TNO-Gezondheidsonderzoek

Nederlands Instituut voor
Praeventieve Gezondheidszorg TNO

Wassenaarseweg 56
2333 AL Leiden
Postbus 124
2300 AC Leiden

Fax 071 - 17 63 82
Telefoon 071 - 18 11 81

TNO-rapport

RAPPORTAGE VAN DE SCREENING OP CONGENITALE HYPOTHYREOïDIE BIJ KINDEREN GEBOREN IN 1991 EN 3E MEETPUNT 1986

Verslag van de Landelijke
Begeleidingscommissie CHT

NIPG-publikatienummer
92.066

september 1992

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

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

© TNO

P.H. Verkerk
S.P. Verloove-Vanhorick

Nederlandse organisatie voor
toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek

TNO-Gezondheidsonderzoek stelt zich ten doel bij te dragen aan de verbetering van preventie en behandeling van ziekten en afwijkingen door het toepasbaar maken van kennis op medisch biologisch, psychosociaal en epidemiologisch gebied ten behoeve van de volksgezondheid en de gezondheidszorg.

Op opdrachten aan TNO zijn van toepassing de Algemene Voorwaarden voor onderzoeksopdrachten aan TNO, zoals gedeponeerd bij de Arrondissementsrechtbank en de Kamer van Koophandel te 's-Gravenhage.

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van *f* 27,85 (incl. BTW) op postbankrekeningnr. 99.889 ten name van TNO-Gezondheidsonderzoek te Leiden onder vermelding van bestelnummer 92.066.

INHOUD

pagina

SAMENVATTING i

INLEIDING 1

1. DEELNAME AAN DE SCREENING 2

2. BELOOP VAN DE SCREENING 6

2.1 De uitvoering van de screening 6
2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen 8
2.3 Onvoldoende vullingen 10

3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN 14

3.1 Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen en verschillen in verwijzingen tussen de regio's 14
3.2 Enkele kenmerken van de gescreende populatie 17
3.3 Tijdsduren 18
3.4 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen 29

4. DIAGNOSEN 31

4.1 Permanente CHT (zie tabel 16) 31
4.2 Passagère CHT 37
4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk (tabel 21) 40
4.4 Geen CHT 41
4.5 Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend 42
4.6 Behandeling in relatie tot diagnose 42
4.7 Diagnose naar regio van entadministratie 43

pagina

5. DE METHODE VAN SCREENING 44

LITERATUUR 49

BIJLAGEN 53

Bijlage 1: 3e meetpunt 1986 55
Bijlage 2: Landen waar gescreend wordt op CHT en PKU 57

SAMENVATTING

In *hoofdstuk 1* wordt de deelname aan de screening beschreven. Deze bedroeg 99,55%. Voor het eerst sinds de screening werd ingevoerd was er sprake van een lichte toename van het percentage niet-gescreenden. De absolute verschillen tussen de regio's zijn gering. Relatief gezien zijn er wel opvallende verschillen. Zo is het percentage niet-deelname in de grote steden een factor zes hoger dan in Drenthe.

Hoofdstuk 2 schetst het beloop. Het percentage onvoldoende met bloed gevulde filtreerpapierstrookjes bij CHT screening was 0,71%. Hiermee lijkt een einde gekomen te zijn aan de stijgende tendens die in 1986 begon. Er blijkt tussen de entadministraties een vrij grote spreiding te bestaan wat betreft het percentage onvoldoende vullingen. Limburg had het laagste percentage (0,03%) en Drenthe het hoogste (1,80%).

Nederland is voor wat betreft de laboratoriumbepalingen verdeeld in vijf regio's. Iedere regio heeft zijn eigen PKU en CHT laboratorium, met uitzondering van de regio Midden waar beide laboratoria op één lokatie gevestigd zijn. Het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU-screening in de verzorgingsgebieden Noord-Oost en Noord-West is opvallend veel lager dan het percentage onvoldoende vullingen bij de CHT-screening in deze regio's. Mogelijk wordt dit veroorzaakt doordat de PKU-laboratoria in beide regio's niet de twee best met bloed gevulde vlekjes doorsturen naar het CHT-laboratorium, zoals voorgeschreven door het draaiboek.

In *hoofdstuk 3* wordt de populatie zuigelingen (908) beschreven die op grond van de screening naar een kinderarts werd verwezen voor nader diagnostisch onderzoek. Er zijn opvallende verschillen tussen de entadministraties in het percentage verwezen kinderen, variërend van 0,25% (Zeeland) tot 0,64% (Noord-Brabant). Ook tussen entadministraties die gebruik maken van hetzelfde laboratorium zijn er grote verschillen. Dit betekent dat een belangrijk deel van de variatie gezocht moet worden in de populatie gescreende kinderen. Ook na correctie voor (passagère) CHT, TBG-deficiëntie en een laag geboortegewicht bleven er verschillen bestaan in het percentage verwezen kinderen.

Ondanks het feit dat de screeningscriteria voor prematuren zijn herzien medio 1982 blijkt dat onder de verwezen kinderen nog veel vroeggeborenen voorkomen (29%). In de Adviescommissie-CHT wordt thans nagegaan of de prematurenregeling zodanig aangepast kan worden dat het aantal verwijzingen onder prematuren afneemt, zonder dat het aantal gemiste patiënten toeneemt.

Bij het nagaan van de hoeveelheid tijd die verstrijkt tussen de (1) geboorte en de eerste hielprik, (2) eerste en tweede hielprik, (3) hielprik en melding aan de huisarts, (4) melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek vielen in ongunstige zin de volgende entadministraties op: Amsterdam, Rotterdam en Zuid-Holland. In Amsterdam werd 70% van de kinderen na de aanbevolen leeftijd

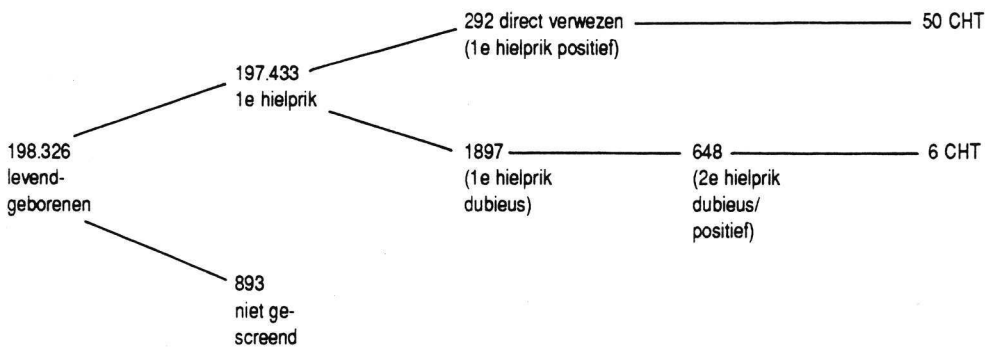
van zes tot en met acht dagen gescreend (heel Nederland 25%) en in 87% van de gevallen was het interval tussen de hielprik en de melding aan de huisarts groter dan een week (heel Nederland 35%). In Zuid-Holland was het interval tussen de eerste en tweede hielprik in 48% van de gevallen groter dan twee weken (heel Nederland 15%) en het interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts was in 60% van de gevallen groter dan een week (heel Nederland 35%). In Rotterdam was het interval tussen de hielprik en de melding aan de huisarts in 65% van de gevallen groter dan een week (heel Nederland 35%). In de periode 1981 tot en met 1991 werd slechts 54% van de direct verwezen CHT-patiënten behandeld voor de 21e dag. Bij CHT-patiënten die (vrijwel) geen T4 produceren was dit percentage 68. Ter vergelijking: bij PKU-patiënten lukt het in 90% van de gevallen om de behandeling voor de 21e dag te starten.

Van de 908 verwezen kinderen was bij 3% ten onrechte vervolgonderzoek aangevraagd.

Hoofdstuk 4: In 1991 werden 50 patiënten met primaire CHT en 6 patiënten met secundaire/tertiaire CHT opgespoord. Slechts de helft van de patiënten werd voor de streefdatum van 21 dagen behandeld met schildklierhormoon. Bij één patiënt met primaire CHT was er een zeer grote discrepantie tussen het TSH bij screening (0,02 µE/stans, ongeveer 5 mE/l) en het TSH bij diagnostisch onderzoek (>100 mE/l). Bij opnieuw inzetten van het TSH werd een waarde van 1,84 µE/stans (ongeveer 460 mE/l) bepaald. De oorzaak van de discrepantie is niet duidelijk. Meest aannemelijk is een laboratoriumfout.

Hoofdstuk 5: Eén patiënt met secundaire/tertiaire CHT had een fout-negatieve screeningsuitslag. De diagnose werd gesteld op de leeftijd van vijf maanden. In 1991 was de positief voorspellende waarde van de screening 6,3%.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 1991 weer:



Opmerking: in 1991 is één patiënt met secundaire/tertiaire CHT gemist bij de screening.

INLEIDING

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT) over alle in 1991 in Nederland geboren kinderen. De wijze van verslaggeving is grotendeels gelijk aan die van de voorgaande jaren.

In afwijking tot voorgaande jaren is dit jaar nadere aandacht besteed aan eventuele verschillen in het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT-screening. Verder is nagegaan welke factoren ten grondslag liggen aan de verschillen in het percentage verwezen kinderen tussen de entadministraties.

In een bijlage zijn de resultaten vermeld van het derde meetpunt bij kinderen geboren in 1986. De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten. 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.

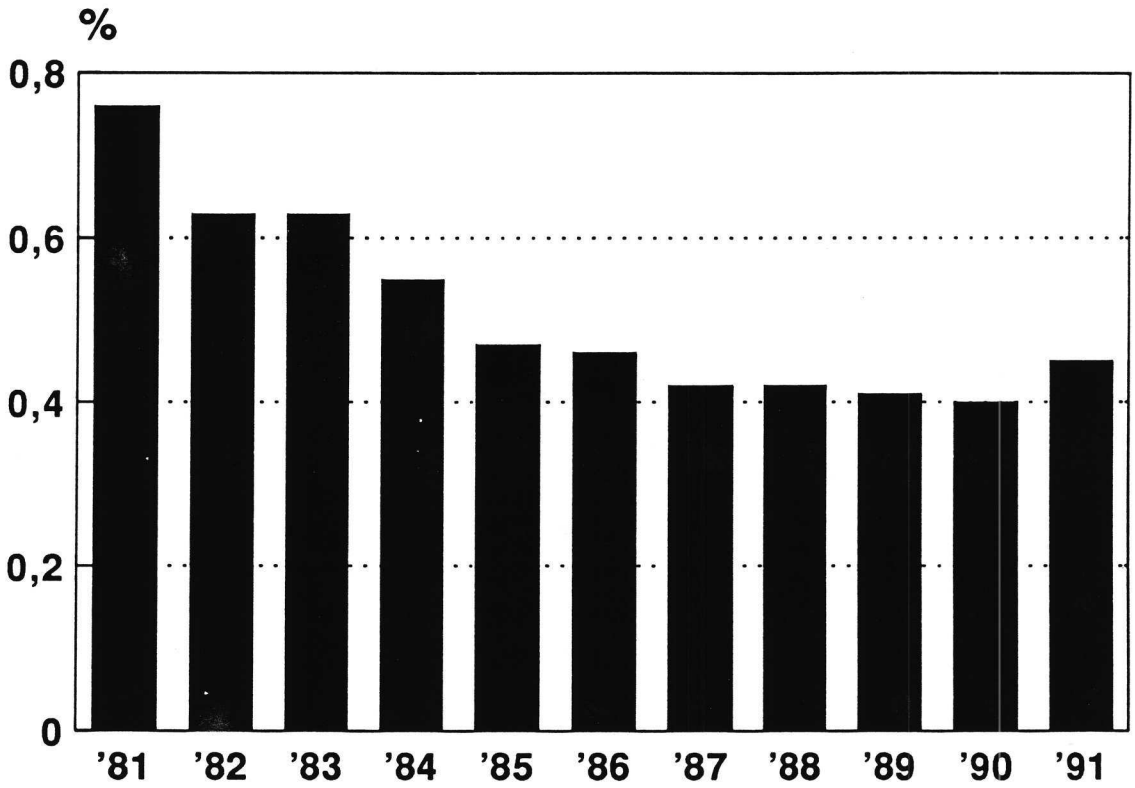
Tevens is een bijlage bijgevoegd waarin aangegeven wordt in welke landen men screent op PKU en CHT.

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

1. DEELNAME AAN DE SCREENING

Volgens de kwartaallijsten van de provinciale en grootstedelijke entadministraties werden in 1991 bij 197.433 van de 198.326 levendgeborenen in Nederland een hielprik afgenomen, dit is 99,55%. Bij de PKU-screening was het aantal gescreenden 197.432. Dit geringe verschil wordt veroorzaakt doordat in de provincie Utrecht bij sommige prematuren de hielprik voor de CHT-screening op een andere leeftijd wordt verricht dan die voor de PKU-screening. Deze procedure wijkt af van de wijze zoals voorgeschreven in het draaiboek. De kinderartsen in het betreffende ziekenhuis zijn inmiddels van het standpunt van de LBC op de hoogte. In figuur 1 wordt het percentage niet-deelname vanaf het begin van de screening in 1981 weergegeven. Voor het eerst sinds het begin van de screening is er sprake van een (lichte) stijging van het percentage niet-deelname.

Figuur 1 Niet-deelname aan de screening op CHT in 1981 tot en met 1991



De redenen van het niet deelnemen worden hieronder weergegeven, in vergelijking met 1990, 1989, 1988 en 1987. Bij enkele kinderen wordt opgegeven dat geen hielprik verricht is, omdat de ouders vertrokken zijn. Een kind wordt in deze categorie ondergebracht wanneer de ouders niet blijken te wonen op het aangegeven adres of wanneer de ouders verhuisd zijn naar het buitenland. Het is daarom aannemelijk dat enkele van deze kinderen elders in Nederland of in het buitenland toch gescreend zijn.

Tabel 1 De redenen van niet-deelname aan de CHT-screening in 1990, 1989, 1988 en 1987 (Gegevens ontleend aan de entadministraties)

Redenen	1991 n	1991 o/oo	1990 o/oo	1989 o/oo	1988 o/oo	1987 o/oo
Weigering en bezwaar	205	1,0	1,1	1,2	1,4	1,4
Overleden	307	1,6	1,9	1,6	1,8	1,8
Vertrokken	224	1,1	0,4	0,4	0,3	0,3
Onbekend	157	0,8	0,7	0,9	0,7	0,8
Totaal	893	4,5	4,0	4,1	4,2	4,22
Totaal aantal levendgeborenen	198.326		196.908	187.972	185.553	185.463

Wanneer de kinderen die vóór de screeningsleeftijd overleden buiten beschouwing worden gelaten, werd van alle kinderen die in aanmerking kwamen voor screening 99,70% onderzocht. In 1990 was dit 99,78%, in 1989 99,74%, in 1988 99,76% en in 1987 99,76%.

Tabel 2 toont de deelname per entadministratie. In iedere regio is de deelname 99% of hoger. Het percentage niet-gescreenden varieerde van 0,11% (Drenthe) tot 1,00% (Limburg).

Tabel 2 De deelname en de redenen van niet-deelname aan CHT-screening naar entadministratie; geboortejaar 1991

Regio van de entadministratie	Levend-geborenen	gescreend	niet-gescreend	Redenen van niet deelname: weigering/ bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend
Groningen	6521	6505	16 (0,25%)	6	9	1	0
Friesland	7809	7789	20 (0,26%)	9	9	2	0
Drenthe	5326	5320	6 (0,11%)	4	2	0	0
Overijssel	14567	14502	65 (0,45%)	40	23	2	0
Flevoland	2991	2984	7 (0,23%)	2	2	3	0
Gelderland	23794	23684	110 (0,46%)	37	35	0	38
Utrecht	14407	14344	63 (0,44%)	20	21	16	6
Noord-Holland (excl.Amsterd.)	22178	22114	64 (0,29%)	22	37	1	4
Amsterdam	9384	9326	58 (0,62%)	7	12	30	9
Zuid-Holland (excl.Rotterd.)	36060	35903	157 (0,44%)	20	62	2	73
Rotterdam	8558	8496	62 (0,72%)	4	14	22	22
Zeeland	4484	4465	19 (0,42%)	7	6	1	5
Noord-Brabant	28734	28623	111 (0,39%)	25	62	24	0
Limburg	13513	13378	135 (1,00%)	2	23	120	0
Nederland	198326	197433	893 (0,45%)	205	307	224	157

Entadministraties die in 1991 relatief gezien wat meer niet-gescreenden hadden, hadden dit ook in voorgaande jaren (tabel 3). Hetzelfde geldt mutatis mutandis voor entadministraties die in 1991 weinig niet-gescreenden hadden. Enige uitzondering vormt Limburg. Van 1987 tot 1991 was het percentage niet-gescreenden laag, variërend van 0,30% tot 0,44%. In 1991 had deze provincie echter het hoogste percentage niet-gescreenden, namelijk 1,00%. De toename in Limburg komt voornamelijk door een sterke stijging van het aantal kinderen dat geboekt is onder de categorie 'vertrokken'. In voorgaande jaren werden onder deze categorie vrijwel geen kinderen geboekt, terwijl het in 1991 120 kinderen betrof. Bij navraag bleek dat dit vermoedelijk samenhangt met de wijze van registreren. Waarschijnlijk werden voorheen kinderen geboren van ouders die werken bij Afcent (centrale staf van de NAVO) niet opgenomen in de kwartaallijsten, terwijl dit in 1991 wel gebeurd is. Volgens de entadministratie worden deze kinderen gescreend door de medische afdeling van Afcent. Aangezien deze kinderen niet worden opgenomen in het bevolkingsregister is geadviseerd om ze in vervolg ook niet op te nemen in de kwartaallijsten.

Neemt men aan dat de categorie 'vertrokken' in 1991 even groot was als in het voorgaande jaar dan zou het percentage niet-gescreenden 0,38 zijn. Dit is lager dan dat van 1990.

Tabel 3 Niet-deelname aan de screening naar entadministratie in 1987, 1988, 1989, 1990 en 1991

Regio	1987 %	1988 %	1989 %	1990 %	1991 %
Groningen	0,13	0,08	0,10	0,05	0,25
Friesland	0,25	0,22	0,26	0,25	0,26
Drenthe	0,21	0,15	0,14	0,20	0,11
Overijssel	0,33*	0,47	0,41	0,50	0,45
Flevoland	-	0,37	0,43	0,49	0,23
Gelderland	0,42	0,53	0,46	0,46	0,46
Utrecht	0,52	0,51	0,49	0,37	0,44
Noord-Holland (excl.A'dam)	0,26	0,25	0,23	0,28	0,29
Amsterdam	0,57	0,52	0,59	0,73	0,62
Zuid-Holland (excl.R'dam)	0,52	0,47	0,54	0,46	0,44
Rotterdam	0,56	0,67	0,52	0,65	0,72
Zeeland	0,42	0,62	0,52	0,42	0,42
Noord-Brabant	0,49	0,38	0,41	0,36	0,39
Limburg	0,43	0,44	0,34	0,30	1,00
Nederland	0,42	0,42	0,41	0,40	0,45

* inclusief Flevoland

Conclusie: voor het eerst sinds de screening werd ingevoerd is er geen verdere daling meer van het percentage niet-gescreenden. Gezien de slechts geringe toename is er vooralsnog geen reden tot bezorgdheid. Ten eerste betreft het waarschijnlijk een registratie-artefact. Ten tweede doet het verloop in de afgelopen jaren vermoeden dat er sprake is van een stabilisering van het percentage niet-gescreenden op het zeer gunstige niveau van 0,4% tot 0,5%. De absolute verschillen in de percentages niet-deelname tussen de verschillende regio's zijn gering. Relatief gezien zijn er echter wel opvallende verschillen. Zo is het percentage niet-deelname in de grote steden ongeveer een factor zes hoger dan in Drenthe.

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 1991 worden vergeleken met die, op dezelfde wijze verkregen, van de voorgaande jaren.

2.1 De uitvoering van de screening

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

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

Tabel 3a Actie bij uitslag van eerste hielprik

T4 (s.d.)	TSH (µE/pons)		
	positief (≥0,20)	dubieus (0,11 - 0,19)	negatief (≤0,10)
positief (≤-3,0)	direct verwijzen	direct verwijzen*	direct verwijzen*
dubieus (-2,9 - -2,1)	direct verwijzen	2e hielprik	2e hielprik*
negatief (≥-2,0)	direct verwijzen	2e hielprik	geen actie

* Met uitzondering van prematuren; zie 2.1.1

Tabel 3b Actie bij uitslag van tweede hielprik

T4 (s.d.)	TSH (µE/pons)		
	positief (≥0,20)	dubieus (0,11 - 0,19)	negatief (≤0,10)
positief (≤-3,0)	verwijzen	verwijzen	verwijzen*
dubieus (-2,9 - -2,1)	verwijzen	verwijzen	verwijzen*
negatief (≥-2,0)	verwijzen	verwijzen	geen actie

* Met uitzondering van prematuren; zie 2.1.1.

2.1.1 Uitzonderingspositie prematuren

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

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

2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

Het aantal en het percentage herhalingsonderzoeken en verwijzingen wordt in tabel 4 weergegeven, in vergelijking met de voorgaande jaren. Het aantal negatieve uitslagen bij het eerste hielprikonderzoek bedroeg 193.779, dit is 98,15% van het aantal gescreende kinderen. Dit is ongeveer even groot als in voorgaande jaren.

Het percentage onvoldoende vullingen is dit jaar 0,71% van het aantal gescreenden. Dit is aanzienlijk gunstiger dan in het voorgaande jaar. In paragraaf 2.3 wordt hier nader op ingegaan.

Bij elf zuigelingen werd geen tweede hielprik verricht en vier kinderen werden niet verwezen, hoewel dit wel geïndiceerd was. De reden is bijvoorbeeld weigering van de ouders of overlijden van het kind. Bij de tweede hielprik was het aantal onvoldoende vullingen 16 en er waren 14 kinderen met onvoldoende vulling bij de eerste hielprik, waarbij de uitslag van de tweede hielprik dubieus was.

Het aantal naar een kinderarts verwezen kinderen na de eerste of tweede hielprik bedroeg 936. Bij 38 kinderen werd een derde of zelfs vierde hielprik afgenomen, hiervan werden negen kinderen ingestuurd. Het totale aantal verwezen kinderen volgens de kwartaallijsten is derhalve 945.

Tabel 4 Uitslagen en verwijzingen van de eerste en tweede hielprik in 1991 (aantallen en percentages) en in 1990, 1989, 1988 en 1987 (percentages). Gegevens ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties

	1991		1990	1989	1988	1987
	n	% *	% *	% *	% *	% *
Na eerste hielprik:						
Negatief	193.779	98,15	97,90	97,90	98,06	98,17
Dubieus	1.897	0,96	1,05	1,13	1,11	1,20
Positief	292	0,15	0,13	0,14	0,15	0,14
Onvoldoende vulling	1.406	0,71	0,91	0,83	0,67	0,48
te vroeg geprikt/ overige	59	0,03	0,00	0,01	0,00	-
Na tweede hielprik:						
Negatief	2.673	1,35	1,60	1,56	1,41	1,33
Dubieus^ + positief	648	0,33	0,33	0,35	0,35	0,28
Totaal verwezen na de eerste of tweede hielprik	936	0,47	0,46	0,49	0,50	0,43
Totaal gescreend	197.433		196.116	187.197	184.773	184.686

* Van het totale aantal gescreende zuigelingen
^ en eerste hielprik eveneens dubieus.

Tabel 5 toont de uitslagen en de verwijzingen na eerste en tweede hielprik naar entadministratie van de woonplaats. In Limburg is het percentage onvoldoende vullingen het laagst en wel 0,03%. In Drenthe is dit percentage het hoogst en wel 1,80%. In 1990 was het percentage in Drenthe nog 0,93%. Opvallend is verder de ontwikkeling in Gelderland en Utrecht. Enkele jaren geleden hadden deze provincies nog veruit het hoogste percentage onvoldoende vullingen. Mede door de akties die de laatste jaren ondernomen zijn liggen de percentages nu op het landelijk gemiddelde.

Tabel 5 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede hielprik in 1991 naar entadministratie. Gegevens ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties

	gescreend	na 1e hielprik					na 2e hielprik		verwezen	
		neg.	dub.	pos.	onvold.vulling		neg.	dub. + pos.	n	% *
					n	% *				
Groningen	6505	6374	49	5	77	1,18	111	14	19	0,29
Friesland	7789	7637	48	9	95	1,22	126	15	24	0,31
Drenthe	5320	5171	50	3	96	1,80	116	21	24	0,45
Overijssel	14502	14156	169	26	151	1,04	261	59	85	0,59
Flevoland	2984	2930	12	3	39	1,31	46	5	8	0,27
Gelderland	23684	23242	229	41	170	0,72	288	97	136	0,57
Utrecht	14344	14120	95	14	115	0,80	186	22	36	0,25
N.Holland (excl.Adam)	22114	21727	120	24	210	0,95	314	45	69	0,31
Amsterdam	9326	9142	82	7	95	1,02	144	30	37	0,40
Z.Holland (excl.Rdam)	35903	35257	352	76	218	0,61	419	151	227	0,63
Rotterdam	8496	8368	67	16	45	0,53	84	28	44	0,52
Zeeland	4465	4422	21	5	17	0,38	31	6	11	0,25
N.Brabant	28623	28008	490	51	74	0,26	430	132	183	0,64
Limburg	13378	13225	113	12	4	0,03	117	23	33	0,25
Nederland	197433	193779	1897	292	1406	0,71	2673	648	936	0,47

Opmerking: in de tabel zijn de 59 kinderen, die te vroeg geprikt zijn of om een andere reden een tweede hielprik kregen, niet vermeld
* ten opzichte van het aantal gescreenden.

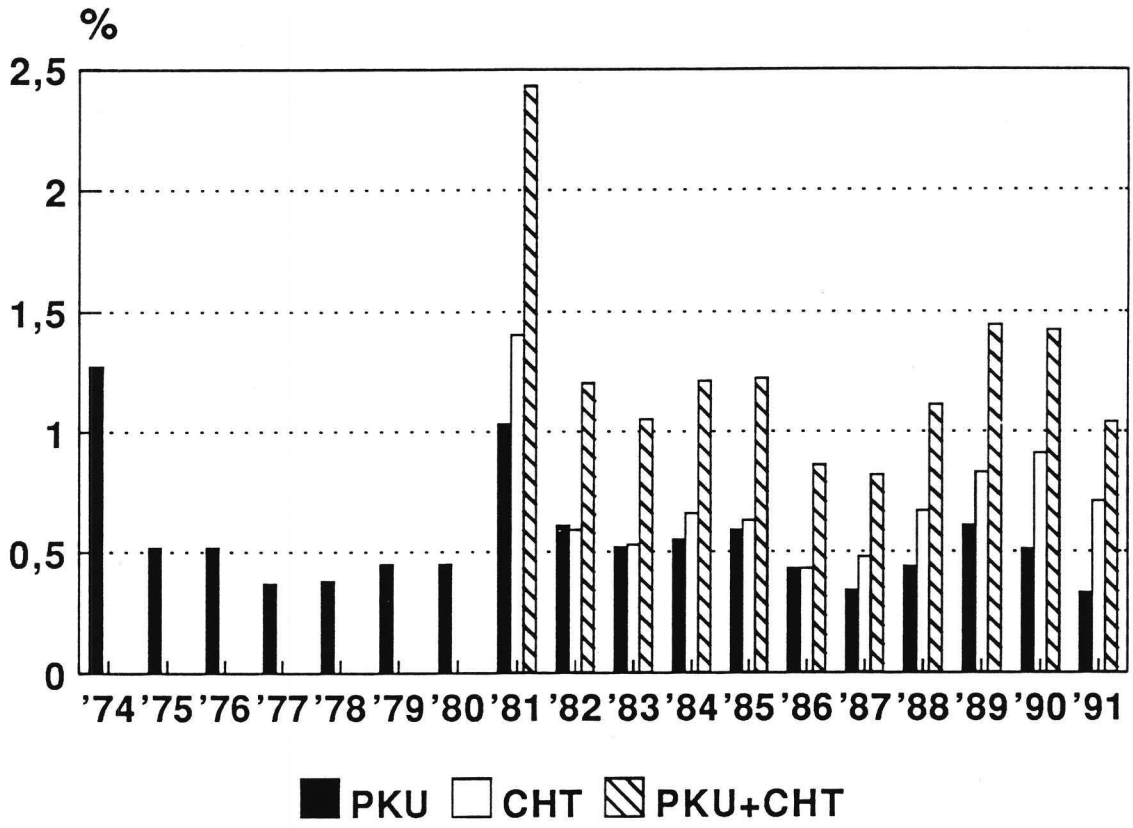
2.3 Onvoldoende vullingen

Verloop

In figuur 2 wordt het verloop gegeven 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 screeningen was het percentage onvoldoende vullingen hoog. Bij de PKU screening is het percentage in 1991 lager dan in de meeste vooraf-

gaande jaren. Bij de CHT screening is er weer een daling te constateren na de toename in de periode van 1986 tot en met 1990. Opmerking: aangezien bij één kind zowel onvoldoende materiaal kan zijn voor de PKU als voor de CHT-bepalingen, kan de som van het percentage OV in figuur 2 niet geïnterpreteerd worden als het percentage kinderen waarbij opnieuw een hielprik verricht moest worden.

Figuur 2 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 1991



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

Bij de hielprik dienen de vier rondjes van het filtreerpapier goed met bloed te worden gevuld. Het filtreerpapierstrookje wordt dan opgestuurd naar het PKU-laboratorium. Daar worden twee rondjes achtergehouden en twee rondjes worden doorgestuurd naar het CHT-laboratorium. In het draaiboek van de screening wordt gesteld dat in geval niet alle rondjes goed gevuld zijn, de beste twee dienen te worden doorgestuurd naar het CHT-laboratorium.

Het totale aantal onvoldoende vullingen (PKU plus 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 ten aanzien van het doorsturen van de vlekjes naar het CHT-laboratorium.
Stel in PKU-laboratorium A worden de beste twee vlekken achtergehouden en de minst gevulde vlekken worden doorgestuurd. PKU-laboratorium B houdt zich daarentegen wel aan het voorschrift van het draaiboek en stuurt de beste vlekjes door. Berekenen we nu het verschil in het percentage onvoldoende vullingen in regio A (CHT minus PKU screening) dan zal dit verschil groter zijn dan nul. Bij de PKU-screening is voor de bepaling namelijk minder bloed nodig dan bij de CHT-screening. In regio B zal dit verschil kleiner zijn of mogelijk zelfs negatief.
Nederland is voor wat betreft de laboratoriumbepalingen verdeeld in vijf regio's. Iedere regio heeft een eigen PKU en CHT laboratorium. Alleen in de regio Midden is het PKU en CHT laboratorium op één lokatie gevestigd.

Tabel 6 geeft de percentages onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening en het verschil in deze percentages naar verzorgingsgebied van de laboratoria voor de afgelopen drie jaar. In de regio's Midden, Zuid-West en Zuid-Oost zijn de verschillen het kleinst. In sommige jaren zijn de verschillen zelfs negatief. In de regio's Noord-Oost en Noord-West is het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU-screening aanzienlijk lager dan bij de CHT-screening.

Tabel 6 Gescreenden, onvoldoende vullingen en verschil in onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening naar verzorgingsgebied van de laboratoria in 1989, 1990 en 1991

Regio	gescreend	PKU		CHT		CHT - PKU
	n	n	(%)	n	(%)	(%)
1989						
Noord-Oost	33.155	41	(0,12)	256	(0,77)	(0,65)
Midden	36.092	691	(1,91)	702	(1,95)	(0,04)
Noord-West	32.068	40	(0,12)	330	(1,03)	(0,91)
Zuid-West	45.789	285	(0,62)	238	(0,52)	(-0,10)
Zuid-Oost	40.095	46	(0,11)	19	(0,05)	(-0,06)
1990						
Noord-Oost	34.172	19	(0,06)	316	(0,92)	(0,86)
Midden	37.801	516	(1,37)	524	(1,39)	(0,02)
Noord-West	34.056	38	(0,11)	494	(1,45)	(1,34)
Zuid-West	47.840	395	(0,83)	376	(0,79)	(-0,04)
Zuid-Oost	42.249	34	(0,08)	84	(0,20)	(0,12)
1991						
Noord-Oost	34.116	24	(0,07)	419	(1,23)	(1,16)
Midden	38.027	282	(0,74)	285	(0,75)	(0,01)
Noord-West	34.424	25	(0,07)	344	(1,00)	(0,93)
Zuid-West	48.864	281	(0,58)	280	(0,57)	(-0.01)
Zuid-Oost	42.001	33	(0,08)	78	(0,19)	(0,11)

Conclusie:

1) In 1991 lijkt een einde gekomen te zijn aan de stijgende lijn in het percentage onvoldoende vullingen.

2) Er zijn opvallende verschillen in het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU en CHT screening in de regio's Noord-Oost en Noord-West. Mogelijk worden deze veroorzaakt doordat de PKU-laboratoria van deze regio's niet de beste vlekjes doorsturen naar het CHT-laboratorium.

Aanbeveling:

Het lijkt wenselijk bij de PKU laboratoria van de regio's Noord-Oost en Noord-West te informeren welk beleid gehanteerd wordt bij het doorsturen van de vlekjes naar het CHT-laboratorium. Zo nodig kunnen suggesties gegeven worden ter verbetering.

3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN

In dit hoofdstuk wordt de populatie kinderen beschreven die voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts werden verwezen. In 3.1 wordt het aantal geregistreerde meldingen betreffende kinderen die verwezen zijn gegeven. In de rapportage over 1990 werden opvallende verschillen tussen de regio's geconstateerd in het percentage verwezen kinderen. In 3.1 wordt hier nader op ingegaan. 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 het NIPG. Alle uit de screening voortkomende verwijzingen naar de kinderarts worden per individu eveneens door de entadministraties aan het NIPG gemeld. De uitslagen van de diagnostische onderzoeken worden door de kinderartsen aan het NIPG gezonden. Bij het NIPG vindt koppeling van deze gegevens plaats, controle, verwerking, analyse en verslaglegging.

3.1 Geregistreerde meldingen van verwezen kinderen en verschillen in verwijzingen tussen de regio's

Over het geboortejaar 1991 meldden de entadministraties bij het NIPG 908 kinderen die verwezen waren naar een kinderarts (tabel 7), hetgeen redelijk overeenkomt met de 945 kinderen die volgens de kwartaalcijfers van de entadministraties (zie 2.2) verwezen zijn.
Er zijn opvallende verschillen tussen de entadministraties in het percentage kinderen dat voor verwijzing in aanmerking komt. In Zeeland worden de minste kinderen verwezen (0,25%) en in Noord-Brabant de meeste (0,64%). Dit jaar is nagegaan of welke factoren hierbij een rol spelen. De verschillen kunnen veroorzaakt worden door (1) variatie als gevolg van verschillen tussen de gescreende kinderen en/of de wijze van screening en (2) laboratoriumvariatie. Achtereenvolgens zullen beide bronnen van variatie besproken worden.

Tabel 7 Aantal en percentage meldingen bij het NIPG per individu van verwijzingen over het geboortejaar 1991 naar entadministratie van de woonplaats

Regio entadministratie	n	(%)
Groningen	22	(0,34)
Friesland	27	(0,35)
Drenthe	30	(0,56)
Flevoland	12	(0,40)
Overijssel	85	(0,59)
Gelderland	140	(0,59)
Utrecht	38	(0,26)
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	68	(0,31)
Amsterdam	32	(0,34)
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	191	(0,53)
Rotterdam	29	(0,34)
Zeeland	11	(0,25)
Noord-Brabant	182	(0,64)
Limburg	36	(0,27)
Onbekend	5	-
Totaal	908	(0,46%)

^ ten opzichte van het aantal gescreenden

Variatie in de populatie gescreende kinderen en/of de wijze van screening

Bij variatie in de populatie gescreende kinderen moet men denken aan die factoren die van invloed zijn op het T4 dan wel het TSH-gehalte. Belangrijke factoren zijn bijvoorbeeld het al of niet hebben van:

- (passagère) CHT
- TBG-deficiëntie (zie 4.4.1)
- een laag geboortegewicht. Maar ook de wijze van screenen kan van invloed zijn. Stel bijvoorbeeld dat in regio A vrijwel alle prematuren op de aanbevolen leeftijd gescreend worden, terwijl dit in regio B zelden gebeurd. Als gevolg van de prematurenregeling (zie 2.1.1) zullen dan in regio A veel minder prematuren verwezen worden dan in regio B.

Kortom, indien de prevalentie van genoemde factoren niet gelijk is in de regio's kan dit leiden tot verschillen in het deel van de kinderen dat verwezen wordt. Of deze bron van variatie een belangrijke rol speelt kan nagegaan worden door de factor laboratoriumvariatie uit te schakelen. Dit is mogelijk door het onderling vergelijken van provincies, waarvan de bepalingen in hetzelfde laboratorium plaatsvinden. In Nederland zijn vijf laboratoria betrokken bij de bepalingen van de CHT-screening. De verzorgingsgebieden van de laboratoria vallen samen met de provinciegrenzen.

Ook tussen provincies die gebruik maken van hetzelfde laboratorium blijken opvallende verschillen te bestaan in het percentage verwezen kinderen (tabel 8). Zo wordt in Noord-Brabant 0,64% van de kinderen verwezen, terwijl in Limburg dit percentage 0,27 is. Zowel Noord-Brabant als Limburg maken gebruik van het laboratorium in Vught. Ook indien kinderen met (passagère) CHT, TBG-

deficiëntie of een laag geboortegewicht buiten beschouwing worden gelaten blijven er grote verschillen bestaan. Dit betekent dat behalve de genoemde factoren er nog meer factoren zijn waarin de populaties gescreenden van elkaar verschillen.

Tabel 8 Alle verwijzingen en de verwijzingen waarvoor geldt dat het kind geen (passagère) CHT heeft, geen TBG-deficiëntie en geen laag geboortegewicht naar verzorgingsgebied van de CHT-laboratoria en naar entadministratie in 1991

Regio	gescreend	verwijzingen			
		alle		alle minus (passagère) CHT, TBG-deficiëntie en een laag geboortegewicht	
		n	%	n	%
Noord-Oost (laboratorium Zwolle)					
Groningen	6505	22	0,34	12	0,18
Friesland	7789	27	0,35	7	0,09
Drente	5320	30	0,56	19	0,36
Overijssel	14502	85	0,59	41	0,28
		p=0,02		p=0,005	
Midden (laboratorium Bilthoven)					
Gelderland	23684	140	0,59	60	0,25
Utrecht	14344	38	0,26	16	0,11
		p<0,001		p=0,004	
Noord-West (laboratorium Amsterdam)					
Noord-Holland	22114	68	0,31	31	0,14
Amsterdam	9326	32	0,34	14	0,15
Flevoland	2984	12	0,40	7	0,23
		p=0,7		p=0,5	
Zuid-West (laboratorium Capelle aan de IJssel)					
Zuid-Holland	35903	191	0,53	84	0,23
Rotterdam	8496	29	0,34	17	0,20
Zeeland	4465	11	0,25	8	0,18
		p=0,005		p=0,7	
Zuid-Oost (laboratorium Vught)					
Noord-Brabant	28623	182	0,64	103	0,36
Limburg	13378	36	0,27	20	0,15
		p<0,001		p<0,001	

^ ten opzichte van het aantal gescreenden

Opmerking alle toetsen zijn tweezijdig uitgevoerd met behulp van de chi-kwadraattoets

Laboratoriumvariatie

Uit het voorgaande bleek dat de verschillen in verwijzingspercentage tussen de regio's voor een belangrijk deel berusten op factoren die samenhangen met de populatie gescreenden. Deze bevinding impliceert dat met de gegevens die het NIPG ter beschikking staan niet nagegaan kan worden hoe groot de bron laboratoriumvariatie is. Volgens het RIVM zijn er echter aanwijzingen

dat ook laboratoriumvariatie een rol speelt, zowel wat betreft de T4-bepaling (Elvers en Loeber, 1992a), als wat betreft de TSH-bepaling (Elvers en Loeber, 1992b).

Conclusie: Er zijn opvallende verschillen tussen de entadministraties in het percentage verwijzingen. Een belangrijk deel van de variatie blijkt te berusten op verschillen in de gescreende populatie. Deze verschillen konden niet volledig verklaard worden door verschillen in de prevalentie van passagère en permanente CHT, de prevalentie van TBG-deficiëntie en een laag geboortegewicht.

3.2 Enkele kenmerken van de gescreende populatie

In het eerste jaar van de screening was het het aantal prematuren met afwijkende screeningsuitslagen zeer hoog. Medio 1982 werden de kriteria voor deze groep daarom herzien (zie 2.1.1). Echter nog steeds blijkt het percentage vroeggeborenen en kinderen met een laag geboortegewicht onder de verwezen kinderen hoog te zijn (tabel 9). Zo is in de algemene populatie levendgeborenen het percentage vroeggeborenen slechts 5% (Verkerk & Noord-Zaadstra 1991).
Verder blijkt onder de naar een kinderarts verwezen kinderen het percentage jongens en het percentage overledenen hoog te zijn.

Tabel 9 Geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur en mortaliteit in de groep verwezen kinderen naar geboortejaar (percentages)

Kenmerk	1991	1990	1989	1988	1987
Geslacht					
jongen	64	63	63	66	65
meisje	36	37	37	34	35
Geboortegewicht ≤ 2500 gram					
ja	30	32	30	30	27
nee	70	68	70	70	73
Zwangerschapsduur ≤ 36 weken					
ja	29	31	30	30	28
nee	71	69	70	70	72
Overleden					
ja	0,9	1,2	1,1	1,3	1,1
nee/onbekend	99,1	98,8	98,9	98,7	98,9

Conclusie: De groep verwezen kinderen bestaat voor ongeveer een derde deel uit vroeggeborenen. Dit is ongeveer een factor zes hoger dan in de algemene populatie. In de Adviescommissie-CHT wordt thans nagegaan of de prematurenregeling zodanig aangepast kan worden dat een wezenlijke

vermindering optreedt van het aantal verwezen prematuren, zonder dat het aantal gemiste patiënten met CHT toeneemt.

3.3 Tijdsduren

In deze paragraaf zal nagegaan worden 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)
- de geboorte en de start van de behandeling (3.3.6).

De gegevens 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 intervallen zijn voor kinderen die ten tijde van de hielprik thuis zijn hebben we bij alle analyses kinderen met een laag geboortegewicht buiten beschouwing gelaten.

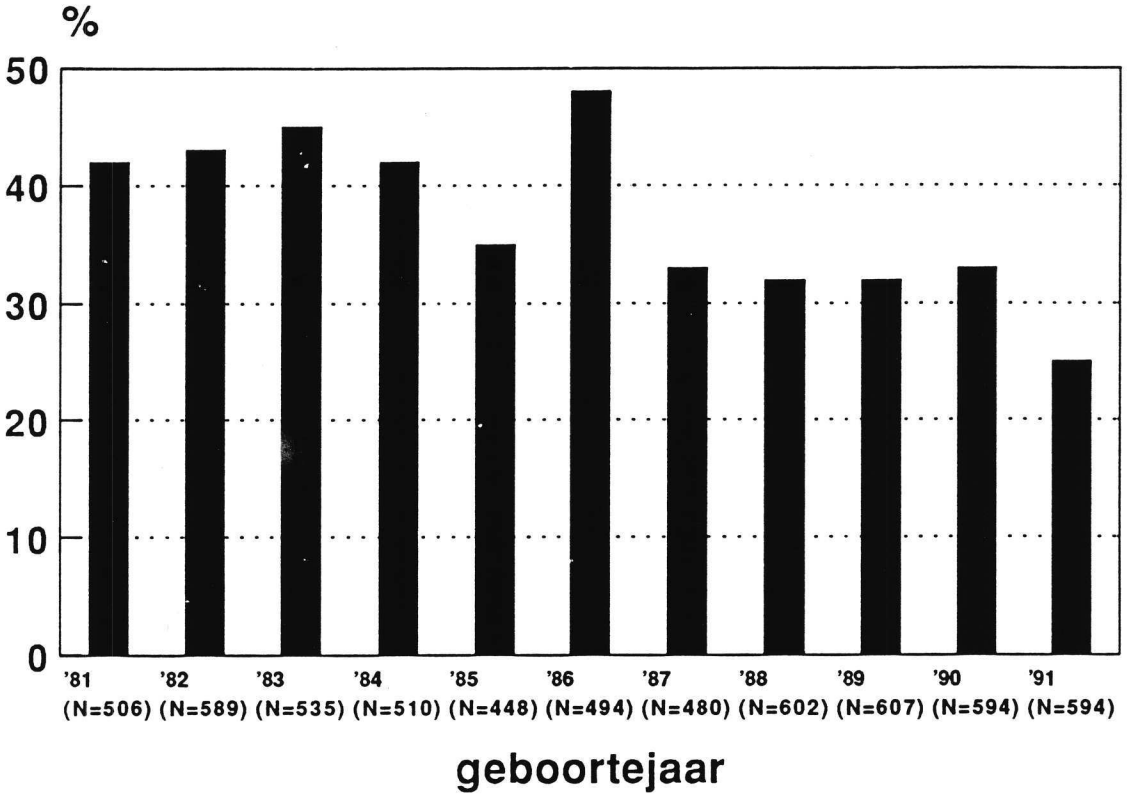
3.3.1 Leeftijd bij eerste hielprik

Figuur 3 geeft aan welk deel van de verwezen kinderen de hielprik heeft gekregen na de aanbevolen leeftijd van 6 tot en met 8 dagen in vergelijking met voorgaande jaren. In 1991 werd 25% te laat geprikt. In voorgaande jaren waren de percentages hoger.

Het percentage dat de hielprik op de 14e levensdag of later kreeg was in 1991 5,6, in 1990 8,4, in 1989 5,3, in 1988 6,1 en in 1987 7,7. Het percentage ontbrekende gegevens varieerde in de periode 1981 tot en met 1991 van 5 (in 1989) tot en met 19 (in 1985). In 1991 ontbrak de datum van de eerste hielprik in 5% van de gevallen.

Met name in Amsterdam is het percentage dat na de aanbevolen leeftijd gescreend is hoog, namelijk 70% (tabel 10).

Figuur 3 Percentage verwezen kinderen gescreend na de aanbevolen leeftijd van 6 tot en met 8 dagen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortejaar



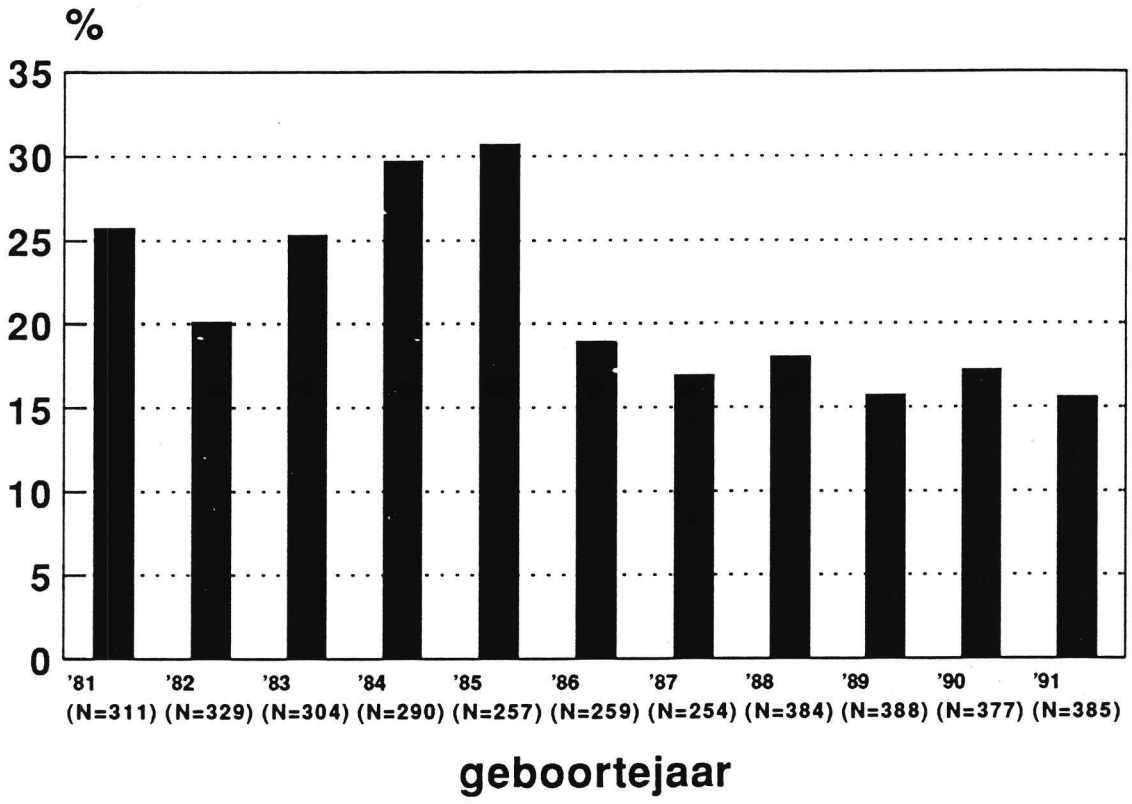
Tabel 10 Verwezen kinderen gescreend na de aanbevolen leeftijd van 6 tot en met 8 dagen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	gescreend na de aanbevolen leeftijd					
	ja		nee		totaal	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Noord-Oost						
Groningen	4	(27)	11	(73)	15	(100)
Friesland	2	(13)	13	(87)	15	(100)
Drenthe	4	(21)	15	(79)	19	(100)
Overijssel	17	(33)	35	(67)	52	(100)
Midden						
Gelderland	29	(31)	66	(69)	95	(100)
Utrecht	5	(21)	19	(79)	24	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	9	(17)	44	(83)	53	(100)
Amsterdam	16	(70)	7	(30)	23	(100)
Flevoland	2	(22)	7	(78)	9	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	35	(34)	68	(66)	103	(100)
Rotterdam	3	(14)	18	(86)	21	(100)
Zeeland	1	(11)	8	(89)	9	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	18	(14)	109	(86)	127	(100)
Limburg	3	(12)	23	(88)	26	(100)
Totaal	148	(25)	443	(75)	591	(100)

3.3.2 Interval tussen de eerste en tweede hielprik

In 1991 was het interval tussen de eerste en tweede hielprik in 15% van de gevallen twee weken of langer. Vanaf 1986 tot en met 1990 varieerden de percentages tussen 16 en 19 (figuur 4).
In de periode 1981 tot en met 1990 varieerde het percentage ontbrekende gegevens van 14 tot 35. In 1991 ontbrak de datum van de eerste en/of tweede hielprik in 16% van de gevallen.
Met name in Zuid-Holland is het interval tussen de eerste en tweede hielprik in veel gevallen (48%) twee weken of langer (tabel 11).

Figuur 4 Interval tussen de eerste en tweede hielprik twee weken of langer bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortejaar



Tabel 11 Interval tussen de eerste en tweede hielprik twee weken of langer bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

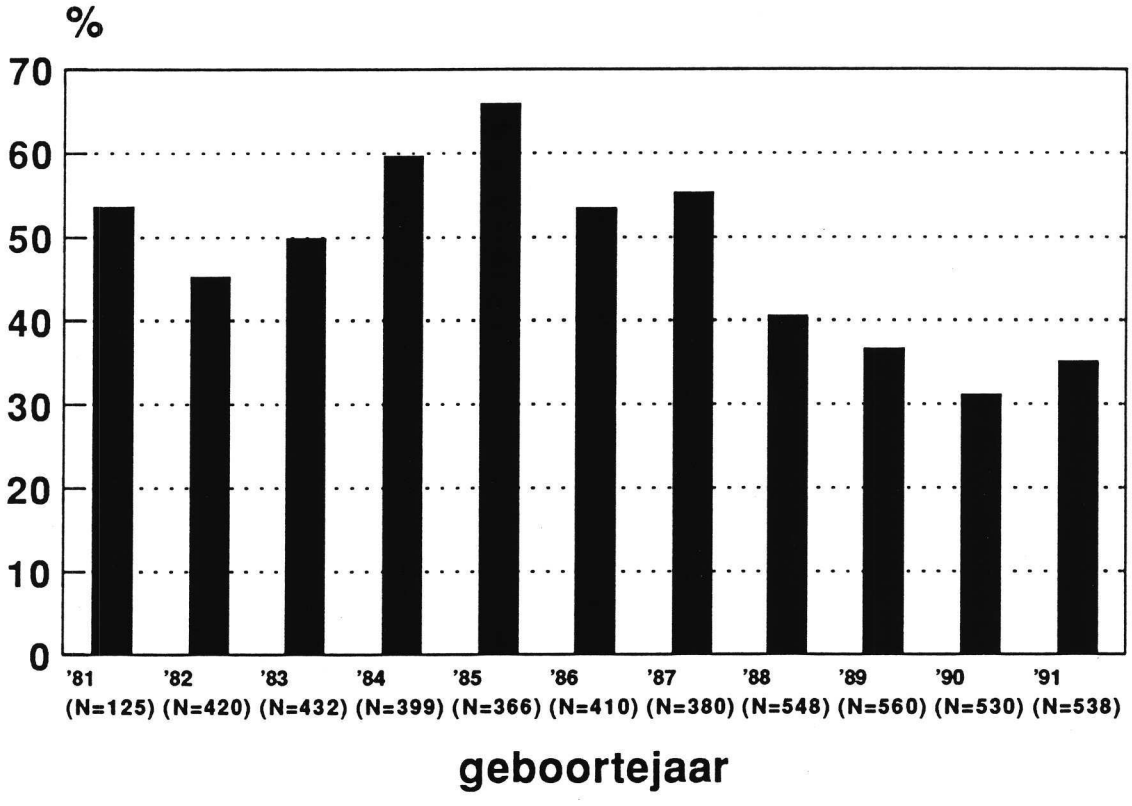
Entadministratie	Interval groter dan of gelijk aan twee weken					
	ja		nee		totaal	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Noord-Oost						
Groningen	0	(0)	12	(100)	12	(100)
Friesland	1	(13)	7	(88)	8	(100)
Drenthe	2	(17)	10	(83)	12	(100)
Overijssel	1	(3)	32	(97)	33	(100)
Midden						
Gelderland	8	(15)	44	(85)	52	(100)
Utrecht	1	(8)	12	(92)	13	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	2	(6)	34	(94)	36	(100)
Amsterdam	1	(6)	17	(94)	18	(100)
Flevoland	0	(0)	4	(100)	4	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	30	(48)	32	(52)	62	(100)
Rotterdam	0	(0)	14	(100)	14	(100)
Zeeland	0	(0)	5	(100)	5	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	10	(11)	80	(89)	90	(100)
Limburg	1	(6)	15	(94)	16	(100)
Totaal	57	(15)	318	(85)	375	(100)

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 kinderen, die direct verwezen dienen te worden, is 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. Figuur 5 toont het percentage kinderen waarbij het interval langer is dan een week. In 1991 was dit percentage 35. Vanaf 1985 lijkt er een afname te zijn van dit percentage. 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 1991 kon in een groot deel van de gevallen dit interval niet berekend worden (range 12% tot 34%).

Met name in Amsterdam (87%), Rotterdam (65%) en Zuid-Holland (60%) is dit interval in veel gevallen groter dan een week (tabel 12).

Figuur 5 Interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortejaar



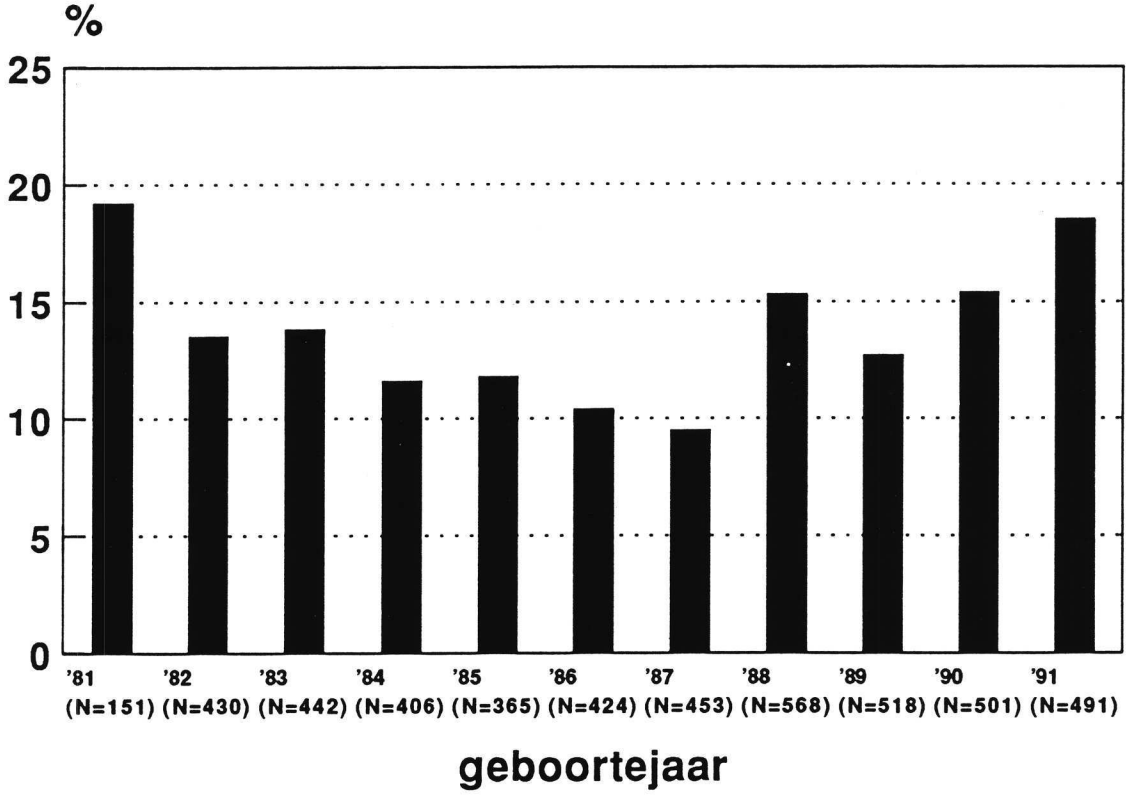
Tabel 12 Interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts groter dan een week bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	Interval groter dan 1 week					
	ja		nee		totaal	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Noord-Oost						
Groningen	2	(14)	12	(86)	14	(100)
Friesland	2	(13)	13	(87)	15	(100)
Drenthe	3	(18)	14	(82)	17	(100)
Overijssel	20	(41)	29	(59)	49	(100)
Midden						
Gelderland	11	(14)	67	(86)	78	(100)
Utrecht	5	(21)	19	(79)	24	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	18	(35)	33	(65)	51	(100)
Amsterdam	20	(87)	3	(13)	23	(100)
Flevoland	3	(43)	4	(57)	7	(100)
Zuid-West						
Zuid-Holland	54	(60)	36	(40)	90	(100)
Rotterdam	13	(65)	7	(35)	20	(100)
Zeeland	0	(0)	8	(100)	8	(100)
Zuid-Oost						
Noord-Brabant	32	(26)	93	(74)	125	(100)
Limburg	6	(38)	10	(63)	16	(100)
Totaal	189	(35)	348	(65)	537	(100)

3.3.4 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek

In 1991 was het interval tussen de melding aan de huisarts en het diagnostisch onderzoek van de kinderarts in 19% van de gevallen groter dan een week. Vanaf 1987 lijkt er een toename te zijn van het deel van de gevallen waarvoor dit interval groter is dan een week (figuur 6). 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 1991 kon in een aanzienlijk deel van de gevallen dit interval niet berekend worden (range 12% tot 34%). Er zijn geen opvallend grote verschillen tussen de verschillende entadministraties (tabel 13).

Figuur 6 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek groter dan een week bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortejaar



Tabel 13 Interval tussen melding aan de huisarts en diagnostisch onderzoek groter dan een week bij kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar entadministratie

Entadministratie	Interval groter dan 1 week					
	ja		nee		totaal	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Noord-Oost						
Groningen	2	(15)	11	(85)	13	(100)
Friesland	1	(10)	9	(90)	10	(100)
Drenthe	2	(10)	18	(90)	20	(100)
Overijssel	3	(7)	43	(93)	46	(100)
Midden						
Gelderland	18	(24)	57	(76)	75	(100)
Utrecht	6	(32)	13	(68)	19	(100)
Noord-West						
Noord-Holland	8	(20)	32	(80)	40	(100)
Amsterdam	3	(15)	17	(85)	20	(100)
Flevoland	1	(14)	6	(86)	7	(100)
Zuid-West						
Z-Holland	19	(22)	69	(78)	88	(100)
Rotterdam	2	(11)	16	(89)	18	(100)
Zeeland	1	(17)	5	(83)	6	(100)
Zuid-Oost						
N-Brabant	22	(19)	94	(81)	116	(100)
Limburg	3	(23)	10	(77)	13	(100)
Totaal	91	(19)	400	(81)	491	(100)

3.3.5 Leeftijd bij diagnostisch onderzoek

Van de kinderen die direct voor verwijzing in aanmerking komen is in 28% van de gevallen de leeftijd bij diagnostisch onderzoek groter dan of gelijk aan drie weken. Aangezien de aantallen voor de meeste entadministraties te klein zijn voor een zinnige interpretatie, beperken we ons tot een overzicht naar verzorgingsgebied van de laboratoria. Het deel van de direct verwezen kinderen dat drie weken of ouder is varieert van 17% in de regio Noord-Oost tot 38% in de regio Zuid-Oost. Gezien de kleine aantallen kunnen deze verschillen berusten op toeval (chi-kwadraat 5,5, df=4, p=0,24).

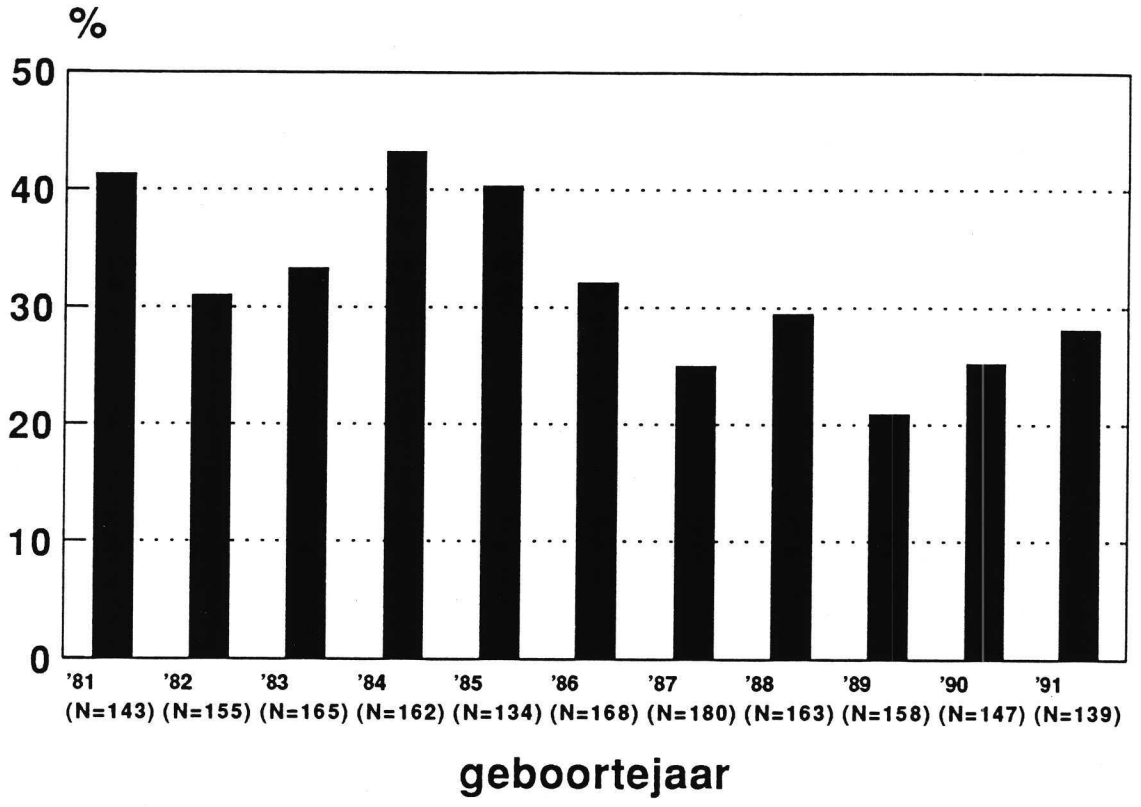
In de periode 1981 tot en met 1986 varieerde het percentage kinderen dat drie weken of ouder was bij diagnostisch onderzoek van 30 tot 40. Vanaf 1987 tot heden varieert dit percentage tussen de 20 en 30.

In 1991 ontbrak van 23% van de kinderen de datum van het diagnostisch onderzoek. In de periode 1981 tot en met 1990 varieerde dit percentage van 8 tot en met 18%.

Tabel 14 Leeftijd bij de geboorte ouder dan of gelijk aan drie weken bij direct verwezen kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar verzorgingsgebied van de laboratoria

Verzorgings-gebied van de laboratoria	Leeftijd groter dan of gelijk aan 3 weken					
	ja		nee		totaal	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Noord-Oost	4	(17)	20	(83)	24	(100)
Midden	6	(21)	23	(79)	29	(100)
Noord-West	4	(22)	14	(78)	18	(100)
Zuid-West	11	(37)	19	(63)	30	(100)
Zuid-Oost	14	(38)	23	(62)	37	(100)

Figuur 7 Leeftijd bij diagnostisch onderzoek groter dan of gelijk aan drie weken bij direct verwezen kinderen met een geboortegewicht groter dan 2500 gram naar geboortejaar



3.3.6 Leeftijd bij start van de behandeling bij CHT en PKU-patiënten

Dit jaar is de leeftijd bij aanvang van de behandeling van de CHT-patiënten vergeleken met de leeftijd waarop de behandeling bij de PKU-patiënten begint. Hierbij is uitgegaan van alle patiënten geboren in de periode 1981 tot en met 1991 die direct voor verwijzing in aanmerking kwamen. Behalve alle patiënten met CHT, is ook de subgroep van patiënten die (vrijwel) geen T4 produceren bestudeerd. Als kriterium voor (vrijwel) geen T4 produktie is gekozen voor een totaal T4 lager dan 50 nmol/l en/of een vrij T4 lager dan 5 pmol/l bij diagnostisch onderzoek. Juist voor laatstgenoemde groep is zeer tijdige behandeling essentieel. De gegevens van beide groepen zijn vergeleken met die van de PKU-patiënten geboren in dezelfde periode. Patiënten met PKU die opgespoord zijn in verband met een positieve familie-anamnese zijn buiten beschouwing gelaten.
Bij het invoeren van de screening werd ernaar gestreefd om alle patiënten voor de 21e levensdag te behandelen. Bij ongeveer de helft van alle direct verwezen CHT-patiënten lukt dit. In de subgroep

van CHT-patiënten met (vrijwel) geen T4-produktie is de situatie gunstiger, bijna 70% wordt voor de streefdatum behandeld. De PKU-screening laat zien dat het echter nog sneller kan, hier wordt 90% voor de streefdatum behandeld.

Tabel 15 Leeftijd bij de behandeling van direct verwezen patiënten met CHT en PKU, geboren in de periode 1981 tot en met 1991

Leeftijd (dagen)	Alle CHT-patiënten		CHT-patiënten die geen of zeer weinig T4 produceren		PKU-patiënten	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
< 21	233	(54)	188	(68)	71	(90)
≥ 21	195	(46)	87	(32)	8	(10)
totaal	428	(100)	275	(100)	79	(100)
	Chi-kwadr=33, df=1		Chi-kwadr=13, df=1			
	p<0,001^		p<0,001^			

^ ten opzichte van de PKU-patiënten

Conclusie: De volgende regio's vallen op in verband met één of meer langdurige intervallen: Amsterdam (leeftijd bij de hielprik en interval tussen hielprik en melding bij de huisarts), Zuid-Holland (interval tussen eerste en tweede hielprik en interval tussen de hielprik en melding aan de huisarts) en Rotterdam (interval tussen hielprik en melding aan de huisarts).
Slechts de helft van de CHT-patiënten wordt behandeld voor de 21e levensdag. De PKU-screening laat zien dat het aanzienlijk sneller kan. Uit de vorige rapportage is gebleken dat een belangrijke oorzaak gelegen is in het feit dat het interval van hielprik tot diagnostisch onderzoek bij de CHT-screening aanzienlijk langer is dan bij de PKU-screening.

3.4 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen

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

- kinderen die ten onrechte werden verwezen; en
- kinderen waarbij een tweede hielprik overbodig was.

- Van de in totaal 908 verwezen kinderen waren er 24 (2,6%) waarbij ten onrechte vervolgonderzoek werd gevraagd. In 1990, 1989, 1988 en 1987 waren deze percentages respectievelijk 3,1, 3,5, 2,3 en 3,5.
- Een tweede hielprik werd afgenomen bij 17 kinderen, hoewel ze op basis van de eerste hielprik reeds ingestuurd hadden kunnen worden. Hierbij speelt een rol dat de TSH-waarde later bekend is dan de T4-waarde en dat op grond van alleen de T4-waarde besloten is tot een tweede hielprik. Van deze 17 hadden namelijk 11 een TSH-waarde waarbij verwijzing direct geïndiceerd is ($\geq$ 0,20 µE/pons).

Conclusie: een relatief klein aantal kinderen van het totaal aan verwezen kinderen is ten onrechte ingestuurd.

4. DIAGNOSEN

De in het NIPG-databestand verzamelde gegevens van de 908 verwezen kinderen werden gecontroleerd op volledigheid en op discrepanties. Bij onvolledigheid werden ontbrekende gegevens opgevraagd en bij discrepanties werd nadere informatie ingewonnen. Het bestand wordt continu bijgewerkt. In dit rapport werd uitgegaan van het bestand op 4-08-1991.
De diagnostische conclusies werden in de volgende 5 rubrieken gegroepeerd:

PERMANENTE CHT		56
PRIMAIR	50	
SECUNDAIR/TERTIAIR	6	
PASSAGERE CHT		27
GEEN CHT		765
(NOG) GEEN CONCLUSIE		26
GEEN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK VERRICHT OF BEKEND		34
		908

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

4.1 Permanente CHT (zie tabel 16)

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 jaar tijdelijk de therapie met schildklierhormoon te onderbreken en nadere diagnostiek te verrichten. Op deze wijze wordt voorkomen dat het kind jarenlang onnodig wordt behandeld, indien het een geval van passagère CHT zou betreffen.

In tabel 16 wordt van alle 56 verwezen kinderen met primaire en secundair/tertiaire CHT vermeld: geslacht, T4- en TSH-waarde bij de eerste hielprik en bij diagnostisch onderzoek, de al of niet aanwezigheid van klinische symptomen bij eerste diagnostisch onderzoek, leeftijd bij behandeling en voorts de subclassificatie.

Discrepantie screeningsuitslag en uitslag diagnostisch onderzoek

Bij A20 was de TSH-uitslag bij de screening 0,02 µE/stans (ongeveer 5 mE/l) en bij diagnostisch onderzoek > 100 mE/l. Op verzoek van het NIPG werd in het betreffende CHT-laboratorium het TSH opnieuw bepaald. Dit keer werd een waarde van 1,84 µE/stans gevonden (ongeveer 460mE/l). De oorzaak van de zeer waarschijnlijk onjuiste bepaling is onduidelijk.

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 patiënten met primaire CHT in 1991 is 50, dit is 1:4000 levendgeborenen, hetgeen vergelijkbaar is met andere westerse landen (1:3000 - 1:4000).

Het aantal patiënten met secundair/tertiaire CHT is zes, dit is 1:33.000 levendgeborenen. Vulsma et al. (1989) melden een prevalentie van 1:26.000 over de periode januari 1981 tot en met september 1991.

Man/vrouw-ratio

Het betreft 14 jongens en 36 meisjes met primaire CHT (man/vrouw-ratio 0,4) en vijf jongens en één meisje met secundaire/tertiaire CHT.

Tabel 16 Enige gegevens van verwezen kinderen met primaire en secundaire/tertiaire CHT, geboren in 1991

			hielprik		diagnostisch onderzoek			beh	Diagnostische conclusie
A	gesl m/v	NIPG regnr	T4 -sd	TSH µE/ pons	klin* sympt	T4** nmol/l	TSH** mE/l	lft dg	
1	v	28	5,80	1,47	x	13	100	17	Primair; agenesie
2	m	156	5,50	3,86	+	10	1000	17	Primair
3	v	475	4,70	0,96	+	x	40	12	Primair; agenesie
4	m	781	4,70	0,96	+	x	324	22	Primair; agenesie
5	v	282	4,60	1,49	+	41	347	15	Primair; agenesie
6	v	735	4,40	0,54	+	20	1000	13	Primair; agenesie
7	m	148	4,20	1,20	x	18	200	5	Primair; agenesie
8	m	438	4,20	9,98	-	18	35	22	Primair; agenesie
9	m	820	4,10	2,70	x	17	734	21	Primair
10	m	570	4,10	0,96	+	10	23	36	Primair
11	v	17	4,10	0,96	+	5	710	20	Primair; Tg synth.def.
12	v	237	4,00	3,00	-	16	634	16	Primair; agenesie
13	m	445	4,00	1,72	x	x	100	22	Primair; agenesie
14	v	44	3,90	0,54	+	23	100	19	Primair; agenesie
15	m	673	3,90	0,03	x	38	3	11	Secundair/tertiair
16	v	503	3,80	2,00	+	x	321	24	Primair
17	v	303	3,70	0,96	x	x	480	x	Primair
18	v	490	3,70	1,42	x	x	300	23	Primair; agenesie
19	v	123	3,60	0,54	-	10	715	23	Primair; org. defect
20	v	444	3,50	0,02	+	13	100	19	Primair; agenesie
21	m	679	3,40	2,10	-	18	560	16	Primair; agenesie
22	v	74	3,30	0,54	x	126	x	24	Primair
23	v	233	3,30	0,96	+	x	408	26	Primair; agenesie
24	v	347	3,30	0,33	+	x	98	19	Primair; anders
25	m	474	3,20	1,66	-	x	280	17	Primair; anders
26	v	508	3,20	0,54	x	40	730	14	Primair; ectopie
27	v	200	3,10	0,03	-	65	5	19	Secundair/tertiair
28	v	299	3,10	2,99	-	x	45	16	Primair; ectopie
29	m	658	3,00	0,35	x	33	230	16	Primair
30	m	446	3,00	0,38	x	68	171	13	Primair; ectopie
31	v	254	2,90	0,54	x	50	658	21	Primair; ectopie
32	v	575	2,70	2,11	+	x	164	48	Primair; ectopie
33	v	338	2,60	0,18	-	87	58	40	Primair
34	v	400	2,60	3,54	-	74	100	27	Primair; ectopie
35	m	887	2,60	0,02	-	x	4	x	Secundair/tertiair
36	m	821	2,60	0,54	x	49	328	14	Primair
37	v	436	2,40	1,24	+	84	166	31	Primair; ectopie
38	v	406	2,40	0,67	+	74	200	x	Primair
39	v	36	2,40	0,96	-	90	133	26	Primair
40	v	689	2,40	0,20	x	x	44	40	Primair
41	v	667	2,40	0,77	x	x	45	26	Primair; ectopie
42	v	611	2,40	0,96	-	79	185	x	Primair; ectopie
43	m	659	2,40	0,03	-	x	5	39	Tertiair
44	v	472	2,30	1,47	x	x	318	20	Primair; ectopie
45	m	744	2,20	0,03	x	x	2	39	Tertiair
46	m	102	2,20	0,03	+	81	2	30	Tertiair
47	v	41	2,10	1,54	x	x	170	24	Primair; ectopie
48	v	152	2,00	0,54	-	101	227	x	Primair; ectopie
49	v	60	2,00	0,30	x	x	32	x	Primair; ectopie
50	m	343	1,90	0,11	x	x	20	32	Primair; org. defect
51	v	192	1,80	0,33	x	45	550	1	Primair; org. defect
52	m	822	1,80	0,54	x	95	169	20	Primair

Tabel 16 - vervolg -

			hielprik		diagnostisch onderzoek			beh	Diagnostische conclusie
A	gesl m/v	NIPG regnr	T4 -sd	TSH µE/ pons	klin* sympt	T4** nmol/l	TSH** mE/l	lft dg	
53	v	749	1,50	0,54	x	122	85	62	Primair; ectopie
54	v	211	1,50	1,86	-	70	295	x	Primair
55	v	268	1,30	0,34	-	160	28	95	Primair
56	v	350	1,00	0,30	-	x	25	234	Primair

* - = 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 1991 was 33% van de patiënten pas op de 21e levensdag of nog later bij de kinderarts (tabel 17). In voorgaande jaren werden vergelijkbare percentages gevonden (figuur 8).

Zover bekend zijn er geen kinderen die niet behandeld worden. Bij het invoeren van de screening werd er naar gestreefd dat alle patiënten voor de 21e levensdag behandeld zouden worden. In 1991 is dit in 53% van de gevallen niet gelukt. Ook in voorgaande jaren was dit percentage hoog (figuur 9).

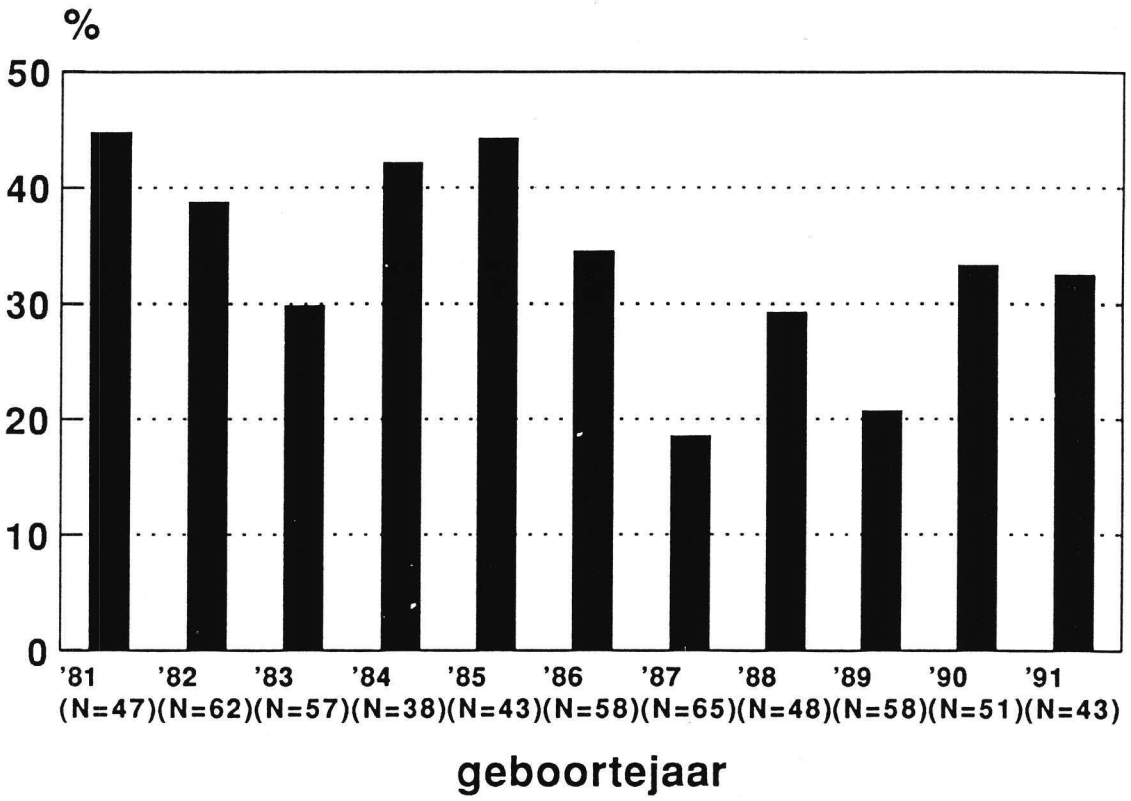
In twee gevallen was de behandeling reeds gestart voordat de screeningsuitslag bekend was (nr. A7 en A51).

Tabel 17 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek van verwezen kinderen met primaire en secundaire/teritaire CHT (N=56) over het geboortejaar 1991

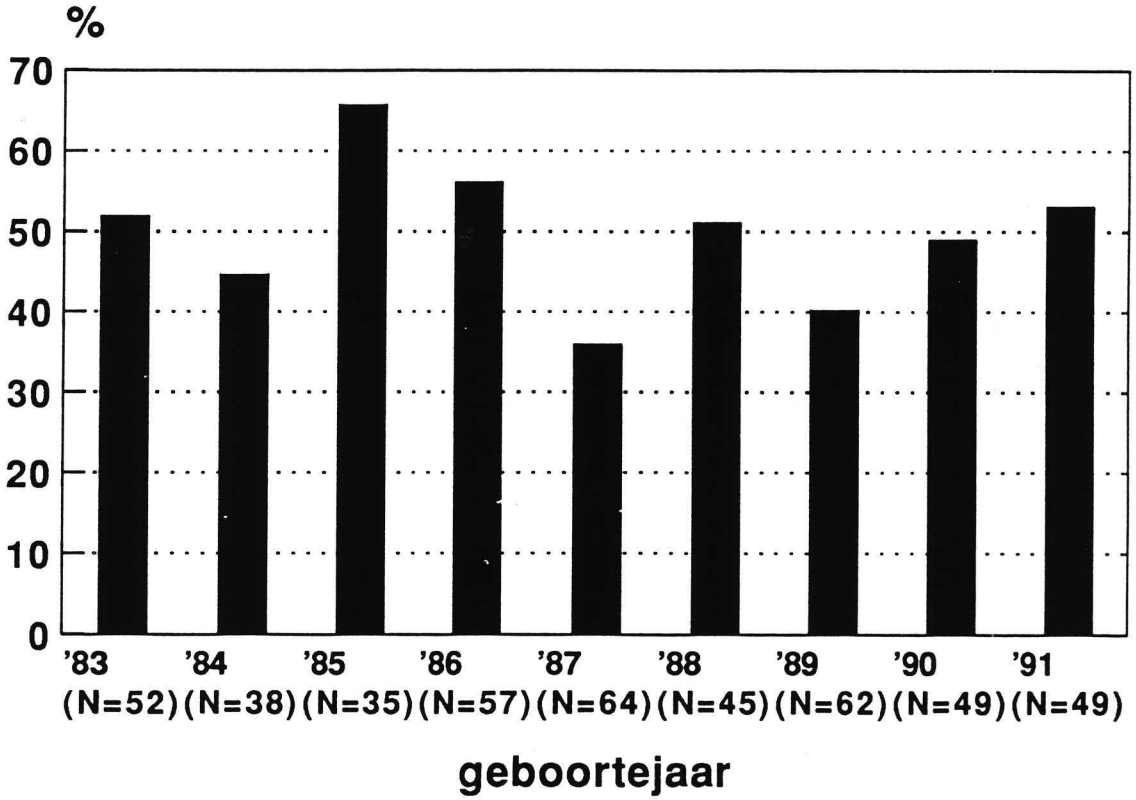
Leeftijd (in dagen)	eerste diagn. ond.		behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0 - 13	5	12	6	12
14 - 20	24	67	17	47
21 - 27	10	91	14	76
28 - 41	4	100	8	92
42 - 55	0	100	1	94
> 55	0	100	3	100
	43^		49#	

^ Van 13 kinderen was de datum van het eerste onderzoek niet bekend
\# Van 7 kinderen was de datum van ingang behandeling niet bekend .

Figuur 8 Diagnostisch onderzoek uitgevoerd na de 20e levensdag bij CHT patiënten naar geboortejaar



Figuur 9 Behandeling ingesteld na de 20e levensdag bij CHT patiënten naar geboortejaar



Klinische symptomatologie

Bij 16 van de 61 patiënten werd de vraag naar verschijnselen van CHT met ja beantwoord, bij 17 met nee en van 23 patiënten was dit gegeven niet bekend. Het betrof meestal de volgende aspecifieke verschijnselen: slecht drinken, navelbreuk, hypotonie en geprolongeerde icterus.

4.1.1 Primaire CHT

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

- *Aanlegstoornis*

Bij de primaire CHT is veruit de grootste groep die van een stoornis in de aanleg van de schildklier: thans 28 patiënten (tabel 18). Het is waarschijnlijk dat in de toekomst dit aantal nog toeneemt, vermeerderd met enkelen uit de groep van primaire CHT met (nu nog) onbekende subclassificatie.

- *Dyshormonogenese*

Bij vier patiënten werd een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, drie met een organificatie-defekt en één met een Tg-synthese-defekt.

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 18 kinderen. Nader onderzoek naar de subclassificatie is nog niet verricht.

4.1.2 Secundaire/tertiaire CHT

Bij zes patiënten waren er tekenen van hypofysaire/hypothalame insufficiëntie (tabel 18).

Tabel 18 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1991

Subclassificatie	Aantal
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
agenesie	14
ectopie	14
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	3
Tg-synthese-defekt	1
Nog onbekend	18
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	
sec. en/of tertiair	3
tertiair	3
Totaal	56

4.2 Passagère CHT

Onder passagère CHT wordt hier verstaan hypothyreoïdie die aangetoond wordt bij diagnostisch onderzoek en die spontaan, en binnen één jaar, verdwijnt. Tijdelijk is daarbij de T4-waarde

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

Passagère CHT is volgens deze criteria een verzameling van bij screening 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) vatte de voornaamste etiologische kenmerken hierbij als volgt samen (tabel 19). Het verschil tussen deze onderscheiden subgroepen is betrekkelijk. Voor een gedetaileerde uiteenzetting over de gehanteerde definities verwijzen we naar de rapportage over 1989.

Tabel 19 Voornaamste kenmerken van de passagère verstoringen in schildklierfunctie en -regulatie welke bij prematuren worden gerapporteerd (naar Delange, 1985)

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

In tabel 20 staan de 27 kinderen met passagère CHT vermeld. Naast enige screenings- en diagnostische waarden wordt de zwangerschapsduur vermeld, evenals gegevens over eventuele behandeling.

Tabel 20 Enige gegevens van verwezen kinderen met passagère CHT, geboren in 1991

				1e hielprik		1e diagn. onderz.			behandeling met schildkl.horm. ja/nee		overleden ja/nee
B	gesl m/v	NIPG regnr	zwang. duur wk	T4 -sd	TSH µE/ pons	T4 nmol/l	TSH mE/l	TBG^ mg/l	aantal dagen		
Passagere primaire hypothyreoidie											
1	v	56	33	4,1	0,25	45	90	19	+,	104	+
Passagere hyperthyreotropinemie:											
2	m	860	27	3,6	0,08	40	11	x	-		x
3	v	786	34	2,2	0,03	102	50	x	x		x
4	v	807	36	0,8	0,28	113	38	24	-		x
5	v	868	33	2,8	0,45	91	36	N	-		x
6	v	587	31	2,2	0,03	132	245	x	-		x
7	m	58	36	2,7	0,03	90	21	x	x		+
8	m	386	28	2,4	0,12	x	19	x	x		x
9	v	756	40	3,0	0,03	129	16	x	-		x
10	v	827	x	1,5	0,25	120	12	x	-		x
11	v	55	33	2,7	0,03	x	11	x	x		x
12	v	149	x	1,4	0,30	81	11	x	-		x
13	m	199	33	2,2	0,29	156	11	x	-		x
14	v	683	30	3,3	0,07	x	11	x	+,	x	x
15	m	397	33	1,3	0,19	x	11	x	x		x
16	m	341	28	3,4	0,04	150	11	x	x		x
Passagere hypothyroxinemie:											
17	m	496	37	2,2	0,11	69	1	N	-		x
18	v	708	32	3,0	0,03	66	4	N	-		x
19	v	170	28	3,1	0,02	55	4	16	-		x
20	m	853	40	2,9	0,01	62	3	20	-		x
21	m	657	42	2,7	0,01	70	3	19	x		x
22	m	517	38	2,5	0,02	46	3	17	x		x
23	m	757	41	2,6	0,03	59	2	18	x		x
24	m	296	40	2,1	0,02	68	2	N	-		x
25	m	892	39	2,2	0,02	67	2	16	x		x
26	m	329	26	3,4	0,02	61	x	N	-		x
27	v	245	30	2,4	0,02	58	x	N	x		x

\+ ja
\- nee
^ ofwel T3-harsophame, waarbij N = normaal en A = wijzend op TBG-deficiëntie
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-spiegel in het bloed.

Er waren in 1991 78 kinderen met TSH ≥ 0,20 µE/pons bij de eerste hielprik, en wel:

- primaire CHT	47 (zie tabel 16)
- passagère CHT	6 (zie tabel 20)
- geen CHT	20
- (nog) geen conclusie	5 (zie tabel 21)
- geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	0
totaal	78

4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk (tabel 21)

Deze groep bevat 26 kinderen. Tabel 21 toont enkele gegevens van deze kinderen. Van de 26 kinderen zijn er zes overleden.

Tabel 21 Enige gegevens van verwezen kinderen, geboren in 1991, waarbij (nog) geen conclusie mogelijk was

				1e hielprik		1e diagn. onderz.			behandeling m. schildkl.horm. ja/nee	overleden ja/nee
C	gesl m/v	NIPG regnr	zwang. duur wk	T4 -sd	TSH µE/ pons	T4 nmol/l	TSH mE/l	TBG^ mg/l		
1	m	25	38	3,4	0,03	71	12	x	-	x
2	m	66	39	2,1	0,01	89	1	x	x	x
3	v	93	40	1,7	0,11	x	18	28	-	x
4	m	106	40	1,2	0,27	x	12	x	+, x	x
5	m	201	38	2,9	0,02	65	4	x	x	x
6	v	209	42	2,1	0,03	59	4	33	+, x	x
7	v	243	40	3,3	x	114	7	N	-	x
8	m	248	x	2,6	x	93	1	x	-	x
9	v	289	41	1,6	0,15	107	8	21	-	x
10	m	336	x	0,9	0,16	120	26	32	x	x
11	m	452	38	2,8	0,02	118	8	N	-	x
12	m	455	36	3,1	0,02	x	x	x	x	+,
13	m	531	42	1,4	9,98	61	111	35	+, x	x
14	v	577	37	2,6	0,38	125	42	20	-	x
15	m	586	31	3,9	0,31	x	x	x	+, x	x
16	m	612	37	2,8	0,05	114	8	x	+, x	x
17	m	613	41	2,3	0,02	71	x	N	x	x
18	m	632	30	3,0	0,05	x	x	x	x	+,
19	v	634	37	2,7	0,03	x	x	x	x	+,
20	v	637	39	1,5	0,20	x	x	x	x	+,
21	v	712	40	2,2	0,02	x	2	x	-	x
22	m	736	27	3,0	0,03	x	x	x	x	+,
23	v	746	26	3,5	0,05	34	11	x	+, 7	+,
24	m	796	25	2,3	0,03	61	0	x	-	x
25	v	819	x	3,1	0,03	97	12	x	-	x
26	m	831	29	2,1	0,02	140	7	x	x	x

+ ja; - nee; x niet bepaald/niet bekend.

4.4 Geen CHT

Bij 765 van de 908 verwezen kinderen werd na diagnostisch onderzoek geconcludeerd dat er 'geen CHT' was. Dit was bij de meeste kinderen na het eerste diagnostisch onderzoek duidelijk. Bij velen vormde een laag T4-gehalte reden om, zo dit bij het eerste onderzoek niet reeds was gebeurd, ook nog onderzoek naar TBG-deficiëntie te verrichten.
Zoals reeds uit de voorgaande paragraaf bleek is TBG-deficiëntie, evenals prematuritas, een veel voorkomende oorzaak van een verlaagd totaal T4. Gezien de storende rol die TBG-deficiëntie in de gemengde T4/TSH-screening speelt, wordt deze eigenschap hierna kort besproken.

4.4.1 TBG-deficiëntie

Een aantal individuen, zowel kinderen als volwassenen heeft weinig of geen thyroxine-bindend globuline (TBG), hetgeen zich kan uiten in een verlaagd (totaal) T4-gehalte in het serum. TBG-deficiëntie is geen oorzaak van klinische verschijnselen. De voornaamste rol van het transporteiwit TBG is waarschijnlijk het fungeren als buffersysteem dat plotselinge veranderingen in de hormoonspiegels kan opvangen. Het is een relatief frequent voorkomende eigenschap die in de meeste gevallen recessief erfelijk is, en via het X-chromosoom wordt overgedragen. Het komt derhalve meer bij jongens voor dan bij meisjes. De frequentie van voorkomen is niet precies bekend. In de literatuur wordt opgegeven 1 : 5.000 tot 1 : 10.000. Aanzienlijke verschillen tussen regio's worden hierbij vermeld (American Academy of Pediatrics, 1987).
Bij de screening kan hypothyroxinemie behalve op hypofunctie van de schildklier en op prematuritas evenzeer berusten op een TBG-deficiëntie. Behandeling met schildklierhormoon uitsluitend op grond van een lage T4-waarde, zonder dat onderzoek op TBG-deficiëntie is verricht, is derhalve niet juist; de Werkmap voor kinderartsen (Adviescommissie CHT, 1986) geeft hiervoor duidelijke richtlijnen.

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

Volgens de genoemde criteria werd in 1991 bij 107 kinderen TBG-deficiëntie geregistreerd. Dit is 12% van het aantal verwezen kinderen. In 1990, 1989 en 1988 waren deze percentages respectievelijk 12, 13 en 13. De prevalentie onder de gescreenden is 1:1800. Hieruit volgt dat TBG-deficiëntie een aanzienlijke bijdrage levert in het aantal fout-positieve screeningsuitslagen. Het betrof 70 jongens en 37 meisjes. De verdeling van TBG-deficiëntie naar entadministratie is weergegeven in tabel 22.

Tabel 22 TBG-deficiëntie van de verwezen kinderen geboren in 1991 naar entadministratie van de woonplaats

Entadministratie	n	o/o^
Groningen	0	0,00
Friesland	5	0,06
Drenthe	1	0,02
Flevoland	0	0,00
Overijssel	16	0,11
Gelderland	26	0,11
Utrecht	2	0,01
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	8	0,04
Amsterdam	8	0,09
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	11	0,03
Rotterdam	4	0,05
Zeeland	0	0,00
Noord-Brabant	23	0,08
Limburg	3	0,02
Totaal	107	0,05

^ ten opzichte van het aantal gescreenden

4.5 Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend

Van de 908 verwijzingen ter diagnostiek van mogelijke congenitale hypothyreoïdie is van 34 kinderen (4%) geen diagnose bij het NIPG bekend. In 1990, 1989, 1988 en 1987 waren deze percentages respectievelijk 2, 3, 4 en 5. In twee gevallen werd verder onderzoek geweigerd door de ouders, in één geval betrof het een Nederlands kind dat in het buitenland woonde en in de overige gevallen werd ook na twee tot drie keer rappeleren geen antwoord ontvangen van de betreffende kinderarts.

4.6 Behandeling in relatie tot diagnose

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

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

Niet-behandeling van permanente CHT

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

Behandeling van 'geen CHT'

Behandeling met schildklierhormoon van kinderen met 'geen CHT' vond plaats bij zes kinderen. Van twee van de zes is bekend dat ze een TBG-deficiëntie hadden. Van één kind is de behandelingsduur niet bekend, één werd een maand behandeld en bij de overige vier was de duur een week of minder.

4.7 Diagnose naar regio van entadministratie

Tot slot van dit hoofdstuk worden in tabel 23 de voornaamste diagnostische conclusies weergegeven naar regio van de entadministratie van de woonplaats.

Tabel 23 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1991

Regio entadm. entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	0	1	17	3	1	22
Friesland	4	1	21	0	1	27
Drenthe	2	0	28	0	0	30
Flevoland	1	0	10	0	1	12
Overijssel	2	4	76	2	1	85
Gelderland	11	2	120	4	3	140
Utrecht	4	2	29	1	2	38
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	10	5	48	1	4	68
Amsterdam	2	1	27	1	1	32
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	7	4	159	8	13	191
Rotterdam	1	1	27	0	0	29
Zeeland	1	0	10	0	0	11
Noord-Brabant	11	5	160	5	1	182
Limburg	0	1	30	1	4	36
Onbekend	0	0	3	0	2	5
Totaal	56	27	765	26	34	908

5. DE METHODE VAN SCREENING

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

Voor een bespreking van de gebruikte screeningsmethodiek in het algemeen verwijzen we naar de rapportages over 1986 en 1987. In dit hoofdstuk wordt de methode bezien in relatie tot de resultaten over 1991. 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, terwijl kinderen met een secundaire/tertiaire CHT uiteraard alleen gevonden kunnen worden 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 T4 en een normaal TSH bevindt zich een bepaalde vorm van CHT. De Adviescommissie-CHT acht het op klinische gronden bijzonder wenselijk dat deze vorm (secundaire/tertiaire CHT of congenitaal TSH-deficiëntie syndroom) toch opgespoord wordt. In de LBC-CHT is daarom het volgende besloten:
In eerste instantie dient gestreefd te worden naar een forse vermindering van het aantal fout-positieve uitslagen, zodanig dat patiënten met secundaire/tertiaire CHT niet gemist worden. Dit zou bereikt kunnen worden door naast het T4 en het TSH ook het thyroxine-bindend globuline (TBG) te bepalen. Pas indien zou blijken dat dit technisch en/of financieel niet mogelijk is, zal overwogen worden om de screeningskriteria te herzien. De meest voor de hand liggende oplossing is dan, dat geen nader onderzoek meer plaatsvindt in de groep kinderen met een laag T4 in combinatie met een normaal TSH.

Sensitiviteit

Tot op heden is één patiënt bekend, geboren in 1991, die wel CHT heeft, maar die niet voor verwijzing in aanmerking kwam (fout-negatieve screeningsuitslag). Het betrof een patiënt met secundaire/tertiaire CHT. Bij de screening was het T4 2,0 standaarddeviaties onder het gemiddelde (net niet dubieus) en het TSH was < 0,03 µE/stans (negatief). De diagnose werd gesteld op de leeftijd van vijf maanden.
In totaal zijn er, zover bekend, in 1991 57 kinderen geboren met CHT. Hiervan zijn er 56 opgespoord bij de screening. De sensitiviteit is dus 98% (56/57).

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 1991 van de gescreende kinderen 197.376 zonder CHT, namelijk 197.433 (totaal gescreend) minus 57 (CHT). Van de 908 verwezen kinderen zijn er 24 ten onrechte verwezen (zie 3.4), oftewel 884 zijn terecht verwezen. Van deze 884 hadden 56 wel CHT en 828 geen CHT. De specificiteit van de screening is:
(197.376 - 828)/197.376 is 99,58%.

Positief voorspellende waarde

Van de 884 terecht verwezen kinderen hadden 56 kinderen CHT. De positief voorspellende waarde is 56/884 is 6,3%. In 1990, 1989, 1988 en 1987 waren deze percentages respectievelijk 6,5, 7,7, 5,7 en 8,3.

Tabel 24 geeft de positief voorspellende waarde weer naar screeningscategorie van direct naar een kinderarts verwezen kinderen. Uit de tabel blijkt dat de kans op CHT met name hoog is bij kinderen met positieve TSH-waarden. De verwijzing vond echter merendeels plaats uitsluitend op grond van een positieve T4-waarde.

Tabel 24 Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de kinderen geboren in 1991 die op grond hiervan direkt werden verwezen: aantal permanente CHT-gevallen per aantal gescreende kinderen

	TSH (µE/pons)			
T4 (SD)	positief ≥ 0,20	dubieus 0,11-0,19	negatief ≤ 0,10	totaal
positief ≤ -3,0	27/31 (=87%)	0/4 (=0%)*	3/159 (=1,9%)	30/194 (=15%)
dubieus -2,9 - -2,1	12/20 (=60%)			12/20 (=60%)
negatief ≥ -2,0	8/22 (=36%)			8/22 (=36%)
totaal	47/73 (=64%)	0/4 (=0%)	3/159 (=1,9%)	50/236 (=21%)

* Exclusief prematuren die op de voorgeschreven leeftijd werden gescreend.
Opmerking: de som van het aantal direkt verwezenen (236) en het aantal verwezenen na twee hielprikken (554, zie tabel 25) is niet gelijk aan het totaal aan verwezen kinderen in 1991 (908), omdat in de deze tabellen alleen die kinderen zijn opgenomen die terecht verwezen zijn en waarvan de diagnose en de waarden van de eerste hielprik bekend waren.

Van de 554 kinderen met bekende diagnose, die terecht verwezen waren na de tweede hielprik, hadden 6 kinderen CHT (tabel 25). De kans op CHT, wanneer een kind na twee hielprikken wordt verwezen, is dus 1% (6/554). Veruit het merendeel van de kinderen (541) had bij de eerste screening een dubieuze T4-waarde en een negatieve TSH-waarde.

Tabel 25 Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de kinderen geboren in 1991 die verwezen werden na twee hielprikken: aantal permanente CHT-gevallen per aantal gescreende kinderen

	TSH (µE/pons)			
T4 (s.d.)	positief ≥ 0,20	dubieus 0,11-0,19	negatief ≤ 0,10	totaal
positief ≤ -3,0				
dubieus -2,9 - -2,1		1/8 (=13%)	4/541 (=0,74%)	5/549 (=1%)
negatief ≥ -2,0		1/5 (=20%)	1/5 (=20%)	
totaal		2/13 (=15%)	4/541 (=0,74%)	6/554 (=1%)

Opmerking: zie de opmerking bij tabel 24.

Conclusie: de positief voorspellende waarde is relatief laag. Oorzaak is vooral de geringe voorspellende waarde van dubieuze en positieve T4-waarden in combinatie met negatieve (normale) TSH-waarden.

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: 745-49.

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

DELANGE F, C BECKERS, HOFER R 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. Pediat Adolesc Endocrinol 14. Basel: Karger, 1985:369-393.

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

DUSSAULT JH. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. Pediat adolesc Endocrinol 14. Basel: Karger, 1985:106-16.

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.

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 Kindergeneeskd 1986;54:164-69.

GOUJARD J, SAFAR A, ROLLAND A, JOB JC. Epidémiologie des hypothyroidies congénitales malformatives. Arch Fr Pédiatr 1981;38:875-79.

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

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 Pediat 1972;81:912-15.

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

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.

MEIJER WJ. Interim-verslag screening op PKU en CHT bij kinderen geboren in 1982 en 1983. Leiden: NIPG-TNO, april 1984.

MEIJER WJ. Derde interim-verslag over de screening op PKU en CHT. Rapportage aan de Landelijke Begeleidingscommissie PKU en CHT. Leiden: NIPG-TNO, april 1984.

MEIJER WJ. Screening op congenitale hypothyreoïdie. Tijdschr. Kindergeneesk. 1985;53:92-8.

MEIJER WJ. Rapportage van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT over de screening op CHT bij kinderen geboren in 1985. Leiden: NIPG-TNO, 1986.

MIYAI K. Defect in hypothalamic-pituitary function. Pediat Adolesc Endocr 1985;14:143-53. Basel: Karger, 1985.

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

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

VAANDRAGER GJ, KNIPSCHEER W. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoidie bij kinderen geboren in 1986. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. Leiden: NIPG-TNO, november 1987.

VAANDRAGER GJ. Screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1986. evaluatie van screeningsproces en -methode. Tijdschr Jeugdgezondheidsz 1988;20:19-23.

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

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

VERKERK PH, VAANDRAGER GJ. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1989. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. Leiden: NIPG-TNO, oktober 1990.

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

VERKERK PH, VERLOOVE-VANHORICK SP. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1990. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. Leiden: NIPG-TNO, september 1991.

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: 34.

BIJLAGEN

BIJLAGE 1 3e meetpunt 1986 55

BIJLAGE 2 Landen waar gescreend wordt op CHT en PKU. 57

BIJLAGE 1

3e meetpunt 1986

Inleiding

In deze bijlage wordt verslag uitgebracht over het derde meetpunt van de kinderen verwezen bij de screening op CHT en geboren in 1986, 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 (Vaandrager en Knipscheer, 1987). De jaarlijkse rapportages hebben betrekking op de eerste twee meetpunten. 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. Van slechts drie kinderen, die destijds gemeld waren met de diagnose CHT, kon de meest recente bevindingen niet achterhaald worden.
De diagnosen zijn van belang omdat zij de 'gouden standaard' vormen waaraan de screeningsprocedure getoetst wordt.
Voor een uitvoerig verslag verwijzen we naar de rapportage over 1986. In deze bijlage beperken we ons tot de subclassificatie van de patiënten met CHT en geven we een overzicht van de diagnosen naar entadministratie.

Subclassificatie

Na de rapportage over het eerste en tweede meetpunt zijn nog twee verwezen kinderen gemeld bij het NIPG, waarvan één secundaire/tertiaire CHT bleek te hebben. Van de 744 in 1986 verwezen kinderen hadden bij het derde meetpunt 59 kinderen permanente CHT.
De voornaamste wijzigingen ten opzichte van het eerste en tweede meetpunt zijn:

- van vier kinderen die geboekt waren onder de categorie permanente CHT, maar waarbij geen classificatie mogelijk was zijn twee ingedeeld bij 'geen conclusie mogelijk' en twee bij 'geen CHT'.
- bij het onderzoek van de Adviescommissie-CHT bleek dat één kind uit 1986, waarvan eerste werd aangenomen dat het geen CHT had toch secundaire/tertiaire CHT te hebben, daarnaast was er één patiënt met secundaire/tertiaire CHT die bij het derde meetpunt geen CHT bleek te hebben.

In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de subclassificatie.

Tabel 1 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1986

Subclassificatie	Aantal
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
agenesie	22
ectopie	20
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	3
Tg-synthese-defekt	3
(Nog) onbekend	8
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	
sec. en/of tertiair	2
secundair	0
tertiair	1
Totaal	59

Diagnosen naar entadministratie

In tabel 2 worden de diagnosen van de in 1986 bij de screening verwezen kinderen weergegeven naar entadministratie. Van twee kinderen was ook bij het derde meetpunt (nog) geen conclusie mogelijk. Beide zijn overleden.

Tabel 2 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1986

Regio entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	3	1	23	1	0	28
Friesland	2	1	34	0	2	39
Drenthe	4	2	14	0	0	20
Flevoland	2	0	6	0	1	9
West-Overijssel	2	1	22	0	1	26
Twente	2	1	25	0	2	30
Gelderland	9	7	115	0	2	133
Utrecht	1	0	16	0	0	17
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	3	2	39	0	6	50
Amsterdam	2	1	33	0	1	37
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	11	5	119	1	11	147
Rotterdam	2	1	38	0	2	43
Zeeland	0	0	10	0	1	11
Noord-Brabant	8	6	99	0	7	120
Limburg	7	1	16	0	1	25
Onbekend en buitenland	1	1	7	0	0	9
Totaal	59	30	616	2	37	744

BIJLAGE 2

Landen waar gescreend wordt op CHT en PKU.

De gegevens zijn ontleend aan Infant Screening (nummer 3, volume 11, september 1988). Er moet rekening worden gehouden dat de situatie in sommige landen inmiddels gewijzigd kan zijn. Een nieuwe lijst is in voorbereiding (persoonlijke mededeling Dr. B.L. Therell, maart 1992).

International Screening Status Report

The Screening Status Report lists the status of newborn screening in the nations of the world. All infants in a country must be screened in order for a dot to be added. Please send any updates to the editor.

	Phenylketonuria	Congenital Hypothyroidism	Other
Afghanistan			
Albania			
Algeria			
Andorra			
Angola			
Antg.&Barb.			
Argentina			
Australia	•	•	•
Austr.Ext.Terr.	•	•	•
Austria	•	•	•
The Bahamas			
Bahrain			
Bangladesh			
Barbados			
Belgium	•	•	•
Belize			
Benin			
Bhutan			
Bolivia			
Botswana			
Brazil	•	•	
Brunei			
Bulgaria			
Burma			
Burundi			
Cambodia(Kampu)			
Cameroon			
Canada	•	•	
Cape Verde			
Cent.Afr.Rep.			

	Phenylketonuria	Congenital Hypothyroidism	Other
Repub.of Chad			
Chile			
China (P.Rep.)			
China (Taiwan)			
Colombia			
Comoros			
Congo			
Costa Rica	•	•	•
Cuba			
Cyprus			
Czechoslovakia	•	•	
Denmark/Greenland	•	•	
Djibouti			
Dominica			
Dom.Republic			
Ecuador			
Egypt			
El Salvador			
Equat.Guinea			
Ethiopia			
Fiji			
Finland		•	
France	•	•	
Gabon			
The Gambia			
East Germany	•	•	•
West Germany	•	•	•
Ghana			
Gibralter			
Greece	•	•	•

	Phenylketonuria	Congenital Hypothyroidism	Other
Grenada			
Guatemala			
Guinea			
Guinea-Bissau			
Guyana			
Haiti			
Honduras			
Hungary			
Iceland	•	•	
India			
Indonesia			
Iran			
Iraq			
Ireland	•	•	•
Israel	•	•	•
Italy			
Ivory Coast			
Jamaica			
Japan	•	•	•
Jordan			
Kenya			
Kiribati			
North Korea			
South Korea			
Kuwait			
Laos			
Lebanon			
Lesotho			
Liberia			
Libya			
Liechtenstein			
Luxembourg			
Madagascar			
Malawi			
Malaysia			
Maldives			
Mali			
Malta			
Mauritania			
Mauritius			
Mexico	•	•	•
Monaco			
Mongolia			
Morocco			
Mozambique			
Nauru			
Nepal			
Netherlands	•	•	
Neth.Antilles			
New Zealand	•	•	•
Nicaragua			
Niger			
Nigeria			
Norway	•	•	
Oman			
Pakistan			
Panama			
Papua N.Guinea			

	Phenylketonuria	Congenital Hypothyroidism	Other
Paraguay			
Peru			
Philippines			
Poland	•	•	•
Portugal	•	•	
Qatar			
Romania			
Rwanda			
St.Christ&Nevis			
Saint Lucia			
St.Vin't.&Gren.			
San Marino			
S.Tome&Prin.			
Saudi Arabia			
Senegal			
Seychelles			
Sierra Leone			
Singapore			
Solomon Islands			
Somalia			
South Africa			
Spain			
Sri Lanka			
Sudan			
Suriname			
Swaziland			
Sweden	•	•	•
Switzerland	•	•	•
Syria			
Tanzania			
Thailand			
Togo			
Tonga			
Trin.&Tobago			
Tunisia			
Turkey			
Tuvalu			
Uganda			
U.S.S.R.	•	•	
Un.Arab Emir.			
U.K. G.Brit.&N.Ire.	•	•	
United States	•	•	
Upper Volta			
Uruguay			
Vanatu			
Vatican	•	•	
Venezuela			
Vietnam			
Western Samoa			
North Yeman			
South Yeman			
Yugoslavia	•	•	
Zaire			
Zambia			
Zimbabwe			

Reprografie: NIPG-TNO
Projectnummer: 3521