

Uitkomsten van jaarlijkse screening op schildklierfunctiestoornissen bij mensen met het Syndroom van Down



Leeronderzoek in het kader van de AVG opleiding aan het ErasmusMC

E. Huffmeijer (ASVZ)

Z. Aslan (ASVZ)

S.M. Cerneus-Papen (Dichterbij)

C. Penning (Erasmus)

H.M. Evenhuis (Erasmus)

ErasmusMC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam
Erasmus

AS
VZ

dichterbij
We dagen ieder mens uit!

Februari 2011

Samenvatting

Bij mensen met het Syndroom van Down komen afwijkende schildklierfunctiewaarden vaker voor dan in de algemene bevolking. Veelal betreft het dan een subklinische hypothyreoidie, waarbij mogelijke symptomen moeilijk te beoordelen zijn. Hoewel de gevolgen voor verdere follow-up en behandeling hiervan niet duidelijk zijn, worden in meerdere instellingen de cliënten met het Syndroom van Down wel regelmatig gescreend op schildklierfunctiestoornissen. Om te inventariseren wat er bij deze screening gevonden wordt, zijn de gegevens van alle schildklierfunctiecontroles tussen 1 januari 2005 en 31 december 2009 van de cliënten met het Syndroom van Down die 1^e lijns zorg van een AVG van Dichterbij of ASVZ ontvingen, onderzocht. Dit waren 369 cliënten, waarvan 104 (28,2 %) al voor start van de studie werden behandeld voor een schildklierfunctieprobleem. Omdat de reden van schildklierfunctiecontrole niet goed in de dossiers was terug te vinden, kunnen geen harde uitspraken gedaan worden over efficiëntie en uitkomsten van de screening. Wel valt op, dat niet bij alle cliënten de schildklierfunctie wordt gecontroleerd, dat het merendeel van de cliënten niet jaarlijks wordt gecontroleerd, en dat bij cliënten bij wie voor start van de studieperiode al afwijkende schildklierfunctiewaarden waren vastgesteld, de schildklierfunctie frequenter werd gecontroleerd dan bij cliënten die voor start van de studieperiode niet bekend waren met afwijkende waarden. Van de 265 (71,8 %) cliënten die voor start van de studieperiode niet behandeld werden voor een schildklierfunctieprobleem, was de schildklierfunctie slechts bij 106 (40 %) cliënten bij alle controles in deze studieperiode normaal; bij de andere cliënten wisselde de schildklierfunctie tussen normale en afwijkende waarden of was bij alle controles afwijkend. In totaal zijn er 39 (14,7 %) mensen gestart met behandeling voor een schildklierfunctieprobleem. Waarom er bij dezelfde soort afwijkende waarden soms wel en soms niet met behandeling gestart werd, is door het ontbreken van gegevens over overwegingen voor het beleid in de dossiers niet duidelijk. Kortom, de schildklierfunctiecontrole, zoals uitgevoerd in deze populatie cliënten met het Syndroom van Down, leidt tot het vaak vaststellen van afwijkende schildklierfunctiewaarden, waarna het beleid voor verdere controle en behandeling niet duidelijk is, mede omdat bij meerdere cliënten de schildklierfunctiewaarden ook zonder behandeling wisselen tussen normale en afwijkende waarden.

Inleiding

Schildklierfunctiestoornissen komen vaak voor bij mensen met het Syndroom van Down (Prasher 1999). Hoewel de incidentie- en prevalentiecijfers tussen verschillende onderzoeken erg uiteenlopen, worden er met een prevalentie tussen de 13 en 63 % (Mattheis, 1997) bij mensen met het Syndroom van Down toch beduidend meer mensen met schildklierfunctiestoornissen gevonden dan in de algemene bevolking. In twee Nederlandse onderzoeken naar het voorkomen van schildklierfunctiestoornissen in een populatie van mensen die eerstelijnszorg van een huisarts ontvangen, worden prevalenties van 0,58 % en 1,4 % voor het voorkomen van hypothyreoidie en 0,19 % en 0,2 % voor het voorkomen van hyperthyreoidie gevonden (Van der Linden *et al.*, 2004, Wessels *et al.*, 2000). Bij schildklierfunctiestoornissen bij mensen met het Syndroom van Down betreft het meestal een subklinische hypothyreoidie (Prasher 1999). Een subklinische hypothyreoidie is gedefinieerd als een verhoogd Thyroid Stimulerend Hormoon (TSH) bij een normaal tetra-iodothyronine (T4). Het betreft hier dus een biochemische waarde, het al dan niet aanwezig zijn van klachten speelt bij deze definitie geen rol (Wessels *et al.*, 2006).

Als de diagnose subklinische hypothyreoidie wordt gesteld, is vooralsnog onduidelijk wat hier dan mee gedaan moet worden. Verschillende richtlijnen geven hierover tegenstrijdige adviezen. Door de Nederlandsche Internisten Vereniging (NIV) wordt een onderscheid gemaakt tussen een subklinische hypothyreoidie met een licht verhoogd TSH (6-12 mU/l) en met een sterk verhoogd TSH (> 12 mU/l), en naar de aanwezigheid van thyroïd peroxidase (TPO-) antistoffen. De richtlijn stelt dat een subklinische hypothyreoidie met een sterk verhoogd TSH een grotere kans heeft (76,2% na 10 jaar) om over te gaan in een echte hypothyreoidie (dus met een verlaagd vrij T4). Voor een subklinische hypothyreoidie met een licht verhoogd TSH is deze kans veel kleiner (<55%), deze kans is wel afhankelijk van de aanwezigheid van TPO-antistoffen (groter bij anti-TPO +). Desondanks wordt aangeraden, alle patiënten met een subklinische hypothyreoidie verder te volgen door jaarlijks de schildklierfunctie te controleren. Een proefbehandeling kan overwogen worden, wanneer de patiënt klachten passend bij een hypothyreoidie heeft (NIV, 2007). Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) geeft andere adviezen; er wordt bij een subklinische hypothyreoidie niet routinematig gecontroleerd. Verdere controle is afhankelijk van het klachtenpatroon: nieuwe controle bij (opnieuw) optreden van klachten. Een subklinische hypothyreoidie hoeft niet te worden behandeld, wel kan behandeling overwogen worden wanneer klachten aanwezig blijven en een andere oorzaak onwaarschijnlijk is (NB: de NHG standaard gaat ervan uit, dat bloedonderzoek naar de schildklierfunctie alleen verricht wordt, wanneer iemand klachten heeft die zouden kunnen passen bij een hypothyreoidie). Wel dient de huisarts aan de patiënt uit te leggen, dat het risico op het krijgen

van een echte hypothyreoïdie licht verhoogd is. Er worden hierover geen cijfers vermeld. (Wessels *et al.*, 2006)

In hoeverre deze adviezen bij mensen met het Syndroom van Down toegepast kunnen/moeten worden, is niet duidelijk. De verschijnselen van een hypothyreoïdie worden bij deze mensen waarschijnlijk relatief laat onderkend omdat ze veel lijken op zaken die bij het natuurlijk beloop van het Syndroom van Down horen (hypotonie, traag bewegingspatroon, dikke tong en vertraagde ontwikkeling bij kinderen) en subjectieve klachten zoals vermoeidheid door een verstandelijk beperkte cliënt moeilijk of zelfs niet aangegeven kunnen worden (Prasher 1999). Mogelijk is de regulatie van de schildklierhormoonhuishouding bij mensen met het Syndroom van Down zelfs niet vergelijkbaar met de regulatie van de schildklierhormoonhuishouding bij mensen uit de algemene bevolking. De hypothese bestaat dat er bij alle mensen met het Syndroom van Down sprake is van een voor dit syndroom specifieke regulatiestoornis in de schildklierhormoonhuishouding (Van Trotsenburg *et al.*, 2003). Deze regulatiestoornis zou dan ook het frequent optreden van hypothyreoïdie op volwassen leeftijd als ook bij neonaten (congenitale hypothyreoïdie) verklaren. Omdat een gedeelte van het fenotype van het syndroom van Down lijkt op de verschijnselen passend bij een (congenitale) hypothyreoïdie (hypotonie, traag bewegingspatroon, dikke tong en vertraagde ontwikkeling/verstandelijke beperking) is zelfs geopperd, dat dit fenotype gedeeltelijk veroorzaakt wordt door een (congenitale) hypothyreoïdie (Van Trotsenburg *et al.*, 2003 en 2006). Bij een randomized controlled trial, waarbij een groep neonaten met het syndroom van Down gedurende 2 jaar behandeld werd met thyroxine of met een placebo, werd op de leeftijd van 2 jaar een betere groei en motorische ontwikkeling gevonden bij de kinderen die met thyroxine behandeld waren (Van Trotsenburg *et al.*, 2006).

In twee studies, uitgevoerd bij oudere kinderen of volwassenen met het syndroom van Down, is gekeken naar het spontane beloop van een subklinische hypothyreoïdie. Hierbij wordt gevonden, dat bij 50 tot 100 % van de mensen met een subklinische hypothyreoïdie het TSH in de volgende 5 tot 10 jaar normaliseert. Een subklinische hypothyreoïdie is niet enkel een voorstadium van een echte hypothyreoïdie. Wel wordt het optreden van een echte hypothyreoïdie altijd vooraf gegaan door een periode van 2 a 3 jaar met een subklinische hypothyreoïdie. Gekoppeld aan de in deze studies gevonden incidentie van subklinische en echte hypothyreoïdie wordt jaarlijkse screening dan ook niet aangeraden. Geadviseerd wordt de schildklierfunctie om de 5 jaar te testen en mensen met een subklinische hypothyreoïdie niet te behandelen, maar verder te vervolgen. Er wordt in deze studies geen advies gegeven over hoe dit verder vervolgen gedaan moet worden. (Gibson *et al.*, 2005; Prasher en Gomez, 2007)

Ook Toscano *et al.* adviseren een subklinische hypothyreoïdie niet te behandelen, tenzij er klachten passend bij een hypothyreoïdie zijn. Zij hebben gekeken naar de myocard structuur en functie bij

mensen met een subklinische hypothyreoïdie bij het syndroom van Down. In eerdere studies zijn bij mensen (uit de algemene bevolking) met een subklinische hypothyreoïdie afwijkingen gevonden in structuur en functie van het myocard, die onder behandeling met thyroxine weer verdwenen. In deze studie werd geen verschil gevonden in structuur en functie van het myocard tussen mensen met een subklinische hypothyreoïdie en met normale schildklierfunctiewaarden. (Toscano *et al.*, 2003)

Overigens wordt er door de American Academy of Pediatrics (AAP) in hun richtlijn "Health supervision for children with Down Syndrome" geadviseerd om bij kinderen met het Syndroom van Down jaarlijks de schildklierfunctie te controleren. (AAP, 2001)

Kortom, afwijkende schildklierfunctiewaarden worden vaak gevonden bij mensen met het Syndroom van Down. Veelal betreft het dan een subklinische hypothyreoïdie, waarbij mogelijke symptomen moeilijk te beoordelen zijn. Kijkend naar de verschillende richtlijnen en de gegevens uit onderzoek naar schildklierfunctiestoornissen bij mensen met het Syndroom van Down zijn de gevolgen voor verder beleid niet duidelijk.

Vraagstellingen

Bij meerdere zorgorganisaties voor mensen met een verstandelijke beperking wordt bij alle cliënten met het Syndroom van Down wel jaarlijks de schildklierfunctie bepaald.

Dit roept de volgende vragen op:

- 1. Wat levert de jaarlijkse screening op?
 - a. Wat is de prevalentie van schildklierfunctiestoornissen bij mensen met het Syndroom van Down (die eerstelijnszorg van een AVG ontvangen)?
 - b. Wat is de incidentie van schildklierfunctiestoornissen? Worden de afwijkende schildklierfunctiewaarden dan bij de screening gevonden, of bij extra controles in verband met klachten?
 - c. Hoe vaak betreft dit dan een subklinische hypothyreoidie?
 - d. Hoe vaak wordt een subklinische hypothyreoidie behandeld?
 - e. Hoe vaak worden er, naar aanleiding van bij de screening gevonden schildklierfunctiewaarden, extra controles afgesproken?
 - f. Hoe vaak gaat een subklinische hypothyreoidie over in een echte hypothyreoidie? Hoeveel tijd zit er tussen het eerst vaststellen van de subklinische hypothyreoidie en het ontstaan van een echte hypothyreoidie?
- 2. Zijn er risicofactoren (leeftijd, geslacht, genetische diagnose, niveau van de verstandelijke beperking, aanwezigheid van hartafwijkingen, epilepsie, autoimmuunaandoeningen/ immuunproblemen, comorbiditeit (depressie, psychiatrische problemen, obstipatie diarree) anti-TPO status) aan te wijzen voor het ontstaan van een (subklinische) hypothyreoidie?
- 3. Wat wordt er door de artsen met de bij deze screening gevonden subklinische hypothyreoidie gedaan ?
 - a. Wordt er gekeken naar klachten passend bij een schildklierfunctieprobleem?
 - b. Wordt een indicatie voor starten van behandeling genoteerd? Zo ja, welke?
 - c. Worden er extra controles afgesproken? Zo ja, hoe vaak en op welke indicatie?
 - d. Wat zijn de overwegingen van de artsen hierbij?

Methoden

Studie-opzet:

Via de centrale administratie, de gegevens van artsen en doktersassistenten is nagegaan welke cliënten van ASVZ en Dichterbij met het Syndroom van Down eerstelijnszorg van een AVG ontvingen tussen 1 januari 2005 en 1 januari 2010. Dit waren in totaal 369 cliënten (175 vanuit Dichterbij, 194 vanuit ASVZ). Voor de analyse hebben we deze populatie opgedeeld in 4 groepen. Groep 1 bestond uit de cliënten bij wie geen schildklierfunctieproblemen of afwijkende labwaarden bekend zijn: 139 cliënten met voor start studieperiode een aangetoonde normale schildklierfunctie en 53 cliënten bij wie de schildklierfunctie nooit is gecontroleerd. Groep 2 bestond uit 73 cliënten bij wie eerder een afwijkende schildklierfunctiewaarde was gevonden, maar die daar niet voor werden behandeld. Groep 3 en 4 bestonden uit de cliënten die behandeld werden voor een schildklierfunctieprobleem; zij kwamen dus niet meer in aanmerking voor screening op schildklierfunctiestoornissen. De cliënten in groep 3 werden in de 1^e lijn, door de AVG, gecontroleerd. De cliënten in groep 4 werden elders gecontroleerd en behandeld. Op het moment dat een cliënt uit groep 1 of 2 start met behandeling maakt hij geen deel meer uit van deze groep: deze cliënten vormen samen groep 5.

Van de cliënten zijn de volgende gegevens uit het dossier verzameld en geanonimiseerd vastgelegd in een databestand:

-eenmalig demografische gegevens, medicatiegebruik en gegevens over eventuele risicofactoren: geboortedatum, geslacht, niveau van de verstandelijke beperking (diep (IQ <20), ernstig (IQ 20-35), matig (IQ 35-50), licht (IQ >50), zoals vastgelegd in het dossier), genetische diagnose (geen karyotypering, gewone trisomie van chromosoom 21, anders (bv translocatie, mozaïek)), aangeboren of verworven hartafwijkingen (niet onderzocht, septumdefect, overig structureel, functionele hartafwijking), epilepsie, coeliakie, immuunproblemen, hepatitis B status, veel voorkomende klachten die reden kunnen zijn de schildklierfunctie extra te controleren (dementie, psychiatrische problemen, obstipatie, diarree) gebruik van schildklierbeïnvloedende medicatie aan het begin van de onderzoeksperiode (lithium, thyreomimetica (thyrox), thyreostatica (strumazol), povidon jood oogdruppels, amiodarone, multivitamine, jodiumtinctuur, zeewierpreparaten, overige jodiumhoudende preparaten).

-per jaar:

gegevens van de screening:

jaar; waarden TSH, T4; diagnose (hypothyreoidie, subklinische hypothyreoidie, normaal, verlaagd TSH en normaal T4, hyperthyreoidie), beleid aangepast op basis van de screening (ja/nee), genoteerde klachten passend bij schildklierfunctieprobleem (geen, afwijkend lichamelijk onderzoek (traag voorkomen, pols, reflexen), gewichtsbeloop, veranderingen in functioneren of cognitie,

veranderingen in gedrag of stemming), indien behandeling met thyreomimetica: indicatie van behandeling?, effect behandeling?, anti-TPO (niet bepaald/wel bepaald; zo ja, waarde), eventuele veranderingen in bovengenoemde medicatie.

Indien een cliënt met het Syndroom van Down niet meedoet met de screening, wordt de reden hiervan genoteerd.

Aangezien er in de dossiers zelden een conclusie naar aanleiding van de labuitslagen terug te vinden was, is voor het stellen van de diagnose van de schildklierfunctiestoornis gebruik gemaakt van de normaalwaarden voor TSH en vrij T4 zoals die ten tijde van het bepalen van de schildklierfunctie bij het laboratorium waar deze bepaling is verricht gehanteerd werden.

Omdat dit onderzoek gebruikt maakt van reeds in het kader van de behandeling van de cliënt vastgelegde gegevens en de voor dit onderzoek verzamelde gegevens zijn niet meer te herleiden tot een individuele cliënt, is toetsing door CCMO/METC is niet aan de orde.

Analyse

Prevalentie

Omdat we gebruik hebben gemaakt van dossier gegevens (retrospectief onderzoek), waarbij niet alle cliënten op of rond hetzelfde tijdstip geprikt zijn, een gedeelte van de cliënten pas in de loop van de studieverperiode bij de eerder genoemde instellingen is komen wonen en/of daar 1^e lijns zorg van een AVG heeft ontvangen en cliënten op wisselende tijdstippen uit onze studieverpopulatie verdwenen door verhuizing, verandering van indicatie (waardoor zij dus geen 1^e lijns zorg meer van de AVG ontvingen) of overlijden, kunnen we geen goede prevalentiecijfers voor schildklierfunctieproblemen in deze populatie geven. Voor de prevalentie van behandelde schildklierfunctiestoornissen geeft het aantal cliënten dat op 1 januari 2005 behandeld werd voor een schildklierfunctieprobleem een indicatie. Daarom zijn de percentages cliënten die op 1 januari 2005 behandeld werden voor een hypothyreoïdie, subklinische hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, bij wie behandeling gestart is op alleen en verhoogd TSH (vrij T4 onbekend) en bij wie reden van start behandeling onbekend is, berekend.

Uitkomsten screening

Alle cliënten uit groep 1 komen in aanmerking voor de screening op schildklierfunctieproblemen.

Voor de cliënten uit groep 2 is dit minder helder, omdat bij hen eerder al afwijkende schildklierfunctiewaarden zijn vastgesteld. Er is onderzocht, of beide groepen vergelijkbaar zijn met betrekking tot de frequentie waarin de schildklierfunctie werd gecontroleerd. Hiervoor is de prikfrequentie per persoonsjaar follow-up tussen beide groepen vergeleken met de Wilcoxon Signed Ranks test en zijn verschillen in de aantallen cliënten bij wie de schildklierfunctie minder dan 1 keer

per jaar, gemiddeld 1 keer per jaar en meer dan 1 keer per jaar gecontroleerd werd, getoetst met de chi-kwadraat test.

De prikfrequentie is per persoon berekend door het aantal keer dat iemand geprikt is te delen door de duur van follow-up. Duur van follow-up is per cliënt berekend in dagen: follow-up start op 1 januari 2005, of bij start van 1^e lijns zorg door een AVG van één van bovengenoemde instellingen (bv bij verhuizing naar één van beide instellingen of verandering van indicatie tussen 1 januari 2005 en 31 december 2009). Follow-up stopt op 31 december 2009, bij overlijden, bij verandering van indicatie of verhuizing waardoor een cliënt geen 1^e lijns zorg meer van een AVG van één van bovengenoemde instellingen ontvangt, of (voor groep 1 en 2) wanneer een cliënt start met behandeling voor een schildklierfunctieprobleem. Bij verhuizing, verandering van indicatie of overlijden is steeds geprobeerd de precieze datum te achterhalen. Als dit niet mogelijk was, is de 1^e dag van de maand waarin deze gebeurtenis plaatsvond als start/ stop datum van follow-up genomen. Prikfrequentie < 0,9 = minder dan 1 keer per jaar gecontroleerd, prikfrequentie tussen de 0,9 en 1,1 is gemiddeld 1 keer per jaar gecontroleerd, prikfrequentie > 1,1 is meer dan 1 keer per jaar gecontroleerd. Alle berekeningen zijn uitgevoerd in SPSS.

Incidentie

Er zijn aparte incidentiecijfers berekend voor groep 1 en 2: nieuwe gestarte behandelingen zijn die cliënten uit groep 1 of 2 die tussen 1 januari 2005 en 31 december 2009 gestart zijn met behandeling voor een schildklierfunctiestoornis. Het aantal nieuw gestarte behandelingen (per groep) is gedeeld door de totale follow-up duur in persoonsjaren per groep.

Voor de cliënten die met behandeling gestart zijn vanwege een echte hypothyreoïdie is het tijdsbeloop tussen het starten van behandeling en het voor het eerst vaststellen van een subklinische hypothyreoïdie handmatig nagezocht in het oorspronkelijke gegevensbestand.

Gevonden afwijkingen

Voor verdere analyse van de gevonden schildklierfunctiestoornissen is vanuit de gegevens zoals vastgelegd in het oorspronkelijke gegevensbestand per persoon per kalenderjaar handmatig gescoord hoe vaak er een bepaalde schildklierfunctiestoornis of normale schildklierfunctiewaarden zijn vastgesteld. Hieruit is per groep berekend hoe vaak er bij controle een echte hypothyreoïdie, een subklinische hypothyreoïdie, normale schildklierfunctiewaarden, een verlaagd TSH met normaal T4, of een hyperthyreoïdie is gevonden. Verder is hieruit is berekend bij hoeveel cliënten de schildklierfunctie tijdens de studieperiode altijd normaal is gebleven (totaal aantal keer geprikt is dan gelijk aan het aantal keer dat er een normale schildklierfunctiewaarde is gevonden), bij hoeveel cliënten er altijd afwijkende waarden zijn gevonden, en bij hoeveel cliënten de schildklierfunctie wisselde tussen normale en afwijkende waarden. Ook is er berekend bij hoeveel cliënten er altijd een subklinische hypothyreoïdie is gevonden, bij hoeveel cliënten de schildklierfunctie afwisselde tussen

een subklinische en echte hypothyreoidie, en bij hoeveel cliënten de schildklierfunctie wisselde tussen een subklinische hypothyreoidie en normale of zelfs (subklinisch) hyperthyreote waarden.

Risicofactoren

Voor elke mogelijke risicofactor werd met behulp van de chi-kwadraat test getoetst of het al dan niet aanwezig zijn van deze factor verschilt tussen de groep mensen met een hypothyreoidie en de groep mensen zonder schildklierfunctiestoornis. In verband met onduidelijkheid over diagnoses en relevantie hiervan (zie resultaten en discussie) zijn voor de groep mensen met een hypothyreoidie alleen die cliënten die tussen 1 januari 2005 en 31 december 2009 in verband met een hypothyreoidie gestart zijn met behandeling genomen. De groep mensen zonder schildklierfunctieproblemen bestaat uit alle cliënten bij wie zowel voor als tijdens de studieperiode geen afwijkende schildklierfunctiewaarden zijn gevonden. Voor een betrouwbare berekening van significantie van risicofactoren, is de hoeveelheid mogelijke risicofactoren die getoetst kunnen worden afhankelijk van de hoeveelheid mensen met een hypothyreoidie. Aangezien deze groep te klein was hiervoor, is alleen een globale vergelijking in verschillen in voorkomen van eventuele risicofactoren tussen beide groepen gemaakt.

Resultaten

Studiepopulatie:

Van alle cliënten bij wie de diagnose “Syndroom van Down” is gesteld en die tussen 1 januari 2005 en 31 december 2009 1^e lijns zorg van een AVG van Dichterbij of ASVZ ontvingen, zijn gegevens over de schildklierfunctie verzameld. Voor demografische gegevens, zie tabel 1. Er waren geen significante verschillen tussen de groepen 1,2 en 3 in geslacht, leeftijd, genetisch afwijking, niveau van de verstandelijke beperking, voorkomen van hartafwijkingen, epilepsie, coeliakie, immuunproblemen, Hepatitis B status of veel voorkomende klachten die aanleiding kunnen zijn de schildklierfunctie extra te controleren. Anti-TPO is bij te weinig cliënten bepaald om duidelijke uitspraken over te doen. Medicatie die de schildklierfunctie kan beïnvloeden, anders dan thyreomimetica en thyreostatica ter behandeling van een schildklierfunctiestoornis, werd slechts door 18 van de 369 cliënten gebruikt. Groep 4 bestond uit slechts 4 cliënten: 3 kinderen die in verband met congenitale schildklierfunctieproblemen door de kinderarts werden behandeld en 1 volwassene die door de internist werd behandeld. Zij zijn uit deze analyse weggelaten.

Prevalentie:

Op 1 januari 2005 werd 27,2 % van deze cliënten behandeld voor een schildklierfunctieprobleem. Bij 8,1% was de behandeling gestart in verband met een echte hypothyreoidie, bij 7,6% i.v.m. een subklinische hypothyreoidie, bij 3,4% i.v.m. een hyperthyreoidie, bij 4,8% op enkel een verhoogd TSH (vrij T4 waarden niet bekend) en bij 3,4% is de reden van het starten van behandeling niet in het dossier terug te vinden. Zie hiervoor ook figuur 1. Hierin is ook weergegeven, hoeveel cliënten op 1 januari 2005 bekend waren met een afwijkende schildklierfunctie: het betreft dan de waarde van de laatste laboratoriumcontrole voor 1 januari 2005. Dit kan recent zijn, maar ook enkele jaren geleden (bij meerdere cliënten was de laatst bekende schildklierfunctiecontrole uit 1994) en geeft dus alleen een globale indicatie. Bij 13,8% van deze cliënten was de schildklierfunctie nog niet gecontroleerd, 2,2% had bij de laatste controle een hypothyreoidie, 18,0% een subklinische hypothyreoidie en 38,8% een normale schildklierfunctie.

Uitkomsten screening en incidentie:

Tussen 2005 en 2010 was in beide instellingen het beleid cliënten met het Syndroom van Down te screenen op schildklierfunctieproblemen door jaarlijks bloedonderzoek te verrichten naar de schildklierfunctie. In de dossiers was niet altijd een reden van verrichten van laboratoriumonderzoek genoteerd. Hierdoor was niet terug te vinden, welk laboratoriumonderzoek in het kader van deze screening en welk laboratoriumonderzoek om andere redenen was verricht. Het was voor ons niet

mogelijk, om terug te vinden, welke labtechnisch afwijkende waarden door de behandelend arts ook als afwijkend werden gezien met dus de consequentie dat de volgende schildklierfunctiecontrole bij deze cliënt geen screening is, maar een controle van een afwijkende waarde, en welke als niet afwijkend. Het is dus niet mogelijk vast te stellen, wie wanneer werd gescreend. Er waren overigens geen cliënten waarbij in het dossier genoteerd stond dat zij niet deelnamen aan de screening.

Om te onderzoeken, of de groep cliënten met voorheen een afwijkende schildklierfunctiewaarde (groep 2) vergelijkbaar was met betrekking tot screening en extra controles met de groep mensen die niet bekend waren met afwijkende schildklierfunctiewaarden (groep 1), hebben we gekeken naar het verschil in prikfrequentie en naar het verschil in het aantal cliënten waarbij gemiddeld minder dan 1 keer per jaar, ongeveer 1 keer per jaar, of meer dan 1 keer per jaar de schildklierfunctie werd gecontroleerd. NB: cliënten uit groep 3 en 4 werden reeds behandeld voor een schildklierfunctiestoornis en werden dus per definitie niet gescreend. Bij iemand die alleen wordt gescreend wordt de schildklierfunctie namelijk 1x per jaar gecontroleerd: bij gemiddeld meer dan 1 keer per jaar bepalen van de schildklierfunctie is er sprake van extra controles, bij minder dan 1 keer per jaar loopt de screening niet goed. Beide waren significant verschillend tussen de twee groepen, ook na exclusie van de cliënten die korter dan een half jaar gevolgd zijn (4 cliënten uit beide groepen): cliënten uit groep 2 werden per jaar gemiddeld vaker geprikt dan cliënten uit groep 1 (mediaan respectievelijk 0,8 en 1,0 keer geprikt per jaar, Wilcoxon Signed Rank test, zie tabel 2) en in groep 2 was de groep cliënten bij wie de schildklierfunctie gemiddeld meer dan 1 keer per jaar wordt gecontroleerd de grootste groep, terwijl in groep 1 de groep cliënten bij wie de schildklierfunctie minder dan 1 keer per jaar wordt gecontroleerd de grootste was (chi-kwadraattest, zie tabel 2).

Verder viel ons op, dat de schildklierfunctiewaarden bij een individuele cliënt afwisselend normaal en (licht) afwijkend kunnen zijn, zonder aanleiding (bv wisselingen in schildklierbeïnvloedende medicatie) en zonder dat er met behandeling werd begonnen. Van alle cliënten die aan het begin van de studieperiode niet behandeld werden voor een schildklierfunctiestoornis (groep 1 en 2 samen, totaal 265 cliënten) zijn er slechts 97 cliënten bij wie de schildklierfunctie altijd normaal is geweest, en 9 bij wie ondanks afwijkende schildklierfunctiewaarden voor start van de studieperiode de schildklierfunctie tijdens deze periode wel altijd normaal was. Bij 51 mensen uit groep 1 en 25 mensen uit groep 2 waren de schildklierfunctiewaarden soms normaal en soms afwijkend (zie tabel 3). Hierdoor was het met onze studieopzet niet mogelijk om incidentiecijfers voor onbehandelde afwijkende schildklierfunctiewaarden en voor het ontstaan van een subklinische hypothyreoïdie te berekenen. Wel hebben we incidentiecijfers berekend voor het optreden van hyperthyreoïdie en voor hypothyreoïdie en subklinische hypothyreoïdie waarvoor gestart is met behandeling. Tussen 1 januari 2005 en 31 december 2009 zijn in totaal 39 cliënten met behandeling gestart: 20 mensen uit groep 1 en 19 mensen uit groep 2. De incidentie van behandelde schildklierfunctiestoornissen is in

groep 2 hoger dan in groep 1 (respectievelijk 6,73 en 2,38 nieuw behandelde cliënten per 100 persoonsjaren, zie tabel 3). In beide groepen zijn 8 mensen gestart met behandeling vanwege een echte hypothyreoïdie. Bij 8 mensen uit groep 1 en 11 mensen uit groep 2 is er gestart met behandeling vanwege een subklinische hypothyreoïdie en 4 mensen uit groep 1 kregen een hyperthyreoïdie (zie tabel 3).

Subklinische hypothyreoïdie:

In eerdere literatuur wordt beschreven, dat mensen met het Syndroom van Down een grotere kans hebben op het ontstaan van schildklierfunctieproblemen, waarbij er eerst een subklinische hypothyreoïdie ontstaat, die vervolgens over gaat in een echte hypothyreoïdie of weer spontaan normaliseert. Wat in deze studiepopulatie opviel, is dat een subklinische hypothyreoïdie niet ontstaat, vervolgens aanwezig blijft en eventueel overgaat in een echte hypothyreoïdie, maar dat de schildklierfunctie wisselt. Bij sommige mensen wisselt deze binnen het normale gebied, bij anderen tussen normaal en afwijkend, bij sommigen in het subklinische gebied met bij een aantal (6 cliënten uit groep 1 en 9 cliënten uit groep 2) zelfs af en toe waardes die bij een echte hypothyreoïdie horen en waarvoor niet met behandeling werd gestart, zie ook grafiek 1. Wel wordt een echte hypothyreoïdie vooraf gegaan door een subklinische hypothyreoïdie: in deze studiepopulatie is maar één keer een normale schildklierfunctie overgegaan in een (labtechnische) echte hypothyreoïdie. Of deze hypothyreoïdie ook echt een echte hypothyreoïdie was, of een laboratoriumfout is niet bekend. Er is in ieder geval niet gestart met behandeling. Het tijdsbeloop tussen de eerst bekende subklinische hypothyreoïdie en het starten van behandeling op een echte hypothyreoïdie varieert van 3 maanden tot 7 jaar en lijkt in deze populatie meer afhankelijk van de frequentie en/of het al dan niet eerder verricht zijn van schildklierfunctiecontrole (als iemand niet eerder is gecontroleerd, is ook niet bekend of hij wel of geen subklinische hypothyreoïdie had) dan van het werkelijke beloop van de schildklierfunctie.

Reden start behandeling

Bij dezelfde afwijkende schildklierfunctie (zowel subklinische als echte hypothyreoïdie) werd soms wel en soms niet begonnen met behandeling. In groep 1 is in totaal 612 keer een schildklierfunctie geprikt. Hierbij werd 169 keer een afwijkende schildklierfunctie vastgesteld, waarvan 139 keer een subklinische hypothyreoïdie, 20 keer een echte hypothyreoïdie, 6 keer een verlaagd TSH en 4 keer een hyperthyreoïdie, maar er is slechts 8 keer met behandeling gestart op een subklinische hypothyreoïdie en 8 keer op een echte hypothyreoïdie, wel 4 keer in verband met een hyperthyreoïdie. In groep 2 is bij de in totaal 269 keer schildklierfunctiecontrole 221 keer een afwijkende schildklierfunctie vastgesteld, waarvan 182 keer een subklinische hypothyreoïdie, 35 keer

een echte hypothyreoïdie en 4 keer een verlaagd TSH, maar er is slechts 11 keer gestart met behandeling op een subklinische hypothyreoïdie en 8 keer op een echte hypothyreoïdie. Vandaar de vraag of de aanwezigheid van klachten een rol speelt bij het starten van behandeling. Van de 39 cliënten die tussen 1 januari 2005 en 31 december 2009 met behandeling zijn gestart, is bij 25 mensen geen informatie over klachten in het dossier genoteerd. Bij 4 (3 met een subklinische hypothyreoïdie, 1 met een echte hypothyreoïdie) mensen staat expliciet vermeld, dat zij geen klachten hebben. Bij de overige 10 mensen waren de klachten de reden om laboratoriumonderzoek te verrichten en met behandeling te starten. Hiervan hadden 3 mensen klachten van vermoeidheid, was er bij 3 mensen sprake van traagheid en of gewichtstoename en bij 4 mensen van een verandering in stemming en/of gedrag. Bij 10 van de 39 cliënten (25,6%) die met behandeling zijn gestart, is dit dus zeker niet het gevolg van een bij screening gevonden afwijking, maar van een afwijking die is gevonden bij een laboratoriumcontrole vanwege klachten. Bij de overige 29 is de reden van laboratoriumcontrole niet duidelijk, hoewel van de 4 cliënten (10,3%) bij wie expliciet vermeld staat dat er geen klachten aanwezig zijn een controle in het kader van screening wel aannemelijk is. (figuur 2)

Risicofactoren:

Het totaal aantal mensen dat tussen 1 januari 2005 en 31 december 2009 een hypothyreoïdie ontwikkelde is te klein om duidelijke uitspraken over risicofactoren te kunnen doen. Om een indicatie te kunnen geven voor eventueel verder onderzoek naar risicofactoren, is de groep cliënten die tussen 1 januari 2005 en 31 december 2009 met behandeling gestart zijn vanwege een echte hypothyreoïdie (N=15) vergeleken met de groep cliënten bij wie tot 31 december 2009 bij controle alleen normale schildklierfunctiewaarden zijn gevonden (N=69, zie tabel 5). Er waren geen significante verschillen tussen deze groepen met betrekking tot geslacht, leeftijd, genetisch afwijking, niveau van de verstandelijke beperking, voorkomen van hartafwijkingen, epilepsie, coeliakie, immuunproblemen, Hepatitis B status of veel voorkomende klachten die aanleiding kunnen zijn de schildklierfunctie extra te controleren. Anti-TPO is te weinig bepaald om duidelijke uitspraken over te doen.

Conclusie

De schildklierfunctiecontrole zoals uitgevoerd in deze populatie cliënten met het Syndroom van Down, leidt tot het vaak vaststellen van afwijkende schildklierfunctiewaarden, waarvan de gevolgen voor verdere controle en behandeling niet duidelijk zijn, mede omdat bij meerdere cliënten de schildklierfunctiewaarden ook zonder behandeling wisselen tussen normale en afwijkende waarden.

Discussie

Deze studiepopulatie bestaat uit alle cliënten met het Syndroom van Down die in twee grote, algemene instellingen voor mensen met een verstandelijke beperking hun eerstelijns zorg van een AVG ontvangen. Hiermee vormt zij een goede afspiegeling van alle cliënten met het Syndroom van Down waarvoor een AVG de verantwoordelijkheid heeft voor opsporing en behandeling van schildklierfunctiestoornissen. Deze populatie vormt geen goede afspiegeling van de totale groep van mensen met het Syndroom van Down. De leeftijd van de cliënten in deze studiepopulatie is namelijk relatief hoog ten opzichte van de algemene populatie van mensen met het Syndroom van Down. Aangezien de incidentie en de prevalentie van schildklierfunctiestoornissen toenemen met de leeftijd, was de verwachting dat schildklierfunctiestoornissen in deze populatie juist relatief vaak voor zouden komen. Vergeleken met de prevalentiecijfers die in eerdere literatuur zijn beschreven lijkt dit mee te vallen: 27,2 % in deze populatie ten opzichte van 13 tot 63% zoals beschreven in de literatuur (Mattheis, 1997), hoewel door het niet mee nemen van onbehandelde schildklierfunctieproblemen in deze prevalentie een goede vergelijking met de prevalentiecijfers uit de literatuur niet mogelijk is.

Het is op basis van deze studie naar de resultaten van jaarlijkse screening op schildklierfunctiestoornissen niet mogelijk gebleken om te komen tot betrouwbare prevalentie- en incidentiecijfers, en om inzicht te krijgen in het verband tussen subklinische en echte hypothyreoidie. Anders dan onze bedoeling was, leveren de resultaten van deze studie dus geen bijdrage aan de nog geringe wetenschappelijke kennis over epidemiologie en effecten van behandeling van schildklierfunctiestoornissen bij mensen met het Syndroom van Down. Dit wordt veroorzaakt door onvolledige dossiervoering en inconsistente beleidsvoering: hierbij worden zowel subklinische als echte hypothyreoidie soms wel en soms niet behandeld, en wordt slechts sporadisch informatie over indicatie van behandeling en over mogelijke klachten genoteerd. Ook is niet duidelijk wanneer er sprake is van routine jaarlijkse screening en wanneer van een gerichte extra controle. Duidelijk is wel dat een deel van de deelnemers frequenter en een deel minder vaak dan jaarlijks wordt gecontroleerd.

Om al deze redenen is het niet mogelijk een oordeel te vellen over effectiviteit en efficiëntie van screening naar schildklierfunctiestoornissen bij mensen met het Syndroom van Down en is er nog steeds onvoldoende informatie om te kunnen beoordelen of de screening naar schildklierfunctiestoornissen bij mensen met het Syndroom van Down voldoet aan de criteria voor bevolkingsonderzoek van Wilson en Jungner (Wilson *et al* 1968): het is nog onvoldoende duidelijk in welke mate een (subklinische) hypothyreoïdie gezondheidsproblemen veroorzaakt in deze bevolkingsgroep, hoe het natuurlijk beloop van schildklierfunctiestoornissen mensen met het Syndroom van Down is, wat de effecten zijn van (vroeg of late) behandeling van een subklinische hypothyreoïdie, en wat het beste model is voor screening; uitspraken over kosten en baten kunnen hierdoor al helemaal niet worden gedaan.

Screening kan niet effectief zijn zonder een duidelijk en geaccepteerd beleid bij gevonden afwijkende waarden (Wilson *et al* 1968), maar in richtlijnen en artikelen worden tegenstrijdige adviezen met betrekking tot controle en behandeling van schildklierfunctiestoornissen gegeven, zeker bij mensen met het Syndroom van Down. Opvallend was dat bij meer dan een kwart van de gestarte behandelingen er gecontroleerd was vanwege klachten. Op basis van onze bevindingen vermoeden wij, dat in de klinische praktijk behandeld wordt op basis van klachten, geobserveerde fysieke symptomen en gedragsverandering en/of functionele achteruitgang. Uitkomsten van routine laboratoriumcontrole lijken aan de beslissing tot behandelen minder bij te dragen dan dit klinisch beeld bij de cliënt. Maar voor er een advies gegeven kan worden over zinvolheid en eventueel over opzet en inhoud van een screeningsprogramma is verder onderzoek naar de schildklierhormoonhuishouding en de regulatie van de schildklierfunctie bij mensen met het Syndroom van Down, en naar de uitvoerbaarheid en resultaten van regelmatige schildklierfunctiecontroles noodzakelijk. Ons advies is dan ook slechts te screenen in het kader van een wetenschappelijk goed opgezet en te evalueren project.

Literatuur:

American Academy of Pediatrics: Health Supervision for Children with Down Syndrome. *Pediatrics* 2001; 107(2): 422-9

Gibson P.A., Newton R.W., Selby K., Price D.A., Lelyland K., Addison G.M.. Thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. *Arch Dis Child* 2005;90:574-578

Linden M.W. van der, Westert G.P., Bakker D.H. den, Schellevis F.G., Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartsenpraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en de huisartsenpraktijk. *Utrecht/Bilthoven. NIVEL/RIVM.*

Mattheis P.. Thyroid disease in Down Syndrome: Clinical perspective, directions of research. 2nd International Symposium on Biomedical and Psychoeducational Aspects on Down Syndrome, Mexico City.

Nederlandsche Internisten Vereeniging. *Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen. mei 2007*

Prasher V.P.. Down Syndrome and Thyroid Disorders: A Review. *Down Syndrome Research and Practice* 1999; 6(1): 25-42

Prasher V. & Gomez G.. Natural history of Thyroid function in adults with Down Syndrome –10-year follow-up study. *Journal of Intellectual Disability Research* 2007;51(4):312-317

Toscano E., Pacileo G., Limongelli G., Verrengia M., Di Mita O., Di Maio S., Salerno M., Del Giudice E., Caniello B., Calabro R., Andria G.. Subclinical hypothyroidism an Down's Syndrome; studies on myocardial structure an function. *Arch Dis Child* 2003;88: 1005-1008

Trotsenburg A.S.P. van, Vulsma T., Santen H.M. van, Cheung W. and Vijlder J. J.M. de. Lower neonatal Screening Thyroxine Concentrations in down Syndrome Newborns. *The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003;88(4):1512-1515

Trotsenburg A.S.P. van, Kempers M.J.E., Endert E., Tijssen J.G.P., Vijlder J.J.M. de, Vulsma T.. Trisomy 21 Causes Persistent Congenital Hypothyroidism Presumably of Thyroidal Origin. *Thyroid* 2006; 16 (7): 671-680

Wessels P., Grundmeijer H.G.L.M.. Schildklieraandoeningen in zes huisartsenpraktijken. *Huisarts Wet* 2000; 43: 2003-6.

Wessels P., Rijswijk E. van, Boer A.M., Lieshout J. van. NHG-standaard Schildklieraandoeningen (eerste herziening). *Huisarts Wet* 2006; 49(7):361-73

Wilson J.M.G., Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. *World Health Organization: Public Health Papers* 1968 (34):1-163

Tabel 1: Studiepopulatie

	Geen bekende afwijkingen	Bekende afwijking, geen behandeling	Behandeling, controle door AVG	Elders gecontroleerd	Totaal	Significantie
Aantal cliënten (% van totaal)	192 (52,0)	73 (19,8)	100 (27,1)	4 (1,1)	369 (100,0)	nvt
Man (%)	108 (56,3)	38 (52,1)	45 (45)	3 (75,0)	194 (52,6)	0,188
Vrouw (%)	84 (43,7)	35 (47,9)	55 (55)	1 (25,0)	175 (47,4)	
Leeftijd, mediaan (min-max)	43 (5-66)	43 (6-63)	44 (18-64)	16 (2-41)	43 (2-66)	0,734
Katyorypering						0,304
- onbekend (%)	45 (23,4)	13 (17,8)	21 (21,0)	1 (25,0)	80 (21,7)	
- trisomie (%)	135 (70,3)	58 (79,5)	77 (77,0)	3 (75,0)	273 (74)	
- overig (%)	12 (6,3)	2 (2,7)	2 (2,0)	0 (0,0)	16 (4,3)	
Niveau VB						0,080
-onbekend (%)	9 (4,7)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	10 (2,7)	
-ernstig (%)	76 (39,6)	28 (38,4)	39 (39,0)	2 (50,0)	145 (39,3)	
-matig (%)	101 (52,6)	41 (56,2)	60 (60,0)	2 (50,0)	204 (55,3)	
-licht (%)	6 (3,1)	4 (5,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (2,7)	
Hartafwijkingen						0,647
-niet onderzocht/geen (%)	145 (75,5)	55 (75,3)	80 (80,0)	1 (25,0)	281 (76,2)	
-septumdefect (%)	21 (10,9)	8 (11,0)	7 (7,0)	3 (75,0)	39 (10,6)	
-overig structureel (%)	21(10,9)	10 (13,7)	12 (12,0)	0 (0,0)	43 (11,7)	
-overig functioneel (%)	5 (2,6)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	6 (1,6)	
Epilepsie:						0,313
-geen (%)	157 (81,8)	54 (74,0)	79 (79,0)	4 (100,0)	294 (79,7)	
-als kind (%)	14 (7,3)	10 (13,7)	6 (6,0)	0 (0,0)	30 (8,1)	
-als volwassene (%)	21 (10,9)	9 (12,3)	15 (15,0)	0 (0,0)	45 (12,2)	
Coeliaki:						0,673
-niet geprikt (%)	165 (85,9)	62 (84,9)	90 (90,0)	3 (75,0)	320 (86,7)	
-negatief (%)	21 (10,9)	7 (9,6)	8 (8,0)	0 (0,0)	36 (9,8)	
-dubieus (%)	1 (0,5)	2 (2,7)	1 (1,0)	1 (25,0)	5 (1,4)	
-positief (%)	5 (2,6)	2 (2,7)	1 (1,0)	0 (0,0)	8 (2,2)	
Hepatitis B:						0,408
-onbekend (%)	29 (15,1)	17 (23,3)	11 (11,0)	1 (25,0)	58 (15,7)	
-goede vaccinatie (%)	132 (68,8)	39 (53,4)	67 (67,0)	3 (75,0)	241 (65,3)	

-non responders (%)	8 (4,2)	6 (8,2)	5 (5,0)	0 (0,0)	119 (5,1)	
-dragers (%)	9 (4,7)	6 (8,2)	6 (6,0)	0 (0,0)	21 (5,7)	
-late genezers (%)	2 (1,0)	1 (1,4)	2 (2,0)	0 (0,0)	5 (1,4)	
-doorgemaakt (%)	12 (6,3)	4 (5,5)	9 (9,0)	0 (0,0)	25 (6,8)	
Immuunproblemen:						0,458
-geen (%)	184 (95,8)	68 (93,2)	92 (92,0)	3 (75,0)	374 (94,0)	
-reuma (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	3 (0,8)	
-Crohn/colitis ulcerosa (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	
-AI hepatitis (%)	1 (0,5)	1 (1,4)	1 (1,0)	0 (0,0)	3 (0,8)	
-sarcoidose (%)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	
-DM (%)	4 (2,1)	2 (2,7)	3 (3,0)	1 (25,0)	10 (2,7)	
-psoriasis (%)	2 (1,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,8)	
-PIA (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	
Klachten:						
-dementie (%)	16 (8,3)	9 (12,3)	12 (12,0)	0 (0,0)	37 (10,0)	0,484
-psychiatrisch (%)	22 (11,5)	7 (9,6)	15 (15,0)	0 (0,0)	44 (11,9)	0,522
-obstipatie (%)	33 (17,2)	10 (13,7)	16 (16,0)	1 (25,0)	60 (16,3)	0,787
-diarree (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Nvt
Anti-TPO:						Nvt
-niet geprikt (%)	190 (99,0)	67 (91,8)	93 (93,0)	3 (75,0)	353 (95,7)	
-negatief (%)	2 (1,0)	5 (6,8)	2 (2,0)	0 (0,0)	9 (2,4)	
-positief (%)	0 (0,0)	1 (1,4)	5 (5,0)	1 (25,0)	7 (1,9)	
Schildklier beïnvloedende medicatie (excl thyreomimetica/-statica)						Nvt
-geen (%)	185 (96,4)	71 (97,3)	100 (100,0)	4 (100,0)	360 (97,6)	
-amiodarone (%)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	
-multivitamine (%)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	
-overig (%)	3 (1,6)	2 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,4)	

Tabel 1: demografische gegevens studiepopulatie.

Weergegeven is steeds het aantal cliënten, tussen haakjes staat het percentage. Voor het aantal cliënten per groep is dit percentage het percentage op de totale studiepopulatie, voor de andere percentages is dit het percentage van de cliënten binnen de groep.

Eventuele verschillen in leeftijd zijn getoetst met de Kruskal Wallis test, verder is gebruik gemaakt van de chi-kwadrat toets. Significantiewaardes staan in de rechter kolom. Nvt= niet van toepassing

Tabel 2:

	Groep 1: Geen bekende afwijkingen (N=192)	Groep 2: Bekende afwijking, geen behandeling (N=73)
Totale duur follow-up/ gem duur per persoon	839,48/4,4	282,41/3,9
Totaal aantal keer geprikt	612	296
Prikfrequentie	0,8/0,7 (0-0,8-3,3)	1,8/1,2 (0-1,0-5,3)
Screening		
< 1x per jaar (%)	128 (68,1)	28 (40,6)
Ca 1x per jaar (%)	29 (15,4)	10 (14,5)
> 1 x per jaar (%)	31 (16,5)	31 (44,9)

Tabel 2: Prikpunten en screening:

Weergegeven zijn gegevens over het aantal verrichtte schildklierfunctiecontroles in de groepen cliënten die voor aanvang van de studieperiode niet behandeld werden voor een schildklierfunctiestoornis. Duur follow-up in jaren: het eerste getal is de totale duur van follow-up van alle cliënten uit de groep bij elkaar, het tweede getal het gemiddelde per persoon. Prikfrequentie geeft mediaan (minimum-maximum) van het gemiddeld aantal keer dat een cliënt gedurende de studieperiode per jaar is geprikt. Onder screening wordt het aantal cliënten vermeld, tussen haakjes het percentage op de groep (cliënten die korter dan een half jaar zijn gevolgd, zijn hierbij niet meegenomen)

Prikfrequentie en de verdeling van de cliënten over de verschillende groepen onder screening zijn significant verschillend tussen de twee groepen cliënten:

Screening: Chi-kwadraat test: 0,000

Prikfrequentie: Wilcoxon Signed Ranks Test: 0,000

Tabel 3: Gevonden schildklierfunctiewaarden

	Groep 1: Geen bekende afwijkingen	Groep 2: Bekende afwijking, geen behandeling
Niet meer geprikt (%)	18 (9,4)	2 (2,7)
Altijd normaal (%)	97 (50,5)	9 (12,3)
Altijd afwijkend (%)	26 (13,5)	37 (50,7)
Wisselend (%)	51 (26,6)	25 (34,3)
Totaal	192 (100)	73 (100)
Subklinische hypothyreoïdie:		
- Altijd subklin hypothyreoïdie (%)	5 (2,6)	24 (32,9)
- Wisselend subklin. $\leftarrow \rightarrow$ echte hypo (%)	6 (3,1)	9 (12,3)
- Wisselend subklin $\leftarrow \rightarrow$ anders (%)	41 (21,4)	24 (32,9)

Tabel 3: Gevonden schildklierfunctiewaarden

Alle cliënten uit groep 1 (geen bekende afwijkingen) en groep 2 (bekende afwijking, geen behandeling). Per groep is weergegeven bij hoeveel cliënten de schildklierfunctie niet is gecontroleerd tijdens de studieperiode en bij hoeveel cliënten de schildklierfunctie bij alle controles normaal was, bij alle controles afwijkend was, of wisselde tussen normale en afwijkende waarden. In de laatste rij zijn weergegeven de aantallen cliënten per groep met bij alle controles een subklinische hypothyreoïdie, soms een subklinische en soms een echte hypothyreoïdie en met een schildklierfunctie die wisselde tussen een subklinische hypothyreoïdie en andere (bv normale) waarden. Tussen haakjes staat steeds het percentage van de cliënten binnen de groep.

Tabel 4: starters behandeling:

Gestart met behandeling N (incidentie/100persjr)	Groep 1: Geen bekende afwijkingen (N=192)	Groep 2: Bekende afwijking, geen behandeling (N=73)
Hypothyreoidie	8 (0,95)	8 (2,83)
Subklin hypothyreoidie	8 (0,95)	11 (3,90)
Hyperthyreoidie	4 (0,48)	0 (0,00)
Totaal	20 (2,38)	19 (6,73)

Tabel 4: starters behandeling:

Aantal cliënten dat tijdens de studieperiode is gestart met behandeling, opgesplitst naar reden van starten (hypothyreoidie, subklinische hypothyreoidie en hyperthyreoidie), weergegeven per groep (groep 1: cliënten met voor start studieperiode geen bekende afwijkingen en groep 2: cliënten met voor start studieperiode een bekende afwijking, waarvoor zij geen behandeling ontvingen). Tussen haakjes staat de incidentie per 100 persoonsjaren, berekend door het aantal cliënten te delen door de totale follow-up duur van alle cliënten per groep (zie hiervoor tabel 2).

Tabel 5: Risicofactoren hypothyreoïdie

	Nooit afwijkende schildklierfunctiewaarden (N=69)	Gestart ivm echte hypothyreoïdie (N=15)	Significantie
Leeftijd, mediaan (min-max)	43 (16-62)	45 (9-63)	0,525
Geslacht:			0,162
-man	37 (35,6)	11 (73,3)	
-vrouw	32 (64,4)	4 (26,7)	
Karyotypering			0,463
- onbekend (%)	19 (27,5)	2 (13,3)	
-trisomie (%)	44 (63,8)	12 (80,0)	
-overig (%)	6 (8,7)	1 (6,7)	
Niveau VB			0,729
-onbekend (%)	2 (2,9)	1 (6,7)	
-ernstig (%)	30 (43,5)	7 (46,7)	
-matig (%)	35 (50,7)	6 (40,0)	
-licht (%)	2 (2,9)	1 (6,7)	
Hartafwijkingen			0,528
-niet onderz./geen (%)	51 (73,9)	13 (86,7)	
-septumdefect (%)	9 (13,0)	2 (13,3)	
-overig structureel (%)	6 (8,7)	0 (0,0)	
-overig functioneel (%)	3 (4,3)	0 (0,0)	
Epilepsie:			0,181
-geen (%)	58 (84,1)	13 (86,7)	
-als kind (%)	3 (4,3)	2 (13,3)	
-als volwassene (%)	8 (11,6)	0 (0,0)	
Coeliaki:			0,083
-niet geprikt (%)	62 (89,9)	11 (73,3)	
-negatief (%)	4 (5,8)	4 (26,7)	
-dubieus (%)	1 (1,4)	0 (0,0)	
-positief (%)	2 (2,9)	0 (0,0)	
Hepatitis B:			0,946
-onbekend (%)	6 (8,7)	2 (13,3)	

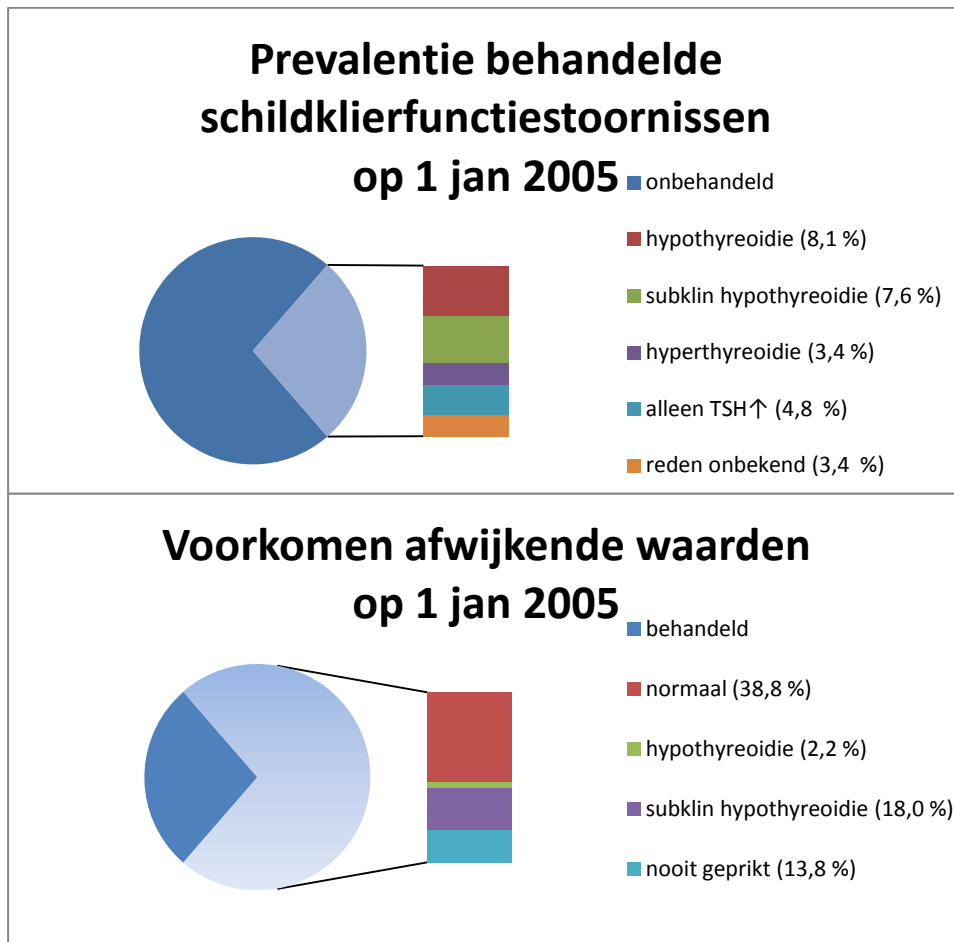
-goede vaccinatie (%)	53 (76,8)	10 (66,7)	
-non responders (%)	4 (5,8)	1 (6,7)	
-dragers (%)	3 (4,3)	1 (6,7)	
-late genezers (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
-doorgemaakt (%)	3 (4,3)	1 (6,7)	
Immuunproblemen:			0,633
-geen (%)	65 (94,2)	15 (100,0)	
-reuma (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
-Crohn/colitis ulcerosa (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
-AI hepatitis (%)	1 (1,4)	0 (0,0)	
-sarcoidose (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
-DM (%)	3 (4,3)	0 (0,0)	
-psoriasis (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
-PIA (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Klachten:			
-dementie (%)	7 (10,1)	2 (13,3)	0,717
-psychiatrisch (%)	10 (14,5)	3 (20,0)	0,593
-obstipatie (%)	13 (18,8)	3 (20,0)	0,917
-diarree (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	nvt
Anti-TPO:			nvt
-niet geprikt (%)	68 (98,6)	15 (100,0)	
-negatief (%)	1 (1,4)	0 (0,0)	
-positief (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Tabel 5: Risicofactoren hypothyreoidie

Vergelijking van demografische gegevens van de groep cliënten met voor 31 december 2009 altijd normale schildklierfunctiecontroles (N=63) en de groep cliënten die tussen 1 januari 2005 en 31 december 2009 gestart zijn met behandeling voor een hypothyreoidie (N=15). Weergegeven is steeds het aantal cliënten, tussen haakjes staat het percentage.

Eventuele verschillen in leeftijd zijn getoetst met de Kruskal Wallis test, verder is gebruik gemaakt van de chi-kwadrat toets. Significantiewaardes staan in de rechter kolom. Nvt= niet van toepassing

Figuur: 1



Figuur 1: Prevalentie schildklierfunctiestoornissen

Weergegeven zijn de percentages op de totale groep cliënten die op 1 januari 2005 1^e lijns zorg van een AVG ontvingen.

1A: voorkomen van behandelde schildklierfunctiestoornissen.

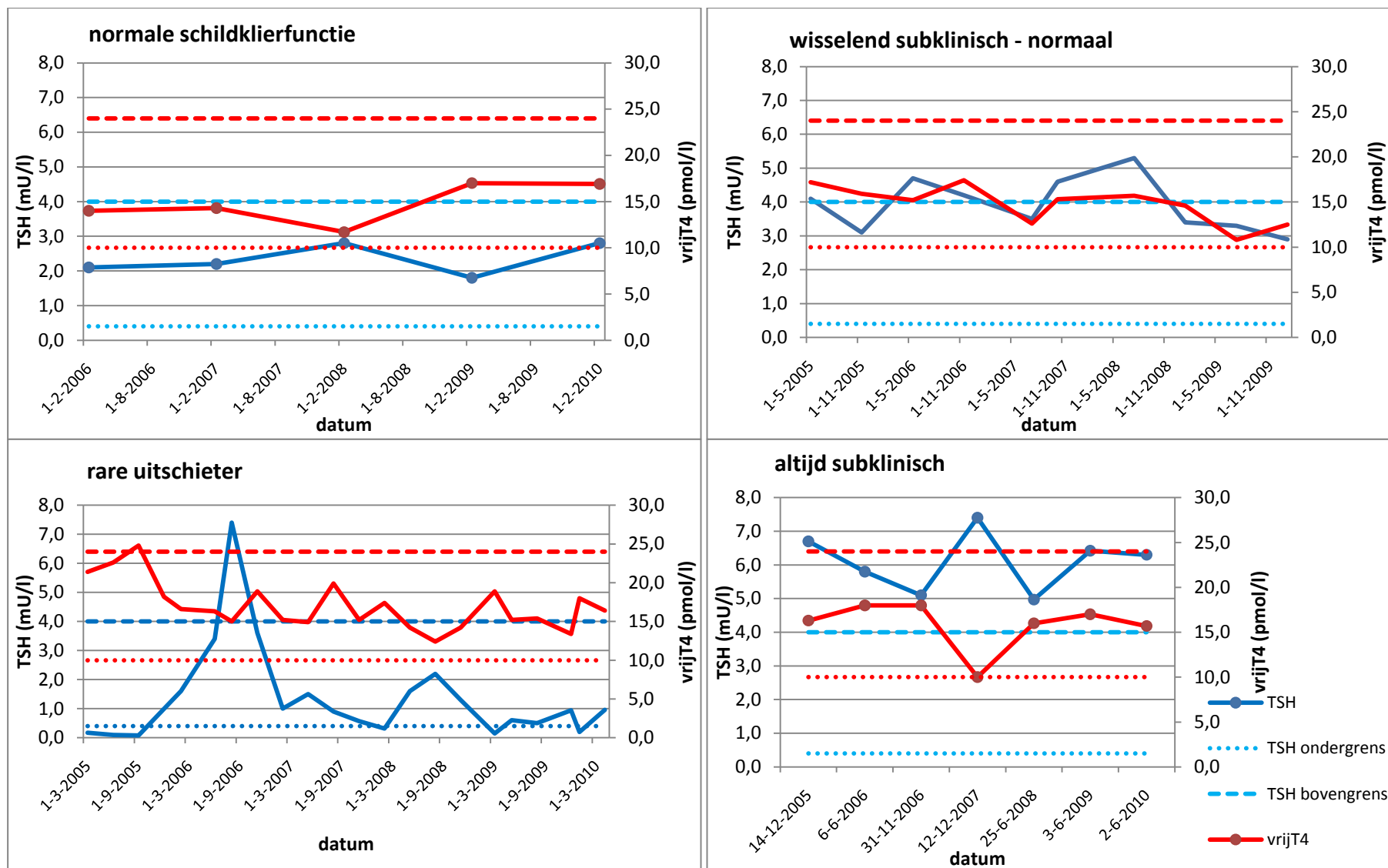
1B: binnen de groep cliënten die niet werd behandeld voor een schildklierfunctieprobleem is een onderverdeling gemaakt naar de waarden die bij eerder schildklierfunctiecontroles zijn gevonden.

Figuur 2:



Figuur 2: Klachten bij start behandeling: nog 2 opties!!

Aanwezigheid van klachten bij het starten met behandeling: van de 39 cliënten die tijdens de studieperiode met behandeling zijn gestart, was er bij 25 geen informatie over klachten in het dossier. Van de 14 waar wel informatie over klachten in het dossier was genoteerd, hadden 4 geen klachten, 3 last van vermoeidheid, was er bij 4 sprake van een veranderde stemming of veranderd gedrag en bij 3 van traagheid en gewichtstoename.



Grafiek 1: Beloop schildklierfunctie door de tijd. Verloop van het TSH en vrijT4 door de tijd, van vier cliënten die geen behandeling ontvingen voor een schildklierfunctieprobleem.