

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

*Erik Endert, klinisch chemicus endocrinoloog
Laboratorium Endocrinologie
Academisch Medisch Centrum*

LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

Start en uitbouw van het hielprikscreeningsprogramma

Hoewel het Nederlandse neonatale screeningsprogramma formeel gestart is per 1 september 1974, zijn de eerste discussies over en voorbereidingen voor de screening op phenylketonurie al in 1964 begonnen. Het programma is in stappen uitgebreid tot 19 ziektebeelden in 2014. Het gehele tijdvak 1964-2014 kan globaal worden onderverdeeld in 8 perioden:

- 1 Phenylketonurie (PKU) 1964-1974
- 2 Congenitale Hypothyreoïdie (CH) 1975-1988
- 3 Congenitale galactosemie 1989-1995
- 4 Adrenogenitaal Syndroom (AGS) 1996-2002
- 5 MCADD en Silkekeelziekte 2002-2006
- 6 Uitgebreid paneel ziektebeelden 2007-2007
- 7 Cystic Fibrosis (CF) 2007-2011
- 8 Toekomstige uitbreidingen 2011-heden

Met dank aan Gerard Loeber

LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

- CH(T) = congenitale hypothyreoïdie
- schildklier produceert geen of onvoldoende T4
- niet direct levensbedreigend, maar...
- T4 (T3) nodig voor alle organen, met name groei en ontwikkeling, vooral van de hersenen
- vertraging in behandeling = inleveren IQ punten

LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

CH(T) = congenitale hypothyreoïdie

primair

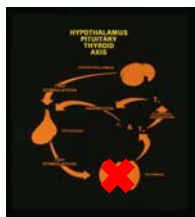
- * passagère
- * permanent

primair

- * niet of ectopisch aangelegd
- * organificatie defect

primair kenmerken

- * hoog TSH
- * laag T4



LWBA middag 14-12-2016, EE

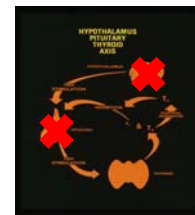
Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

CH(T)

Secundair of tertiair hypofyse of hypothalamus ook andere assen kunnen aangedaan zijn

kenmerken:

- * laag T4
- * in verhouding laag TSH



LWBA middag 14-12-2016, EE

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

ACADEMISCH ZIEKENHUIS
BIJ DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM



Kliniek voor Inwendige ziekten
Afdeling Endocrinologie
Amsterdam-Oud west
Eenry Huismanweg 134
Telefoon (020) 782233

WILHELMINA GASTHUIS
Prof. Dr. W.H.H. Tegelaers,
Kinderkliniek,
Binnen Gasthuis,
Grimburgwal,
Amsterdam.

Amsterdam 16 februari 1976.

Amice Collega,

De door jou voorgestelde 'pilot-study' met betrekking tot het organiseren van een landelijke screening van pasgeborenen op hypothyreoïdie, heb ik doorgesproken met de medewerkers van mijn afdeling en met de collega's Koster en Vreeken. Ik ben er daarbij van uit gegaan dat gekozen wordt voor 1) een nu-onderzoek, van reeds vermaarde spots van het PKU-onderzoek, gevolgd door 2) een prospectief onderzoek gedurende b.v. 2 jaren van de pasgeborenen in de regio Amsterdam en Noord-Holland (ca 20.000 monstern per jaar). Nadat voldoende ervaring is verkregen, zal fase twee -het prospectief onderzoek- vrij zeker al tijdens de uitvoering van de eerste fase van start kunnen gaan, behalve hetzij dat er gedurende de eerste 3 jaren van het project omstreeks 50.000 bepalingen per jaar zullen moeten worden verricht.



LWBA middag 14-12-2016, EE

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



NEDERLANDS INSTITUUT VOOR
PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE

Aan de Leden van de Werkgroep CHT
in Rotterdam e.o.

№:
Jaar:
Omslag:

LEIDEN, 5 augustus 1977.

Geachte Collega,

Bijzult kreeg ik telefonisch bericht van de Heer D. Stronageest, secretaris van het Praeventiefonds, dat het bestuur besluiten heeft om een subsidie-aanvraag te honoreren. Het zou nog ongeveer een maand duren voordat dit officieel is wordt bevestigd, omdat voor een dergelijk bestuursbesluit een ministeriële goedkeuring nodig is. Op dit punt is er echter geen wijziging aan de lucht en zeer waarschijnlijk is er in een brief van het departement aan het Praeventiefonds op aange-drongen om de betreffende subsidie te versieren.

Het gaat er nu om geschied verzet te gaan; de subsidie-procedure heeft al veel tijd gekost. Voorzeker moeten worden het laboratorium-werk (aanstelling van analisten), waarvoor de nodige stappen worden ondernomen, en het drukwerk (voorzichting voor ouders en voor administratieve verwerking). Dit is inmiddels met de bij de uitvoering betrokken overlegt.



LWBA middag 14-12-2016, EE

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

SCREENING OP
 CONGENITALE HYPOTHYREOÏDIE
 IN EEN ZUIDHOLLANDSE PROEFREGIO

eindverslag



1 mei 1978 – 31 december 1980



LWBA middag 14-12-2016, EE

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

Kostenraming van de congenitale hypothyreoïdie-screening

Laboratoriumonderzoek	
Eerste onderzoeken	= / 1.899.000,--
180.000 x / 10,55	= / 1.899.000,--
Kwaliteitsbewaking laboratoriumonderzoek	= / 2.385,--
Kosten laboratoriumonderzoek	= / 1.901.385,--
Provinciale entiteitadministratie en G.G.D.	
6 krachten -लगमा school 3	= / 181.800,--
Drukkerij (folders, etc.)	= / 60.000,--
Person- en telefoonkosten voor het regelen	= / 5.400,--
bestellingsonderzoeken	= / 2.153.585,--
Kosten follow-up onderzoek bij enkele	p.w.
cohorten kinderen	p.w.
Kosten van jaarlijkse evaluatie van de	p.w.
gegevens	= / 107.679,--
Verhoging kostenniveau '05	= / 107.679,--
Totaal	= / 3.261.364,--



LWBA middag 14-12-2016, EE

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

Kosten-baten analyse van de vroegtijdige opsporing van congenitale hypothyreoïdie

Kosten voor de patiënt en zijn familie worden

Aantal patiënten 20, waarvan met		
IQ > 80	10	arbeidsgevoelig
IQ > 50 - 80	6	arbeidsgevoelig
	6	arbeidsongevoelig 6x45x12x1.790,-- = / 5.709.600,--
	2	opname in instelling
IQ < 50	6	opname in instelling
verpleegkosten	8x50x365x165,37 = / 24.144.020,--	
uitvoering AAV	8x47x12x435,83 = / 3.856.087,36	
		/ 28.100.107,36
		/ 31.899.707,36

Derving inkomstenbelasting en AOV-premie		
6 met Sociaal inkomen	6x45x12x179,-- = / 1.539.000,--	
8 met Minimum inkomen	8x45x12x100,-- = / 432.000,--	
	/ 1.971.000,--	
		/ 33.870.707,36

Kosten van landelijke screening	= / 2.200.000,--
Netto besparing per jaarklasse	= / 31.600.000,--



LWBA middag 14-12-2016, EE

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

Start van het programma per 01-01-1981

Screening op basis van T4, met TSH bij 20% van de laagste (dag)uitslagen

5 CHT laboratoria:

- Zwolle
- Amsterdam
- Bilthoven
- Rotterdam
- Vught



LWBA middag 14-12-2016, EE

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

N.G.B. 2 (1), 25 (1980)

Thyroxine (T4)-antiseren:
Opwekking en pogingen tot kwaliteitsverbetering

R. Dalhuisen, A.P.M. Schellekens, Th.J.A. van Groenestein
Laboratorium van de afdeling Endocrinologie
Kliniek voor Inwendige Ziekten
Wilhelmina Gasthuis
Amsterdam

*Het gouden konijn; antiserum 298A
> 1.000.000 baby's mee gescreend
in de RIA's van Rotterdam en Amsterdam.
In gebruik tot 2000.*



LWBA middag 14-12-2016, EE

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



LWBA middag 14-12-2016, EE

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



LWBA middag 14-12-2016, EE

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



LWBA middag 14-12-2016, EE

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



LWBA middag 14-12-2016, EE

amc Endocrinology & Metabolism

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



LWBA middag 14-12-2016, EE

amc Endocrinology & Metabolism

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



LWBA middag 14-12-2016, EE

amc Endocrinology & Metabolism

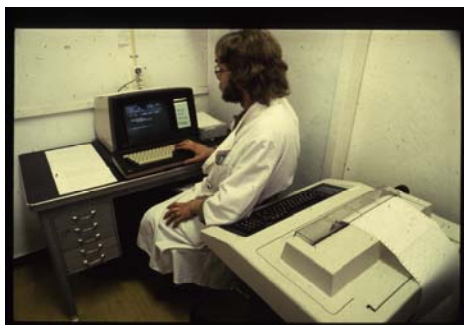
Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



LWBA middag 14-12-2016, EE

amc Endocrinology & Metabolism

Congenitale Hypothyroïdie 1981-2016



LWBA middag 14-12-2016, EE



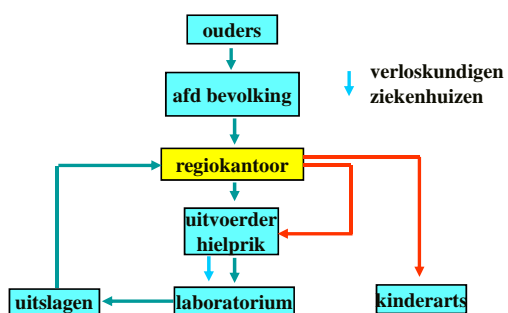
Congenitale Hypothyroïdie 1981-2016



LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyroïdie 1981-2016



LWBA middag 14-12-2016, EE



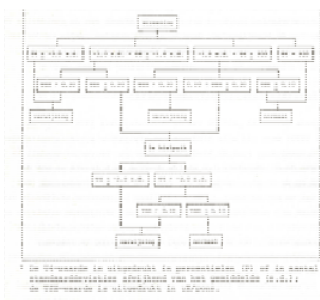
Congenitale Hypothyroïdie 1981-2016



LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

Periode 1981-1995
 Per 1-1-1993 overgang van $\mu E/pons$, naar mE/L .
 1 $\mu E/pons$ = 250 mE/L .

Verwijzingscriteria

**T4 \leq -3.0 SD
 of
 T4 \leq -0.8 SD & TSH \geq 50 mE/L**

directe verwijzing

**T4 \leq -0.8 SD & TSH 25-49 mE/L
 of
 T4 -1.6 SD tot -2.9 SD**

tweede hulpnrk

**T4 > -0.8 SD
 of
 T4 \geq -1.5 & TSH \leq 24 mE/L**

Geen actie



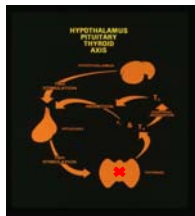
Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

Nadeel van screening op T4

vals positieven
 prematuren, ziekte, TBG deficiëntie
 kansen op het missen van milde of "gecompenseerde" CHT

Voordeel van screenen op T4

hoge sensitiviteit
 primaire CHT wordt gevonden
 maar ook secundair en tertiair



LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

Periode	Totaal aantal kinderen	In screening						Totaal aantal kinderen	In screening		In screening		In screening		In screening		In screening	
		Totaal	T4 \leq -3.0 SD	T4 \leq -0.8 SD & TSH \geq 50 mE/L	T4 \leq -0.8 SD & TSH 25-49 mE/L	T4 -1.6 SD tot -2.9 SD	T4 > -0.8 SD		T4 \geq -1.5 & TSH \leq 24 mE/L	Totaal	T4 \leq -3.0 SD	T4 \leq -0.8 SD & TSH \geq 50 mE/L	T4 \leq -0.8 SD & TSH 25-49 mE/L	T4 -1.6 SD tot -2.9 SD	T4 > -0.8 SD	T4 \geq -1.5 & TSH \leq 24 mE/L		
1981-1995	6687	6477	917	129	6	7	26	25	1	164	158	1	1	1	1	1	35	
1996-2016	8487	7824	432	88	44	15	32	31	198	154	9	1	1	1	1	1	155	
Totaal	15174	14301	1349	194	50	21	58	56	362	312	10	2	2	2	2	2	190	

LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



Percentage 'dubieuze' screeningsuitslagen bij de screening op CH naar geboortjaar

LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

Periode 1981-1995

Verwijzingscriteria

T4 ≤ -3.0 SD
of
T4 ≤ -0.8 SD & TSH ≥ 50 mE/l

directe verwijzing

T4 ≤ -0.8 SD & TSH 25-49 mE/l
of
T4 -1.6 SD tot -2.9 SD

tweede hielprik

T4 > -0.8 SD
of
T4 ≥ -1.5 & TSH ≤ 24mE/L

geen actie

prematuuregel: screenen op TSH



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



Percentage 'dubieuze' screeningsuitslagen bij de screening op CH naar geboortjaar

LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

TNO-rapport
PG 95.062

De waarde van de bepaling van thyroxine-bindend globuline bij de screening op congenitale hypothyreoïdie

¹TNO Preventie en Gezondheid
Divisie Collectieve Preventie

Wassenaarseweg 56
Postbus 2215
2301 CE Leiden
Telefoon 071 - 18 18 18
Fax 071 - 17 63 82

²Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Bilthoven

³Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

auteurs:
P.H. Verkerk¹
J.G. Loeber²
T. Vulsma¹
J.J.M. de Vijlder³

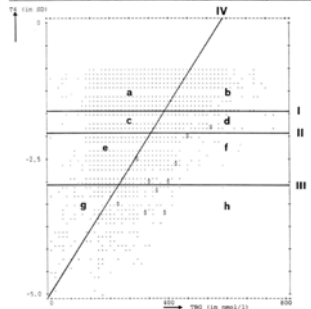
datum:
December 1995

LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

Figuur 1 T4 naar TBG bij screening van patiënten met CTDS (I) en gezonde kinderen (II, geboren in 1993)



LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

Deze lijn kan beschreven worden als:

$T4 \text{ (in SD)} = -5,1 + r.c. \times TBG \text{ (in nmol/l)}$. Om een indruk te krijgen van de grootte van de 'optimale' r.c. is van elk van de patiënten met CTDS de r.c. berekend waarbij ze opgespoord zouden worden. De r.c. kan berekend worden door bij het T4 (in SD) 5,1 op te tellen en dit te delen door het TBG (om een hanteerbaar getal te krijgen wordt TBG uitgedrukt in $\mu\text{mol/l}$ in plaats van in nmol/l): $r.c. = (T4 + 5,1)/TBG$. In vervolg zal deze ratio aangeduid worden met 'T4/TBG-ratio' (eenheid: $\text{SD}/10^6 \text{ mol.l}^{-1}$). Volgens tabel 1 zouden alle CTDS-patiënten, geboren in 1993, worden opgespoord indien kinderen met een 'T4/TBG-ratio' van 9,0 en kleiner als 'afwijkend' zouden worden beschouwd (zie tabel 1 en lijn IV in figuur 1).

LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

Verwijzings criteria

T4 \leq -3,0 SD
of
T4 \leq -0,8 SD & TSH \geq 50 mU/l

directe verwijzing

T4 \leq -0,8 SD & TSH 20-49 mU/l
of
T4 -1,6 SD tot -2,9 SD & T4/TBG ratio \downarrow (\leq 8,5)

tweede helprik

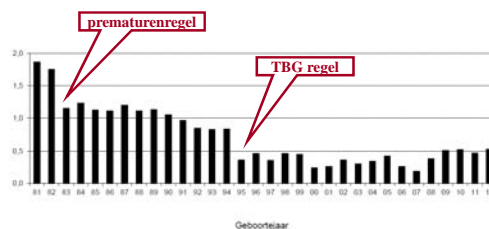
T4 $>$ -0,8 sd
of
T4 \geq - 1,5 & TSH \leq 19
of
T4 -2,9 SD tot -1,6 SD & T4/TBG ratio N (\geq 8,6)

Geen actie



LWBA middag 14-12-2016, EE

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

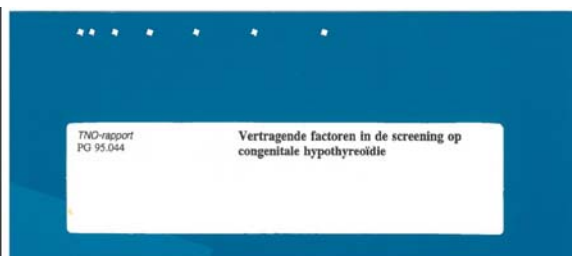


Percentage 'dubieuze' screeningsuitslagen bij de screening op CH naar geboortjaar

LWBA middag 14-12-2016, EE



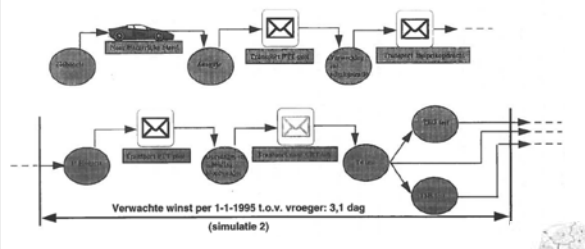
Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

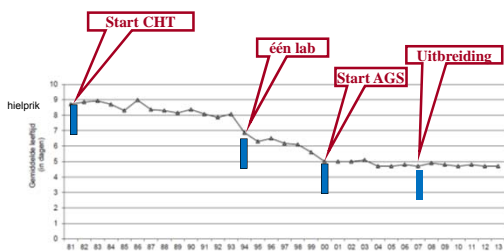


Dus werden de PKU laboratoria opgeheven en werden het 5 screeningslaboratoria; Vught was inmiddels Tilburg geworden

LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



A. Rijpstra et al; TNO/CH 2015

bij start PKU in 1974: 7-14 dgn

LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

Tabel 4.1c: Interpretatie bij eerste hielprík van de CH-uitslag (geen prematuren) vanaf 1-7-2012

T4 (SD) en TBG en T4/TBG-ratio (SD) $\mu\text{mol/l}$ bloed ^a	TSH (mEU/l bloed)		
	afwijkend (≥ 22)	dubieus (8 t/m 21)	negatief (≤ 7)
afwijkend ($T4 \leq -3.0$ én $TBG > 40$ nmol/l bloed)	afwijkend	afwijkend	afwijkend
dubieus ($-3.0 < T4 \leq -1.6$ én $T4/TBG\text{-ratio} \leq 17$)	afwijkend	dubieus	dubieus
negatief ($-3.0 < T4 \leq -1.6$ én $T4/TBG\text{-ratio} > 17$)	afwijkend	dubieus	negatief
of ($T4 < -3.0$ én $TBG \leq 40$ nmol/l) of ($T4 > -1.6$)			

Tabel 4.1d: Interpretatie bij tweede hielprík van de CH-uitslag (geen prematuren) vanaf 1-7-2012

T4 (SD) en TBG en T4/TBG-ratio (SD) $\mu\text{mol/l}$ bloed ^a	TSH (mEU/l bloed)		
	afwijkend (≥ 22)	dubieus (8 t/m 21)	negatief (≤ 7)
afwijkend ($T4 \leq -3.0$)	afwijkend	afwijkend ^b	afwijkend ^b
dubieus ($-3.0 < T4 \leq -1.6$ én $T4/TBG\text{-ratio} \leq 17$)	afwijkend	afwijkend ^b	afwijkend ^b
negatief ($-3.0 < T4 \leq -1.6$ én $T4/TBG\text{-ratio} > 17$)	afwijkend	afwijkend ^b	negatief
of ($T4 < -3.0$ én $TBG \leq 40$ nmol/l) of ($T4 > -1.6$)			

LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

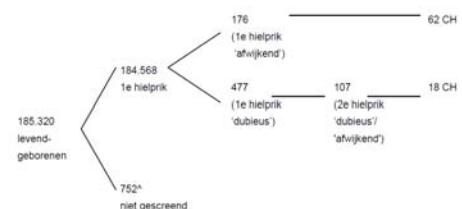


LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening op CH in 2006 weer:

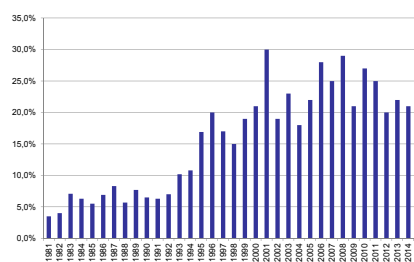


* Waarvan 609 overleden voor de screeningsleeftijd

LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

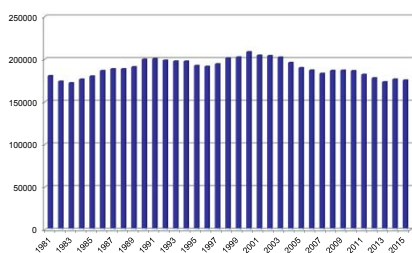


Positief voorspellende waarde voor verwezen kinderen

LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyroïdie 1981-2016



Aantal levend geboren

LWBA middag 14-12-2016, EE



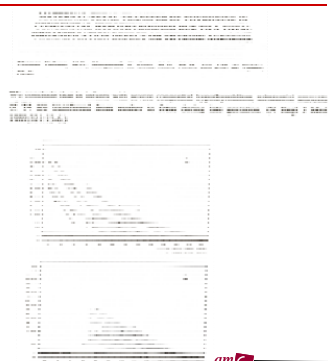
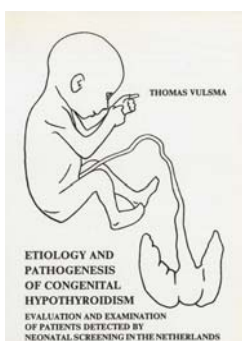
Congenitale Hypothyroïdie 1981-2016

Wat heeft het in de afgelopen jaren nog meer opgebracht

LWBA middag 14-12-2016, EE



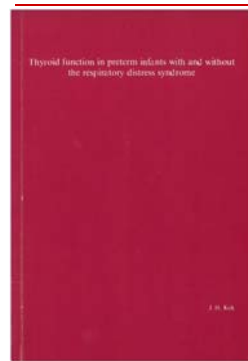
Congenitale Hypothyroïdie 1981-2016



LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyroïdie 1981-2016



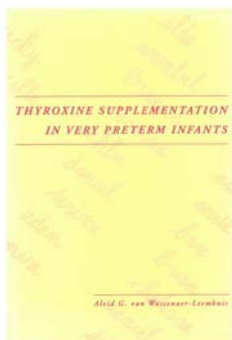
Schildklierfunctie bij prematuur geboren Neonaten: TSH, TG, T4, T3 en rT3

1985

LWBA middag 14-12-2016, EE



Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



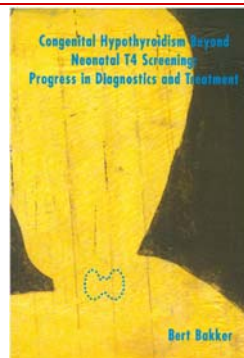
Wat doet schildklierhormoonsuppletie op ontwikkelingsneurologische uitkomst
Klinische uitkomst
Plasmaspiegels van T4, FT4, T3, rT3, TSH en TBG

1996



LWBA middag 14-12-2016, EE

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



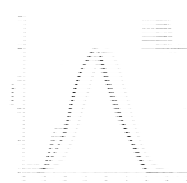
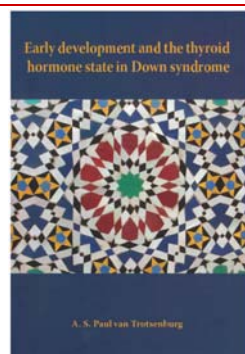
Jodium in urine
TIOD
Genetica TIOD en centraal, case reports

2000



LWBA middag 14-12-2016, EE

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



2006



LWBA middag 14-12-2016, EE

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



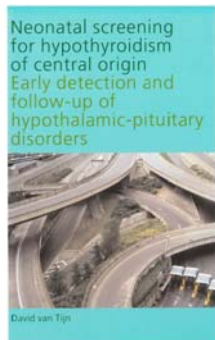
25 jaar CH screening Nederland
Door TBG, incidentie 1 op 1.800
Maternale Graves oorzaak CH
T4 versus TSH bij behandeling
Effectevaluatie screening CH

2006



LWBA middag 14-12-2016, EE

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



Het nut van het detecteren van CHC, rol TBG bepaling bij de screening

2008



LWBA middag 14-12-2016, EE

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



Pim Schopman



Jan de Vijlder

Laboratorium pioniers CH screening



LWBA middag 14-12-2016, EE

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016

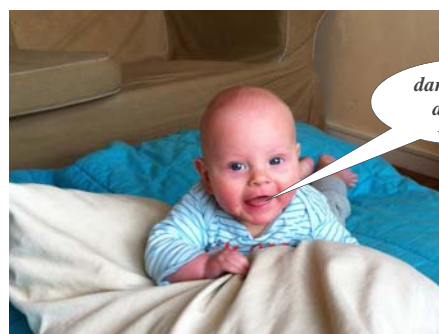


2011



LWBA middag 14-12-2016, EE

Congenitale Hypothyreoïdie 1981-2016



dank voor uw aandacht vragen?



LWBA middag 14-12-2016, EE