxische crisis, bij kind nummer 11 had de moeder een jodiumhoudende hoestdrank gebruikt en bij kind nummer 6 is foetografie verricht. Bij twee van deze kinderen (nummer 5 en 8) werd diagnostisch onderzoek naar de schildklierfunctie reeds verricht vóór de screening. Kind nummer 7 is een ex-premaatuur met ernstige ziekte, onder andere 2 hartoperaties, sepsis en pneumonie.

Bij de overige 10 kinderen zijn geen nadere aanwijzingen voor een oorzaak van de passagère CHT bekend.

Bij kind nummer 14 heeft een tweede screening plaatsgevonden ondanks een normale screeningsuitslag, en niet op een klinische indicatie. Eigenlijk is dit een fout-negatieve screeningsuitslag.

### 5.4 Kinderen met secundaire of tertiaire CHT

De gegevens van deze 4 kinderen staan vermeld in tabel 6.

Bij de kinderen 2 en 3 is een panhypopituitarisme gediagnostiseerd (bij kind 3 tengevolge van een septico-opticale dysplasie).

Kind nummer 4 heeft waarschijnlijk een hypothalame-hypofysaire stoornis; de TRH-test toonde een duidelijke, doch subnormale respons.

### 5.5 Kinderen met hyperthyreotropinemie

De gegevens van deze 12 kinderen staan vermeld in tabel 7.

Bij drie van deze kinderen (nummer 1, 2 en 9) werd een ectopische schildklier aangetroffen, bij één kind (nummer 7) was er mogelijk een hypoplastische schildklier.

Bij drie kinderen zijn er aanwijzingen voor een passagère karakter van de HTT. Bij kind nummer 6 is er een kortdurende, voorbijgaande, sterke TSH-stijging geweest met gelijktijdig een geringe daling van de T4-waarde. Bij kind nummer 3, een anamnestic dysmaatuur kind, is de TSH-waarde



Tabel 3. Gegevens van de kinderen met permanente primaire CHT, geboren in 1981

nr.	m/v	zw.duur/ geb.gew.	eerste hielprik			tweede hielprik		
			lft.	T4 (s.d.)	TSH ( $\mu$ E/pons)	lft.	T4 (s.d.)	TSH ( $\mu$ E/pons)
1	-	41/2520	7	-	-	19	-3,7	1,49
2	m	40/2600	10	-5,6	17,77	onb.	-4,4	5,08
3	v	37/2450	15	-5,0	1,49	-	-	-
4	v	40/3125	12	-4,7	0,95	-	-	-
5	v	42/3580	onb.	-4,5	1,38	-	-	-
6	m	42/2800	9	-4,4	1,36	-	-	-
7	v	onb.	8	-4,3	0,90	-	-	-
8	v	41/3700	5	-4,3	>2,61	-	-	-
9	m	42/4020	6	-4,2	1,14	-	-	-
10	m	onb.	onb.	-3,8	0,57	-	-	-
11	-	40/3900	8	-3,8	1,7	-	-	-
12	v	40/3600	7	-3,7	0,17	-	-	-
13	v	40/3620	onb.	-3,6	0,33	-	-	-
14	m	41/3770	6	-3,4	0,48	-	-	-
15	v	34/1680	10	-3,4	0,37	-	-	-
16	v	40/3500	5	-3,4	1,35	-	-	-
17	v	39/1680	7	-3,3	0,04	-	-	-
18	m	36/1580	14	-3,1	0,31	-	-	-
19	v	40/3960	7	-3,0	0,31	-	-	-
20	v	40/4200	6	-3,0	1,20	-	-	-
21	-	41/3580	7	-2,8	1,12	14	-3,4	1,27
22	m	36/2810	6	-2,8	0,04	onb.	-2,9	0,12
23	m	40/3120	5	-2,1	0,03	10	-2,4	0,08
24	v	41/1920	14	-1,8	0,11	17	-2,7	0,07
25	v	41/3500	9	-4,4	1,48	-	-	-
26	v	43/4550	6	-4,4	0,44	-	-	-
27	v	40/4140	onb.	-4,1	1,41	-	-	-
28	v	41/3950	onb.	-3,7	3,94	-	-	-
29	m	40/2710	5	-3,5	1,46	-	-	-
30	v	42/3300	16	-3,4	onb.	-	-	-
31	v	41/3560	10	-3,2	1,59	-	-	-
32	v	42/3100	onb.	-3,2	0,90	-	-	-
33	v	37/3090	5	-2,5	0,93	-	-	-
34	v	42/3600	5	-3,4	3,4	-	-	-
35	v	40/3070	6	-3,6	1,07	-	-	-
36	m	36/2750	7	-3,0	0,10	9	-3,2	0,42
37	v	42/4070	6	-4,7	0,99	-	-	-
38	m	33/1740	onb.	-4,5	1,20	-	-	-
39	-	41/2860	onb.	-3,8	1,03	-	-	-
40	v	42/4120	6	-3,6	1,43	-	-	-
41	m	39/2850	8	-2,1	0,10	15	-2,4	0,14
42	v	40/3400	7	-4,8	0,99	-	-	-
43	m	40/3470	9	-4,1	0,70	-	-	-
44	m	36/3560	9*	-3,5	0,12	-	-	-
45	v	onb./2750	11*	-3,1	1,26	-	-	-

\* Diagnose reeds gesteld vóór screeningsuitslag.

\*\* Hypoplasie of athyreoidie.

\*\*\* Symmetrisch vergrote schildklier.

nr.	lft.	eerste serumonderzoek			uitslag schild- klierscan	bot- leef- tijd
		T4 (nmol/l)	T3 (nmol/l)	TSH (mE/l)		
1	40	-	-	-	-	-
2	20	14	4	>100	-	a.
3	onb.	<20	0,8	494	-	a.
4	25	1,7	6,9	300	-	a. (<P10)
5	12	6	0,8	700	-	g.a.
6	13	<12	0,7	onb.	-	a.
7	13	0	0,9	>80	-	-
8	9	<13	0,7	onb.	-	a. (<P10)
9	13	25	1,2	>60	-	a. (<P10)
10	25	35	onb.	>50	-	-
11	onb.	31	2,8	60	-	a.
12	15	-	-	-	-	-
13	14	25	2,8	75	-	-
14	30	52	2,50	>48	-	-
15	15	37	1,7	190	aanw.	a. (P10)
16	18	0	0,55	>80	n.	a.
17	onb.	14	onb.	>50	-	-
18	24	48	onb.	>25	-	a. (P10)
19	19	44	0,3	125	n.	a.
20	42	<0,3	1,3	>60	-	g.a.
21	16	-	-	-	-	-
22	21	44	1,9	180	aanw.	g.a. (P25)
23	24	55	2,5	44	-	a.
24	30	69	onb.	>80	-	-
25	14	21	2,1	550	ath.	-
26	15	10	onb.	190	ath.	a.
27	13	10	1,2	440	ath.	a. (P10)
28	16	<10	onb.	356	ath.	a. (P10)
29	13	<13	onb.	350	ath.	g.a.
30	27	45	0,7	>200	ath.	a. (P10)
31	24	22	2,1	>100	ath.	g.a.
32	9	11	onb.	>200	ath.	g.a.
33	12	42	1,9	>60	ath.	a. (<P10)
34	19	46	onb.	120	hyp.	a. (P10)
35	13	38	1,6	550	hyp.	a. (P10)
36	13	45	-	44	hyp.	g.a.
37	14	33	2,3	438	ect.	-
38	20	70	2,0	170	ect.	-
39	15	48	onb.	>50	ect.	-
40	10	29	1,3	700	ect.	a.
41	24	28	onb.	8,6	ect.	g.a. (P50)
42	15	<13	0,9	>800	**	a.
43	16	33	onb.	148	***	g.a.
44	0*	66	1,6	55,5	n.	g.a.
45	2*	40	1,0	480	n.	a.

Tabel 4. Gegevens van de kinderen met primaire CHT, nog niet duidelijk passagère of permanent, geboren in 1981

nr.	m/v	zw.duur/ geb.gew.	eerste hielprik			tweede hielprik		
			lft.	T4 (s.d.)	TSH ( $\mu$ E/pons)	lft.	T4 (s.d.)	TSH ( $\mu$ E/pons)
1	m	38/1820	onb.	-3,1	0,26	-	-	-
2	m	36/ -	8*	-4,2	<0,68	14	-4,2	<0,95
3	m	40/3820	9	-3,2	0,90	-	-	-
4	v	41/2900	12	-3,7	0,44	-	-	-
5	v	41/3340	18	-3,6	0,38	-	-	-
6	v	35/3190	8	-3,6	0,15	-	-	-
7	-	41/3100	12	-2,7	0,28	20	2,8	0,8

\* Diagnostisch onderzoek vóór screeningsuitslag.

\*\* Alleen opname in de linkerkwab van de schildklier.

Tabel 5. Gegevens van de kinderen met passagère primaire CHT, geboren in 1981

nr.	m/v	zw.duur/ geb.gew.	eerste hielprik			tweede hielprik		
			lft.	T4 (s.d.)	TSH ( $\mu$ E/pons)	lft.	T4 (s.d.)	TSH ( $\mu$ E/pons)
1	v	38/3510	14	-3,0	0,18	-	-	-
2	m	38/2800	10	-3,2	0,14	-	-	-
3	v	26/2000	9	-3,4	0,35	-	-	-
4	m	32/1380	5	-2,7	0,02	14	-4,3	0,38
5	v	40/3285	onb.*	-4,5	1,46	-	-	-
6	v	34/3800	9	-4,6	0,51	-	-	-
7	m	36/2020	10	-4,2	0,13	-	-	-
8	v	34/2000	12*	-3,5	0,04	-	-	-
9	-	42/3910	7	-3,2	1,14	-	-	-
10	-	onb./2590	22	-1,4	0,29	-	-	-
11	v	à t./3600	8	-3,6	0,312	-	-	-
12	v	38/2750	7	-3,1	0,09	-	-	-
13	v	38/1270	7	-3,1	0,07	-	-	-
14	m	38/2350	6	-1,7**	0,05**	13	-3,2	0,19

\* Diagnose gesteld vóór screeningsuitslag.

\*\* Vervolgonderzoek is geschied ondanks normale screeningsuitslag.

nr.	(eerste) serumonderzoek				uitslag schild- klierscan	bot- leef- tijd
	lft.	T4 (nmol/l)	T3 (nmol/l)	TSH (mE/l)		
1	[27 34	21 73	-	19,5	n.	g.a.
2	[12 8*	29 -	-	>60	-	g.a. (P75)
3	19	48	-	-	**	a. (<P10)
4	20	32	-	>60	-	g.a.
5	24	46	1,8	>60	n.	-
6	onb.	48	-	>50	-	g.a.
7	20	-	-	-	-	-

nr.	eerste serumonderzoek				uitslag schild- klierscan	bot- leef- tijd
	lft.	T4 (nmol/l)	T3 (nmol/l)	TSH (mE/l)		
1	18	45	-	35	-	g.a.
2	14	30	-	85,4	-	-
3	15	<26	-	132	-	g.a. (P50)
4	23	43	3,3	>100	-	-
5	0*	18	-	147	-	-
6	13	21	-	38	n.	g.a.
7	18	<10	<0,3	2,6	-	-
8	1*	50	-	>50	-	g.a.
9	15	-	-	-	-	-
10	36	-	-	-	-	-
11	15	63	9,0	9,7	-	g.a.
12	12	40	onb.	254	-	a. (P10)
13	30	40	onb.	468	-	a. (<P10)
14	17	20	1,8	>120	n	g.a.

Tabel 6. Gegevens van de kinderen met secundaire en tertiaire CHT, geboren in 1981

nr.	m/v	zw.duur/ geb.gew.	eerste hielprik			tweede hielprik		
			lft.	T4 (s.d.)	TSH ( $\mu$ E/pons)	lft.	T4 (s.d.)	TSH ( $\mu$ E/pons)
1	m	34/1340	6	-3,8	0,04	-	-	-
2	v	42/3750	6*	-2,1	niet bep.	-	-	-
3	-	38/2470	$\pm$ 12	-2,2	0,02	$\pm$ 20	-4,0	0,05
4	4	41/3990	7	-2,7	0,01	14	-2,2	0,03

\* Diagnose gesteld vóór screeningsuitslag.

Tabel 7. Gegevens van kinderen met hyperthyreotropinemie, geboren in 1981

nr.	m/v	zw.duur/ geb.gew.	eerste hielprik			tweede hielprik		
			lft.	T4 (s.d.)	TSH ( $\mu$ E/pons)	lft.	T4 (s.d.)	TSH ( $\mu$ E/pons)
1	v	-/-	6	-1,1	0,13	21	-2,0	0,10
2	m	-/3430	6	-1,9	0,44	15	-1,8	0,59
3	-	à.t./2270	6	-2,8	0,15	13	-2,7	0,41
4	v	42/3130	8	-1,6	0,40	-	-	-
5	m	36/3180	24	-3,8	0,87	onb.	-2,1	0,40
6	m	41/3660	5	-3,0	0,26	-	-	-
7	v	40/3060	8	-1,2	0,31	-	-	-
8	m	40/3000	6	-2,8	0,19	28	-3,5	0,15
9	v	39/3820	6	-2,9	0,96	-	-	-
10	m	40/3750	5	-2,5	0,25	13	-2,2	0,38
11	v	40/4210	8	-2,5	0,79	16	-1,8	0,30
12	v	40/3910	11	-2,8	0,59	14	-2,3	0,72

nr.	eerste serumonderzoek				uitslag schild- klierscan	bot- leef- tijd
	lft.	T4 (nmol/l)	T3 (nmol/l)	TSH (mE/l)		
1	10	15	0,9	2	n.	g.a.
2	o*	24	-	0,7	-	g.a.
3	?	50	0,29	n.	-	g.a.
4	24	67	2,5	-	-	g.a.

nr.	eerste serumonderzoek				uitslag schild- klierscan	bot- leef- tijd
	lft.	T4 (nmol/l)	T3 (nmol/l)	TSH (mE/l)		
1	64	115	3,0	>60	ect.	g.a.
2	17	115	2,6	>40	ect.	-
3	20	97	3,6	190	-	-
4	12	80	-	>60	-	g.a. (P50)
5	35	95	-	54,2	-	-
6	11	168	-	100	-	g.a. (P50)
7	36	85	-	>60	hyp. (?)	g.a.
8	31	105	4,8	107	n.	-
9	23	109	3,9	±80	ect.	g.a. (P50)
10	27	85	-	>50	-	a.
11	28	81	3,4	300	-	g.a. (P75)
12	27	86	-	141	-	-

spontaan gedaald. Kind nummer 5 onderging een hartcatheterisatie met jodium-houdend contrast, hetgeen de oorzaak zou zijn van een tijdelijke, inmiddels voorbijgegangene T4-daling en TSH-stijging.

#### 5.6 Kinderen met TBG-deficiëntie

Er werden 46 kinderen met een TBG-deficiëntie gediagnostiseerd (incidentie 1:3800). Bij allen waren bij eerste screening de TSH-waarden normaal, bij 35 was de T4-waarde positief en bij 11 dubieus.

### 6. EFFECTIVITEIT VAN DE SCREENING

Zoals vermeld werden in 1981 76 kinderen met CHT of HTT door de screening opgespoord. Bij 6 kinderen werd de diagnose gesteld voordat de screeningsuitslag bekend was. De kernvraag is nu of bij hen het *doel van de screening* wordt bereikt, namelijk *"het vervroegen van de aanvang van de therapie, zó dat de schade aan het centrale zenuwstelsel wordt beperkt of voorkomen"*.

Van belang is vooreerst dat de aanvang van de therapie door de screening inderdaad aanzienlijk is vervroegd. Terwijl vóór de screening bij 20% van de CHT-patiënten de therapie binnen de eerste vier levensweken (9) begon, betrof dit na invoering van de screening ongeveer 84%. Deze aanzienlijke verbetering is nog niet ideaal; in par. 7 wordt nader ingegaan op de tijdsduren in het proces van screening.

Een tweede opmerking: het is op grond van buitenlandse studies zeer waarschijnlijk te achten, dat de in Nederland bereikte vervroeging van de aanvang van de therapie leidt tot een aanzienlijke beperking van de schade voor het centrale zenuwstelsel (10, 11, 12, 13). Echter, gezien de nog jeugdige leeftijd van de opgespoorde CHT-patiënten, zowel in Nederland als in het buitenland, is een definitief oordeel over de ontwikkeling van deze kinderen nog niet te geven. Een onderzoek naar de mentale, psycho-motorische en gedragsontwikkeling van kinderen met CHT die door de screening zijn opgespoord, is recent ter hand genomen door het Laboratorium voor Experimentele Klinische Psychologie van de Rijksuniversiteit te Groningen onder leiding van prof.dr. A.F. Kalverboer (medewerkers: B.Y. Janssen, W. Soetendorp, J.G.G.H. van Fucht). Tevens wordt door hen onderzocht in hoeverre de aandoening van het kind en de onzekerheid over



zijn ontwikkelingsbeloop een bijzondere belasting betekenen voor het gezin. Dit onderzoek is voorshands beperkt tot Noord-Oost-Nederland en het is de bedoeling dat dit te zijner tijd wordt uitgebreid over het gehele land.

#### 6.1 Kosten-baten analyse

Voor de Nederlandse situatie is een globale kosten-baten raming gemaakt (3), die gunstig uitvalt. In het buitenland zijn recentelijk zeer uitgewerkte kosten-baten analyses verricht (11, 14), die alle leiden tot een positieve beoordeling van de screening. Hierbij bedenke men dat in deze analyses het menselijk leed, dat wordt vóórkomen, niet tot uitdrukking komt.

#### 7. DE TIJDSDUREN BIJ SCREENING EN FOLLOW-UP

Bij 84% van de in 1981 opgespoorde CHT-patiënten werd het diagnostisch onderzoek verricht binnen de vier eerste levensweken. Dit is weliswaar een aanzienlijke verbetering ten opzichte van de situatie vóór de screening. Toch is deze verbetering nog niet ideaal en treden er nog veel vertragingen op.

In het proces van screening en vervolgonderzoek worden verschillende opeenvolgende stappen afgelegd (zie schema). In ieder van deze stappen kan vertraging optreden. Uit par. 8 tabel 2A blijkt dat het percentage eerste hielprik dat plaatsvond binnen de gestelde termijn (6e-9e dag) varieert tussen 70% en 80%. Tabellen 2B en 2C uit par. 8 laten zien dat de bepaling van T4 op het laboratorium in 78 à 90% plaatsvond binnen de eerste 21 levensdagen. Er zal naar gestreefd worden deze tijdsduren te verbeteren, waarbij de Provinciaal Artsen voor de Jeugdgezondheidszorg, respectievelijk in Amsterdam en Rotterdam de verantwoordelijke artsen binnen de GG en GD en de onder hen ressorterende entadministraties een centrale rol zullen spelen.

Het is de bedoeling dat de entadministraties uiterlijk binnen 18 dagen op de hoogte zijn van de uitslag van de screening, in aanmerking genomen dat de geadviseerde leeftijd van de screening de 6e-9e dag is.

Volgens tabel 1A en 1B vond bij 160.698 (91%) van alle onderzochte kinderen de melding van de screeningsuitslag plaats binnen deze termijn van



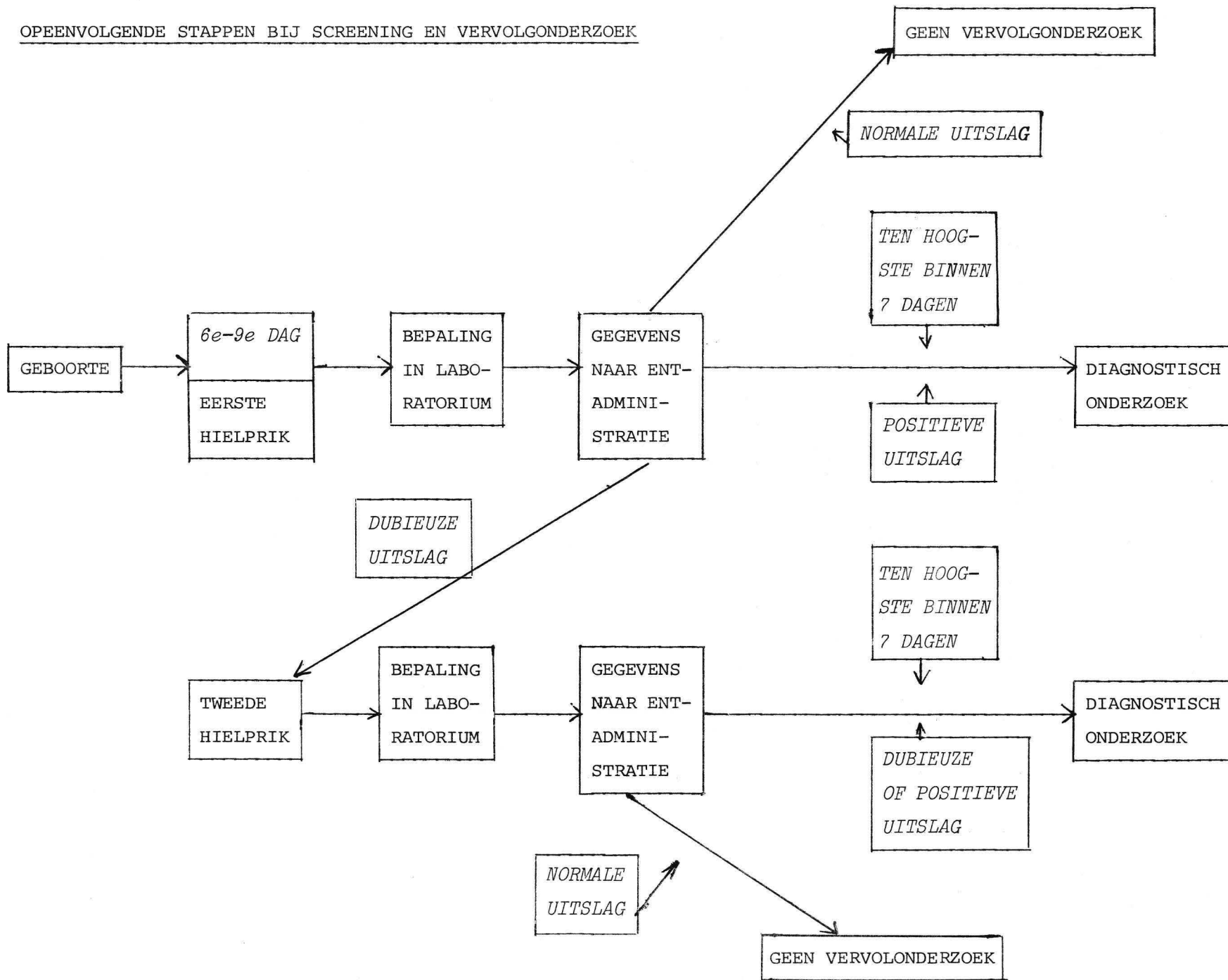
18 dagen, en bij 15.614 (9%) daarna. In dit opzicht zijn er volgens tabel 1B aanzienlijke verschillen tussen de entadministraties, hetgeen nadere aandacht verdient. Het is niet uitgesloten dat deze verschillen in de percentages mede worden verklaard doordat door de entadministraties verschillende criteria zijn gebruikt bij het interpreteren van het begrip "de leeftijd waarop de uitslag bekend is".

In geval van een positieve of twee maal dubieuze uitslag wordt door de hiervoor verantwoordelijke arts (binnen de Kruisvereniging de Provinciaal Arts Jeugdgezondheidszorg, te Amsterdam het hoofd van de afdeling Jeugdgezondheidszorg van de GG en GD en in Rotterdam het hoofd van de afdeling Infectieziekten van de GG en GD) aan de huisarts verzocht om het kind met spoed te verwijzen naar een kinderarts. Tussen het bekend worden van de afwijkende uitslag en het bezoek aan de kinderarts dient de periode uiteraard zo kort mogelijk te zijn, en zeker niet langer dan 7 dagen. Hierop wordt toegezien door de betreffende arts.

Bij de kinderen met CHT of HTT in 1981 bedroeg de termijn tussen de hielprik en het diagnostisch onderzoek in 31% van de gevallen meer dan 11 dagen. Dit betekent dat in ongeveer 31% van de gevallen de tijdsduur tussen het bekend worden van de uitslag en het diagnostisch onderzoek meer dan 7 dagen bedraagt, uitgaande van een tijdsduur van gemiddeld 4 dagen tussen de hielprik en de melding van een afwijkende screeningsuitslag aan de betreffende arts.

Conclusie: in alle stappen van het proces van screening en vervolgonderzoek treden nog vertragingen op, die aandacht behoeven.

OPEENVOLGENDE STAPPEN BIJ SCREENING EN VERVOLGONDERZOEK



## 8. KWALITEITSBEWAKING VAN DE CHT-LABORATORIA

Over elk kwartaal van 1981 verscheen een rapport over de kwaliteitsvergelijking in de laboratoria (5) met gegevens over de analytische kant van de screening, welke werden verzameld door de laboratoriumhoofden en bewerkt in het referentie-instituut voor de screening op CHT.

Deze gegevens bestaan uit:

1. de getallen vervolgonderzoeken veroorzaakt door een te lage T4- waarde, gesplitst in kleiner dan -2,049 s.d. van de dagpopulaties en kleiner dan -2,949 s.d. van de dagpopulaties.
2. als 1 maar dan wegens dubieuze of positieve TSH uitslag.
3. het voorkomen van te laag geboortegewicht of/en te korte zwangerschapsduur in de geselecteerde groep.
4. de tijden tussen geboorte, hielprik en T4-bepaling van de pasgeborenen aangemeld voor een vervolgonderzoek.
5. vergelijkingen van daggemiddelden en variatie-coëfficiënt van de populatie in de vijf CHT-laboratoria.
6. vergelijkingen van de variatie-coëfficiënt van de duplobepalingen in de laboratoria.
7. het verstrekken van de totaalhistogrammen van de populaties per laboratorium.
8. het verstrekken van de meetresultaten van interne controlemonsters en de extreme controlemonsters op hielprikkaarten.

ad 1 en 2.

De aantallen vervolgonderzoeken in het jaar 1981.

De aantallen vervolgonderzoek staan vermeld in tabel 1 met de percentages pre- en dysmature pasgeborenen in de geselecteerde groep.

ad 1 en 2

verv. Uit tabel 1 blijkt tussen de centra de volgende spreiding:

directe verwijzingen	0,18 - 0,53%	v.d. populatie	
aanvragen tweede hielprik	1,49 - 1,97%	"	"
verwijzing wegens tweede hielprik	0,04 - 0,30%	"	"
ontbreken van een tweede hielprik	0,04 - 0,30%	"	"
aanvraag vervolgonderzoek	1,83 - 2,38%	"	"

Opgemerkt zij, dat het ontbreken van een tweede hielprikkaart in de laboratoriumadministratie niet behoeft te betekenen, dat geen vervolgonderzoek is verricht. In sommige gevallen kan de kinderarts direct op een uitgebreider onderzoek zijn overgegaan.

De bovengenoemde spreidingen in percentages kunnen worden veroorzaakt door verschillen in analytische methodiek tussen de verschillende laboratoria, uit verschillen in populatie, uit verschillen in hielprikleeftijd en verschillen in verblijftijd van de monsters tussen hielprik en T4- bepaling. Hoewel sommige van deze verschillen kunnen worden vastgesteld is de mate van bijdrage hiervan aan de verschillen in percentages te complex om een eenduidige verklaring te kunnen geven.

In de groep geselecteerd voor vervolgonderzoek blijkt een groot percentage dys- en/of prémature pasgeborenen voor te komen, in één laboratorium zelfs 48%.

ad 3. In de tabellen 2A tot 2C is het tijdsverschil vermeld tussen resp. geboortedatum en hielprik, tussen hielprik en T4- bepaling en tussen geboortedatum en T4- bepaling van de voor vervolgonderzoek geselecteerde groep pasgeborenen, voor zover deze tijdsverschillen in de laboratoriumadministratie werden geadministreerd.

Het blijkt dat bij een aanzienlijk percentage de T4- bepalingen pas laat (kunnen) worden ingezet. Het zou de moeite waard zijn dit aspect van de screening te verbeteren.

ad 5 tot 8.

Deze punten zijn uitgebreid behandeld en geïllustreerd in de op pagina 31 genoemde rapporten (5).

ad 5 tot 8

verv. Enkele punten uit deze rapporten zijn de volgende:

De totaalhistogrammen van de T4- bepalingen in de laboratoria geven numeriek weergegeven het volgende beeld:

	aantal	gemiddeld	s.d.	scheefheid	kurtose
Amsterdam	29349	115	29.6	0,2913	3,641
Bilthoven	37541	130	28.7	0,1199	3,637
Rotterdam	36646	120	24.9	0,0661	3,595
Vught	30304 <sup>1</sup>	140	32.2	0,3616	3,725
Zwolle	42067	116	31.7	0,2061 <sup>2</sup>	3,705 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> zonder januari

<sup>2</sup> berekend vanaf juli

Uit de scheefheid en kurtose valt op te maken, dat de verschillende laboratoria voor de T4- bepaling in de hielprikkaarten een verdeling vinden welke dicht bij de normale ligt, met een lichte overvulling nabij het gemiddelde. De verdelingen zijn zeker niet log normaal.

Het aantal microliter serum dat per pons uit de hielprikkaarten voor de T4- bepaling werd geextraheerd werd bestudeerd m.b.v. rondzendingen van bloedvlekken waarvan het serum-thyroxine gehalte bekend was.

Eigen rondzendingen uitgaande van heparinebloed en bloedvlekken van het "Centre of Disease Control, Atlanta", waarbij werd uitgegaan van gehemolyseerd bloed gaven het volgende gemiddelde resultaat in december 1981:

	µl serum per pons voor T4	
	eigen monsters heparine bloed	CDC monsters gehemolyseerd bloed
Amsterdam	0,85	
Bilthoven	0,94	1,18
Rotterdam	0,88	1,11
Vught	0,98	1,09
Zwolle	0,94	1,17

Overigens valt op te merken dat het Europese en Amerikaanse papier op verschillende machines wordt gemaakt.

Een aantal keren werd door de Nederlandse laboratoria deelgenomen aan een internationale vergelijking van de TSH-bepaling op hielprikkaarten georganiseerd door de Duitse Vereniging voor Klinische Chemie. Hierbij wordt niet alleen naar de TSH-gehalten van een viertal monsters gevraagd, maar ook naar de interpretatie van het resultaat.

De classificatie van de monsters en de daarop te nemen maatregelen kwamen steeds goed overeen met de beoordelingen van de grootste groep der internationale inzenders. Volgens een mededeling van de Duitse Vereniging voor Klinische Chemie in 1982 kwam de mediaan van de gehalten gemeten in de Nederlandse laboratoria goed overeen met de nominale gehalten in deze monsters.

Een keer werden problemen ondervonden met de standaardisatie van de industriële TSH-reagentia in twee laboratoria. Dit werd tijdig door de laboratoriumhoofden geconstateerd, zodat geen effect werd ondervonden op de screening. Het was wel een aanleiding om een studie op te zetten naar de standaardisatie van de TSH-reagentia. Deze studie was eind 1981 nog niet afgesloten.

Tabel 1 § 8

Aantallen vervolgonderzoek in het jaar 1981

	Amsterdam	Bilthoven	Rotterdam	Vught	Zwolle
Aantal 1-ste onderz.	30326	37541	37224	34026	41738
Verwijzing direct/pos.T4	88(.29%)	99(.26%)	179(.48%)	54(.16%)	147(.34%)
pos.TSH	5	10	5	5	8
pos.T4 + TSH	8	18	13	3	17
	<u>101(.33%)</u>	<u>127(.34%)</u>	<u>197(.53%)</u>	<u>62(.18%)</u>	<u>172(.41%)</u>
Aanvraag 2-de hielprik					
wegens T4	453(1.49%)	537(1.43%)	631(1.70%)	587(1.73%)	758(1.82%)
wegens TSH	76	9	25	7	44
wegens T4 + TSH	4	14	7		19
	<u>533(1.77%)</u>	<u>560(1.49%)</u>	<u>663(1.78%)</u>	<u>594(1.75%)</u>	<u>821(1.97%)</u>
Verwijzing wegens 2-de hielprik T4 dubieus	87	179	205	196	225
T4 positief	6	43	61	27	47
TSH dubieus	3	1	10	1	1
T4 + TSH dubieus		2	4	1	5
T4 + TSH pos.		1	1	2	5
TSH pos.		1			1
T4 dub. + TSH pos.			1		1
	<u>96(.32%)</u>	<u>227(.60%)</u>	<u>282(.78%)</u>	<u>227(.67%)</u>	<u>285(.68%)</u>
2-de hielprik niet ontvangen zonder bericht	46	73	29	13	1
met bericht	46	39	3	15	15
	<u>92(.30%)</u>	<u>112(.30%)</u>	<u>32(.09%)</u>	<u>28(.08%)</u>	<u>16(0.04%)</u>
Som verwijzing direct en aanvr. 2-de hielpr.	634(2.10%)	687(1.83%)	860(2.31%)	656(1.93%)	993(2.38%)
Pasgeborenen met geboorte gew. ≤ 2400 g en/of zw. duur ≤ 36 wkn	262(41%)	133(19%)	409(48%)		339(34%)
Geboorte gew. onbekend	151(24%)	373(54%)	149(17%)		224(23%)

Tabel 2A § 8

Geboorte datum tot tijdstip eerste hielprik

Dgn	Amsterdam			Rotterdam			Zwolle		
	Freq.	%	Cum%	Freq.	%	Cum%	Freq.	%	Cum%
1				3	.3	.3			
2				1	.1	.4			
3				1	.1	.5	1	.1	.1
4				1	.1	.6	1	.1	.2
5	5	.9	.9	4	.4	.6	11	1.3	1.6
6	89	14.1	14.9	47	4.4	5.4	78	9.4	11.0
7	197	31.2	46.0	170	16.1	21.5	318	37.7	48.7
8	104	16.5	62.5	202	19.1	40.5	147	17.7	66.4
9	61	9.7	72.2	173	16.4	56.9	69	8.3	74.7
10	39	6.2	78.3	133	12.6	69.5	50	6.0	80.7
11	28	4.4	82.8	72	6.8	76.3	20	2.4	83.1
12	18	2.8	85.6	58	5.5	81.8	13	1.6	84.7
13	14	2.2	87.8	30	2.8	84.6	13	1.6	86.3
14	8	1.3	89.1	20	1.9	86.5	9	1.1	87.3
15	4	.6	89.7	16	1.5	88.0	16	1.9	89.3
16	2	.3	90.0	19	1.8	89.8	9	1.1	90.4
17	2	.3	90.3	9	.9	90.6	10	1.2	91.6
18	3	.5	90.8	10	.9	91.6	6	.7	92.3
19	4	.6	91.5	6	.6	92.2	8	1.0	93.3
20	3	.5	91.9	4	.4	92.5	6	.7	94.0
21	1	.2	92.1	8	.8	93.3	5	.6	94.6
22	2	.3	92.4	13	1.2	94.5	4	.5	95.1
23	2	.3	92.7	7	.7	95.2	3	.4	95.4
24	1	.2	92.9	3	.3	95.5	6	.7	96.1
25	1	.2	93.0	8	.8	96.2	2	.2	96.4
>25	16	2.5	95.6	40	3.8	100	30	3.6	100
??	28	4.4	100						



Tabel 2B § 8. Tijd in dagen tussen hielprik en T<sub>4</sub> - bepaling

Dgn	Amsterdam			Rotterdam			Zwolle		
	Freq.	%	Cum%	Freq.	%	Cum%	Freq.	%	Cum%
1				28	2.6	2.6	63	7.6	7.6
2	7	1.3	1.3	236	22.3	25.0	260	31.3	38.9
3	13	2.3	3.6	157	14.8	39.8	105	12.7	51.6
4	11	2.0	5.6	242	22.9	62.7	173	20.8	72.4
5	12	2.2	7.7	184	17.4	80.1	115	13.9	86.3
6	50	9.0	16.7	103	9.7	89.8	46	5.5	91.8
7	96	17.3	34.0	39	3.7	93.5	33	4.0	95.8
8	69	12.1	46.4	15	1.4	94.9	15	1.8	97.6
9	74	13.3	59.7	13	1.2	96.1	7	.8	98.4
10	75	13.5	73.2	4	.4	96.5	3	.4	98.8
11	39	7.0	80.2	1	.1	96.6	1	.1	98.9
12	39	7.0	87.2	4	.4	97.0	3	.4	99.3
13	15	2.7	89.9				1	.1	99.4
14	16	2.9	92.8				2	.2	99.6
15	8	1.4	94.2	1	.1	97.1			
16	4	.7	95.0	1	.1	97.2			
17	3	.5	95.5	1	.1	97.3			
18	1	.2	95.7	2	.2	97.4	1	.1	99.8
19	2	.4	96.0				2	.2	100
20	2	.4	96.4						
21	4	.7	97.1						
22				2	.2	97.6			
23				1	.1	97.7			
24				1	.1	97.8			
25				23	2.2	100			
>25									
??	16	2.9	100						



## 9. DE BEWAKING EN EVALUATIE VAN DE SCREENING

Zoals voor ieder screeningsprogramma is voor de CHT-screening een *goede organisatie* vereist inclusief een *continue bewaking en evaluatie*.

Deze organisatie omvat de volgende functies:

- a) De uitvoering van de screening geschiedt onder verantwoordelijkheid van de Provinciaal Artsen Jeugdgezondheidszorg van de Kruisorganisatie, en in Amsterdam en Rotterdam binnen de GG en GD. De administratie geschiedt door de entadministraties, die eveneens de inentingen administreren en gewend zijn aan gestandaardiseerd administratief werk.
- b) Er is een centrale kwaliteitsbewaking van de vijf CHT-laboratoria door het Referentie-Instituut voor de CHT-screening te Rotterdam (Dr. W. Schopman van het Bergwegziekenhuis), in opdracht van het Rijks-Instituut voor de Volksgezondheid te Bilthoven (5).
- c) Een goede coördinatie tussen alle betrokken instanties en personen is mogelijk dankzij de Landelijke Begeleidingscommissie CHT (voorzitter: prof.dr. G.A. de Jonge) die is ingesteld door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde; deze commissie rekent tevens de evaluatie van de screening tot haar taak.
- d) Door de Adviesgroep CHT (waaraan vooral deelspecialistische kinderartsen van academische centra deelnemen) wordt aan de behandelende kinderartsen geadviseerd over diagnostiek en therapie (7); tevens houdt deze groep zich bezig met de medische aspecten van de screeningsmethode.
- e) De continue evaluatie van de screening is mogelijk dankzij de door de Ziekenfondsraad gesubsidieerde rapportage en procesevaluatie door het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg/TNO (1).
- f) Met het voor de beoordeling van het effect van de screening essentiële onderzoek naar het voorkómen van ernstige achterstanden in algemene mentale, psychomotorische en gedragsontwikkeling (Laboratorium voor Experimentele Klinische Psychologie, RU Groningen, prof.dr. A.F. Kalverboer) is aangevangen in 1983.
- g) De problematiek van gezinnen waarin bij een kind een fout-positieve uitslag is voorgekomen, is intussen bestudeerd door de

Vakgroep Medische Sociologie te Groninten, door Dr. Tj Tijmstra.  
De onderzoeksresultaten zullen binnen korte termijn bekend worden  
gemaakt.

Dankzij de inspanning van alle betrokkenen is de screening op CHT een goed  
functionerend programma van preventieve zorg, dat een wezenlijke bijdrage  
levert aan de volksgezondheid.

## 10. SAMENVATTING

Op basis van de resultaten van het onderzoek in de proefregio is per 1 januari 1981 aangevangen met de landelijke screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT), (aangeboren onvoldoende schildklierfunctie). Deze rapportage betreft de kinderen die geboren zijn in 1981.

Van de in 1981 geboren kinderen werden 176.311 kinderen gescreend, dit is 99,4% van alle kinderen die voor de screening in aanmerking kwamen (par. 3).

De aantallen van eerste screening en vervolgonderzoek en de gang van de kinderen door het screeningsproces worden beschreven in par. 4.

In par. 5 worden de bij diagnostisch onderzoek opgespoorde kinderen met CHT, HTT en TBG-deficiëntie besproken. Er werd bij 82 kinderen CHT of HTT gediagnostiseerd (66 primaire CHT en 4 secundaire of tertiaire CHT), van wie bij 6 kinderen de diagnose werd gesteld voordat de screeningsuitslag bekend was. Bij 45 van de 66 kinderen met primaire CHT wordt deze als permanent beschouwd, terwijl bij 14 van de 66 de hypothyreoïdie passagère is en bij de overige 7 kinderen het nog niet duidelijk is of het een passagère of permanente CHT betreft.

Er zijn nog geen door de screening gemiste gevallen bekend. De evaluatie van de screeningsmethode was in 1981 nog niet beëindigd, omdat voor premature kinderen de optimale afkapgrenzen voor T4 nog niet waren vastgesteld (veel fout-positieven). Hierop wordt teruggekomen in het verslag over 1982.

Zoals blijkt uit par. 6 en par. 7, is de leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld door de screening aanzienlijk vervroegd. Het is zeer aanemelijk dat daardoor bij de CHT-patiënten de schade aan het centrale zenuwstelsel wordt beperkt.

Van de in 1981 geboren kinderen met CHT werd bij 84% diagnostisch onderzoek ingesteld binnen de eerste 4 levensweken. Uit par. 7 en par. 8 blijkt dat nog te veel tijdsverlies optreedt in de verschillende fasen van screening en vervolgonderzoek. Dit tijdsverlies treedt op in iedere fase van dit proces.

De kwaliteitscontrôle van de CHT-laboratoria (par. 8) geschiedt tot voldoening. Er wordt deelgenomen aan internationale kwaliteitscontroles waarbij de resultaten goed zijn.

De bewaking en evaluatie van de screening wordt beschreven in par. 9.

## 11. VRAGEN VOOR ONDERZOEK EN CONCLUSIE

Er zijn enige fundamentele vragen die nader onderzoek vereisen.

Ten eerste is er het constante verschil tussen de bij screening bepaalde incidentie van CHT (1:2800) en de "klinische incidentie" van CHT (1:6900) (4). Met "klinische incidentie" wordt bedoeld de frequentie van nieuwe gevallen van CHT, bij wie de CHT vóór het einde van het tweede levensjaar werd gediagnostiseerd op grond van klinische verschijnselen (in een gebied waar niet wordt gescreend op CHT). Dit verschil tussen "screeningsincidentie" en "klinische incidentie" wordt ook in buitenlandse onderzoeken gevonden (15, 16) en is nog niet verklaard. Verschillende verklaringen, die elkaar niet wederzijds uitsluiten, zijn mogelijk (2):

- de "klinische incidentie" is een onderschatting, omdat klinische verschijnselen van CHT optreden na de leeftijd van twee jaar, en omdat klinische verschijnselen vóór het tweede levensjaar zijn gemist;
- de "screeningsincidentie" is een overschatting, omdat een deel van de kinderen, die op de screeningsleeftijd een (biochemische) hypothyreoïdie hebben, een zó lichte en/of voorbijgaande aandoening hebben, dat (blijvende) behandeling niet nodig is.

Misschien worden veel kinderen overbehandeld. Nader onderzoek dient te geschieden naar de vraag of alle kinderen, die destijds biochemische afwijkingen hadden, blijvend behandeld dienen te worden (2), en zo nee, in hoeverre binnen deze totale groep kinderen subgroepen zijn aan te geven waarvoor (blijvende) behandeling niet (meer) geïndiceerd is.

Ten tweede dient verder onderzoek te geschieden voor de optimalisering van de screeningsmethode bij prematuren (zie jaarverslag 1982).

Ten derde is het zinvol na te gaan, in hoeverre het tijdstip van screening kan worden vervroegd (onder andere nieuwe laboratoriummethoden, zodat screening op CHT vóór de 6e levensdag mogelijk is).

Concluderend heeft de screening op CHT een duidelijk gunstig effect in de zin van een vervroeging van de behandeling van veel CHT-patiëntjes, ongetwijfeld leidende tot een verbetering van de prognose. De inzet van alle betrokkenen en de actieve deelname van de bevolking leidt tot een aanzienlijke winst van de gezondheid van opgespoorde patiënten. Tevens zijn nog veel essentiële vragen naar voren gekomen uit de tot nog toe verrichte evaluatie.

LIJST VAN DE TABELLEN IN DIT RAPPORT

Tabel 1A	Gegevens over de screening op CHT in 1981 . . . . .	6
Tabel 1B	Percentages van niet onderzochte kinderen en het bekend zijn van de screeningsuitslag . . . . .	7
Tabel 2A	De gescreende kinderen en hun gang door het screeningsproces . . . . .	9
Tabel 2B	Vervolgonderzoek na de tweede hielprik . . . . .	12
Tabel 3	Gegevens van de kinderen met permanente primaire CHT, geboren in 1981 . . . . .	21-22
Tabel 4	Gegevens van de kinderen met primaire CHT, nog niet duidelijk passagère of permanent, geboren in 1981 . . . . .	23
Tabel 5	Gegevens van de kinderen met passagère primaire CHT, geboren in 1981 . . . . .	23-24
Tabel 6	Gegevens van de kinderen met secundaire en terti- tertiaire CHT, geboren in 1981 . . . . .	25
Tabel 7	Gegevens van kinderen met hyperthyreotropinemie, geboren in 1981 . . . . .	25-26
Tabel 1 § 8	Aantallen vervolgonderzoek in het jaar 1981 . . . . .	35
Tabel 2A § 8	Geboortedatum tot tijdstip eerste hielprik . . . . .	36
Tabel 2B § 8	Tijd in dagen van hielprik tot T4-bepaling . . . . .	37
Tabel 2C § 8	Geboortedatum tot tijdstip T4-bepaling . . . . .	38



LITERATUUR

1. MEIJER, W.J. Overzicht van de screening op PKU en CHT bij kinderen geboren in 1981. Leiden, NIPG/TNO, 1983.
2. DERKSEN-LUBSEN, G. Screening op congenitale hypothyreoïdie in een Zuid-Hollandse proefregio. Leiden, NIPG/TNO, 1981.
3. DERKSEN-LUBSEN, G. Screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands. Rotterdam, Erasmus Universiteit, 1981. Proefschrift.
4. GEZONDHEIDSRAAD. Advies inzake screening op aangeboren stofwisselingsziekten. Leidschendam, Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1979. (verslag Advies Rapport nr. 58).
5. SCHOPMAN, W. red. Analytische vergelijking van de CHT-laboratoria: rapporten over 1ste kwartaal 1981 t/m 4e kwartaal 1981; met medewerking van Endert, E., de Kock, H.W., Rechsteiner, J., Tertoolen, J.F.W. Bilt-hoven, RIV, 1981-1983.
6. GENEESKUNDIGE HOOFDINSPECTIE VAN DE VOLKSGEZONDHEID. Draaiboek screening op PKU en CHT. Leidschendam, 1980.
7. LANDELIJKE BEGELEIDINGSCOMMISSIE CHT, NEDERLANDSE VERENIGING VOOR KINDERGENEESKUNDE. Screening op Congenitale Hypothyreoïdie: werkmap voor kinderartsen. Leiden, NIPG/TNO, 1980.
8. FISHER, D.A., BURROW, G.N., CONNELLY, J.F., DELANGE, F., DUSSAULT, J., IRIE, M., MOREALE DE ESCOBAR, G., NARUSE, F. Comment: International Organizing Committee of International Conference of Neonatal Thyroid Screening. In: Naruse, H., Irie, M. (eds). Neonatal screening. Amsterdam, etc., Excerpta Medica, 1983. pp 185-8 (zie ref. 11).
9. JONGE, G.A. DE. Congenitale hypothyreoïdie in Nederland. T.Kinderge-neesk. 45 (1977) 1-5.
10. BURROW, G.N., DUSSAULT, J.H. (eds). Neonatal thyroid screening. New York, Raven Press, 1980.
11. NEONATAL SCREENING; Proceedings of the Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening, Tokyo, Aug. 16-19, 1982 and the International Symposium on Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism, Tokyo, Aug. 19-22, 1982. Amsterdam, etc., Excerpta Medica, 1983.
12. NEW ENGLAND CONGENITAL HYPOTHYROIDISM COLLABORATIVE. Effects of neonatal screening for hypothyroidism: prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestations. Lancet 2 (1981) 1095-8.
13. GLORIEUX, J., DUSSAULT, J.H., LETARTE, J., GUYDA, H., MORISSETTE, J. Preliminary results of the mental development of hypothyroid infants detected by the Quebec Screening Program. J.Paediatr. 102 (1983) 19-22.
14. DUSSAULT, J.H. Persoonlijke mededeling.

15. ALM, J., A. LARSSON & R. ZETTERSTROM. Congenital hypothyroidism in Sweden; incidence and age at diagnosis. Acta paediat.scand. 67 (1978) 1-3.

16. JACOBSEN, B.B., & N.J. BRANDT. Congenital hypothyroidism in Denmark; incidence, types of thyroid disorders and age at onset of therapy in children born 1970-1975. Arch.Dis.Childh. 56 (1981) 134-6.



BIJLAGEN



Bijlage I

Landelijke Begeleidingscommissie Congenitale Hypothyreoïdie.

De Commissie kwam in 1981 driemaal bijeen. De aandacht van de Commissie was vooral gericht op de landelijke screening op CHT, die per 1 januari 1981 van start was gegaan. Er werd door de Landelijke Begeleidingscommissie een Adviesgroep CHT ingesteld: Voorzitter: Van den Brande, Secretaris: Delemarre-v.d. Waal, voor studie en adviezen op endocrinologisch paediatriesch gebied. In verband hiermee kon de Begeleidingscommissie in omvang worden teruggebracht.

Bijlage I

Samenstelling van de Landelijke Begeleidingscommissie Congenitale Hypothyreoïdie, december 1980.

Prof.Dr. J.L. van den Brande	Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
Mw. Drs. J.J. Bongers-Schokking	kinderarts, Berkel en Rodenrijs
Mw. J. Braaksma-de Lint	Nationale Kruisvereniging
Mw. Drs. G. Derksen-Lubsen	Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg/TNO
Dr. C.W.A. van den Dool	Ziekenfondsraad
Dr. A.C. Douwes	Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam
Prof.Dr. N.M. Drayer	Academisch Ziekenhuis, Groningen
Drs. W.M.J. van Duyne	Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg/TNO
Prof.Dr. H.H. van Gelderen	Academisch Ziekenhuis, Leiden
Mw. Drs. M.H. Gons	Academisch Ziekenhuis Binnengast- huis, Amsterdam
Prof.Dr. G.A. de Jonge (voorzitter)	Academisch Ziekenhuis Vrije Unisversiteit, Amsterdam
Prof.Dr. A.F. Kalverboer	vertegenwoordiger klinisch psycholo- gen van academische kinderklinieken
Drs. N. Kors	Ned. Ver. voor Kindergeneeskunde
Mw. Drs. B.M. Lankester-Knape	Ned. Ver. Voor Kindergeneeskunde
Dr. R. de Leeuw	Academisch Ziekenhuis Wilhelmina Gasthuis, Amsterdam
Drs. J.M.V. Oomen	Rijksinstituut Volksgezondheid
Dr. J.M.L. Phaff	Geneeskundige Hoofdinspectie
Dr. W. Schopman	CHT-laboratorium, Rotterdam
Dr. R.C.A. Sengers	Academisch Ziekenhuis Nijmegen
Prof.Dr. W.H.H. Tegelaers	Academisch Ziekenhuis Binnengast- huis, Amsterdam
Dr. J.J.M. de Vijlder (secretaris)	Academisch Ziekenhuis Binnengast- huis, Amsterdam
Prof.Dr. H.K.A. Visser	Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
Drs. C.E. Voogd	Rijksinstituut Volksgezondheid
Dr. H.W. Voorhoeve	vertegenwoordiger provinciaal kinderartsen
Dr. S.K. Wadman	Ver. voor Klinische Chemie



Bijlage I

Samenstelling van de Landelijke Begeleidingscommissie Congenitale  
Hypothyreoïdie, december 1981.

Eén vertegenwoordiger van de Geneeskundige Hoofdinspectie  
Dr. J.M.L. Phaff

Eén vertegenwoordiger van de Provinciale Kinderartsen,  
deze zal ook optreden als vertegenwoordiger van het Nationaal Kruiswerk  
Dr. H.W.A. Voorhoeve

Eén medewerker van het Nederlands Instituut voor  
Praeventieve Gezondheidszorg  
Drs. W.J. Meijer

Eén vertegenwoordiger van de universitair werkende kinder-  
psychologen  
Prof.Dr. A.F. Kalverboer

Eén vertegenwoordiger van de Nederlandse Vereniging van  
Klinische Chemie  
Dr. T.J. Penders

Eén vertegenwoordiger van de Ziekenfondsraad  
Dr. C.W.A. van den Dool

Twee vertegenwoordigers van het Rijksinstituut voor de  
Volksgezondheid  
Drs. H.W. Kanis en Drs. C.E. Voogd

Twee vertegenwoordigers van de Nederlandse Vereniging  
voor Kindergeneeskunde, waarvan één bestuurslid  
Mw. Drs. B. Lankester-Knape en Drs. N. Kors

Vier vertegenwoordigers van de Kinderendocrinologische  
Adviesgroep CHT  
Prof.Dr. J.L. van den Brande, voorzitter  
Mw. H.A. Delemarre- van de Waal, secretaris  
Dr. J.J.M. de Vijlder en Prof.Dr. N.M. Drayer

Enkele leden à titre personnel:  
Prof.Dr. G.A. de Jonge, voorzitter  
Dr. W. Schopman

Bijlage II

Samenstelling Adviesgroep CHT in 1981

Academisch Ziekenhuis bij de  
Universiteit van Amsterdam  
Academisch Medisch Centrum  
Meibergdreef 9  
1105 AZ AMSTERDAM Zuidoost  
Tel.: 020 - 5669111

Prof.Dr. W.H.H. Tegelaers  
Mw. Dr. M.H. Gons

Academisch Ziekenhuis der  
Vrije Universiteit van Amsterdam  
De Boelelaan 1117  
1081 HV AMSTERDAM  
Tel.: 020 - 5489111

Mw.Drs. H.A. Delemarre-Van de Waal  
(secretaris)  
Drs. J. Jansen  
Prof.Dr. G.A. de Jonge

Academisch Ziekenhuis Groningen  
Oostersingel 59  
9713 EZ GRONINGEN  
Tel.: 050 - 619111

Drs. C. Rouwé  
Prof.Dr. N.M. Drayer  
Mw. Drs. W.C.C. Bierens

Academisch Ziekenhuis Leiden  
Rijnsburgerweg 10  
2333 AA LEIDEN  
Tel.: 071 - 147222

Prof.Dr. H.H. van Gelderen  
Mw. Drs. P. Galjaart

Sophia Kinderziekenhuis  
Gordelweg 160  
3038 GE ROTTERDAM  
Tel.: 010 - 656566

Drs. S.L.S. Drop  
Drs. G.J. Bruining  
Prof.Dr. H.K.A. Visser

St. Radboudziekenhuis  
Geert Grooteplein Zuid 10  
6525 GA NIJMEGEN  
Tel.: 080 - 519111

Prof.Dr. G.B.A. Stoelinga  
Drs. B.J. Otten

Wilhelmina Kinderziekenhuis  
Nieuwe Gracht 137  
3512 LK UTRECHT  
Tel.: 030 - 320911

Drs. J.M. Wit  
Drs. M. Jansen  
Mw. Drs. W. Oostdijk  
Prof.Dr. J.L. van den Brande  
(voorzitter)

Bijlage II

Overige leden Adviesgroep CHT in 1981

Mw Drs J.J. Bongers-Schokking, kinderarts

Drs. W.J. Meijer  
Nederlands Instituut voor  
Praeventieve Gezondheidszorg  
Wassenaarseweg 56  
Postbus 124  
2300 AC LEIDEN

Dr. J.J.M. de Vijlder  
Academisch Ziekenhuis bij  
de Universiteit van Amsterdam  
Academisch Medisch Centrum  
Meibergdreef 9  
1105 AZ AMSTERDAM Zuidoost

Bijlage III

Provinciale Kruisverenigingen en Entadministraties

GEBIED	PROVINCIAAL ARTS JEUGDGEZONDHEIDS- ZORG	ENTADMINISTRATEURS
Drente	Dhr. H. Bottema	Dhr. W.G. Schut
Friesland	Dr. F. Muller (tot medio 1982) Dhr. A.Th.J. Koning (vanaf medio 1982)	Dhr. K. Andringa
Gelderland	Dhr. K.M. van der Waarde Dhr. D.J.A. Bolscher (waarnemend)	Dhr. H. Kops (tot 1/1/84) Dhr. C. Verhaaff (vanaf 1/1/84)
Groningen	Mw. Th.G. Jansen	Dhr. P.A. Schimmel
Limburg	Dhr. H.P.S. Verheggen	Dhr. F.Ch.M. Sampers
Noord-Brabant	Dr. A.J. Swaak	Dhr. E. van der Wolf
Noord-Holland	Dhr. J. Bol	Dhr. B.A.P. Maas
Overijssel-Oost	Dr P.B. Schuil	Dhr. J.E. Eikenaar
Overijssel-West	Mw. E.A. Brouwers-de Jong	
Utrecht	Mw. D. de Waard-Preckel (tot 1/11/84) Mw. M.S. Angulo Laurent (waarnemend, vanaf 1/11/84)	Dhr. Bovenhuis (tot 1/11/83) Dhr. J.G. van der Voorn (vanaf 1/11/83)
Zeeland	Mw. D. van Fraassen	Mw. M.S. Hoste
Zuid-Holland	Dr. H.W.A. Voorhoeve	Dhr. J.D. Weggemans
Zuidelijke IJsselmeerpolders	Dhr. Th.J. van Dam	Dhr. J. Eikenaar

Coördinatie van de entadministraties :

Nationale Kruisvereniging, te Bunnik, Mw. J.A. van Gool-Slot.

GEMEENTELIJKE GENEESKUNDIGE- EN GEZONDHEIDSDIENSTEN EN ENTADMINISTRATIES

GEBIED	AFDELING	HOOFD	ENTADMINISTRATEUR
Amsterdam	Jeugdgezond- heidszorg	Dr. C.P.J. le Nobel	Dhr. J.M. Pel
Rotterdam	Infectie- ziekten	Prof.Dr. J. Huisman	Dhr. R. Oei

Bijlage IV

CHT-LABORATORIA

Nederland is voor de screening op CHT in vijf regio's ingedeeld, met in iedere regio 1 CHT-laboratorium. Deze regio's zijn:

- noord-oost (Zwolle)
- midden (Bilthoven)
- noord-west (Amsterdam)
- zuid-west (Rotterdam)
- zuid (Vught).

Laboratoriumhoofden:

Dr. W. Schopman  
Endocrinologisch laboratorium, Bergwegziekenhuis, Rotterdam

Dr. R.J. Rechsteiner en Dr. J.G. Loeber (kwaliteitsbewaking)  
Rijksinstituut Volksgezondheid, Bilthoven

Drs. E. Endert  
Laboratorium Endocrinologie, Academisch Medisch Centrum,  
Amsterdam

Dr. J.F.W. Tertoolen  
Laboratorium voor nucleaire geneeskunde "Voorburg", Vught

Ir. H.W. de Koch (tot mei 1983)  
Dr. J.G.C. van de Meene (vanaf mei 1983)  
Isotopen-laboratorium, Sophia Ziekenhuis, Zwolle