

# Screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1986

G.J. Vaandrager\*

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg (NIPG/TNO) werd vanaf 1977 een bevolkingsonderzoek op congenitale hypothyreoïdie (CHT) ontwikkeld en in 1981 in Nederland landelijk ingevoerd.<sup>1,2</sup>

De reden van screening is dat vroegtijdige behandeling, in de eerste levensmaanden, irreversibele schade van het centraal zenuwstelsel in belangrijke mate kan voorkomen.<sup>3,4</sup>

Om de screening goed te doen verlopen, werd de Landelijke Begeleidings Commissie CHT ingesteld, waarin de betrokken instanties zijn vertegenwoordigd: Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Geneeskundige Hoofdingspectie, Nationale Kruisvereniging, provinciale en grootstedelijke ent-administraties, CHT-screeningslaboratoria, Ziekenfondsraad, Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO, landelijke huisartsen en de Adviescommissie CHT, die adviezen uitbrengt over diagnostiek en therapie (deze commissie bestaat uit de kinderarts-endocrinologen van de academische ziekenhuizen en enkele leden die onderzoek op het terrein van CHT verrichten).

Van de taken van deze Landelijke Begeleidingscommissie worden hier met name besproken de evaluatie van het proces van screening en de evaluatie van de screeningsmethode. Dit onderzoek wordt uitgevoerd door het NIPG/TNO en is sinds 1986 opgenomen in het verstrekkingspakket van de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de gegevensstromen zoals die zijn weergegeven in schema 1. De rapportage over de CHT-screening bij kinderen geboren in 1986 is een gereede aanleiding om de huidige stand van zaken van deze screening te bespreken.<sup>5</sup>

\* Dr. G.J. Vaandrager, kinderarts. Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg/TNO, Postbus 124, 2300 AC Leiden.

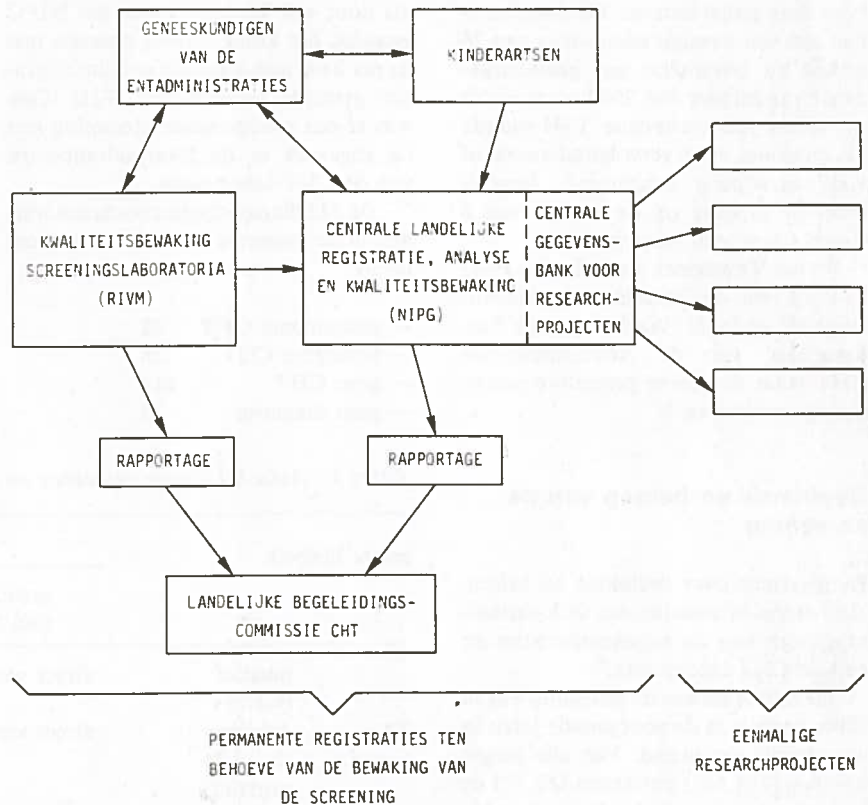
## Uitvoering van de screening

De hielprik wordt uitgevoerd door de huisarts, verloskundige, wijkverpleegkundige of door een medewerker van het kraamcentrum of ziekenhuis, waarbij 4 cirkels filterpapier geheel met bloed worden gevuld. 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).



Afb. 1. Jonge zuigeling met congenitale hypothyreoïdie.

Schema 1. De landelijke gegevensstromen bij de evaluatie van de CHT-screening in Nederland.



### enige afkortingen

- CHT = congenitale hypothyreoïdie = aangeboren onvoldoende schildklier-functie;  
 primaire CHT = CHT waarbij de oorzaak is gelegen in de schildklier;  
 secundaire CHT = CHT waarbij de oorzaak is gelegen in de hypofyse;  
 tertiaire CHT = CHT waarbij de oorzaak is gelegen in de hypothalamus;  
 TSH = thyreoïd-stimulerend hormoon (thyreoïd = schildklier);  
 T4 = het schildklierhormoon (=thyroxine) ten dele vrij circulerend in de bloedsomloop en ten dele gebonden aan TBG;  
 TBG = Thyroxine-bindend globuline.

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 filtreerpapierbloed het gehalte van het thyreoid stimulerend hormoon (TSH) bepaald, in micro-eenheden per pons.

Duidelijk afwijkende uitslagen van T4 en van TSH ('positieve' waarden) zijn een indicatie voor een directe verwijzing naar een kinderarts. Indien de waarden slechts in geringe mate afwijken ('dubieus'), dan is dit een reden voor een tweede hielprik. Levert deze wederom een afwijkende uitslag, dan wordt alsnog verwijzing naar een kinderarts geadviseerd (zie tabel 1).

#### *Uitzonderingspositie prematuren.*

Omdat bij prematuur geboren en T4-spiegels vaak verlaagd bleken te zijn, werden eind 1982 de selectiecriteria voor deze groep herzien. Bij pasgeborenen met een zwangerschapsduur van 36 weken en bovendien een geboortegewicht van minder dan 2500 gram wordt nu alleen een verhoogde TSH-waarde als criterium voor vervolgonderzoek of voor verwijzing gehanteerd. Daarbij moet de hielprik op de leeftijd van 6 t/m 8 dagen zijn verricht.

In het 'Draaiboek screening op PKU en CHT' van de Geneeskundige Hoofdinspectie en in de 'Werkmap voor Kinderartsen' van de Adviescommissie CHT staat de gehele procedure nauwkeurig beschreven.<sup>6,7</sup>

### Deelname en beloop van de screening

De gegevens over deelname en beloop zijn vooral afkomstig van de kwartaalrapporten van de entadministraties en van de CHT-laboratoria.<sup>8)</sup>

De deelname aan de screening was in 1986, evenals in de voorgaande jaren in alle regio's uitstekend. Van alle pasgeborenen (183.563) ontvingen 182.725 de hielprik. Wanneer de kinderen die vóór de screeningsleeftijd waren overleden buiten beschouwing worden gelaten, was de deelname aan de screening 99,73%.

Het aantal tweede hielprikken is nog hoog (1,54%), al is het iets lager dan in de voorgaande jaren door een verbeterde vulling van de vier cirkels in het filtreerpapier van de eerste hielprik. Afgezien van de gevallen van onvoldoende vulling wordt het hoge aantal tweede hielprikken voor 92% veroorzaakt door een verlaagde T4-waarde en voor 8%

door een verhoogde TSH-waarde bij de eerste screening.

Veel zuigelingen kregen, evenals dit in voorgaande jaren het geval was, hun eerste prik niet op de voorgeschreven tijd van 6 tot en met 8 dagen: Het percentage dat tot en met 9 dagen de prik had ontvangen was slechts 75%; op de leeftijd van 14 dagen had nog geen 90% aan de screening deelgenomen. Het blijft van belang dat alle betrokkenen (o.a. wijkverpleegkundigen, huisartsen, verloskundigen) er aan meewerken dat de zuigelingen tijdig hun hielprik krijgen, dat wil zeggen 6 tot en met 8 dagen na de geboorte.

### Verwijzing en diagnoses

Er werden 742 kinderen na een positieve of tweemaal dubieuze screeningsuitslag voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts verwezen. Dit is 0,41% van alle gescreenden. Dit aantal werd per individu zowel door een entadministratie als door een kinderarts aan het NIPG gemeld; het komt vrijwel overeen met de per kwartaal door alle entadministraties gemelde verwijzingen (735). Ook was er een goede overeenstemming met de gegevens in de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria.

De 742 diagnostische conclusies werden in de volgende 4 rubrieken gegroepeerd:

— permanente CHT	62
— passagère CHT	28
— geen CHT	614
— geen diagnose	38

Op elk van deze diagnosegroepen wordt hier in het kort nader ingegaan. Tot de rubriek 'geen CHT' behoren ook kinderen met een TBG-deficiëntie.

Sommige kinderen en volwassenen hebben weinig of geen thyroxine-bindend globuline (TBG), hetgeen zich kan uiten in een verlaagd (totaal) T4-gehalte in het serum. TBG-deficiëntie geeft geen aanleiding tot ziekteverschijnselen. Kennelijk is het gehalte van niet aan eiwit gebonden schildklierhormoon voor de mens belangrijker. Het is een vrij veel voorkomende eigenschap die in de meeste gevallen recessief erfelijk is en via het X-chromosoom wordt overgedragen en daardoor meer bij jongens voorkomt dan bij meisjes.

#### *a. Permanente CHT*

Onder permanente CHT wordt verstaan CHT, waarbij gedurende tenminste één jaar (veelal het gehele leven) therapie van schildklierhormoon nodig wordt geacht. In tabel 2 wordt een overzicht gegeven, met subclassificatie.

Van de 62 kinderen met permanente CHT waren er 55 met de primaire vorm, waarvan 38 met een stoornis in de aanleg (vooral agenesie en ectopie), 6 met een erfelijke stoornis in de hormoon-synthese en 11 met nog geen bekende subclassificatie; 3 hadden een secundaire/tertiaire CHT (1 met duidelijke, 2 met geringe tekenen van hypofysaire/hypothalamie insufficiëntie) en bij 4 was geen classificatie mogelijk (alle 4 hadden multipele stoornissen; 3 van hen overleden vóór de derde maand). De verdeling van de diverse vormen komt globaal overeen met die in voorgaande

Tabel 1 Actie bij uitslag van eerste en tweede hielprik (CHT-screening Nederland).

eerste hielprik	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
T4 (-s.d.) dubieus (2.1-2.9)	direct verwijzen	2e hielprik	2e hielprik*
negatief ( $\geq 2.0$ )	direct verwijzen	2e hielprik	geen actie
tweede hielprik	TSU ( $\mu\text{E}/\text{pons}$ )		
	positief ( $\geq 0.20$ )	dubieus ( $> 0.10$ )	negatief ( $\leq 10$ )
positief ( $\leq 3.0$ )	verwijzen	verwijzen	verwijzen*
T4 (-s.d.) dubieus ( $< 2.1$ )	verwijzen	verwijzen	verwijzen*
negatief ( $\geq 2.0$ )	verwijzen	verwijzen	geen actie

\* met uitzondering van prematuren.

Tabel 2 Permanente CHT met subclassificatie per 1.7.1987

Primaire CHT (schildklier)		55
– aanlegstoornis		38
• agenesie	18	
• ectopie	19	
• hypoplasie	1	
– dyshormonogenese		6
• organificatiedefect	3	
• Tg-synthesedefect	2	
• onbekend	1	
– (nog) onbekend		11
Secundaire/tertiaire CHT (hypofyse/hypothalamus)		3
Geen classificatie		4
totaal		62

jaren in Nederland en met de bevindingen elders.

Bij 46 van de 62 patiënten (74%) vond de behandeling plaats vóór de leeftijd van 28 dagen; op de leeftijd van 2 maanden was dit percentage 92%. Voordat screening werd toegepast waren deze percentages bij de  $\pm 30$  gevallen van significante CHT per jaar resp. 20% en 36% (1972-1974).<sup>1</sup>

#### b. Passagère CHT

Onder passagère CHT wordt verstaan hypothyreoïdie in de eerste maanden die spontaan, en binnen een jaar, verdwijnt. In die gevallen is er een tijdelijke verlaging van de T4-waarde ( $\leq 70$  nmol/l) die niet berust op een TBG-deficiëntie, of er is een tijdelijke verhoging van de TSH-waarde ( $\geq 10$  mE/l); soms is zowel het een als het ander het geval. Volgens deze criteria waren er 28 gevallen van passagère CHT, waarvan 5 met tijdelijk verlaagd T4-gehalte en verhoogd TSH-gehalte (passagère primaire hypothyreoïdie), 9 met tijdelijk alleen een verhoogd TSH-gehalte (passagère hyperthyreotropinemie) en 14 met tijdelijk alleen verlaagd T4-gehalte (passagère hypothyroxinemie).

Bij de 14 zuigelingen van de eerste 2 subgroepen (beide met een verhoogd TSH-gehalte) speelde in diverse gevallen het gebruik van jodium door moeder (in de zwangerschap) en kind een rol. Van deze 14 kinderen waren er 5 pre- of dysmatuur. Drie van de 14 kregen korte tijd therapie (minder dan 14 dagen), slechts één gedurende een langere tijd. De duur van de passagère CHT was bij vrijwel allen minder dan 2 maanden.

Bij de 14 zuigelingen met alleen verlaagd T4-gehalte waren er 5 prematuur en 3 dysmatuur. Deze groep zou nog met verscheidenen kunnen worden vermeerderd, namelijk met die kinderen met hypothyroxinemie bij wie geen TBG werd bepaald, en een TBG-deficiëntie derhalve niet werd uitgesloten; in

de groep verwezenen betrof dit 10 gevallen. Voorts dient men te bedenken dat vele prematuren tot deze groep zouden behoren indien bij hen dezelfde criteria waren gehanteerd als bij de à terme geboren. De duur van de passagère CHT was bij vrijwel allen minder dan 2-3 maanden. Geen van deze 14 zuigelingen kreeg therapie.

De indicatie tot (tijdelijke) behandeling met schildklierhormoon in deze heterogene groep wordt behalve door ziekteverschijnselen vooral bepaald door de graad van hypofunctie van de schildklier.

#### c. Geen CHT

Bij 614 van de 742 verwezen kinderen werd na diagnostisch onderzoek geconcludeerd dat er geen CHT was. Dit was bij de meeste kinderen na het eerste diagnostisch onderzoek (serologische waarden van T4  $< 70$  nmol/l en TSH  $> 10$  mE/l). Bij velen was een laag T4-gehalte ( $\leq 70$  nmol/l) de reden om alsnog onderzoek naar TBG-deficiëntie te verrichten zo dit bij het eerste onderzoek niet reeds was gebeurd.

#### TBG-deficiëntie

Zoals reeds uit het voorgaande bleek is TBG-deficiëntie, evenals prematuritas, een veel voorkomende goedaardige oorzaak van hypothyroxinemie. Gezien de belangrijke storende rol die TBG-deficiëntie in de gemengde T4-TSH-screening speelt, wordt deze eigenschap hier nader besproken.

In Nederland worden onder de verwezen kinderen jaarlijks 60 tot 80 gevallen van TBG-deficiëntie gediagnosticeerd. Omdat bij vele verwezen kinderen het TBG-gehalte niet wordt bepaald en er bovendien kinderen met TBG-deficiëntie zijn bij wie het totaal T4-gehalte niet zo laag is dat dit na de hielprik leidt tot verwijzing, is dit aantal van 60 à 80 een ondergrens van het werkelijke aantal.

Het gevonden aantal getallen van TBG-deficiëntie onder de verwezen kinderen vormt geen maat voor de incidentie van TBG-deficiëntie in Nederland. De verwezenen vormen nl. een selectie van de bevolking, en wel met een, op grond van de screeningscriteria, relatief laag T4-gehalte. (Overigens bleken de gevallen met laag TBG vooral in enkele regio's voor te komen; zo bleken van de 79 bekende gevallen van TBG-deficiëntie in 1986 in Nederland er 25 in de regio Gelderland te wonen.)

Bij de screening kan hypothyroxinemie behalve op hypofunctie van de schildklier en op prematuritas evenzeer berusten op een TBG-deficiëntie. Behandeling met schildklierhormoon op grond van een lage T4-waarde, zonder dat onderzoek op TBG-deficiëntie is verricht, is derhalve niet juist; de Werkmap voor kinderartsen<sup>7</sup> geeft hiervoor duidelijke richtlijnen.

#### d. Diagnose onbekend

Bij de 38 kinderen waarbij geen diagnose werd gerubriceerd had in de meeste gevallen de kinderarts niet of nog niet geantwoord. (Het betrof veelal prematuren die de hielprik ontvingen na de 9e dag en deswege volgens het protocol ook bij alleen verlaagd T4-gehalte wel werden verwezen). Bij geen van de kinderen was er bij de screening een positieve TSH-uitslag, behoudens bij 1 overleden kind.

### De methode van screening ter discussie

#### De T4/TSH-methode

In Nederland werd, zoals vermeld, in 1977 gekozen voor een gecombineerde T4/TSH-screening, waarbij in het bloed van elke zuigeling een T4-bepaling wordt verricht met bij de 20% laagste (dag)waarden tevens een TSH-bepaling. Een dergelijke gecombineerde screening wordt eveneens toegepast in grote delen van de USA, in Canada, Oostenrijk en Tsjecho-Slowakije, zij het dat elders het percentage TSH-bepalingen veelal lager is. In de meeste West-Europese landen en in Japan wordt alleen op TSH gescreend. Ten aanzien van de keuze van screening zijn de meningen verdeeld. De voor- en nadelen kunnen als volgt worden samengevat:

#### Screening alleen op TSH

Tegenover het voordeel van weinig kinderen die ten onrechte verdacht worden van CHT (fout-positieven) staat het nadeel dat standaardisering op grote schaal moeilijkheden oplevert. De variatie tussen verschillende radio-immuno assays bij TSH-programma's

is aanzienlijk groter dan die bij de radio-immuno assays van T4. De kwaliteitscontrole is daardoor moeilijker, hetgeen resulteert in een aantal fout-negatieven (kinderen met CHT die worden gemist). Voorts worden CHT-gevallen waarbij een vertraagde TSH-stijging optreedt gemist, dit afhankelijk van het tijdstip van screening<sup>9</sup>.

Ook worden secundaire/tertiaire vormen minder vroeg ontdekt; dit na-deel wordt door velen klein geacht gezien de lage incidentie, geringe stoornis in de mentale ontwikkeling en het veelal ontdekt worden op andere medische gronden.<sup>10</sup> De methode van screening in Nederland biedt thans de mogelijkheid om bij de tot dusver opgespoorde kinderen met secundaire of tertiaire CHT na te gaan in hoeverre deze uitspraken juist zijn.

#### Gecombineerde T4-TSH-screening

Voordelen: mede afhankelijk van het percentage waarin het TSH-gehalte wordt bepaald zullen hierbij weinig gevallen worden gemist, en de secundaire/tertiaire vormen worden in een vroeg stadium ontdekt. Het grote nadeel leveren de vele fout-positieven, met extra diagnostiek (o.a. een TBG-bepaling) en daardoor extra onrust bij de ouders<sup>11</sup> en minder alertheid bij de zorgverleners, ook extra kosten. Er is onder de experts geen consensus over de vraag welke methode de beste is. Bij goed uitgevoerde programma's ontlopen de beide methoden elkaar waarschijnlijk slechts weinig, indien in de gecombineerde screening bij tenminste 10% van de laagste T4-waarden het TSH-gehalte wordt bepaald.<sup>9</sup>

Het nadeel van de fout-positieve uitslagen bij de prematuren was dermate groot dat eind 1982 voor hen het systeem werd verruimd en bij de 20% met T4-gezeefden alleen op TSH wordt gescreend; en dit niet alleen bij de T4-dubieuze-, doch ook bij de T4-positieve uitslagen (zie tabel 1).

#### De T4-TSH methode, jaarcohort 1986

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. Hoe strenger men is om geen enkel geval te missen (geen fout-negatieven), des te groter is het aantal fout-positieven. De in Nederland gekozen T4/TSH-methodiek is een methodiek met zeer hoge gevoeligheid. Nu er tot 1 september 1987 (nog) geen fout-negatieven zijn gemeld, is de berekende sensitiviteit (het aantal echt positieven gedeeld door het aantal echt positieven plus fout-negatie-

ven) thans 100%. De specificiteit, de kans dat de test negatief uitvalt bij afwezigheid van CHT, is minder, gezien de vele fout-positieven (het aantal echt negatieven gedeeld door het aantal echt negatieven plus fout-positieven). Door de grote aantallen is bij de eerste hiel-prik de specificiteit procentueel nog hoog.

Meer inzicht in de praktijk van de screening wordt verkregen door de voorspellende waarde, de kans op CHT, voor de verschillende combinaties van positieve en dubieuze testuitslagen na te gaan (het aantal echt positieven gedeeld door het aantal echt-positieven plus fout-positieven).

De voorspellende waarden van de uitslagen van de eerste hielprik (gegevens tot 1 september 1987) worden weergegeven in tabel 3. In deze tabel is duidelijk te zien hoe de positieve TSH-screeningswaarden veruit het meest bijdragen aan de voorspelling ten aanzien van permanente CHT. Hierbij dient overwogen te worden dat sommige diagnoses mogelijk nog onvoldoende zijn onderbouwd. Zowel van nieuwe gevallen als van de thans bekende zijn er in de toekomst nog veranderingen in de soms voorlopige diagnose te verwachten.<sup>12</sup> In de komende jaren zal aanvullend gerapporteerd worden over het jaarcohort van ruim 4 jaar geleden (het z.g. derde meetpunt van het NIPG-evaluatieonderzoek).<sup>5</sup> Met name zal deze rapportage ook de voorspellende waarden van de gebruikte methodiek betreffen.

#### Bij welke patiënten met permanente CHT is de TSH-screening niet positief?

De belangrijke vraag doet zich voor: Bij welke patiënten met permanente CHT is de TSH-waarde niet positief? Het zijn zoals in tabel 3 is te zien 7 kinderen, en wel:

- de 3 kinderen met secundaire/tertiaire CHT;

- 3 (van de 4) kinderen met 'geen classificatie', eveneens 'atypisch' wat betreft CHT (allen met multi-pele congenitale afwijkingen; 3 van hen overleden vóór de derde maand);
- 1 met primaire CHT, waarschijnlijk agenesie van de schildklier. (De echoscopisch gestelde diagnose agenesie is in dit geval niet geheel zeker. Het was een kind met ernstige congenitale afwijkingen, dat ten tijde van de screening in zeer slechte algemene toestand verkeerde; waarschijnlijk berustte de verminderde schildklierfunctie op 'non-thyroidal illness').

#### Mogelijke veranderingen in actie bij 1e hielprik?

Het feit dat er in 1986 (voor zover op 1 september 1987 bekend) evenals in de voorgaande jaren geen geval van permanente CHT werd gemist, is een zwaarwegend argument om de in Nederland gekozen screeningsmethodiek niet fundamenteel te wijzigen.

De voor- en nadelen van bijvoorbeeld een verminderde actie op zwak positieve ('dubieuze') T4-waarden bij normale TSH-waarden zullen opnieuw overwogen moeten worden. Weegt het minder vroeg ontdekken van enkele atypische gevallen van permanente CHT (in 1986 3 à 4) en van een klein aantal gevallen van passagère CHT (in 1986 13, alle zonder therapie) op tegen de lasten van ruim 2000 zuigelingen per jaar bij wie een tweede hielprik nodig is en waarvan bijna 500 naar een kinderarts worden verwezen voor een nader diagnostisch onderzoek?

Ten aanzien van de kleinere groep positieve T4-waarden bij negatieve TSH gelden soortgelijke overwegingen. Op de weegschaal dient te worden meege-nomen dat bij wijziging de screeningsprocedure voor prematuren en à terme geboren weer dezelfde zal kun-

Tabel 3 Voorspellende waarde (%) bij eerste hielprik: aantal permanente CHT-gevallen (n=61)\*\*/aantal gescreende kinderen. (Geboortjaar 1986, Nederland).

		TSH ( $\mu$ E/pons)		
		positief $\geq 0.20$	dubieus 0.11-0.19	negatief $\leq 0.10$
T4 (-s.d.)	positief $\leq 3.0$	41/53 (= 77%)	0/5 (0%)	3/141 (2.1%)
	dubieus 2.1-2.9	9/15 (= 60%)	0/23* (0%)	3/2041* (0.15%)
	negatief	4/17 (= 24%)	1/80* (1.2%)	0?/185467/ 37093 (-)**

\* Aantallen ontleend aan de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria<sup>8</sup>

\*\* Van één kind is de TSH-screeningswaarde niet bekend

\*\*\* nl. 1/5  $\times$  185.467

nen worden. In de praktijk van de screening levert een verschil in handelwijze bezwaren op.

In de Landelijke begeleidingscommissie-CHT werd besloten om, mede op grond van de gegevens van de geborenen in 1987 en die van de voorgaande jaren een beslissing in deze te zullen nemen.

## Samenvatting

*De deelname aan de screening op CHT bij de kinderen geboren in 1986 is in alle regio's uitstekend. Wel kregen veel zuigelingen hun eerste hielprik later dan op de voorgeschreven leeftijd. Het aantal tweede hielprikken is nog hoog (1,54%) evenals het aantal verwezen kinderen (0,41%).*

*Bij 62 kinderen werd de diagnose permanente hypothyreoïdie gesteld; bij 55 betreft het de primaire vorm, veelal een stoornis in de aanleg. De behandeling met schildklierhormoon vond in 92% plaats vóór de leeftijd van 2 maanden; vóór screening werd toegepast was dit slechts bij 36% het geval. Bij 28 zuigelingen werd een 'passagère CHT' geconstateerd: in diverse gevallen speelde het gebruik van jodium daarbij een rol. Ook in 1986 was er (althans tot einde 1987) geen melding van een CHT-patiënt die niet bij screening was ontdekt. Gezien het nog hoge aantal 'fout-positieven' wordt, mede op grond van de screeningsgegevens over het geboortjaar 1987 overwogen of de screeningsprocedure op verantwoorde wijze is bij te stellen.*

## Literatuur

1. Jonge GA de. Congenitale hypothyreoïdie in Nederland. Tijdschrift voor Kindergeneeskunde, 1977; 45: 1-5.
2. Derksen-Lubsen, G. Screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands. Proefschrift EUR, 1981.
3. Klein AH, Meltzer S, Kenney FN. Improved prognosis of congenital hypothyroidism treated before 3 months. Journal of Pediatrics, 1972; 81: 912-915.
4. Kalverboer AF & Bleeker JK. Psychomotorische ontwikkeling van kinderen met CHT gevonden bij de neonatale screening. In: Samenvattingen 9e congres Veldhoven, 4-6 november 1987. Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, 1987; 124-125.
5. Vaandrager GJ & Knipscheer W. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1986. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. NIPG, Leiden, 1987.

6. Geneeskundige Hoofdingspectie. Draaiboek screening op PKU en CHT. 1e druk 1980 (2e geheel herziene uitgave is in bewerking).
7. Adviescommissie CHT. Screening op congenitale hypothyreoïdie. Werkmap voor Kinderartsen, 2e uitgave 1986. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Utrecht.
8. Kwartaalrapporten 'Over de analytische vergelijking van de CHT-laboratoria 1984-1986', 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 & W Schopman.
9. Dussault JH. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. Pediatric and adolescent Endocrinology, 1985; 14: 106-116. Karger, Basel 1985.
10. Miyai K. Defect in hypothalamic-pituitary function. Pediatric and adolescent Endocrinology, 1985; 14: 143-153. Karger, Basel, 1985.
11. Tijnstra T. De betekenis van een vals-positieve uitslag bij screening op congenitale hypothyreoïdie. Medisch Contact, 1984; 39: 475-477.
12. Gons MH, Vulmsma T, Vijlder JJM de. Congenitale hypothyreoïdie. Nieuwe inzichten en ontwikkelingen. Tijdschrift voor Kindergeneeskunde, 1986; 54: 164-169.

Met dank aan allen die meewerkten aan het verschaffen van gegevens, speciaal aan alle entadministraties, CHT-laboratoria en alle artsen, provinciale artsen jeugdgezondheidszorg en kinderartsen. Door de medewerking van velen werd het mogelijk te rapporteren.

## Roken en zwangerschap

E.J.M. Wouters, arts, Dr. P.A. de Jong, gynaecoloog, E.A.P. Pley, arts en M.P. Hoekstra, arts\*

In 1985 en 1986 werd in het Catharina-ziekenhuis te Eindhoven een prospectief onderzoek verricht bij 113 gezonde vrouwen die hun eerste kind zouden krijgen (nulliparae) naar het roken in de zwangerschap en de gevolgen daarvan voor henzelf en voor hun kinderen.

### Onderzoek van 113 zwangeren en pasgeborenen

Voor deelname aan het onderzoek werden 122 nulliparae uitgenodigd; de etnische achtergrond van allen was kaukasisch. Negen van hen vielen vervolgens uit het onderzoek: één patiënt viel uit in verband met een in het eerste trimester vastgestelde dodelijke congenitale afwijking (iniencephalie) waarna abortus volgde; vier patiënten vielen uit wegens verhuizing en zwangerschapscontrole elders; éénmaal was er een spontane abortus (waarbij eerder in de zwangerschap wel foetale hartactie was vastgesteld); éénmaal bleek er een tweeling-zwangerschap te bestaan; twee vrouwen stopten halverwege de zwangerschap met roken; ook zij werden niet betrokken bij de bewerking van de gegevens, omdat daarin een verdeling werd aangehouden in rooksters en niet-rooksters.

Er bleven 113 gezonde nulliparae over, allen met 'eenling-zwangerschap', en met name zonder pre-existente hypertensie of diabetes mellitus (c.q. diabetes gravidarum).

### Onderzoeksmethode

Van de 113 zwangeren in het onderzoek werden er 39 aanvankelijk door een verloskundige gecontroleerd; de overige 74

waren van begin af aan onder specialistische controle. De zwangerschapscontroles en het onderzoek van de pasgeborenen werden op standaardwijze uitgevoerd. Speciale aspecten betroffen het toepassen van een rookdagboek en het neurologisch onderzoek van de pasgeborenen.

Bij de eerste zwangerschapscontrole, die vóór de 16e week plaatsvond, werd aan de zwanger gevraagd of ze rookten, en zo ja hoeveel ze rookten (het aantal sigaretten per dag vóór en tijdens de zwangerschap), hoeveel jaren ze rookten, en of de partner rookte en zo ja hoeveel (aantal sigaretten en/of sigaren).

Ook van de niet-rokende zwangeren werd in het eerste gesprek het rookgedrag vóór de zwangerschap geëvalueerd, evenals dat van hun partners (tabel 1 en 2). Van de ex-rooksters werd bovendien nagevraagd wanneer zij met roken gestopt waren: het merendeel (11 van de 15) bleek vlak voor of bij het bekend worden van de zwangerschap gestopt te zijn.

Aan alle rooksters werd gevraagd om gedurende de gehele zwangerschap een rookdagboek bij te houden. Dit hield in dat dagelijks het aantal gerookte sigaretten werd geteld en genoteerd. De volgende klasse-indeling werd daarbij gehanteerd:

klasse I : 1-4 sigaretten per dag  
klasse II : 5-9 sigaretten per dag  
klasse III: 10-14 sigaretten per dag  
klasse IV : 15 of meer sigaretten per dag.

\* Afd. gynaecologie en verloskunde, Catharina-ziekenhuis, Michelangelolaan 2, 5623 ES Eindhoven.