

**RAPPORTAGE VAN DE SCREENING OP  
CONGENTALE HYPOTHYREOÏDIE BIJ  
KINDEREN GEBOREN IN 1995 EN  
3E MEETPUNT 1990**

**Verslag van de Landelijke  
Begeleidingscommissie CHT**

PG 96.069

december 1996

P.H. Verkerk  
M.A.E. van Zaal



ISBN nr. 90-6743-443-4

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van *f* 21,-- incl. BTW) op postbankrekeningnr. 99.889 ten name van het PG-TNO te Leiden onder vermelding van bestelnummer PG 96.069.

INHOUD	pagina
SAMENVATTING	i
INLEIDING	1
1. DEELNAME AAN DE SCREENING	3
2. BELOOP VAN DE SCREENING	7
2.1 De uitvoering van de screening	7
2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen	9
2.3 Onvoldoende vullingen	12
3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN	15
3.1 Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen	15
3.2 Enkele kenmerken van de verwezen kinderen	16
3.3 Tijdsduren	17
3.4 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen	25
4. DIAGNOSEN	27
4.1 Permanente CHT	27
4.2 Passagère CHT	34
4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk	36
4.4 Geen CHT	37
4.5 Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	38
4.6 Behandeling in relatie tot diagnose	38
4.7 Diagnose naar entadministratie	39
5. METHODE VAN SCREENING	41
LITERATUUR	45
BIJLAGE 1	49

## SAMENVATTING

In *hoofdstuk 1* wordt de deelname aan de screening beschreven. Deze was 99,78%. Dit komt overeen met het voorgaande jaar. Het percentage niet-deelname varieerde van 0% (Drenthe) tot 0,98% (Zeeland). *Hoofdstuk 2* schetst het beloop. Als gevolg van de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure per 1 januari 1995 is het percentage 'dubieuze' screeningsuitslagen met bijna 60% afgenomen. In 1995 had slechts 0,36% van het aantal gescreenden een 'dubieuze' uitslag terwijl dit in 1994 nog 0,83% was. Er is een opvallende spreiding tussen de laboratoria in het percentage 'dubieuze' uitslagen. Deze varieerde van 0,21% (Zuid-West) tot 0,58% (Noord-Oost). Verder valt op dat in regio Noord-Oost de afname van het percentage 'dubieuze' uitslagen veel kleiner is geweest dan de afname bij de overige regio's. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de CHT-screening was 0,90%. Dit is een duidelijke toename ten opzichte van 1994 toen dit percentage 0,55% was. Een oorzaak van deze stijging is mogelijk het toevoegen van TBG aan de procedure. Een andere mogelijke oorzaak is de introductie van de minilancet als vervanger van de jenner in de loop van 1995.

In *hoofdstuk 3* wordt de populatie kinderen beschreven die op grond van de screeningsuitslagen verwezen is naar een kinderarts. In 1995 werden 376 kinderen verwezen (0,20% van het aantal gescreenden). In 1994 was dit 0,40%. Dankzij de toevoeging van TBG aan de screening is aantal verwijzingen naar de kinderarts dus gehalveerd.

Om een indruk te verkrijgen waar vertraging optreedt in het screeningsproces is het traject van geboorte tot behandeling verdeeld in de volgende '90%- haalbaarheidsintervallen': (1) geboorte tot eerste hielprik (duur 8 dagen), (2) eerste hielprik tot tweede hielprik (duur 10 dagen), (3) hielprik tot melding aan de huisarts (duur 7 dagen) en (4) melding aan de huisarts tot diagnostisch onderzoek (duur 4 dagen). Onder een 90%-haalbaarheidsinterval verstaan we een traject met een zodanige duur dat het haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen cq informatie van kinderen (hielpriksetje, uitslagen) het traject kan afleggen. De gerealiseerde percentages in 1995 waren respectievelijk (1) 91%, (2) 85%, (3) 88% en (4) 90%. Al deze trajecten verlopen sneller dan in 1994 het geval was.

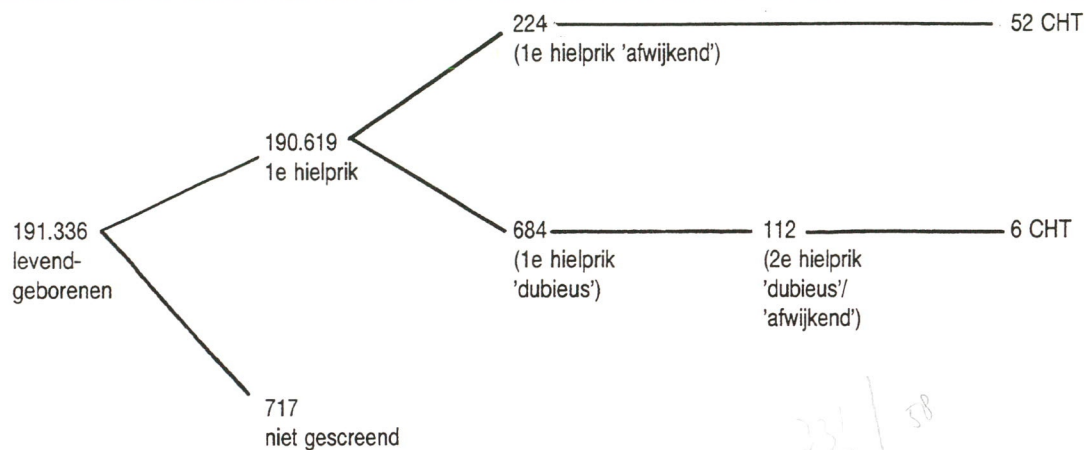
Eind 1993 is de aanbevolen leeftijd voor het uitvoeren van de hielprik met één dag vervroegd. Deze wijziging heeft ook in de praktijk geleid tot een vervroeging met één dag. Was de gemiddelde leeftijd bij de hielprik in 1993 nog 8,1 dagen in 1994 was deze leeftijd 6,9 dagen en in 1995 6,3 dagen.

Van de 376 verwezen kinderen werden 14 ten onrechte verwezen.

*Hoofdstuk 4:* In 1995 werden 56 patiënten met primaire CHT en 5 patiënten met secundaire/tertiaire CHT vroegtijdig opgespoord. Uitgaande van alle patiënten werd 81% voor de streefdatum van 21 dagen behandeld met schildklierhormoon, uitgaande van de patiënten met ernstige CHT was dit 90%. Bij 30

kinderen was er sprake van passagère CHT, bij 19 was nog geen conclusie mogelijk, bij 256 werden geen afwijkingen vastgesteld en van 10 is de uitslag van het diagnostisch onderzoek niet bekend. *Hoofdstuk 5*: De sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde was in 1995 respectievelijk 98%, 99,84% en 17%. Dankzij de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure is er één patiënt met secundaire/tertiaire CHT gevonden die voorheen gemist zou zijn.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 1995 weer:



**Betekenis van afkortingen en termen**

CHT	Congenitale hypothyreoïdie
'dubieuze' uitslag entadministratie	Uitslag waarbij een tweede hiehprik geïndiceerd is Instantie betrokken bij de organisatie en uitvoering van de screening op PKU en CHT in het kader van de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten (verder zijn zij bijvoorbeeld betrokken bij het Rijksvaccinatieprogramma en de screening en vaccinatie op hepatitis B)
fout-negatief	Een kind dat wel CHT heeft, maar dat op grond van de screeningsuitslagen niet voor verwijzing in aanmerking komt
fout-positief	Een kind dat geen CHT heeft, maar dat op grond van de screeningsuitslagen wel voor verwijzing in aanmerking komt
herhaalde 1e hiehprik	Indien bij de eerste hiehprik sprake is van onvoldoende of onbetrouwbare vulling dient de hiehprik herhaald te worden. Om misverstanden met een tweede hiehprik te voorkomen wordt in dergelijke gevallen gesproken van een herhaalde eerste hiehprik.
LBC-CHT	Landelijke Begeleidingscommissie CHT. Commissies ingesteld door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde met als taak het nauwkeurig toezien op en het adviseren over de uitvoering van de landelijke screening op CHT en het opstellen van richtlijnen voor diagnostiek en behandeling, waarvan zij de resultaten eveneens kritisch dienen te volgen.
medisch adviseur	De medisch adviseur (voorheen Provinciale Arts Jeugdgezondheidszorg) is de verantwoordelijk geneeskundige verbonden aan de entadministratie.
'negatieve' uitslag onvoldoende vulling	'Normale' uitslag Van onvoldoende vulling is sprake indien op het filtreerpapier van een hiehpriksetje te weinig bloed is verzameld om een betrouwbare laboratoriumbepaling mogelijk te maken.
'afwijkende' uitslag tweede hiehprik	Uitslag waarbij directe verwijzing naar de kinderarts geïndiceerd is Indien bij de eerste hiehprik sprake is van een 'dubieuze' uitslag dient een tweede hiehprik verricht te worden.
vervolgonderzoek	Vervolgonderzoek kan bestaan uit een tweede hiehprik of uit een verwijzing naar een kinderarts
T4	Schildklierhormoon (thyroxine)
TBG-deficiëntie	Aangeboren tekort aan thyroxine-bindend globuline (TBG). Kinderen met een TBG-deficiëntie hebben een (zeer) laag T4 bij de screening. Het betreft echter een onschuldige aandoening, waarbij geen behandeling nodig is.
TSH	Thyreoïd-stimulerend hormoon, ook wel aangeduid met de term thyreotropine. Dit hormoon wordt geproduceerd in de hersenen (hypofyse). Het zet de schildklier aan tot de afgifte van T4.

## INLEIDING

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT) over alle in 1995 in Nederland geboren kinderen. Met name zal aandacht besteed worden aan de wijzigingen die vanaf 1 januari 1995 zijn aangebracht. Het betreft:

- het toevoegen van TBG aan de screeningsprocedure en
- het laten uitvoeren van zowel de PKU-, als de CHT-bepalingen in één screeningslaboratorium (Nederland heeft vanaf 1-1-1995 vijf screeningslaboratoria).

De wijze van verslaggeving is grotendeels gelijk aan die van de voorgaande jaren.

In een bijlage zijn de resultaten vermeld van het derde meetpunt bij kinderen geboren in 1990. De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten. Het eerste meetpunt heeft betrekking op het eerste diagnostisch onderzoek door de kinderarts. De meeste kinderen zijn dan jonger dan één maand. In een aantal gevallen is dan nog niet duidelijk wat de diagnose is. Bij deze groep kinderen wordt op de leeftijd van ongeveer 12-15 maanden opnieuw geïnformeerd bij de kinderarts wat de diagnose is (tweede meetpunt). Het derde meetpunt wordt afgenomen op de leeftijd van 4 tot 5 jaar. Bij het derde meetpunt wordt bij de behandelend kinderarts nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CHT of waarbij nog geen conclusie mogelijk was.

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

## 1. DEELNAME AAN DE SCREENING

De gegevens van dit hoofdstuk zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de provinciale en grootstedelijke entadministraties. In 1995 werd bij 190.619 (99,63%) van de 191.336 levendgeborenen in Nederland een hielprík afgenomen. Wanneer kinderen, die vóór de screeningsleeftijd overleden zijn buiten beschouwing worden gelaten, werd 99,78% onderzocht. De redenen van niet-deelname worden hieronder weergegeven in vergelijking met enkele voorgaande jaren (tabel 1). Bij enkele kinderen wordt opgegeven dat geen hielprík 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 tot en met 1995

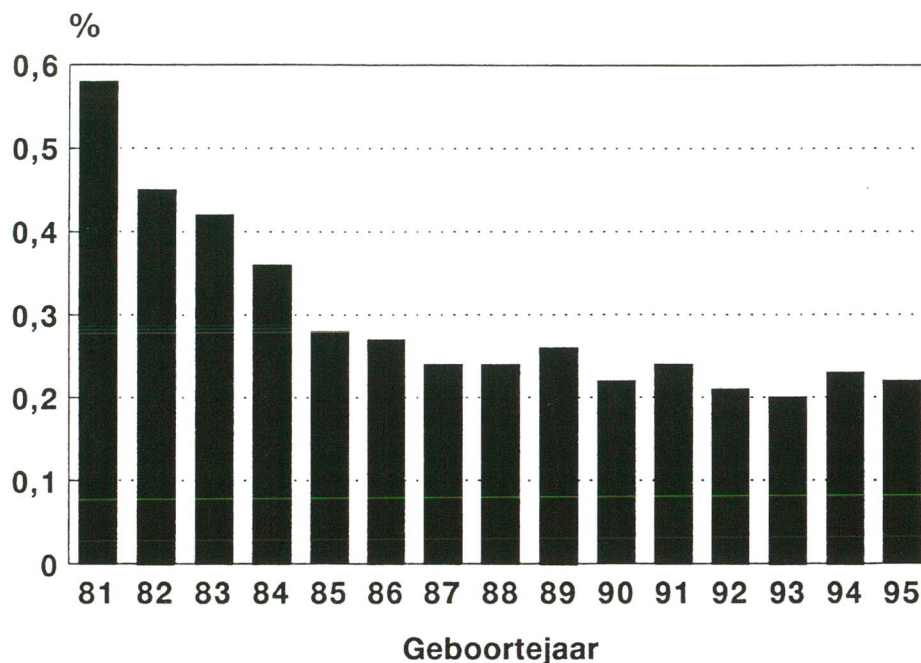
Redenen	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	
	%	%	%	%	%	%	n	%
Weigering en bezwaar	0,12	0,11	0,10	0,08	0,10	0,07	122	0,06
Overleden	0,16	0,19	0,16	0,15	0,08	0,06	292	0,15
Vertrokken	0,04	0,04	0,05	0,05	0,03	0,06	171	0,09
Onbekend	0,09	0,07	0,08	0,07	0,08	0,09	132	0,07
<b>Totaal</b>	<b>0,41</b>	<b>0,40</b>	<b>0,39</b>	<b>0,36</b>	<b>0,28</b>	<b>0,29</b>	<b>717</b>	<b>0,37</b>
<b>Totaal aantal pasgeborenen</b>	<b>187.972</b>	<b>196.908</b>	<b>198.206</b>	<b>196.423</b>	<b>194.815</b>	<b>195.655</b>	<b>191.336</b>	

Figuur 1 geeft het percentage niet-deelname in 1995 vergeleken met dat van de voorgaande jaren. De percentages in deze figuur zijn berekend ten opzichte van het aantal in levende zijnde kinderen bij de hielprík. Zoals vorig jaar reeds vermeld is, wordt sinds enige tijd niet meer door alle entadministraties het aantal kinderen geregistreerd dat overleden is in de periode na de geboorte en de afname van de hielprík. Voor een goede vergelijking tussen de verschillende jaren en tussen de entadministraties van de deelname wordt daarom de groep overleden kinderen buiten beschouwing gelaten.



Figuur 1

Niet-deelname aan de screening op CHT in 1981 tot en met 1995. Percentages berekend ten opzichte van het aantal nog in leven zijnde kinderen bij de hielprik



Tabel 2a toont de deelname per provinciale en grootstedelijke entadministratie. Het percentage niet-gescreenden (excl. overleden kinderen) varieerde van 0,00% (Drenthe) tot 0,98% (Zeeland).

Tabel 2a

De deelname en de redenen van niet-deelname aan de CHT-screening naar entadministratie in 1995

Entad- ministatie	Geborenen	gescreend	niet- gescreend	Redenen van niet deelname			
				weigering/ bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend
Groningen	6336	6333	3 (0,05%)	3	0	0	0
Friesland	7579	7548	3 (0,04%)	1	28	2	0
Drenthe	5329	5325	0 (0,00%)	0	4	0	0
Overijssel	13312	13257	24 (0,18%)	21	31	3	0
Flevoland	4156	4140	5 (0,12%)	3	11	2	0
Gelderland	23312	23229	45 (0,19%)	20	38	0	25
Utrecht	14055	13976	23 (0,16%)	14	56	3	6
Noord-Holland (excl. A dam)	21795	21706	27 (0,12%)	17	62	6	4
Amsterdam	9123	9070	50 (0,55%)	7	3	35	8
Zuid-Holland (excl. R dam)	34123	34025	60 (0,18%)	8	38	23	29
Rotterdam	7053	7006	28 (0,40%)	0	19	8	20
Zeeland	4407	4364	43 (0,98%)	6	0	3	34
Noord-Brabant	28224	28202	22 (0,08%)	20	0	0	2
Limburg	12532	12438	92 (0,73%)	2	2	86	4
Nederland	191336	190619	425 (0,22%)	122	292	171	132

^ exclusief overleden kinderen

Entadministraties die in 1995 relatief gezien wat meer niet-gescreenden hadden, hadden dit veelal ook in voorgaande jaren (tabel 2b).

Tabel 2b Niet-deelname<sup>^</sup> aan de screening naar entadministratie in 1990 tot en met 1995

Ent-administratie	1990 %	1991 %	1992 %	1993 %	1994 %	1995 %
Groningen	0,05	0,25	0,03	0,10	0,08	0,05
Friesland	0,25	0,26	0,21	0,22	0,25	0,41
Drenthe	0,20	0,11	0,34	0,11	0,00	0,08
Overijssel	0,50	0,45	0,30	0,29	0,33	0,41
Flevoland	0,49	0,23	0,43	0,24	0,35	0,38
Gelderland	0,46	0,46	0,34	0,29	0,28	0,36
Utrecht	0,37	0,44	0,40	0,32	0,23	0,56
Noord-Holland (excl. A'dam)	0,28	0,29	0,37	0,24	0,26	0,41
Amsterdam	0,73	0,62	0,60	0,48	0,48	0,58
Zuid-Holland (excl. R'dam)	0,46	0,44	0,40	0,36	0,31	0,29
Rotterdam	0,52	0,65	0,72	0,40	1,03	0,67
Zeeland	0,42	0,44	0,69	0,53	0,98	
Noord-Brabant	0,36	0,39	0,44	0,19	0,16	0,08
Limburg	0,30	0,11	0,05	0,22	0,75	
Nederland	0,40	0,39	0,36	0,28	0,29	0,37

<sup>^</sup> inclusief overleden kinderen

Conclusie: het percentage niet-deelname in 1995 komt overeen met het voorgaande jaar. Het percentage niet-deelname (excl. overleden kinderen) varieerde tussen de entadministraties van 0,00% tot 0,98%.



## 2. BELOOP VAN DE SCREENING

Na een korte weergave van de uitvoering van de CHT-screening in Nederland (2.1) wordt het beloop van de screening besproken aan de hand van de uitslagen van eerste en tweede hielprik en de verwijzingen (2.2). In 2.3 wordt nader ingegaan op het aantal onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes.

De gegevens zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties. De getotaliseerde gegevens van 1995 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 verpleegkundige ouder- en kindzorg (voorheen aangeduid met wijkverpleegkundige), verloskundige, huisarts, of door een medewerker van het kraamcentrum of ziekenhuis, waarbij vier cirkels filtreerpapier geheel met bloed gevuld worden. Tot eind 1993 was de aanbevolen leeftijd voor het verrichten van de prik de leeftijd van 6 tot en met 8 dagen (de geboortedag geldt daarbij als dag 0). Vanaf die tijd wordt aanbevolen de hielprik te verrichten op de leeftijd van 5 tot en met 7 dagen (geboortedag geldt als dag 0). Van alle binnengekomen bloedmonsters wordt in de 5 screeningslaboratoria de thyroxine (T4)-concentratie 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. Vanaf 1995 wordt eveneens het TBG bepaald bij de screening. Het TBG wordt alleen bij die kinderen bepaald bij wie het T4 behoort tot de 5% laagste waarden op een bepalingdag.

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

Tabel 3a Interpretatie en actie bij uitslag van de eerste hieiprik

T4 (SD) en T4/TBG-ratio (SD/nmol)**	'afwijkend' ( $\geq 50$ )	'dubieus' (20 t/m 49)	'negatief' ( $\leq 19$ )
'afwijkend' (T4 $\leq -3,0$ )*	verwijzen	verwijzen <sup>^</sup>	verwijzen <sup>^</sup>
'dubieus' (T4 -2,9 t/m -1,6 èn T4/TBG-ratio $\leq 8,5$ )	verwijzen	tweede hieiprik	tweede hieiprik <sup>^</sup>
'negatief' (T4 -2,9 t/m -1,6 èn T4/TBG-ratio $\geq 8,6$ ) of (T4 $\geq -1,5$ )	verwijzen	tweede hieiprik	geen actie

\* Is het T4 'afwijkend' (-3,0 SD, -3,1 SD, -3,2 SD, etc.) dan wordt niet gewacht tot de TBG-uitslag bekend is, maar wordt direct verwezen. In deze groep komen namelijk de patiënten voor met een ernstige vorm van CHT. Wachten op de TBG-uitslag zou tot ongewenste vertraging leiden bij de behandeling.

\*\* Berekening T4/TBG-ratio. Tel bij de T4-uitslag in SD 5,1 op en deel dit getal door de TBG-uitslag in  $\mu\text{mol/l}$ . Voorbeeld: T4 is -2,7 SD en TBG is 400 nmol/l (= 0,4  $\mu\text{mol/l}$ ). T4/TBG-ratio:  $-2,7 + 5,1 = 2,4$ .  $2,4/0,4 = 6,0 = \text{'dubieus'}$

<sup>^</sup> Met uitzondering van prematuren zie 2.1.1

Tabel 3b Interpretatie en actie bij tweede hieiprik

T4 (SD) en T4/TBG-ratio	'afwijkend' ( $\geq 50$ )	'dubieus' (20 t/m 49)	'negatief' ( $\leq 19$ )
'afwijkend' (T4 $\leq -3,0$ )	verwijzen	verwijzen	verwijzen <sup>^</sup>
'dubieus' (T4 -2,9 t/m -1,6 èn T4/TBG-ratio $\leq 8,5$ )	verwijzen	verwijzen	verwijzen <sup>^</sup>
'negatief' (T4 -2,9 t/m -1,6 èn T4/TBG-ratio $\geq 8,6$ ) èn (T4 $\geq -1,5$ )	verwijzen	verwijzen	geen actie

<sup>^</sup> Met uitzondering van prematuren zie 2.1.1

### 2.1.1 Uitzonderingspositie prematuren

Bij prematuur geboren is niet alleen de T4-concentratie, maar ook de T4/TBG-ratio vaak verlaagd. Voor deze kinderen gelden daarom andere criteria voor vervolgonderzoek. De definitie van prematuur bij de CHT-screening is: zwangerschapsduur van  $\leq 36$  weken én een geboortegewicht van  $\leq 2500$  gram. Voor deze groep geldt alleen uitslag van de TSH-bepaling als criterium voor vervolgonderzoek. Tot 1992 gold daarbij nog als extra criterium dat de hieiprik op de leeftijd van 6 tot en met 9 dagen

verricht moest zijn. Ondanks de prematurenregeling was het percentage prematuren in de groep verwezen kinderen aanzienlijk hoger dan in de algemene populatie het geval was. In 1992 is daarom nagegaan of de prematurenregeling zodanig aangepast kon worden dat een wezenlijke vermindering optreedt van het aantal verwezen prematuren, zonder dat het aantal gemiste patiënten met CHT toeneemt. Het bleek dat het laten vallen van het leeftijds criterium de beste oplossing was. Vanaf 1 januari 1993 is de nieuwe prematurenregeling van kracht. In het 'Draaiboek screening op PKU en CHT', waarvan in 1993 een tweede herziene druk is verschenen, staat de gehele procedure gedetailleerd beschreven.

## 2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

Tabel 4 geeft het aantal en het percentage herhalingsonderzoeken en verwijzingen in vergelijking met voorgaande jaren. Bij 224 kinderen werd een 'afwijkende' uitslag vastgesteld. Van deze 224 werd bij 220 kinderen nader diagnostisch onderzoek verricht. Bij vier was dit niet mogelijk, bijvoorbeeld omdat ze reeds overleden waren. In totaal kwamen 684 kinderen in aanmerking voor een tweede hielprik en 1828 (1721 + 107) voor een herhaalde eerste hielprik. Hiervan werd bij 20 kinderen geen tweede hielprik (of herhaalde eerste hielprik) uitgevoerd, bijvoorbeeld omdat ze inmiddels overleden waren of omdat de ouders weigerden. Van de kinderen waarbij een tweede hielprik werd verricht, hadden 112 opnieuw een 'dubieuze' of 'afwijkende' uitslag. Al deze 112 kinderen werden verwezen. Bij 33 kinderen was sprake van een 'dubieuze' uitslag bij de herhaalde eerste hielprik. Daarnaast waren er nog 20 kinderen met 'onvoldoende vulling' bij de tweede hielprik.

Dankzij de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure is het percentage 'dubieuze' uitslagen in 1995 ten opzichte van 1994 bijna met 60% afgenomen (tabel 4 en figuur 2). Het percentage 'afwijkende' uitslagen in 1995 komt overeen met dat van 1994 (figuur 3). Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes is dit jaar 0,90. Dit is hoger dan in het voorgaande jaar. In paragraaf 2.3 wordt hier nader op ingegaan.

Het aantal naar een kinderarts verwezen kinderen na de eerste of tweede hielprik bedroeg 332. Bij 60 kinderen werd een derde of zelfs vierde hielprik afgenomen, hiervan werden 10 kinderen ingestuurd. Het totale aantal verwezen kinderen volgens de kwartaallijsten is dus 342.

Verder werd bij 451 kinderen een tweede hielprik verricht, ondanks het feit dat de uitslag van de eerste hielprik 'negatief' was.

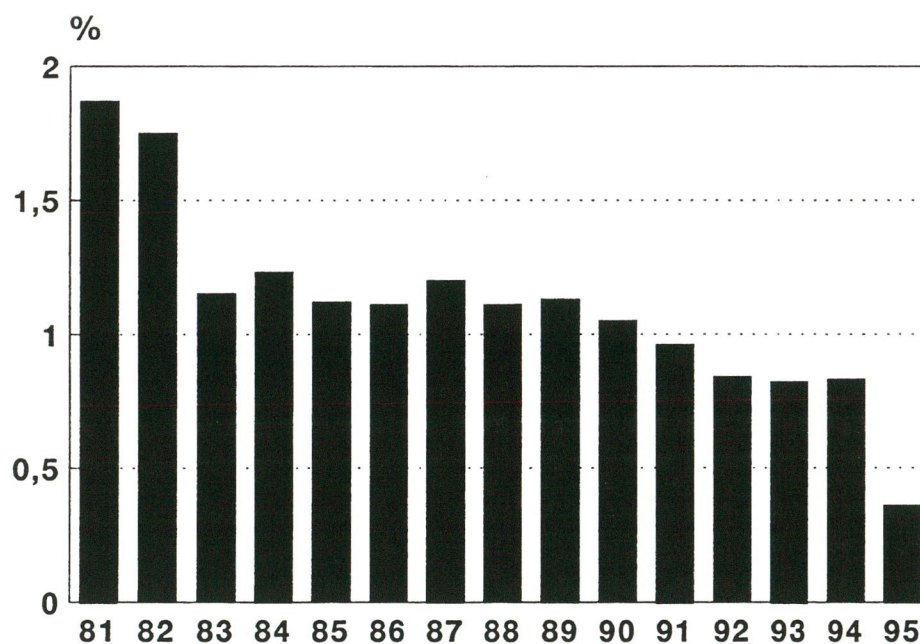
Tabel 4 Uitslagen en verwijzingen in 1990 tot en met 1995

	1990	1991	1992	1993	1994	1995	
	%	%	%	%	%	n	%
<b>Na 1e hielprik:</b>							
-Negatief	97,90	98,15	98,43	98,69	98,47	18783	98,56
-Dubieus	1,05	0,96	0,84	0,82	0,83	684	0,36
-Afwijkend	0,13	0,15	0,13	0,12	0,12	224	0,12
-Onvoldoende vulling^^	0,91	0,71	0,59	0,36	0,55	1721	0,90
-Te vroeg geprikt/overige	0,00	0,03	0,01	0,02	0,02	107	0,06
<b>Na 2e hielprik:</b>							
-Negatief	1,60	1,35	1,16	0,88	1,10	2327	1,22
-Dubieus^ + afwijkend	0,33	0,33	0,27	0,29	0,27	112	0,06
Verwezen	0,46	0,47	0,39	0,41	0,39	332	0,17
<b>Totaal gescreend</b>	<b>196.116</b>	<b>197.433</b>	<b>195.721</b>	<b>194.269</b>	<b>195.084</b>	<b>190.619</b>	

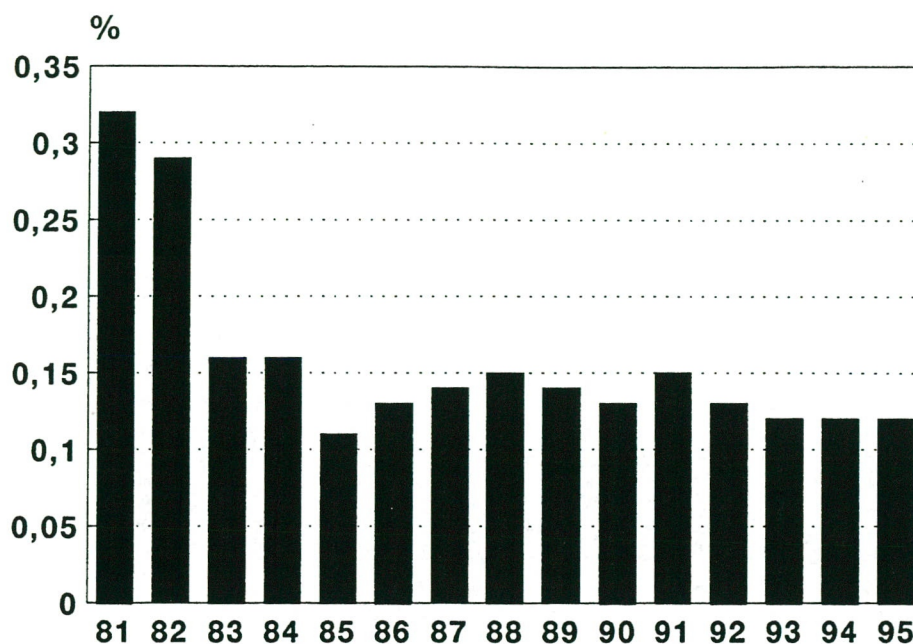
^ en eerste hielprik eveneens 'dubieus'

^^ definitie zie 2.3

Figuur 2 'Dubieuze' screeningsuitslagen naar jaar



Figuur 3 'Afwijkende' screeningsuitslagen naar jaar



Tabel 5 toont de uitslagen en de verwijzingen na (herhaalde) eerste en tweede hielprik naar entadministratie van de woonplaats. Het percentage 'onvoldoende vullingen' varieerde van 0,49% (Utrecht) tot 1,73% (Rotterdam).

Tabel 5 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede hielprik in 1995 naar entadministratie

Entad- ministratie	gescreend	1e hielprik				herhaalde 1e en 2e hielprik		verwezen		
		neg.	dub.	afw.	onvold.vulling	mislukt/ te vroeg geprik	neg.	dub. + afw.	n	(%)*
						n				(%)*
Groningen	6333	6213	42	10	68 (1,07)	0	102	8	18	(0,28)
Friesland	7548	7413	34	13	88 (1,17)	0	109	6	19	(0,25)
Drenthe	5325	5228	38	4	49 (0,92)	6	82	8	12	(0,23)
Overijssel	13257	12982	73	12	190 (1,43)	0	248	14	26	(0,20)
Flevoland	4140	4084	18	5	33 (0,80)	0	48	3	8	(0,19)
Gelderland	23229	22972	60	35	162 (0,70)	0	201	12	47	(0,20)
Utrecht	13976	13855	47	6	68 (0,49)	0	108	5	10	(0,07)
N.Holland (excl. A dam)	21706	21465	59	27	155 (0,71)	0	192	7	34	(0,16)
Amsterdam	9070	8979	29	10	52 (0,57)	0	78	3	13	(0,14)
Z.Holland (excl. R dam)	34025	33562	75	37	351 (1,03)	0	415	11	48	(0,14)
Rotterdam	7006	6835	12	11	121 (1,73)	27	153	4	15	(0,21)
Zeeland	4364	4326	8	1	29 (0,66)	0	37	0	1	(0,02)
N.Brabant	28202	27702	139	26	262 (0,93)	73	424	24	50	(0,18)
Limburg	12438	12267	50	27	93 (0,75)	1	130	7	31	(0,25)
<b>Nederland</b>	<b>190619</b>	<b>187883</b>	<b>684</b>	<b>224</b>	<b>1721 (0,90)</b>	<b>107</b>	<b>2327</b>	<b>112</b>	<b>332</b>	<b>(0,17)</b>

\* ten opzichte van het aantal gescreenden



Tabel 6 geeft een overzicht van de uitslagen na de eerste hielprik naar verzorgingsgebied van de screeningslaboratoria. Regio Noord-Oost heeft het hoogste percentage 'dubieuze' uitslagen. Figuur 4 laat zien dat in Noord-Oost ook de minste afname te zien is van het percentage 'dubieuze' uitslagen als gevolg van de toevoeging van TBG aan de screening.

Tabel 6 Screeningsuitslagen na eerste hielprik in 1995 naar verzorgingsgebied van de laboratoria

Laboratorium	ge-screend	1e hielprik						Mislukt/te vroeg geprikt			
		neg.		dub.		afw.		onvold.vulling			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Noord-Oost	32463	31836	98,07	187	0,58	39	0,12	395	1,22	6	0,02
Midden	37205	36827	98,98	107	0,29	41	0,11	230	0,62	0	0,00
Noord-West	34916	34528	98,89	106	0,30	42	0,12	240	0,69	0	0,00
Zuid-West	45395	44723	98,52	95	0,21	49	0,11	501	1,10	27	0,06
Zuid-Oost	40640	39969	98,35	189	0,47	53	0,13	355	0,87	74	0,18
Totaal	190619	187883	98,56	684	0,36	224	0,12	1721	0,90	107	0,06

Figuur 4 'Dubieuze' uitslagen in 1992-1995 naar verzorgingsgebied van de laboratoria



### 2.3 Onvoldoende vullingen

#### Definitie

Van onvoldoende vulling wordt hier gesproken indien een setje onvoldoende bloed bevat voor alle noodzakelijke bepalingen. Bij de interpretatie van deze definitie dient men zich te realiseren dat bij de

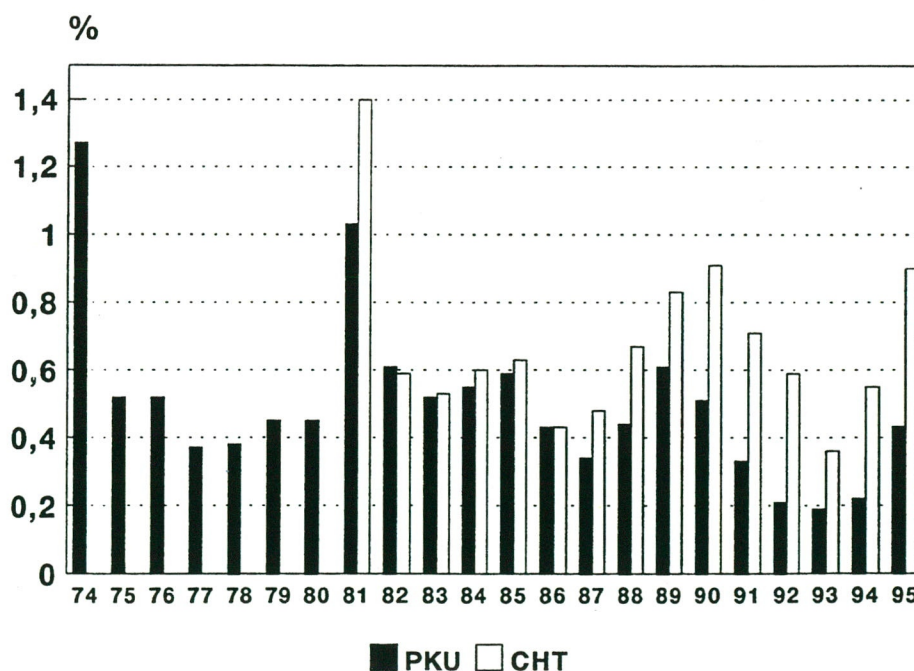
CHT-screening drie bepalingen verricht worden. T4 bij alle kinderen, TSH bij die kinderen waarvan het T4 tot de 20% laagste waarden van een dag behoort en TBG bij die kinderen waarvan het T4 tot de 5% laagste waarden van een dag behoort. Setjes die voldoende bloed bevatten voor een T4 en TSH-bepaling, maar onvoldoende voor een TBG-bepaling zullen daarom in slechts 5% van de gevallen op grond van deze definitie als 'onvoldoende gevuld' geïnclassificeerd worden. Deze definitie geeft dus een gunstiger beeld van het aantal onvoldoende vullingen dan in werkelijkheid het geval is. Voordeel van deze definitie is dat ze direct aangeeft bij hoeveel kinderen een herhaalde hielprik noodzakelijk was. Aangezien onvoldoende vullingen vanaf het begin van de screening op deze wijze is gedefinieerd, vergemakkelijkt dit het interpreteren van trendanalyses.

### Verloop

Figuur 5 geeft het verloop van het percentage onvoldoende vullingen bij de screening op PKU en bij de screening op CHT. Op PKU wordt gescreend vanaf 1 september 1974 en op CHT vanaf 1 januari 1981. Bij het begin van beide screenings was het percentage onvoldoende vullingen hoog.

In 1995 is er wederom sprake van een stijgende tendens ten opzichte van het vorige jaar.

*Figuur 5* Percentage onvoldoende vullingen ten opzichte van het aantal gescreenden bij de screening op PKU en CHT vanaf de invoering van beide screeningsprogramma's tot en met 1995

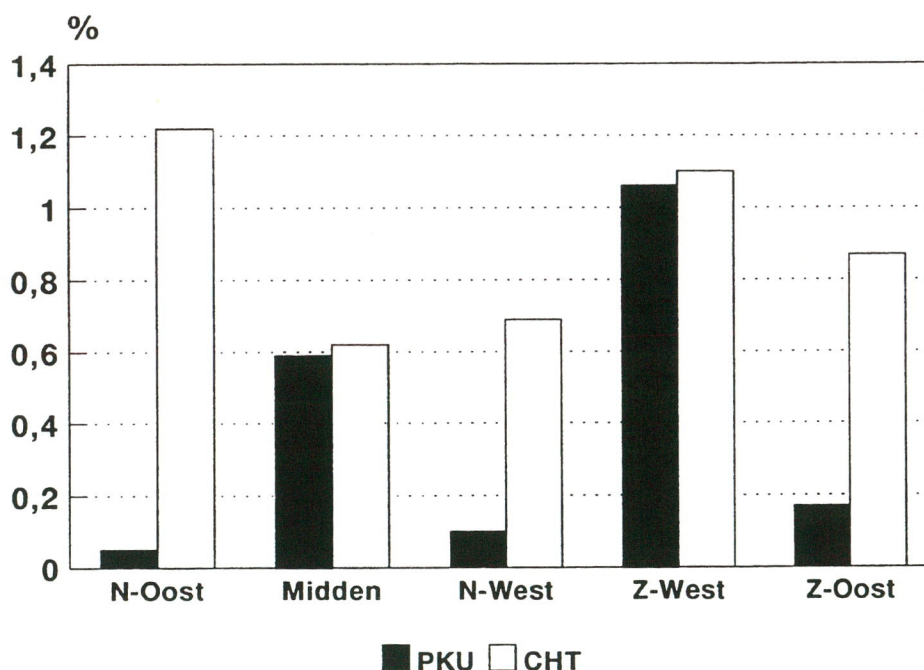


### Onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening naar verzorgingsgebied van de laboratoria

Het totale aantal onvoldoende vullingen bij de PKU- en CHT-screening in een regio zal voor een belangrijk deel bepaald worden door degenen die het bloed afnemen. Het verschil in het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening kan wijzen op een verschillend beleid van het screeningslaboratorium. Bij laboratoria die voorrang geven aan de CHT-bepalingen boven de PKU-bepalingen zal vaker een herhaalde eerste hielprik uitgevoerd om bloed te verkrijgen voor de PKU-bepaling, bij laboratoria die voorrang geven aan de PKU-screening dit andersom zal liggen. Dit is echter niet aannemelijk omdat in alle laboratoria volgens eenzelfde protocol wordt gewerkt bij het omgaan met onvoldoende gevulde filtreerpapierstrookjes.

Figuur 6 geeft de percentages onvoldoende vullingen (OV) bij de PKU en CHT screening in 1995.

*Figuur 6* Percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij de PKU-, en CHT-screening naar laboratorium in 1995



#### Conclusie:

- 1) De toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 heeft geleid tot daling van 60% in het aantal 'dubieuze' uitslagen en een halvering van het aantal kinderen dat voor verwijzing in aanmerking komt.
- 2) Opvallend is dat de daling van het aantal 'dubieuze' uitslagen in de regio Noord-Oost minder uitgesproken is dan in de overige regio's.
- 3) Er is opnieuw sprake van een stijging in het percentage onvoldoende vullingen.

### 3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN

In dit hoofdstuk wordt de populatie kinderen beschreven die voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts zijn verwezen. In 3.1 wordt het aantal geregistreeerde meldingen gegeven betreffende kinderen die verwezen zijn. Verder komen in dit hoofdstuk aan de orde enkele kenmerken van de verwezen kinderen (3.2), de tijdsduren (3.3) en de niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen (3.4).

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

#### 3.1 Geregistreeerde meldingen van verwezen kinderen

Over het geboortjaar 1995 meldden de entadministraties bij TNO-PG 376 kinderen die in aanmerking kwamen voor verwijzing naar een kinderarts (tabel 7). Dit is wat hoger dan het aantal dat volgens de kwartaallijsten is verwezen (n=342; zie 2.2).

Tabel 7 Aantal verwezen kinderen, geboren in 1995 naar regio

Regio		
Noord-Oost	76	
Groningen		20
Friesland		19
Drenthe		13
Overijssel		24
Midden	62	
Gelderland		49
Utrecht		13
subtotaal		62
Noord-West		
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	54	33
Amsterdam		10
Flevoland		11
Zuid-West	73	
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)		57
Rotterdam		15
Zeeland		1
Zuid-Oost	108	
Noord-Brabant		71
Limburg		37
Onbekend	3	3
Totaal		376

### 3.2 Enkele kenmerken van de verwezen kinderen

In het eerste jaar van de screening was onder de verwezen kinderen het percentage prematuren zeer hoog. Medio 1982 werden de criteria voor deze groep daarom herzien (zie 2.1.1). Hoewel het aantal verwezen kinderen hierdoor aanzienlijk daalde, bleef het percentage prematuren hoog. Zo varieerde het percentage vroeggeborenen (zwangerschapsduur < 37 weken) onder de verwezen kinderen in de periode 1987 tot en met 1992 van 25 tot 31% (tabel 8). In de algemene populatie is dit percentage slechts 5 (Verkerk & Noord-Zaadstra 1991). Door de wijziging van de prematurenregeling per 1 januari 1993 (zie 2.1.1) is het aantal verwezen 'prematuren' verder afgenomen. Het percentage prematuren is in 1995 7%, terwijl het in 1987 tot en met 1992 varieerde van 13% tot en met 22%.

Verder blijkt onder de verwezen kinderen het percentage jongens en het percentage overleden kinderen hoog te zijn. De scheve man/vrouw-ratio wordt veroorzaakt doordat bij de screening veel kinderen met een TBG-deficiëntie verwezen worden. Dit is een recessieve aandoening die via het X-chromosoom wordt doorgegeven en dus vaker bij jongens voorkomt (zie 4.4.1). De hoge mortaliteit kan verklaard worden uit het feit dat bij zeer zieke kinderen vaker lage T4-concentraties vóórkomen.

Tabel 8 Geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur en mortaliteit in de groep verwezen kinderen naar geboortjaar (percentages)

Kenmerk	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995
Geslacht							
jongen	63	63	66	66	69	70	65
meisje	37	37	34	34	31	30	35
Prematuur <sup>^</sup>							
ja	20	22	13	13	4	5	7
nee	80	78	87	87	96	95	93
Geboortegewicht < 2500 gram							
ja	30	32	24	24	14	13	15
nee	70	68	76	76	86	87	85
Zwangerschapsduur ≤ 36 weken							
ja	30	31	25	25	11	19	22
nee	70	69	75	75	89	81	78
Overleden							
ja	1,1	1,2	1,0	1,0	1,3	1,3	4,3
nee/onbekend	98,9	98,8	99,0	99,0	98,7	98,7	95,7

<sup>^</sup> geboortegewicht ≤ 2500 g en zwangerschapsduur ≤ 36 weken

Conclusie: Door de invoering van de nieuwe prematurenregeling met ingang van 1 januari 1993 is het percentage kinderen met een laag geboortegewicht en het percentage vroeggeborenen in de groep verwezen kinderen beduidend lager dan in de voorgaande jaren het geval was.

### 3.3 Tijdsduren

In deze paragraaf wordt nagegaan hoeveel tijd verstrijkt tussen:

- de geboorte en de eerste hielprik (3.3.1)
- de eerste hielprik en de tweede hielprik (3.3.2)
- de eerste hielprik (of bij twee hielprikken, de tweede hielprik) en de melding aan de huisarts dat het kind verwezen dient te worden (3.3.3)
- de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts (3.3.4)
- de geboorte en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts (3.3.5).

Om een beter inzicht te verkrijgen waar vertraging optreedt in het tijdpad wordt met zogenaamde '90%-haalbaarheidsintervallen' gewerkt. Onder een 90%-haalbaarheidsinterval verstaan we een deeltraject met een zodanige duur, dat het haalbaar geacht wordt dat 90% van de kinderen cq informatie van de kinderen (hielpriksetje, uitslagen) het traject kan afleggen. In overleg met de medisch adviseurs van de entadministraties en de entadministrateurs is de duur van de verschillende intervallen bepaald. Zo werd het traject van geboorte tot hielprik op 8 dagen gesteld. Met andere woorden het werd aannemelijk geacht dat het cumulatieve percentage kinderen dat geprikt is op dag 8 90% is. Een lager percentage dan 90% op een '90%-haalbaarheidsinterval' wijst erop dat nog verbetering mogelijk is.

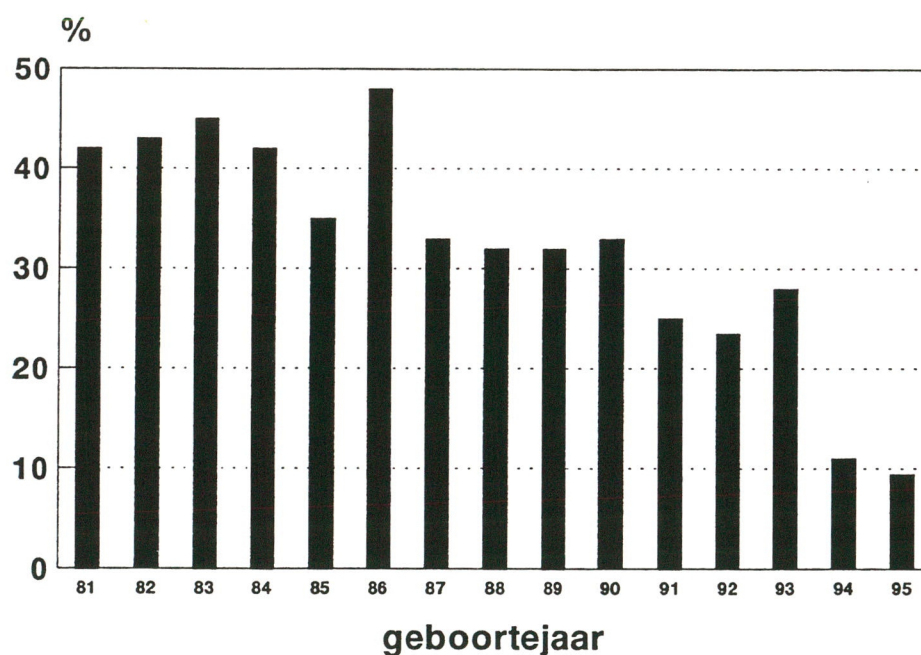
De gegevens over de verschillende trajecten van dit jaar zullen vergeleken worden met die van voorgaande jaren. Verder wordt nagegaan of er verschillen zijn tussen de regio's. Omdat we met name geïnteresseerd zijn hoe de trajecten zijn voor kinderen die ten tijde van de hielprik thuis zijn, hebben we bij alle analyses kinderen met een laag geboortegewicht buiten beschouwing gelaten.

### 3.3.1 Leeftijd bij eerste hielprik

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject van geboorte tot hielprik is gesteld op 8 dagen. In 1995 werd 9% na de leeftijd van 8 dagen geprikt. In voorgaande jaren waren deze percentages beduidend hoger (figuur 7). Het percentage ontbrekende gegevens varieerde in de periode 1981 tot en met 1995 van 4 (in 1993) tot en met 19 (in 1985).

De gemiddelde leeftijd bij de hielprik was in 1995 6,3 dagen in 1994 6,9 dagen en in 1993 8,1 dagen. Tabel 9 geeft een overzicht naar entadministratie van de tijd op dit interval.

*Figuur 7* Percentage verwezen kinderen gescreend na de leeftijd van 8 dagen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar



Tabel 9 Verwezen kinderen gescreend na de leeftijd van 8 dagen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	gescreend na leeftijd van 8 dagen					
	ja		nee		totaal	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Noord-Oost						
Groningen	0	( 0)	10	(100)	10	(100)
Friesland	2	(14)	12	(86)	14	(100)
Drenthe	0	( 0)	12	(100)	12	(100)
Overijssel	1	( 7)	14	(93)	15	(100)
Midden						
Gelderland	5	(12)	37	(88)	42	(100)
Utrecht	2	(20)	8	(80)	10	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	2	( 7)	27	(93)	29	(100)
Amsterdam	1	(13)	7	(88)	8	(100)
Flevoland	2	(20)	8	(80)	10	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	3	( 6)	45	(94)	48	(100)
Rotterdam	2	(17)	10	(83)	12	(100)
Zeeland	1	(100)	0	( 0)	1	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	5	(10)	46	(90)	51	(100)
Limburg	1	( 4)	24	(96)	25	(100)
Totaal	27	( 9)	260	(91)	287	(100)

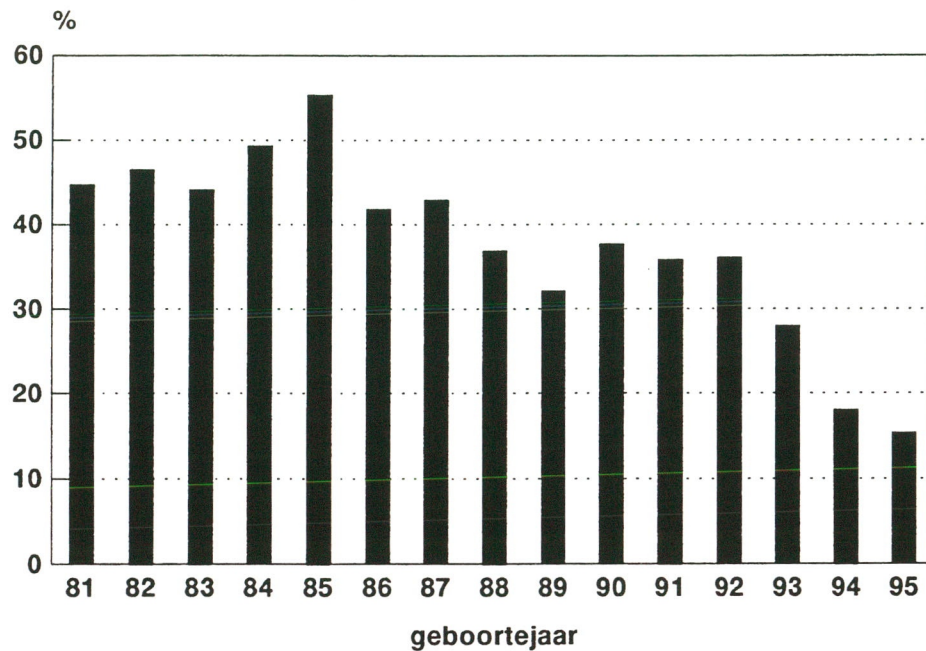
### 3.3.2 Interval tussen de eerste en tweede hielprik

Het 90%-haalbaarheidsinterval voor het traject van eerste tot tweede hielprik is gesteld op 10 dagen. In 1995 duurde het in 15% van de gevallen langer dan 10 dagen. Dit is gunstiger dan in voorgaande jaren het geval was (figuur 8). In de periode 1981 tot en met 1993 varieerde het percentage ontbrekende gegevens van 14 tot 35. In 1995 ontbrak de datum van de eerste en/of tweede hielprik in 23% van de gevallen.

Gezien de kleine aantallen is een uitsplitsing naar entadministratie achterwege gelaten.



*Figuur 8* Interval tussen de eerste en tweede hielprik 11 dagen of langer bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar

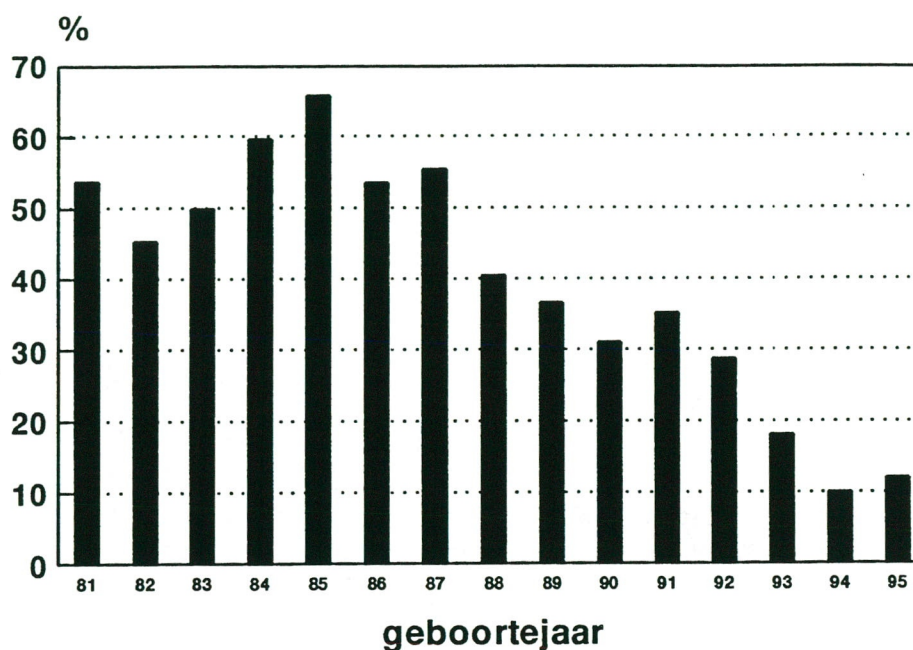


### 3.3.3 Interval tussen hielprik en melding aan de huisarts

Indien een kind verwezen moet worden naar een kinderarts meldt de entadministratie dit bij de huisarts. Bij het berekenen van de tijd tussen hielprik en melding aan de huisarts is bij kinderen die na de eerste hielprik verwezen zijn uitgegaan van de datum van de eerste hielprik, en bij kinderen die na de tweede hielprik verwezen zijn, is uitgegaan van de datum van de tweede hielprik. Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen hielprik en melding aan de huisarts is gesteld op 7 dagen. In 1995 duurde dit traject in 12% van de gevallen langer dan 7 dagen. Dit komt overeen met 1994 en is aanzienlijk gunstiger in vergelijking met de periode voor 1994 (figuur 9).

Met name de gegevens van 1981 dienen zeer voorzichtig geïnterpreteerd te worden. In dat jaar ontbrak namelijk van 79% de datum van de hielprik en/of de datum van melding. Maar ook in de periode 1982 tot en met 1995 kon in een groot deel van de gevallen dit interval niet berekend worden (range 12% tot 34%). Tabel 10 toont de verdeling naar entadministratie.

*Figuur 9* Interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortejaar



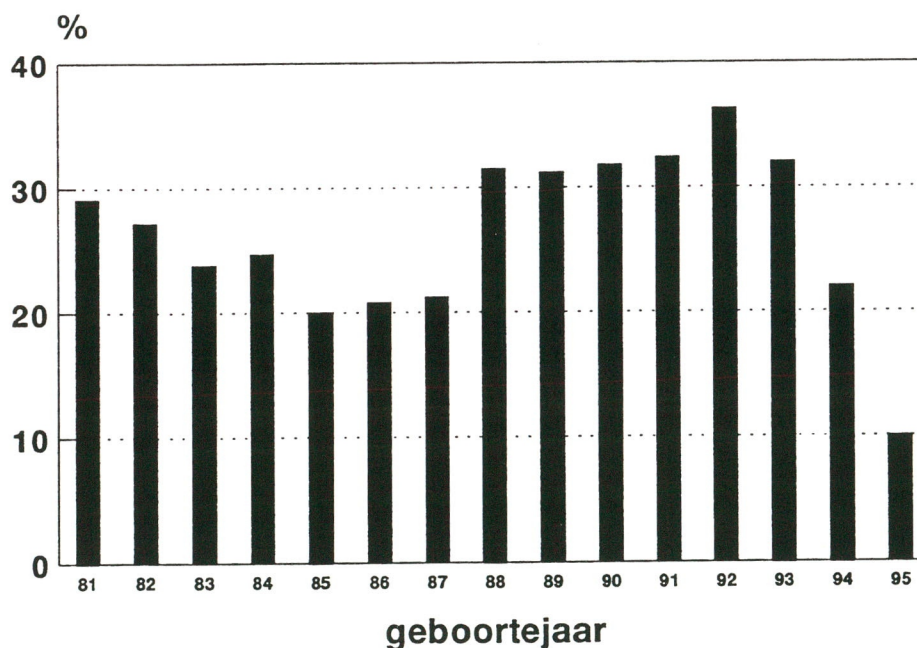
*Tabel 10* Interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen geboren in 1995 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	Interval groter dan 1 week					
	ja		nee		totaal	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Noord-Oost						
Groningen	0	( 0)	9	(100)	9	(100)
Friesland	0	( 0)	14	(100)	14	(100)
Drenthe	1	(14)	6	( 86)	7	(100)
Overijssel	1	(11)	8	( 89)	9	(100)
Midden						
Gelderland	5	(13)	34	( 87)	39	(100)
Utrecht	0	( 0)	5	(100)	5	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	8	(29)	20	( 71)	28	(100)
Amsterdam	0	( 0)	8	(100)	8	(100)
Flevoland	1	(14)	6	( 86)	7	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	7	(16)	38	( 84)	45	(100)
Rotterdam	0	( 0)	11	(100)	11	(100)
Zeeland	0	( 0)	1	(100)	1	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	4	( 8)	46	( 92)	50	(100)
Limburg	4	(16)	21	( 84)	25	(100)
Totaal	31	(12)	227	( 88)	258	(100)

### 3.3.4 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek

Het 90%-haalbaarheidsinterval van het traject tussen melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek door de kinderarts is gesteld op vier dagen. In 1995 gold voor 10% van de gevallen dat dit traject langer duurde dan vier dagen. Dit is wederom aanzienlijk gunstiger dan in het voorgaande jaar (figuur 10). De gegevens van 1981 dienen zeer voorzichtig geïnterpreteerd te worden. In dat jaar ontbrak namelijk van 75% de datum van melding en/of van diagnostisch onderzoek. Maar ook in de periode 1982 tot en met 1995 kon in een aanzienlijk deel van de gevallen dit interval niet berekend worden (range 12% tot 34%). Tabel 11 geeft een overzicht naar entadministratie van de tijd op dit interval.

*Figuur 10* Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek 5 dagen of langer bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar



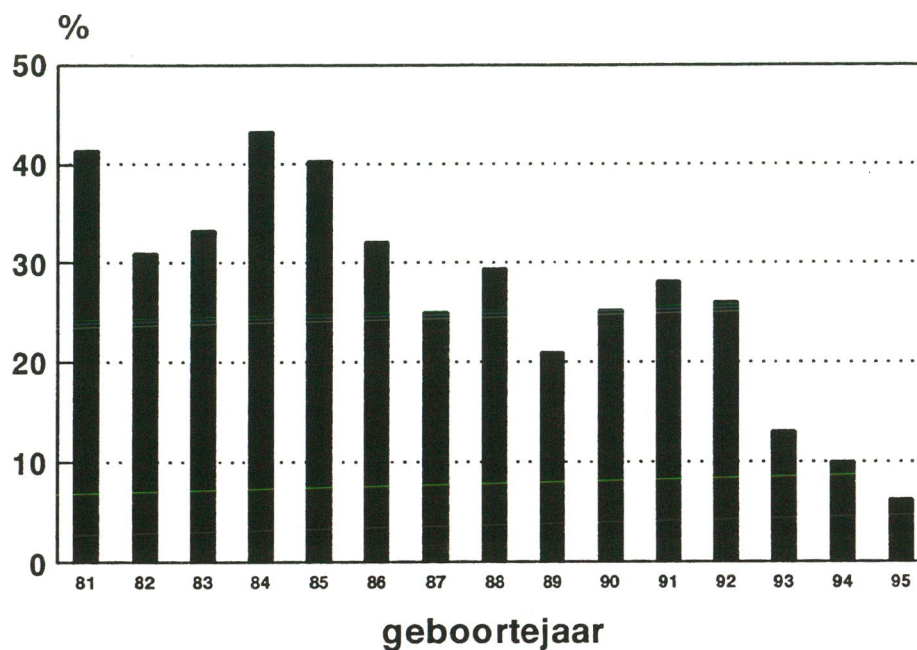
*Tabel 11* Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek 5 dagen of langer bij kinderen geboren in 1995 met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	Interval 5 dagen of langer					
	ja		nee		totaal	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Noord-Oost						
Groningen	0	( 0)	7	(100)	7	(100)
Friesland	3	(25)	9	(75)	12	(100)
Drenthe	0	( 0)	7	(100)	7	(100)
Overijssel	0	( 0)	14	(100)	14	(100)
Midden						
Gelderland	4	(11)	32	(89)	36	(100)
Utrecht	0	( 0)	3	(100)	3	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	1	( 5)	19	(95)	20	(100)
Amsterdam	2	(33)	4	(67)	6	(100)
Flevoland	2	(22)	7	(78)	9	(100)
Zuid-West						
Z-Holland	3	( 7)	43	(94)	46	(100)
Rotterdam	1	(10)	9	(90)	10	(100)
Zeeland	0	( 0)	1	(100)	1	(100)
Zuid-Oost						
N-Brabant	5	(11)	42	(89)	47	(100)
Limburg	3	(14)	19	(86)	22	(100)
Totaal	24	(10)	216	(90)	240	(100)

### 3.3.5 Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Van de kinderen die direct voor verwijzing in aanmerking kwamen was in 1995 6% drie weken of ouder bij diagnostisch onderzoek. Dit is gunstiger dan in de voorgaande jaren (figuur 11). In 1995 kon bij 17% van deze kinderen dit interval niet berekend worden, omdat de datum van diagnostisch onderzoek ontbrak. In de periode 1981 tot en met 1994 varieerde dit percentage van 8 tot en met 23%. Een uitsplitsing naar entadministratie is achterwege gelaten in verband met kleine aantallen.

*Figuur 11* Leeftijd bij diagnostisch onderzoek drie weken of ouder bij direct verwezen kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortjaar



Conclusie: alle deeltrajecten die in het screeningsproces onderscheiden kunnen, worden verlopen aanzienlijk sneller in vergelijking met voorgaande jaren.

### 3.4 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen

In de periode 1981 tot en met 1994 waren de verwijscriteria bij de CHT-screening al tamelijk ingewikkeld. Door de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 is de complexiteit van de verwijscriteria nog verder toegenomen (zie 2.1). Het is daarom te verwachten dat daarbij fouten optreden. Van de 376 kinderen die naar een kinderarts werden verwezen, bleek bij 14 (3,7%) dat ten onrechte vervolgonderzoek was aangevraagd (tabel 12). Geen van deze kinderen had CHT. In de periode 1987 tot en met 1994 varieerde dit percentage van 2,0 tot en met 3,5.

Tabel 12 Overzicht van kinderen waarbij ten onrechte vervolgonderzoek werd aangevraagd

TNO reg. nr.	1e hielprik			2e hielprik			zw.duur (wk)	geb.gew. (g)	regio entadministratie
	T4 (SD)	T4/TBG ratio	TSH (mE/l)	T4 (SD)	T4/TBG ratio	TSH (mE/l)			
22	-1,6	7,9	2	-1,0	8,3	4	35	2775	Overijssel
35	-1,5	.	45	-2,2	13,9	15	40	3500	Utrecht
40	-3,1	7,1	3	-2,6	7,8	10	28	720	Overijssel
74	-1,4	.	26	-1,2	7,7	9	40	2890	Nrd-Brabant
114	-2,4	8,1	5	-2,1	9,0	5	.	2620	Zd-Holland
172	-3,2	.	2	.	.	.	35	1500	Limburg
180	-2,1	14,0	32	-2,2	11,6	1	.	3000	Zd-Holland
198	-3,1	5,9	2	.	.	.	28	1395	Friesland
240	-1,6	7,8	2	-1,5	7,9	5	40	3970	Nrd-Brabant
251	-2,4	7,7	2	-0,9	1,0	8	40	3130	Limburg
308	-3,8	3,5	5	.	.	.	35	2470	Groningen
317	-2,0	7,7	5	-1,5	8,0	5	40	3760	Zd-Holland
353	-2,7	7,1	24	-2,3	7,8	12	30	1290	Groningen
363	-3,5	8,7	3	-3,5	9,8	2	31	985	Zd-Holland

Conclusie: In 1995 werden 14 kinderen ten onrechte verwezen naar een kinderarts.



#### 4. DIAGNOSEN

De in het TNO-databestand verzamelde gegevens van de 376 verwezen kinderen werden gecontroleerd op volledigheid en op discrepanties. Bij onvolledigheid werden ontbrekende gegevens opgevraagd en bij discrepanties werd nadere informatie ingewonnen. Het bestand wordt continu bijgewerkt. In dit rapport is uitgegaan van het bestand op 21-08-1996.

De diagnostische conclusies zijn in de volgende 5 rubrieken gegroepeerd:

PERMANENTE CHT	61
PRIMAIR	56
SECUNDAIR/TERTIAIR	5
PASSAGERE CHT	30
GEEN CHT	256
(NOG) GEEN CONCLUSIE	19
GEEN DIAGNOSTISCH ONDER- ZOEK VERRICHT OF BEKEND	10
	—
	376

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

##### 4.1 Permanente CHT

###### *Definitie*

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



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

Indien op grond van de serumbepalingen bij het eerste diagnostisch onderzoek blijkt dat het kind waarschijnlijk CHT heeft, dient bij voorkeur ook de subclassificatie te worden vastgesteld. Dit is van belang, omdat het aanvullende onderzoek de diagnose verder kan onderbouwen. Ook zijn sommige vormen van CHT (de metabole stoornissen) erfelijk. Is bij het eerste diagnostisch onderzoek de diagnose alleen gesteld op basis van de serumwaarden, dan is het wenselijk om na het derde levensjaar tijdelijk de therapie met schildklierhormoon te onderbreken en nadere diagnostiek te verrichten. Op deze wijze wordt voorkomen dat het kind jarenlang onnodig wordt behandeld, indien het een geval van passagère CHT zou betreffen. Tabel 13 toont van alle 61 verwezen kinderen met primaire en secundaire/tertiaire CHT het geslacht, de uitslagen bij de eerste hielprik en diagnostisch onderzoek, de al of niet aanwezigheid van klinische symptomen bij eerste diagnostisch onderzoek, leeftijd bij behandeling en voorts de subclassificatie. Alvorens nader wordt ingegaan op de subclassificatie volgt eerst een korte bespreking van de prevalentie, de man/vrouw-ratio, de leeftijd bij de ingang van de behandeling en voorts de klinische symptomatologie bij het eerste onderzoek van de kinderarts.

#### *Prevalentie*

Het aantal opgespoorde patiënten met primaire CHT in 1995 is 56. De prevalentie is 1:3.400 geborenen. Dit komt overeen met voorgaande jaren. In andere westerse landen worden meestal prevalenties van 1:3000 tot 1:4000 gemeld. Het aantal opgespoorde patiënten met secundaire/tertiaire CHT, ook wel aangeduid met de term congenitale thyreotropine deficiëntie syndroom (CTDS), is 5. Verder is er in 1995 nog een patiënt met CTDS gemist (zie hoofdstuk 5). De prevalentie is 1:32.000 gescreenden. Dit komt overeen met de prevalentie in voorgaande jaren. Vulsma et al. (1989) rapporteerden een prevalentie van 1:25.000 over de periode 1978 tot en met 1988.

#### *Man/vrouw-ratio*

Van de verwezen kinderen hadden 17 jongens en 39 meisjes primaire CHT (man/vrouw-ratio 0,4) en 4 jongens en 1 meisje secundaire/tertiaire CHT.

Tabel 13 Enige gegevens van verwezen kinderen met permanente CHT, geboren in 1995

A	gesl m/v	TNO- regnr	le hielprik				le diagnostisch onderzoek				beh lft dg	Diagnose
			lft dg	T4 -sd	T4/TBG ratio	TSH mE/l	lft dg	klin* sympt	vrij T4** pmol/l	TSH** mE/l		
1	v	43	5	4.90	x	500	14	x	x	500	23	Primair
2	v	329	5	4.80	1.00	320	12	+	0	100	12	Primair; agenesie
3	m	66	5	4.70	1.80	3	7	+	4	6	7	Secundair/tertiair
4	v	357	8	4.50	1.40	50	16	-	4	45	17	Primair; agenesie
5	v	210	8	4.40	1.90	50	11	x	4	538	11	Primair; agenesie
6	v	138	6	4.10	2.90	200	13	x	1	100	13	Primair
7	m	65	6	4.10	1.30	858	12	-	2	400	13	Primair; agenesie
8	v	182	6	4.10	3.60	320	9	+	4	100	9	Primair; agenesie
9	v	72	6	4.10	2.50	200	15	+	x	788	17	Primair; agenesie
10	m	161	7	4.00	3.40	240	14	-	4	545	15	Primair; agenesie
11	v	160	5	4.00	2.90	417	11	x	1	386	11	Primair; org. defect
12	m	295	7	3.90	4.00	5	15	+	8	4	16	Tertiair
13	v	293	8	3.80	3.60	200	x	-	3	900	12	Primair; ectopie
14	v	319	x	3.70	2.80	200	8	-	5	100	12	Primair
15	v	316	7	3.70	6.30	130	6	+	7	56	12	Primair
16	v	229	5	3.60	3.60	200	8	-	2	75	8	Primair; ectopie
17	v	239	5	3.60	3.00	150	4	+	9	380	5	Primair
18	m	17	5	3.60	4.60	200	7	+	2	1000	7	Primair; org. defect
19	m	68	9	3.50	x	167	12	x	4	99	23	Primair
20	v	167	5	3.50	4.10	106	7	-	4	100	7	Primair
21	m	48	5	3.30	4.90	50	13	x	8	63	13	Primair; Tg synth.def.
22	v	234	5	3.20	4.30	424	11	-	1	386	19	Primair
23	v	16	6	3.20	5.30	200	12	-	5	339	13	Primair; agenesie
24	v	327	5	3.20	3.80	200	7	-	7	202	11	Primair; ectopie
25	m	103	5	3.20	3.73	500	11	+	5	75	11	Primair
26	v	45	6	3.10	5.80	50	11	-	4	564	x	Primair; agenesie
27	v	52	6	3.10	4.60	240	19	-	10	388	19	Primair
28	m	322	5	2.90	9.20	277	9	+	5	340	9	Primair
29	v	150	7	2.70	5.50	50	18	+	4	1000	18	Primair; ectopie
30	m	41	5	2.70	7.90	5	18	x	10	1	80	Secundair/tertiair
31	v	5	5	2.70	5.60	200	12	-	7	350	12	Primair; ectopie
32	m	238	6	2.70	6.80	320	16	+	3	100	17	Primair; agenesie
33	v	362	7	2.70	5.70	177	14	-	14	97	14	Primair
34	v	291	6	2.60	5.50	200	13	x	9	315	13	Primair
35	m	369	5	2.60	5.40	50	18	x	x	x	20	Primair
36	m	288	5	2.60	5.90	500	9	-	13	500	9	Primair
37	v	122	5	2.50	9.20	66	9	x	10	140	14	Primair
38	v	3	6	2.50	7.80	200	13	x	8	848	14	Primair; agenesie
39	v	137	7	2.50	x	x	20	-	x	300	20	Primair
40	v	304	5	2.50	8.40	57	10	-	10	134	17	Primair
41	m	249	6	2.40	5.10	148	12	-	12	82	27	Primair
42	v	315	5	2.30	6.00	200	9	-	8	92	9	Primair; ectopie
43	v	269	8	2.30	8.40	50	8	-	x	140	18	Primair; ectopie
44	v	268	5	2.20	7.00	50	16	-	x	251	16	Primair; agenesie
45	m	286	5	2.20	x	x	17	-	7	100	19	Primair
46	v	218	5	2.10	7.90	3	20	-	6	4	25	Secundair/tertiair
47	m	116	6	2.10	16.50	30	24	-	13	21	27	Primair; ectopie
48	m	185	6	1.80	9.20	128	x	-	18	36	128	Primair; org. defect
49	v	26	7	1.70	10.70	50	11	-	17	50	15	Primair; ectopie
50	m	110	7	1.70	7.50	127	16	-	9	204	16	Primair
51	v	39	6	1.60	7.00	109	13	-	8	50	14	Primair; ectopie
52	v	24	x	1.60	x	200	12	-	7	480	12	Primair
53	m	331	6	1.60	8.20	5	21	x	11	3	58	Secundair/tertiair
54	v	260	6	1.40	x	400	9	+	9	211	9	Primair
55	v	147	5	1.40	x	50	18	x	x	17	x	Primair; org. defect
56	v	77	5	1.30	x	24	17	-	8	60	17	Primair; org. defect
57	v	244	5	1.20	x	121	11	-	22	35	23	Primair
58	v	87	7	1.10	x	50	14	-	18	30	41	Primair; org. defect
59	v	11	6	1.00	x	50	16	-	14	50	45	Primair
60	m	274	5	0.90	x	20	16	-	13	15	18	Primair
61	m	9	7	0.70	x	50	14	x	x	26	15	Primair; deiodase def.

\* - = geen verschijnselen van hypothyreoïdie  
+ = wel verschijnselen

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

x Niet bepaald of niet bekend

*Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling*

In 1995 was 3% van de patiënten pas op de 21e levensdag of later bij de kinderarts (tabel 14). Dit percentage is aanzienlijk lager dan in voorgaande jaren het geval was (figuur 12).

Zover bekend zijn er geen kinderen die niet behandeld worden. Bij het invoeren van de screening werd er naar gestreefd dat alle patiënten voor de 21e levensdag behandeld zouden worden. Uitgaande van alle patiënten met CHT, geboren in 1995, is dit in 19% van de gevallen niet gelukt (tabel 14 en figuur 13). Wordt echter uitgegaan van de patiënten met een ernstige vorm van CHT, gedefinieerd als een totaal T4 kleiner dan 43 nmol/l of een vrij T4 kleiner dan 5 pmol/l), dan is dit percentage slechts 10 (figuur 13). In voorgaande jaren was dit percentage meestal hoger (figuur 13). De gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CHT was 13,8 dagen (SD 5,1 dagen). Dit is aanzienlijk gunstiger dan in voorgaande jaren het geval was (figuur 14).

Van twee patiënten is bekend dat zij niet dankzij de hielprik vroegtijdig zijn opgespoord, maar op grond van klinische bevindingen (tabel 13: A3 en A17).

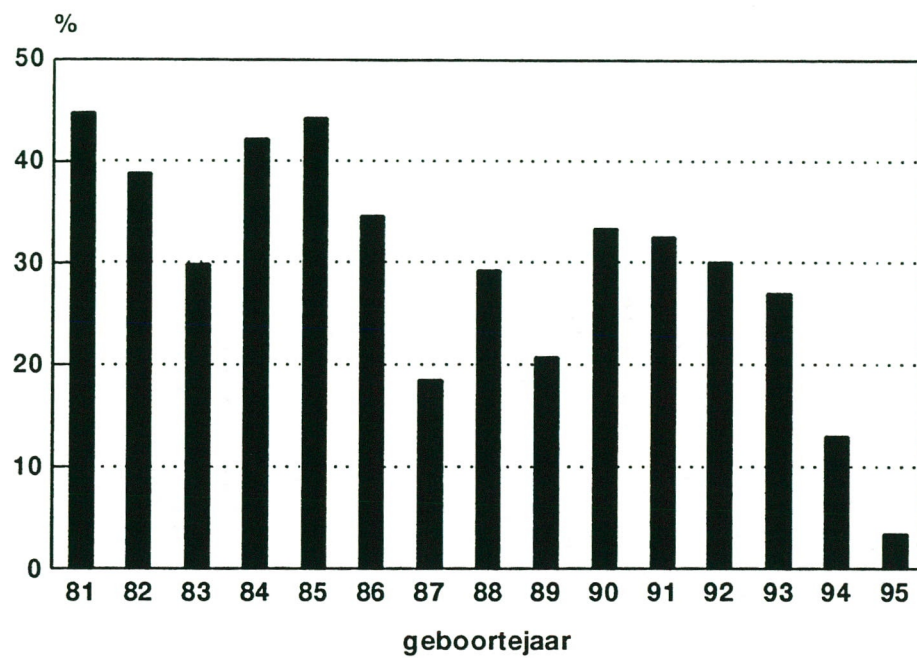
*Tabel 14*            Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek van patiënten met CHT (N=61) geboren in 1995

Leeftijd (in dagen)	eerste diagn. ond.		behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0 - 13	35	59	25	42
14 - 20	22	97	23	81
21 - 27	2	100	6	92
28 - 41	0	100	1	93
42 - 55	0	100	1	95
> 55	0	100	3	100

Opm.        van twee patiënten ontbrak de datum van eerste diagnostisch onderzoek en van ingang behandeling

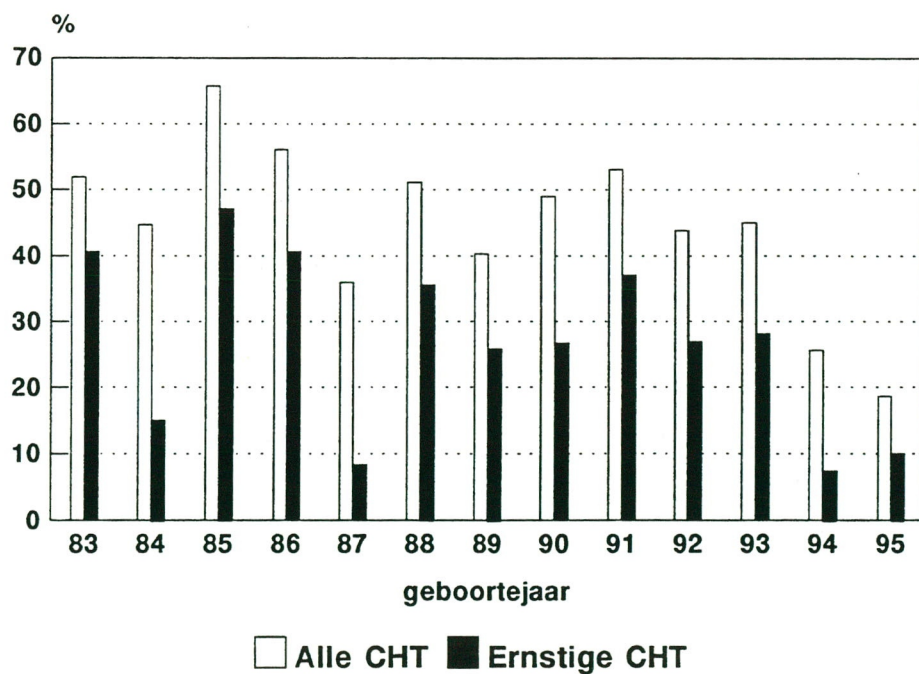
Figuur 12

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

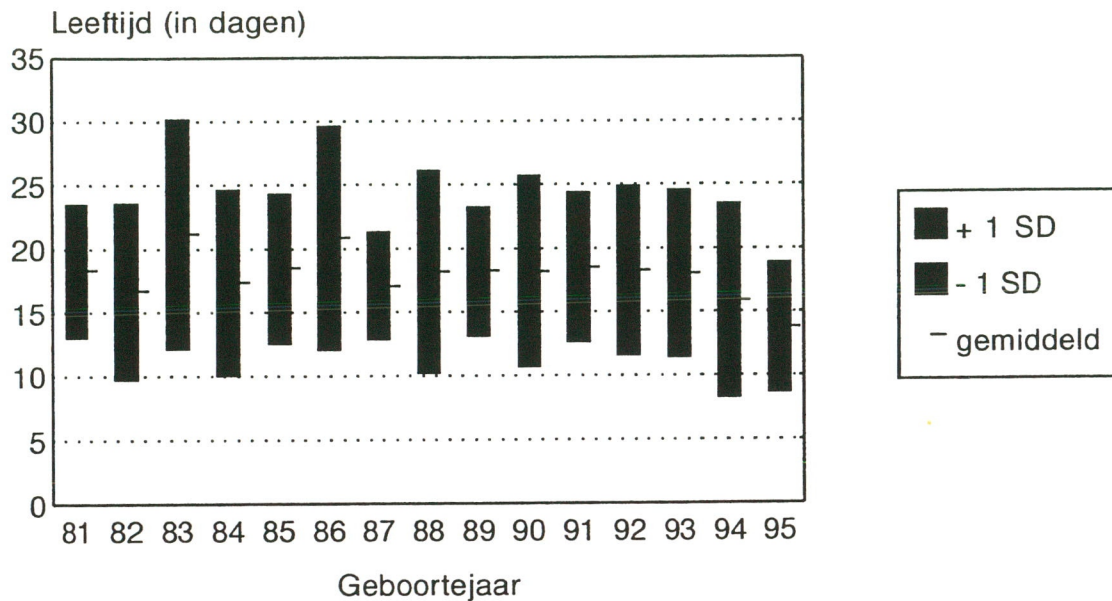


Figuur 13

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



*Figuur 14* Gemiddelde leeftijd bij behandeling van patiënten met ernstige CHT naar geboortjaar



#### *Klinische symptomatologie*

Bij 13 van de 61 patiënten werd de vraag naar verschijnselen van CHT met ja beantwoord, bij 34 met nee en van 14 patiënten was dit gegeven niet bekend.

#### 4.1.1 Primaire CHT

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

##### - *Aanlegstoornis*

Bij de meeste patiënten met primaire CHT is er sprake van een stoornis in de aanleg van de schildklier: thans 22 patiënten (tabel 15). Het is waarschijnlijk dat dit aantal nog toeneemt met enkelen uit de groep van primaire CHT met (nu nog) onbekende subclassificatie.

- *Dyshormonogenese*

Bij 8 patiënten werd een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, 6 met een organificatie-defekt, één met een Tg-synthese-defekt en één met een deiodase-defect.

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

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

Het betreft 26 patiënten. Nader onderzoek naar de subclassificatie is nog niet verricht.

#### 4.1.2 Secundaire/tertiaire CHT

Bij 5 patiënten waren er tekenen van hypofysaire/hypothalame insufficiëntie (tabel 15).

*Tabel 15* Subclassificatie van de bij screening verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1995

Subclassificatie	Aantal
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
agenesie	12
ectopie	10
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	6
Tg-synthese-defekt	1
deiodase-defekt	1
Geen subclassificatie	26
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	
sec. en/of tertiair	4
secundair	0
tertiair	1
TOTAAL	61

## 4.2 Passagère CHT

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

Passagère CHT is volgens deze criteria een verzameling van bij screening verwezen kinderen, waarbij de serologisch verkregen laboratoriumwaarden passen bij verminderde functie/regulatie van de schildklier. De schildklierregulatie hangt voor een groot deel samen met de rijping van het individu, in casu van die van het hypothalamus/hypofyse/schildkliersysteem van de pasgeborene. Deze staat onder invloed van uitwendige omstandigheden als ziekte/stress, overmaat of tekort aan jodium en andere. Delange (1985) vat de voornaamste etiologische kenmerken hierbij als volgt samen (tabel 16). Het verschil tussen deze onderscheiden subgroepen is betrekkelijk. Voor een gedetailleerde uiteenzetting over de gehanteerde definities verwijzen we naar de rapportage over 1989.

Tabel 16 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, jodiumdeficiëntie, idiopathisch
Passagère primaire hypothyreoïdie	↓	↑	therapie van thyreostatica bij de moeder, jodiumovermaat, jodiumdeficiëntie, immunologische factoren, idiopathisch

In tabel 17 staan de 30 kinderen met passagère CHT vermeld. Naast enige screenings- en diagnostische waarden wordt de zwangerschapsduur vermeld, evenals gegevens over eventuele behandeling.

Tabel 17 Enige gegevens van verwezen kinderen met passagère CHT, geboren in 1995

B	gesl m/v	TNO- regn	geb.gew. g	zwang. duur wk	1e hielprik			1e diagn. onderz.			behandeling met schildkl.horm. aantal dagen	jo- dium expo- sities
					T4 -sd	T4/TBG ratio	TSH mE/l	T4 nmol/l	TSH mE/l	TBG <sup>^</sup> nmol/l		
Passagère primaire hypothyreoidie:												
1	m	140	875	28	5.00	2.50	50	50	790	280	+, 66	x
2	v	139	990	28	5.00	2.20	50	55	93	270	+, 66	x
3	v	108	1650	38	3.90	8.00	3	56	12	228	-	x
4	m	191	2425	32	3.50	x	45	15	100	x	+, 74	+
Passagère hyperthyreotropinemie:												
5	m	33	4250	x	3.90	63.20	10	55	12	13	x	x
6	m	222	2810	x	0.90	x	20	123	20	438	-	x
7	v	372	3290	38	0.80	x	53	x	27	x	-	x
8	m	102	3665	x	4.20	3.80	12	x	12	x	x	x
9	m	314	3715	40	4.10	3.70	5	x	14	x	-	x
10	m	266	4240	x	3.80	3.90	32	125	44	550	-	+
11	m	56	1035	31	3.00	6.40	37	x	14	N	-	x
12	v	32	2800	x	2.80	9.47	20	x	16	N	-	x
13	m	332	3330	40	2.70	8.40	15	x	11	352	x	x
14	m	128	1405	30	2.70	8.20	69	x	13	x	x	x
15	m	175	2390	37	2.40	6.34	62	76	82	x	x	x
16	m	166	3110	39	2.40	10.60	26	x	39	x	x	x
17	m	180	3000	x	2.10	14.00	32	x	21	x	-	x
18	v	193	3400	39	2.10	6.80	84	172	20	x	-	x
19	v	203	3650	40	1.90	8.20	41	x	37	593	-	x
20	v	351	3160	42	1.60	6.80	31	x	18	N	-	x
21	v	281	3860	x	1.50	x	55	x	26	x	+, 41	x
22	v	340	1220	33	1.40	x	62	145	16	x	-	+
23	m	247	3140	x	1.30	x	55	158	11	554	x	x
24	v	105	3770	42	1.30	x	28	100	23	407	+, x	x
25	v	321	3410	38	1.30	x	54	145	10	469	x	x
26	m	284	3940	x	1.30	x	77	127	18	x	-	x
27	m	174	3025	37	1.20	x	32	120	25	x	x	x
Passagère hypothyroxinemie:												
28	m	320	2500	38	4.30	3.80	3	66	8	293	x	x
29	m	305	2745	39	4.20	2.20	3	10	0	400	+, 6	x
30	m	206	2620	34	3.80	8.40	2	70	9	330	-	x

+ ja

- nee

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

x niet bepaald of niet bekend

### Verhoogde TSH-waarden bij screening

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



Er waren in 1995 75 kinderen met een TSH  $\geq$  50 mE/l serum bij de eerste hielprik, en wel:

- primaire CHT	51 (zie tabel 15)
- passagère CHT	11 (zie tabel 19)
- geen CHT	11
- (nog) geen conclusie	1 (zie tabel 20)
- geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	—
totaal	75

#### 4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk

Deze groep bevat 19 kinderen. Tabel 18 toont enkele gegevens van deze kinderen. Van de 19 zijn er 9 overleden.

Tabel 18 Enige gegevens van verwezen kinderen waarbij (nog) geen conclusie mogelijk was, geboren in 1995

D	gesl m/v	TNO- regnr	geb.gew. g	zwang. duur wk	1e hielprik			1e diagn. onderzoek			behandeling m. schildkl.horm. ja/nee		overleden
					T4 -sd	T4/TBG ratio	TSH mE/l	T4 nmol/l	TSH mE/l	TBG^ nmol/l	aantal dagen		
1	m	20	2600	34	4.30	5.70	50	88	43	220	+, x	x	
2	m	31	3356	x	4.30	2.90	13	x	x	x	x	+	
3	v	55	1615	32	2.60	12.30	21	x	1	x	+, x	+	
4	v	81	2740	37	3.60	4.50	7	36	1	338	-	x	
5	m	85	2075	37	1.40	x	30	124	17	427	-	x	
6	v	136	2900	40	3.10	5.20	2	x	2	x	+, 46	+	
7	m	153	2740	39	3.70	5.10	3	37	3	334	+, x	x	
8	m	178	3000	x	3.20	8.50	3	39	1	2	-	+	
9	v	181	2890	x	1.70	6.70	6	92	8	1204	x	x	
10	m	190	3000	x	4.30	7.30	20	x	x	x	x	+	
11	m	214	2225	38	2.60	8.39	3	x	7	x	-	x	
12	m	215	2000	40	3.40	x	21	x	x	x	x	+	
13	v	231	3660	x	3.40	9.00	7	x	1	x	+, 53	+	
14	m	279	4256	x	3.00	8.90	6	x	x	x	x	+	
15	v	299	x	29	4.40	2.90	3	27	2	x	x	+	
16	m	310	2635	36	3.50	6.00	1	x	15	x	+, 34	x	
17	m	326	3850	39	3.90	4.40	4	102	x	354	-	x	
18	m	337	3520	x	2.40	7.80	22	99	13	N	-	x	
19	v	373	2770	x	2.00	7.40	5	x	7	x	x	x	

+ ja

- nee

^ ofwel T3-harsopname, waarbij N = normaal

x niet bepaald/niet bekend

#### 4.4 Geen CHT

Bij 256 van de 376 verwezen kinderen werd na diagnostisch onderzoek geconcludeerd dat er geen sprake was van CHT. Bij velen vormde een laag T4-gehalte reden om, zo dit bij het eerste onderzoek niet reeds was gebeurd, ook nog onderzoek naar TBG-deficiëntie te verrichten.

TBG-deficiëntie is, evenals een laag geboortegewicht, een veel voorkomende oorzaak van een verlaagd totaal T4. Ook na de toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure in 1995 blijft TBG-deficiëntie de oorzaak van een groot aantal fout-positieve uitslagen. Dit komt omdat besloten is dat TBG-screeningsuitslag alleen een rol speelt bij kinderen met een T4 in de range van -1,6 SD tot en met -2,9 SD. Bij kinderen met een T4 van -3,0 SD of lager wordt de TBG-uitslag niet afgewacht. Deze kinderen worden meteen verwezen. Onder deze kinderen is de kans op ernstige CHT zo hoog dat wachten op de TBG-uitslag tot onwenselijke vertraging zou leiden bij de behandeling.

Gezien de storende rol die TBG-deficiëntie in de CHT-screening speelt, wordt deze eigenschap hierna kort besproken.

##### 4.4.1 TBG-deficiëntie

Een aantal individuen, zowel kinderen als volwassenen heeft weinig of geen thyroxine-bindend globuline (TBG), hetgeen zich kan uiten in een verlaagd (totaal) T4-gehalte in het serum. TBG-deficiëntie is geen oorzaak van klinische verschijnselen. De voornaamste rol van het transporteiwit TBG is waarschijnlijk het fungeren als buffersysteem dat plotselinge veranderingen in de hormoonconcentraties kan opvangen. Het is een relatief frequent voorkomende eigenschap die in de meeste gevallen recessief erfelijk is, en via het X-chromosoom wordt overgedragen. Het komt derhalve meer bij jongens voor dan bij meisjes. In de literatuur worden, mede afhankelijk van de gekozen definitie, prevalenties opgegeven van 1 : 3.080 tot 1 : 10.000.

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

##### *Definitie en prevalentie*

Als criterium voor TBG-deficiëntie wordt hier gesteld een serologische TBG-waarde van  $\leq 15$  mg/l (280 nmol/l). Bij ontbreken van dit gegeven werd uitgegaan van de T3-harsopname of TBG-test. Tot

1988 werd de uitslag opgevraagd en waarden  $\leq 80\%$  werden als TBG-deficiëntie beschouwd. Vanaf 1988 wordt gevraagd: „Wijst T3-harsopname of TBG-test op TBG-deficiëntie? ( ) ja ( ) nee”.

Volgens de genoemde criteria werd in 1995 bij 50 kinderen TBG-deficiëntie geregistreerd. Dit is 0,026% van het aantal gescreenden. In 1994 was dit percentage nog twee keer zo hoog, namelijk 0,054%. Hieruit volgt dat toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure tot een aanzienlijke vermindering van het aantal fout-positieve screeningsuitslagen heeft geleid.

Het betrof 39 jongens en 11 meisjes. De verdeling van TBG-deficiëntie naar entadministratie is weergegeven in tabel 19.

*Tabel 19* TBG-deficientie van de verwezen kinderen in 1995 naar entadministratie

Entadministratie	n
Groningen	4
Friesland	3
Drenthe	0
Overijssel	2
Flevoland	3
Gelderland	10
Utrecht	2
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	5
Amsterdam	3
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	4
Rotterdam	6
Zeeland	0
Noord-Brabant	6
Limburg	1
Onbekend	1
<b>Totaal</b>	<b>50</b>

#### 4.5 Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend

Van de 376 verwijzingen ter diagnostiek van mogelijke congenitale hypothyreoïdie is van 10 kinderen (3%) geen diagnose bij het TNO-PG bekend. In 1994, 1993, 1992, 1991, 1990, 1989 en 1988 waren deze percentages respectievelijk 1, 2, 2, 4, 2, 3, en 4.

#### 4.6 Behandeling in relatie tot diagnose

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

- dat kinderen met permanente CHT niet worden behandeld; en

- dat kinderen met 'geen CHT' wel worden behandeld.

#### *Wel CHT, geen behandeling*

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

#### *Geen CHT, wel behandeling*

Behandeling met schildklierhormoon van kinderen met 'geen CHT' vond plaats bij zes kinderen.

### 4.7 Diagnose naar entadministratie

Tot slot van dit hoofdstuk worden in tabel 20 de diagnoses weergegeven naar entadministratie.

*Tabel 20*                      Diagnosen naar entadministratie van de verwezen kinderen geboren in 1995

Regio entadministratie	Permanente CHT	Passagere CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	2	4	13	0	1	20
Friesland	3	1	15	0	0	19
Drenthe	1	1	10	0	1	13
Overijssel	1	3	20	0	0	24
Flevoland	2	0	6	3	0	11
Gelderland	9	2	37	1	0	49
Utrecht	0	0	10	3	0	13
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	8	3	14	2	6	33
Amsterdam	2	2	6	0	0	10
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	15	7	32	2	1	57
Rotterdam	1	1	13	0	0	15
Zeeland	1	0	0	0	0	1
Noord-Brabant	11	5	49	6	0	71
Limburg	5	1	29	1	1	37
Onbekend	0	0	2	1	0	3
<b>Totaal</b>	<b>61</b>	<b>30</b>	<b>256</b>	<b>19</b>	<b>10</b>	<b>376</b>



## 5. DE METHODE VAN SCREENING

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

Voor een bespreking van de gebruikte screeningsmethodiek in het algemeen verwijzen we naar de rapportages over 1986 en 1987. In dit hoofdstuk wordt de methode gezien in relatie tot de resultaten over 1995. De verwijscriteria zijn vermeld in paragraaf 2.1.

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

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

In Nederland is destijds gekozen voor een gecombineerde T4/TSH-screening omdat hiermee naast patiënten met primaire CHT ook patiënten met secundaire/tertiaire CHT opgespoord kunnen worden. Uit eerdere rapportages is gebleken dat kinderen met een primaire CHT vrijwel altijd gevonden zouden worden wanneer het TSH als criterium voor verwijzing wordt gehanteerd. Patiënten met secundaire/tertiaire CHT hebben normale TSH-waarden en onderscheiden zich alleen van gezonde kinderen op grond van hun verlaagde T4-waarden. In voorgaande rapportages is aangegeven dat de positief voorspellende waarde van de screening tamelijk laag is. De voornaamste oorzaak van de lage voorspellende waarde is het feit dat we in Nederland ook kinderen verwijzen die alleen een laag (totaal) T4 hebben. Behalve patiënten met CHT hebben ook veel kinderen zonder CHT lage T4 waarden. Met name komt dit voor onder prematuren (zie 3.1) en kinderen met een TBG-deficiëntie (zie 4.4.1). De discussie in de LBC-CHT en de Adviescommissie-CHT heeft zich de afgelopen jaren dan ook toegespitst hoe dit probleem

ondervangen zou kunnen worden. In de groep met een laag screenings-T4 en een normaal screenings-TSH bevinden zich de patiënten met secundaire/tertiaire CHT. De Landelijke Adviescommissie-CHT en de Landelijke Begeleidingscommissie-CHT achten het op klinische gronden bijzonder wenselijk dat deze patiënten ook opgespoord worden. De LBC-CHT heeft daarom besloten dat nagegaan moet worden of een forse vermindering van het aantal fout-positieve uitslagen mogelijk is zonder patiënten met secundaire/tertiaire CHT te missen. Dit zou bereikt kunnen worden door naast het T4 en het TSH ook het thyroxine-bindend globuline (TBG) te bepalen uit hielprikbloed. Een door het Praeventiefonds gesubsidieerd project hiernaar is inmiddels afgerond. Op grond van de gunstige resultaten is met ingang van 1 januari 1995 TBG toegevoegd aan de screeningsmethode.

#### *Sensitiviteit*

Er is tot op heden één patiënt met CHT bekend die gemist is bij de screening in 1995. Het betreft een patiënt met secundaire/tertiaire CHT. De patiënt met secundaire/tertiaire CHT had bij screening op de leeftijd van 5 dagen een T4 van 93 nmol/l (-2,3 SD), een TBG van 470 nmol/l, een T4/TBG-ratio van 6,0 en een TSH < 3 mE/l. Omdat de patiënt onder de prematurenregeling viel (geboortegewicht 2045 gram, zwangerschapsduur 34 weken) was verwijzing niet geïndiceerd. Het kind is opgespoord op grond van hypoglycemieën.

De sensitiviteit van de screening in 1995 is dus 98% (61/62).

#### *Specificiteit*

Nemen we eenvoudigheidshalve aan dat onder de verwezen kinderen waarbij de diagnose (nog) niet bekend is geen patiënten met CHT voorkomen dan zijn er in 1995 van de gescreende kinderen 190.557 zonder CHT, namelijk 190.619 (totaal gescreend) minus 62 (gescreende CHT). Van de 376 verwezen kinderen zijn er 14 ten onrechte verwezen (zie 3.4), oftewel 362 zijn terecht verwezen. Van deze 362 hadden 61 wel CHT en 301 geen CHT. De specificiteit van de screening is:

$(190.557 - 301)/190.557$  is 99,84%.

#### *Positief voorspellende waarde*

Van de 362 (376-14 onterecht verwezen kinderen) terecht verwezen kinderen hadden 61 kinderen CHT. De positief voorspellende waarde is 16,9% (61/362). In 1994, 1993, 1992, 1991, 1990, 1989 en 1988 waren deze percentages respectievelijk 10,8, 10,2, 7,0, 6,3, 6,5, 7,7 en 5,7.

Tabel 21 geeft de positief voorspellende waarde weer naar screeningscategorie van de kinderen die naar een kinderarts verwezen zijn. Uit de tabel blijkt dat de kans op CHT met name hoog is bij kinderen met 'afwijkende' TSH-waarden.

*Tabel 21* Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de gescreende kinderen, geboren in 1995, die in aanmerking kwamen voor verwijzing

T4 en TBG	TSH		
	'afwijkend'	'dubieus'	'negatief'
'afwijkend'	25/26 (=96%)	0/5 (= 0%)	2/152 (=1,3%)
'dubieus'	15/19 (=79%)	0/7 (= 0%)	3/70 (=4,3%)
'negatief'	10/28 (=36%)	3/29 (=10%)	-

zie paragraaf 2.1 voor de definities van 'afwijkend', 'dubieus' en 'negatief'

#### *Toevoeging van TBG aan de screeningsprocedure*

Toevoeging van TBG aan de procedure heeft niet alleen geleid tot een hogere specificiteit en dus tot een hogere positief voorspellende waarde, maar heeft ook geleid tot het opsporen van een patiënt met secundaire/tertiaire CHT die in voorgaande jaren gemist zou zijn (zie tabel 13, nr. A53). Het betreft een patiënt met een T4 van -1,6 SD bij de eerste hielprik, een T4/TBG-ratio van 8,2 en een TSH van 5 mE/l. Bij de tweede hielprik was het T4 -2,2 SD, de T4/TBG-ratio 6,9 en het TSH 5 mE/l. Of de invoering van TBG ook geleid heeft tot het missen van patiënten zal pas over enige jaren duidelijk worden.

#### Conclusies

- Eén patiënt met secundaire/tertiaire CHT had een fout-negatieve uitslag bij de screening. Het betrof een prematuur. Deze patiënt zou ook volgens de verwijzingscriteria in voorgaande jaren gemist zijn.
- Toevoeging van TBG aan de procedure heeft geleid tot een hogere positief voorspellende waarde. Tevens is hierdoor een patiënt met secundaire/tertiaire CHT opgespoord die anders gemist zou zijn.





**LITERATUUR**

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

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

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

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

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

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

DELANGE F, BOURDOUX P, ERMANS AM. Transient disorders of thyroid function and regulation in preterm infants. In: Delange F, Fisher DA, Malvaux P, eds. Pediatric and Adolescent Endocrinology. vol. 14. Basel: Karger, 1985:369-93.

DERKSEN-LUBSEN G. Screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands. Proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam, 1981.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LOEBER JG, ELVERS LH, ENDERT E, LANDEGHEM AAJ van, SAMSON G, VERHEUL FEAM. Rapport over de analytische vergelijking van de CHT-laboratoria. Landelijk bevolkingsonderzoek op congenitale hypothyreoïdie. Bilthoven: RIVM, 1e kwartaal 1981 - 4e kwartaal 1995.

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

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

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

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

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

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

VERKERK PH, DERKSEN-LUBSEN G, VULSMA T, LOEBER JG, VIJLDER DE JJM, VERBRUGGE HP. Evaluatie van een decennium neonatale screening op congenitale hypothyreoïdie in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137: 2199-2205.

VERKERK PH. De screening op phenylketonurie en congenitale hypothyreoïdie. Tijdschrift voor Verloskundigen 1994;19:386-91.

VERKERK PH, BOEKEN KRUGER-MANGUNKUSUMO RS. Leeftijd bij de hiepriek aanzienlijk vervroegd [letter]. Tijdschrift voor Verloskundigen 1994;19:586.

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

VERKERK PH. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1994 en 3e meetpunt 1989: Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. Leiden: TNO-PG, 1995. Publ.nr. 95.069.

VERKERK PH, LOEBER JG, VULSMA T, VIJLDER JJM DE. De waarde van de bepaling van thyroxine-bindend globuline bij de screening op congenitale hypothyreoïdie. Publ. nr. 95.062. Leiden: TNO-PG, 1995.

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

VIJLDER JJM de. In en om de schildklier. Inaugurele rede Universiteit van Amsterdam, 1988.

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



## BIJLAGE 1

## 3e meetpunt 1990

*Inleiding*

In deze bijlage wordt verslag uitgebracht over het derde meetpunt van de kinderen verwezen bij de screening op CHT en geboren in 1990, die in het jaar van de rapportage minimaal 4 jaar oud zijn. Omdat de precieze diagnose van enkele kinderen nog niet vaststaat bij de jaarlijkse rapportages werd besloten om in het jaar dat de kinderen vier jaar zijn geweest een derde meetpunt in te stellen. De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten (zie ook de inleiding van dit rapport). Bij het derde meetpunt wordt, bij de behandelend kinderarts, nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CHT of waarbij nog geen conclusie mogelijk was. Kinderartsen die bij de eerste twee meetpunten gemeld hadden dat geen conclusie mogelijk was, omdat de betreffende patiënt overleden was worden niet opnieuw benaderd. Indien de subclassificatie bekend was bij het eerste of tweede meetpunt werd ook geen verdere navraag gedaan. De diagnoses zijn van belang omdat zij de 'gouden standaard' vormen waaraan de screeningsprocedure getoetst wordt.

Voor een uitvoerig verslag verwijzen we naar de rapportage bij kinderen geboren in 1989. In deze bijlage beperken we ons tot de subclassificatie van de patiënten met CHT en geven we een overzicht van de diagnoses naar entadministratie.

*Subclassificatie*

Sinds de rapportage over het eerste en tweede meetpunt is bij TNO-PG nog één kind gemeld dat verwezen is bij de screening. Van de 936 verwezen kinderen hadden bij het derde meetpunt 58 kinderen permanente CHT.

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

- vijf kinderen die geclassificeerd waren als permanente CHT, bleken passagère CHT te hebben
- tien kinderen die geclassificeerd waren als 'nog geen conclusie mogelijk' bleken geen CHT (n=5), passagère CHT (n=2) of CHT (n=3) te hebben

Tabel 1 geeft een overzicht van de subclassificatie.

Tabel 1 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1990

Subclassificatie	n
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
agenesie	17
ectopie	13
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	7
Tg-synthese-defekt	1
trapping-defect	1
(Nog) onbekend	10
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	9
Totaal	58

*Diagnosen naar entadministratie*

Tabel 2 geeft de diagnosen naar entadministratie. Bij 11 kinderen was geen conclusie mogelijk, zes van de elf zijn overleden.

Tabel 2 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1990

Entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	1	0	33	0	0	34
Friesland	1	1	32	1	1	36
Drenthe	3	0	19	0	1	23
West-Overijssel	1	1	42	0	0	44
Twente	1	1	39	0	0	41
Flevoland	0	1	5	0	0	6
Gelderland	12	2	151	0	1	166
Utrecht	4	3	58	2	0	67
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	7	5	80	0	3	95
Amsterdam	2	4	45	0	1	52
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	16	6	140	5	7	174
Rotterdam	1	2	21	0	0	24
Zeeland	1	0	11	0	0	12
Noord-Brabant	5	1	124	0	1	131
Limburg	3	1	17	2	2	25
Onbekend	0	0	5	1	0	6
Totaal	58	28	822	11	17	936

Reprografie: TNO-PG  
Projectnummer: 5845