



**RAPPORTAGE VAN DE SCREENING
OP CONGENITALE HYPOTHYREOIDIE
BIJ KINDEREN GEBOREN
IN 1989**

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

**Verslag van de Landelijke
Begeleidingscommissie CHT**

Indien dit rapport in opdracht werd
uitgebracht, wordt voor de rechten en
verplichtingen van opdrachtgever en
opdrachtnemer verwezen naar de
'Algemene Voorwaarden voor Onderzoeks-
en Ontwikkelingsopdrachten TNO 1979',
dan wel de desbetreffende terzake
tussen partijen gesloten overeenkomst.

© TNO

**NIPG-publikatienummer
90.103**

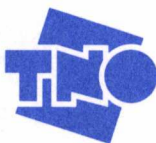
Oktober 1990

**P.H. Verkerk
G.J. Vaandrager**

Nederlands Instituut voor
Praeventieve Gezondheidszorg TNO

Postbus 124
2300 AC Leiden
Wassenaarseweg 56
2333 AL Leiden

Telefax 071 - 17 63 82
Telefoon 071 - 17 88 88



Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van f 21,20 (incl. BTW) op postrekening 20.22.77 van het NIPG-TNO onder vermelding van bestelnummer 90.103.

INHOUD

	pagina
INLEIDING	1
1. DEELNAME AAN DE SCREENING	2
2. BELOOP VAN DE SCREENING	5
2.1 De uitvoering van de screening	5
2.1.1. Uitzonderingspositie prematuren	6
2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen	7
3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN	11
3.1 Geregistreerde meldingen	11
3.2 Leeftijd bij de eerste hielprik en bij diagnostisch onderzoek	12
3.3 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen	14
4. DIAGNOSEN	15
4.1 Permanente CHT	15
4.1.1. Primaire CHT	19
4.1.2 Secundaire/tertiaire CHT	21
4.2 Passagère CHT	21
4.2.1 Passagère primaire hypothyreoïdie	24
4.2.2 Passagère hyperthyreotropinemie	24
4.2.3 Passagère hypothyroxinemie	25
4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk	27
4.4 Geen CHT	28
4.4.1 TBG-deficiëntie	28
4.5 Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	30
4.6 Behandeling in relatie tot diagnose	30
4.7 Diagnose naar regio van entadministratie	31

5.	DE METHODE VAN SCREENING	32
5.1	Het discriminerend vermogen van de screenings- procedure voor patiënten met primaire en secundaire/tertiaire CHT samengenomen	33
5.2	Het discriminerend vermogen van de screenings- procedure voor patiënten met primaire en secundaire/tertiaire CHT afzonderlijk	35
6.	SAMENVATTING	37
	LITERATUUR	39
	BIJLAGE	43

INLEIDING

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT) over alle in 1989 in Nederland geboren kinderen. De wijze van verslaggeving is grotendeels gelijk aan die van de voorgaande jaren. In het laatste hoofdstuk wordt het discriminerend vermogen van de screening bezien. Voor de Commissie ad hoc van de Landelijke Begeleidings Commissie CHT die advies ten aanzien van een eventuele wijziging moet uitbrengen zijn met name deze gegevens van belang.

De meer gestructureerde werkwijze en de automatisering in het kader van de 'Nieuwe werkwijze NIPG', waarvan de hoofdlijnen in de bijlage van de rapportage over 1986 werden gegeven, is inmiddels succesvol geïmplementeerd. Wel vergt het volledig krijgen van de gegevens veel tijd. In dit verband dient de goede samenwerking vermeld te worden met de Werkgroep Experimentele Paediatrische Endocrinologie in Amsterdam en de Adviescommissie CHT.

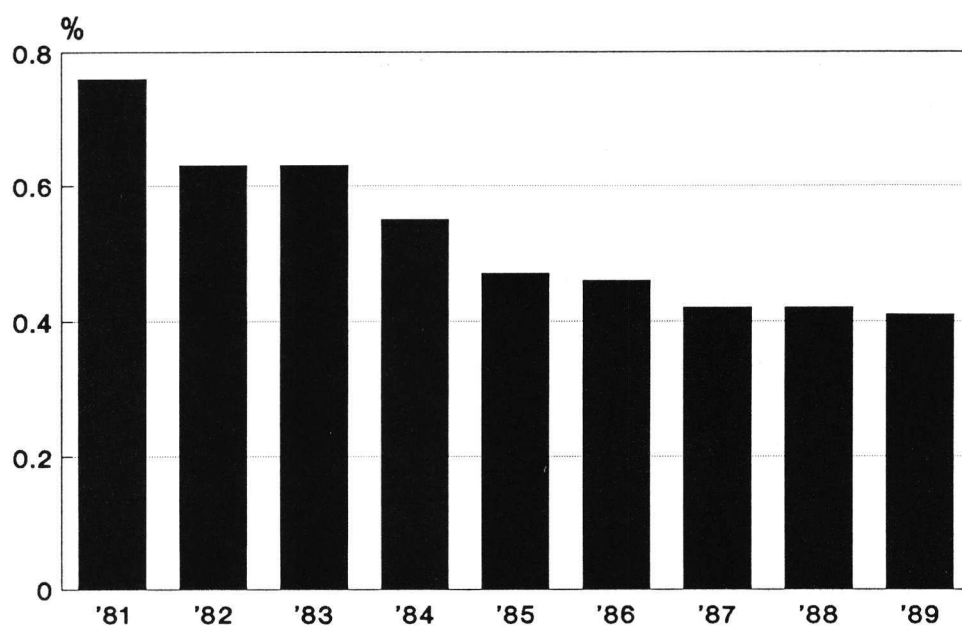
De NIPG-project groep bestaat thans uit mw. A.M. Kleijn-Krom, project-assistente, Dr. G.J. Vaandrager, kinderarts, P.H. Verkerk, arts en mw. Dr. S.P. Verloove-Vanhorick, kinderarts.

Dank wordt voorts wederom gebracht aan allen die meewerkten aan de neonatale screening, speciaal aan de provinciale en grootstedelijke entadministraties, de CHT-laboratoria, en alle artsen jeugdgezondheidszorg en klinische kinderartsen. Slechts door de medewerking van velen, verenigd in een goede landelijke organisatie, is de screening op CHT en de rapportage ervan mogelijk.

1. DEELNAME AAN DE SCREENING

In 1989 werd bij 187.197 van de 187.972 pasgeborenen in Nederland een hielprik afgenomen, dit is 99,59%. In figuur 1 wordt het percentage niet-deelname vanaf het begin van de screening in 1981 weergegeven. Vanaf het begin was de niet-deelname laag en nam zelfs nog enigszins af. De laatste drie jaar is het percentage vrijwel konstant.

Figuur 1 Niet-deelname aan de screening op CHT in 1981 tot en met 1989



De redenen van het niet deelnemen worden hieronder weergegeven, in vergelijking met 1988, 1987 en 1986. De gegevens werden ontleend aan de kwartaallijsten van de provinciale en grootstedelijke entadministraties. Bij enkele kinderen wordt opgegeven dat geen hielprik verricht is, omdat de ouders vertrokken zijn. Een kind wordt in deze categorie ondergebracht wanneer de ouders niet blijken te wonen op het aangegeven adres of wanneer de ouders verhuisd zijn naar het buitenland. Het is daarom aannemelijk dat enkele van deze kinderen elders in Nederland of in het buitenland toch gescreend zijn.

Tabel 1 De redenen van niet-deelname aan de CHT-screening in 1989 (aantallen en per 1000), 1988, 1987 en 1986 (per 1000). (Gegevens ontleend aan de entadministraties)

Redenen	1989		1988	1987	1986
	(aantal)	o/oo	o/oo	o/oo	o/oo
Weigering en bezwaar	224	1,2	1,4	1,4	1,6
Overleden	294	1,6	1,8	1,8	1,9
Vertrokken	80	0,4	0,3	0,3	0,3
Onbekend	177	0,9	0,7	0,8	0,8
Totaal	775	4,1	4,2	4,2	4,6
Totaal aantal pasgeborenen	187.972		185.553	185.463	183.563

Wanneer de kinderen die vóór de screeningsleeftijd overleden buiten beschouwing worden gelaten, werd van alle kinderen die in aanmerking kwamen voor screening 99,74% onderzocht. In 1988 was dit 99,76%, in 1987 99,76% en in 1986 99,73%.

Conclusie: de deelname is evenals in de voorgaande jaren zeer hoog.

Tabel 2 toont de deelname per entadministratie. In tegenstelling tot de overige provinciale entadministraties, die slechts 1 provincie beslaan, heeft de entadministratie Overijssel als verzorgingsgebied twee provincies (Flevoland en Overijssel). Er werken 3 artsen jeugdgezondheidszorg, met als regio: W. Overijssel, Twente en Flevoland. Om deze drie artsen een overzicht te geven over hun regio en omdat Flevoland en Overijssel niet gebruik maken van hetzelfde CHT laboratorium werd besloten om vanaf 1988 de resultaten van deze entadministratie afzonderlijk voor de drie regio's te presenteren.

Tabel 2 De deelname en de redenen van niet-deelname aan CHT-screening, per entadmi-
stratie; geboortjaar 1989

Regio van de entadmi- stratie	Geborenen	gescreend	niet- gescreend	Redenen van niet deelname			
				weigering/ bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend
Groningen	6230	6224	6 (0,10%)	6	0	0	0
Friesland	7582	7562	20 (0,26%)	12	7	1	0
Drenthe	5081	5074	7 (0,14%)	4	3	0	0
Twente	7367	7347	20 (0,27%)	5	13	2	0
W.Overijssel	6987	6948	39 (0,56%)	28	11	0	0
Flevoland	2559	2548	11 (0,43%)	5	6	0	0
Gelderland	22586	22483	103 (0,46%)	37	28	2	36
Utrecht	13676	13607	69 (0,50%)	29	15	15	10
Noord-Holland (excl. Amsterd.)	20740	20692	48 (0,23%)	20	25	1	2
Amsterdam	8880	8828	52 (0,59%)	12	11	28	1
Zuid-Holland (excl. Rotterd.)	35044	34856	188 (0,54%)	27	57	0	104
Rotterdam	6782	6747	35 (0,52%)	1	10	3	21
Zeeland	4208	4186	22 (0,52%)	14	8	0	0
Noord-Brabant	27474	27362	112 (0,41%)	23	58	28	3
Limburg	12776	12733	43 (0,34%)	1	42	0	0
Nederland	187972	187197	775 (0,41%)	224	294	80	177

Conclusie: de hoge deelname geldt voor alle regio's.

2. BELOOP VAN DE SCREENING

Na een korte weergave van de uitvoering van de CHT-screening in Nederland (2.1) wordt het beloop van de screening besproken aan de hand van de uitslagen van eerste en tweede hielprik en de verwijzingen (2.2).

De gegevens zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties. De getotaliseerde gegevens van 1989 worden vergeleken met die, op dezelfde wijze verkregen, van de voorgaande jaren.

2.1 De uitvoering van de screening

De hielprik wordt uitgevoerd door de huisarts, verloskundige, wijkverpleegkundige of door een medewerker van het kraamcentrum of ziekenhuis, waarbij 4 cirkels filtreerpapier geheel met bloed gevuld worden. De aanbevolen leeftijd voor het verrichten van de prik is de leeftijd van 6 tot/met 8 dagen (de geboortedag geldt daarbij als dag 0). Van alle binnengekomen bloedmonsters wordt in de 5 CHT-streeklaboratoria de thyroxine (T4)-spiegel bepaald; deze wordt uitgedrukt in standaarddeviatie (sd) ten opzichte van het daggemiddelde. Behoort de T4-waarde tot de 20% laagste waarden van de bepalingdag, dan wordt uit hetzelfde filtreerpapier-bloed het gehalte van het thyroïd stimulerend hormoon (TSH) bepaald, in micro-eenheden per pons.

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

Tabel 3a Actie bij uitslag van eerste hielprik

T4 (s.d.)	TSH ($\mu\text{E}/\text{pons}$)		
	positief ($\geq 0,20$)	dubieus (0,11 - 0,19)	negatief ($\leq 0,10$)
positief ($\leq -3,0$)	direct verwijzen	direct verwijzen*	direct verwijzen*
dubieus (-2,9 - -2,1)	direct verwijzen	2e hielprik	2e hielprik*
negatief ($\geq -2,0$)	direct verwijzen	2e hielprik	geen actie

* Met uitzondering van prematuren; zie 2.1.1

Tabel 3b Actie bij uitslag van tweede hielprik

T4 (s.d.)	TSH ($\mu\text{E}/\text{pons}$)		
	positief ($\geq 0,20$)	dubieus (0,11 - 0,19)	negatief ($\leq 0,10$)
positief ($\leq -3,0$)	verwijzen	verwijzen	verwijzen*
dubieus (-2,9 - -2,1)	verwijzen	verwijzen	verwijzen*
negatief ($\geq -2,0$)	verwijzen	verwijzen	geen actie

* Met uitzondering van prematuren; zie 2.1.1

2.1.1 Uitzonderingspositie prematuren

Daar bij prematuur geboren en de T4-spiegels vaak verlaagd blijken, beneden de zogenaamde 'afkapgrens', werden medio 1982 de selectiecriteria voor deze groep herzien en houdt de screening bij prematuren in dat bij pasgeborenen met zowel een zwangerschapsduur van ≤ 36 weken als een geboortegewicht van ≤ 2500 gram alleen het TSH als criterium voor vervolgonderzoek of voor verwijzing wordt gehanteerd. Daarbij moet de hielprik op de leeftijd van 6 t/m 9 dagen zijn verricht.

In een aanvulling op het 'Draaiboek screening op PKU en CHT', waarvan een tweede druk in bewerking is, en in de Werkmap voor Kinderartsen (2e uitgave, medio 1986) staat de gehele procedure in finesses beschreven.

2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

Het aantal negatieve uitslagen bij het eerste hielprikonderzoek bedroeg 183.257, dit is 97,90% van het aantal gescreende kinderen (in 1988 was dit percentage 98,06%, in 1987 98,17%). Het aantal en het percentage herhalingsonderzoeken en verwijzingen wordt in tabel 4 weergegeven, in vergelijking met de twee voorgaande jaren.

Het percentage onvoldoende vullingen is dit jaar 0,83% van het aantal gescreenden. In 1988 was dit percentage 0,67% en in 1987 0,48%. Verderop in deze rapportage zal een overzicht gegeven worden van het percentage onvoldoende vullingen per jaar vanaf 1981.

Blijkens de opgave werd bij 19 zuigelingen geen 2e hielprik verricht hoewel dit wel geïndiceerd was. De reden is bijvoorbeeld weigering van de ouders of overlijden van het kind. Het aantal verwezen kinderen na de 1e of 2e hielprik bedroeg 918. Bij de 2e hielprik was het aantal onvoldoende vullingen 34. Bij 112 kinderen werd een 3e of zelfs 4e hielprik afgenomen, hiervan werden 17 kinderen ingestuurd. Het totale aantal verwezen kinderen volgens de kwartaallijsten is derhalve 935.

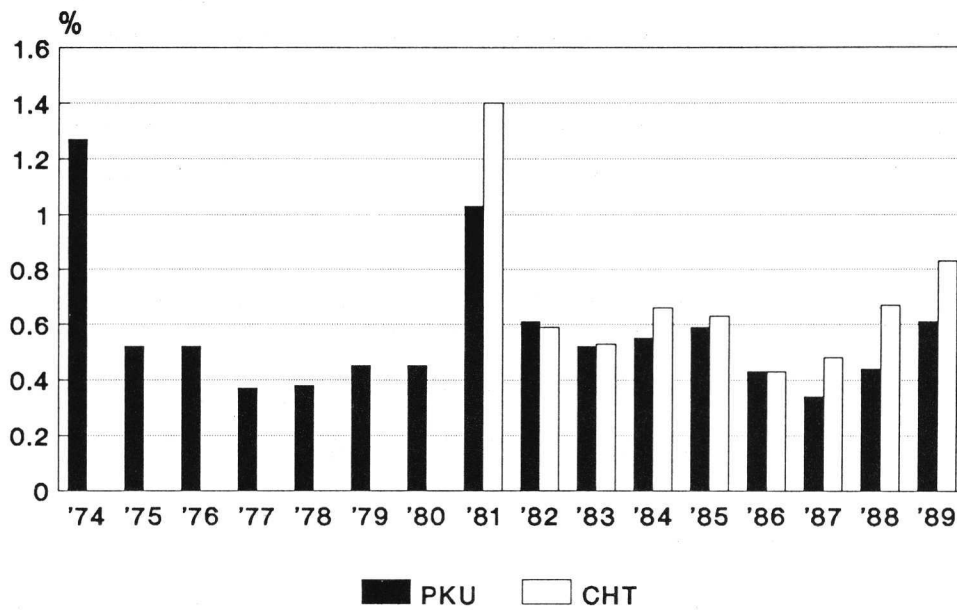
Tabel 4 Uitslagen en verwijzingen van 1e en 2e hielprik in 1989 (aantallen en percentages) en in 1988 en 1987 (percentages). Gegevens ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties

	1989		1988	1987
	aantal	% *	% *	% *
Na 1e hielprik:				
Negatief	183.257	97,90	98,06	98,17
Dubieus	2.114	1,13	1,11	1,20
Positief	267	0,14	0,15	0,14
Onvoldoende vulling te vroeg geprikt	1.545 14	0,83 0,01	0,67 0,00	0,48
Na 2e hielprik:				
Negatief	2.921	1,56	1,41	1,33
Dubieus^ + positief	656	0,35	0,35	0,28
<hr/>				
Totaal verwezen na de 1e of 2e hielprik	918	0,49	0,50	0,43
<hr/>				
Totaal gescreend	187.197		184.773	184.686

* Van het totale aantal gescreende zuigelingen
^ en 1e hielprik eveneens dubieus

Aangezien het percentage onvoldoende vullingen de laatste jaren lijkt toe te nemen, werd nagegaan hoe het verloop is geweest vanaf het begin van de screening op CHT en bij de screening op PKU (figuur 2). Op CHT wordt gescreend vanaf 1 januari 1981 en op PKU vanaf 1 september 1974. Bij het begin van beide screenings was het percentage hoog. Bij de CHT screening was het percentage het laagst in 1986, om vanaf die tijd gestaag toe te nemen. Het niveau in 1989 is het hoogst sinds 1981.

Figuur 2 Percentage onvoldoende vullingen ten opzichte van het aantal gescreenden bij de PKU en CHT screening vanaf de invoering van beide screeningsprogramma's tot en met 1989



Conclusie: Er lijkt de laatste jaren sprake te zijn van een toename van het percentage onvoldoende vullingen bij de screening op CHT. In 1989 is het percentage hoger dan in voorgaande jaren, met uitzondering van 1981.

Tabel 5 toont de uitslagen en de verwijzingen na eerste en tweede screening per entadministratie van de woonplaats. In Limburg en in Noord-Brabant is het percentage onvoldoende vullingen ten opzichte van het aantal gescreenden het laagst en wel minder dan 0,10%. In Utrecht is het percentage het hoogst en wel 2,51%.

Conclusie: Er is een vrij grote spreiding tussen de verschillende entadministraties in het percentage onvoldoende vullingen. Deze varieert van 0,02% (Limburg) tot 2,51% (Utrecht).

Tabel 5 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede hielprik in 1989, per entadministratie. Gegevens ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties

	gescreend		na 1e hielprik				na 2e hielprik		verwezen	
			neg.	dub.	pos.	onvold.vulling		neg.	dub. + pos.	n
	n	% *								
Groningen	6224	6110	60	6	48	0,77	91	17	23	0,37
Friesland	7562	7419	75	11	57	0,75	101	23	34	0,45
Drenthe	5074	4971	47	6	50	0,99	81	14	20	0,39
Twente	7347	7204	77	11	55	0,75	116	15	26	0,35
W.Overijssel	6948	6820	76	6	46	0,66	93	29	35	0,50
Flevoland	2548	2491	22	7	28	1,10	41	9	16	0,63
Gelderland	22483	21826	256	36	361	1,61	462	123	158	0,70
Utrecht	13607	13127	130	9	341	2,51	383	54	63	0,46
N.Holland	20692	20273	166	31	218	1,05	326	52	83	0,40
(excl.A'dam)										
Amsterdam	8828	8606	109	23	84	0,95	165	32	54	0,61
Z.Holland	34856	34252	346	45	213	0,61	426	133	178	0,51
(excl.R'dam)										
Rotterdam	6747	6649	73	11	14	0,21	63	24	35	0,52
Zeeland	4186	4141	30	4	11	0,26	32	8	12	0,29
N.Brabant	27362	26781	509	56	16	0,06	422	101	156	0,57
Limburg	12733	12587	138	5	3	0,02	119	22	25	0,20
Nederland	187197	183257	2114	267	1545	0,83	2921	656	918	0,49

Opm. in deze tabel zijn de 14 kinderen die te vroeg geprikt zijn niet opgenomen
* ten opzichte van het aantal gescreenden

3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN

In dit hoofdstuk wordt de populatie kinderen beschreven die voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts werden verwezen; de geregistreerde meldingen (3.1), de leeftijden bij de eerste hielprik en bij het diagnostisch onderzoek (3.2) en de niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen (3.3).

De (provinciale en grootstedelijke) entadministraties zenden de kwartaalgegevens naar het NIPG. Alle uit de screening voortkomende verwijzingen naar de kinderarts worden per individu eveneens door de entadministraties aan het NIPG gemeld. De uitslagen van de diagnostische onderzoeken worden door de kinderartsen aan het NIPG gezonden. Bij het NIPG vindt koppeling van deze gegevens plaats, controle, verwerking, analyse en verslaglegging.

3.1 Geregistreerde meldingen

Over het geboortjaar 1989 kwam bij het NIPG van 934 kinderen melding binnen van verwijzing vanuit de entadministraties en/of de kinderartsen. Hetgeen vrijwel exact overeenkomt met de 935 kinderen die volgens de kwartaalcijfers van de entadministraties (zie 2.2) verwezen zijn.

Tabel 6 toont de per individu binnengekomen meldingen per entadministratie van de woonplaats.

Tabel 6 Meldingen per individu van verwijzingen over het geboortjaar 1989, per entadministratie van de woonplaats

Regio entadministratie	aantal meldingen
Groningen	30
Friesland	37
Drenthe	22
Flevoland	18
West-Overijssel	34
Twente	24
Gelderland	173
Utrecht	54
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	82
Amsterdam	57
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	176
Rotterdam	33
Zeeland	12
Noord-Brabant	155
Limburg	25
Onbekend	2
Totaal	934

3.2 Leeftijd bij de eerste hiehprik en bij diagnostisch onderzoek

In tabel 7 wordt de leeftijd bij de eerste hiehprik gegeven onderscheiden naar al of niet prematuritas (zwangerschapsduur ≤ 36 weken en geboortegewicht ≤ 2500 gram). Dit onderscheid werd gemaakt gezien de uitzonderingspositie die prematuren hebben bij de screening (zie 2.1.1). Zij worden bij de eerste hiehprik alleen beoordeeld op de uitslag van de TSH bepaling, mits de hiehprik werd verricht op dag 6 t/m 9. Aangezien prematuren ook na de 9e levensdag vaak een verlaagd totaal T4 hebben en bij een groot aantal kinderen de hiehprik pas laat wordt afgenomen is het te verwachten dat in deze groep een groot aantal kinderen zitten, die niet op de aanbevolen leeftijd van 6 t/m 8 dagen geprikt zijn.

De leeftijd bij eerste hiehprik in de groep verwezen niet-prematuren zal beter overeenkomen met de algemene populatie gescreende kinderen. In deze groep wordt 68% gescreend op de aanbevolen leeftijd en slechts 4% na de leeftijd van 14 dagen. Het percentage gescreenden op de 8e dag komt ongeveer overeen met leeftijden zoals die gemeld worden in de kwartaalrapportages van de CHT-laboratoria. In de 4e kwartaalrapportage over 1989 blijkt bijvoorbeeld het cumulatieve percentage gescreenden op de 8e levensdag (geboortedag gerekend als dag 0) te variëren van 57,5% (Bilthoven) tot 76,3% (Zwolle).

Conclusie: een aanzienlijk deel (32%) van de verwezen niet-prematuren wordt niet gescreend op de aanbevolen leeftijd.

Tabel 7 Leeftijd bij de eerste hiehprik van de verwezen kinderen naar prematuritas (zwangerschapsduur < 37 wk en geboortegewicht < 2501 g) over het geboortjaar 1989

Leeftijd (in dagen)	prematuuritas								
	ja			nee			onbekend		
	n	%	cum %	n	%	cum %	n	%	cum %
0 - 5	3	2	2	7	1	1	1	5	5
6 - 8	41	23	25	475	68	69	6	29	33
9 - 14	94	53	78	181	26	96	5	24	57
> 14	38	22	100	31	4	100	9	43	100
Totaal	176			694			21		

Van 43 kinderen was de datum van de eerste hiehprik niet bekend

Tabel 8 toont van de populatie verwezen kinderen de leeftijdsverdeling bij het eerste diagnostisch onderzoek.

Tabel 8 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek van verwezen kinderen (N=934), geboren in 1989

Leeftijd (in dagen)	bij het eerste diagnostisch onderzoek		hiervan verwezen na:			
	n	cum %	eerste hiehprik n	cum %	tweede hiehprik* n	cum %
0 - 13	42	5	31	15	11	2
14 - 20	174	28	113	69	61	13
21 - 27	242	59	39	88	203	49
28 - 41	230	89	12	93	218	88
42 - 55	40	95	5	96	35	94
> 55	42	100	9	100	33	100
	770 [^]		209		561	

* Inbegrepen de kinderen die reeds na de eerste hiehprik verwezen hadden kunnen worden

[^] Van 164 kinderen was de datum van het eerste onderzoek niet bekend

Conclusie: Het diagnostisch onderzoek bij de verwezen kinderen vindt in een laat stadium plaats. Van de direkt verwezen kinderen, was 69% voor de leeftijd van 21 dagen onderzocht. In 1988 en 1987 was dit respectievelijk 61% en 67%.

3.3 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen

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

- kinderen die ten onrechte werden verwezen; en
 - kinderen waarbij een 2e hielprik overbodig was.
-
- Van de in totaal 934 verwezenen waren er 33 (3,5%) waarbij ten onrechte vervolgonderzoek werd gevraagd. In 1988 was dit 2,3% en in 1987 eveneens 3,5%. Op het totaal aan gescreende kinderen is dit 0,018%. Het merendeel, namelijk 20 kinderen, betrof prematuren. Onder deze 33 waren 2 patiënten met primaire CHT en 1 patiënt met secundaire/tertiaire CHT (zie 5.1).
 - Een tweede hielprik werd afgenomen bij 29 kinderen, hoewel ze op basis van de eerste hielprik reeds ingestuurd hadden kunnen worden. Mogelijk speelt hierbij een rol dat de TSH-waarde later bekend is dan de T4-waarde en dat op grond van alleen de T4-waarde besloten is tot een tweede hielprik. Van deze 29 hadden namelijk 10 een $TSH \geq 0,20 \mu E/pons$.

Conclusie: een relatief klein aantal kinderen van het totaal aan gescreende kinderen (0,018%) werd ten onrechte verwezen.

4. DIAGNOSEN

De in het NIPG-databestand verzamelde gegevens van de 934 verwezen kinderen werden gecontroleerd op volledigheid en op discrepanties. Bij onvolledigheid werden ontbrekende gegevens opgevraagd en bij discrepanties werd nadere informatie ingewonnen. Het bestand wordt continu bijgewerkt. In dit rapport werd uitgegaan van het bestand op 18-07-1990.

De diagnostische conclusies werden in de volgende 5 rubrieken gegroepeerd:

PERMANENTE CHT	69
PRIMAIR	66
SECUNDAIR/TERTIAIR	3
PASSAGERE CHT	36
GEEN CHT	784
(NOG) GEEN CONCLUSIE	15
GEEN DIAGNOSTISCH ONDER- ZOEK VERRICHT OF BEKEND	30

	934

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

4.1 Permanente CHT (zie tabel 9)

Definitie

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

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

Indien op grond van de serumbevestigingen bij het eerste diagnostisch onderzoek blijkt dat het kind waarschijnlijk CHT heeft, dient bij voorkeur ook de subclassificatie te worden vastgesteld. Dit is van belang, omdat het aanvullende onderzoek de diagnose verder kan onderbouwen. Ook zijn sommige vormen van CHT (de metabole stoornissen) erfelijk. Is bij het eerste diagnostisch onderzoek de diagnose alleen gesteld op basis van de serumwaarden, dan is het wenselijk om na het 3e jaar tijdelijk de therapie met schildklierhormoon te onderbreken en nadere diagnostiek te verrichten. Op deze wijze wordt voorkomen dat het kind jarenlang onnodig wordt behandeld, indien het een geval van passagère CHT zou betreffen.

In tabel 9 wordt van alle 69 kinderen met primaire en secundair/tertiaire CHT vermeld: geslacht, leeftijd, T4- en TSH-waarde bij 1e screening en bij 1e diagnostisch onderzoek, de al of niet aanwezigheid van klinische symptomen bij 1e diagnostisch onderzoek, leeftijd van 1e behandeling en voorts de subclassificatie.

Alvorens nader wordt ingegaan op de subclassificatie volgt eerst een korte bespreking van de prevalentie, de man/vrouw-ratio, de leeftijd bij het 1e diagnostisch onderzoek en bij het begin van de behandeling en voorts de klinische symptomatologie bij het eerste onderzoek van de kinderarts.

Prevalentie

Het aantal patiënten met primaire CHT in 1989 is 66, dit is 1:2800 levendgeborenen, hetgeen hoger is dan in het voorgaande jaar (1:3700). Beide waarden zijn vergelijkbaar met andere westerse landen (1:3000 - 1:4000).

Het aantal patiënten met secundair/tertiaire CHT is 3, dit is 1:63.000 levendgeborenen. Deze prevalentie is lager dan in voorgaande jaren gevonden is. Vulsma et al. melden een prevalentie van 1:26.000 over de periode januari 1981 tot en met september 1989. Naast toevalsfluctuaties speelt hierbij een rol dat een belangrijk deel van deze patiënten (26%) niet opgespoord wordt bij de screening.

Man/vrouw-ratio

Het betreft 20 jongens en 46 meisjes met primaire CHT (man/vrouw-ratio 0,4) en 3 jongens met secundair/tertiaire CHT.

Tabel 9 Enige gegevens van verwezen kinderen met primaire en secundaire/tertiaire CHT, geboren in 1989

A	gesl m/v	NIPG regnr	1e screening			1e diagnostisch onderzoek				1e beh	Diagnostische conclusie
			lft dg	T4 -sd	TSH µE/ pons	lft dg	klin* sympt	T4** nmol/l	TSH** mE/l		
1	v	811	8	9.00	2.64	10	+	13	50	10	Primair
2	m	720	8	5.60	1.26	13	+	13	400	16	Primair; agenesie
3	v	631	8	5.20	1.46	15	+	13	500	17	Primair
4	v	500	7	5.10	1.08	13	+	15	708	17	Primair; trapping def.
5	m	607	14	5.10	2.50	21	x	28	585	x	Primair
6	v	46	7	5.00	0.95	14	+	x	325	14	Primair; agenesie
7	v	455	7	5.00	1.60	x	+	27	550	14	Primair
8	m	419	8	4.80	0.54	16	x	11	687	16	Primair; org. defect
9	m	614	9	4.80	0.54	16	x	13	50	16	Primair
10	v	283	8	4.60	3.10	24	x	10	600	28	Primair
11	m	591	8	4.60	0.87	15	x	36	116	15	Primair; org. defect
12	v	707	x	4.50	1.73	15	-	24	120	22	Primair; ectopie
13	m	468	14	4.50	0.54	21	x	24	50	21	Primair
14	m	300	7	4.40	0.54	x	x	8	587	x	Primair
15	v	814	7	4.40	1.46	14	+	22	200	15	Primair
16	v	813	8	4.30	1.23	x	+	14	350	15	Primair; agenesie
17	v	640	2	4.30	4.80	x	x	x	x	x	Primair; trapping def.
18	v	860	7	4.10	1.70	x	x	25	432	35	Primair; ectopie
19	v	862	9	4.10	3.00	22	x	25	915	25	Primair; Tg synth.def.
20	v	47	8	4.00	1.60	x	+	30	324	20	Primair; agenesie
21	v	434	7	4.00	4.00	18	+	25	324	20	Primair; ectopie
22	v	452	12	3.90	0.54	18	x	44	50	23	Primair
23	v	84	7	3.80	1.23	10	x	27	1000	x	Primair
24	v	134	6	3.80	1.33	14	+	x	324	15	Primair; ectopie
25	v	40	15	3.80	0.54	22	+	15	819	22	Primair
26	v	917	x	3.80	0.11	18	+	82	26	19	Primair
27	v	660	8	3.80	1.22	17	x	65	600	30	Primair; ectopie
28	v	738	7	3.80	1.30	18	+	25	710	18	Primair; agenesie
29	v	739	7	3.70	0.93	15	-	45	500	23	Primair; org. defect
30	v	748	x	3.70	4.20	17	+	x	324	19	Primair; agenesie
31	v	106	10	3.70	0.54	17	+	15	540	19	Primair; Tg synth.def.
32	v	77	8	3.70	1.89	x	-	30	389	17	Primair
33	m	737	7	3.60	4.90	15	x	31	100	17	Primair; ectopie
34	m	270	7	3.50	0.10	16	x	58	27	16	Primair; Tg synth.def.
35	m	458	7	3.40	0.01	x	x	60	14	16	Primair; Tg synth.def.
36	v	278	8	3.40	1.28	11	+	62	350	12	Primair; ectopie
37	v	873	7	3.20	2.49	10	+	13	100	10	Primair; agenesie
38	m	309	8	3.20	0.54	19	+	80	240	23	Primair; ectopie
39	m	354	7	3.20	1.54	17	x	5	60	18	Primair
40	v	336	7	3.10	0.65	17	x	51	82	18	Primair; Tg synth.def.
41	m	547	10	3.10	0.62	4	-	92	21	4	Primair
42	m	863	6	3.10	0.54	14	+	x	150	19	Primair; anders
43	v	440	7	3.00	2.12	11	-	91	50	26	Primair; ectopie
44	v	544	7	3.00	1.90	16	-	82	100	20	Primair; ectopie
45	m	647	7	3.00	0.04	13	x	87	8	22	Primair
46	m	367	9	2.90	0.04	x	x	x	x	15	Secundair

Tabel 9 -vervolg -

A	gesl m/v	NIPG regnr	1e screening			1e diagnostisch onderzoek			1e beh	Diagnostische conclusie	
			lft dg	T4 -sd	TSH µE/ pons	lft dg	klin* sympt	T4** nmol/l	TSH** mE/l		lft dg
47	v	661	9	2.90	1.17	15	-	39	225	20	Primair; ectopie
48	v	461	7	2.90	0.88	14	x	103	146	37	Primair; ectopie
49	v	87	7	2.90	2.56	14	+	65	324	15	Primair; ectopie
50	m	193	7	2.90	0.02	29	x	60	3	41	Secundair/tertiair
51	m	866	7	2.90	0.16	x	-	35	50	x	Primair
52	v	731	7	2.80	0.30	14	x	75	98	17	Primair
53	m	540	6	2.80	2.50	19	+	65	261	24	Primair
54	v	251	7	2.70	1.88	15	+	98	341	16	Primair; ectopie
55	v	749	7	2.70	0.54	18	x	65	322	25	Primair
56	m	754	7	2.60	0.50	x	x	58	190	x	Primair
57	v	153	6	2.60	3.40	24	+	38	410	28	Primair; agenesie
58	v	575	9	2.60	0.51	13	x	80	391	14	Primair; ectopie
59	v	545	7	2.60	1.92	16	x	57	390	16	Primair; ectopie
60	v	837	7	2.50	0.11	24	-	66	19	78	Primair
61	v	794	9	2.30	1.57	22	x	39	300	23	Primair; ectopie
62	m	815	6	2.30	0.03	20	x	77	3	x	Tertiair
63	v	86	6	2.20	0.38	19	x	150	27	189	Primair; ectopie
64	v	528	9	2.20	0.59	18	-	85	50	18	Primair; ectopie
65	m	13	6	2.00	1.48	15	-	112	75	22	Primair; ectopie
66	v	916	8	1.90	0.19	38	-	138	16	51	Primair
67	v	298	8	1.70	0.42	22	-	99	129	29	Primair
68	v	583	7	1.50	0.33	16	-	x	24	33	Primair; ectopie
69	m	109	8	1.50	0.18	31	x	x	23	126	Primair; ectopie

* - = geen verschijnselen van hypothyreoïdie

+ = wel verschijnselen

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

x Niet bepaald of niet bekend

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling

Voor de 14e levensdag werd 17% en voor de 28e levensdag werd 95% van de patiënten onderzocht door de kinderarts (tabel 10). Dit zijn aanzienlijk hogere percentages dan die van de gehele groep verwezenen (tabel 8). Dit wordt voor een belangrijk deel veroorzaakt, doordat de meeste kinderen verwezen worden na de 2e hielprik, terwijl de kinderen met CHT in het algemeen verwezen worden na de 1e hielprik. Ook in vergelijking met alle kinderen die na de 1e hielprik verwezen worden, blijkt dat de groep met CHT eerder door de kinderarts wordt gezien.

Zover bekend zijn er geen kinderen die niet behandeld worden. Bij het invoeren van de screening werd er naar gestreefd dat alle patiënten voor de 21e levensdag behandeld zouden worden. In 1989 is dit in 60% van de gevallen gelukt.

Tabel 10 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek van verwezen kinderen met primaire en secundaire/tertiaire CHT (N=69) over het geboortjaar 1989

Leeftijd (in dagen)	eerste diagn. ond.		behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0 - 13	10	17	4	6
14 - 20	36	79	33	60
21 - 27	9	95	13	81
28 - 41	3	100	8	94
42 - 55	0	100	1	95
> 55	0	100	3	100
	58 [^]		62 [#]	

[^] Van 11 kinderen was de datum van het eerste onderzoek niet bekend

[#] Van 7 kinderen was de datum van ingang behandeling niet bekend

Klinische symptomatologie

Bij 24 van de 69 patiënten werd de vraag naar verschijnselen van CHT met ja beantwoord. Het betrof meestal de volgende verschijnselen: slecht drinken, navelbreuk, hypotonie en geprolongeerde icterus.

4.1.1 Primaire CHT

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

- Aanlegstoornis

Bij de primaire CHT is veruit de grootste groep die van een stoornis in de aanleg van de schildklier: thans 30 patiënten (tabel 11). Het is waarschijnlijk dat in de toekomst dit aantal nog toeneemt, vermeerderd met enkelen uit de groep van primaire CHT met (nu nog) onbekende subclassificatie.

De stoornis is niet erfelijk. Over de oorzaak is weinig bekend; mogelijk spelen immunologische factoren een rol (Van der Gaag et al., 1985). Irie et al. (1987) vonden verhoogde concentraties antimicrosomale en antithyroglobuline antilichamen bij kinderen met primaire CHT.

De diagnostische conclusies agenesie versus ectopie zijn niet absoluut. Echografie bij pasgeborenen vereist veel ervaring. Scintigrafie heeft ook diverse valkuilen.

Vooral met technetium kunnen kleine ectopieën worden gemist; scintigrafie met jodium verdient de voorkeur.

- *Dyshormonogenese*

Bij 10 patiënten werd een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, 3 met een organificatie-defekt, 5 met een Tg-synthese-defekt en, voor het eerst sinds de invoering van de screening, 2 met een trapping-defect.

Het stellen van de oorzakelijke diagnose is met name van belang om aan de ouders een gefundeerd erfelijkheidsadvies te kunnen geven. De meeste vormen van dyshormonogenese zijn familiair. Veelal is de wijze van overerving autosomaal recessief, waarbij in één gezin de kans op een volgend kind met de aandoening 25% bedraagt; ook andere wijzen van overerving doen zich hierbij voor.

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

Het betreft 26 kinderen. Bij allen wezen de verhoogde TSH-waarden op primaire CHT. Nader onderzoek naar de subclassificatie is nog niet verricht.

4.1.2 Secundaire/tertiaire CHT

Bij 3 patiënten waren er tekenen van hypofysaire/hypothalame insufficiëntie (tabel 11).

Tabel 11 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1989

Subclassificatie	Aantal
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
agenesie	8
ectopie	22
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	3
Tg-synthese-defekt	5
trapping-defekt	2
Nog onbekend	26
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	
sec. en/of tertiair	1
secundair	1
tertiair	1
Totaal	69

4.2 Passagère CHT

Onder passagère CHT wordt hier verstaan hypothyreoïdie die aangetoond wordt bij diagnostisch onderzoek en die spontaan, en binnen één jaar, verdwijnt. Tijdelijk is daarbij de T4-waarde verlaagd (≤ 70 nmol/l, en niet berustend op TBG-deficiëntie, zie 4.4.1) en/of de TSH-waarde verhoogd (≥ 10 mE/l) geweest. Indien bij de *screening* een verhoogde TSH-waarde en/of verlaagde T4-waarde wordt gevonden - bij alle verwezenen is dat het geval - en bij nader diagnostisch onderzoek blijkt dit niet (meer) het geval te zijn, dan wordt in deze rapportage gesproken van 'geen CHT'.

Passagère CHT is volgens deze criteria een verzameling van bij screening verwezenen, waarbij de serologisch verkregen laboratoriumwaarden passen bij verminderde functie/regulatie van de schildklier. De schildklierregulatie hangt voor een

groot deel samen met de rijping van het individu, in casu van die van het hypothalamus/hypofyse/schildkliersysteem van de pasgeborene. Deze staat onder invloed van uitwendige omstandigheden als ziekte/stress, overmaat of tekort aan jodium en andere. Delange (1985) vat de voornaamste etiologische kenmerken hierbij als volgt samen (tabel 12). Het verschil tussen deze onderscheiden subgroepen is betrekkelijk.

Tabel 12 Voornaamste kenmerken van de passagère verstoringen in schildklierfunctie en -regulatie welke bij prematuren worden gerapporteerd (naar Delange, 1985)

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

In tabel 13 staan de 36 kinderen met passagère CHT vermeld. Naast enige screenings- en diagnostische waarden worden geboortegewicht en zwangerschapsduur vermeld, evenals gegevens over eventuele behandeling.

Tabel 13 Enige gegevens van verwezen kinderen met passagère CHT, geboren in 1989

B	gesl m/v	NIPG regnr	geb.gew. g	zwang. duur wk	1e screening		1e diagn. onderz.			behandeling met schildkl.horm. ja/nee aantal dagen
					T4 -sd	TSH μ E/ pons	T4 nmol/l	TSH mE/l	TBG [^] mg/l	
Passagère primaire hypothyreoïdie (definitie zie 4.2.1)										
1	v	16	935	25	4.00	0.02	44	15	x	-
2	m	200	3500	x	4.60	0.50	41	140	38	+, 1
3	m	341	1300	29	3.20	0.05	69	10	22	x
Passagère hyperthyreotropinemie (definitie zie 4.2.2)										
4	m	113	2710	40	4.30	0.04	36	12	A	+, x
5	v	535	3500	40	2.00	0.60	73	89	x	x
6	v	602	1490	30	3.50	0.21	115	89	x	-
7	v	361	3540	40	2.90	0.02	79	54	x	x
8	v	445	1755	38	5.50	0.38	168	20	25	-
9	v	199	1470	30	2.50	0.13	115	14	x	-
10	v	334	3860	x	1.00	0.14	112	14	x	-
11	m	227	3300	38	2.90	0.02	155	14	35	-
12	m	255	2100	34	2.90	0.06	93	13	x	x
13	m	808	765	31	2.90	0.29	x	12	x	-
14	v	741	1960	37	2.70	0.13	176	11	26	-
15	v	333	3100	39	3.10	x	x	11	x	x
16	v	801	1110	30	2.10	0.15	71	11	22	x
17	v	185	2260	39	3.20	0.02	190	11	N	-
18	v	383	1960	39	2.10	0.12	92	11	x	x
19	v	45	1100	29	2.40	0.12	139	10	x	x
20	m	41	3420	x	2.10	0.03	150	10	27	-
21	v	201	2800	38	2.20	0.32	122	10	x	x
22	m	289	2610	38	2.40	0.03	131	10	28	-
23	m	74	2800	40	2.60	0.18	157	10	x	x
Passagère hypothyroxinemie (definitie zie 4.2.3)										
24	m	85	3140	40	3.20	0.01	65	1	19	-
25	m	377	3685	40	2.40	0.08	70	6	16	x
26	m	868	1170	28	5.00	0.03	42	5	N	-
27	v	33	3650	40	2.30	0.02	70	4	17	-
28	m	586	3050	40	2.60	0.01	70	3	N	+, 64
29	m	302	2500	42	2.10	0.02	38	3	20	-
30	m	170	3020	39	2.40	0.02	65	3	24	x
31	v	122	650	30	4.40	0.10	67	2	22	+, 279
32	v	424	1080	26	3.60	0.13	41	2	31	-
33	v	355	2060	37	3.80	0.02	23	1	26	+, x
34	m	152	2520	37	3.20	0.02	46	1	N	x
35	v	443	2500	32	3.50	0.03	32	x	N	x
36	m	442	2250	35	2.70	0.03	40	x	22	x

+ ja

- nee

[^] ofwel T3-harsopname, waarbij N = normaal en A = wijzend op TBG-deficiëntie

x niet bepaald of niet bekend

4.2.1 Passagère primaire hypothyreoïdie (zie tabel 13; B 1-3)

Een kind werd ingedeeld in deze subgroep wanneer bij diagnostisch onderzoek een totaal T4 \leq 70 nmol/l en een TSH \geq 10 mE/l bepaald werd, zonder dat er sprake was van permanente CHT. Kinderen bij wie informatie over de TBG-waarden ontbrak werden ook in deze groep ingedeeld. Het is daarom mogelijk dat er enkele zijn, namelijk degenen met een TBG-deficiëntie, die eigenlijk ingedeeld hadden moeten worden bij de subgroep passagère hyperthyreotropinemie (zie 4.2.2).

Er waren in 1989 3 kinderen die aan deze voorwaarden voldeden (tabel 13). Van 1 kind is bekend dat het tijdelijk behandeld werd met schildklierhormoon.

4.2.2 Passagère hyperthyreotropinemie (zie tabel 13; B 4-23)

Een kind werd ingedeeld in deze subgroep wanneer bij diagnostisch onderzoek een T4 $>$ 70 nmol/l en een TSH \geq 10 mE/l bepaald werd, zonder dat er sprake was van permanente CHT. Kinderen met een TBG-deficiëntie (zie 4.4.1) en een T4 \leq 70 nmol/l werden ook bij deze groep ingedeeld mits hun TSH \geq 10 mE/l was.

Er waren in 1989 20 kinderen die aan deze voorwaarden voldeden. De helft betrof kinderen met een laag geboortegewicht.

Bij 2 kinderen werd expositie aan jodium in de eerste levensdagen vermeld. Het is mogelijk dat jodiumtoediening in meer gevallen de oorzaak was van de TSH-verhoging; dit is niet systematisch van elk kind nagevraagd. Zover bekend werd 1 kind tijdelijk behandeld met schildklierhormoon.

Verhoogde TSH-waarden bij screening

Met name in landen waar de diagnostische waarden van de kinderarts niet centraal worden verzameld wordt wel van hyperthyreotropinemie gesproken indien bij de screening een verhoogd TSH gevonden wordt. Inderdaad kunnen tussen een verhoogde TSH-waarde bij screening en een normale TSH-waarde bij diagnostisch onderzoek meerdere dagen gelegen zijn van een verhoogde TSH-spiegel in het bloed.

Er waren in 1989 77 kinderen met TSH $\geq 0,20 \mu\text{E/pons}$ bij 1e screeningswaarde, en wel:

- primaire CHT	58 (zie tabel 9)
- passagère CHT	6 (zie tabel 13)
- geen CHT	11
- (nog) geen conclusie	1 (zie tabel 15)
- geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	1

77

Bij 1 kind met een verhoogd TSH bij de screening ($0,22 \mu\text{E/pons}$) was de uitslag van het diagnostisch onderzoek nog niet bekend. De kinderarts, waar het gemeld werd, berichtte ons dat het kind op grond van een hartgebrek doorverwezen was. Nadere informatie ontbreekt nog. Mogelijk betreft het een geval van passagère CHT op grond van het gebruik van jodiumhoudende contrastmiddelen.

Per definitie waren bij de 784 kinderen met 'geen CHT' de serologische TSH-waarden bij diagnostisch onderzoek zover bekend niet verhoogd ($\geq 10 \text{ mE/l}$).

4.2.3 Passagère hypothyroxinemie (tabel 13; B 24-36)

Een kind werd ingedeeld in deze subgroep wanneer bij diagnostisch onderzoek een $\text{T4} \leq 70 \text{ nmol/l}$ en een $\text{TSH} < 10 \text{ mE/l}$ bepaald werd, zonder dat er sprake was van TBG-deficiëntie (zie 4.4.1) of van permanente CHT.

Tot deze groep behoren 13 kinderen. Gerealiseerd dient te worden dat deze groep aanzienlijk groter zou zijn indien ook gerecruteerd zou worden uit alle prematuren. Juist vanwege het bij prematuren vaak verlaagde thyroxine werd eind 1982 besloten daarbij alleen het TSH-gehalte als criterium bij screening te hanteren mits de hielprik op de 6e t/m 9e dag werd verricht. Het is dan ook niet verwonderlijk dat van de 13 zuigelingen er 7 een laag geboortegewicht hebben. Zover bekend werden 3 kinderen uit deze groep behandeld met schildklierhormoon. Voorts zijn er diverse kinderen waarvan het niet duidelijk is of ze tot deze groep behoren omdat er geen TBG-bepaling is verricht. Deze groep wordt hierna besproken onder 'mogelijk passagère hypothyroxinemie'.

Mogelijke passagère hypothyroxinemie (tabel 14)

In de groep van 784 verwezen kinderen, die geëvalueerd werden als 'geen CHT' bevinden zich 16 kinderen met hypothyroxinemie ($T4 \leq 70$ nmol/l) waarbij de rubricering 'passagère CHT' niet kon worden gemaakt omdat geen TBG-bepaling werd verricht, en TBG-deficiëntie derhalve niet werd uitgesloten (tabel 14). Het is zeer waarschijnlijk dat bij een aantal van deze 16 kinderen, indien dat bepaald zou zijn, een normaal TBG-gehalte zou zijn gevonden, hetgeen een vermeerdering inhoudt van de groep 'passagère CHT', subgroep 'passagère hypothyroxinemie'. Ook zal er bij een aantal sprake zijn van een verlaagd TBG. Van de 16 waren er 10 te vroeg (< 37 wk) geboren. Zover bekend werd geen van de 16 kinderen tijdelijk behandeld met schildklierhormoon.

Tabel 14 Enige gegevens van kinderen met 'hypothyroxinemie' waarbij geen TBG-bepaling werd verricht, geboren in 1989

C	gesl m/v	NIPG regnr	geb.gew. g	zwang. duur wk	1e screening		1e diagn. onderz.	
					T4 -sd	TSH μ E/ pons	T4 nmol/l	TSH mE/l
Vroeggeborenen								
1	m	30	1460	30	4.50	0.07	70	3
2	m	48	775	30	3.40	x	64	2
3	m	245	1240	27	3.50	0.02	61	3
4	m	401	1170	30	3.20	0.02	60	3
5	m	469	2600	36	2.40	0.04	59	3
6	m	479	2610	36	2.40	0.05	68	4
7	m	743	2720	36	2.30	0.06	66	3
8	m	820	1448	31	2.40	0.02	69	2
9	m	841	1370	28	3.00	0.04	65	1
10	m	910	1120	31	3.10	0.01	67	x
Overige								
11	m	118	2620	41	3.00	0.04	62	7
12	m	386	3050	x	2.60	0.03	67	x
13	v	426	3030	x	2.30	0.02	62	2
14	m	466	2900	x	2.20	0.02	70	4
15	v	624	3750	41	2.60	0.04	62	2
16	m	662	3305	39	3.00	0.02	69	1

+ ja
- nee
x niet bepaald of niet bekend

Samenvattend:

In 1989 werden 36 kinderen gevonden met passagère CHT, prevalentie 1 : 5.200. In verschillende landen worden verschillende prevalenties gemeld, afhankelijk van definitie, jodiumdeficiëntie en jodiumexpositie. Van 5 zuigelingen is bekend dat ze tijdelijk behandeld werden met schildklierhormoon.

4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk (tabel 15)

Deze groep bevat 15 kinderen. In tabel 15 worden enkele gegevens van deze kinderen getoond. Van de 15 kinderen zijn er 6 overleden. Van 1 kind was de leeftijd van overlijden onbekend, bij de overige lag deze tussen 24 en 30 dagen. Vier van de zes overledenen behoorde tot de categorie van de zeer vroeggeborenen (< 32 wk).

Tabel 15 Enige gegevens van verwezen kinderen, geboren in 1989, waarbij (nog) geen conclusie mogelijk was

D	gesl m/v	NIPG regnr	geb.gew. g	zwang. duur wk	1e screening		1e diagn. onderz.			behandeling m. schildkl.horm. ja/nee, aantal dagen		overleden ja/nee, leeftijd in dagen
					T4 -sd	TSH µE/ pons	T4 nmol/l	TSH mE/l	TBG [^] mg/l			
1	m	52	1110	29	4.20	0.02	45	3	22	+	x	x
2	m	294	3630	x	3.50	0.02	x	x	x	x		+, 25
3	m	381	650	30	4.20	0.04	40	9	20	x		+, 24
4	v	390	1185	28	2.50	0.11	x	x	x	x		+, 30
5	m	570	3380	38	2.20	0.03	79	1	x	x		x
6	v	573	1500	37	3.80	0.09	x	16	x	+	x	x
7	m	645	2830	39	2.30	0.04	110	5	x	-		x
8	m	665	2240	32	3.40	0.08	71	85	x	+	x	x
9	m	693	2650	35	2.20	0.10	x	9	x	-		x
10	m	717	4590	41	3.80	0.02	78	3	10	x		x
11	m	816	1884	31	2.60	0.16	130	9	N	x		x
12	v	831	3600	42	1.50	0.33	142	32	x	x		x
13	v	861	970	27	3.70	0.01	x	x	x	x		+, 25
14	v	871	3390	40	2.30	0.05	x	x	x	x		+, 30
15	m	921	665	30	2.90	0.05	x	x	x	x		+, x

+ ja
- nee
x niet bepaald/niet bekend

4.4 Geen CHT

Bij 784 van de 934 verwezen kinderen werd na diagnostisch onderzoek geconcludeerd dat er 'geen CHT' was. Dit was bij de meeste kinderen na het eerste diagnostisch onderzoek duidelijk. Bij velen vormde een laag T4-gehalte reden om, zo dit bij het eerste onderzoek niet reeds was gebeurd, ook nog onderzoek naar TBG-deficiëntie te verrichten.

Zoals reeds uit de voorgaande paragraaf bleek is TBG-deficiëntie, evenals prematuritas, een veel voorkomende oorzaak van een verlaagd totaal T4. Gezien de storende rol die TBG-deficiëntie in de gemengde T4/TSH-screening speelt, wordt deze eigenschap hierna kort besproken.

4.4.1 TBG-deficiëntie

Een aantal individuen, zowel kinderen als volwassenen heeft weinig of geen thyroxine-bindend globuline (TBG), hetgeen zich kan uiten in een verlaagd (totaal) T4-gehalte in het serum. TBG-deficiëntie is geen oorzaak van klinische verschijnselen, met name ook niet met betrekking tot de functie van de schildklier. De voornaamste rol van het transporteiwit TBG is waarschijnlijk het fungeren als buffersysteem dat plotselinge veranderingen in de hormoonspiegels kan opvangen. Het is een relatief frequent voorkomende eigenschap die in de meeste gevallen recessief erfelijk is, en via het X-chromosoom wordt overgedragen. Het komt derhalve meer bij jongens voor dan bij meisjes. De frequentie van voorkomen is niet precies bekend. In de literatuur wordt opgegeven 1 : 5.000 tot 1 : 10.000. Aanzienlijke verschillen tussen regio's worden hierbij vermeld (American Academy of Pediatrics, 1987).

Bij de screening kan hypothyroxinemie behalve op hypofunctie van de schildklier en op prematuritas evenzeer berusten op een TBG-deficiëntie. Behandeling met schildklierhormoon uitsluitend op grond van een lage T4-waarde, zonder dat onderzoek op TBG-deficiëntie is verricht, is derhalve niet juist; de Werkmap voor kinderartsen (Adviescommissie CHT, 1986) geeft hiervoor duidelijke richtlijnen.

Voorkomen bij de verwezenen

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

Volgens de genoemde criteria werd bij 126 kinderen TBG-deficiëntie geregistreerd. Dit is 13% van het aantal verwezen kinderen. In 1988 was dit eveneens 13%. De prevalentie onder de gescreenden is 1:1500. Bij 123 kinderen was de diagnose 'geen CHT', bij 1 kind passagère CHT en bij 1 kind '(nog) geen conclusie mogelijk'. Daarnaast was er een patiënt met secundaire/tertiaire CHT met een TBG-deficiëntie. Bij het eerste onderzoek was het totaal T4 60 nmol/l en het TBG 11 mg/l, bij een volgende bepaling was het totaal T4 41 nmol/l en het vrije T4 slechts 1 pmol/l.

Het betrof 90 jongens en 36 meisjes. De verdeling van TBG-deficiëntie naar entadministratie is weergegeven in tabel 16.

Tabel 16 TBG-deficiëntie van de verwezen kinderen geboren in 1989, per entadministratie van de woonplaats

Regio entadministratie	aantal
Groningen	3
Friesland	6
Drenthe	2
Flevoland	4
West-Overijssel	5
Twente	3
Gelderland	24
Utrecht	7
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	12
Amsterdam	14
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	25
Rotterdam	6
Zeeland	1
Noord-Brabant	13
Limburg	1
Totaal	126

Samenvattend: Bij diverse kinderen met hypothyroxinemie was het niet alleen nodig nadere serologische schildklierbepalingen te verrichten, doch was ook

bepaling van TBG nodig om CHT uit te sluiten. Het leidde vaak tot diverse andere extra-diagnostiek en in een aantal gevallen tot (tijdelijke) behandeling met schildklierhormoon (zie 4.6).

4.5 Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend

Van de 934 verwijzingen ter diagnostiek van mogelijke congenitale hypothyreoïdie is van 30 kinderen (3%) geen diagnose bij het NIPG bekend. In 1988 was dit 4% en in 1987 5%. Het betreft:

Geen diagnostisch onderzoek verricht wegens	9
- weigering ouders	4
- niet nodig geacht door kinderarts	5
Na 2 keer rappel aan de kinderarts geen antwoord	21

Eén van deze kinderen had een positieve TSH-screeningsuitslag (zie 4.2.2).

4.6 Behandeling in relatie tot diagnose

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

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

Niet-behandeling van permanente CHT

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

Behandeling van 'geen CHT'

Behandeling met schildklierhormoon van kinderen met 'geen CHT' vond volgens de meldingen plaats in 10 van de 784 gevallen. Van 8 kinderen was de duur van de behandeling bekend, deze liep uiteen van 2 tot 14 dagen. Van de 10 kinderen bleken bij nader onderzoek 5 een TBG-deficiëntie te hebben.

4.7 Diagnose naar regio van entadministratie

Tot slot van dit hoofdstuk worden in tabel 17 de voornaamste diagnostische conclusies weergegeven naar regio van de entadministratie van de woonplaats.

Tabel 17 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1989

Regio entadm. entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	3	0	26	0	1	30
Friesland	3	2	32	0	0	37
Drenthe	1	1	20	0	0	22
Flevoland	1	2	15	0	0	18
West-Overijssel	1	0	33	0	0	34
Twente	3	1	20	0	0	24
Gelderland	10	7	148	3	5	173
Utrecht	3	4	44	0	3	54
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	11	5	60	2	4	82
Amsterdam	2	2	52	0	1	57
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	11	2	152	3	8	176
Rotterdam	2	1	28	2	0	33
Zeeland	3	0	8	0	1	12
Noord-Brabant	13	7	129	4	2	155
Limburg	2	1	16	1	5	25
Onbekend	0	1	1	0	0	2
Totaal	69	36	784	15	30	934

5. DE METHODE VAN SCREENING

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

Voor een bespreking van de gebruikte screeningsmethodiek in het algemeen verwijzen we naar de rapportages over 1986 en 1987. In dit hoofdstuk wordt de methode gezien in relatie tot de resultaten over 1989. De verwijscriteria zijn vermeld in paragraaf 2.1.

Een goed inzicht in het discriminerend vermogen van een screeningstest wordt verkregen door het nagaan van de sensitiviteit, specificiteit en de positief en negatief voorspellende waarde. Onder de sensitiviteit van een test verstaat men de kans dat degene met de gezochte ziekte een positieve testuitslag heeft en onder de specificiteit de kans dat degene die de ziekte niet heeft een negatieve testuitslag heeft. De positief voorspellende waarde is de kans op ziekte indien de testuitslag positief is en de negatief voorspellende waarde de kans op het niet hebben van de gezochte ziekte indien de test negatief is.

In het geval van de CHT-screening waarbij sommige kinderen, namelijk degenen met een dubieuze uitslag, nogmaals getest worden, zal onder een positieve testuitslag verstaan worden: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is. Uitslagen, waarbij geen verwijzing geïndiceerd is worden als negatief beschouwd.

In Nederland is destijds gekozen voor een gecombineerde T4/TSH-screening omdat hiermee naast patiënten met primaire CHT ook patiënten met secundaire/tertiaire CHT opgespoord kunnen worden. Uit eerdere rapportages is gebleken dat kinderen met een primaire CHT vrijwel altijd gevonden zouden worden wanneer het TSH als criterium voor verwijzing wordt gehanteerd, terwijl kinderen met een secundaire/tertiaire CHT uiteraard alleen gevonden kunnen worden

op grond van hun verlaagde T4-waarden. Aangezien er screeningstechnisch, evenals klinisch, een onderscheid is tussen de beide aandoeningen zal het discriminerend vermogen van de screeningsprocedure ook voor de beide ziektebeelden afzonderlijk worden besproken.

Eerst zal het discriminerend vermogen van de screeningsprocedure worden nagegaan voor patiënten met primaire en secundaire/tertiaire CHT samengenomen (5.1), daarna voor beide ziektebeelden afzonderlijk (5.2). In de bijlage is de positief voorspellende waarde naar screeningscategorie vermeld.

5.1 Het discriminerend vermogen van de screeningsprocedure voor patiënten met primaire en secundaire/tertiaire CHT samengenomen

In 1989 werden 934 kinderen verwezen, waarvan 33 ten onrechte. Onder deze 33 waren 2 patiënten met primaire CHT (A-34 en A-35, tabel 9) en 1 patiënt met secundaire/tertiaire CHT (A-46, tabel 9). De 2 patiënten met primaire CHT hadden zeker fout-negatieve screeningsuitslagen. Het betreft een tweeling met een zwangerschapsduur van 35 weken en een geboortegewicht van 1150 en 900 gram. Ze werden op de leeftijd van 7 dagen gescreend. De T4-waarden waren positief (-3,4 en -3,5 SD) en de TSH-waarden negatief (0,10 en 0,01 $\mu\text{E/stans}$). Aangezien zij onder de 'prematurenregeling' vallen, hetgeen inhoudt dat alleen de TSH-uitslag bepalend is voor verdere actie (zie 2.1.1), kwamen zij strikt genomen niet voor nader onderzoek in aanmerking. Bij beiden werd de diagnose Tg-synthese-defect gesteld. De patiënt met secundaire/tertiaire CHT had een dubieuze T4-waarde (-2,9 SD) en uiteraard een negatieve TSH-waarde bij de 1e hielprik. Van een tweede hielprik werd afgezien omdat het kind al bekend was bij de kinderarts. Hoewel het aannemelijk is dat dit kind bij een tweede hielprik wederom een dubieuze of positieve T4-waarde zou hebben en dus voor nader onderzoek in aanmerking zou komen, is dit niet met zekerheid te zeggen. Laat men dit kind buiten beschouwing dan is het aantal terecht-positieven 66 en het aantal fout-negatieven 2. Opgemerkt dient te worden dat het aantal fout-negatieven waarschijnlijk een onderschatting is. Pas na enige jaren verkrijgt men hiervan een betrouwbaarder beeld.

Van de 901 terecht verwezen kinderen was bij 43 de diagnose onbekend of was er nog geen conclusie mogelijk. Laat men deze 43 eveneens buiten beschouwing,

dan is het aantal fout-positieven 792 (901 - 43 - 66). Het aantal terecht-negatieven is 186.293, namelijk 187.197 (het aantal gescreenden, zie hoofdstuk 1) minus 860 (het aantal terecht-positieven, fout-positieven en fout-negatieven) minus 43 (diagnose onbekend/nog geen conclusie) minus 1 (patiënt met secundaire/tertiaire CHT, niet verwezen volgens het screeningsprotocol).

De sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde zijn nu eenvoudig te berekenen (zie tabel 18).

Conclusie: De sensitiviteit van de gehele screeningsprocedure ten aanzien van het opsporen van patiënten met primaire en secundaire/tertiaire CHT is niet 100%. Twee patiënten met primaire CHT hadden, hoewel verwezen, fout-negatieve screeningsuitslagen. De positief voorspellende waarde van de screening is laag, 7,7% van de verwezen kinderen diende behandeld te worden, oftewel slechts 1 op de 13.

Tabel 18 Sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarden en aantal en percentage 2e hielprikken van de screeningsprocedure voor patiënten met primaire en secundaire/tertiaire CHT samengenomen en voor patiënten met primaire CHT (alleen aktie bij afwijkende TSH-waarden) en secundaire/tertiaire CHT (geen aktie bij afwijkende TSH-waarden) afzonderlijk over het geboorte 1989

Op te sporen ziekte(n) (aard van de screeningsprocedure)	Sensi- tiviteit	Speci- ficiteit	Pos.voersp. waarde	Neg.voersp. waarde	2e hiel- prikken*	
	(%)	(%)	(%)	(%)	n	%**
Primaire en sec/tert CHT (huidige screenings- procedure)	97	99,58	7,7	100,0	2217	1,18
Primaire CHT (huidige screenings- procedure, echter <u>alleen</u> aktie bij afwijkende TSH-waarden)	95	99,97	54,8	100,0	111	0,06
Sec/tert CHT (huidige screenings- procedure, echter <u>geen</u> aktie bij afwijkende TSH-waarden)	100	99,61	0,3	100	2106	1,13

* ontleend aan de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria

** t.o.v. het aantal gescreenden (N=187.197)

5.2 Het discriminerend vermogen van de screeningsprocedure voor patiënten met primaire en secundaire/tertiaire CHT afzonderlijk

Van de 858 terecht verwezen kinderen met bekende diagnose in 1989 hadden 721 kinderen een normale TSH-waarde ($<0,11 \mu\text{E/pons}$), 122 kinderen een afwijkende TSH-waarde en van 15 kinderen was de TSH-uitslag bij de eerste hielprik niet bekend. Neemt men aan dat de verdeling van normale en afwijkende TSH-waarden onder degenen met een onbekende uitslag gelijk is aan de verdeling bij de bekende TSH-uitslagen dan hadden van de 15 kinderen 13 een normale uitslag en 2 een afwijkende.

Primaire CHT, en alleen actie bij een afwijkend TSH

Stel men zou alleen patiënten met primaire CHT willen opsporen. En men maakt gebruik van de huidige procedure, met dit verschil dat alleen bij afwijkende TSH-waarden actie wordt ondernomen.

Het aantal terecht-positieven is dan 63. Naast de twee onder 5.1 genoemde fout-negatieven zou nu ook A-45 een fout-negatieve uitslag hebben. De screeningswaarden van dit kind waren $T4 -3,0 \text{ SD}$ en $TSH 0,04 \mu\text{E/pons}$. De 1e serologische waarden waren $T4 87 \text{ nmol/l}$ en $TSH 7,7 \text{ mE/l}$ en bij 2e onderzoek respectievelijk 91 nmol/l en $11,4 \text{ mE/l}$. Nader onderzoek naar de subclassificatie is nog niet verricht. Het aantal fout-negatieven is 3.

Het aantal fout-positieven zou 52 zijn, namelijk 858 (terecht verwezen kinderen met bekende diagnose) minus 63 (terecht-positieven) minus 721 (normale TSH bij de eerste hielprik) minus 13 (geschatte aantal met normale TSH bij de eerste hielprik) minus 9 (dubieuze TSH bij de eerste hielprik en negatieve TSH bij de tweede hielprik).

Het aantal terecht-negatieven zou 187.036 zijn, namelijk 187.197 (gescreenden) minus 118 (het aantal terecht-positieven, fout-positieven en fout-negatieven) minus 43 (diagnose onbekend of nog geen conclusie mogelijk) minus 1 (patiënt met secundaire/tertiaire CHT, niet verwezen volgens het screeningsprotocol).

De positief voorspellende waarde is 54,8% (tabel 18). Ruim de helft van de verwezen kinderen zou de aandoening hebben. In plaats van 2217 zouden nu slechts 111 tweede hielprikken verricht moeten worden. Wel zou 1 kind gemist zijn. Zou men het afkappunt van het TSH 1 eenheid verschuiven, namelijk van $0,11 \mu\text{E/pons}$ naar $0,10 \mu\text{E/pons}$, dan zou het aantal fout-negatieven gelijk zijn in

vergelijking met de huidige screeningsprocedure. Het aantal fout-positieven zal hierdoor wel enigszins toe nemen, echter nog steeds aanzienlijk lager zijn dan bij de huidige procedure het geval is (zie de derde-meetpunt rapportage over 1983).

Secundaire/tertiaire CHT, en geen actie bij een afwijkend TSH

Stel men zou alleen patiënten met secundaire/tertiaire CHT willen opsporen. En men maakt gebruik van de huidige procedure, met dit verschil dat geen actie wordt ondernomen bij afwijkende ($> 0,10 \mu\text{E/stans}$) TSH-waarden.

Het aantal terecht-positieven is dan 2. Het aantal fout-negatieven is 0.

Het aantal fout-positieven zou 726 zijn, namelijk 858 (terecht verwezen kinderen met bekende diagnose) minus 2 (terecht-positieven) minus 122 (afwijkende TSH bij de eerste hielprik) minus 2 (geschatte aantal met afwijkende TSH bij de eerste hielprik) minus 6 (normale TSH bij de eerste hielprik en afwijkende TSH bij de tweede hielprik).

Het aantal terecht-negatieven zou 186.425 zijn, namelijk 187.197 (gescreenden) minus 728 (aantal terecht-positieven, fout-positieven en fout-negatieven) minus 43 (diagnose onbekend of nog geen conclusie mogelijk) minus 1 (patiënt met secundaire/tertiaire CHT niet verwezen volgens het screeningsprotocol).

De positief voorspellende waarde is 0,3%, oftewel slechts 1 op de 364 kinderen heeft de aandoening. Om deze 2 kinderen te vinden waren 2106 tweede hielprikken nodig.

Conclusie: De huidige screeningsprocedure kan beschouwd worden als een effectieve screening op primaire CHT, mits alleen actie wordt genomen bij afwijkende TSH-waarden, en als een nogal ineffektieve screening op secundaire/tertiaire CHT. Of, en zo ja op welke wijze de screening gewijzigd dient te worden is momenteel onderwerp van discussie in een commissie ad hoc van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT die advies ten aanzien van een eventuele wijziging van de screeningsprocedure zal uitbrengen en in de Landelijke Adviescommissie CHT. De belangrijkste vraag hierbij is of secundaire/tertiaire CHT een aandoening is waarop gescreend dient te worden. Hierbij verdient het aanbeveling de criteria van Wilson & Jungner als leidraad te hanteren.

6. SAMENVATTING

In *hoofdstuk 1* wordt de deelname aan de screening beschreven. Deze was in 1989, evenals in de voorgaande jaren, hoog. Van het totale aantal pasgeborenen (187.972) ontvingen 187.197 de hielprik. Wanneer de kinderen die vóór de screeningsleeftijd overleden buiten beschouwing worden gelaten, was de deelname 99,74%.

Hoofdstuk 2 schetst het beloop. Het percentage 2e hielprikken op grond van een onvoldoende vulling van de filtreerpapierstrook lijkt de laatste jaren toe te nemen. Er blijkt tussen de entadministraties een vrij grote spreiding te bestaan wat betreft het percentage onvoldoende vullingen. Limburg had het laagste percentage (0,02%) en Utrecht het hoogste (2,51%).

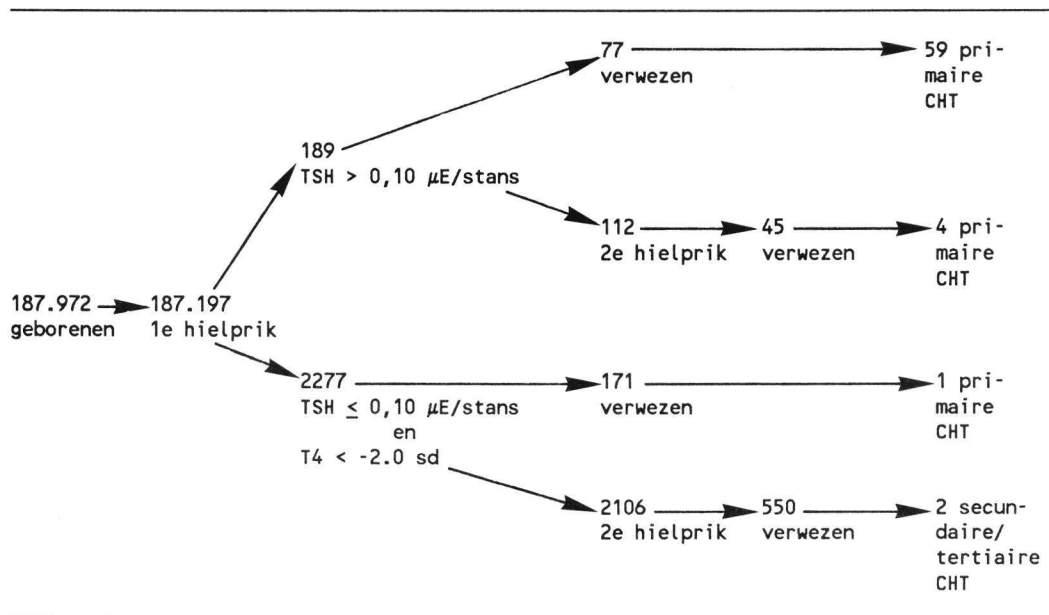
In *hoofdstuk 3* wordt de populatie zuigelingen (934) beschreven die op grond van de screening naar een kinderarts werd verwezen voor diagnostisch onderzoek. Van de direkt verwezen kinderen was 69% voor de leeftijd van 21 dagen door de kinderarts onderzocht.

33 Zuigelingen, merendeels prematuren, werden ten onrechte verwezen.

Hoofdstuk 4: De diagnostische conclusies kwamen grotendeels overeen met die in voorgaande jaren: 66 zuigelingen met primaire CHT, 3 met secundaire/tertiaire CHT, 36 met passagère CHT, 784 met 'geen CHT', 15 met '(nog) geen conclusie' en 30 met 'geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend'. Zestig procent van de patiënten met primaire of secundaire/tertiaire CHT werden voor de streefdatum van 21 dagen behandeld met schildklierhormoon.

Hoofdstuk 5: Twee patiënten met primaire CHT hadden, hoewel verwezen, fout-negatieve screeningsuitslagen. De huidige screeningsprocedure kan beschouwd worden als een effectieve screening op primaire CHT, mits alleen actie wordt genomen bij afwijkende TSH-waarden, en als een nogal ineffectieve screening op secundaire/tertiaire CHT. Of, en zo ja op welke wijze de screening gewijzigd dient te worden is momenteel onderwerp van discussie in een commissie ad hoc van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT die advies ten aanzien van een eventuele wijziging van de screeningsprocedure zal uitbrengen en in de Landelijke Adviescommissie-CHT. De belangrijkste vraag hierbij is of secundaire/tertiaire CHT een aandoening is waarop gescreend dient te worden. Hierbij verdient het aanbeveling de criteria van Wilson & Jungner als leidraad te hanteren.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 1989 weer:



Opmerking: Kinderen die ten onrechte werden verwezen (waarvan 2 met primaire CHT en 1 met secundaire/tertiaire CHT), of waarvan de diagnose (nog) niet bekend is of waarvan de screeningswaarden ontbraken werden weggelaten.

LITERATUUR

ADVIESCOMMISSIE CHT. Screening op congenitale hypothyreoïdie. Werkmap voor Kinderartsen, 2e uitgave 1986. Nederlandse Ver. voor Kindergeneesk., Utrecht

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS/AMERICAN THYROID ASSOCIATION. Newborn screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines. *Pediatrics* 1987; 80: 745-49

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

CHILDS B, LI GARNER. Etiologic factor in sporadic cretinism. Analysis of 90 cases. *Ann. Hum. Genet.* 1954; 19: 90-96

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

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

DELANGE F, P BOURDOUX, AM ERMANS. Transient disorders of thyroid function and regulation in preterm infants. *Pediat. adolesc. Endocr.*, vol. 14, pp 369-393. Karger, Basel 1985

DERKSEN-LUBSEN G. Screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands. Proefschrift EUR, 1981

DUSSAULT JH. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Pediat. adolesc. Endocr.*, vol. 14, pp 106-116. Karger, Basel 1985

GAAG RD VAN DER, HA DREXHAGE, JH DUSSAULT. The role of maternal immunoglobulins blocking TSH-induced thyroid growth in sporadic forms of congenital hypothyroidism. *Lancet* 1985; ii 246-250

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

GONS MH, T VULSMA, JJM DE VIJLDER. Congenitale hypothyreoïdie. Nieuwe inzichten en ontwikkelingen. *Tijdschr. Kindergeneeskd.* 1986; 54: 164-169

GOUJARD J, A SAFAR, A ROLLAND & JC JOB. Epidémiologie des hypothyroïdies congénitales malformatives. *Archs. fr. Pédiat.* 1981; 38: 875-79

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

- JONGE GA DE. Congenitale hypothyreoïdie in Nederland. Tijdschr. Kinderge-
neesk. 1977; 45: 1-5
- IRIE M, H NAKAJIMA, H INOMATA ET AL. Screening of neonatal hypothy-
roidism in Japan. In: BL Therrell Jr (ed.): *Advances in neonatal screening*. Amst-
erdam, Elsevier Science Publishers B.V., 1987, pp 41-47
- KLEIN AH, S MELTZER, FN KENNEY. Improved prognosis of congenital
hypothyroidism treated before 3 months. *J. Pediat.* 1972; 81: 912-915
- KOK JH. Thyroid function in preterm infants with and without the respiratory
distress syndrome. Proefschrift UA, 1985
- KWARTAALRAPPORTEN 'Over de analytische vergelijking van de CHT-labo-
ratoria 1989', bewerkt in het Referentie-instituut voor de CHT-screening te
Rotterdam, in opdracht van het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid en
Milieuhygiëne te Bilthoven, door E Endert, JGC van de Meene, JG Loeber, JFW
Tertoolen en W Schopman
- LA FRANCHI S, CE HANNA, PL KRANZ ET AL. Screening for congenital
hypothyroidism with specimen collection at two time periods: Results of the
Northwest regional screening program. *Pediatrics* 1985; 76: 734-740
- MEIJER WJ. Interim-verslag screening op PKU en CHT bij kinderen geboren in
1982 en 1983. NIPG, Leiden, april 1984
- MEIJER WJ. Derde interim-verslag over de screening op PKU en CHT. Rap-
portage aan de Landelijke Begeleidingscommissie PKU en CHT. NIPG, Leiden,
april 1984
- MEIJER WJ. Screening op congenitale hypothyreoïdie. Tijdschr. Kindergeneesk.
1985; 53: 92-98
- MEIJER WJ. Rapportage van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT over de
screening op CHT bij kinderen geboren in 1985. NIPG, Leiden, 1986
- MIYAI K. Defect in hypothalamic-pituitary function. *Pediat. adolesc. Endocr.*,
vol.14, pp 143-153. Karger, Basel, 1985
- NEW ENGLAND CONGENITAL HYPOTHYROID COLLABORATIVE: Pitfalls
in screening for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 1979; 70: 16-20
- REES-WORTELBOER MM VAN. Jodium en Krop in Nederland. Een evaluatie
van de strumaprofylaxe. Acad. Proefschrift, RUL, 1988
- VAANDRAGER GJ, W KNIPSCHER. Rapportage van de screening op con-
genitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1986. Verslag van de Landelijke
Begeleidingscommissie CHT. NIPG, Leiden, november 1987
- VAANDRAGER GJ. Screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen ge-
boren in 1986. Evaluatie van screeningsproces en -methode. *T. Jeugdgezond-
heidszorg* 1988; 20: 19-23

VAANDRAGER GJ, PH VERKERK. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1987. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. NIPG, Leiden, maart 1988

VERKERK PH, GJ VAANDRAGER. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1988. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. NIPG, Leiden, oktober 1989

VERKERK PH, GJ VAANDRAGER. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1983 - derde meetpunt. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. NIPG, Leiden, oktober 1989

VIJLDER JJM DE. In en om de schildklier. Inaugurele rede U.A., 1988

WILSON JMG, G JUNGNER. Principles and practice of screening for disease. Geneva, World Health Organization, 1968. Public Health Paper, no. 34

VULSMA T, HA DELEMARRE, SMPF DE MUINCK KEIZER, BM WIEDIJK, MH GONS, PH VERKERK, JJM DE VIJLDER. Detection and classification of congenital thyrotropin deficiency in the Netherlands. International Symposium Thyroid gland, Environment and Autoimmunity 1989, Amsterdam (abstract)

BIJLAGE

Bijlage

De positief voorspellende waarden van iedere combinatie van T4- en TSH-waarden bij de eerste hielprik staan in tabel 1. De aantallen van dubieuze screeningsuitslagen uit de tabel zijn ontleend aan de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria (1989). Kinderen waarvan bekend is dat ze ten onrechte werden verwezen, waarvan 2 met primaire CHT en 1 met secundaire/tertiaire CHT, werden weggelaten. Met name positieve TSH-waarden blijken een hoge positief voorspellende waarde te hebben. Er waren in 1989 2217 kinderen met 2 dubieuze waarden of 1 dubieuze en 1 negatieve waarde bij de eerste hielprik. In de groep met negatieve TSH waarden en dubieuze T4 waarden (2106) werden 2 kinderen met secundaire/tertiaire CHT gevonden; de kans op CHT in deze groep is 0,09%.

Tabel 1 Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de gescreende kinderen, geboren in 1989, die in aanmerking kwamen voor verwijzing of voor een tweede hielprik: aantal permanente CHT-gevallen per aantal gescreende kinderen

T4 (s.d.)	TSH ($\mu\text{E/pons}$)		
	positief $\geq 0,20$	dubieus 0,11-0,19	negatief $\leq 0,10$
positief $\leq -3,0$	41/44 (=93%)	1/3 (=33%)	1/171 (=0,58%)
dubieus -2,9 - -2,1	14/17 (=82%)	2/35* (= 6%)	2/2106* (=0,09%)
negatief $\geq -2,0$	3/14 (=21%)	2/76* (= 3%)	

* Aantallen ontleend aan de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria

Voor alle kinderen geldt dat ze direct worden verwezen wanneer de TSH-waarde positief is. Is de T4-waarde positief dan wordt het kind alleen direct verwezen indien het geen prematuur betreft. Kinderen die al op grond van de eerste hielprik ingestuurd hadden moeten worden, maar waarbij nog een tweede hielprik werd verricht, werden ook bij deze groep ingedeeld. Van de 255 terecht direct verwezenen bleken 60 kinderen CHT te hebben. De kans dat een kind CHT heeft wanneer het een positieve eerste screeningsuit-slag heeft is dus 24% (60/255).

Tabel 2a geeft de positief voorspellende waarde weer naar screeningscategorie van de kinderen die direkt werden verwezen of verwezen hadden moeten worden. Van 7 kinderen was de T4- en/of TSH-waarde van de 1e hielprik onbekend. Uit de tabel blijkt dat de kans op CHT met name hoog is bij kinderen met positieve TSH-waarden. De verwijzing vond echter merendeels (171) plaats uitsluitend op grond van een positieve T4-waarde. Hierbij werd 1 kind met primaire CHT gevonden.

Tabel 2a Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de kinderen geboren in 1989 die op grond hiervan direkt werden verwezen: aantal permanente CHT-gevallen per aantal gescreende kinderen

T4 (s.d.)	TSH (μ E/pons)			totaal
	positief $\geq 0,20$	dubieus 0,11-0,19	negatief $\leq 0,10$	
positief $\leq -3,0$	41/44 (=93%)	1/2 (=50%)*	1/171 (=0,58%)	43/217 (=20%)
dubieus -2,9 - -2,1	14/17 (=82%)			14/17 (=82%)
negatief $\geq -2,0$	3/14 (=21%)			3/14 (=21%)
totaal	58/75 (=77%)	1/2 (=50%)	1/171 (=0,58%)	60/248 (=24%)

* Exclusief prematuren die op de voorgeschreven leeftijd werden gescreend

Opmerking: de som van het aantal direkt verwezenen (248) en het aantal verwezenen na twee hielprikken (595, zie tabel 2b) is niet gelijk aan het totaal aan verwezenen in 1989 (934), omdat in de tabellen 2a en b alleen die kinderen zijn opgenomen die terecht verwezen zijn en waarvan de diagnose en de waarden van de eerste hielprik bekend waren

Voor alle kinderen geldt dat er een tweede hielprik volgt wanneer de T4-en/of de TSH-waarden dubieus zijn. (Alleen bij prematuren die op tijd gescreend zijn geldt dat er een tweede hielprik volgt wanneer de T4-waarde positief en de TSH-waarde dubieus is. Zij worden namelijk alleen op TSH gescreend.) Indien bij de tweede hielprik weer dubieuze danwel positieve waarden worden gevonden wordt het kind verwezen (zie ook 2.1 en 2.1.1).

Van de 603 kinderen met bekende diagnose, die terecht verwezen waren na de tweede hielprik, hadden 6 kinderen primaire of secundaire/tertiaire CHT. De kans op deze

aandoeningen, wanneer een kind na twee hieiprikken wordt verwezen, is dus 1% (6/603).

Tabel 2b geeft de positief voorspellende waarde van de 595 kinderen, die verwezen werden na 2 hieiprikken waarvan de T4- en TSH-screeningswaarde van de eerste hieiprik bekend waren. Veruit het merendeel van deze kinderen (550) had bij de eerste screening een dubieuze T4-waarde en een negatieve TSH-waarde. Van deze kinderen bleken 2 secundaire/tertiaire CHT te hebben.

Tabel 2b Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hieiprik bij de kinderen geboren in 1989 die verwezen werden na twee hieiprikken: aantal permanente CHT-gevallen per aantal gescreende kinderen

T4 (s.d.)	TSH (μ E/pons)			totaal
	positief $\geq 0,20$	dubieus 0,11-0,19	negatief $\leq 0,10$	
positief $\leq -3,0$		0/1 (=0%)*		0/1 (=0%)
dubieus -2,9 - -2,1		2/22 (=9%)	2/550 (=0,36%)	4/572 (=1%)
negatief $\geq -2,0$		2/22 (=9%)		2/22 (=9%)
totaal		4/45 (=9%)	2/550 (=0,36%)	6/595 (=1%)

* Prematuren die op de voorgeschreven leeftijd gescreend zijn

Opmerking: zie de opmerking bij tabel 2a

HUISDRUKKERIJ NIPG-TNO