

TNO-rapport
PG/JGD/2000.024

Optimaliseren van de CHT- screeningsmethode met behulp van logistische regressie

analyseverslag

TNO Preventie en Gezondheid

Jeugd

Gortergebouw: Wassenaarseweg 56
Postbus 2215
2301 CE Leiden

Telefoon 071 518 18 18
Fax 071 518 19 20

Datum

Mei 2000

Auteur(s)

Karin Oudshoorn
Paul H. Verkerk

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

Alle rechten voorbehouden.

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

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

© 2000 TNO

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



Nederlandse Organisatie voor toegepast-
natuurwetenschappelijk onderzoek TNO

Auteur

K. Oudshoorn

Projectnummer

011.60070

ISBN-nummer

90-6743-671-2

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van *f* 21,00 (incl. BTW) op postbankrekeningnummer 99.889 ten name van TNO-PG te Leiden onder vermelding van bestelnummer PG/JGD/2000.024

Inhoud

1	Inleiding	5
2	Uitvoering van het onderzoek	7
3	Resultaten van het onderzoek.....	9
4	Samenvatting en conclusie.....	17
5	Referenties.....	19

1 Inleiding

Sinds 1981 worden in Nederland vrijwel alle pasgeborenen gescreend op CHT. Voor de detectie van primaire CHT is een TSH-bepaling voldoende. Voor 1995 was er voor de opsporing van kinderen met CTDS (secundaire en tertiaire CHT) alleen de T4-meting ter beschikking. Deze bepaling bleek echter een laag onderscheidend vermogen te hebben. Zo heeft van de kinderen die uitsluitend op grond van lage T4-waarden zijn doorverwezen naar een kinderarts slechts 0,7 % CTDS (Verkerk et al (1993)). Naar aanleiding van het rapport "De waarde van de bepaling van thyroxinebindend globuline bij de screening op congenitale hypothyreoïdie", Verkerk et al (1995) is besloten om voortaan op CTDS te screenen m.b.v. de T4/TBG ratio. Deze verandering leidde tot een verbetering van de specificiteit, zonder dat de sensitiviteit leek af te nemen.

In hetzelfde rapport is er middels een logistische regressie onderzocht of er naast de ratio een nog betere methode is om te screenen op de CTDS. Met behulp van een logistisch regressiemodel wordt de kans op CTDS gemodelleerd m.b.v. T4 en TBG. Uitgaande van zo'n model kan men voor elk kind, gegeven z'n T4 en TBG waarde, schatten hoe groot de kans is dat het CTDS heeft. De beslissing voor een tweede hielprik wordt dan genomen aan de hand van een afkapwaarde op de geschatte kans op CTDS. Bijvoorbeeld als de kans op CTDS groter of gelijk is aan 2,6% dan moet er een tweede hielprik genomen worden omdat men de kans op CTDS voldoende groot beschouwd. De methode gebaseerd op een logistisch regressiemodel bleek een iets hoger onderscheidend vermogen te hebben dan de T4/TBG ratio methode. Dit betekent dat, bij een zelfde aantal foutpositieve uitslagen, het aantal gemiste patiënten minder is of dat men met de logistische regressiemethode kan komen tot het verder terugbrengen van het aantal foutpositieve uitslagen zonder dat dit ten koste gaat van het aantal gemiste patiënten. De analyse van het logistische regressiemodel was gebaseerd op een relatief klein aantal patiënten, weliswaar met daarnaast veel gezonde kinderen. Inmiddels zijn gegevens beschikbaar van een groot aantal jaren. Dit betekent dat er nu veel meer gegevens van CHT-patiënten zijn. Doel van het huidige onderzoek is om de bestaande praktijk te evalueren en nogmaals, met de nieuwe gegevens, na te gaan of de logistische regressiemethode een hoger onderscheidend vermogen heeft dan de T4/TBG-ratio.

	gescreend	gemiste s/t met een $T_4 > -1,6 SD$
93	194.269	
94	195.084	
95		
96		
97		
98		

* o.g.v. nieuwe criteria zou het niet voort-nej zijn.

2 Uitvoering van het onderzoek

Vanaf 1995 wordt TBG samen met T4 gebruikt om te beslissen of kinderen in aanmerking komen voor een tweede hielprik of voor een verwijzing naar de kinderarts. Het gaat hier dan om niet-prematuren met een T4 kleiner dan of gelijk aan $-1,6$ SD. Voor dit onderzoek hebben we van de screeningslaboratoria in Nederland gegevens verkregen van kinderen met T4 kleiner dan of gelijk aan $-1,6$ SD, uit de jaren 1995 tot en met 1998. Daarnaast beschikken we ook nog over gegevens uit 1993 en 1994 van de proefgebieden die ook in het vorige onderzoek gebruikt zijn. Van belang zijn met name de waarden voor T4 (in SD), TBG (in nmol/l), TSH (in mE/l), de diagnose (wel, geen CHT of CTDS), het geboortegewicht en, indien bekend, de zwangerschapsduur. Van deze gegevens is één groot databestand gemaakt, het zogenaamde totaalbestand. Kinderen waarvan niet het gehele paar T4 en TBG bekend is zijn weggelaten. Toegevoegd aan het bestand zijn (tot zover bekend) alle patiënten die gemist zijn in de screening, maar waarbij op een later tijdstip wel CTDS geconstateerd is. Primaire CHT patiënten zullen altijd gevonden zijn op grond van hun TSH-waarde, alhoewel ze op grond van T4/TBG ratio wel gemist zouden kunnen zijn. Uiteindelijk bestaat het totaalbestand uit metingen bij 51006 kinderen, waarvan 320 met primaire CHT en 53 met CTDS.

Dit onderzoek is erop gericht om zoveel mogelijk CTDS patiënten te ontdekken m.b.v. T4 en TBG. Omdat de prevalentie van CTDS erg laag is zullen we de primaire CHT patiënten toevoegen aan de CTDS patiënten omdat we ervan uitgaan dat hun T4 en TBG overeenkomstig is aan die van CTDS patiënten. Voor de volledigheid zullen we deze aanname checken en ook uitspraken doen zonder de primaire CHT patiënten.

De volgende vier groepen kinderen werden gedefinieerd:

1. Patiënten met CTDS (n = 53)
2. Patiënten met primaire CHT (n = 320)
3. Kinderen zonder CHT, maar met een TSH van 20 mE/l of hoger (n = 506)
4. Alle overige kinderen (n = 50127).

Omdat premature kinderen apart behandeld worden in de screening maken we ook een onderverdeling naar wel/niet prematuur. Het aantal prematuren in het totaalbestand is 9143. Hiervan hebben er 22 primaire CHT en 2 CTDS. Vervolgens kunnen we ook nog een opsplitsing maken m.b.v. TSH (groter dan of gelijk aan 50 mE/l, tussen de 20 en 50 mE/l en minder dan 20 mE/l of onbekend).

TBG wordt in de huidige screening alleen gebruikt om na te gaan of niet-prematuren met een T4 in het gebied van $-2,9$ SD tot en met $-1,6$ SD in aanmerking komen voor een tweede hielprik. In

de analyses zullen we ons daarom beperken tot de groep kinderen met een T4 in dit gebied. In de onderzoeksperiode van 1993 tot en met 1998 zijn 37 CTDS patiënten (waarvan 1 prematuur) opgespoord die een T4 in het bewuste gebied hebben. In hetzelfde gebied zijn 121 patiënten opgespoord met primaire CHT (waarvan 6 prematuren). Zoals eerder gezegd nemen we aan dat primaire CHT patiënten wat betreft hun T4 en TBG niet wezenlijk verschillen van CTDS patiënten. Daarom voegen we deze twee patiëntengroepen samen en zetten ze af tegen de kinderen zonder CHT. M.b.v. een logistisch regressiemodel modelleren we vervolgens de kans op CTDS gegeven de waarden van T4 en TBG. Om na te gaan of het onderzochte model een goede beschrijving is van de werkelijkheid zullen we het totaalbestand aselekt in tweeën splitsen. Met behulp van het eerste deel schatten we de coëfficiënten van het model. Het tweede deel van het totaalbestand gebruiken we om te verifiëren of het gevonden model de gegevens van het tweede deel van het totaalbestand adequaat beschrijft.

Net als in de Appendix van Verkerk et al (1995) zullen we de specificiteit van de screening definiëren als de kans dat een (niet prematuur) kind zonder CHT met een T4 in het gebied van $-2,9$ SD tot en met $-1,6$ SD een 'negatieve' uitslag heeft bij de eerste hielprik.

De T4/TBG-ratio wordt als volgt berekend: tel bij de T4 uitslag uitgedrukt in SD het getal 5,1 op en deel dit vervolgens door de TBG uitslag in $\mu\text{mol/l}$. Voorbeeld, een niet-premaatuur heeft bij de eerste hielprik een T4 van $-2,7$ SD en een TBG van 400 nmol/l ($= 0,4$ $\mu\text{mol/l}$). De T4/TBG-ratio is $(-2,7 + 5,1) / 0,4 = 6,0$, en is dus 'dubieus'.

3 Resultaten van het onderzoek

In de onderstaande tabellen is af te lezen hoe de uitslagen van de kinderen verdeeld zijn over de verschillende groepen (zoals gedefinieerd in de vorige paragraaf), uitgesplitst naar wel/niet prematuur, de TSH waarde en onderverdeeld in:

1. T4 kleiner of gelijk aan -3,0 SD.
2. T4 groter dan -3,0 en een T4/TBG ratio kleiner of gelijk aan 8,5.
3. Overig.

Tabel 1 bevat de uitsplitsing voor voor de niet-prematuren. Voor premature kinderen staan de aantallen in Tabel 2. Merk op dat het hier nog steeds gaat over kinderen met een T4 van hoogstens -1,6 SD.

	Niet prematuren (n = 41863)								
	TSH < 20 of onbekend			20 ≤ TSH < 50			TSH ≥ 50		
	T4 ≤ -3,0 SD	T4 > -3,0 en T4/TBG ratio ≤ 8.5	overig	T4 ≤ -3,0 SD	T4 > -3,0 en T4/TBG ratio ≤ 8.5	overig	T4 ≤ -3,0 SD	T4 > -3,0 en T4/TBG ratio ≤ 8.5	Overig
CTDS (n = 51)	15	33	3	0	0	0	0	0	0
CHT (n = 298)	37	13	5	1	2	7	145	62	26
TSH ≥ 20 (n = 292)	-	-	-	27	66	144	16	27	12
Controle (n = 41.222)	1448	4937	34837	-	-	-	-	-	-
Totaal	1500	4983	34845	28	68	151	161	89	38

Totaal
51

Tabel 1 Uitsplitsing van de niet-premature kinderen naar TSH, T4 en T4/TBG ratio (n=41.863).

De uitslag voor een niet-prematuur kind is afwijkend volgens het protocol als de T4-waarde kleiner of gelijk is aan -3,0 SD of als de TSH groter of gelijk is aan 50 mE/l. Uit Tabel 1 is af te leiden dat er op grond van de eerste hielprik 1816 (= 1500 + 28 + 161 + 89 + 38) niet premature kinderen direct zijn doorverwezen naar de kinderarts. Bij 286 (= 15 + 37 + 0 + 1 + 145 + 62 + 26) van deze kinderen is CHT of CTDS geconstateerd. Dit betekent dat 1530 niet-prematuren een fout-positieve uitslag hadden. Daarnaast zijn 8 (3 + 5) van de 349 niet-premature CHT/CTDS patiënten op grond van de screening niet in aanmerking gekomen voor een tweede hielprik en dus gemist.

Uit Tabel 1 blijkt ook dat 34837 van de 40023 niet-prematuren zonder CHT met een T4 in het gebied van -2,9 SD tot en met -1,6 SD niet in aanmerking zijn gekomen voor een tweede hielprik. Dit betekent dat de specificiteit voor kinderen in dit T4 gebied gelijk is aan 87,0 %. Dit is natuurlijk niet de totale specificiteit van de hielprik t.a.v. CHT. Dan zouden we hieraan toe moeten voegen alle kinderen met een T4 van hoger dan -1,6 SD, wat een totale specificiteit geeft die veel hoger is.

Prematuren (n = 9143)									
	TSH < 20 of onbekend			20 ≤ TSH < 50			TSH ≥ 50		
	T4 ≤ -3,0 SD	T4 > -3,0 en T4/TBG ratio ≤ 8.5	overig	T4 ≤ -3,0 SD	T4 > -3,0 en T4/TBG ratio ≤ 8.5	overig	T4 ≤ -3,0 SD	T4 > -3,0 en T4/TBG ratio ≤ 8.5	Overig
CTDS (n = 2)	1	0	1	0	0	0	0	0	0
CHT (n = 22)	3	0	0	3	4	0	10	1	1
TSH ≥ 20 (n = 214)	-	-	-	77	37	82	12	3	3
Controle (n = 8905)	3181	3980	1744	-	-	-	-	-	-
Totaal	3185	3980	1744	80	41	82	22	4	4

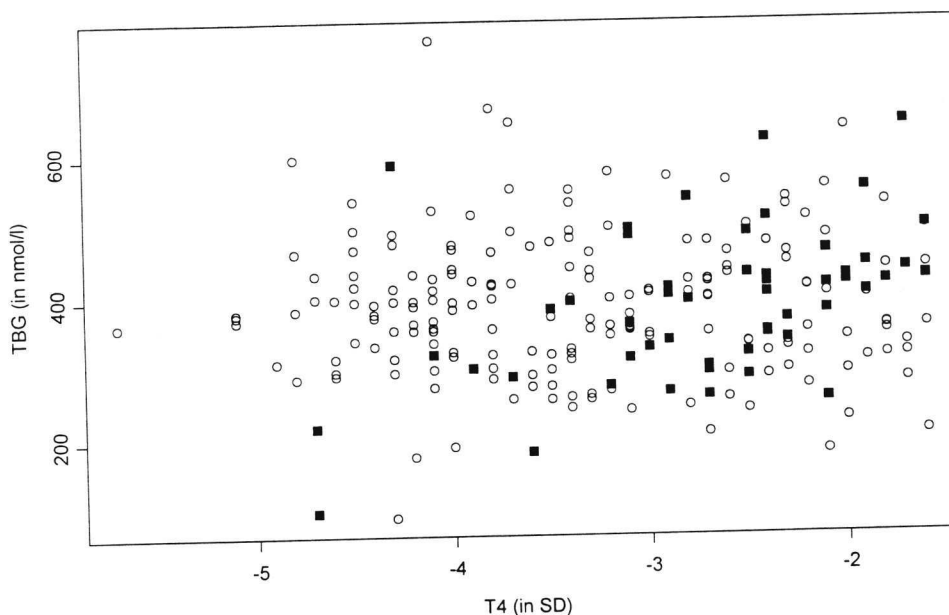
Tabel 2 Uitsplitsing van de premature kinderen naar TSH, T4 en T4/TBG ratio (n=9143).

Een prematuur kind wordt alleen direct doorverwezen op grond van een hoge TSH en dat is dus bij 30 kinderen het geval (30 = 22 + 4 + 4) geweest. Bij deze direct doorverwezen kinderen is 12 keer CHT (en geen CTDS) geconstateerd.

Zoals gezegd zullen we de CHT en CTDS patiënten samenvoegen om deze als gehele groep te vergelijken met de controle groep. Het blijkt dat de T4 en TBG waarden van CHT patiënten overeenkomen met die van CTDS patiënten. Deze conclusie valt ook te trekken uit Figuur 1, waar de T4, TBG waarden van de CHT patiënten (open rondjes) en CTDS patiënten (gesloten vierkantjes) uitgezet zijn (voor de niet premature patiënten).

Voor de bepaling van de coëfficiënten van het logistisch model gaat we in eerste instantie uit van alle (niet premature) kinderen met een TSH lager dan 20 mE/l en een T4 tussen -1,6 SD en -2,9 SD. Daarnaast nemen we ook de primaire CHT patiënten mee die een TSH van 20 of hoger hebben en een T4 in het gebied van -1,6 tot en met -2,9 SD. Bij de observatie van de data werden er drie kinderen zonder CHT gevonden die een extreem hoge TBG waarde blijken te hebben (respectievelijk een TBG van 4091 nmol/l, 1184 nmol/l en 1000 nmol/l en T4 van -1,9 SD, -2,4 SD en -2,1 SD). Deze kinderen zijn weggelaten. Dit betekent dat de logistische modellen uitgerekend zijn m.b.v. een bestand van 39922 kinderen waarvan er 151 CHT of CTDS hebben.

T4 versus TBG waarden uitgesplitst naar CHT en CTDS



Figuur 1: T4, TBG waarden van patiënten met primaire CHT (open rondjes) en van patiënten met CTDS patiënten (zwarte blokjes).

In een logistisch model wordt de kans op CTDS als volgt gemodelleerd:

$$\text{Kans op CTDS} = 1 / (1 + \exp(- (c + a * T4 + b * TBG))).$$

De termen "constante + a * T4 + b * TBG" wordt ook wel het lineaire deel van het logistische model genoemd. Indien er sprake is van curvilineariteit dan voegt men ook nog (één of meer van) de termen $T4^2$, TBG^2 en $T4*TBG$ toe aan het lineaire deel.

De keuze van het ene, meer ingewikkeldere logistische regressiemodel boven het andere wordt vaak o.a. gebaseerd op het verschil in de -2log likelihood van de beide modellen (McCullagh and Nelder (1989)). Bijvoorbeeld, het model waarin alleen T4 en TBG als hoofdfactoren voorkomen (model 3) heeft als -2log likelihood 1594,0. Model 5 heeft als -2log likelihood 1551,9. Het verschil hiertussen is 42,1. Dit verschil in log likelihood is significant en daarom heeft model 5 de voorkeur boven model 3. Indien een ingewikkelder model (d.w.z. met meer termen erin) maar een klein, niet significant, verschil geeft in log likelihood dan loont het de moeite niet om uit te gaan van het ingewikkeldere model. Dat is dus de reden dat we niet voor model 6 kiezen.

Model	Variabelen	-2log likelihood; (df)	Vershil in -2log likelihood; df; p-value
1	Constante	1985,8; (39921)	
2	Constante + T4	1835,5; (39920)	Model 1-2: 150,3; df=1; p < 0,0001.
3	Constante + T4 + TBG	1594,0; (39.919)	Model2-3; 241,5; df=1; p < 0,0001.
4	Constante + T4 + TBG + T4 ² ,	1591,8; (39.918)	Model 3-4; 2,2; df=1; p = 0,14.
5	Constante + T4 + TBG + TBG ²	1551,9; (39.918)	Model 3-5; 42,1; df=1; p < 0,0001.
6	Constante + T4 + TBG + T4 ² + TBG ²	1549,7; (39.917)	Model 4-6; 42,1; df=1; p < 0,0001. Model 5-6; 2,2; df=1; p = 0,14.

Tabel 3: De fit van enkele logistische regressiemodellen voor de relatie tussen CTDS enerzijds en T4 (in SD) en TBG (in nmol/l) anderzijds, gebaseerd op de gegevens van niet-premature kinderen geboren in 1993 tot en met 1998 met een T4 in het gebied van -2,9 SD tot en met -1,6 SD.

Uit Tabel 3 blijkt dat model 5 het beste fit. Net als in de vorige studie (Verkerk et al, 1995, Tabel 1) wordt door het toevoegen van een kwadratische term een betere fit bereikt. In dit geval is het echter toevoeging van de term TBG^2 i.p.v. $T4^2$ wat een significante betere fit oplevert t.o.v. alleen de lineaire termen T4 en TBG (model 3).

In Tabel 4 zijn de coëfficiënten gegeven voor de verschillende modellen. De coëfficiënten zijn t.o.v. herschaalde waarden van T4 en TBG. Hierbij hebben we geschaald t.o.v. de gemiddelde en standaardfout van T4, respectievelijk TBG¹. Met behulp van deze coëfficiënten kan voor ieder kind de kans op CHT berekend worden. We zullen dit illustreren m.b.v. een voorbeeld, uitgaande van model 5. Stel een kind heeft een T4 van -2,0 SD en een TBG van 560 nmol/l. De y-waarde van het kind is gelijk aan (m.b.v. de coëfficiënten uit Tabel 4):

$$y = -6,72 - 0,98 * (T4+1,93)/0,32 + 1,55 (TBG - 288,86) / 77,52 - 0,19 * ((TBG - 288,86)/77,52)^2.$$

Invullen van de T4 en TBG waarde hierin geeft:

$$y = -6,72 - 0,98 * (-2+1,93)/0,32 + 1,55 (560 - 288,86)/77,52 - 0,19 * ((560 - 288,86)/77,52)^2 = -3,41.$$

¹ Gemiddelde van T4: -1,93 SD. Standaardfout van T4: 0,32 SD; Gemiddelde van TBG: 288,86 nmol/l en standaardfout 77,52 nmol/l.

De kans op CHT is gelijk aan $1 / (1 + \exp(-y))$. Voor het voorbeeld betekent het dat de kans van een kind met y-waarde -3,41 gelijk is aan $1 / (1 + 2,718^{3,41}) = 0,0320$ (= 3,20 %). Op deze manier kan voor elk kind de kans op CHT berekend worden. De T4 en TBG uitslag van een kind wordt zo dus teruggebracht tot één getal. Wordt een kind als verdacht voor CHT aangemerkt bij een relatief lage kans dan zal de sensitiviteit hoog zijn, maar de specificiteit laag. En andersom als een kind pas verdacht wordt bij een relatief hoge kans dan zal de specificiteit hoog zijn, maar de sensitiviteit laag.

Model	Constante (SE)	T4 in SD (SE)	TBG in nmol/l (SE)	T4 ² (SE)	TBG ² (SE)
2	-6,00 (0,11)	-0,82 (0,065)	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
3	-6,52 (0,13)	-0,97 (0,067)	0,86 (0,049)	n.v.t.	n.v.t.
4	-6,49 (0,13)	-1,16 (0,15)	0,86 (0,049)	-0,091 (0,061)	n.v.t.
5	-6,72 (0,15)	-0,98 (0,067)	1,55 (0,14)	n.v.t.	-0,19 (0,036)
6	-6,68 (0,15)	-1,17 (0,15)	1,55 (0,14)	-0,090 (0,061)	-0,19 (0,036)

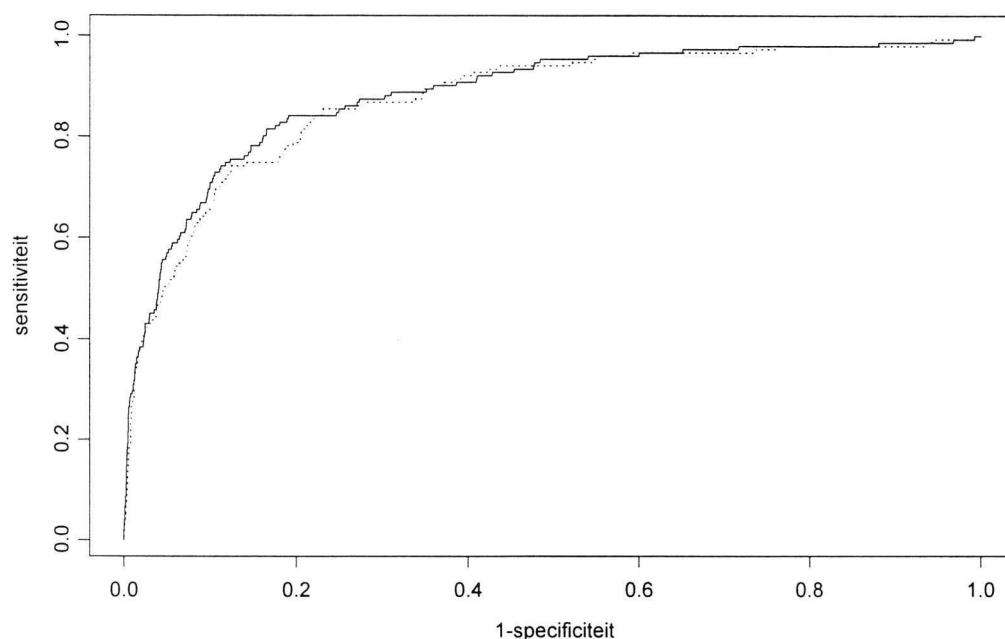
Tabel 4: Coëfficiënten van de logistische regressiemodellen met als uitkomstmaat CHT (primaire CHT en CTDS) t.o.v gestandaardiseerde T4 en TBG waarden., gebaseerd op de gegevens van niet premature kinderen uit 1993 tot en met 1998 in het gebied van -2,9 SD tot en met -1,6 SD en een TSH van minder dan 20 mE/l.(deze voorwaarde geldt alleen voor de niet patiënten).

Uit Tabel 1 volgt dat, indien we uitgaan van dezelfde kinderen die gebruikt zijn bij de logistische regressie, de specificiteit van de screening m.b.v. de T4/TBG ratio voor deze groep gelijk is aan $34837/(4937+34837) = 87,6$ %. De sensitiviteit is voor deze groep gelijk aan 72,9 %, bij screening m.b.v. de T4/TBG ratio. Voor CTDS alleen is de sensitiviteit gelijk aan 91,7 % (33 van de 36 CTDS patiënten wordt via de screeningsmethode ontdekt).

Indien we, uitgaande van model 5, een afkapwaarde van 0,583 % op de kans op CHT kiezen dan is de specificiteit van de screeningsmethode m.b.v. de logistische regressie voor de gebruikte groep kinderen gelijk aan 87,6 %. De sensitiviteit is bij dit afkappunt gelijk aan 75,5 %. Een afkapwaarde van 0,583 % betekent dat een niet-premaat kind in het gebied van -2,9 SD tot en met -1,6 SD een 'negatieve' (en dus normale) uitslag heeft wanneer z'n kans op CHT kleiner dan of gelijk is aan 0,583 %. Kinderen met een grotere kans dan het afkappunt hebben een 'positieve' (dus dubieuze) uitslag. Vergelijken we de sensitiviteit van de T4/TBG ratio methode met de logistische regressiemethode dan blijkt dat de laatste methode een iets hogere sensitiviteit heeft bij een gelijke specificiteit. De sensitiviteit voor alleen CTDS is gelijk aan 94,4 % (34 van de 36 CTDS patiënten wordt ontdekt). Hierbij kan opgemerkt worden dat van de 36 kinderen er 32 door beide methoden ontdekt worden, één kind alleen door de ratio-methode en 2 kinderen alleen bij de logistische regressie methode.

Bij afkapwaarde 0,615 % op de kans geeft de screeningsmethode m.b.v. logistische regressie een sensitiviteit van 74,2 % en een specificiteit van 88,3 %. Het aantal kinderen met CTDS dat door de logistische regressiemethode wordt ontdekt is precies gelijk aan de 33 kinderen die m.b.v. de ratio-methode worden ontdekt. Kortom bij gelijke sensitiviteit t.a.v. CTDS van de beide methoden geeft de logistische regressiemethode een iets hogere specificiteit. Er geldt echter wel dat twee kinderen met CTDS alleen met de logistische regressiemethode ontdekt en twee andere kinderen alleen met de ratio-methode.

Tot nu toe hebben we op basis van dezelfde sensitiviteit of specificiteit beide modellen vergele-



Figuur 2: ROC-curves van de methode m.b.v. de T4/TBG-ratio (gestippeld), en van de methode m.b.v. logistische regressie, model 5 (doorgetrokken lijn).

ken. M.b.v. een ROC-curve ('receiver operating characteristic curve') kun je beide methoden vergelijken voor verschillende sensitiviteit en specificiteitscombinaties. In een ROC-curve wordt op de x-as het percentage kinderen uitgezet dat ten onrechte een positieve uitslag heeft t.o.v. het totaal aantal kinderen zonder CHT. Dit is hetzelfde als één min de specificiteit. Op de y-as is het percentage van alle kinderen met CHT aangegeven wat terecht een positieve uitslag krijgt en dus in aanmerking komt voor een tweede hielprik. Dit is de sensitiviteit. Uit de ROC-curves blijkt dat over de hele range van sensitiviteit/specificiteitscombinaties er weinig verschil is tussen beide methoden. Er is wel een licht verschil bij het gebied waar 1- specificiteit 10 % tot 20 % is. Dit is het praktisch meest relevante gebied. Juist in dit gedeelte geldt dat de sensitiviteit van het logistische regressiemodel gunstiger is dan die van de T4/TBG-ratio. Dit betekent dat het onderschei-

dend vermogen van de methode gebaseerd op het logistisch regressiemodel hoger is dan het onderscheidend vermogen van de methode gebaseerd op de T4/TBG ratio.

Om de robuustheid van het model te onderzoeken hebben we willekeurig de data in twee stukken verdeeld. Om ervoor te zorgen dat in beide deelstukken van het bestand wel (ongeveer) evenveel CHT-patiënten voorkomen hebben we de niet-patiënten en de patiënten apart in tweeën gedeeld. Het ene deelbestand bestaat dus uit 19.611 niet-patiënten en 76 patiënten en het andere bestand bestaat uit de andere 19.611 niet-patiënten en 75 patiënten. Vervolgens zijn de coëfficiënten voor de verschillende logistische regressiemodellen uitgerekend met behulp van het eerste deelbestand. Ook voor het eerste deelbestand blijkt dat model 5 de voorkeur heeft. Met behulp van het geschatte logistische model hebben we voor alle kinderen uit het tweede deelbestand de kans uitgerekend op CHT. Voor dezelfde afkappunten als boven is de sensitiviteit en specificiteit uitgerekend. Dit geeft dus een indruk van het onderscheidend vermogen van de methode m.b.v. logistische regressie. Dezelfde exercitie hebben we ook uitgevoerd beginnende met het tweede deelbestand. De resultaten zijn samengevat in Tabel 5 en 6. Naast de sensitiviteit voor CHT-patiënten in het algemeen hebben we ook de sensitiviteit uitgerekend voor alleen CTDS patiënten. In het eerste deelbestand kwamen 14 CTDS patiënten voor en in het tweede bestand 22. Men dient ermee rekening te houden dat door de kleine aantallen de sensitiviteit bij één patiënt meer of minder positief bevonden al behoorlijk kan verschillen.

	Sensitiviteit (CHT alg.)	Sensitiviteit (alleen CTDS)	Specificiteit
Deelbestand 2 voorspellen uit deelbestand 1, m.b.v. logistische regressie	74,7 %	95,5 %	87,5 %
Deelbestand 1 voorspellen uit deelbestand 2, m.b.v. logistische regressie	73,7 %	92,9 %	87,6 %
Deelbestand 1, m.b.v. T4/TBG ratio	72,37 %	92,9 %	87,7 %
Deelbestand 2, m.b.v. T4/TBG ratio	73,3 %	90,9 %	87,5 %

Tabel 5: Sensitiviteit, specificiteit van het ene deelbestand indien de voorspelling gebeurt met het andere deelbestand. Uitgaande van (ongeveer) gelijkblijvende specificiteit voor beide methoden. Afkappunt voor de logistische regressiemethode is gelijk aan 0,583 %.

	Sensitiviteit (CHT alg.)	Sensitiviteit (alleen CTDS)	Specificiteit
Deelbestand 2 voorspellen uit deelbestand 1, m.b.v. logistische regressie	73,3 %	90,9 %	88,0 %
Deelbestand 1 voorspellen uit deelbestand 2, m.b.v. logistische regressie	73,7 %	92,9 %	88,2 %
Deelbestand 1, m.b.v. T4/TBG ratio	72,4 %	92,9 %	87,7 %
Deelbestand 2, m.b.v. T4/TBG ratio	73,3 %	90,9 %	87,5 %

Tabel 6 Sensitiviteit, specificiteit van het ene deelbestand indien de voorspelling gebeurt met het andere deelbestand. Uitgaande van (ongeveer) gelijkblijvende sensitiviteit voor beide methoden was niet mogelijk, deze is voor de logistische regressie iets hoger. Afkappunt voor de logistische regressiemethode is gelijk aan 0,615 %.

4 Samenvatting en conclusie

Met behulp van de verzamelde gegevens uit de afgelopen jaren is de bestaande praktijk geëvalueerd in termen van sensitiviteit en specificiteit en is er nagegaan of er met een logistisch regressiemodel een nog hogere specificiteit en/of sensitiviteit behaald kan worden bij de screening op secundaire/tertiaire CHT dan m.b.v. de T4/TBG ratio.

Bij gelijkblijvende specificiteit, in vergelijking met de T4/TBG-ratio-methode, geeft de screeningsmethode m.b.v. logistische regressie ongeveer 3 % meer sensitiviteit. Dit betekent dat 4 kinderen met CHT meer ontdekt worden (waarvan 1 met CTDS) over een periode van 6 jaar.

Bij gelijkblijvende sensitiviteit t.a.v. CTDS alleen geeft de screeningsmethode m.b.v. logistische regressie ongeveer 0,7 % meer specificiteit dan de T4/TBG-ratio-methode. Dit betekent dat er 279 kinderen minder een tweede hielprik hoeven te ondergaan (over 6 jaar).

De vraag blijft of de gevonden verschillen statistisch significant zijn. Indien we het bestand opsplitsen in twee delen, met het ene deel het model schatten en met het andere deel voorspellingen doen dan blijkt dat de logistische regressie nog steeds iets beter voorspelt dan de ratio-methode. Anderzijds, de waarde voor de sensitiviteit en specificiteit blijft een schatting van de werkelijkheid. Omdat er genoeg kinderen in het databestand zijn zonder CHT zal de schatting voor de specificiteit heel nauwkeurig zijn (standaardfout van ongeveer 0, %). Echter de onnauwkeurigheid van de sensitiviteit is veel groter. Zo heeft de sensitiviteit van de ratio-methode een standaardfout van 3,6 %. Bij de screeningsmethode m.b.v. logistische regressie hangt de standaardfout van de sensitiviteit af van het gekozen afkappunt en ligt in de buurt van de 3,5 %. Kortom de onzekerheid t.a.v. de sensitiviteit is behoorlijk groot. En daarom kunnen de gevonden verschillen in de sensitiviteit op louter toeval berusten.

Onlangs is er nog een patiënt aangemeld uit 1998 die tijdens de screening niet gevonden is. Zijn T4/TBG ratio is gelijk aan 9,0 ($T4 = -1,7$ SD; $TBG = 376$ nmol/l). Volgens model 5 is de kans op CHT voor dit kind gelijk aan 0,26 %. Dus ook met de screeningsmethode gebaseerd op logistische regressie zou het kind niet ontdekt zijn.

Naast het feit of de gevonden verschillen statistisch significant zijn is het ook belangrijk om af te vragen of de verschillen relevant zijn. Momenteel wordt er gewerkt m.b.v. de ratio-methode. Om over te gaan op de andere screeningsmethode moet er bij alle laboratoria veranderingen in de software doorgevoerd worden. Daarnaast zal de screeningsmethode m.b.v. logistische regressie moeilijker uit te leggen zijn aan de betrokkenen.

Conclusie: De screeningsmethode m.b.v. logistische regressie lijkt iets beter te voorspellen dan de T4-TBG-ratio. Het verschil met de ratio-methode is echter dusdanig klein dat er weinig relevante winst te behalen valt door overstappen op de screeningsmethode m.b.v. logistische regressie.

5 Referenties

MCCULLAGH P, NELDER JA. *Generalized Linear Models*. Chapman & Hall, 1989.

VERKERK PH et al . De waarde van de bepaling van thyroxinebindend globuline bij de screening op congenitale hypothyreoïdie. Leiden, TNO-rapport 95.062. 1995.