

5

10

Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen

Revisie 2012

15

20

Initiatief

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

In samenwerking met

25

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB)

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)

30

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

Schildklierstichting Nederland

Met ondersteuning van

35

Commissie Richtlijnontwikkeling van de NIV

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

40

INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD

5	SAMENSTELLING VAN DE COMMISSIE EN KLANKBORDGROEP
	SAMENVATTING VAN DE RICHTLIJN EN AANBEVELINGEN (<i>afzonderlijke pdf beschikbaar in definitieve versie</i>)
10	WIJZIGINGEN TEN OPZICHTE VAN DE VERSIE MEI 2007
	I. GEBRUIK VAN BIOCHEMISCHE BEPALINGEN IN HET KADER VAN DIAGNOSTIEK VAN SCHILDKLIER-FUNCTIESTOORNISSEN
15	II. THERAPIE THYREOTOXICOSE
	II.1. Inleiding
	II.2. Medicamenteuze therapie bij Graves` hyperthyreoïdie
	II.3. 131I-therapie bij Graves` hyperthyreoïdie
	II.4. Chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie
20	III. CAPITA SELECTA HYPERTHYREOÏDIE
	III.1. Graves` ophthalmopathie
	III.2. Jodiumgeïnduceerde hyperthyreoïdie
	III.2.1 Inleiding
	III.2.2 Jodiumgeïnduceerde thyreotoxicose door röntgencontrastmiddelen
25	III.2.3 Amiodaronegeïnduceerde thyreotoxicose (AIT)
	III.3. Thyreotoxische crise
	III.4. Subklinische hyperthyreoïdie
	III.5. Thyreoïditis
30	IV. THERAPIE PRIMAIRE HYPOTHYREOÏDIE
	IV.1. Klinische hypothyreoïdie
	IV.2. Subklinische hypothyreoïdie
	IV.3. Myxoedeemcoma
35	IV.4. Caput selectum - Hypothyreoïdie door Lithiumgebruik
	V. SCHILDKLIERFUNCTIESTOORNISSEN IN DE ZWANGERSCHAP EN POSTPARTUMPERIODE
	V.1. Schildklierfunctietesten
	V.2. Screening op schildklierfunctie tijdens de zwangerschap
40	V.3 Spontane miskraam, vroegtijdige bevalling en schildklierantistoffen
	V.4 Hypothyreoïdie
	V.5 Thyreotoxicose
45	V.6 Verantwoording van aanpassen aanbevelingen uit 'Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum'
	VI. SCHILDKLIERZIEKTEN EN ARBEID
	VI.1. Schildklierstoornissen a.g.v. arbeidsomstandigheden
50	VI.2. Belastbaarheid bij schildklierstoornissen
	VI.3. Samenwerking van bedrijfsarts, huisarts en internist
	VII. ORGANISATIE VAN DE ZORG
55	VIII. BIJLAGEN MET EVIDENCE REPORTS
60	

Doelstelling

5 Deze geactualiseerde versie van de richtlijn uit 2007 is een document met aanbevelingen voor de behandeling van patiënten met primaire schildklierfunctiestoornissen. De richtlijn is vooral gericht op de behandeling van deze patiënten in de tweede lijn. De richtlijn sluit aan op de NHG standaard Schildklierfunctiestoornissen, die adviezen geeft voor de behandeling in de eerste lijn.

10 Richtlijngebruikers

De richtlijn is primair geschreven voor internist-endocrinologen?. De richtlijn is ook te gebruiken door andere specialismen, die in hun dagelijkse praktijk te maken krijgen met patiënten met schildklierfunctiestoornissen.

15 Samenstelling van de richtlijncommissie en klankbordgroep

Er is in juli 2011 een commissie gevormd bestaande uit internist-endocrinologen en een vertegenwoordiger van Schildklierstichting Nederland. Tevens is een klankbordgroep samengesteld, waarin de disciplines zijn vertegenwoordigd die bij de diagnostiek van schildklierfunctiestoornissen betrokken zijn en de disciplines die te maken hebben met behandeling van patiënten met schildklierfunctiestoornissen.

20 Alle leden van de commissie en de klankbordgroep zijn door de wetenschappelijke verenigingen respectievelijk de patiëntenverenigingen aangewezen als hun vertegenwoordiger.

Werkwijze van de commissie en klankbordgroep

25 Deze actualisatie van de richtlijn uit 2007 is een selectieve update en betreft de volgende onderwerpen c.q. uitgangsvragen:

1. Wat is de meest effectieve medicamenteuze therapie bij mensen met Graves' hyperthyreoïdie?
 - a. Welk thyreostaticum heeft de voorkeur, thiamazol of PTU?
 - 30 b. Welk regime heeft de voorkeur, high dose (block/replace) of low dose (titratie)?
 - c. Welke behandelingsduur met thyreostatica is optimaal met betrekking tot de remissiekans: korte termijn of lange termijn?
2. Wat is de effectiviteit van Jodium-131 therapie bij mensen met Graves' hyperthyreoïdie, en wat zijn de lange termijn bijwerkingen?
- 35 3. Wat is de meest effectieve therapie bij Graves' ophthalmopathie?
4. Wat zijn de nadelige effecten m.b.t. de oogafwijkingen van Jodium-131 therapie bij Graves' ophthalmopathie
5. Wat is de meest effectieve medicamenteuze therapie bij amiodarone-induced thyrotoxicosis?
6. Wat is de meest effectieve medicamenteuze therapie bij klinisch manifeste hypothyreoïdie?
- 40 7. Wanneer is medicamenteuze therapie bij subklinische hypothyreoïdie geïndiceerd?
8. Wat is het beleid bij persisterende klachten bij een patiënt met klinische hypothyreoïdie die medicamenteus adequaat behandeld lijkt?
9. Op welke wijze wijkt de diagnostiek, behandeling en begeleiding van zwangere vrouwen met hyperthyreoïdie af van de behandeling van niet-zwangeren?
- 45 10. Op welke wijze wijkt de diagnostiek, behandeling en begeleiding van zwangere vrouwen met hypothyreoïdie af van de behandeling van niet-zwangeren?

De actualisatie van deze richtlijn is geschied volgens het principe van evidence based richtlijnontwikkeling. De commissie heeft gedurende ruim 1 jaar aan de conceptrichtlijn gewerkt, waarbij de klankbordgroep tweemaal gevraagd is om schriftelijk commentaar op een concept te leveren. De concepten zijn in vergaderingen plenair besproken en door deze commissie geaccordeerd.

Op de conceptrichtlijn hebben de deelnemende wetenschappelijke verenigingen en patiëntenorganisatie hun commentaar kunnen leveren. De werkgroep heeft de ontvangen reacties beoordeeld en verwerkt in de definitieve conceptrichtlijn.

De richtlijn is vervolgens in ...2012 door de Algemene Ledenvergadering van de NIV aangenomen.

5

Methodologie

Literatuursearch

De strategieën die zijn ontwikkeld voor het zoeken naar literatuur voor de richtlijn van 2007 zijn opnieuw gebruikt voor de actualisatie. De gebruikte bronnen zijn Cochrane Library, Medline en Embase.

10 De systematische zoekacties hadden betrekking op de periode 2005 tot december 2011. Er is voor de uitgangsvragen 1 t/m 8 gezocht naar systematische reviews van RCTs en oorspronkelijke RCTs voor zover het de effectiviteit en bijwerkingen op de korte termijn betrof, en naar systematische reviews van observationele studies voor zover het bijwerkingen op lange termijn betrof. Er golden de volgende taalrestricties: Nederlands, Engels, Frans en Duits. Voor de uitgangsvragen 1

15 t/m 8 werden voorts drie in 2012 gepubliceerde studies door de leden van de richtlijncommissie aangedragen.

Vanwege de uitgebreidheid van uitgangsvraag 9 en 10 en de beperkte looptijd van het actualisatietraject (12 maanden) heeft de richtlijncommissie hiervoor gebruik gemaakt van de 'Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum'. De tekst van deze richtlijn is vertaald en bewerkt, waarbij

- 20 • zowel de literatuur als de bewijskracht hiervan (kwaliteit van bewijs) zijn overgenomen en, daar waar in deze richtlijn werd gewezen op in uitvoering zijnd onderzoek, aangevuld met publicaties hierover;
- 25 • werd nagegaan of de aanbevelingen:
 - strookten met de gepresenteerde literatuur,
 - aansloten bij de percepties van Nederlandse patiënten over gunstige en ongunstige effecten van voorgestelde behandelwijzen en wijzen van begeleiding;
 - compatibel waren met de door de betrokken klinici gehanteerde waarden en attitudes;
 - toepasbaar zouden zijn in de context van de Nederlandse gezondheidszorg.

30

Voor de uitgangsvragen 1 t/m 8 is per uitgangsvraag een evidence report gemaakt dat als (digitale) bijlage bij deze richtlijn is opgenomen. In deze bijlage zijn ook de literatuurzoekstrategie en de gedetailleerde beoordelingen van de kwaliteit van bewijs opgenomen.

35 Beoordeling van de kwaliteit van bewijs

In de richtlijn van 2007 werd de bewijskracht van afzonderlijke studies en de hierop gebaseerde conclusie geïnclassificeerd conform de indeling die in tabel 1 en 2 staat vermeld.

Voor de actualisatie van deze richtlijn is gebruik gemaakt van de meer geavanceerde GRADE-benadering die inmiddels internationaal geaccepteerd is. In deze benadering worden de volgende

40 definities gehanteerd.

Quality of evidence (Kwaliteit van bewijs)

'The quality of evidence reflects the extent of our **confidence** that the estimates of the effect of an intervention are correct'

45

Quality	Interpretation
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited : The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low We have **very little** confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Voor de beoordeling van studies worden in de GRADE-benadering RCTs initieel als high quality evidence geclassificeerd. Vervolgens wordt aan de hand van vijf criteria beoordeeld of afwaardering met een of twee niveaus noodzakelijk is. De beoordeling geschiedt voor de *body of evidence* en per uitkomstmaat (en niet per studie). De criteria zijn:

- **Beperkingen in opzet en uitvoering van studies.**

Beperkingen in de opzet en uitvoering van studies kunnen zorgen voor vertekening van het effect van een interventie. Belangrijke beperkingen zijn: inadequate randomisatie en blinding van de toewijzing aan interventie- en controlegroep, aanzienlijke loss to follow-up, geen blinding van de degene die de interventie uitvoert, of de uitkomsten vastlegt of deze analyseert.

- **Inconsistentie.**

Inconsistentie verwijst naar onverklaarde heterogeniteit van de uitkomsten. Grote verschillen tussen de uitkomsten van verschillende studies suggereren werkelijke verschillen in het onderliggende effect van de behandeling. Dit kan erop wijzen dat de bestudeerde patiënten, de bestudeerde interventies of de bestudeerde uitkomstmaten van studie tot studie verschillen.

- **Indirect bewijs.**

De uitgangsvraag (PICO) wijkt af van het beschikbare bewijs qua populatie, interventie, vergelijking of uitkomstmaat.

- **Onnauwkeurigheid.**

Resultaten zijn onnauwkeurig wanneer studies betrekkelijk weinig patiënten en weinig 'events' hebben, en derhalve wijde betrouwbaarheidsintervallen rond de effectschatting hebben.

- **Publicatiebias.**

Publicatiebias is een systematische onderschatting of overschatting van het onderliggende gunstige of ongunstige effect ten gevolge van selectieve publicatie van studies.

Zoals eerder werd gesteld zijn voor uitgangsvraag 9 en 10 de 'Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum' benut. Hiervan is de literatuur en de beoordeling van de bewijskracht overgenomen.

In deze richtlijn worden zowel kwaliteit van bewijs als aanbevelingen geclassificeerd. Daartoe is onderstaand classificatieschema gebruikt.

Aanbevelingen

Strongly Recommended: The USPSTF strongly recommends that clinicians provide [the service] to eligible patients. *The USPSTF found [good evidence](#) that [the service] improves important health outcomes and concludes that benefits substantially outweigh harms.*

Recommended: The USPSTF recommends that clinicians provide [the service] to eligible patients. *The USPSTF found at least [fair evidence](#) that [the service] improves important health outcomes and concludes that benefits outweigh harms.*

No Recommendation: The USPSTF makes no recommendation for or against routine provision of [the service]. *The USPSTF found at least [fair evidence](#) that [the service] can improve health outcomes but concludes that the balance of benefits and harms is too close to justify a general recommendation.*

Not Recommended: The USPSTF recommends against routinely providing [the service] to asymptomatic patients. *The USPSTF found at least [fair evidence](#) that [the service] is ineffective or that harms outweigh benefits.*

Insufficient Evidence to Make a Recommendation: The USPSTF concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against routinely providing [the service]. *Evidence that the [service] is effective is lacking, of [poor quality](#), or conflicting and the balance of benefits and harms cannot be determined.*

Quality of Evidence

The USPSTF grades the quality of the overall evidence for a service on a 3-point scale (good, fair, poor):

Good: Evidence includes **consistent** results from well-designed, well-conducted studies in representative populations that **directly** assess effects on health outcomes.

Fair: Evidence is sufficient to determine effects on health outcomes, but the **strength of the evidence is limited by the number, quality, or consistency of the individual studies, generalizability to routine practice, or indirect nature of the evidence on health outcomes.**

Poor: Evidence is insufficient to assess the effects on health outcomes because of limited number or power of studies, important flaws in their design or conduct, gaps in the chain of evidence, or lack of information on important health outcomes

Opstellen van aanbevelingen

Om tot een aanbeveling te komen zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak ook andere aspecten van belang, bijvoorbeeld organisatorische aspecten, voorkeuren van patiënten, beschikbaarheid van expertise of technieken, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden beschreven in de overige overwegingen. De conclusie op basis van de literatuur wordt hier in de context van de dagelijkse praktijk geplaatst, er kan een afweging van voor- en nadelen plaatsvinden. De uiteindelijke aanbeveling is het resultaat van de geformuleerde `evidence` in combinatie met deze overwegingen.

Het opstellen van de richtlijn in dit format heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen.

Voor het opstellen van de aanbevelingen zijn geen formele methoden zoals een Delphi-methode gehanteerd. Deze zijn op informele wijze tot stand gekomen.

Weergave van geactualiseerde tekst

De onderdelen van de tekst die geactualiseerd zijn, zijn als volgt herkenbaar. In de titel van het hoofdstuk en de daarbij horende paragrafen is in blauw aangegeven [Revisie 2012]. De geactualiseerde tekst, conclusie of aanbevelingen wordt voorafgegaan door [Revisie 2012] en is in de kleur blauw.

Onafhankelijkheid van werkgroepleden

De leden van de werkgroep die deze richtlijn heeft ontwikkeld, hebben geen financieel of zakelijk belang bij de aanbevelingen die in de richtlijn worden gedaan.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van `gemiddelde patiënten` kunnen zorgverleners in individuele gevallen zonedig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van de richtlijn is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, wordt aangeraden om dit beargumenteerd, gedocumenteerd en waar nodig in overleg met de patiënt te doen.

Herziening

Uiterlijk 5 jaar na verschijnen van de richtlijn wordt door de NIV beoordeeld of deze richtlijn nog actueel is. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen wanneer nieuwe ontwikkelingen het nodig maken om eerder een herzieningstraject te starten. Van de commissie die deze revisie heeft uitgebracht zijn enkele leden belast met het bijhouden van nieuwe ontwikkelingen. In overleg met het NIV-bureau zal worden bepaald of deze nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn voor een update.

Tabel 1. Mate van bewijs op basis van gepubliceerde literatuur

Bewijskracht	Criteria
Studies betreffende diagnose / diagnostiek	
A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden
Studies betreffende preventie of behandeling	
A1	Systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie
B	Gerandomiseerde klinische trials of systematische reviews, die niet voldoen aan de niveau A criteria
C	Niet-gerandomiseerd onderzoek of cohortonderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden
Studies betreffende etiologie en prognose	
B1	Vergelijkend observationeel onderzoek (cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek) van goede kwaliteit
B2	Vergelijkend observationeel onderzoek (cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek) van matige kwaliteit
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Tabel 2. Niveau van bewijs van de conclusies

5

Niveau van bewijs	Criteria
Niveau 1	Gebaseerd op één systematische review (A1) of ten minste twee, onafhankelijk van elkaar uitgevoerde, onderzoeken van niveau A2
Niveau 2	Gebaseerd op ten minste twee, onafhankelijk van elkaar uitgevoerde, onderzoeken van niveau B
Niveau 3	Gebaseerd op één onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C
Niveau 4	Gebaseerd op de mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

SAMENSTELLING VAN DE COMMISSIE EN KLANKBORDGROEP

Personen en vertegenwoordigde wetenschappelijke verenigingen en patiëntenverenigingen

Richtlijncommissie

Prof dr ARMM Hermus, voorzitter	Internist-endocrinoloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen	NIV
Dr. O.M. Dekkers	Endocrinoloog/epidemioloog Leids Universitair Medisch Centrum	NIV
Dr A Berghout	Internist-endocrinoloog, Maasstad ziekenhuis, Rotterdam	NIV
Dr AF Muller	Internist-endocrinoloog, Diaconessenhuis, Utrecht	NIV
Prof. dr JWA Smit	Internist-endocrinoloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen	NIV
Prof dr WM Wiersinga	Internist-endocrinoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam	NIV
Dr. R.P. Peeters	Internist-endocrinoloog Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam	NIV
Dr.ir. M.J. van der Ploeg / drs. N.W. de Jong	Voorzitter kenniscommissie Nederlandse Schilddklierstichting	Schilddklierorganisaties Nederland (SON)

5

Klankbordgroep

Prof dr JF Hamming	Chirurg, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden	NVvH
Dr. B. Felix-Schollaerts	Huisarts	NHG
Dr. M. Goddijn	Voortplantingsgynaecoloog Academisch Medisch Centrum, Amsterdam	NVOG
Dr. D.A.K.C.J.M. Huysmans	Nucleaire geneeskundige Catharina Ziekenhuis, Eindhoven	NVNG
Dr. EGWM Lentjes	Klinisch chemicus, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht	NVKC
Drs. L. van 't Riet	Bedrijfsarts	NVAB / adviseur Schilddklierstichting Nederland

METHODOLOGISCHE ONDERSTEUNING:

- 10 Dr. ir. J.J.A. de Beer, senior richtlijnmethodoloog (CBO)
 Drs. L.M. Verweij, medior richtlijnmethodoloog (CBO)
 Drs. R. Deurenberg, senior informatiespecialist (CBO)

WIJZIGINGEN TEN OPZICHTE VAN DE VERSIE MEI 2007

De voornaamste inhoudelijke veranderingen ten opzichte van de versie mei 2007 worden hier kort weergegeven. Wat de argumentatie voor deze veranderingen betreft wordt hoofdzakelijk verwezen naar de desbetreffende hoofdstukken.

Hoofdstuk 1 (Diagnostiek van schildklierfunctiestoornissen) is ingekort tot een toelichting op de interpretatie van biochemische bepalingen, weergegeven in figuur 1, in het kader van diagnostiek van schildklierfunctiestoornissen. Een aanzienlijk deel van de oorspronkelijke tekst bleek obsoleet.

Aan **hoofdstuk II** (Therapie thyreotoxicose) zijn recent gepubliceerde studies toegevoegd. Dit heeft voor diverse aanbevelingen geleid tot aanpassingen. Voor de *medicamenteuze therapie van Graves' hyperthyreoïdie* zijn er de volgende veranderingen:

- Voor het regime van medicatietoediening wordt nu geen voorkeur uitgesproken. Zowel het block/replace regime als het titratierégime zijn beide goed bruikbaar.
- Bij recidiveren van de hyperthyreoïdie wordt nu wederom toediening van medicatie als derde optie voorgesteld, naast de twee opties behandeling met radioactief jodium of chirurgie.

Wat het medicament van eerste keuze en de aanvangsdosering betreft worden geen veranderingen voorgesteld.

In de versie van mei 2007 werd het overwegen van een behandeling met radioactief jodium aanbevolen als er na 12-18 maanden geen remissie was opgetreden na behandeling met thyreostatica. In deze versie wordt deze behandeling als een van de drie opties – opnieuw medicamenteuze therapie of chirurgie – voorgesteld.

In **hoofdstuk III** (Capita selecta hyperthyreoïdie) zijn er de volgende veranderingen. Bij *milde Graves' ophthalmopathie (GO)* werd in de oorspronkelijke tekst een 'wait-and-see' beleid aanbevolen, of retrobulbaire bestraling in overweging gegeven bij patiënten met retrobulbaire pijn en/of motiliteitsstoornissen. Met name op grond van recent onderzoek wordt nu ook behandeling met selenium gedurende 6 maanden, in een dosering van 200 µg dagelijks, als optie voorgesteld.

Voor de behandeling van *matig ernstige, actieve GO* met intraveneuze methylprednisolon pulstherapie wordt een behandelingsschema voorgesteld, namelijk 500 mg IV per week gedurende 6 weken, gevolgd door 250 mg per week gedurende 6 weken, waarbij de cumulatieve dosis 4.5 gram is. Een cumulatieve dosis van meer dan 8 gram dient vermeden te worden gezien het risico op ernstige bijwerkingen bij deze hoge doses. Bij onvoldoende respons op methylprednisolon pulsen wordt de combinatie van oraal prednison, 20 mg daags, met retrobulbaire bestraling of met cyclosporine als een van de opties voorgesteld.

Voor de behandeling van *DON patiënten* met intraveneuze pulsen van hoge doses methylprednisolon gedurende 2 weken wordt nu een doseringsschema voorgesteld, namelijk om drie opeenvolgende dagen 1 gram in week 1 en 2 te geven.

Wat de behandeling van *amiodarone geïnduceerde thyreotoxicosis (AIT) type I* betreft wordt nu, op basis van recent onderzoek, voorgesteld om in plaats van kaliumperchloraat natriumperchloraat toe te passen. Tevens wordt een aanbeveling gegeven voor de situatie dat type I of type II AIT niet eenduidig kan worden bepaald, namelijk:

- voor zover de cardiale situatie dit toelaat, eerst prednison + thiamazol geven en na enkele weken het effect evalueren. Bij onvoldoende respons natriumperchloraat toevoegen.
- in ernstige gevallen direct prednison + thiamazol + perchloraat geven.

In **hoofdstuk IV** (Therapie primaire hypothyreoïdie) zijn er de volgende veranderingen. Wat de behandeling van *primaire hypothyreoïdie* met levothyroxine betreft is in de desbetreffende aanbeveling opgenomen dat men kan kiezen uit twee regimes: 's ochtends of 's avonds innemen.

Aan de aanbeveling dat de standaardbehandeling van hypothyreoïdie bestaat uit de behandeling met levothyroxine, zijn – met het oog op persisterende klachten – de volgende aanbevelingen toegevoegd:

- bij patiënten met persisterende klachten is het aan te bevelen te streven naar een TSH in het laagnormale gebied;
- alternatieve oorzaken van de klachten, zoals primaire – auto-immuun – hypothyreoïdiegeassocieerde ziektebeelden als diabetes mellitus type I, (auto-immuun) bijnierschorsinsufficiëntie,

pernicieuze anemie en coeliakie, of slaapapneu of depressie dienen te worden nagegaan; bij persisterende verhoogde TSH-waarden dient te worden geëvalueerd of zich geneesmiddeleninteracties voordoen en of er resorptieproblemen zijn;

- 5
- na uitsluiting van alternatieve oorzaken kan bij persisterende klachten de combinatie levothyroxine met liothyronine worden overwogen. Deze behandeling dient als experimenteel te worden beschouwd en bij voorkeur door de internist te worden toegepast. Voor patiënten met hartritme stoornissen is combinatietherapie gecontraïndiceerd. Indien na 3 maanden geen verbetering optreedt dient combinatietherapie te worden gestaakt. Voor een nadere toelichting op het bepalen van de juiste dosering en de te gebruiken preparaten zij verwezen naar de '2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 +L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism'.

10

Wat de eventuele behandeling van *subklinische hypothyreoïdie* betreft heeft de richtlijncommissie de resultaten van recente studies waarin het effect van behandeling op relevante klinische eindpunten (cardiovasculaire events, sterfte) werd geëvalueerd, sterk meegewogen in haar aanbevelingen. Vanwege het ontbreken van klinisch relevante effecten op genoemde eindpunten stelt de commissie het volgende voor: Gezien het ontbreken van bewijs voor positieve effecten van toediening van levothyroxine op belangrijke klinische uitkomstmaten (cardiovasculaire events, mortaliteit), wordt geadviseerd om personen met subklinische hypothyreoïdie niet routinematig te behandelen.

20

Hoofdstuk V (Schildklierfunctiestoornissen in de zwangerschap en postpartum periode) is geheel herzien en sterk uitgebreid op basis van de '*Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum*'. De belangrijkste wijzigingen ten opzichte van de versie van mei 2007 betreffen:

- 25
- een meer uitgesproken advies voor definitieve behandeling van de hyperthyreoïdie (door operatie) bij vrouwen met zwangerschapswens op korte termijn.
 - geen voorkeur meer voor therapie met PTU boven methimazol indien medicamenteuze behandeling van hyperthyreoïdie in de zwangerschap nodig is.

30

Hoofdstuk VI (Schildklierziekten en arbeid) is niet meegenomen in de herziening 2012.

Hoofdstuk VII (Organisatie van zorg) is tot slot aangevuld met patiëntenperspectieven.

I. GEBRUIK VAN BIOCHEMISCHE BEPALINGEN IN HET KADER VAN DIAGNOSTIEK VAN SCHILDKLIERFUNCTIESTOORNISSEN

5 De meest geschikte methode voor het beantwoorden van de vraag of er een stoornis is in de schildklierhormoonhuishouding is het bepalen van het serum TSH-gehalte (zie figuur 1). Een TSH-concentratie binnen de referentiewaarden sluit een schildklierfunctiestoornis vrijwel uit (negatief voorspellende waarde 99.7%) (Wiersinga, 1986; Wiersinga, 2003), met uitzondering van de zeer zeldzame entiteiten centrale hyper- en hypothyreoïdie, waarbij de serum TSH-concentratie zich binnen de referentiewaarden kan bevinden, terwijl de serum vrij T4-concentratie verhoogd respectievelijk verlaagd is. TSH-waarden zijn log-normaal verdeeld (Hollowell et al, 2002). Binnen een individu ligt het TSH-referentiegebied nauwer (Andersen et al, 2002). Ondanks discussie over de bovengrens van het referentiegebied lijkt een aanpassing naar beneden niet gerechtvaardigd (Brabant et al, 2006).

Voor volwassenen wordt meestal 0,4-4,0 mU/l als referentiegebied voor euthyreoïdie gehanteerd.

15 Een verhoogde serum TSH-concentratie wijst meestal op een tekort aan schildklierhormoonwerking. De oorzaak is meestal in de schildklier gelegen, hoewel bij centrale hypothyreoïdie TSH-waarden tot 15 mU/L kunnen voorkomen (Persani et al, 2000).

20 Wanneer er sprake is van een afwijkend TSH, is bepaling van de concentratie vrij thyroxine in het serum (=FT4) van belang. FT4 is niet aan serumeiwitten gebonden en een maat voor thyroxine in het serum dat beschikbaar is voor opname in de weefsels. FT4 kan met verschillende methoden worden bepaald: de meest gangbare zijn immunoassays, terwijl het meten van T4 in dialysaat of ultrafiltraat van serummonsters (waarbij gebruik wordt gemaakt van on-line extractie/vloestofchromatografie en tandem massaspectrometrie LC/MS/MS) nog weinig wordt toegepast maar analytisch gezien waarschijnlijk de voorkeur heeft (Iervasi et al, 2010; Thienpont et al, 2010).

Referentiewaarden voor FT4-immunoassaymethoden benaderen 9-23 pmol/l.
Referentiewaarden voor FT4 bepaald met de nieuwste methoden zoals tandem massaspectrometrie (LC/MS/MS) benaderen 10–26 pmol/L (Jonklaas et al, 2009; Gu et al, 2007)

30 Een *verhoogde* serum TSH-concentratie met een *normaal* serum FT4 kan passen bij een herstellende schildklier na een non thyroidal illness, waarbij de TSH-concentratie kan oplopen tot >20 mU/l. In andere gevallen spreekt men van *subklinische hypothyreoïdie*.

In zeldzame situaties is naast de serum TSH-concentratie ook de vrij T4-concentratie *verhoogd*. Er kan sprake zijn van analytische interferenties, een TSH-producerend hypofyseadenoom of schildklierhormoonresistentie.

35 Een *verhoogde* serum TSH-concentratie met een *verlaagd* serum FT4 wijst op (*klinische*) *hypothyreoïdie*.

In situaties waarin de serum TSH-concentratie is *verlaagd* en de concentratie vrij thyroxine in het serum *normaal* is dient het serum triiodothyronine (T3) te worden bepaald. Voor de bepaling van totaal T3 zijn twee varianten mogelijk: competitieve en niet-competitieve immunometrische assays. Voor de bepaling van vrij T3 worden dezelfde bepalingsmethoden als voor vrij T4 toegepast.

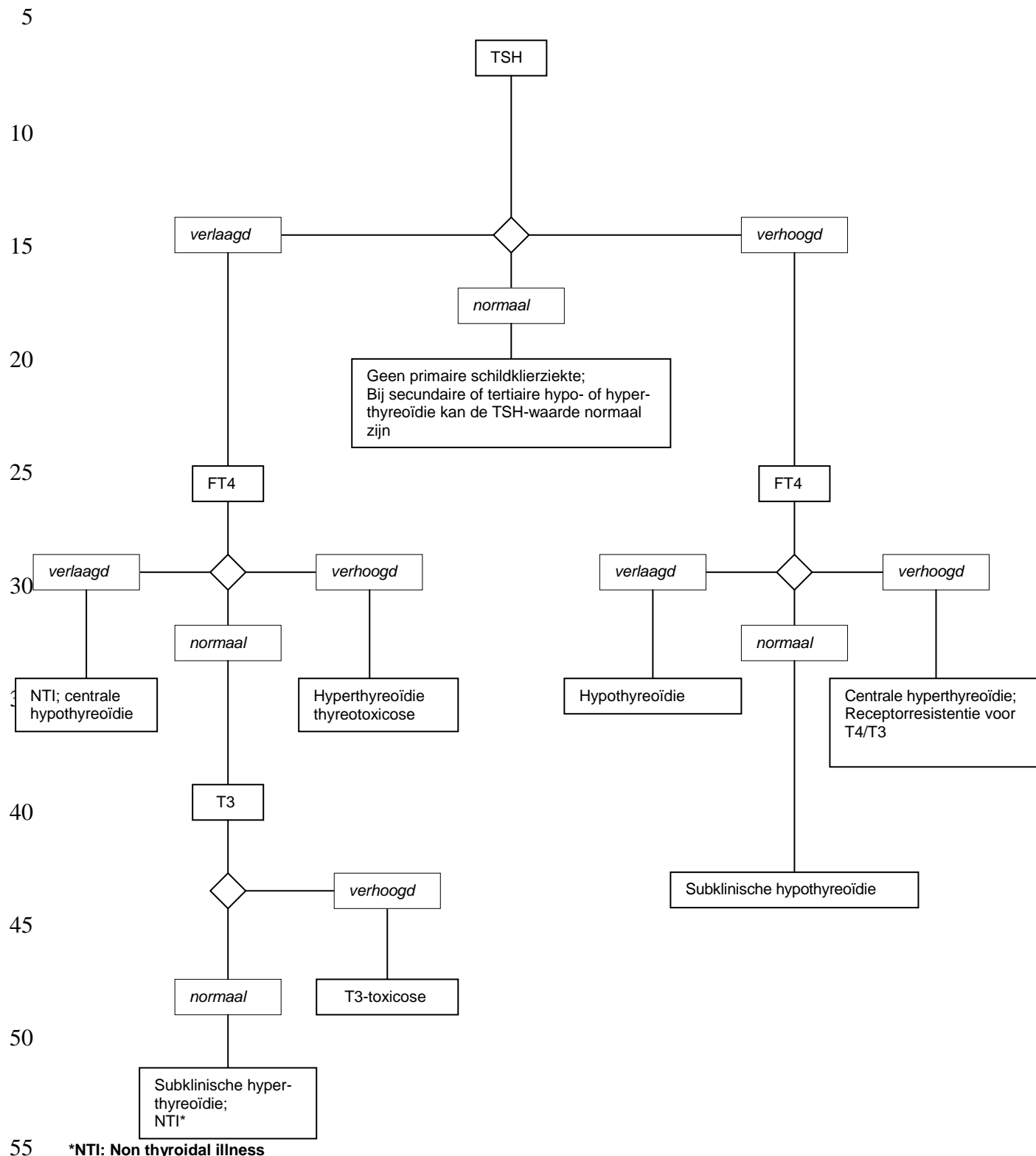
40 Een *verlaagde* serum TSH-concentratie gepaard gaande met een *verhoogd* FT4 is vrijwel bewijzend voor een thyreotoxicose. Uiteraard dient vervolgens onderzoek te worden gedaan naar de oorzaak van de thyreotoxicose. Indien sprake is van een *verlaagde* serum TSH-concentratie en een *verlaagd* serum FT4 kan dit wijzen op non thyroidal illness of centrale hypothyreoïdie.

Referentiewaarden voor serum T3 zijn methodeafhankelijk en benaderen meestal 1.2 - 2.7 nmol/l .
Referentiewaarden voor FT3-immunoassaymethoden benaderen 3.5-7.7 pmol/l (Chopra, 1998).

50 Een *verlaagde* serum TSH-concentratie met *normaal* FT4 kan passen bij een T3-toxicose. T3-thyreotoxicose kan voorkomen bij multinodulair struma en beginnende M. Graves. Een andere mogelijkheid is non-thyroidal illness (de serum T3-concentratie is dan vaak verlaagd). Wanneer deze mogelijkheden niet aan de orde zijn en er geen sprake is van analytische problemen spreekt men van subklinische hyperthyreoïdie.

In figuur 1 wordt een beslisboom gepresenteerd waarin het bovenstaande wordt samengevat.

Figuur 1. Interpretatie biochemische bepalingen van schildklierhormoonhuishouding



60 Bij de hiervoor genoemde biochemische bepalingen kunnen zich analytische problemen voordoen. Zo zijn er veel geneesmiddelen die afwijkingen in de schildklierhormoonhuishouding geven. Enkele belangrijke (groepen van) geneesmiddelen worden in tabel 3 genoemd. Ook de aanwezigheid van human anti-mouse antibodies (HAMA's) en auto-antistoffen kunnen voor problemen zorgen. Iervasi &

Clerico (2011) hebben een overzicht (tabel 4) gegeven van de voornaamste factoren die van invloed kunnen zijn bij de interpretatie van uitslagen van vrij schildklierhormoon.

5 Tabel 3. Effecten van geneesmiddelen op analytische en pre-analytische factoren van belang bij de interpretatie van biochemische parameters in het kader van de diagnostiek van stoornissen in de schildklierhormoonhuishouding.

Remming TSH secretie	Dopaminergica, glucocorticosteroiden, somatostatine-analoga
Remming T4 secretie	Amiodarone, lithium
Stimulering T4 secretie	Jodide, amiodarone (thyreoïditis), kinaseremmers
Gestoorde absorptie T4	Sucralfaat, cholestyramine, ijzerverbindingen, sondevoeding

Tabel 4. Voornaamste factoren die de bepaling van vrij schildklierhormoon beïnvloeden

Temperature
Serum dilution
Non-esterified fatty acids (NEFA)
Auto-antibodies
Heterophilic antibodies
Drugs interfering with serum protein binding of thyroid hormones (i.e., aspirin, heparin, furosemide, diphenylhydantoin, carbamazepine, phenytoin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, sulfonyleureas)
Change in affinity of binding protein (such as familial hyperthyroxinemia with dysalbuminemia)
Change in concentration of protein binding (such as pregnancy, estrogen treatment, clofibrate, 5-fluorouracil, androgen treatment, glucocorticoids, hypoalbuminemia)

Bron: Iervasi & Clerico (2011)

10

Literatuur

- Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1068-1072.
- 15 Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, et al Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 633-637.
- Chopra IJ. Simultaneous measurement of free thyroxine and free 3,5,3'-triiodothyronine in undiluted serum by direct equilibrium dialysis/radioimmunoassay: evidence that free triiodothyronine and free thyroxine are normal in many patients with the low triiodothyronine syndrome. *Thyroid* 1998; 8: 249-257.
- 20 Gu J, Soldin OP, Soldin SJ. Simultaneous quantification of free triiodothyronine and free thyroxine by isotope dilution tandem mass spectrometry. *Clin Biochem.* 2007 Dec;40(18):1386-91.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-499.
- Iervasi G, Clerico A. Harmonization of free thyroid hormone tests: a mission impossible? *Clin Chem Lab Med.* 2011 Jan;49(1):43-8.
- 30 Jonklaas J, Kahrlic-Janjic N, Soldin OP, Soldin SJ. Correlations of free thyroid hormones measured by tandem mass spectrometry and immunoassay with thyroid-stimulating hormone across 4 patient populations. *Clin Chem.* 2009 Jul;55(7):1380-8.
- Persani L, Ferretti E, Borgato S, Faglia G, Beck-Peccoz P. Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3631-3635.
- 35 Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Beastall G, Faix JD, Ieiri T, Miller WG, Nelson JC, Ronin C, Ross HA, Thijssen JH, Toussaint B; IFCC Working Group on Standardization of Thyroid Function Tests. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 2: free thyroxine and free triiodothyronine. *Clin Chem.* 2010 Jun;56(6):912-20.
- Wiersinga WM. The value of sensitive TSH measurements in clinical practice. *J Endocrinol Invest* 1986; 9 Suppl 4: 67-76.
- 40 Wiersinga WM. [The interpretation of the thyroid stimulating hormone (TSH) assay]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 1156-1158.

II.1. Inleiding

5

Er zijn vele oorzaken van thyreotoxicose (Pearce, 2006). Frequente oorzaken zijn de ziekte van Graves, nodulaire schildklierandoeningen (toxisch multinodulair struma, toxisch adenoom) en thyreoïditis. Omdat de behandeling bij de verschillende vormen van thyreotoxicose verschillend is, is het bij iedere patiënt met thyreotoxicose noodzakelijk om de oorzaak vast te stellen. Voor dit doel is bepaling van antistoffen tegen de TSH receptor en/of schildklierscintigrafie geïndiceerd, tenzij de oorzaak van de thyreotoxicose reeds duidelijk is (b.v. bij aanwezigheid van een evidente Graves' ophthalmopathie).

10

Voor de behandeling van patiënten met Graves' hyperthyreoïdie zijn 3 therapeutische opties beschikbaar: medicamenteuze behandeling met thyreostatica, behandeling met radioactief jodium en chirurgische therapie. Voor welke van deze 3 opties wordt gekozen, dient in overleg met de patiënt te worden bepaald. In Europa worden verreweg de meeste patiënten primair met thyreostatica behandeld, doch in de Verenigde Staten is primaire behandeling met radioactief jodium of chirurgie ook een frequent gekozen optie. Er is slechts 1 prospectieve, gerandomiseerde studie uitgevoerd, die de 3 behandelingen met elkaar heeft vergeleken voor wat betreft de kwaliteit van leven na de behandeling. Er werden geen verschillen in kwaliteit van leven gevonden tussen de behandelmodaliteiten na 3 jaar follow-up (Ljunggren et al, 1998). Het belangrijkste argument om bij de ziekte van Graves primair te kiezen voor behandeling met thyreostatica is dat ongeveer 25-50% van de patiënten na behandeling met thyreostatica gedurende 12 tot 18 maanden, na stoppen van de medicatie gedurende langere tijd in remissie blijft met een aanzienlijk kleinere kans op hypothyreoïdie dan na behandeling met radioactief jodium en operatie (Pearce, 2006).

15

20

25

Retrospectieve studies (Vitti et al, 1997; Chowdhury & Dyer, 1998; Allahabadia et al, 2000) hebben aangetoond dat de kans op een blijvende remissie na thyreostatische behandeling van patiënten met een ernstige Graves' hyperthyreoïdie en/of een groot struma het kleinst is. De kans op een blijvende remissie is ook kleiner bij patiënten met een hoge titer aan TSH-receptorantilichamen, zoals blijkt uit een retrospectieve (Vitti et al, 1997) en een prospectieve studie (Michelangeli et al, 1998). Bij deze patiënten moet primair therapie met radioactief jodium of chirurgie worden overwogen (Pearce, 2006). De keus tussen radioactief jodium en chirurgie dient dan samen met de patiënt te worden gemaakt. Het belangrijkste nadeel van chirurgische behandeling is de kans op chirurgische complicaties (recurrensparese, hypoparathyreoïdie), het belangrijkste voordeel is de snelheid waarmee de hyperthyreoïdie blijvend wordt bestreden. Chirurgische behandeling is een goede optie bij patiënten met een groot struma, zeker wanneer er ook sprake is van een Graves' ophthalmopathie. Voordeel van behandeling met radioactief jodium is dat hierbij geen complicaties als recurrensparese en hypoparathyreoïdie voorkomen. Behandeling met radioactief jodium in doseringen zoals gegeven voor de behandeling van hyperthyreoïdie kent geen langetermijn complicaties.

30

35

40

Voor patiënten met een hyperthyreoïdie ten gevolge van een toxisch adenoom of een toxisch multinodulair struma is thyreostatische behandeling weinig attractief omdat deze behandeling levenslang moet worden doorgezet. De hyperthyreoïdie keert vrijwel altijd terug na het stoppen van de thyreostatica. Daarom wordt voor deze patiënten primaire therapie met radioactief jodium of chirurgie aanbevolen. Voor de meeste van deze (oudere) patiënten is behandeling met radioactief jodium een aantrekkelijke optie (Hermus & Huysmans, 1998). Bij patiënten met een groot struma, bij wie snelle decompressie is geïndiceerd, is chirurgie aangewezen.

45

Bij patiënten met hyperthyreoïdie ten gevolge van een nodulaire schildklierziekte wordt, wanneer gekozen wordt voor chirurgie, voorbehandeling met thyreostatica aanbevolen en dit geldt ook wanneer gekozen wordt voor behandeling met radioactief jodium bij oudere patiënten of bij patiënten met cardiale pathologie (Hermus & Huysmans, 1998).

50

Er is geen plaats voor behandeling met thyreostatica of radioactief jodium in geval van een thyreoïditis.

Aanbevelingen

55

Alvorens te kiezen voor een vorm van behandeling is het bij iedere patiënt met thyreotoxicose noodzakelijk om de oorzaak vast te stellen. .

60

Voor de behandeling van patiënten met Graves' hyperthyreoïdie zijn 3 therapeutische opties beschikbaar: medicamenteuze behandeling met thyreostatica, behandeling met radioactief jodium

en chirurgische therapie. Voor welke van deze 3 opties wordt gekozen, dient in overleg met de patiënt te worden bepaald.

5 Voor de meeste patiënten met een Graves' hyperthyreoïdie is therapie met thyreostatica een goede optie. Met name bij patiënten met een ernstige Graves' hyperthyreoïdie en/of een groot struma en bij patiënten met een hoge titer aan TSH-receptorantilichamen moet primair therapie met radioactief jodium of chirurgie worden overwogen (na voorbehandeling met thyreostatica). De keus tussen radioactief jodium en chirurgie dient dan samen met de patiënt te worden gemaakt. Bij patiënten 10 met een hyperthyreoïdie ten gevolge van een toxisch adenoom of een toxisch multinodulair struma wordt geadviseerd om als primaire therapie radioactief jodium of chirurgie te kiezen. Gezien de leeftijd van de meeste van deze patiënten is behandeling met radioactief jodium een aantrekkelijke optie. Wanneer vanwege de grootte van het struma snelle decompressie is geïndiceerd, is chirurgie 15 aangewezen. Er is geen plaats voor behandeling met thyreostatica of radioactief jodium in geval van een thyreoïditis.

Patiënten die zijn behandeld voor hyperthyreoïdie met thyreostatica, radioactief jodium of chirurgie dienen jaarlijks controle van de schildklierfunctie te ondergaan gezien de kans op recidief 20 hyperthyreoïdie en de ontwikkeling van hypothyreoïdie.

25 [Revisie 2012]II.2. Medicamenteuze therapie bij Graves' hyperthyreoïdie

Graves' hyperthyreoïdie is effectief te bestrijden met thyreostatica (thiamazol of PTU). Bij patiënten met veel klachten kan in de eerste weken van de behandeling een betablokker worden toegevoegd (b.v. propranolol 80 mg per dag of metoprolol 100 mg of atenolol 50 mg per dag).

30 Met betrekking tot de behandeling met thyreostatica doet zich een aantal vragen voor.

[Revisie 2012]II.2.1 Welk thyreostaticum heeft de voorkeur, thiamazol of PTU?

35 Wetenschappelijke onderbouwing

Effectiviteit: [Revisie 2012] Er zijn geen studies gevonden die thiamazol of PTU vergeleken met een placebo groep (Abraham et al, 2010; Nygaard et al, 2010). Er zijn slechts drie RCT's waarin de effectiviteit van behandeling met thiamazol is vergeleken met die van behandeling met PTU (Nicholas et al, 1995; Kallner et al, 1996; Homsanit et al, 2000). Twee van deze studies hebben echter belangrijke wetenschappelijke tekortkomingen. In de studie van Kallner et al (1996) werden geen T3-spiegels 40 gemeten en werd de snelheid van respons niet onderzocht. In de studie van Homsanit et al (2000) was de dosis PTU subtherapeutisch. Slechts in één kleine, prospectieve, gerandomiseerde trial van Nicholas et al (1995) werden de twee middelen vergeleken in therapeutisch equivalente doseringen en op klinisch relevante tijdpunten. Thiamazol leek in deze studie iets effectiever te zijn.

45 [Revisie 2012] De drie bovengenoemde studies zijn in de Cochrane review van Abraham et al (2010) buiten beschouwing gelaten wegens hun korte termijn follow-up van 3 maanden. Een nieuwe studie werd gerapporteerd in Abraham et al (2010). De studie van Peixoto et al (2006) met 55 deelnemers onderzocht terugval op 1 jaar follow-up. Patiënten werden gerandomiseerd naar een dosis van PTU 200-300 mg tweemaal daags of Methimazol (MM) 40 tot 60 mg eenmaal daags. De dosis werd naar beneden getitreerd naar een onderhoudsdosis gedurende 12 maanden. Terugval werd 1 jaar na het 50 stoppen met behandelen gemeten. Terugval in de PTU groep was 29% (6/21) en 60% (15/25) in de MM groep (OR 0.27, 95% BI 0.08 tot 0.92). Echter, er was een groot verschil in TSH receptor antilichaam titers. De terugval was vergelijkbaar wanneer hiervoor gecorrigeerd werd in de analyses. Tevens waren er geen grote verschillen in bijwerkingen (en er waren te weinig bijwerkingen om daar op 55 in te gaan). De auteurs concludeerden: *there were no significant differences in relation to relapse rates, side effect profiles or compliance rates between the two drugs.*

Bijwerkingen: De incidentie van milde bijwerkingen (rash, gewrichtsklachten, maag-darmbezwaren, smaakverlies) lijkt hetzelfde voor thiamazol als voor PTU (Werner et al, 1989). Ze treden in 1-5% van 60 de patiënten op. Hetzelfde geldt voor de ernstige bijwerking agranulocytose, die bij 0.1% van de pati-

enten optreedt. Andere zeldzame, maar ernstige bijwerkingen zoals geneesmiddelgeïnduceerde hepatitis en ANCA-positieve vasculitis worden vrijwel alleen gezien bij patiënten die worden behandeld met PTU (Cooper, 1999).

Revisie [2012] Er zijn twee relevante studies gevonden mbt bijwerkingen (Abraham et al 2010, Tajiri et al 2004).

Uitslag van de huid

Abraham et al (2010) rapporteert dat carbimazol werd gebruikt door 1395 deelnemers in 14 trials, MM werd gebruikt door 967 deelnemers in 7 trials en PTU werd gebruikt door 250 deelnemers in 2 trials. Van de studies die uitslag van de huid rapporteerden, rapporteerde 7% (49/722) van de deelnemers die carbimazol gebruikte uitslag en 12% (82/714) van de deelnemers die MM gebruikte (OR 1.8 95% BI 1.2 tot 2.6). Er is niet benoemd of de deelnemers die PTU gebruikten bijwerkingen ervoeren. Deze resultaten dienen met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden aangezien dit geen directe thyreostatica vergelijkende studies zijn en de getallen uit verschillende studies geëxtraheerd zijn.

Agranulocytose

Abraham et al (2010) rapporteert dat 7 gevallen van agranulocytose voorkwamen bij patiënten die carbimazol gebruikten, waarvan in 2 gevallen de dosis erg hoog was (100 mg/dag). 5 gevallen van agranulocytose kwamen voor bij patiënten die MM gebruikten. Er is niet benoemd of de deelnemers die PTU gebruikten bijwerkingen ervoeren.

De cohort studie van Tajiri & Noguchi (2004) stelde retrospectief de proportie mensen met agranulocytose vast. Van de 30,808 mensen die thiamazol of PTU slikten was de proportie mensen met agranulocytose 93/26,435 (0.35%) bij thiamazol en 16/4373 (0.37%) bij PTU (significantie niet vastgesteld).

Overige bijwerkingen

Naast uitslag en agranulocytose zijn geen andere bijwerkingen gerapporteerd in Abraham et al (2010) en Tajiri & Noguchi (2004). Met andere bijwerkingen wordt bedoeld: geen van de studies rapporteerde sterfte, incidentie van hyperthyroïdie, veranderingen in gewicht, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven, oftalmopathie progressie of economische uitkomsten.

Therapietrouw: In slechts één kleine RCT is de terapietrouw van 1 dd thiamazol vergeleken met die van 4 dd PTU (Nicholas et al, 1995). In dit onderzoek bleek de compliance voor thiamazol hoger dan die voor PTU.

Invloed op de effectiviteit van behandeling met radioactief jodium: Een viertal retrospectieve (Tuttle et al, 1995; Hancock et al, 1997; Imseis et al, 1998; Turton et al, 1998;) en 2 prospectieve (Santos et al, 2004, Bonnema et al, 2004) studies hebben aangetoond dat voorbehandeling met PTU de effectiviteit van behandeling met radioactief jodium verlaagt. Derhalve wordt aangeraden om na PTU voorbehandeling de dosis radioactief jodium met ongeveer 25% te verhogen. In een tweetal retrospectieve studies (Imseis et al, 1998; Marcocci et al, 1990) en in een tweetal prospectieve RCT's (Andrade et al, 2001; Braga et al, 2002) werden geen effecten op de effectiviteit van behandeling met radioactief jodium aangetoond na voorbehandeling met thiamazol.

Conclusies

Niveau 3	Gezien het minder voorkomen van enkele ernstige bijwerkingen, zoals hepatitis en ANCA-positieve vasculitis, lijkt thiamazol veiliger dan PTU. C Cooper, 1999
	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over terapietrouw tijdens behandeling met thiamazol danwel PTU.
Niveau 2	Het is waarschijnlijk dat voorbehandeling met PTU de effectiviteit van behandeling met radioactief jodium vermindert. Er zijn geen aanwijzingen dat dit ook voor thiamazol geldt. B Andrade, 2001; Braga, 2002; Santos, 2004 ; Bonnema, 2004; C Tuttle, 1995; Hancock, 1997; Imseis, 1998; Turton, 1998; Marcocci, 1990

[Revisie 2012]

Kwaliteit van bewijs: Laag	Thiamazol en PTU lijken niet te verschillen qua effectiviteit in termen van terugval en bijwerkingen. Abraham, 2010; Nygaard, 2010; Peixoto, 2006; Tajiri, 2004
Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn geen studies gevonden die thiamazol of PTU vergeleken met een placebo groep. Abraham, 2010; Nygaard, 2010
Kwaliteit van bewijs: Laag	Het is onduidelijk of bijwerkingen (uitslag van de huid, agranulocytose en overige bijwerkingen) verschillen voor carbimazol, MM of PTU. Abraham, 2010; Tajiri, 2004

5

Overige overwegingen

Een belangrijk voordeel van thiamazol boven PTU is dat het bij een groot aantal patiënten effectief is wanneer er eenmaal daags wordt gedoseerd, terwijl PTU altijd meermalen daags moet worden gedoseerd (He et al, 2004). In de zwangerschap heeft monotherapie met PTU de voorkeur (zie hoofdstuk V.2).

10

Aanbevelingen

Behandeling met thiamazol heeft de voorkeur boven behandeling met PTU.

15

Patiënten die met thyreostatica worden behandeld dienen schriftelijk te worden geïnformeerd dat in geval van koorts, zeker wanneer er ook sprake is van keelpijn, het bloedbeeld moet worden gecontroleerd ter uitsluiting van agranulocytose. Gezien het plotselinge ontstaan van agranulocytose heeft routinematige controle van het bloedbeeld geen zin.

20

[Revisie 2012]II.2.2 Welk regime heeft de voorkeur, high dose (block/replace) of low dose (titratie)?

Wetenschappelijke onderbouwing

25

Effectiviteit: Een Cochrane review van Abraham et al (2005) bevat een meta-analyse van 12 RCT's waarin de effectiviteit van de beide bovengenoemde regimes met elkaar is vergeleken. **Revisie [2012]** De update van deze review (Abraham et al, 2010) en de review van Nygaard et al (2010) bevatten geen nieuwe studies. In deze studies werd een totaal aantal van 1707 deelnemers geïnccludeerd. In 8 van de studies werd carbimazol als thyreostaticum gebruikt met doses tussen 30 en 100 mg carbimazol in de block/replace arm. Thiamazol werd gebruikt in 3 studies met doseringen van 30 tot 60 mg per dag in de block/replace arm. In 1 studie werd zowel PTU als thiamazol gebruikt. De behandelingsduur was 6 maanden in 2 studies, 18 maanden in 4 studies en 12 maanden in de overige trials. De relapse rates na stoppen van de behandeling waren gelijk in beide groepen, 51% in de block/replace groep en 54% in de titratiegroep.

30

35

Bijwerkingen: Bovengenoemd Cochrane review bevat ook een meta-analyse van 7 gerandomiseerde clinical trials waarin informatie over bijwerkingen. Een rash kwam twee keer zo vaak voor tijdens block/replace in vergelijking met titratie (10% versus 5%). Agranulocytose kwam voor bij 12 deelnemers op een totaal van 1238. In de block/replace groep waren 9 patiënten met agranulocytose versus 3 patiënten in de titratiegroep, maar dit was niet statistisch significant. Het aantal patiënten dat vanwege bijwerkingen stopte met de behandeling was 16% in de block/replace groep versus 9% in de titratiegroep. Een re-analyse (Razvi et al, 2006) van de Cochrane meta-analyse m.b.t. bijwerkingen, met weglaten van 2 studies waarin abnormaal hoge doseringen thyreostatica werden gebruikt, suggereert dat de incidentie van rash tijdens block/replace slechts marginaal is verhoogd in vergelijking met titratie.

40

45

[Revisie 2012] Conclusie

Kwaliteit van bewijs: Laag	Er is geen aantoonbaar verschil in het aantal patiënten dat terugvalt in een high dose versus een low dose regime. Abraham, 2010; Nygaard, 2010
Kwaliteit van bewijs: Laag	Het aantal patiënten met uitslag van de huid en het aantal deelnemers dat zich terugtrok door bijwerkingen is hoger in een high dose regime versus low dose regime. Agranulocytose lijkt niet te verschillen tussen een high dose regime versus low dose regime. Abraham, 2010; Nygaard, 2010; Razvi, 2006

Overige overwegingen

- 5 Behandeling met het titratierégime heeft als nadeel dat met name in de eerste periode van behandeling vaker schommelingen in schildklierhormoonspiegels voorkomen.

[Revisie 2012] Aanbeveling

Het block/replace regime en het titratierégime zijn beide goed bruikbaar.

10

II.2.3 Beïnvloedt toediening van L-thyroxine na behandeling met thyreostatica de kans op een remissie?

Wetenschappelijke onderbouwing

- 15 Vier RCT's (Glinoeer et al, 2001; Hoermann et al, 2002; Nedrbro et al, 2002; Mastorakos et al, 2003) hebben bestudeerd of het geven van thyroxine na stoppen van therapie met thyreostatica gedurende 12 tot 18 maanden een gunstig effect heeft op de remissiekans na stoppen van de thyreostatica. Dit bleek niet het geval te zijn.

20 Conclusie

Niveau 2	Toediening van L-thyroxine na behandeling met thyreostatica beïnvloedt de kans op remissie niet. B Glinoeer, 2001; Hoermann, 2002; Nedrbro, 2002; Mastorakos, 2003
-----------------	---

Aanbeveling

Toediening van L-thyroxine na stoppen van behandeling met thyreostatica wordt niet aanbevolen.

25

[Revisie 2012] II.2.4 Welke behandelingsduur met thyreostatica is optimaal met betrekking tot de remissiekans op korte c.q. lange termijn?

Wetenschappelijke onderbouwing

- 30 Vier RCT's hebben het effect van therapieduur op de remissiekans van Graves' hyperthyreoïdie bestudeerd. Allanic et al (1990) toonden aan dat de relapse rate significant lager was na 18 maanden behandeling vergeleken met 6 maanden behandeling. Daaropvolgende gerandomiseerde studies vonden geen verschillen tussen 12 versus 24 maanden behandeling (Garcia-Mayor et al, 1992), 6 versus 12 maanden (Weetman et al, 1994) en 18 versus 42 maanden (Maugendre et al, 1999).

35 **[Revisie 2012]** Er zijn geen nieuwe resultaten m.b.t. effecten en bijwerkingen gerapporteerd in bovengenoemde 4 RCT's, alsmede in Abraham et al (2010).

[Revisie 2012]Conclusie

Kwaliteit van bewijs: Laag	De optimale behandelingsduur met thyreostatica is niet bekend. Behandeling gedurende 12 maanden lijkt superieur te zijn aan behandeling gedurende 6 maanden. Behandeling langer dan 18 maanden lijkt de remissiekans niet te verhogen. Abraham, 2010
Kwaliteit van bewijs: Laag	Het is onbekend of de bijwerkingen verschillen per behandelingsduur. Abraham, 2010

5

[Revisie 2012]Aanbeveling

Behandeling met thyreostatica dient in het algemeen niet langer dan 12 tot 18 maanden te worden voortgezet. Wanneer de hyperthyreoïdie na staken van de thyreostatica in remissie is, wordt geadviseerd om de schildklierfunctie 1x/ 4 maanden te controleren gedurende 1 jaar en daarna jaarlijks. Wanneer de hyperthyreoïdie na staken van de thyreostatica recidiveert, wordt behandeling met radioactief jodium of chirurgie [Revisie 2012] of opnieuw medicamenteuze therapie aanbevolen. De keus voor één van deze [Revisie 2012] drie opties dient samen met de patiënt te worden gemaakt.

15

II.2.5 Welke aanvangsdosis thyreostaticum moet worden gebruikt?

Wetenschappelijke onderbouwing

Reinwein et al (1993) toonden in een grote RCT aan dat bij een startdosis van 10 mg thiamazol 68% van de patiënten binnen 3 weken euthyreoot is versus 83% bij een startdosis van 40 mg ($p < 0.01$). Na 6 weken waren deze percentages 85% en 92% ($p < 0.01$). Page et al (1996) vonden dat een startdosis van 20 mg carbimazol per dag (overeenkomend met 15 mg thiamazol) te laag was bij patiënten met een ernstige vorm van hyperthyreoïdie ($T_4 > 21 \mu\text{g/dl}$ (270 nmol/l)), terwijl deze dosis wel effectief was bij minder ernstige hyperthyreoïdie. Een startdosis van 40 mg carbimazol (overeenkomend met 30 mg thiamazol) was ook bij de meeste patiënten met ernstige hyperthyreoïdie effectief.

25

Conclusie

Niveau 3	Een startdosis van 30 mg thiamazol per dag leidt tot een snelle remissie van de hyperthyreoïdie bij verreweg de meeste patiënten met hyperthyreoïdie. B Reinwein, 1993; Page, 1996
-----------------	---

Aanbeveling

Bij patiënten met hyperthyreoïdie wordt aanbevolen met 1x daags 30 mg thiamazol per dag te starten. Bij patiënten met veel klachten kan in de eerste weken van de behandeling een bètablokker worden toegevoegd (b.v. propranolol 80 mg per dag of metoprolol 100 mg of atenolol 50 mg per dag).

35

[Revisie 2012]II.3 ¹³¹Itherapie bij Graves' hyperthyreoïdie

[Revisie 2012]II.3.1 Wanneer is radioactief jodium als secundaire therapie geïndiceerd?

40

Wetenschappelijke onderbouwing

Bestaande nationale en internationale richtlijnen met betrekking tot behandeling van Graves' hyperthyreoïdie met radioactief jodium (¹³¹I) zijn weinig evidence based, met name omdat gerandomiseerd onderzoek schaars is. Op grond van cohortonderzoeken en case-control studies wordt aangenomen

dat ¹³¹I-therapie zowel na medicamenteuze als na chirurgische behandeling een effectieve en veilige optie is om hyperthyreoïdie te genezen (Shapiro, 1993; Solomon, 1986).

Revisie [2012] De systematische review van RCTs en observationele studies van Nygaard et al (2010) onderzocht de effectiviteit van medicamenteuze therapie, Jodium-131 en chirurgie. Er werden geen studies gerapporteerd die Jodium-131 therapie vergeleken met medicamenteuze therapie of een placebo behandeling.

Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerking van radioactief jodium is de inductie van permanente hypothyreoïdie. De kans hierop op korte termijn is afhankelijk van de toegediende dosering. Rond 2-4 maanden na ¹³¹I-therapie treedt bij circa 10% van de behandelde patiënten een passagère hypothyreoïdie op, die binnen 2 maanden reversibel is (Connell et al, 1983). Ook wanneer euthyreoïdie wordt bereikt, kan later alsnog hypothyreoïdie ontstaan, met een incidentie van 2-3% per jaar (Greenspan, 1997; Harbert, 1996).

Revisie [2012] Met betrekking tot bijwerkingen van ¹³¹I therapie bij Graves' hyperthyreoïdie zijn recent 3 (systematische) reviews gepubliceerd (Nygaard et al, 2010; Acharya et al, 2010; Verburg et al, 2010).

Jodium-131 versus placebo

Nygaard et al (2010) vond twee cohort studies (Hall et al, 1992; Franklyn et al, 1999; beide meegenomen in Verburg et al 2010) over bijwerkingen van Jodium-131 versus placebo. De retrospectieve cohort studie van Hall et al (1992) van 10.552 patiënten vond een toegenomen risk ratio over de tijd van maagkanker geassocieerd met Jodium-131 behandeling (standard mortality rate (SMR): 1.41, significantie niet gegeven), maar vond geen toegenomen totale risico op kanker (mean follow-up 15 jaar, range 0-30 jaar).

De cohort studie van Franklyn et al (1999) onder 7.417 patiënten onder behandeling voor hyperthyreoïdie vond een kanker mortaliteit van 448/7417 (SMR: 0.90 95% BI 0.82 tot 0.98), met een verwachte sterfte door kanker van 499 personen.

Jodium-131 versus medicamenteuze/chirurgische therapie: het ontstaan van oftalmopathie

Acharya et al (2010) onderzocht in 10 systematische reviews van RCTs of een radioactieve jodium behandeling in patiënten met Graves (met of zonder oftalmopathie) geassocieerd was met 1. het ontstaan of verergeren van oftalmopathie, en 2. de incidentie van ernstige oftalmopathie, vergeleken met medicamenteuze therapie (Tabel 5).

Tabel 5. Risico op oftalmopathie van interventies, geëvalueerd in Acharya (2010)

1e auteur (publicatiejaar)	Vergeleken interventies (experimenteel versus controle)	Follow-up duur (mean)	1. Proportie ontstaan of verergeren van oftalmopathie 2. de incidentie van ernstige oftalmopathie	RR
Bartalena (1998) Tallstedt (1992)	I-131 versus thyreostatica	12 mnd 24 mnd	1. 36/189 (19%) in de I-131 groep versus 8/186 (4%) in de thyreostatica groep 2. 14/189 (7%) in de I-131 groep versus 3/186 (2%) in de thyreostatica groep	1. 4.2 (95% BI 2.0 tot 8.8) 2. 4.4 (95% BI 1.3 tot 14.7)
Gamstedt (1986, 1991) Kung (1994/1995) Andrade (2004)	I-131 + thyreostatica versus I-131	12 mnd 4-6 jaar 12 mnd	1. 15/183 (8%) in de I-131 + thyreostatica groep versus 15/191 (8%) in de thyreostatica groep 2. -	1. 1.1 (95% BI 0.6 tot 2.0) 2. -

Bartalena (1998) Marcocci (1989) Vaisman (1997) Gamstedt (1986, 1991)	I-131 + prophylactic steroids versus I-131	12 mnd 18 mnd 18 mnd 12 mnd	1. 8/236 (3%) in de I-131 + prophylactic steroids groep versus 39/243 (16%) in de thyreostatica groep 2. -	1. 0.3 (95% BI 0.1 tot 1.5) 2. -
--	---	--------------------------------------	---	---

Acharya et al (2010) concludeert: Jodium-131 behandeling bij patiënten met Graves is geassocieerd met een klein maar zeker verhoogd risico op ontwikkelen of verergeren van oftalmopathie in vergelijking met medicamenteuze therapie.

5 Nygaard et al (2010) vond drie RCTs die Jodium-131 met medicamenteuze therapie vergeleken met als uitkomstmaat verandering in oftalmopathie (Tabel 5). Twee daarvan (Tallstedt et al, 1992; en Bartalena et al, 1998) zijn opgenomen in Acharya et al (2010). De derde RCT (Traisk et al, 2009) bekeek in totaal 313 mensen die recent gediagnosticeerd waren met Graves hyperthyreoïdie. De proportie
10 mensen met oftalmopathie na 18 maanden follow-up betrof 63/163 (39%) van de patiënten met Jodium-131 therapie en 32/150 (21%) van de patiënten met medicamenteuze therapie (methimazol 15 mg 2 maal daags), significant in het voordeel van de methimazol therapie. Dit resultaat ligt in lijn met de eerste rij in tabel 5, maar het percentage mensen ligt hoger. Nygaard et al (2010) concludeert tevens dat behandeling met Jodium-131 oftalmopathie kan verergeren in mensen met Graves, in vergelijking
15 met medicamenteuze therapie (en met chirurgie).

Incidentie en mortaliteit door maligniteit als gevolg van Jodium-131 therapie (cohort studies¹)

20 Verburg et al (2010) onderzocht de incidentie en mortaliteit van maligniteit door radioactief jodium therapie. Incidentie werd gedefinieerd als: a) er moet een latente periode van tenminste 5 jaar zitten tussen de Jodium-131 therapie en de observatie van het verhoogd risico, en b) een verhoogd risico moet toenemen bij toenemende blootstelling aan straling. In totaal 7 cohortstudies rapporteerden kanker incidentie en/of mortaliteit in 4 verschillende patiënten bestanden met in totaal 54.510 patiënten, gedurende een observatie periode van 2 tot 49 jaar. Hoewel een paar studies een kleine toename in de incidentie en mortaliteit van sommige vormen van kanker vonden, is er tot nu toe geen reproduceerbaar, sluitend bewijs dat deze toename veroorzaakt is door jodium therapie. Verburg et al (2010)
25 concludeert: *radioactive iodine therapy in patients with benign (condition or tumor that is not cancerous) thyroid disease does not conclusively lead to a higher risk of subsequent malignancies.*

[Revisie 2012] Conclusies

Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn geen studies gevonden die de effectiviteit van Jodium-131 behandeling vergeleken met medicamenteuze therapie of een placebo behandeling. Nygaard, 2010
Kwaliteit van bewijs: Matig	Jodium-131 behandeling in patiënten met Graves lijkt geassocieerd te zijn met een klein maar verhoogd risico op ontwikkelen of verergeren van oftalmopathie vergeleken met medicamenteuze therapie Acharya, 2010; Nygaard, 2010
Kwaliteit van bewijs: Laag	Er is geen bewijs dat de kleine toename in de incidentie en mortaliteit van sommige vormen van kanker gevonden in sommige cohortstudies van patiënten behandeld met ¹³¹ I voor hyperthyreoïdie veroorzaakt wordt door de behandeling met radioactief jodium. Verburg, 2010; Nygaard, 2010

30 **Overige overwegingen**
Een overweging (die in de literatuur overigens nauwelijks wordt genoemd) om primair voor medicamenteuze therapie te kiezen en niet voor ¹³¹I-behandeling, is dat daarmee de stralingsdosis op de bevolking als geheel wordt gereduceerd.
35

[Revisie 2012] Aanbevelingen

[Revisie 2012] ^{131}I is een van de drie opties die moet worden overwogen bij alle patiënten met een Graves' hyperthyreoïdie die niet in remissie zijn na 12-18 maanden behandeling met thyreostatica.

5

10 II.3.2 Is er een optimale dosering, c.q. geabsorbeerde dosis ^{131}I met betrekking tot de kans op remissie van de hyperthyreoïdie en met betrekking tot het vermijden van het ontstaan van hypothyreoïdie?

Wetenschappelijke onderbouwing

15 Het begrip 'optimale dosering' wordt verschillend geïnterpreteerd: ófwel de dosering die na één ^{131}I -behandeling de grootste kans geeft op euthyreoïdie, ófwel de dosering die na één ^{131}I -behandeling de grootste kans geeft om de hyperthyreoïdie te cureren (waarbij zowel euthyreoïdie als hypothyreoïdie als gewenste behandelingsresultaten worden gezien) (Kalinyak & McDougall, 2003; Lind, 2002). De eerste aanpak leidt tot meer recidieven (tot 30%), de tweede tot een hoger percentage hypothyreoïdie (afhankelijk van de dosering tot 90%) die levenslange substitutie met levothyroxine noodzakelijk maakt. Door 80% van de behandelaars in Europa wordt euthyreoïdie gezien als de gewenste uitkomst van ^{131}I -behandeling (Glinoeer et al, 1986).

20 In de praktijk van de ^{131}I -therapie wordt gekozen tussen twee verschillende doseringsmethoden: de geïndividualiseerde of de vaste dosering. Onafhankelijk van de gekozen doseringsmethode neemt de recidiefkans toe in geval van een groot schildkliervolume, een hoge jodiumuptake, een hoge jodiumturnover en hogere ziekteactiviteit (hogere titers van TRAb, hogere concentraties FT4 en lagere concentraties van TSH) (Leslie et al, 2003; Alexander & Larsen, 2002; Van Isselt et al, 2000; De Bruin et al, 1994).

25 Bij de geïndividualiseerde dosering wordt op enigerlei wijze gecorrigeerd voor het schildkliervolume, de jodiumuptake en soms ook de biologische halveringstijd van ^{131}I in de schildklier. Methodologische aspecten (zoals optimale techniek voor meting van het schildkliervolume en timing van de jodiumuptakemeting) en biologische variaties die samenhangen met verschillen in ziekteactiviteit (instabiliteit van de jodiumuptake en van serumconcentraties van FT4, TSH en TRAb) compliceren deze meer sofistische benadering van de doseringsproblematiek. Bij een vaste dosering wordt veelal uitgegaan van een dosis van 370 MBq, die naar beneden of naar boven wordt aangepast bij een uitgesproken klein (<20 ml), resp. groot (>60 ml) schildkliervolume (Leslie et al, 2003; Jarlov et al, 1995). De vaste dosering geeft meer zekerheid omtrent de uitkomst, wanneer een relatief hoge dosis ^{131}I wordt gegeven met het oogmerk de kans op een recidief zo laag mogelijk te houden.

30 Wanneer de *geabsorbeerde stralingsdosis* het uitgangspunt is voor de ^{131}I -dosering wordt weliswaar een andere doseringsformule gehanteerd (Marinelli et al, 1948), maar geen wezenlijk andere uitgangspunten. Een geabsorbeerde dosis van >250 Gy leidt in de regel tot een hoog remissiepercentage. De kans op het ontstaan van hypothyreoïdie is daarbij groot; deze neemt nog verder toe bij een klein schildkliervolume en een relatief bescheiden verhoging van de jodiumturnover.

35 Wanneer hypothyreoïdie de gewenste uitkomst van de behandeling is (bijvoorbeeld in geval van ernstige allergische reactie op thyreostatica, of snelle zwangerschapswens), kan een ablatieve dosering ^{131}I worden toegepast (Metso et al, 2004).

40 Gerandomiseerde onderzoeken tonen geen verschillen in uitkomst tussen geïndividualiseerde en vaste doseringsmethoden, die dan ook als gelijkwaardig dienen te worden gezien (Leslie et al, 2003; Howarth et al, 2001; Jarlov et al, 1995). De keuze voor een bepaalde doseringsstrategie zal in de praktijk in goed overleg tussen de internist/endocrinoloog, de nucleair geneeskundige en de patiënt worden bepaald. Goede voorlichting over de kans op recidief, c.q. snelle hypothyreoïdie, alsook van de consequenties daarvan (vervolgbehandeling met ^{131}I , levenslang levothyroxinegebruik) is daarbij essentieel.

55 Conclusies

Niveau 2	<p>Naar keuze kan ^{131}I-behandeling worden uitgevoerd met een vaste of met een geïndividualiseerde dosering.</p> <p>A Leslie, 2003; Jarlov, 1995</p> <p>B Howarth, 2001</p>
-----------------	---

Niveau 3	Met een ablatieve dosis ^{131}I kan binnen twee maanden hypothyreoïdie worden bereikt. C Metso, 2004
Niveau 3	Na ^{131}I -therapie treedt in circa 10% een passagère hypothyreoïdie op, die binnen 2 maanden reversibel is. C Connell, 1983

Aanbevelingen

- 5 Bij de behandeling met ^{131}I is een geïndividualiseerde of een vaste doseringsmethode naar keuze toepasbaar.
- Voor het vaststellen van de therapeutische dosering ^{131}I dient de patiënt te worden voorgelicht over de mogelijke uitkomsten en de consequenties daarvan.
- 10 Bij patiënten die na ^{131}I -therapie hypothyreoot zijn geworden, dient bepaling van TSH (na staken van L-thyroxine behandeling) zes maanden na ^{131}I -therapie te worden herhaald, teneinde passagère hypothyreoïdie uit te sluiten en onnodige levenslange substitutietherapie te voorkomen.

Overige overwegingen

15 *Schildkliervolume*

- Een betrouwbare meting van het schildkliervolume kan bij patiënten met de ziekte van Graves worden verricht met MRI of echografie; echografie is van deze technieken de goedkoopste en meest beschikbare. Schildklierscintigrafie levert een niet-systematische meetfout op van gemiddeld 30% (Isselt et al, 2003; Miccoli et al, 2006; Crawford et al, 1997). Schildklierscintigrafie is wel van grote waarde om de oorzakelijke aandoening (diffuus of toxisch nodulair struma) bij patiënten met hyperthyreoïdie vast te stellen (Sarkar, 2006).
- Een vaste dosering per gram schildklierweefsel, zoals veelal wordt gehanteerd, is niet rationeel. Bij een schildkliervolume >60 ml neemt de recidiefkans sterk toe en bij een volume <20 ml de kans op hypothyreoïdie (De Bruin et al, 1994; Jarlov et al, 1995; Chiovato et al, 1998; DeGroot & Stanbury 1975). Aangezien een groter schildkliervolume ook bij thyreostatische medicatie de recidiefkans vergroot, speelt negatieve patiëntselectie een rol bij ^{131}I -therapie (Laurberg et al, 1986).

20 *Jodium-131-uptake en kinetiek*

- 30 - Meting van de jodiumuptake vindt in de regel 24 uur na toediening van een proefdosis plaats. Aanvullende meting op een vroeger tijdstip (4 dan wel 6 uur) is zinvol omdat dan ook de snelheid van de jodiumturnover kan worden vastgesteld. Deze is sterk bepalend voor de therapie-uitkomst: hoe hoger de turnover des te groter het recidiefrisico, en hoe lager de turnover des te groter de kans op hypothyreoïdie (Kalinyak & McDougall, 2003; Isselt et al, 2000; Aktayet al, 1996)
- 35 - De jodiumuptake kan bij een patiënt met de ziekte van Graves binnen enkele dagen of weken aanmerkelijke variaties vertonen, met consequenties voor de berekening van de benodigde therapeutische dosis ^{131}I (Van Isselt et al, 2000)
- Het belangrijkste deficit van de meeste gangbare benaderingen (vaste of geïndividualiseerde dosering, ^{131}I -dosering of geabsorbeerde stralingsdosis) is het negeren van individuele verschillen in biologische halveringstijd van ^{131}I in de schildklier (Kalinyak & McDougall, 2003; Isselt et al, 2000; Aktayet al, 1996; Berg et al, 1996). Er zijn nog onvoldoende data gepubliceerd om hiervoor adequaat te kunnen compenseren.

45 *Adjuvante behandelingsmogelijkheden*

- 45 Gebruik van lithiumcarbonaat in combinatie met ^{131}I leidt tot een langduriger retentie van ^{131}I in de schildklier en daardoor tot een verhoogd therapie-effect (Bogazzi et al, 2002; Bal et al, 2002). De kwantitatieve relatie tussen de lithiumdosering en verlenging van de jodiumretentie is tot op heden niet vastgesteld.
- 50 Gebruik van 'koud' jodium (^{127}I) na de toediening van ^{131}I leidt via het Wolff-Chaikoff effect tot een langduriger retentie van ^{131}I in de schildklier en daardoor tot een verhoogd therapie-effect (Moka et al, 2002). Ook hier kan echter geen kwantitatieve relatie worden aangegeven.

ALARA

De geïndividualiseerde dosering voldoet aan het medisch-ethische *ALARA-principe* ('as low as reasonably achievable'), waarmee wordt aangeduid dat bij medische stralingstoepassingen de stralingsdosis zo laag moet zijn als redelijkerwijs haalbaar is, zonder dat het behandeldoel daaraan ondergeschikt wordt gemaakt (VROM, 2004). In sommige Europese landen (bijv. Duitsland) is een geïndividualiseerde dosisberekening daarom wettelijk verplicht; dit is in Nederland niet het geval.

Conclusies

Niveau 2	Echografie en MRI zijn de enige accurate methoden voor meting van het schildkliervolume bij patiënten met de ziekte van Graves. B Miccoli, 2006; Van Isselt, 2003
Niveau 3	Factoren als de dosering van ¹³¹ I per gram schildklierweefsel, snelheid van de jodiumturnover, ziekteactiviteit, en adjuvante behandeling met lithium en 'koud' jodium beïnvloeden de uitkomst van ¹³¹ I in wisselende mate. Deze factoren zijn kwantitatief onvoldoende onderzocht om er effectieve dosis-aanpassingen op te kunnen baseren. C Moka, 2002; Bogazzi, 2002; Bal, 2002
Niveau 3	De jodiumuptake vertoont bij het merendeel van de patiënten met Graves' hyperthyreoïdie op termijn van enkele dagen of weken aanmerkelijke variaties. B Van Isselt, 2000

Aanbevelingen

Echografie is de aanbevolen methode voor meting van het schildkliervolume bij patiënten met Graves' hyperthyreoïdie.

Aanbevolen wordt om bij Graves' hyperthyreoïdie de ¹³¹I-therapie zo kort mogelijk na de uptakemetingen uit te voeren (bij voorkeur direct aansluitend).

Wanneer snel een definitief effect van ¹³¹I-therapie wordt nagestreefd, is een ablatieve dosis ¹³¹I aangewezen. Daartoe wordt een verdubbeling van de regulier gekozen dosering aanbevolen.

II.3.3 Wat is het nut van vóór- resp. nabehandeling met thyreostatica?

Voorbehandeling

Wetenschappelijke onderbouwing

Behandeling met ¹³¹I kan met of zonder voorbehandeling met thyreostatica plaatsvinden. In Nederland en elders in Europa wordt Graves' hyperthyreoïdie meestal primair medicamenteus behandeld en wordt als secundaire therapie vaak gekozen voor ¹³¹I. In de meeste centra wordt voorafgaande aan de behandeling met ¹³¹I de patiënt euthyreoot gemaakt door middel van voorbehandeling met thyreostatica.

Een voordeel van medicamenteuze voorbehandeling is dat de kans op een verergering en klachten van thyreostatica na ¹³¹I-therapie hiermee kleiner wordt. Dit gegeven is vooral van betekenis bij de behandeling van oudere patiënten met een cardiologische voorgeschiedenis; ook andere ondersteunende medicamenteuze therapie is bij hen van betekenis (Klein, 2004). Jonge patiënten met een milde hyperthyreoïdie kunnen ook zonder voorbehandeling met ¹³¹I worden behandeld.

Invloed op de effectiviteit van behandeling met radioactief jodium

In een viertal retrospectieve onderzoeken (Tuttle et al, 1995; Hancock et al, 1997; Imseis et al, 1998; Turton et al, 1998) en twee prospectieve onderzoeken (Santos et al, 2004; Bonnema et al, 2004) werd aangetoond dat voorbehandeling met PTU de effectiviteit van ¹³¹I-behandeling verlaagt, zelfs wanneer de PTU 15 dagen vóór de ¹³¹I-behandeling werd gestaakt.

In twee retrospectieve studies (Marcocci et al, 1990; Imseis et al., 1998) en een drietal prospectieve RCT's (Andrade et al, 2001; Braga et al, 2002, Körber et al, 2001) werden na voorbehandeling met thiamazol, mits deze medicatie kortdurend wordt gestaakt, geen effecten aangetoond op de effectiviteit van behandeling met ¹³¹I. Aanbevolen wordt om het gebruik van thiamazol minimaal 3-5 dagen vóór de ¹³¹I-therapie te staken, ter vermijding van verminderde jodiumopname in de schildklier met als gevolg verminderde effectiviteit van de therapie (Bonnema et al, 2006; Walter et al, 2006; Eschmann et al, 2006).

Overige overwegingen

Wanneer ¹³¹I-uptakemetingen worden gebruikt voor de berekening van de therapeutische dosis ¹³¹I, is het van belang dat de omstandigheden met betrekking tot (stoppen van) de medicatie tijdens de uptakemetingen en de feitelijke uitvoering van de therapie identiek zijn. Dit kan worden bereikt door de therapie direct aansluitend aan de uptakemetingen uit te voeren (Van Isselt et al, 2000).

Nabehandeling

Wetenschappelijke onderbouwing

Wanneer de inname van thyreostatica direct na de ¹³¹I-therapie wordt hervat, neemt het effect van ¹³¹I-behandeling af (Marcocci et al, 1990). De invloed hiervan is aanmerkelijk te reduceren door de medicatie pas ongeveer 4 dagen na de ¹³¹I-therapie te hervatten. Nabehandeling met thyreostatica voorkomt een recidief van thyreotoxische klachten en symptomen voortkomend uit het relatief traag intredende effect van ¹³¹I (Harbert, 1996). Bij het overgrote deel van de patiënten wordt het definitieve effect van ¹³¹I-behandeling binnen 3 maanden bereikt.

Overige overwegingen

Omtrent al dan niet discontinueren van levothyroxine bestaan weinig gegevens in de literatuur. Het is in geval van combinatietherapie voor de patiënt eenvoudiger om alle medicatie gelijktijdig te stoppen en te hervatten.

Conclusie

Niveau 2

Voorbehandeling met PTU vermindert de effectiviteit van behandeling met radioactief jodium, zelfs wanneer de PTU 15 dagen voor de ¹³¹I-therapie wordt gestaakt. Er zijn geen aanwijzingen dat dit ook voor thiamazol geldt, mits de medicatie kortdurend wordt onderbroken.

B Andrade, 2001; Körber, 2001; Braga, 2002; Santos, 2004; Bonnema, 2004

C Tuttle, 1995; Hancock, 1997; Imseis, 1998; Turton, 1998; Marcocci, 1990

Aanbevelingen

Als medicamenteuze voorbehandeling voor ¹³¹I-therapie heeft thiamazol de voorkeur boven PTU.

Medicamenteuze therapie met thiamazol (c.q. een combinatietherapie van thiamazol en levothyroxine) dient minimaal 3-5 dagen vóór tot en met 3-5 dagen ná de ¹³¹I-behandeling te worden onderbroken.

Indien met PTU wordt voorbehandeld, dient de medicatie >15 dagen vóór tot en met 3-5 dagen ná de ¹³¹I-behandeling te worden onderbroken.

Geadviseerd wordt het gebruik van thyreostatica (c.q. de combinatietherapie van thyreostatica en levothyroxine) tot 3 maanden na ¹³¹I-behandeling te continueren, teneinde een recidief van klachten en symptomen te voorkomen. Dit geldt met name voor oudere patiënten met cardiovasculaire morbiditeit.

II.4. Chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie

II.4.1 Indicatie voor chirurgische behandeling voor hyperthyreoïdie

De behandeling van hyperthyreoïdie heeft tot doel de klinische symptomen te behandelen, de euthyreotische status te bereiken en deze te handhaven, met minimale morbiditeit en mortaliteit en tegen redelijke kosten.

5 Het voordeel van chirurgie is dat de behandeling snel resultaat geeft en weefsel voor PA onderzoek levert. De morbiditeit is laag bij ervaren chirurgen. Echter bij verwijdering van onvoldoende schildklierweefsel kan de hyperthyreoïdie persisteren of na aanvankelijk succes terugkeren. Anderzijds veroorzaakt een (near) totale thyreoïdectomie zeker hypothyreoïdie.

10 In een Zweedse gerandomiseerde studie bleken patiënten met de ziekte van Graves na behandeling ook op de lange termijn een verminderde kwaliteit van leven te hebben, maar deze verschilde niet tussen de verschillende behandelingsmodaliteiten medicamenteus, met radioactief jodium of chirurgisch (Ljunggren et al, 1998; Abraham-Nordling et al, 2005).

Absolute indicaties voor chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie (d.w.z. behandeling met radioactief jodium is geen alternatief):

- 15
- Hyperthyreoïdie in combinatie met een verdachte of maligne nodus
 - Noodzaak tot snel ingrijpen, bij ernstige mechanische bezwaren of (zeldzaam) bij grote bloedflow door de schildklier die tot ernstige shunting leidt
 - Therapieresistentie voor thyreostatica en radioactief jodium (zeldzaam)

20 Overige indicaties voor chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie (d.w.z. behandeling met radioactief jodium als alternatief overwegen):

- 20
- Ernstige allergische reactie op of intolerantie voor thyreostatica
 - Toxisch multinodulair struma of autonome toxische nodus
 - Ziekte van Graves: in geval van ernstige hyperthyreoïdie, groot struma of persisterende hyperthyreoïdie na 12-18 maanden behandeling met thyreostatica

25

Aanbeveling

Bij bovenstaande indicaties wordt chirurgische behandeling aanbevolen (absolute indicaties) dan wel dient chirurgische behandeling te worden overwogen (relatieve indicaties).

30

II.4.2 Voorbereiding op een thyreoïdectomie

35 Een goede medicamenteuze voorbereiding is belangrijk, omdat deze de kans op complicaties in belangrijke mate verkleint (Feek et al, 1980; De Ruijter et al, 2006). Het streven hierbij is het bereiken van euthyreïdie. Doorgaans kan dit met thyreostatica, maar wanneer haast is geboden, is een gecombineerde behandeling met thyreostatica, kaliumjodide en bètablokkers, eventueel aangevuld met hydrocortison, aangewezen (Tabel 6) (Ross DS. Surgery in the treatment of hyperthyroidism. www.uptodate.com). Indien een patiënt allergisch is voor thyreostatica, rest slechts behandeling met kaliumjodide en/of bètablokkers (Feek et al, 1980; De Ruijter et al, 2006; Cooper, 2005). Kaliumjodide vermindert de oxidatie en organificatie van jodium (het Wolff-Chaikoff effect) en remt ook de afgifte van de schildklierhormonen T3 en T4.

40

Tabel 6. Preoperatieve voorbereiding van een patiënt met hyperthyreoïdie

standaardvoorbereiding	voorbereiding van een patiënt met	
	allergie voor thyreostatica ^{28*}	thyreotoxische crisis ^{19*}
thyreostatica tot euthyreoidie is bereikt	<p>β-blokker tot de hartfrequentie bij inspanning < 80/min bedraagt: propranolol 80-240 mg/dag</p> <p>jodide: 10-14 dagen preoperatief toevoegen: KI 50-250 mg 3 dd (1-5 druppels solutio iodi spirituosa) of solutio iodi aquosa (Lugols-oplossing) 0,1-0,3 ml 3 dd (3-5 druppels)</p>	<p>hoge doses thyreostatica: propylthiouracil 200-250 mg 6 dd of strumazol 20 mg 6 dd</p> <p>jodide: KI 400 mg 4 dd (8 druppels solutio iodi spirituosa); nota bene: de eerste dosis thyreostatica moet tenminste 1 h vóór toediening van de KI gegeven worden</p> <p>β-blokker: propranolol 60-80 mg 4 dd; overweeg: hydrocortison: bolus 200 mg i.v., gevolgd door 100 mg 3 dd gedurende enkele dagen; bij klinisch herstel snel afbouwen en staken</p> <p>algemeen: behandeling van luxerende ziekte; liever geen salicylaten; nota bene: mogelijk worden T4 en T3 verdrongen van de bindende eiwitten</p>

KI = kaliumjodide.
*Bron: Ross DS. Surgery in the treatment of hyperthyroidism. www.uptodate.com.

II.4.3 Potentiële complicaties van chirurgie

5 Bij chirurgie dient rekening te worden gehouden met de complicaties. Een goede kennis van de anatomie en de variaties is elementair. Bij ligatie van de bovenpool is de externe tak van de nervus laryngeus superior at risk en dient de arteria thyreoidea dicht op het schildklierkapsel te worden doorgeno-

10 men, vaak in meerdere stapjes. De zenuw is klein en het wordt niet aanbevolen om de zenuw te identificeren. Letsel van de zenuw geeft problemen om hoge tonen te halen en snelle vermoeidheid van de stem kan optreden. Patienten, die voor hun beroep afhankelijk zijn van hun stem, ondervinden hier hinder van. Het verloop van de nervus laryngeus recurrens is variabel voornamelijk in de relatie met

15 de arteria thyreoidea inferior. Voorts kan de zenuw zich voor intrede in de larynx splitsen. Het is dan ook van belang om de zenuw na identificatie zorgvuldig te vervolgen en eerder aftakkingen te sparen. Letsel kan leiden tot onvermogen om de stemband te adduceren naar de midlijn, leidend tot heesheid, tijdelijke aphonie en laryngospasme. Bilateraal letsel kan leiden tot respiratoire distress, welke een intubatie noodzakelijk kan maken. Hypoparathyreoïdie kan tijdelijk of blijvend zijn. De vascularisatie van de bijschildklieren is precair. Dissectie van de schildklier dicht op het kapsel vermindert de kans op letsel aan de vascularisatie van de bijschildklieren. Nabloeding na operatie is zeldzaam, maar kan levensbedreigend zijn, aangezien een zich snel uitbreidende bloeding kan leiden tot luchtwegcom-

20 pressie. Chirurgie voor hyperthyreoïdie vereist uitstekende kennis van de anatomie en een uiterst zorgvuldige dissectietechniek om de kans op complicaties te minimaliseren.

Aanbeveling

25 Chirurgie voor hyperthyreoïdie dient te worden uitgevoerd door chirurgen met een specifieke belangstelling en ervaring in schildklierchirurgie. Gezien de lage frequentie van thyreoïdectomie voor hyperthyreoïdie wordt verwijzing aanbevolen naar een chirurg, die minimaal 10-15 schildklieroperaties per jaar verricht.

II.4.4 Hoe uitgebreid dient de chirurgie te zijn?

30 Het doel van chirurgie voor hyperthyreoïdie is het verwijderen van het weefsel dat ten grondslag ligt aan de ziekte en tegelijkertijd achterlaten van een voldoende grote schildklierrest om euthyreoidie te bereiken zonder recidief hyperthyreoïdie te veroorzaken. Chirurgie is succesvol in de meeste patiënten met een laag recidiefpercentage (Feek et al, 1980). De uitgebreidheid van de chirurgie staat ter

35 discussie. Een (near) totale thyreoïdectomie leidt tot hypothyreoïdie in alle patiënten. Een goede indicatie hiervoor zijn patiënten met een hyperthyreotisch (multi) nodulair struma. Voorts contra-indicaties voor radioactief jodiumbehandeling en levensbedreigende reacties op thyreostatica, zoals vasculitis, agranulocytose of leverfalen. Bovendien bij degenen, waarbij een re-operatie onwenselijk is. Waarschijnlijk is (near) totale thyreoïdectomie bij alle patiënten met een ernstige hyperthyreoïdie een goede

40 keus.

Voor de meeste patiënten en zeker bij milde hyperthyreoïdie is een subtotale thyreoïdectomie afdoende. Hypothyreoïdie kan ook optreden na subtotale thyreoïdectomie en is afhankelijk van de hoeveelheid achtergelaten schildklierweefsel en de auto-immunactiviteit. Achterlaten van 4-7 gram schildklierweefsel lijkt een goede maat voor het bereiken van een euthyreotische status. Bij achterlaten van meer weefsel is er een groter risico van persisterende of recurrenente hyperthyreoïdie en bij achterlaten van minder weefsel is er een grotere kans op hypothyreoïdie (Palit et al, 2000; Lal et al, 2005).

Totale thyreoïdectomie leidt in sommige studies tot meer postoperatieve complicaties (Kallner et al, 1996; Homsanit et al, 2000), maar blijvende morbiditeit komt zelden voor en verschilt niet significant tussen totale en subtotale thyreoïdectomie. Vooral tijdelijke hypoparathyreoïdie komt frequent voor. Deze complicatie is afhankelijk van de complexiteit van de operatie en treedt relatief vaak op na thyreoïdectomie voor hyperthyreoïdie (Lal et al, 2005; Thomusch et al, 2000; Thomusch et al, 2003; Witte et al, 2000). Bij een subtotale thyreoïdectomie kan gekozen worden voor achterlaten van een rest aan beide kanten (bilateraal subtotaal) of een lobectomie met isthmusresectie aan een zijde en een subtotale hemithyreoïdectomie contralateraal (Hartley-Dunhill procedure). De resultaten verschillen niet tussen beide procedures in 2 studies (Witte et al, 2000; Andaker et al, 1992), maar de laatste operatie geeft potentieel minder risico op bilaterale complicaties, omdat een iets grotere rest kan worden achtergelaten. Bovendien hoeft bij persisterende of recidief ziekte maar 1 zijde te worden geëxploreerd. In een recente studie werden wel verschillen gevonden: minder recidief hyperthyreoïdie in de Hartley-Dunhill groep ten koste van meer tijdelijke hypoparathyreoïdie (Chi et al, 2005).

In algemene termen is een thyreoïdectomie voor hyperthyreoïdie meer risicovol dan voor nodulaire schildklierafwijkingen, omdat de schildklier meer gevasculariseerd is bij de ziekte van Graves. Het primaire doel van chirurgie voor hyperthyreoïdie is wellicht meer het vermijden van recidiefziekte dan het bereiken van een euthyreotische status. Vooral als men de indicatie voor chirurgie beschouwt (zie boven). Totale thyreoïdectomie lijkt veilig te kunnen worden gedaan door endocriene chirurgen.

Samenvattend: De uitgebreidheid van thyreoïdectomie is afhankelijk van meerdere factoren. Tijdelijke hypoparathyreoïdie komt vaak voor. Blijvende morbiditeit is zeldzaam. (Near) totale resecties hebben in sommige studies meer morbiditeit.

Aanbevelingen

Indien besloten wordt tot chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie is (near) totale thyreoïdectomie geïndiceerd voor:

- hyperthyreotisch (multi)nodulair struma
- contra-indicaties voor radioactief jodium-behandeling
- levensbedreigende reacties op thyreostatica, zoals vasculitis, agranulocytose of leverfalen
- als een reoperatie onwenselijk is
- ernstige hyperthyreoïdie.

Indien gekozen wordt voor een subtotale resectie van de schildklier verdient een lobectomie met isthmusresectie met contralaterale subtotale resectie de voorkeur, waarbij 4-7 gram schildklierweefsel wordt achtergelaten (max. 1x1x2,5 cm).

Literatuur

- Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, issue 1.
- Abraham P, Avenell A, Watson WA, Park CM, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 2.
- Abraham-Nordling M, Topping O, Hamberger B, Lundell G, Tallstedt L, Calissendorff J, et al Graves' Disease: A Long-Term Quality-of-Life Follow Up of Patients Randomized to Treatment with Antithyroid Drugs, Radioiodine, or Surgery. *Thyroid* 2005; 15: 1279-1286.
- Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clinical Endocrinology* (2008) 69, 943-950
- Aktay R, Rezai K, Seabold JE, Bar RS, Kirchner PT. Four- to twenty-four-hour uptake ratio: an index of rapid iodine-131 turnover in hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1996; 37: 1815-1819.
- Alexander EK, Larsen PR. High dose 131I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1073-1077.

- Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (3): 1038-1042.
- 5 Allannic H, Fauchet R, Orgiazzi J, Madec AM, Genetet B, Lorcy Y, et al Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 675-679.
- Andaker L, Johansson K, Smeds S, Lennquist S. Surgery for hyperthyroidism: Hemithyroidectomy plus contralateral resection or bilateral resections? A prospective randomized study of postoperative complications and long-term results. *World J Surg* 1992; 16: 765-769.
- 10 Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3488-3493.
- Andrade, V.A., Gross, J.L. & Maia, A.L. (2004) Serum thyrotrophin receptor autoantibodies levels after I therapy in Graves' patients: effect of pre-treatment with methimazole evaluated by a prospective, randomized study. *European Journal of Endocrinology*, 151, 467-474.
- 15 Bal CS, Kumar A, Pandey RM. A randomized controlled trial to evaluate the adjuvant effect of lithium on radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 399-405.
- Bartalena, L., Marcocci, C., Bogazzi, F., Manetti, L., Tanda, M.L., Dell'Unto, E., Bruno-Bossio, G., Nardi, M., Bartolomei, M.P., Lepri, A., Rossi, G., Martino, E. & Pinchera, A. (1998) Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *The New England Journal of Medicine*, 338, 73-78.
- 20 Berg GEB, Michanek AMK, Holmberg ECV, Fink M. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: significance of effective half-life measurements. *J Nucl Med* 1996; 37: 228-232.
- Bogazzi F, Bartalena L, Campomori A, Brogioni S, Traino C, De Martino F, et al Treatment with lithium prevents serum thyroid hormone increase after thionamide withdrawal and radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4490-4495.
- 25 Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A et al Continuous methimazole therapy and its effect on the cure rate of hyperthyroidism using radioactive iodine: an evaluation by a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2946-2951.
- 30 Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedüs L. Propylthiouracil before 131I therapy of hyperthyroid diseases: effect on cure rate evaluated by a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4439-4444.
- Braga M, Walpert N, Burch Hb, Solomon BL, Cooper DS. The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial. *Thyroid* 2002; 35 12: 135-139.
- Bruin TWA de, Croon CDL, Klerk JMH de, Isselt JW van. Standardized radioiodine therapy in Graves' disease: persistent effect of thyroid weight and radioiodine uptake on outcome. *J Int Med* 1994; 236: 507-513.
- 40 Chi SY, Hsei KC, Sheen-Chen SM, Chou FF. A prospective randomized comparison of bilateral subtotal thyroidectomy versus unilateral total and contralateral subtotal thyroidectomy for Graves' disease. *World J Surg* 2005; 29: 160-163.
- Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D, et al Outcome of Thyroid Function in Graves' Patients Treated with Radioiodine: Role of Thyroid-Stimulating and Thyrotropin-Blocking Antibodies and of Radioiodine-Induced Thyroid Damage. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 40-46.
- 45 Chowdhury TA, Dyer PH. Clinical, biochemical and immunological characteristics of relapsers and non-relapsers of thyrotoxicosis treated with anti-thyroid drugs. *J Intern Med* 1998; 244: 293-297.
- Connell JM, Hilditch TE, McCrudden DC, Alexander WD Transient hypothyroidism following radioiodine therapy for thyrotoxicosis. *Br J Radiol* 1983; 56: 309-313.
- Cooper DS. The side-effects of antithyroid drugs. *Endocrinologist* 1999; 9: 457-467.
- 50 Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 665-694.
- Crawford DC, Flower MA, Pratt BE, Hill C, Zweit J, McCready VR, et al Thyroid volume measurement in thyrotoxic patients: comparison between ultrasonography and iodine-124 positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 1470-1478.
- 55 DeGroot LJ, Stanbury JB. Graves' disease: diagnosis and treatment. In: DeGroot LJ, Stanbury JB, editors. *The thyroid and its diseases*, 4th ed. New York: John Wiley & Sons, 1975:314-367.
- Eschmann SM, Thelen MH, Dittmann H et al Influence of short-term interruption of antithyroid drugs on the outcome of radioiodine therapy of Graves' disease: results of a prospective study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 222-226.
- 60

- Feek CM, Sawers JS, Irvine WJ, Beckett GJ, Ratcliffe WA, Toft AD. Combination of potassium iodide and propranolol in preparation of patients with Graves' disease for thyroid surgery. *N Engl J Med* 1980; 302: 883-885.
- 5 Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M, et al Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet* 1999;353:2111–2115.
- Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998; 338: 712-718.
- 10 Gamstedt, A. & Karlsson, A. (1991) Pre-treatment with betamethasone of patients with Graves' disease given radioiodine therapy: Thyroid autoantibody responses and outcome of therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 73, 125–131.
- Gamstedt, A., Wadman, B. & Karlsson, A. (1986) Methimazole, but not betamethasone prevents 131I treatment-induced rises in thyrotrophin receptor autoantibodies in hyperthyroid Graves' disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 62, 773–777.
- 15 Garcia-Mayor RVG, Paramo C, Luna-Cano R, Perez Mendez LF, Galofre JC, Andrade A. Antithyroid drug and Graves' hyperthyroidism. Significance of treatment duration and Trab determination on lasting remission. *J Endocrinol Invest* 1992; 15: 815-820.
- Glinoeur D, de Nayer P, Bex M. Effects of L-thyroxine administration TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 475-483.
- 20 Glinoeur D, Hesch D, Lagasse R, Laurberg P. The management of hyperthyroidism due to Graves' disease in Europe in 1986. Results of an international survey. *Acta Endocrinol* 1986; suppl 285: 6-23.
- Gomez JM, Gomez N, Amat M, Biondo S, Rafecas A, Jaurrieta E, et al Hypothyroidism after iodine-131 or surgical therapy for Graves' disease hyperthyroidism. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000; 61: 184-191.
- 25 Greenspan FS. The thyroid gland. In: FS Greenspan, GJ Strewler, editors. *Basic & Clinical Endocrinology*. Stamford: Appleton & Lange, 1997: 192-262.
- Hall P, Berg G, Bjelkengren G, et al Cancer mortality after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *Int J Cancer* 1992;50:886–890.
- 30 Hancock LD, Tuttle RM, LeMar H, Bauman J, Patience T. The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 425-430.
- Harbert JC, Radioiodine therapy of hyperthyroidism. In: Harbert JC, Eckelman WC, Neumann RD, editors. *Nuclear Medicine Diagnosis and Therapy*. New York: Thieme Medical Publishers, 1996: 951-974.
- 35 He CT, Hsieh AT, Pei D, Hung YJ, Wu LY, Yang TC, et al Comparison of single daily dose methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 676-681.
- Hermus AR, Huysmans DA. Drug therapy: Treatment of Benign Nodular Thyroid Disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1438-1447.
- 40 Hoermann R, Quadbeck B, Roggenbuck U, Szabolcs I, Pfeilschifter J, Meng W, Reschke K, Hackenberg K, Dettmann J, Prehn B, Hirche H, Mann K. Relapse of Graves' disease after successful outcome of antithyroid drug therapy: results of a randomized study on the use of thyroxine. *Thyroid* 2002; 12: 1119-1128.
- 45 Homsanit M, Sriussadaporn S, Vannasaeng S, Peerapatdit T, Nitiyanant W, Vichayanrat A. Efficacy of single daily dosage of methimazole vs. propylthiouracil in the induction of euthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 54: 385-390.
- Howarth D, Epstein M, Lan L, Tan P, Booker T. Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1489-1495.
- 50 Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 685-687.
- Isselt JW van, Klerk JMH de, Koppeschaar HPF, Rijk PP van. Iodine-131 uptake and turnover rate vary over short intervals in Graves' disease. *Nucl Med Comm* 2000; 21: 609-616.
- 55 Isselt JW van, Klerk JMH de, Rijk PP van, Gils APG van, Polman LJ, Kamphuis C, et al Comparison of methods for thyroid volume estimation in patients with Graves' disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 525-531.
- Jarlov AE, Hegedüs L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 325-329.

- Kalinyak JE, McDougall R. Editorial: How should the dose of iodine-131 be determined in the treatment of Graves' hyperthyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 975-977.
- Kallner G, Vitols S, Ljunggren JG. Comparison of standardized initial doses of two antithyroid drugs in the treatment of Graves' disease. *J Intern Med* 1996; 239: 525-529.
- 5 Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 205-223.
- Klein FH. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2004; 344: 501-509.
- Körber C, Schneider P, Körber-Hafner N, Hanscheid H, Reiners C. Antithyroid drugs as a factor influencing the outcome of radioiodine therapy in Graves' disease end toxic nodular goitre? *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1360-1364.
- 10 Kung, A., Yau, C.C. & Cheng, A. (1994) The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 79, 542-546.
- Kung, A.W., Yau, C.C. & Cheng, A.C. (1995) The action of methimazole and 1-thyroxine in radioiodine therapy: a prospective study on the incidence of hypothyroidism. *Thyroid*, 5, 7-12.
- 15 Lal G, Ituarte P, Kebebew E, Siperstein A, Duh QY, Clark OH. Should total thyroidectomy become the preferred procedure for surgical management of Graves' disease? *Thyroid* 2005; 15: 569-574.
- Laurberg P, Hansen PEB, Iversen E, Jensen SE, Weeke J. Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease. *Acta Endocrinol* 1986; 111: 39-43.
- 20 Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 978-983.
- Lind P. Strategies of radioiodine therapy for Graves' disease. *Eur J Nucl Med* 2002; 29 (Suppl 2): S453-S457.
- Ljunggren JG, Topping O, Wallin G, et al Quality of life aspects and costs in treatment of Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine: results from a prospective, randomized study. *Thyroid* 1998; 8: 653-659.
- 25 Ljunggren JG, Topping O, Wallin G, Taube A, Tallstedt L, Hamberger B, et al Quality of life aspects and costs in treatment of Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine: results from a prospective, randomized study. *Thyroid* 1998; 8: 653-659.
- 30 Marcocci C, Giancchetti D, Masini I, Golia F, Ceccarelli C, Bracci E, et al A reappraisal of the role of methimazole and other factors on the efficacy and outcome of radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 1990; 13: 513-520.
- Marcocci, C., Bartalena, L., Bogazzi, F., Panicucci, M., Bruno-Bossio, G., Lepri, A. & Pinchera, A. (1989) Radioiodine treatment of Graves' hyperthyroidism and progression of ophthalmopathy: protective effect of systemic corticosteroids. *Acta Endocrinologica*, 121, 145-148.
- 35 Marinelli LD, Quinby EH, Hine GJ. Dosage determination with radioactive isotopes. Practical considerations in therapy and protection. *Am J Röntgenol* 1948; 59: 260-281.
- Mastorakos G, Doufas AG, Mantoz E, Mantoz J, Koutras DA. T4 but not T3 administration is associated with increased recurrence of Graves' disease after successful medical therapy. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 979-984.
- 40 Maugendre D, Gatel A, Campion L, Massart C, Guilhem I, Lorcy Y, et al Antithyroid drugs and Graves' disease-prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 127-132.
- Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2004; 61: 641-648.
- 45 Miccoli P, Minuto MN, Orlandine C, Galleri D, Massi M, Berti P. Ultrasonography estimated thyroid volume: a prospective study about its reliability. *Thyroid* 2006; 16: 37-39.
- Michelangeli V, Poon C, Taft J, Newnham H, Topliss D, Colman P. The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs. *Thyroid* 1998; 8(2): 119-124.
- 50 Moka D, Dietlein M, Schicha H. Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine. *Eur J Nucl Med* 2002; 29 (suppl 2): S486-S491.
- Nedrbro BG, Holm P, Uhlving S, Sorheim JI, Skeie S, Eide GE, et al Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *European Journal of Endocrinology* 2002; 147: 583-9.
- 55 Nicholas WC, Fischer RG, Stevenson RA, Bass JD. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. *South Med J* 1995; 88: 973-976.
- Nygaard B. Hyperthyroidism (primary). *Clin Evid (Online)*. 2010 Jul 19;2010.
- Page SR, Sheard CE, Herbert M, Hopton M, Jeffcoate WJ. A comparison of 20 or 40 mg per day of carbimazole in the initial treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 511-516.
- 60

- Palit TK, Miller CC 3rd, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. *J Surg Res* 2000 ; 90: 161-165.
- Pearce EN. Diagnosis and management of thyrotoxicosis. *Clinical Review. BMJ* 2006; 332: 1369-1373.
- 5 Peixoto MC, Buescu A, Goncalves MRB, Albernaz MDS, Coeli CM, Vaisman M. Antithyroid drugs for the treatment of graves disease: A randomized clinical trial. *Endocrinologist* 2006;16(6):344–8.
- Razvi S, Vaidya B, Perros P, Pearce SHS. What is the evidence behind the evidence-base? The premature death of block-replace antithyroid drug regimens for Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2006; 154; 783-786.
- 10 Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y. A 36 year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4229-4233.
- Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. *European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment. J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76; 1516-1521.
- 15 Ruijter SH de, van Dalen T, Muller AF. The surgical treatment of Graves' disease. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 1321-1325.
- Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid* 2004; 525-530.
- Sarkar S. Benign thyroid disease: what is the role of nuclear medicine? *Semin Nucl Med* 2006; 36: 185-193.
- 20 Shapiro B. Optimization of radioiodine therapy of thyrotoxicosis: What have we learned after 50 years? *J Nucl Med* 1993; 34: 1638-1641.
- Solomon DH. Treatment of Graves' hyperthyroidism. In: Ingbar SH, Braverman LE, eds. *The thyroid. A fundamental and clinical text.* Philadelphia: JB Lippincott, 1986: 987-1014.
- 25 Stabin MG, Breitz HB. Breast milk excretion of radiopharmaceuticals: mechanisms, findings, and radiation dosimetry. *J Nucl Med* 2000; 41: 863-873.
- Stoffer SS, Hamburger JL. Inadvertent 131I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. *J Nucl Med* 1976; 17: 146-149.
- Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. *Thyroid* 2004;14:459–462.
- 30 Tallstedt, L., Lundell, G., Tørring, O., Wallin, G., Ljunggren, J.G. Blomgren, H. & Taube, A. and the Thyroid Study Group (1992) Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *The New England Journal of Medicine*, 326, 1733–1738.
- Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 2003; 133: 180-185.
- 35 Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, et al Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg* 2000; 24: 1335-1341.
- 40 Turton DB, Silverman ED, Shakir KM. Time interval between the last dose of propylthiouracil and I-131 therapy influences cure rates in hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Clin Nucl Med* 1998; 23: 810-814.
- Tuttle RM, Patience T, Budd S. Treatment with propylthiouracil before radioactive iodine therapy is associated with a higher treatment failure rate than therapy with radioactive iodine alone in Graves' disease. *Thyroid* 1995; 5: 243-247.
- 45 Vaisman, M. (1997) Emprego profilático de corticóide na prevenção da progressão da oftalmopatia de Graves após tratamento do hipertireoidismo com iodo radioactivo. *F Méd (BR)*, 115, 165–167.
- Verburg FA, Luster M, Lassmann M, Reiners C. 131I therapy in patients with benign thyroid disease does not conclusively lead to a higher risk of subsequent malignancies. *Nuklearmedizin* 2011; 50: 93–99.
- 50 Vestergaard H, Laurberg P. Radioiodine treatment of recurrent hyperthyroidism in patients previously treated for Graves' disease by subtotal thyroidectomy. *J Intern Med.* 1992; 231: 13-17.
- Vitti P, Rago T, Chiovato L, et al Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997; 7: 369-375.
- 55 VROM publicatie 5049/02-05. Aanbevelingen - Het werken met therapeutische doses radionucliden. Min VROM, Min SZW, NVNG, 2004.
- Walter MA, Christ-Crain M, Schindler C et al Outcome of radioiodine therapy without, on or 3 days off carbimazole : a prospective interventional three-group comparison. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 730-737.

- Ward L, Huot C, Lambert R, Deal C, Collu R, Van-Vliet G. Outcome of pediatric Graves' disease after treatment with antithyroid medication and radioiodine. *Clin Invest Med*. 1999; 22: 132-139.
- 5 Weetman AP, Pickerill AP, Watson P, Chatterjee VK, Edwards OM. Treatment of Graves' disease with the block-replace regimen of antithyroid drugs: the effect of treatment duration and immunogenetic susceptibility on relapse. *Q J Med* 1994; 87: 337-341.
- Werner MC, Romaldini JH, Bromberg N, Werner RS, Farah CS. Adverse effects related to thionamide drugs and their dose regimen. *Am J Med Sci* 1989; 297: 216-219.
- 10 Witte J, Goretzki PE, Dotzenrath C, Simon D, Felis P, Neubauer M, et al Surgery for Graves' disease: total versus subtotal thyroidectomy-results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 2000; 24: 1303-1311.

15

[Revisie 2012] III. CAPITA SELECTA HYPERTHYREOÏDIE

III.1. Graves' ophthalmopathie (GO)

5

III.1.1 Inleiding

10

15

De ernst van GO varieert sterk, van mild tot zeer ernstig. Meestal zijn beide ogen in gelijke mate aangedaan, maar 15% van de patiënten heeft een unilaterale GO. GO is de meest frequente oorzaak van een éénzijdige exophthalmos. Van alle patiënten met GO heeft zo'n 87% ook Graves' hyperthyreoïdie: in deze groep wordt GO in 20% klinisch manifest vóór de Graves' hyperthyreoïdie, in 40% gelijktijdig met de Graves' hyperthyreoïdie en in 40% ná de Graves' hyperthyreoïdie. Niet alle patiënten met Graves' hyperthyreoïdie krijgen de klinische verschijnselen van GO: slechts 5-15% ontwikkelt ernstige GO, bij 30-40% blijft de GO mild van aard. Van alle GO patiënten heeft 3% een primaire hypothyreoïdie en is 10% euthyreoot. TSH-receptorantistoffen (TBII) zijn doorgaans bij hen aanwezig. Bij hypothyreote GO moet men in de follow-up vaak de thyroxine medicatie staken omdat er een hyperthyreoïdie ontstaat. Bij patiënten met euthyreote GO ontstaat bij ongeveer 25% binnen enkele jaren alsnog hyperthyreoïdie.

20

III.1.2 Kwaliteit van leven

25

30

De kwaliteit van leven (Quality-of-Life, QoL) van GO patiënten is sterk verminderd. Dit blijkt uit meerdere gecontroleerde studies die gebruik hebben gemaakt van óf algemene vragenlijsten (Gerding et al, 1997; Kahaly et al, 2002; Kahaly et al, 2005) óf een ziektespecifieke vragenlijst (de zgn. GO-QoL) (Terwee et al, 1998; Park et al, 2004). De GO-QoL is in Nederland ontwikkeld en te downloaden van www.eugogo.org. De GO-QoL bestaat uit 8 vragen over visuele functies en 8 vragen over het uiterlijk. De meerderheid van GO patiënten rapporteert beperkingen in dagelijkse activiteiten zoals hobbies, fietsen, autorijden, televisie kijken en lezen, en een gedaald zelfvertrouwen. Slechts een kwart van de GO patiënten geeft aan dat voorlichting en counseling adequaat waren (Park et al, 2004). Psychologische ondersteuning wordt door sommigen aanbevolen (Kahaly et al, 2005).

35

De GO-QoL is gevalideerd en kan als uitkomstmaat worden gebruikt in klinisch onderzoek (Terwee et al, 2001). De waarde van de GO-QoL in de dagelijkse praktijk is niet vastgesteld, maar zou nuttig kunnen zijn als een instrument aan de hand waarvan een gesprek kan worden gevoerd over de impact van de ziekte op het dagelijks functioneren van de patiënt. Goede voorlichting over het natuurlijk beloop van de ziekte, de te verwachten resultaten van behandeling, en adequate begeleiding gedurende het ziekteproces zijn essentieel. De patiëntenvereniging (Schildklierstichting Nederland, www.schildklier.nl, en de Nederlandse Vereniging van Graves patiënten, www.graves-patiënten.nl) kunnen hierin een belangrijk rol spelen; zij hebben uitstekend voorlichtingsmateriaal.

40

Hoewel weinig patiënten na behandeling nog functionele beperkingen hebben, is 1/3 ontevreden over het bereikte resultaat wat betreft het uiterlijk (Bartley et al, 1996). Ook de MOS-SF36 en de GO-QoL geven aan dat de kwaliteit van leven van GO patiënten aan het eind van de behandeling weliswaar is verbeterd, maar nog steeds ten achter blijft bij die van controlepersonen (Terwee et al, 2002).

45

Conclusies

Niveau 2	De kwaliteit van leven van patiënten met Graves' ophthalmopathie is duidelijk afgenomen. B Gerding, 1997; Kahaly, 2002; Terwee, 1998; Park, 2004
Niveau 2	De ziektespecifieke kwaliteit-van-leven vragenlijst GO-QoL is te gebruiken als uitkomstmaat in klinisch onderzoek. B Terwee, 1998; Park, 2004; Terwee, 2002

Aanbeveling

50

Goede voorlichting over het beloop van Graves' ophthalmopathie en de te verwachten uitkomst is uiterst belangrijk. Patiëntenverenigingen kunnen hierbij behulpzaam zijn.

III.1.3 Organisatie van zorg

Behandeling van de hyperthyreoïdie met ¹³¹I kan de oogverschijnselen verergeren (zie III.1.5). Voor de beslissing tot immunosuppressieve behandeling (die meestal door de internist zal worden uitgevoerd) of rehabilitatieve chirurgie (door de oogarts) is inzicht in de ernst en de activiteit van de oogziekte van doorslaggevend belang. Dit maakt een multidisciplinaire benadering zeer gewenst, die het best vorm kan krijgen in een gemeenschappelijk spreekuur van oogarts en internist voor GO patiënten. Dergelijke 'combined thyroid-eye clinics' bestaan in meerdere centra in Nederland. Aanwezigheid van vertegenwoordigers van patiëntenverenigingen als ervaringsdeskundigen bij deze spreekuren kan de waarde ervan verder verhogen. Er bestaat geen formeel bewijs dat 'combined thyroid-eye clinics' de kwaliteit van zorg voor GO patiënten verhoogt, hoewel het redelijk is te veronderstellen dat dit het geval is afgaand op de ervaring met multidisciplinaire spreekuren voor hartfalen en diabetes.

De European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) heeft recent aanbevelingen gedaan welke patiënten naar een specialistisch centrum dienen te worden verwezen (Bartalena et al, 2000). In hetzelfde consensuustekst geeft EUGOGO aan hoe activiteit en ernst van GO op het spreekuur kunnen worden vastgesteld (tabel 7).

Tabel 7. Onderzoek naar activiteit en ernst van Graves' ophthalmopathie.

20	A. ACTIVITEIT GO m.b.v. CAS = Clinical Activity Score	B. ERNST GO m.b.v. NO SPECS classificatie
25	1. spontane retrobulbaire pijn 2. pijn bij opzij, naar boven of beneden kijken 3. roodheid van oogleden 4. roodheid van conjunctiva 5. zwelling van oogleden 6. zwelling van carunkel en/of plica 7. chemosis	0. No symptoms or signs of GO 1. Only signs, no symptoms • lidspleet in mm in mediaanlijn 2. Soft tissue involvement • zwelling, roodheid, chemosis 3. Proptosis • exophthalmos in mm met Hertel 4. Extraocular muscle involvement • subjectieve diplopie score† • motiliteit oogspieren in graden 5. Corneal involvement • afwezig, cornea punctata, ulcus 6. Sight loss • visus, kleurenzien, gezichtsvelden, papil
35	maximale score is 7	

† 0, geen diplopie; 1, intermitterende diplopie (alleen bij vermoeidheid of bij het wakker worden); 2, inconstante diplopie (alleen in uiterste blikrichting); 3, constante diplopie (continue dubbelbeelden in primaire stand of bij lezen).

Aanbevelingen

Immunosuppressieve of chirurgische behandeling van GO patiënten kan het best plaats vinden in gespecialiseerde centra met multidisciplinaire gecombineerde spreekuren van internist en oogarts.

Patiënten met unilaterale GO of euthyreoïde GO dienen altijd naar een oogarts te worden verwezen.

Patiënten met GO dienen urgent naar een oogarts te worden verwezen indien er sprake is van: a) visusdaling, b) verandering in intensiteit of kwaliteit van kleurenzien, c) subluxatie van de oogbol, d) troebele cornea, e) papiloedeem.

Niet-urgente verwijzing van GO patiënten is geïndiceerd bij: a) excessief zandgevoel in de ogen, niet verbeterend na 1 week kunsttranen, b) lichtschiuwheid of pijn in of achter de ogen, verergerend in laatste 1-2 maanden, c) veranderend uiterlijk in laatste 1-2 maanden, d) dubbelzien, beperkte oogbewegingen, of torticollis oculi, e) hinderlijke ooglidretractie, of abnormale zwelling/roodheid van oogleden/conjunctiva.

60

III.1.4 Roken

Ongeveer 40% van GO patiënten rookt. Roken is geassocieerd met Graves' hyperthyreoïdie zonder GO (odds ratio 1.9, 95% CI 1.1-2.7) maar meer nog met Graves' hyperthyreoïdie met GO (odds ratio 7.7, 95% CI 4.3-13.7) blijkens een grote case-control studie (Prummel & Wiersinga, 1993); de odds namen toe met meer ernstige GO. Roken als risicofactor voor GO is gevonden in talrijke studies (Vestergaard, 2002). Ophouden met roken vermindert het risico om GO te krijgen: zo is in een Duitse studie het relatieve risico van diplopie 7.0 (95% CI 3.0-16.5) onder zware rokers (>20 sigaretten per dag), maar daalt tot 1.9 (95% CI 0.5-7.7) onder ex-rokers die >20 sigaretten per dag rookten (Pfeilschifter & Ziegler, 1996). Ook passief roken zou een risico kunnen zijn voor het krijgen van GO (Krassas & Wiersinga, 2006).

De uitkomst van GO behandeling met glucocorticoïden of retrobulbaire bestraling is in rokers minder gunstig dan in niet-rokers (Bartalena et al, 1998; Eckstein et al, 2003). De kans op ontwikkeling of verergering van oogverschijnselen na ¹³¹I-therapie van Graves' hyperthyreoïdie is in rokers 4x zo hoog als in niet-rokers, en de kans dat prednison dit effect van ¹³¹I-therapie voorkomt is in rokers 4x lager dan in niet-rokers (Bartalena et al, 1998). Het is dus waarschijnlijk dat ophouden met roken de uitkomst van GO gunstig beïnvloedt, maar formele studies over stoppen met roken bij patiënten met reeds manifeste GO zijn niet gedaan. Bij het advies om te stoppen met roken dient ook te worden besproken of verdere hulp hierbij van nut kan zijn.

Conclusies

Niveau 2	Roken is een belangrijke risicofactor voor Graves' ophthalmopathie. B1 Prummel, 1993; Vestergaard, 2002; Pfeilschifter, 1996; Krassas, 2006
Niveau 2	De uitkomst van Graves' ophthalmopathie is slechter in rokers dan in niet-rokers. B Bartalena, 1998; Eckstein, 2003; Bartalena, 1998

Aanbeveling

Stoppen met roken moet dringend worden geadviseerd aan iedere roker met Graves' ophthalmopathie.

III.1.5 Schildklierbehandeling

De oogverschijnselen zijn ernstiger van aard in GO patiënten die nog hyperthyreoot of hypothyreoot zijn dan in patiënten bij wie inmiddels een normale schildklierfunctie is bereikt (Prummel et al, 1990). Herstel van euthyreoïdie gaat gepaard met een geringe verbetering in m.n. NO SPECS klassen 2 en 4 (Prummel et al, 1989; Bromberg et al, 1992). De vraag doet zich vervolgens voor of het voor de ogen uitmaakt hoe Graves' hyperthyreoïdie wordt behandeld: met thyreostatica, ¹³¹I of thyreoïdectomie. Thyreostatica en thyreoïdectomie lijken neutraal te zijn met betrekking tot GO, maar ¹³¹I-therapie is geassocieerd met een risico van oogverschijnselen van ongeveer 15% volgens twee grote randomized clinical trials (RCT) (Tallstedt et al, 1992; Bartalena et al, 1998). De deelnemers aan deze RCT hadden allemaal Graves' hyperthyreoïdie, maar slechts een klein deel had milde oogverschijnselen vóór de randomisatie. De kans op ontstaan of verergering van GO in de eerste RCT was gelijk bij behandeling met thyreostatica of subtotale thyreoïdectomie, maar toegenomen bij ¹³¹I-therapie; de kans op GO nam in alle drie groepen toe bij meer ernstige Graves' hyperthyreoïdie (T3 >5 nmol/l) (Tallstedt et al, 1992). Deze studie is bekritiseerd omdat patiënten die hypothyreoot werden na ¹³¹I-therapie, niet direct werden behandeld met thyroxine. Vervolgstudies toonden inderdaad aan dat een verhoogd TSH een nadelig effect heeft op de ogen (Tallstedt et al, 1994; Kung et al, 1994). Desalniettemin werd hetzelfde effect van ¹³¹I-therapie gevonden in de tweede RCT: ontstaan of verergering van oogverschijnselen trad op in 4.7% bij behandeling met thyreostatica, in 15% na ¹³¹I-therapie, en in 0% na ¹³¹I-therapie als gelijktijdig prednison werd gegeven (Bartalena et al, 1998). Een oorzakelijke rol van ¹³¹I-therapie is aannemelijk gezien een langdurige stijging van serum TBII-concentraties na ¹³¹I-therapie (als gevolg van het vrijkomen van schildklierantigenen en activering van T- en B-lymfocyten bij destructie van schildklierweefsel), die niet optreedt bij thyreostatica of na thyreoïdectomie (Törring et al, 1996). TBII en geactiveerde T-cellen kunnen zich binden aan TSH-receptoren op orbitale fibroblasten,

via lokale inductie van cytokines en glycosaminoglycanen leidend tot oedeem en fibrose van oogspieren en orbitaal vet.

Als oogverschijnselen ontstaan, gebeurt dit in de eerste maanden na ¹³¹I-therapie, maar bij 2/3 van de patiënten zijn deze gelukkig mild en voorbijgaand van aard. Prednison kan dit voorkomen, maar het lijkt niet opportuun om routinegewijs bij ¹³¹I-therapie prednison te geven, gezien het beperkte risico van GO en de bijwerkingen van prednison. Het lijkt verstandiger co-medicatie met prednison te beperken tot hoogrisico patiënten, d.w.z. als er sprake is van pre-existente actieve GO, ernstige hyperthyreoïdie (T3 >5 nmol/l), hoge TBII-concentraties en/of roken (Wiersinga, 1998). Een aanbevolen schema is: 30 mg prednison per dag gedurende 4 weken vanaf de ¹³¹I-therapie, dan 20 mg/dag gedurende 4 weken, en vervolgens met 5 mg per week afbouwen. Prednison heeft geen nadelige invloed op de effectiviteit van ¹³¹I-therapie (Jensen et al, 2005). Patiënten met inactieve GO (gedefinieerd als CAS ≤3, geen chemosis, en geen verergering van de oogverschijnselen in de laatste 2-3 maanden) kunnen veilig met ¹³¹I worden behandeld (Perros et al, 2005).

Gezien de kruisreactiviteit tussen schildklier- en orbita-antigenen en de veronderstelde rol hiervan in de pathogenese van GO, zou – zeker vanuit theoretisch oogpunt – totale verwijdering van de schildklier en daarmee van alle schildklierantigenen een gunstig effect op het ooglijden kunnen hebben. Een zorgvuldig uitgevoerde case-control studie liet echter een gelijke uitkomst voor de oogveranderingen zien als Graves' hyperthyreoïdie werd behandeld met thyreostatica of met near-total thyreoïdectomie (Marcocci et al, 1999). Ook een RCT in patiënten met actieve GO toonde geen voordeel aan van totale thyreoïdectomie boven subtotale thyreoïdectomie met betrekking tot GO, terwijl de totale thyreoïdectomie meer complicaties had (Jarhult et al, 2005). Wel bleek in een retrospectieve studie in GO patiënten die een near-total thyreoïdectomie ondergingen, dat de oogziekte vaker inactief werd na thyreoïdectomie + ¹³¹I dan na thyreoïdectomie alleen (Moleti et al, 2003). Hoe Graves' hyperthyreoïdie in aanwezigheid van GO het beste kan worden behandeld, vereist zorgvuldige beoordeling per patiënt. Subtotale thyreoïdectomie lijkt een veilige keuze, maar er is geen bewijs dat near-total thyreoïdectomie of complete schildklierablatie (operatie + ¹³¹I) een betere uitkomst van GO geeft. ¹³¹I-therapie zonder prednison is mogelijk bij inactieve GO; bij actieve GO is prednison aan te raden bij hoogrisico patiënten. Het "block-and-replace" regime (thyreostatica met thyroxine) totdat het ooglijden uitbehandeld is, wordt veelvuldig toegepast: het voordeel is een stabiele schildklierfunctie terwijl slechts weinig controles zijn vereist.

Conclusies

Niveau 2	Normalisatie van de schildklierfunctie gaat gepaard met een lichte verbetering van de Graves' ophthalmopathie. B Prummel, 1990; Prummel, 1989
Niveau 1	¹³¹ I-therapie van Graves' hyperthyreoïdie zonder of met milde GO veroorzaakt bij 15% van de patiënten oogverschijnselen. A2 Tallstedt, 1992; Bartalena, 1998
Niveau 2	Prednison kan het optreden van oogverschijnselen na ¹³¹ I-therapie voorkomen zonder de effectiviteit van ¹³¹ I-therapie te verminderen. A2 Bartalena, 1998 B Jensen, 2005
Niveau 2	Bij de behandeling van Graves' hyperthyreoïdie bestaat geen verschil in uitkomst tussen thiamazol en subtotale thyreoïdectomie noch tussen subtotale thyreoïdectomie en near-total thyreoïdectomie wat betreft de oogverschijnselen A2,B Tallstedt, 1992; Marcocci, 1999; Jarhult, 2005

Aanbevelingen

Herstel van een normale schildklierfunctie is ook van nut voor de oogverschijnselen bij de ziekte van Graves.

Bij de behandeling van Graves' hyperthyreoïdie zijn thiamazol en subtotale thyreoïdectomie neutraal t.a.v. het risico op oogverschijnselen. ¹³¹I-therapie is goed mogelijk bij inactieve Graves' ophthalmopathie, maar dient met steroïdprofylaxe te gebeuren in patiënten met een verhoogd

risico op oogverschijnselen (pre-existente actieve GO, T3 >5 nmol/l, hoge TBII-concentraties, roken).

5 Indien men besluit tot ¹³¹I-therapie bij actieve GO, wordt aangeraden steeds ook prednison te geven.

10 [Revisie 2012]III.1.6 Oogbehandeling

Algemene maatregelen zijn: grote donkere brillenglazen tegen lichtschuwheid, prismabril tegen dubbelzien, en lubricantia zoals kunsttranen, gels of zalven (afhankelijk van de ernst) tegen een zandgevoel in de ogen en tegen uitdroging van de cornea. Kunsttranen kunnen heel goed door de internist worden voorgeschreven in de vorm van 0.5% methylcellulose oogdruppels in flacons van 10 ml. De specifieke behandeling van GO hangt verder af van de ernst en de activiteit van GO (Wiersinga & Prummel, 2002). Verlies van visuele functies door opticus neuropathie of ulcus corneae is zeer ernstig, en vereist urgente verwijzing en behandeling. Milde GO wordt gekenmerkt door matige roodheid en zwelling van oogleden en/of conjunctiva, geringe proptosis en intermitterend dubbelzien bij weinig beperkte motiliteit van de oogspieren. Matig ernstige GO wordt gekenmerkt door oogverschijnselen die ernstiger zijn dan milde GO, maar zonder opticus neuropathie. Het onderscheid tussen actieve en inactieve GO is vooral in deze laatste groep van belang. Immers, het is aannemelijk dat immunosuppressieve behandeling wel effectief is in het vroege actieve stadium van GO wanneer er sprake is van een ontstekingsinfiltraat in oogspieren en oogvet met veel lymfocyten en oedeem, maar niet in het latere inactieve stadium van GO wanneer fibrose overheerst (Wiersinga & Prummel, 2002). Het tijdsinterval tussen het actieve en inactieve stadium varieert echter sterk per patiënt, van maanden tot soms 2-3 jaar. Ook de CAS heeft op zich onvoldoende voorspellende waarde voor de uitkomst van immunosuppressie. De combinatie van een CAS ≥ 4 , een duur van de GO korter dan 18 maanden, en activiteit bij orbitale beeldvorming (bv. hoge opname in de orbita bij octreoscan, lange T2-relaxatietijd bij MRI, of lage reflectiviteit in oogspieren bij A-mode echografie) bezit wel een voorspellende waarde van rond de 80% (Gerding et al, 2000, Terwee et al, 2005), maar de beeldvormende technieken en de hierbij vereiste analyse zijn slechts beperkt beschikbaar.

Het natuurlijke beloop van GO wordt gekenmerkt door een tendens tot spontane verbetering, geleidelijke uitdoving van de ziekteactiviteit, en weinig tot geen recidieven van de orbitopathie (Perros et al, 1995). Volledig herstel tot de oorspronkelijke toestand treedt echter zelden op; hiervoor is doorgaans rehabilitatieve chirurgie noodzakelijk. Deze wordt uitgevoerd in het inactieve eindstadium van de ziekte (bv. wanneer de oogverschijnselen gedurende ½ jaar stabiel zijn gebleven), en niet tijdens actieve GO omdat dan de operatieresultaten weer verloren kunnen gaan door verdere ziekteactiviteit. Het is belangrijk (vanuit verzekeringstechnisch oogpunt) te spreken van rehabilitatieve chirurgie en niet van cosmetische chirurgie: immers, de ingrepen zijn niet bedoeld om iets mooier te maken dan het was, maar om de oorspronkelijke toestand te herstellen. Hierbij wordt, indien geïndiceerd, eerst orbitale decompressie verricht wegens exophthalmos, daarna oogspiercorrectie wegens diplopie en gestoorde motiliteit, en tenslotte ooglidoperatie wegens zwelling der oogleden of ooglidretractie.

45 Concluisies

Niveau 2	Het natuurlijk beloop van GO wordt gekenmerkt door een tendens tot spontane verbetering, waarbij echter geen volledig herstel optreedt. B Perros, 1995
Niveau 1	De activiteit van GO is een belangrijke determinant voor de uitkomst van immunosuppressieve behandeling en is redelijk betrouwbaar in te schatten m.b.v. de clinical activity score en de duur van het ooglijden. A2 Wiersinga, 2002; Gerding, 2000; Terwee, 2005
Niveau 3	Voor volledig herstel van uiterlijk en visuele functies is doorgaans rehabilitatieve chirurgie vereist. C Wiersinga, 2002

III.1.6.1 Zeer ernstige GO (Dysthyreoïde opticus neuropathie, DON)

Zware rokers, mannen en bejaarden hebben een relatief hoge kans op DON. “Apical crowding” van de oogspieren (goed te zien op axiale coupes van een orbitale CT) is een duidelijke risicofactor. DON patiënten hebben vaak significante co-morbiditeit, m.n. diabetes mellitus, die gepaard gaat met een minder gunstige uitkomst (Kallman & Mourits, 1999). DON vereist urgente verwijzing en behandeling.

Het effect van retrobulbaire bestraling ontstaat langzaam; radiotherapie is daarom bij DON niet de behandeling van keuze. Chirurgische decompressie van de orbita geeft verbetering binnen enkele dagen, prednison binnen enkele weken. De enige RCT over de behandeling van DON – met overigens een zeer kleine sample size – toont een betere uitkomst van intraveneuze pulsen van methylprednisolon (IVMP) dan van onmiddellijke chirurgische decompressie (Wakelkamp et al, 2005). Het behandelingsschema in deze RCT was: 1 gram methylprednisolone iv op drie achtereenvolgende dagen in week 1 en opnieuw in week 2. Bij verbetering van de visuele functies werd vanaf week 3 oraal prednison gegeven: 40 mg/dag gedurende 2 weken, daarna 30 mg/dag gedurende 4 weken, gevolgd door 20 mg/dag gedurende 4 weken, en tenslotte afbouwend met 2,5 mg/week.

Conclusie

Niveau 3	<p>Initiële behandeling van dysthyreoïde opticus neuropathie (DON) met intraveneuze pulsen methylprednisolon heeft een betere uitkomst dan directe chirurgische decompressie van de orbita.</p> <p>B Wakelkamp, 2005</p>
-----------------	--

[Revisie 2012] III.1.6.2 Milde Graves` ophthalmopathie

Twee RCT`s hebben retrobulbaire bestraling (20 Gy, toegediend in 10 fracties van steeds 2 Gy gedurende 2 weken) vergeleken met ‘sham’ bestraling. De response is hoger in de bestraalde (60% resp. 52%) dan in de niet-bestraalde groepen (31% resp. 27%) (Mourits et al, 2000; Prummel et al, 2004). Verbeteringen worden waargenomen in NO SPECS klassen 2 en 4 (m.n. in retrobulbaire pijn en motiliteit), maar niet in proptosis. De bestraalde patiënten hadden minder vaak rehabilitatieve chirurgie nodig, maar bestraling kon progressie naar meer ernstige GO (15% in beide groepen) niet voorkomen en leidde niet tot een betere kwaliteit van leven in de GO-QoL. Retrobulbaire bestraling in lagere doses (10 Gy of 2.4 Gy) lijkt even effectief als 20 Gy (Kahaly et al, 2000; Gerling et al, 2003). [2012]Bradley et al (2008) concludeerden in een systematische review dat “several well-conducted RCTs (level 1) indicate that the effect of orbital irradiation may be limited to improving ocular dysmotility or halting its progression”.

Marcocci et al (2011) vergeleken in een RCT bij patiënten met milde GO, selenium, gedurende 6 maanden toegediend in een hoeveelheid van 100 µg tweemaal daags, met een placebo en pentoxifylline. Eindpunten waren kwaliteit van leven en conditie van de ogen (oogleden, proptosis, beweeglijkheid oogspier). Pentoxifylline was niet beter dan placebo. Selenium daarentegen liet gunstige effecten zien, zowel wat de kwaliteit van leven als de conditie van de ogen betreft.

Conclusies

[Revisie 2012]

Kwaliteit van bewijs: laag	<p>Retrobulbaire bestraling lijkt in vergelijking met sham radiotherapie een gunstig effect op diplopie te hebben, maar niet op proptosis en wijde van de ooglidspleet.</p> <p>Prummel, 2004; Mourits, 2000</p>
-----------------------------------	---

[Revisie 2012]

Kwaliteit van bewijs: Hoog (kwaliteit van leven) Matig (conditie)	<p>Bij milde GO lijkt selenium effectief in termen van verbetering van de kwaliteit van leven en conditie van de ogen (oogleden, proptosis en beweeglijkheid oogspier).</p> <p>Marcocci et al (2011)</p>
--	--

[Revisie 2012] III.1.6.3 Matig ernstige ophthalmopathie

- 5 Immunosuppressieve behandeling komt in aanmerking bij matige ernstige actieve GO.
- [Revisie 2012] In een systematische review van RCTs hebben Stiebel-Kalish et al (2009) de effectiviteit van diverse behandelingsmodaliteiten die in tenminste 2 RCTs zijn onderzocht, door middel van een meta-analyse geëvalueerd. De behandelingsmodaliteiten zijn:
- 10 - Intraveneuze (IV) corticoïden (methylprednisolon) versus orale corticoïden (methylprednisolon, prednisolon, prednison) (Aktaran et al, 2007; Kahaly et al, 2005; Kauppinen et al, 2002; Macchia et al, 2001)
 - Corticoïden (methylprednisolon, prednison) plus orbitale radiotherapie versus corticoïden of radiotherapie als monotherapie (Ng et al (2005); Bartalena et al, 1983; Marcocci et al, 1991)
 - 15 - Somatostatine analogen (octreotide; lanreotide) versus placebo (Stan et al, 2006; Chang & Liao, 2006; Dickinson et al, 2004; Wemeau et al, 2005)
 - Orbitale radiotherapie versus sham radiotherapie (Prummel et al, 2004; Gorman et al; 2001; Mourits et al; 2000). De studies van Mourits et al en van Prummel et al zijn in paragraaf III.1.6.2 besproken. Over de studie van Gorman et al (2001) werd in de vorige versie van deze richtlijn opgemerkt: *De effectiviteit van retrobulbaire bestraling kon niet worden aangetoond in deze RCT, waarbij het ene oog bestraald werd en het andere oog als controle diende. Deze studie is echter aan veel kritiek onderhevig gezien het uitzonderlijke studiedesign, opvallende selectiebias, en confounders zoals gelijktijdig herstel van euthyreoidie en voorafgaande behandeling met steroïden.*
- 25 Opmerkelijk aan deze review is dat de CAS als primaire uitkomstmaat wordt gebruikt, want deze score is oorspronkelijk ontworpen om de uitkomst van een behandeling met immunosuppressiva te voorspellen en niet om een therapeutisch effect te meten. Dit is volgens Wiersinga (2009) dan ook een beperking van de review van Stiebel-Kalish et al (2009).
- 30 Deze review laat zien dat intraveneuze methylprednisolon pulsen effectiever zijn dan orale corticoïden; somatostatine analogen nauwelijks effect hebben; het combineren van orbitale radiotherapie en corticosteroiden de ophthalmopathie index / totale oogscore meer reduceert dan radiotherapie of corticosteroiden afzonderlijk (tabel 8). De combinatie van orbitale radiotherapie en corticosteroiden was effectiever ten opzichte van corticoïden dan ten opzichte van radiotherapie. In de meeste gevallen geldt de effectiviteit een vermindering van de CAS en minder die van diplopie of exophthalmos.
- 35 Stiebel-Kalish evalueerden ook de effectiviteit van diverse eenmalig onderzochte interventies; bijlage VIII (tabel 3 in de tekst m.b.t. uitgangsvraag 3-4) geeft daarvan een overzicht. Hierbij kan worden opgemerkt dat intraveneuze toediening van immunoglobulinen lijkt te resulteren in uitkomsten vergelijkbaar met die van orale corticoïden, en dat monotherapie met cyclosporine inferieur is aan prednison.
- 40 Zang et al (2011) hebben dezelfde RCTs als Stiebel-Kalish et al (2009) opgenomen in een systematische review waarin intraveneuze glucocorticoïden pulsen werden geëvalueerd. Zij becijferden het gemiddelde responspercentage op de behandeling op circa 80, waarmee intraveneuze glucocorticoïden pulsen superieur zijn aan orale glucocorticoïden. Meer dan de helft van de studies liet een respons tussen 80 en 90 procent zien.
- 45 Orbitale toediening van triamcinolon werd recent onderzocht door Alkawas et al (2010). Triamcinolon bleek de CAS niet meer te verminderen dan prednison, en leek minder effect op exophthalmos te hebben dan prednison.
- In een follow-up studie onderzochten Leo et al (2012) de langetermijn effectiviteit van totale thyroïd ablatie (thyroïdectomie plus ¹³¹I) versus thyroïdectomie alleen. Bij een gemiddelde follow-up duur van
- 50 88 maanden bleek de ophthalmopathie iets meer, maar niet statistisch significant verbeterd in de ablatiegroep. Belangrijkste voordeel van de totale thyroïdablatie was dat de ophthalmopathie aanmerkelijk sneller verbeterde, namelijk in 3 maanden tijd, waar de mediane tijd in de groep die alleen thyroïdectomie onderging 60 maanden bedroeg.
- 55 RCT's tonen geen effect van azathioprine, ciamexone of acupunctuur. Pilotstudies met etanercept, infliximab of rituximab lijken belovend, maar deze middelen zijn nog niet getest in RCT en blijven daarmee nog experimenteel van aard.

[Revisie 2012]Tabel 8. Effectiviteit van interventies die in tenminste twee RCTs zijn geëvalueerd.

Vergeleken interventies	Aantal studies	Aantal patiënten	Effect
IV (pulse) corticoïden versus orale corticoïden	4	206	iv pulse corticosteroïden significant beter dan orale corticosteroïden voor reductie van CAS: (standardized mean difference: -0.64, 95% BI: -1.11; -0.17) Geen verschil in proptosis, diplopia, wijdte ooglid-spleet, gezichtsscherpte
Orale corticoïden plus orbitale radiotherapie versus orale corticoïden als monotherapie of radiotherapie als monotherapie	3	67	Combineren van orbitale radiotherapie en orale corticosteroïden significant beter in reduceren ophthalmopathie index / totale oogscore dan een van beide behandelingen afzonderlijk (standardized mean difference: -1.05 [95% BI: -1.62; -0.48]. De combinatie was effectiever ten opzicht van corticoïden -1.48 [95% BI: -2.30; -0.65] dan ten opzichte van radiotherapie -0.66 [95% BI: -1.45; +0.13]. Geen verschil in proptosis en gezichtsscherpte
Somatostatine analoog versus placebo	4	186	Somatostatine analogen gering effect op reductie CAS (mean difference:-0.63, 95% BI:-0.98; -0.28) Geen verschil in diplopia, proptosis, wijdte ooglid-spleet

5 Bron: Stiebel-Kalish et al (2009)

Conclusies

Niveau 1	Glucocorticoïden blijven het middel van keuze bij de behandeling van matig ernstige, actieve GO. A2 Prummel, 1989; Kahaly, 1996; Prummel, 1993
-----------------	---

10

[Revisie 2012]

Kwaliteit van bewijs: laag	Bij matig ernstige Graves' ophthalmopathie zijn intraveneus toegediende corticoïden effectiever in het verminderen van de clinical activity score dan oraal toegediende corticoïden, maar niet wat dubbel zien, weke delen zwelling, wijdte ooglid-spleet, uitpuilende ogen betreft. Stiebel-Kalish, 2009; Aktaran, 2007; Kahaly, 2005; Kauppinen, 2002; Macchia, 2001; Marcocci, 2012
-----------------------------------	---

[Revisie 2012]

Kwaliteit van bewijs: laag	Bij matig ernstige Graves' ophthalmopathie is de combinatie van orale corticoïden en orbitale radiotherapie mogelijk effectiever in het verminderen van de clinical activity score dan orale corticoïden alleen. Ng, 2005; Bartalena, 1983
-----------------------------------	---

15 [Revisie 2012]

Kwaliteit van bewijs: matig	Somatostatine analogen zijn nauwelijks effectiever in het verminderen van de clinical activity score dan placebo. Stan, 2006; Chang, 2006; Dickinson, 2004; Wemeau, 2005
------------------------------------	---

[Revisie 2012]

Kwaliteit van bewijs: laag	Retrobulbaire bestraling lijkt in vergelijking met sham radiotherapie een gunstig effect op diplopie te hebben. Prummel, 2004; Gorman, 2001; Mourits, 2000
-----------------------------------	---

5 **[Revisie 2012]**

Kwaliteit van bewijs: laag	Prednisolon (oraal) en triamcinolon (orbitaal) lijken niet te verschillen qua effectiviteit in termen van vermindering van clinical activity score. Alkawas, 2010
-----------------------------------	--

[Revisie 2012]

Kwaliteit van bewijs: laag	Totale thyroïdablatie (thyroïdectomie + 131I) lijkt niet te verschillen van thyroïdectomie qua langetermijn effectiviteit in termen van verbetering GO. Leo, 2011
-----------------------------------	--

10 **[Revisie 2012] III.1.6.4 bijwerkingen en complicaties van oogbehandeling**

In de review van Stiebel-Kalish et al (2009) werden de bijwerkingen tussen de verschillende behandelmodaliteiten als volgt geëvalueerd:

- intraveneus toegediende corticoïden geven substantieel (OR: 0.12) minder bijwerkingen dan orale corticoïden, met name minder steroïd gerelateerde bijwerkingen zoals gewichtstoename, hypertensie en Cushingoïde verschijnselen.
- somatostatine analogen geven significant meer gastro-intestinale klachten dan placebo
- bijwerkingen van orbitale radiotherapie werden zelden gezien.

Risico's glucocorticoïden

20 Onlangs zijn de resultaten van een door de *European Thyroid Association* onder haar leden gehouden enquête gepubliceerd, waarin werd gevraagd naar de gesignaleerde bijwerkingen van glucocorticoïden (Marcocci et al, 2012). 72% van de respondenten gebruikte intraveneuze glucocorticoïden. Er was een grote variatie in de toegepaste therapeutische regimes. De cumulatieve dosis methylprednisolon schommelde tussen 0.5 en 12 g, met 4.5 g als mediane waarde voor intraveneuze glucocorticoïden, en tussen 1.0 en 4.9 g voor orale glucocorticoïden met 2.4 g als mediane waarde. Bij toepassen van orale glucocorticoïden werden door 72% van de respondenten bijwerkingen gerapporteerd, die meestal niet ernstig waren. Tien op 32 respondenten die orale glucocorticoïden gebruikten maakten melding van ernstige bijwerkingen zoals complicaties van de lever en cardiovasculaire, en cerebrovasculaire complicaties; in twee gevallen, waarbij 2.3 g prednison werd gebruikt, waren die zelfs fataal. Bij toepassen van intraveneuze glucocorticoïden werden bijwerkingen door 39% van de respondenten gemeld, die meestal ernstig waren en in zeven gevallen fataal afliepen. In alle gevallen op één na was de cumulatieve dosis intraveneuze glucocorticoïden meer dan 8 g.

35 Zang et al (2011) hebben de prevalentie van sterfte en morbiditeit nagegaan bij patiënten die met intraveneus toegediende corticoïden waren behandeld. Daarvoor werden gegevens uit trials en case reports gebruikt. Uit de case reports blijkt dat 2% van degenen die IV corticoïden werden behandeld een cardiovasculair accident (hypertensie, myocardinfarct, trombose) of een leverprobleem kregen, terwijl het sterftepercentage 0,7 bedroeg ten gevolge van voornamelijk acuut leverfalen. Uit de trials blijkt dat in 43% van de gevallen een geringe, matige of majeure bijwerking optrad ten gevolge van toediening van IV corticoïden.

Corticoïden, zoals triamcinolon, kunnen orbitaal gegeven worden. Aan peri-oculaire injecties kleven risico's zoals perforatie van de oogbol of occlusie van arteriële bloedvaten. In de studie van Alkawas et al (2010) werden die overigens niet gesignaleerd.

5

Risico's van seleniumsuppletie

In de trial van Marcocci et al (2011) waarin selenium (100 µg tweemaal daags) gedurende 6 maanden werd toegediend, werden geen bijwerkingen gesignaleerd. Weissel (2011) wijst er echter op dat langdurig gebruik van seleniumsupplementen het risico op type 2 diabetes kan verhogen. Scheck (2011) wijst daarnaast op een groter risico op glaucoom, perifere vaatziekten en algehele sterfte bij langdurig gebruik van seleniumsupplementen. Volgens Marcocci et al (2011) zijn de hoeveelheden selenium die zij in hun trial gebruikten aanmerkelijk lager, zowel absoluut als cumulatief vanwege de beperkte duur van suppletie (6 maanden) dan in de onderzoeken die door Schleck (2011) en Weissel (2011) worden aangehaald.

15

Risico's van retrobulbaire bestraling

Sterfte en maligniteiten

Bradley et al (2008) analyseerden de risico's van retrobulbaire bestraling op langere termijn op basis van drie observationele studies (Wakelkamp et al, 2004; Schaefer et al, 2001; Macocci et al, 2003). In de studie van Wakelkamp et al (2004) werd bij een gemiddelde follow-up duur van 11 jaar een niet statistisch significant verhoogd sterfterisico (odds ratio: 1,56; 95% BI: 0,68 – 3,65) gevonden bij degenen die waren bestraald (in vergelijking met de groep die prednison had gekregen). Schaefer et al (2001) onderzochten de overleving van GO-patiënten en vergeleken deze met de voor leeftijd aangepaste sterfte in de algehele bevolking. Zij vonden een geringere overleving gevonden (een 3-8% geringere overleving op een periode van 10-30 jaar) maar dit resultaat was borderline significant (p=0,07). De auteurs onderzochten tevens de kanker-specifieke overleving, waarbij moet worden opgemerkt dat zij voor de helft van hun cohort geen doodsoorzaak konden nagaan. De gevonden overlevingspercentages zijn identiek aan die van de algehele bevolking. Marcocci et al (2003) onderzochten bij een cohort van GO-patiënten of er aanwijzingen waren voor tumoren geïnduceerd door bestralingstherapie. Zij vonden bij een gemiddelde follow-up duur van 11 jaar geen tumoren bij een groep van 157 patiënten (80% van het oorspronkelijke cohort). Wel signaleerden zij een verhoogd risico (odds ratio: 2,23; 95% BI: 1,13 – 4,43) op verdikkingen van de mucosa van de neusbijholten (in vergelijking met een controlegroep GO-patiënten die niet waren bestraald).

35

Staar en retinopathie

Wakelkamp et al (2004) gingen ook na of radiotherapie de kans op retinopathie verhoogde. Het risico op mogelijke retinopathie bij patiënten die bestraald waren, bleek verhoogd, gelet op een odds ratio van 12,72 (95% BI: 1,73 - 261,40). Definitieve retinopathie ontwikkelde zich bij 5% van de patiënten die bestraald waren; in de niet-bestraalde groep werd geen definitieve retinopathie gezien. Volgens Wakelkamp et al (2004) zou deze uitkomst eerder het gevolg zijn van het feit dat in de bestraalde groep mensen met diabetes aanwezig waren dan van de bestraling an sich. De auteurs onderzochten tevens het risico op staar als gevolg van bestraling. Zij vonden geen verhoogd risico (odds ratio: 0,52; 95% BI: 0,23 – 1,16). Marcocci et al (2003) vonden voor patiënten die met een lineaire versneller waren bestraald (n=204) eenzelfde percentage (ca 5%) staar als in de algemene bevolking. In deze groep van 204 patiënten hadden er 2 (1%) retinopathie. Deze auteurs schatten het risico op retinopathie door bestraling op 1 à 2% bij een follow-up duur van 10 jaar.

45

[Revisie 2012]Conclusies

Kwaliteit van bewijs: laag	Seleniumsuppletie (100 µg tweemaal daags) geeft op korte termijn (<6 maanden) geen bijwerkingen. Marcocci, 2011
-----------------------------------	--

50

Kwaliteit van bewijs: hoog	Intraveneus toegediende corticoïden geven significant minder bijwerkingen dan oraal toegediende corticoïden. Stiebel-Kalish, 2009; Aktaran, 2007; Kahaly, 2005; Kauppinen, 2002; Macchia,
-----------------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: laag	<p>2001; Marcocci, 2012)</p> <p>Intraveneus toegediende corticoïden zouden in 2% van de gevallen een complicatie zoals een cardiovasculair accident of leverprobleem veroorzaken en in 7 op de 1000 gevallen tot sterfte vanwege acuut leverfalen leiden. Indien de cumulatieve dosis niet groter is dan 8 gram, kunnen deze complicaties goeddeels worden vermeden.</p> <p>Zang, 2011; Marcocci, 2012</p>
Kwaliteit van bewijs: zeer laag	<p>Somatostatine analogen lijken meer gastro-intestinale bijwerkingen te geven dan een placebo.</p> <p>Stan, 2006; Chang, 2006; Dickinson, 2004; Wemeau, 2005</p>
Kwaliteit van bewijs: laag	<p>Het is onduidelijk of retrobulbaire bestraling op lange termijn de sterftkans verhoogt.</p> <p>Mogelijk verhoogt retrobulbaire bestraling de kans op tumoren niet.</p> <p>Het risico op staar noch op retinopathie lijkt te zijn verhoogd als gevolg van retrobulbaire bestraling.</p> <p>Wakelkamp, 2004; Schaefer, 2001; Marcocci, 2003</p>
Kwaliteit van bewijs: laag	<p>Prednisolon (oraal) lijkt meer bijwerkingen te geven dan triamcinolon (orbitaal).</p> <p>Alkawas, 2010</p>

5 [Revisie 2012] Overwegingen

Bij ongeveer een derde van de patiënten met actieve, matig tot ernstige GO geven glucocorticoïd onvoldoende respons (Bartalena et al, 2010). Evidence uit klinische trials voor het bepalen van de vervolgbehandeling ontbreekt nagenoeg, zodat expert opinie in dezen een belangrijke rol speelt.

Het is van belang om de cumulatieve dosis van 8 g glucocorticoïden niet te overschrijden.

- 10 Matig tot ernstige maar inactieve GO reageert niet op medicamenteuze therapie of radiotherapie zodat orbitale decompressie, ooglid- of oogspier-chirurgie geboden is.

Indien sprake is van milde en actieve GO én een aanzienlijk vermindering van de kwaliteit van leven, kunnen glucocorticoïden, bestraling en selenium ook worden toegepast.

- 15 Volgens Zang et al (2011) en Marcocci et al (2012) is een cardiovasculaire voorgeschiedenis een relatieve contraïndicatie voor intraveneuze methylprednisolon pulstherapie.

[Revisie 2012] Aanbevelingen

- 20 In ieder stadium van GO dient te worden overwogen of de klachten zijn te verlichten door grote donkere brillenglazen, prismabril, en liberaal gebruik van kunsttranen.

Immunosuppressieve behandeling van GO dient te worden beperkt tot patiënten met een actieve GO; de kans op actieve GO is hoog bij een clinical activity score ≥ 4 en een duur van het ooglijden korter dan 18 maanden.

- 25 In geval van resterende oogverschijnselen bij patiënten met inactieve GO is rehabilitatieve chirurgie te overwegen.

Bij patiënten met milde GO zijn er verschillende opties:

- een 'wait-and-see' politiek
- [Revisie 2012] seleniump supplementie gedurende 6 maanden, 200 µg dagelijks;
- retrobulbaire bestraling is te overwegen bij patiënten met retrobulbaire pijn en/of motiliteitsstoornissen

Diabetes mellitus is een contra-indicatie voor retrobulbaire bestraling bij GO patiënten..

[Revisie 2012] Voor de behandeling van matig ernstige, actieve GO met intraveneuze methylprednisolon pulstherapie wordt het volgende behandelingsschema voorgesteld: 500 mg IV per week gedurende 6 weken, gevolgd door 250 mg per week gedurende 6 weken, waarbij de cumulatieve dosis 4.5 gram is. Een cumulatieve dosis van meer dan 8 gram dient vermeden te worden gezien het risico op ernstige bijwerkingen bij deze hoge doses.

Bij intraveneuze methylprednisolon pulstherapie dient regelmatig de leverfunctie te worden gecontroleerd. [Revisie 2012] Een cardiovasculaire voorgeschiedenis is een relatieve contra-indicatie.

Bij onvoldoende respons op methylprednisolon pulsen is verdere behandeling te overwegen met bv de combinatie van oraal prednison 20 mg daags met cyclosporine, [Revisie 2012] of van oraal prednison 20 mg daags met retrobulbaire bestraling, of alleen met intraveneuze immunoglobulinen.

Intraveneuze pulsen van hoge doses methylprednisolon gedurende 2 weken wordt aangeraden bij DON patiënten, gevolgd door of oraal prednison gedurende enkele maanden, of onmiddellijke chirurgische decompressie van de orbita, als de visuele functies na twee weken pulsen niet zijn verbeterd. [Revisie 2012] Gesuggereerd wordt om 3 opeenvolgende dagen 1 gram in week 1 en 2 te geven.

Literatuur

- Aktaran S, Akarsu E, Erbagci I, Araz M, Okumus S, Kartal M (2007) Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Pract* 61:45-51.
- Alkawas AA, Hussein AM, Shahien EA (2010) Orbital steroid injection versus oral steroid therapy in management of thyroid-related ophthalmopathy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 38(7):692-7.
- Bartalena L (2010) What to do for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy if glucocorticoids fail? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 73(2):149-52.
- Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi E et al Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 73-78.
- Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, Cavallacci G, Baschieri L, Pinchera A (1983) Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 56:1139-1144
- Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML et al Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Ann Int Med* 1998; 129: 632-635.
- Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000; 21: 168-199.
- Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF et al Long-term follow-up of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Ophthalmology* 1996; 103: 958-962.
- Bradley EA, Gower EW, Bradley DJ, Meyer DR, Cahill KV, Custer PL, Holck DE, Woog JJ (2008) Orbital radiation for graves ophthalmopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 115:398-409.
- Bromberg N, Romaldini JH, Werner RS et al The evolution of Graves' ophthalmopathy during treatment with antithyroid drug alone and combined with triiodothyronine. *J Endocrinol Invest* 1992; 15: 191-195.
- Chang TC, Liao SL (2006) Slow-release lanreotide in Graves' ophthalmopathy: a double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Endocrinol Invest* 29:413-422

- Eckstein A, Quadbeck R, Mueller G et al Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 773-776.
- EUGOGO. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' orbitopathy recommendations to generalists, specialists, and clinical researchers. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 387-389.
- Gerding MN, Prummel MF, Wiersinga WM. Assessment of disease activity by orbital ultrasonography and clinical parameters. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 641-646.
- Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW et al Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the medical outcomes study instrument. *Thyroid* 1997; 7: 885-889.
- Gerling J, Kommerell G, Henne K et al Retrobulbar irradiation for thyroid-associated orbitopathy: double-blind comparison between 2.4 and 16 Gy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2003; 55: 182-189.
- Jarhult J, Rudberg C, Larsson E et al Graves' disease with moderate-severe endocrine ophthalmopathy: long-term results of a prospective, randomized study of total or subtotal thyroid resection. *Thyroid* 2005; 15: 1157-1164.
- Jensen BE, Bonnema SJ, Hegedus L. Glucocorticoids do not influence the effect of radioiodine therapy in Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 15-21.
- Kahaly G, Pitz S, Müller-Forell W et al Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisone in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 1996; 106:197-202.
- Kahaly GJ, Hardt J, Petrak F et al Psychosocial factors in subjects with thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12: 237-239.
- Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J et al Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 395-402.
- Kahaly GJ, Rösler HP, Pitz S et al Low versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 102-108.
- Kalmann R, Mourits MP. Diabetes Mellitus: a risk factor in patients with Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 463-465.
- Krassas GE, Wiersinga WM. Smoking and autoimmune thyroid disease: the plot thickens. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 777-780.
- Kung AWC, Yau CC, Cheng A. The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 542-546.
- Leo M, Marcocci C, Pinchera A, Nardi M, Megna L, Rocchi R, Latrofa F, Altea MA, Mazzi B, Sisti E, Profilo MA, Marinò M (2012) Outcome of Graves' orbitopathy after total thyroid ablation and glucocorticoid treatment: follow-up of a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan;97(1):E44-8.
- Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G (2001) High dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 24:152-158
- Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R et al Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3561-3566.
- Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L et al The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near-total thyroidectomy : a case-control study. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 503-508.
- Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz S, Boboridis K, Sivelli P, von Arx G, Mourits MP, Baldeschi L, Bencivelli W, Wiersinga W (2011) European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 19;364(20):1920-31, en Marcocci C en Kahaly GJ in *N Engl J Med*. 2011 25;365(8):770-1 (authors reply)
- Marcocci C, Watt T, Altea MA, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Orgiazzi J, Bartalena L; European Group of Graves' Orbitopathy. Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol*. 2012 Feb;166(2):247-53.
- Moleti M, Mattina F, Salamone I et al Effects of thyroidectomy alone or followed by radioiodine ablation of thyroid remnants on the outcome of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2003; 13: 653-658.
- Mourits MP, Kemper-Harteveld MH v, Garcia MBG, et al Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 355: 1505-1509.
- Ng CM, Yuen HK, Choi KL, Chan MK, Yuen KT, Ng YW, Tiu SC (2005) Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: a preliminary study. *Hong Kong Med J* 11:322-330

- Park JJ, Sullivan TJ, Mortimer RH et al Assessing quality of life in Australian patients with Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 75-78.
- Perros P, Crombie AL, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 45-50.
- 5 Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C et al A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5231-5233.
- Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 477-481.
- 10 Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM et al Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 491-495.
- Prummel MF, Mourits MP, Berghout A et al Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989; 321: 1353-1359.
- 15 Prummel MF, Mourits MP, Blank L et al Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993; 342: 949-954.
- Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN et al A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 15-20.
- 20 Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP et al Amelioration of eye changes of Graves' ophthalmopathy by achieving euthyroidism. *Acta Endocrinol* 1989; 121 (Suppl. 2): 185-189.
- Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP et al Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Int Med* 1990; 150: 1098-1101.
- Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269: 479-482.
- 25 Schaefer U, Hesselmann S, Micke O, et al (2002) A long-term follow-up study after retro-orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:192-7.
- Sheck L. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011 Aug 25;365(8):770
- Stan MN, Garrity JA, Bradley EA, Woog JJ, Bahn MM, Brennan MD, Bryant SC, Achenbach SJ, Bahn RS (2006) Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for
- 30 treatment of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4817-4824
- Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. (2009) Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 94(8):2708-16.
- Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H et al Does early administration of thyroxine reduce the
- 35 development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 494-497.
- Tallstedt L, Lundell G, Törring O et al Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1733-1738.
- 40 Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP et al Interpretation and validity of changes in scores on the GO-QoL after different treatments. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 391-398.
- Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW et al Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: the GO-QoL. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 773-779.
- 45 Terwee CB, Prummel MF, Gerding MN et al Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 145-155.
- Terwee CB, Wakelkamp I, Tan S et al Long-term effects of Graves' ophthalmopathy on health-related quality of life. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 751-757.
- Törring O, Tallstedt L, Wallin G, et al Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine – prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2886-2993.
- 50 Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders – a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 153-161.
- Wakelkamp IMMJ, Baldeschi L, Saeed P et al Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized clinical trial. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 323-328.
- 55 Wakelkamp IMMJ, Tan H, Saeed P et al Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. Is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology* 2004; 111: 1557-1562.
- Weissel M. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011 Aug 25;365(8):769-70;

- Wemeau JL, Caron P, Beckers A, Rohmer V, Orgiazzi J, Borson-Chazot F, Nocaudie M, Perimenis P, Bisot-Locard S, Bourdeix I, Dejager S (2005) Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab* 90:841-848.
- 5 Wiersinga WM, Prummel MF. Graves' ophthalmopathy: a rational approach to treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 280-287.
- Wiersinga WM. Preventing Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 121-122.
- Wiersinga WM. Therapy: evidence-based treatment of Graves ophthalmopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 Dec;5(12):653-4.
- 10 Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ (2011) Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab*. 96(2):320-32.

15 III.2. Jodiumgeïnduceerde hyperthyreoïdie

III.2.1 Inleiding

Farmacologische hoeveelheden jodium kunnen thyreotoxicosis veroorzaken. De door de WHO aanbevolen optimale jodiuminname met de voeding is 150-300 µg per dag. In landen zoals Nederland waar sprake is van een adequate jodiuminname (Wiersinga et al, 2001), ontstaat iodine-induced thyrotoxicosis (IIT) pas bij een inname in de orde van milligrammen. Dit is bv. het geval bij regelmatig Japans eten (m.n. zeewier), en bij gebruik van jodiumhoudende vitaminepreparaten, kelp (0,15 mg/tablet), povidonejodium (Betadine, 10 mg/ml), amiodarone, of jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen. Euthyreoïde patiënten met een onderliggende schildklierziekte (M. Graves in remissie, nodulair struma) lijken extra gevoelig te zijn voor het ontstaan van IIT (Roti & Vagenakis, 2005).

III.2.2 Jodiumgeïnduceerde thyreotoxicose door röntgencontrastmiddelen

Wetenschappelijke onderbouwing

30 A. Jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen (CM) genereren een overmaat aan jodium

Het vrij jodide gehalte van CM varieert sterk per CM, maar kan tot 25 µg/ml bedragen (Esplugas et al, 2002; Laurie et al, 2002); de hoeveelheid toegediend CM varieert van 20-360 ml. De plasma halfwaardetijd van CM is ongeveer 2-4 uur, en ± 90% wordt binnen 24 uur in de urine uitgescheiden. De jodiumexcretie in de urine (UIE) neemt dan ook toe, bv. na coronairangiografie met een factor 3 gedurende enkele weken (Fassbender et al, 2001). Het plasma anorganisch iodide (PII), dat door de schildklier kan worden opgenomen, stijgt enorm: na iv iopamidol bij hartcatheterisatie (gemiddelde jodiumbelasting 62.1 gram) tot 583 µmol/l na 3-4 uur, en na iopamidol instillatie bij ERCP (gemiddelde jodiumbelasting 7.3 gram) van basaal 0.8 µmol/l tot 85 µmol/l na 4 uur met normalisering na 4 weken (Mann et al, 1994). De vrij jodide fractie in serum na ERCP bereikt een maximum na 4 dagen; dit wijst op in vivo dejodering van iopamidol, wat waarschijnlijk ook bij de andere CM optreedt.

Bewijs dat de schildklier de overmaat aan jodium ziet, wordt geleverd door de verminderde opname in de schildklier van radioisotopen. De ¹³¹I-opname wordt gereduceerd van 31.1% vóór tot 16.6% een week na iohexol injectie bij CT scans (Nygaard et al, 1998). Coronairangiografie met diatrizoaatnatrium veroorzaakt een daling van de ^{99m}Tc-opname van 2.9% voor toediening tot 1.4% na 30 dagen; de opname kan nog verlaagd zijn na 12 weken (Nolte et al, 1996; Fritzsche et al, 1993).

Geconcludeerd kan worden dat CM de schildklier blootstellen aan een overmaat jodium, zowel door het aanwezige vrij jodide in CM als door in vivo dejodering van CM. De overmaat jodium is aanzienlijk getuige de totale jodiumbelasting en de meer dan honderdvoudige stijging van PII.

50 B. Incidentie en kliniek van `iodine-induced thyrotoxicosis` door röntgencontrastmiddelen

CM-geïnduceerde veranderingen naar hogere FT4 en lagere TSH-waarden (binnen het normale referentieinterval) worden soms gezien bij patiënten zonder onderliggende schildklierziekte, maar vaker bij nodulair struma. In een serie van 788 ongeselecteerde patiënten was de frequentie van subklinische en manifeste hyperthyreoïdie als volgt: vóór coronairangiografie 3.8% en 0.1%, 1 week na coronairangiografie 2.6% en 0.2%, na 4 weken 4.9% en 0.4%, en na 12 weken 4.1% en 0.2%; er waren 2 nieuwe gevallen van subklinische hyperthyreoïdie na 1 week en 2 nieuwe gevallen van manifeste hyperthyreoïdie na 4 weken (Hintze et al, 1999). In patiënten zonder schildklieraandoeningen is de frequentie van subklinische resp. manifeste hyperthyreoïdie na 4-8 weken 1.24% resp. 1.24%.

In patiënten met schildklieraandoeningen (die vaak al een onderdrukt TSH hadden voor CM), treedt manifeste hyperthyreoïdie vaker op: 5.17% na 4-12 weken. Naast de 10 patiënten met manifeste IIT

in tabel 9, zijn er 14 andere gevallen van IIIT na CM beschreven; kenmerken waren hoge leeftijd, multinodulair struma, en geen schildklierantistoffen.

IIIT is een self-limited aandoening met spontaan herstel van euthyreoïdie in enkele maanden. Het klinisch beloop is doorgaans mild, maar niet altijd. In een serie van 7 IIIT patiënten hadden 5 gewichtsverlies, 6 psychiatrische stoornissen, 6 neuromusculaire stoornissen, 1 boezemfibrilleren, en 6 een vertraagd herstel van de oorspronkelijke ziekte (Martin et al, 1993). Boezemfibrilleren kan ontstaan ook bij subklinische hyperthyreoïdie (Conn et al, 1996).

Geconcludeerd kan worden dat de incidentie van manifeste IIT na CM laag is: 0-1.24% in patiënten zonder onderliggende schildklierziekte, en 5.17% in patiënten met een schildklierziekte. Risicofactoren zijn hoge leeftijd, nodulair struma, en een onderdrukt TSH. Het klinisch beloop van IIIT is doorgaans mild met spontaan herstel van euthyreoïdie in enkele maanden.

Tabel 9. Incidentie en kenmerken van manifeste IIT na CM

pre-existente schildklierziekte	incidentie IIT	kenmerken IIT		Referenties
nee		Leeftijd	thyroid	
nee	2/161 = 1.24%	72-83 jr	1 x TSH ↓	(Espugas, Nygaard, Hintze, Martin)
ja	6/116 = 5.17%	63-81 jr	3 x nodulair struma 1 x Graves 2 x euthyroid autonomie	(Fassebender, Nolte, Fritzsche, Hintze)
gemengd	2/778 = 0.25%	55-68 jr	1 x TPO-Ab	(Fricke)

C. Preventie van `iodine-induced thyrotoxicosis` door jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen.

In 60 ongeselecteerde euthyreoïde patiënten die coronairangiografie ondergingen, trad geen enkel geval van IIT op: noch bij de controles, noch bij de patiënten die prophylaxe kregen (60 mg thiamazol met 1 g natriumperchloraat, gegeven 24 uur voor en nogmaals op de dag van CM) (Fritzsche et al, 1993). Volgende studies richtten zich daarom op hoogrisico patiënten.

In een gerandomiseerd onderzoek bij 51 patiënten met een autonome schildklierfunctie (subklinische hyperthyreoïdie, 10 min. ^{99m}Tc-opname >1.2%) kregen 17 patiënten thiamazol 20 mg/dag, 17 patiënten 3 x daags 300 mg natriumperchloraat, en 17 patiënten dienden als controles (Nolte et al, 1996). De behandeling startte één dag voor coronairangiografie en duurde 14 dagen. Manifeste IIT trad op in één patient van iedere behandelingsgroep en in twee van de controlegroep. IIT had een mild en voorbijgaand karakter; behandeling was niet nodig.

Een derde studie onder patiënten met subklinische hyperthyreoïdie paste stratificatie toe (Fricke et al, 2004). 56 patiënten met ^{99m}Tc-opname van <1% ontvingen geen prophylaxe en IIT trad niet op. 19 patiënten met ^{99m}Tc-opname van >1% werden behandeld met 3 x daags 300 mg perchloraat plus thiamazol 20-60 mg daags, afhankelijk van het volume van autonoom functionerend schildklierweefsel, te beginnen 3 uur voor coronairangiografie en voortgezet gedurende 2 weken. 2 patiënten kregen een milde IIT; de preventieve behandeling moest wegens bijwerkingen bij één patiënt worden gestaakt.

De preventieve interventie is wel effectief te noemen als men de groepen als geheel beschouwt. In de controlepatiënten steeg het FT4 en daalde het TSH, terwijl deze veranderingen in de behandelde groepen afwezig waren. De preventieve behandeling kon echter IIT niet in alle gevallen voorkomen. Mede gezien de bijwerkingen van de thyreostatica en het milde beloop van IIT kan preventieve interventie ook bij hoogrisico patiënten niet worden aanbevolen. Men zou dit hoogstens kunnen overwegen in hoogrisico patiënten die at risk zijn voor hartritmestoornissen: twee weken natriumperchloraat met thiamazol.

Conclusies

Niveau 3	Toediening van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen veroorzaakt een significante stijging van plasma anorganisch jodide. Mann, 1994
Niveau 2	Toediening van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen veroorzaakt zelden (0.25%-5.2%) een iodine-induced thyrotoxicosis. Een hoog risico hebben vooral oudere patiënten met nontoxisch diffuus of nodulair struma. Hintze, 1999; Conn, 1996; Martin, 1993; De Bruin, 1994
	Preventie van iodine-induced thyrotoxicosis t.g.v. jodiumhoudende

Niveau 2 röntgencontrastmiddelen (3 dd 300 mg natriumperchloraat met 1 dd 20 mg thiamazol) is mogelijk.

Nolte, 1996; Fritzsche, 1993; Fricke, 2004

Overige overwegingen

5 Gelet op de lage incidentie van IIT na CM is routinematige preventieve interventie niet aan te bevelen. Ook in de hoogrisico groep wordt gezien de nog steeds lage incidentie van IIT, het doorgaans milde en self-limited beloop van IIT, en de bijwerkingen van thyreostatica, preventieve interventie niet aanbevolen.

Aanbevelingen

10 Preventie van `iodine-induced thyrotoxicosis` t.g.v. jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen door thyreostatica wordt niet aanbevolen.

15 Bij patiënten `at risk` voor `iodine-induced thyrotoxicosis` t.g.v. jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen (bejaarden met nodulair struma en onderdrukt TSH) wordt bepaling van de schildklierfunctie aanbevolen na \pm 4 weken.

[Revisie 2012]III.2.3 Amiodarone geïnduceerde thyreotoxicose (AIT)

20 Wetenschappelijke onderbouwing

A. Obligate effecten van amiodarone op schildklierfunctietesten

25 Amiodarone bevat op gewichtsbasis 39.3% jodium. In vivo deiodering van amiodarone resulteert in farmacologische hoeveelheden jodide, getuige een honderdvoudige stijging van UIE van normaal 150 μ g/24 uur naar 15000 μ g/24 uur bij een dosering amiodarone van 200-400 mg daags (Stäubli et al, 1983). Het PII stijgt 40 x tot 2 μ mol/l bij een onderhoudsdosis van 200 mg daags, de absolute jodide opname in de schildklier stijgt 2-3x (Rao et al, 1986). De overmaat jodium leidt tot een vermindering van de schildklierhormoonsynthese via remming van de organificatie (Wolff-Chaikoff effect), waardoor het serum TSH kortdurend stijgt tot 5-15 mU/l. De schildklier ontsnapt gewoonlijk aan het Wolff-Chaikoff effect en na 3 maanden is het TSH weer normaal (Melmed et al, 1981).

30 Amiodarone remt de opname van T4 in sommige organen zoals de lever; hierdoor stijgt het T4 en FT4. Ook de activiteit van 5'-deiodinase vermindert, leidend tot lagere T3- en FT3-serumconcentraties (verminderde productie van T3 uit T4) en hogere rT3-spiegels (verminderde metabole klaring van rT3). Ondanks deze effecten op perifere weefsels blijft het TSH normaal (Martino et al, 2001).

35 Een normaal TSH – ook in aanwezigheid van een verhoogd FT4 – wijst op euthyreïdie. Een onderdrukt TSH met verhoogd FT4 en T3 wijst op hyperthyreïdie, maar frequent bestaat er het biochemische patroon van een T4-toxicose. Omdat de bovengrens van het FT4-referentieinterval tijdens amiodarone zo'n 25% hoger ligt (bij bv. 25 pmol/l i.p.v. 20 pmol/l, afhankelijk van de FT4-bepaling) (Newman et al, 1998), hoeft de combinatie van een onderdrukt TSH, een licht verhoogd FT4 en een normaal T3 niet altijd een klinisch relevante AIT te betekenen. Dergelijke "subklinische" vormen van AIT gaan spontaan weer over in de helft der gevallen (Trip et al, 1991).

45 B. Amiodarone geïnduceerde thyreotoxicosis (AIT): kliniek

De incidentie van AIT is hoger in gebieden met jodiumdeficiëntie dan bij een adequate jodiuminname; in Nederland treedt AIT op in 12.1% (Trip et al, 1991). Er bestaat geen duidelijke relatie tussen AIT en de (cumulatieve) dosering amiodarone. AIT ontstaat vaak in korte tijd en is moeilijk te voorspellen. Het nut van frequente routinematige controle van de schildklierfunctie tijdens amiodarone is daarom twijfelachtig (Trip et al, 1991).

50 Het klinisch beeld van AIT varieert sterk (Basaria & Cooper, 2005). Vaak is toename van de hartritmestoornissen een sleutel tot de diagnose. Het anti-adrenerge effect van amiodarone mitigeert de toxische verschijnselen. Gewichtsverlies en tremor kunnen ook optreden als bijwerking van amiodarone los van de schildklierfunctie. Soms is AIT zeer ernstig en therapieresistent, met fatale afloop (Bromberg et al, 1992).

Men onderscheidt AIT type I en AIT type II (tabel 10) (Martino et al, 2001). AIT type I ontstaat door de overmaat jodium, het is een 'iodide-induced thyrotoxicosis'; patiënten met een pre-existente schildklierziekte zoals de ziekte van Graves of een multinodulair struma zijn hiervoor gevoelig. De verhoogde schildklierhormoonsynthese (thyreotoxicose met hyperthyreoïdie) maakt dat de opname van radioactief jodium in de schildklier soms nog aanwezig is en de vascularisatie van de schildklier (net zoals bij Graves' hyperthyreoïdie of toxisch multinodulair struma) hoog is.

Tabel 10. Onderscheid tussen type I en type II AIT

	type I	type II
• pre-existente schildklierziekte	ja	nee
• struma	vaak	zelden
• radioactief jodiumopname	laag/normaal	laag/afwezig
• vascularisatie schildklier (colour-flow Doppler echografie)	hoog	laag/afwezig
• schildklierantistoffen (TBII, TPO-Ab)	soms aanwezig	afwezig
• pathogenese	overmaat jodium	destructieve thyreoïditis
• behandeling	MMI en KCIO4	prednison
• stoppen met amiodarone	ja	niet altijd vereist
• hypothyreoïde episode na behandeling	nee	vaak

AIT type II ontstaat door het cytotoxisch effect van amiodarone op de follikelepitheelcellen (Brennan et al, 1995), leidend tot een destructieve thyreoïditis. Er is sprake van thyreotoxicose zonder hyperthyreoïdie: de overmaat schildklierhormoon ontstaat door lekkage van gepreformeerd schildklierhormoon uit het colloïd naar de circulatie. De pathogenese lijkt op die van subacute thyreoïditis van De Quervain, en verklaart waarom AIT type II is te behandelen met prednison, doorgaans van voorbijgaande aard is en vaak wordt gevolgd door een hypothyreoïde fase. Een enkele maal ziet men bij AIT type II een klein, vrij vast aanvoelend struma ("iodide-induced goiter"). Het oorspronkelijk voorgestelde onderscheid tussen type I en type II d.m.v. interleukin-6 (sterk verhoogd in type II, normaal of licht verhoogd in type I) blijkt bij nader onderzoek niet goed mogelijk (Bartalena et al, 1996; Eaton et al, 2002; Erdogan et al, 2003). In Nederland komt vooral AIT type II voor.

C. Amiodaronegeïnduceerde thyreotoxicose: behandeling

De behandeling van AIT is moeilijk en niet altijd succesvol. Op grond van de verschillende pathogenese van type I en type II AIT verschillen de behandelingen. In studies uit het verleden wordt echter meestal geen systematisch onderscheid gemaakt tussen beide types en betreft het heterogene patiëntengroepen van beperkte omvang. Ook zijn er vrijwel geen randomized clinical trials gedaan. Op grond hiervan is het moeilijk een goede vergelijking te maken van de effectiviteit van behandelingen bij ieder subtype (Basaria & Cooper, 2005).

Bij AIT type I wordt staken van het amiodarone aangeraden. Mede door de lange halfwaardetijd van amiodarone blijken patiënten met een diffuus of nodulair struma 6-9 maanden na staken van amiodarone nog steeds hyperthyreoot te zijn. Ook behandeling met thionamides lijkt de duur van hyperthyreoïdie niet te bekorten: misschien niet verbazingwekkend omdat de effectiviteit van thionamides sterk vermindert bij een overmaat jodium. Daarom is voorgesteld AIT type I te behandelen met 1 x daags 30 mg thiamazol plus 2 x daags 500 mg kaliumperchloraat (KCIO4). Hiermee waren 17 van 18 patiënten euthyreoot in 15-90 dagen (Martino et al, 1986). KCIO4 blokkeert de jodiumopname in de schildklier, waardoor de intrathyroïdale jodiumconcentratie daalt en de schildklier gevoeliger wordt voor thyreostatica. KCIO4 werd vroeger toegepast bij de behandeling van hyperthyreoïdie, maar is in onbruik geraakt vanwege de bijwerkingen agranulocytose en aplastische anaemie. Deze complicaties traden op bij hoge doses van >1 gram/dag gegeven gedurende langere tijd, en zijn bij behandeling met 1 gram/dag gedurende 4-6 maanden voor AIT type II niet gerapporteerd. Als de ¹³¹I-opname in de schildklier hoog genoeg is, is ¹³¹I-therapie mogelijk.

Bij AIT type II werd, na staken van amiodarone, euthyreoïdie bereikt bij 19 van 22 patiënten d.m.v. prednison gedurende 7-12 weken (meestal in combinatie met thyreostatica) (Bartalena et al, 1994). Vroegtijdig staken van prednison na 2-3 weken is geassocieerd met recidief van de thyreotoxicose. Inderdaad blijkt uit gerandomiseerd onderzoek dat met prednison (30 mg/dag gedurende 2 weken, daarna geleidelijke afbouw en staken na 3 maanden; in deze studie superieur aan jopanzuur) euthyreoïdie gemiddeld wordt bereikt na 43±32 dagen (dus soms pas na 100 dagen) (Bogazzi et al, 2003).

- Andere niet gecontroleerde studies laten zien dat euthyreoidie bij AIT type II kan worden bereikt met alleen carbimazol (Eaton et al, 2002), of dat toevoeging van lithium aan propylthiouracil de tijd tot euthyreoidie bekort (van gemiddeld 11 weken naar 4 weken bij 7 resp. 9 patiënten) (Marcocci et al, 1999). Ook is [Revisie 2012] op grond van niet-gecontroleerde klinische studies beschreven dat bij AIT type II euthyreoidie kan worden bereikt onder continuering van de amiodaronemedicatie m.b.v. carbimazol of de combinatie KClO₄ en thiamazol (Trip et al, 1994; Osman et al, 2002), of met prednison (33). Recidief van AIT type II bij voortzetting van amiodarone is beschreven bij 3 van 50 patiënten in Japan, optredend 3-8 jaar na de eerste episode; het recidief was milder van aard en gemakkelijker te behandelen (Sato et al, 2006). [Revisie 2012]Recent hebben Eskes et al (2012) in een RCT bij patiënten met AIT type II onderzocht of het mogelijk is het gebruik van amiodaron te continueren onder gelijktijdige toediening van prednison (30 mg/dag), natriumperchloraat alleen (500 mg 2x daags), de combinatie met prednison en perchloraat. Alle patiënten kregen daarnaast thiamazol (30 mg daags). Na behandeling heeft in de prednisongroep 100% TSH-waarden $\geq 0,4$ mU/liter, in de natriumperchloraatgroep 71% en in de gecombineerde groep 100%. In de genoemde groepen bedraagt het percentage recidiverende thyrotoxicose 8,3, 0 en 20% respectievelijk. In alle groepen bleek het mogelijk tot 2 jaar na behandeling de toediening van amiodaron te continueren. Op grond van deze uitkomst gaat de voorkeur uit naar prednison. Subklinische hypothyroidie was een frequent (ca. 40%) en vroeg in de behandeling voorkomende bijwerking. Klinische hypothyroidie kwam in ca. 10% van de gevallen voor. Verder werden geen bijwerkingen (op lichaamsgewicht of bloeddruk bijvoorbeeld) gesignaleerd.
- In een Turkse studie werden zowel AIT type I als type II in eerste instantie behandeld met de combinatie van thiamazol en KClO₄ na staken van amiodarone (Erdogan et al, 2003). Na één maand was het FT₄ genormaliseerd of met meer dan 50% gedaald in 7 van de 14 patiënten met type I en 5 van de 6 patiënten met type II. In de 8 non-responders werd prednison bijgegeven en uiteindelijk werd iedereen euthyreoot. Deze gegevens wijzen er op dat het onderscheid tussen beide types AIT en de daarmee verbonden therapie niet zo absoluut is als oorspronkelijk voorgesteld. Mengvormen komen waarschijnlijk frequent voor (Bartalena et al, 2002). Ook de colourflow Doppler echografie geeft geen absoluut onderscheid, maar een afwezige flow verhoogt wel de kans op een gunstig resultaat van prednison (Eaton et al, 2002; Wong et al, 2003).
- Bij therapieresistente AIT is totale thyreoïdectomie te overwegen. In een serie van 34 patiënten (29 mannen, 5 vrouwen; leeftijd 39-85 jaar; 2 x type I en 32 x type II) geopereerd in de Mayo Clinic tussen 1985 en 2002 overleden 3 patiënten, rehospitalisatie was nodig in 3 patiënten en er waren 11 complicaties (Houghton et al, 2004). Bij 14 patiënten geopereerd in Brisbane tussen 1998 en 2005 (11 mannen, 3 vrouwen; leeftijd 26-82 jaar; 1 x type I en 13 x type II) was er geen sprake van mortaliteit of complicaties (Gough & Gough, 2006).

Conclusies

Niveau 1	Amiodaronemedicatie resulteert in een stijging van FT ₄ en een daling van T ₃ -serumconcentraties onder handhaving van een normaal serum TSH (na een voorbijaande TSH stijging in de eerste drie maanden).
	A1
Niveau 2	Amiodaronegeïnduceerde thyreotoxicose (AIT) ontstaat vrij plotseling en is niet goed te voorspellen.
	A2
Niveau 1	AIT type I is gekenmerkt door de aanwezigheid van een pre-existente schildklierziekte (M. Graves, nodulair struma), van schildklierantistoffen (TBII, TPO-Ab), en een sterke vascularisatie van de schildklier (Doppler echografie). Deze kenmerken ontbreken bij AIT II, maar het onderscheid tussen beide types is niet absoluut en mengvormen komen voor.
	A2
Niveau 2	Behandeling van keuze bij AIT type I is de combinatie van kaliumperchloraat en thiamazol, bij AIT type II prednison.
	B
Niveau 3	Bij AIT type I is stoppen van de amiodaronemedicatie te prefereren.

	C
Niveau 3	Sommige AIT patiënten zijn resistent tegen medicamenteuze therapie.
	C

[Revisie 2012]

Kwaliteit van bewijs: laag	<p>Bij de behandeling van type 2 AIT lijkt het mogelijk toediening van amiodaron te continueren met gelijktijdig gebruik van prednison. De combinatie van prednison en perchlooraat lijkt geen voordeel te bieden boven prednison alleen.</p> <p>Eskes, 2012</p>
-----------------------------------	--

Overige overwegingen

- 5 Bepaling van TSH en TPO-Ab voor aanvang van behandeling met amiodarone lijkt nuttig (TSH ≤ 0.1 mU/l vergroot de kans op thyreotoxicose, TPO-Ab verhogen de kans op hypothyreoïdie), maar het nut van routinematig bepalen van TSH en FT4 tijdens amiodarone is beperkt: AIT kan vrij plotseling ontstaan, en een onderdrukt TSH normaliseert vaak weer spontaan.
- 10 Bij de behandeling van AIT type II is te overwegen naast prednison ook routinematig thiamazol te geven hoewel de theoretische onderbouwing hiervan ontbreekt. De ratio achter deze handelwijze is dat mengvormen met AIT type I frequenter voorkomen dan vroeger werd aangenomen. Als men uitgaat van het self-limiting karakter van AIT type II, is het nut van medicamenteuze interventie bij dit type het sneller bereiken van euthyreoïdie.
- 15 Als het onderscheid tussen AIT type I en II niet duidelijk is, valt te overwegen de patiënt te behandelen met thiamazol, KClO₄ en prednison, maar dit is tot op heden niet goed onderzocht. In plaats van KClO₄ kan zonder bezwaar ook 2 x daags 500 mg natriumperchloraat worden voorgeschreven.

- 20 **[Revisie 2012]** De prevalentie van type II is in Nederland duidelijk hoger dan van type I, zo blijkt uit onderzoek van Ahmed et al (2010) die concluderen dat "Most patients (...) have type II amiodarone-associated thyrotoxicosis (pag. 392).

[Revisie 2012] Aanbevelingen

- 25 Bij patiënten die amiodarone gaan gebruiken, is vooraf bepaling van TSH- en TPO-antistoffen nuttig. Aangezien het nut van het routinematig bepalen van TSH en FT4 tijdens amiodaronemedicatie beperkt is, kan bepaling van TSH en FT4 tijdens amiodaronegebruik beter alleen op indicatie geschieden.
- 30 **[Revisie 2012]**
Het onderscheid tussen AIT type I en type II kan moeilijk zijn, omdat mengvormen kunnen voorkomen. Tabel 10 (pag. 51) kan helpen bij het onderscheiden van beide typen.
- 35 Indien duidelijk sprake is van AIT type I wordt aanbevolen amiodarone te staken en te behandelen met thiamazol (30 mg/dag) en natriumperchloraat (2 x daags 500 mg).
- Indien duidelijk sprake is van AIT type II is voortzetting van amiodarone mogelijk. De aanbevolen behandeling bestaat uit prednison (30 mg/dag) gedurende 2-3 maanden, totdat het TSH genormaliseerd is.
- 40 Indien type I of II niet eenduidig kan worden bepaald wordt:
- voor zover de cardiale situatie dit toelaat, eerst prednison + thiamazol gegeven en na enkele weken het effect geëvalueerd. Bij onvoldoende respons wordt perchlooraat toegevoegd.
- 45 - in ernstige gevallen direct prednison + thiamazol + perchlooraat gegeven .
- Bij AIT resistent tegen medicamenteuze therapie is totale thyreoïdectomie aan te bevelen.

50

Literatuur

- Ahmed S, Van Gelder IC, Wiesfeld AC, Van Veldhuisen DJ, Links TP. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Sep;75(3):388-94.
- 5 Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a difficult diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 ;56: 23-4.
- Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2930-2933.
- 10 Bartalena L, Grasso L, Brogioni S, Aghini-Lombardi F, Braverman LE, Martino E. Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 423-427.
- Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005; 118: 706-714.
- Bogazzi F, Bartalena L, Cosci C, Brogioni S, Dell'Unto E, Grasso L et al Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1999-2002.
- 15 Brennan MD, Erickson DZ, Carney JA, Bahn RS. Nongoitrous amiodarone-associated thyrotoxicosis: evidence of follicular disruption in vitro and in vivo. *Thyroid* 1995; 5: 177-183.
- Bruin TWA de. Iodide-induced hyperthyroidism with computed tomography contrast fluids. *Lancet* 1994; 343: 1160-1161.
- 20 Conn JJ, Sebastian MJ, Deam D, Tam M, Martin FIR. A prospective study of the effect of non-ionic contrast media on thyroid function. *Thyroid* 1996; 6: 107-110.
- Eaton SE, Euinton HA, Newman CM, Weetman AP, Bennett WM. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 33-38.
- 25 Erdogan MF, Güleç S, Tutar E, Başkal N, Erdogan G. A stepwise approach to the treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid* 2003; 13: 205-209.
- Eskes SA, Wiersinga WM (2009) Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 23(6):735-51.
- Esplugas E, Cequier A, Gomez-Hospital JA, Garcia del Blanco, Jara F. Comparative tolerability of contrast media used for coronary intervention. *Drug Safety* 2002; 25: 1079-1098.
- 30 Fassbender WJ, Schluter S, Stracke H, Bretzel RG, Wass W, Tillmanns H. Thyroid function after iodine-containing contrast agent administration in coronary angiography: a prospective study of euthyroid patients. *Z Kardiol* 2001; 90: 751-759.
- Fricke E, Fricke H, Esdorn E, Kammeier A, Lindner O, Kleesiek K, et al Scintigraphy for risk stratification of iodine-induced thyrotoxicosis in patients receiving contrast agent for coronary angiography: a prospective study of patients with low thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6092-6096.
- 35 Fritzsche H, Benzer W, Furlan W, Hammerle D, Langsteger W, Weiss P. Prevention of iodine-induced hyperthyroidism after coronary angiography. *Acta Med Austriaca* 1993; 20: 13-17.
- Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease. *World J Surg* 2006; 30: 1957-1961.
- 40 Hintze G, Blombach O, Fink H, Buckhardt U, Köbberling J. Risk of iodine-induced thyrotoxicosis after coronary angiography; an investigation in 788 unrelated subjects. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 264-267.
- Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg* 2004; 28: 1083-1087.
- 45 Laurie AJ, Lyon SG, Lasser EC. Contrast material iodides: potential effects on radioactive iodine thyroid uptake. *J Nucl Med* 1992; 33: 237-238.
- 50 Mann K, Rendl J, Busley R, Saller B, Seybold S, Hoermann R. Systemic iodine absorption during endoscopic application of radiographic contrast agents for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 498-501.
- Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L et al The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near-total thyroidectomy : a case-control study. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 503-508.
- 55 Martin FIR, Tress BW, Colman PG, Deam DR. Iodine-induced hyperthyroidism due to non-ionic contrast radiography in the elderly. *Am J Med* 1993; 95: 78-82.
- Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Lenziardi M, Basschieri L, Braverman LE, Pinchera A. Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. *J Endocrinol Invest* 1986; 9: 201-207.
- 60 Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001; 22: 240-254.

- Melmed S, Nademanee K, Reed AW, Hendrickson JA, Singh BN, Hershman JM. Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 997-1001.
- 5 Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction by amiodarone therapy. *Heart* 1998; 79: 121-127.
- Nolte W, Müller R, Siggelkow H, Emrich D, Hüfner M. Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine exposure in euthyroid patients with thyroid autonomy: a randomized study. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 337-341.
- 10 Nygaard B, Nygaard T, Jensen LI, Court-Payen M, Søre-Jensen P, Nielsen KG et al Iohexol: effects on uptake of radioactive iodine in the thyroid and on thyroid function. *Acad Radiol* 1998; 5: 409-414.
- Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC, Gammage MD. Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Circulation* 2002; 105: 1275-1277.
- Rao RH, McReady VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 563-567.
- 15 Roti E, Vagenakis A. Effects of excess iodide: clinical aspects. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). *The Thyroid*, 9th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, pg. 288-305.
- Sato K, Shiga T, Matsuda N, Onada N, Takano K, Hagiwara N, Kasanuki H. Mild and short recurrence of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis in three patients receiving amiodarone continuously for more than 10 years. *Endocr J* 2006; 53: 531-538.
- 20 Stäubli M, Bircher J, Galeazzi RL, Remund H, Studer H. Serum concentrations of amiodarone during long-term therapy. Relation to dose, efficacy and toxicity. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 485-494.
- Trip MD, Duren DR, Wiersinga WM. Two cases of amiodarone-induced thyrotoxicosis successfully treated with a short course of antithyroid drugs while amiodarone was continued. *Br Heart J* 1994; 72: 266-268.
- 25 Trip MD, Wiersinga WM, Plomp TA. Incidence, predictability and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991; 91: 607-511.
- Wiersinga WM, Podoba J, Srbecky M, van Vesseem M, van Beeren HC, Platvoet-ter Schiphorst MC. A survey of iodine intake and thyroid volume in Dutch schoolchildren: reference values in an iodine-sufficient area and the effect of puberty. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 595-603.
- 30 Wong R, Cheung W, Stockigt JR, Topliss DJ. Heterogeneity of amiodarone-induced thyrotoxicosis: evaluation of colour-flow Doppler sonography in predicting therapeutic response. *Int Med J* 2003; 33: 420-426.

III.3. Thyreotoxische crise

III.3.1 Inleiding

5 Thyreotoxische crise is een zeldzaam, levensbedreigend syndroom, gekarakteriseerd door het bestaan van ernstige symptomen van thyreotoxicose. Er zijn geen algemeen geaccepteerde criteria voor de diagnose. In de praktijk is het scoringsstelsel zoals voorgesteld door Burch en Wartofsky (1993) goed bruikbaar, waarbij aangetekend dat deze criteria alleen van toepassing zijn bij patiënten met een bewezen thyreotoxicose (tabel 11).

10 Tabel 11. Diagnostische criteria thyreotoxische crise*

	1) <u>Lichaamstemperatuur (°C)</u>		4) <u>Hartfrequentie</u>	
	37,2 - 37,7	5	99 - 109	5
	37,8 - 38,2	10	110 - 119	10
15	38,3 - 38,8	15	120 - 129	15
	38,9 - 39,3	20	130 - 139	20
	39,4 - 39,9	25	≥ 140	25
	≥ 40,0	30		
20	2) <u>Centrale zenuwstelsel</u>		5) <u>Decompensatio cordis</u>	
	- milde stoornis (agitatie)	10	- mild (perifeer oedeem)	5
	- matige stoornis (delier, psychose, lethargie)	20	- matig (beiderzijds crepiteren)	10
25	- ernstige stoornis (epileptische aanvallen, coma)	30	- ernstig (longoedeem)	15
30	3) <u>Maag-darm-lever</u>		6) <u>Atriumfibrilleren</u>	
	- matige stoornis (diarree, misselijkheid/braken, buikpijn)	10	- afwezig	0
	- ernstige stoornis (onverklaarde icterus)	20	- aanwezig	10
35			7) <u>Uitlokkende factoren</u>	
			- afwezig	0
			- aanwezig	10

40 * Een score van 45 of meer is zeer suggestief voor de diagnose thyreotoxische crise; een score van 24 tot 44 ondersteunt deze diagnose; een score van minder dan 25 maakt de diagnose thyreotoxische crise onwaarschijnlijk.

45 De diagnose thyreotoxische crise is een klinische, daar de uitslagen van bepalingen van schildklierfunctieparameters bij deze patiënten in dezelfde orde van grootte kunnen liggen in vergelijking met die bij patiënten met een ongecompliceerde thyreotoxicose. De diagnose is dus gebaseerd op de ernst van de symptomen van thyreotoxicose en de aanwezigheid van functionele decompensatie van één of meer orgaansystemen. Belangrijke symptomen zijn koorts, tachycardie, gastrointestinale disfunctie (misselijkheid, braken, diarree en in ernstige gevallen geelzucht) en disfunctie van het centrale zenuwstelsel (angst, apathie, coma). Een snelle diagnose en start van therapie is nodig om de hoge mortaliteit bij dit ziektebeeld (10-75%) te beïnvloeden. Van belang is om een uitlokkende factor voor de thyreotoxische crise op te sporen. Dit kan zijn een intercurrente ziekte, b.v. een infectieziekte, of een trauma. Vóór de invoering van adequate thyreostatische therapie kwam een thyreotoxische crise geregeld voor tijdens en na thyreoïdectomie.

55

III.3.2 Behandeling thyreotoxische crise

Patiënten met een thyreotoxische crise moeten worden opgenomen op een intensive care afdeling voor monitoring van o.a. lichaamstemperatuur, circulatie en respiratie. De koorts dient bestreden te worden met antipyretica, waarbij salicylaten moeten worden vermeden, daar salicylaten T3 en T4 verdringen van hun bindende eiwitten met stijging van de concentraties van vrij T3 en vrij T4 als gevolg. Zonodig dienen circulatie en respiratie te worden ondersteund en overige supportieve maatregelen te worden genomen (o.a. verbetering van de voedingstoestand).

Als specifieke maatregelen zijn te noemen:

- o Remming van de synthese van T4 en T3.

Hiervoor kunnen zowel thiamazol als PTU worden gebruikt. Voordeel van PTU is dat het tevens de extra-thyroidale conversie van T4 naar T3 remt (bij een dosis van ≥ 1000 mg per 24 uur) en voordeel van thiamazol is dat het een langere halfwaardetijd heeft. Beide medicamenten kunnen oraal, via een maagsonde of rectaal worden gegeven. Er is geen preparaat voor parenterale toediening beschikbaar. De dosering is voor PTU 200-250 mg iedere 4 uur en voor thiamazol 30 mg iedere 6 uur.

- o Remming van de afgifte van T4 en T3.

Hiervoor kan solutio lugoli fortior worden gebruikt, 3 dd 10-15 druppels. Jodium kan ook intraveneus worden gegeven als natriumjodide of kaliumjodide (0,5-1 gram om de 12 uur). Nadeel is dat deze intraveneuze preparaten meestal niet in voorraad zijn. Jodium kan ook rectaal worden gegeven. Belangrijk is dat de jodium niet eerder dan 1 uur na de start van behandeling met thyreostatica wordt gegeven. Ook lithium blokkeert de afgifte van schildklierhormoon (cave renale en neurologische toxiciteit in deze situatie). De aanvangsdosis is 300 mg iedere 6 uur met daarna aanpassing van de dosering op basis van bepaling van de serum lithiumspiegel (streefwaarde 1 mEq/l).

- o Blokkade van de perifere omzetting van T4 naar T3.

Krachtige blokkade van de omzetting van T4 naar T3 kan worden bewerkstelligd door orale toediening van bepaalde jodiumbevattende radiologische contrastmiddelen. De hiervoor geschikte middelen zijn echter in Nederland niet beschikbaar. Remming van perifere conversie van T4 naar T3 wordt ook bewerkstelligd door toediening van hoge doseringen glucocorticoiden, b.v. 200-300 mg hydrocortison i.v. als aanvangsdosering, gevolgd door 100 mg i.v. iedere 8 uur. Het voordeel van toediening van glucocorticoiden is dat ook een eventuele absolute of relatieve bijnierschorsinsufficiëntie wordt behandeld. Ook bètablokkers remmen in beperkte mate de omzetting van T4 naar T3 (zie onder).

- o Remming van de effecten van T4 en T3 op de weefsels.

Hiervoor wordt toediening van een bètablokker aanbevolen (cave decompensatio cordis). Traditioneel wordt propranolol gegeven (aanvangsdosis 0,5 - 1 mg i.v. in 10 min., tijdens bewaking van het hartritme, en daarna 1-3 mg in 10-15 min. iedere paar uur totdat orale therapie met propranolol (60-80 mg iedere 4-6 uur) voldoende werkzaam is). Als alternatief voor propranolol wordt de ultrakort werkende bètablokker esmolol aanbevolen (oplaaddosis van 0,25-0,5 mg/kg in 5 tot 10 min. i.v., gevolgd door een continu infuus van 0,05-0,1 mg/kg/min).

In uitzonderingsgevallen kan behandeling met hemodialyse, plasmaferese, hemoperfusie of een emergency thyroïdectomie worden overwogen.

Conclusie

Niveau 4	Bij een patiënt met een bewezen thyreotoxicose is de diagnose thyreotoxische crise gebaseerd op klinische, en niet op biochemische, parameters. D Burch, 1993; Wartofsky, 2005
-----------------	---

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat patiënten met een thyreotoxische crise op een intensive care afdeling moeten worden behandeld waarbij de vitale functies worden bewaakt en zo nodig worden ondersteund en waarbij een aantal specifieke maatregelen wordt genomen gericht op de afgifte en werking van schildklierhormoon.

Literatuur

Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22: 263-277.

Wartofsky L. Thyrotoxic storm. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. The Thyroid, 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 651-657.

[Revisie 2012] III.4. Subklinische hyperthyreoïdie

III.4.1 Inleiding

5 Sinds het beschikbaar komen van gevoelige bepalingen voor het thyreoidstimulerend hormoon (TSH) worden regelmatig subklinische schildklierfunctiestoornissen gevonden. Subklinische hyperthyreoïdie is een biochemische diagnose en wordt gedefinieerd als de combinatie van een onderdrukte serum TSH-concentratie en een serumconcentratie vrij T4 en T3 in het normale gebied, ten gevolge van ofwel behandeling met schildklierhormoon ofwel een overproductie van T4 en/of T3. Geringe symptomen van hyperthyreoïdie kunnen al dan niet aanwezig zijn. Een afwijkende TSH-waarde betekent dat de serumwaarde van vrij T4 voor het individu niet normaal is, ook al ligt deze in het normale referentiegebied. Andere oorzaken van onderdrukking van de TSH-concentratie dienen te zijn uitgesloten, zoals medicatiegebruik (dopamine, glucocorticoïden), "non-thyroidal illness" en hypofysaire of hypothalamische insufficiëntie (Corssmit & Wieringa, 2003).

10 De oorzaken van endogene subklinische hyperthyreoïdie zijn gelijk aan die van manifeste hyperthyreoïdie, te weten multinodulair struma, solitaire autonome nodus, ziekte van Graves of thyreoiditis. De prevalentie van endogene subklinische hyperthyreoïdie bedraagt 0,7 tot 1,9%, die van exogene subklinische hyperthyreoïdie 1,3 tot 2,0% (Canaris et al, 2000; Sawin et al, 1991). Bij een aanzienlijk deel van de patiënten met subklinische hyperthyreoïdie normaliseert de TSH-spiegel na enige tijd. Daarom wordt aangeraden om het laboratoriumonderzoek altijd eerst te herhalen, b.v. na 1 tot 3 maanden, wanneer de patiënt weinig of geen klachten heeft of na 1 tot 2 weken, wanneer er duidelijk klachten zijn van hyperthyreoïdie of wanneer sprake is van atriumfibrilleren of andere cardiale problemen. In geval van een persisterende endogene subklinische hyperthyreoïdie wordt geadviseerd een schildklierscintigrafie te verrichten om de oorzaak van de endogene subklinische hyperthyreoïdie vast te stellen (Surks et al, 2004).

25 Er zijn aanwijzingen dat een subklinische hyperthyreoïdie een ongunstige invloed heeft op morbiditeit en mogelijk ook sterfte (Surks et al, 2004; Parle et al, 2001).

30

III.4.2 Effecten van subklinische hyperthyreoïdie

Subklinische hyperthyreoïdie hangt statistisch significant samen met boezemfibrilleren; onderzoekers van het Framingham-cohort stelden vast dat bij mensen ouder dan 60 jaar met een TSH-spiegel < 0,1 mU/l na 10 jaar de cumulatieve incidentie van atriumfibrilleren 28% was, vergeleken met 11% in de groep met een normale TSH-concentratie. Van de groep met een TSH < 0,1 mU/l en atriumfibrilleren had 15% een manifeste hyperthyreoïdie en 85% een subklinische (Sawin et al, 1994). Het verhoogde risico van atriumfibrilleren bij subklinische hyperthyreoïdie werd recent bevestigd door Cappola et al (Cappola et al, 2006). In deze studie hadden personen met een serum TSH < 0,44 mU/l in vergelijking met euthyreote individuen na een follow-up van 13 jaar een tweevoudig verhoogde kans op atriumfibrilleren. Daarnaast lijken de vorm en de functie van het hart ongunstig te worden beïnvloed door subklinische hyperthyreoïdie (Surks & Ocampo, 1996). Kleine studies laten een daling van de polsfrequentie en verbetering van echografische parameters (zoals de linkerventrikelmassa index) na behandeling zien (Sgarbi et al, 2003; Faber et al, 2001). Of subklinische hyperthyreoïdie leidt tot een verhoogde cardiovasculaire sterfte is onzeker. Parle et al (2001) vonden in hun populatiestudie van mensen van 60 jaar of ouder dat de totale mortaliteit en de cardiovasculaire mortaliteit hoger waren bij personen met een serum TSH < 0,5 mU/l na een follow-up van 2-5 jaar. Gussekloo et al (2004) volgden een cohort van individuen ouder dan 85 jaar gedurende 4 jaar. Degenen met een verlaagd TSH-gehalte hadden de hoogste mortaliteit. In tegenstelling hiermee vonden Walsh et al (2005) in een jonger cohort (gemiddelde leeftijd 50 jaar) geen verhoogde frequentie van cardiovasculaire mortaliteit. Ook Cappola et al (2006) vonden in hun recente prospectieve populatiestudie geen toename in cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met subklinische hyperthyreoïdie.

50 Verder hangt subklinische hyperthyreoïdie statistisch significant samen met osteoporose bij postmenopauzale vrouwen (Faber & Galloe, 1994). Er zijn aanwijzingen dat de fractuurincidentie verhoogd is. In een grote studie hadden vrouwen boven de 65 jaar met een TSH-spiegel < 0,1 mU/l een ruim 3 maal zo grote kans op heupfracturen (95% CI: 1,0 tot 12,9) en een ruim viermaal zo grote kans op wervelfracturen (95% CI: 1,3 – 15,6) dan vrouwen met een normale TSH-spiegel (vrij T4- en T3-waarden werden in deze studie niet gemeten) (Bauer et al, 2001). Kleine studies laten een verbetering van de botdichtheid zien na behandeling van endogene subklinische hyperthyreoïdie (Mudde et al, 1994; Faber et al, 1998).

60

Tot slot lijkt het cognitief functioneren negatief te worden beïnvloed: een grote prospectieve studie laat een meer dan drievoudig verhoogd risico van dementie zien bij patiënten met subklinische hyperthyreoïdie (95% CI: 1,2 tot 10,0) (Kalmijn et al, 2000). Het mechanisme hierachter is nog onduidelijk.

5

[Revisie 2012] III.4.3 Subklinische hyperthyreoïdie: behandelen of niet behandelen?

[Revisie 2012] Collet et al (2012) hebben in een meta-analyse van individuele data uit prospectieve cohortstudies laten zien dat endogene subklinische hyperthyroïdie, gedefinieerd als thyrotropinwaarden lager dan 0.45 mIU/L én met normale waarden van vrij thyroxine, was geassocieerd met een verhoogd risico op totale sterfte, cardiovasculaire sterfte en atriumfibrilleren. Hun voor leeftijd en sekse gecorrigeerde analyses gaven de volgende schattingen van de risico's van subklinische hypothyreoïdie: totale sterfte (hazard ratio: 1.24, 95% BI: 1.06-1.46), cardiovasculaire sterfte (hazard ratio: 1.29; 95% BI: 1.02-1.62), cardiovasculaire events (hazard ratio 1.21; 95% BI: 0.99-1.46), en boezemfibrilleren (hazard ratio: 1.68; 95% BI: 1.16-2.43). Of de grootte van de risico's ook klinische betekenis heeft, is gezien de brede betrouwbaarheidsintervallen niet duidelijk.² Een consensuspanel, ingesteld door de American Endocrine Society, de American Thyroid Association en de American is nagegaan of subklinische hyperthyroïdie is geassocieerd met met verminderde botdichtheid en fracturen. Het consensuspanel oordeelde dat er een matige samenhang is tussen serum TSH-waarden < 0.1 mIU/l en verminderde botdichtheid, maar er onvoldoende bewijs is voor een verhoogd risico op fracturen. Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken gedaan met betrekking tot behandeling van subklinische hyperthyreoïdie. Er is derhalve geen bewijs dat behandeling een gunstig effect heeft op de hiervoor vermelde eindpunten.

25 Conclusies

	Subklinische hyperthyreoïdie is een biochemische diagnose. Geringe symptomen van hyperthyreoïdie kunnen al dan niet aanwezig zijn
	Een consensuspanel, ingesteld door de American Endocrine Society, de American Thyroid Association en de American oordeelde dat er een matige samenhang is tussen serum TSH-waarden < 0.1 mIU/l en verminderde botdichtheid.
[Revisie 2012] Kwaliteit van bewijs: Matig	Endogene subklinische hyperthyroïdie, gedefinieerd als thyrotropinwaarden lager dan 0.45 mIU/L en met normale waarden van vrij thyroxine, was geassocieerd met een verhoogd risico op totale sterfte, cardiovasculaire sterfte en atriumfibrilleren. Collet, 2012
	Er zijn géén gerandomiseerde klinische trials beschikbaar, met betrekking tot behandeling van subklinische hyperthyreoïdie. Er is dus géén bewijs dat behandeling van endogene subklinische hyperthyreoïdie een gunstig effect heeft op totale sterfte, cardiovasculaire sterfte, atriumfibrilleren of verminderde botdichtheid.

Aanbevelingen

30 Naar de mening van de werkgroep dienen patiënten met een onderliggend schildklierlijden en een bij herhaling aangetoonde subklinische hyperthyreoïdie (m.n. indien de TSH-spiegel < 0,1 mU/l bedraagt) te worden behandeld indien er symptomen van hyperthyreoïdie bestaan, wanneer er atriumfibrilleren (en/of andere cardiale pathologie) aanwezig is, of wanneer er sprake is van een verminderde botdichtheid. Aan dit advies liggen pathofysiologische en epidemiologische overwegingen ten grondslag.

35

² Doorgaans wordt aan hazard ratio's van 2 of meer pas klinische betekenis toegekend. Als we de drempel zouden verlagen naar 1.5 is het gezien de bovengrens van de betrouwbaarheidsintervallen mogelijk dat het om betekenisvolle risicotoenames gaat voor totale en cardiovasculaire sterfte, terwijl de risicotoename voor atriumfibrilleren in ieder geval betekenisvol is. Met het oog op de GRADE-classificatie kan worden opgemerkt dat er geen aanwijzingen zijn voor ernstige risk of bias, inconsistentie, publicatiebias en indirect bewijs, maar wel aanwijzingen voor onnauwkeurigheid (wijd betrouwbaarheidsinterval) van de geschatte risicotoenames voor totale en cardiovasculaire sterfte. Kwaliteit van bewijs is derhalve matig.

Naar de mening van de werkgroep zijn wel en niet behandelen bij overige patiënten met endogene

subklinische hyperthyreoïdie beide te verdedigen opties. Bij het maken van een keuze dienen naar de mening van de werkgroep de menopauzestatus en de leeftijd van de patiënt te worden betrokken. De werkgroep adviseert postmenopauzale vrouwen en personen ouder dan 60 jaar te behandelen, m.n. indien de TSH-spiegel < 0,1 mU/l bedraagt.

Wanneer tot een expectatief beleid wordt besloten, wordt jaarlijkse controle aanbevolen.

10 Literatuur

Bauer DC, Ettinger B, Nevit MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 2001; 134: 561-568.

Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-534.

Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295: 1033-1041.

Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, Iervasi G, Asvold BO, Sgarbi JA, Völzke H, Gencer B, Maciel RM, Molinaro S, Bremner A, Luben RN, Maisonneuve P, Cornuz J, Newman AB, Khaw KT, Westendorp RG, Franklyn JA, Vittinghoff E, Walsh JP, Rodondi N; for the Thyroid Studies Collaboration. Subclinical Hyperthyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *Arch Intern Med*. 2012 Apr 23. [Epub ahead of print]

Corssmit EPM, Wiersinga WM. Subklinische hyperthyreoïdie: niet per se een schildklierandoening. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 1153-1155.

Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 350-356.

Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedus L, Siersbaek-Nielsen K. Normalization of serum thyrotropin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 285-290.

Faber J, Wijnberg N, Schifter S, Mehlsen J. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 391-396.

Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292: 2591-2599.

Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 733-737.

Mudde AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 421-424.

Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 358: 861-865.

Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PW, Hershman JM. Low serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1991; 151: 165-168.

Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-1252.

Sgarbi JA, Villaca FG, Garbeline B, Villar HE, Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1672-1677.

Surks MI, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 1996; 100: 217-223.

Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-238.

Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2467-2472.

III.5. Thyreoïditis

Inleiding

5 Thyreoïditis is ontsteking van de schildklier. Dit kan verschillende oorzaken hebben: fysisch (palpatie, bestraling), microorganismen en autoimmuniteit. In dit hoofdstuk zullen twee vormen van thyreoïditis worden besproken: subacute granulomateuze thyreoïditis en subacute lymfocyttaire thyreoïditis. Postpartumthyreoïditis wordt apart besproken in hoofdstuk V.4 (Berghout & Muller, 2003).

10 III.5.1 Subacute granulomateuze thyreoïditis (thyreoïditis van De Quervain)

Subacute granulomateuze thyreoïditis kent een aantal synoniemen: subacute – De Quervain (1904) – thyreoïditis, subacute non-suppuratieve thyreoïditis, pseudo-reuscel-thyreoïditis of struma granulomatososa.

15 *Epidemiologie*

De incidentie is ongeveer een vijfde tot een achtste van de incidentie van de ziekte van Graves (Nikolai, 1989; Woolner et al, 1957). In een Japanse studie had 2.2% van alle 151.094 patiënten die in een periode van 7 jaar werden verwezen voor een schildklierziekte een subacute granulomateuze thyreoïditis (Litaka et al, 1996).

20 Subacute granulomateuze thyreoïditis ontstaat doorgaans tussen het 30-ste en 60-ste levensjaar, de gemiddelde leeftijd bij presentatie is 44 jaar. De man-vrouw verhouding wordt wisselend gerapporteerd van 1 : 3 tot 1:10 (Litaka et al, 1996; Lazarus, 1996; Martino et al, 1987; Tomer & Davies, 1993; Volpe, 1989).

25 *Etiologie*

De meest gangbare opvatting is dat subacute granulomateuze thyreoïditis wordt veroorzaakt door een virale infectie of een postvirale inflammatie (Berghout & Muller, 2003). Een aantal studies heeft een associatie gerapporteerd tussen de bof en het ontstaan van een subacute granulomateuze thyreoïditis (Eylan et al, 1957).

30 *Beloop*

In 75% van de gevallen presenteert een subacute granulomateuze thyreoïditis zich met een passagere thyreotoxicose met een mild beloop (Litaka et al, 1996; Lazarus, 1996; Nikolai et al, 1981). De thyreotoxicose wordt veroorzaakt door destructie van de schildklier en is dus 'self-limiting'. Gewoonlijk duurt de thyreotoxicose 2-10 weken, permanente hypothyreoïdie ontstaat zelden (Lazarus, 1996; De Bruin et al, 1990). In een studie van Nikolai et al werden 124 patiënten gedurende 1-15 jaar gevolgd en werden geen patiënten met een hypothyreoïdie gevonden (Nikolai et al, 1981). Litaka et al vonden in een studie bij 3344 patiënten die een subacute granulomateuze thyreoïditis hadden doorgemaakt een recidiefpercentage van ruim 2%, gemiddeld diende het recidief zich na $14,5 \pm 4,5$ jaar aan (Litaka et al, 1996).

45 *Diagnostiek*

Veel voorkomende klachten zijn: pijn in de schildklierregio, moeheid, malaise, spier- en gewrichtspijn (Lazarus, 1996; Tomer & Davies, 1993; Volpe et al, 1967). Bij lichamelijk onderzoek is er doorgaans een struma palpabel, vrijwel altijd is palpatie van de schildklier pijnlijk (Lazarus, 1996; Volpe et al, 1967). Laboratoriumonderzoek laat in 97% van de gevallen een bezinking > 40 mm in het eerste uur zien (Litaka et al, 1996). Geringe anemie en leukocytose worden vaak gevonden (Lazarus, 1996). Bij schildklierscintigrafie is de opname laag (gewoonlijk $< 2\%$) (Litaka et al, 1996; Lazarus, 1996).

50 De differentiaaldiagnose omvat: acute pharyngitis, acute infectieuze thyreoïditis en bloeding in een pre-existente nodus (Berghout & Muller, 2003). Omdat de behandeling van deze aandoening anders is, is het van groot belang om een zekere diagnose te stellen. Een pijnlijk struma wijst op een schildklieraandoening. Subacute granulomateuze thyreoïditis gaat gepaard met een thyreotoxicose terwijl een bloeding in een nodus zich niet presenteert met een thyreotoxicose. Acute infectieuze thyreoïditis geeft in het algemeen meer systemische symptomen (koorts, pijn, verhoogde bezinking) dan een subacute granulomateuze thyreoïditis. In geval van twijfel kan een diagnostische punctie worden verricht (Berghout & Muller, 2003).

55 *Behandeling*

Behandeling in de acute fase is puur symptomatisch en in asymptomatische gevallen dus niet geïndiceerd. Niet-steroidale ontstekingsremmers (bijvoorbeeld aspirine 3-6 maal daags 600 mg) zijn eerste keus (Litaka et al, 1996; Lazarus, 1996; Volpe, 1993). Als na 3-4 dagen onvoldoende pijnstilling is bereikt, kunnen steroïden - bijvoorbeeld prednison 40 mg/dag – worden ingezet (Litaka et al, 1996; Yamamoto et al, 1987). Steroïden moeten binnen 48 uur tot aanzienlijke klachtenvermindering lijden. Na 4 dagen kan de prednison worden verlaagd naar 30 mg en vervolgens wekelijks met 5 mg worden gereduceerd. De thyreotoxicose kan symptomatisch worden behandeld met bètablokkers (bijvoorbeeld 40-120 mg propranolol of 25-50 mg atenolol per dag) gedurende 4 tot 6 weken. Thyreostatica zijn niet effectief – er is immers geen overproductie van schildklierhormoon – en dienen niet te worden gegeven.

De behandeling van hypothyreoïdie bestaat uit substitutie met L-Thyroxine. Na 2 maanden kan worden geprobeerd de substitutiebehandeling te staken om te zien of remissie is opgetreden (Berghout & Muller, 2003).

15 *Vervolgbeleid*

Er zijn geen gegevens die aantonen dat na een initieel herstel van subacute granulomateuze thyreoïditis de kans op ontwikkeling van hypothyreoïdie is verhoogd. Om die reden wordt na initieel herstel geen follow-up geadviseerd (Berghout & Muller, 2003).

20 **Conclusies**

Niveau 3	De incidentie van subacute granulomateuze thyreoïditis is ongeveer eenvijfde tot eenachtste van de incidentie van de ziekte van Graves. C Nikolai, 1989; Woolner, 1957
Niveau 3	In 75% van de gevallen presenteert een subacute granulomateuze thyreoïditis zich met een passagere thyreotoxicose met een mild beloop. C litaka, 1996; Lazarus, 1996; Nikolai, 1981
Niveau 4	Behandeling van de inflammatie is symptomatisch met in eerste instantie NSAID's eventueel gevolgd door steroïden. De thyreotoxicose kan symptomatisch worden behandeld met bètablokkers. D litaka, 1996; Lazarus, 1996; Volpe, 1993
Niveau 3	Er zijn geen gegevens om aan te tonen dat na een initieel herstel van subacute granulomateuze thyreoïditis de kans op ontwikkeling van hypothyreoïdie is verhoogd. C Woolner, 1957; litaka, 1996; Lazarus, 1996

Aanbevelingen

25 Behandeling van de inflammatie bij subacute granulomateuze thyreoïditis is symptomatisch met in eerste instantie NSAID's, eventueel gevolgd door steroïden.

30 Behandeling van thyreotoxicose in het kader van subacute granulomateuze thyreoïditis dient alleen te geschieden bij symptomen en wel met een bètablokker. Thionamiden hebben geen plaats in de behandeling van een thyreotoxicose in het kader van subacute granulomateuze thyreoïditis.

35 Behandeling van hypothyreoïdie kan na twee maanden worden gestaakt om te zien of remissie is opgetreden.

III.5.2 Subacute lymfocyttaire thyreoïditis

40 Subacute lymfocyttaire thyreoïditis en postpartumthyreoïditis kunnen worden beschouwd als varianten van chronische lymfocyttaire thyreoïditis (Ziekte van Hashimoto) (Berghout & Muller, 2003). Indien de

aandoening zich presenteert in het eerste jaar postpartum dan wordt het postpartumthyreoïditis genoemd (Berghout & Muller, 2003).

Epidemiologie

5 De prevalentie van subacute lymfocyttaire thyreoïditis wordt wisselend opgegeven en varieert van 0-23% van alle gevallen van thyreotoxicose (Dorfman et al, 1977; Nikolai et al, 1980; Schorr et al, 1986; Vitug et al, 1985; Williams et al, 1983; Woolf & Daly, 1976). Subacute lymfocyttaire thyreoïditis kan op alle leeftijden ontstaan. Het komt iets vaker voor bij vrouwen dan bij mannen met een man-vrouw verhouding van 2:3 tot 1:2 (Lazarus, 1996; Nikolai et al, 1980).

Etiologie

10 Subacute lymfocyttaire thyreoïditis wordt veroorzaakt door een destructieve auto-immuunthyreoïditis. De luxerende factor(en) is/zijn onbekend (Berghout & Muller, 2003).

Beloop

15 In het klassieke beloop wordt een thyreotoxische fase gevolgd door een fase van hypothyreoïdie (Berghout & Muller, 2003). Subacute lymfocyttaire thyreoïditis kan zich echter ook presenteren met een passagere thyreotoxicose of hypothyreoïdie. De thyreotoxicose duurt doorgaans 1 tot 2 maanden en gaat altijd spontaan over (immers destructie gemedieerd) (Berghout & Muller, 2003). Permanente hypothyreoïdie ontstaat in ongeveer 6% van de gevallen.

Diagnostiek

25 Subacute lymfocyttaire thyreoïditis moet met name worden onderscheiden van de ziekte van Graves (Berghout & Muller, 2003). Ophthalmopathie en de aanwezigheid van TSH-receptorantistoffen wijzen op de ziekte van Graves. Bij schildklierscintigrafie is in geval van subacute lymfocyttaire thyreoïditis de opname laag (Berghout & Muller, 2003).

Behandeling

30 De behandeling van thyreotoxicose is in geval van klachten symptomatisch, met een bètablokker (bijvoorbeeld 40-120 mg propranolol of 25-50 mg atenolol per dag) (Berghout & Muller, 2003). Asymptomatische patiënten behoeven niet te worden behandeld. De behandeling van (symptomatische) hypothyreoïdie bestaat uit substitutie met L-Thyroxine (Berghout & Muller, 2003). Thyreostatica zijn niet effectief – er is immers geen overproductie van schildklierhormoon – en dienen niet te worden gegeven.

Vervolgbeleid

35 Gezien de kans op het ontwikkelen van een permanente hypothyreoïdie wordt jaarlijkse controle van de schildklierfunctie geadviseerd (Berghout & Muller, 2003).

Conclusies

Niveau 3	De prevalentie van subacute lymfocyttaire thyreoïditis wordt wisselend opgegeven. Deze varieert van 0-23% van alle gevallen van thyreotoxicose. C Dorfman, 1997; Nikolai, 1980; Schorr, 1986; Vitug, 1985; Williams, 1983; Woolf, 1976
Niveau 3	In het klassieke beloop wordt een thyreotoxische fase gevolgd door een fase van hypothyreoïdie. Subacute lymfocyttaire thyreoïditis kan zich echter ook presenteren met een passagere thyreotoxicose of hypothyreoïdie. C Berghout, 2003
Niveau 4	De behandeling van thyreotoxicose is in geval van klachten symptomatisch met een bètablokker (bijvoorbeeld 40-120 mg propranolol of 25-50 mg atenolol per dag). De behandeling van (symptomatische) hypothyreoïdie bestaat uit substitutie met L-Thyroxine. D Berghout, 2003
Niveau 3	De kans op het ontwikkelen van een permanente hypothyreoïdie is ongeveer 6%.

Aanbevelingen

- 5 Behandeling van thyreotoxicrose in het kader van subacute lymfocytair thyreoïditis dient alleen te geschieden bij symptomen en wel met een bètablokker. Thionamiden hebben geen plaats in de behandeling van een thyreotoxicrose in het kader van subacute lymfocytair thyreoïditis.
- 10 De behandeling van (symptomatische) hypothyreoïdie bestaat uit substitutie met L-thyroxine.

Literatuur

- 15 Berghout A, Muller AF. Multinodular goiter, toxic adenoma and thyroiditis. In: Harris PE, Bouloux P-MG, Biller BMK, editors. *Endocrinology in Clinical Practice*. first ed. London: Martin Dunitz Ltd; 2003. 269-285.
- Bruin TW de, Riekhoff FP, de Boer JJ. An outbreak of thyrotoxicosis due to atypical subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 396-402.
- 20 De Quervain F. Die akute nicht eiterige thyreoïditis und die beteiligung der schilddrüse an akute intoxicationen und infektionen überhaupt. *Mitteilungen aus dem grenzgebieten der medizinen und chirurgie* 1904; 2: 1-165.
- Dorfman SG, Cooperman MT, Nelson RL, Depuy H, Peake RL, Young RL. Painless thyroiditis and transient hyperthyroidism without goiter. *Ann Intern Med* 1977; 86: 24-28.
- 25 Eylan E, Zmucky R, Sheba C. Mumps virus and subacute thyroiditis. Evidence for a causal association. *Lancet* 1957; 1: 1062-1063.
- Iitaka M, Momotani N, Ishii J, Ito K. Incidence of subacute thyroiditis recurrences after a prolonged latency: 24-year survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 466-469.
- Lazarus JH. Silent thyroiditis and subacute thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's. The thyroid, a fundamental and clinical text*. 7-th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. 577-591.
- 30 Martino E, Buratti L, Bartalena L, Mariotti S, Cupini C, Aghini-Lombardi F et al High prevalence of subacute thyroiditis during summer season in Italy. *J Endocrinol Invest* 1987; 10: 321-323.
- Nikolai TF, Brosseau J, Kettrick MA, Roberts R, Beltaos E. Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism (silent thyroiditis). *Arch Intern Med* 1980; 140: 478-482.
- 35 Nikolai TF, Coombs GJ, McKenzie AK. Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism and subacute thyroiditis. Long-term follow-up. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1455-1458.
- Nikolai TF. Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism. *Thyroid Today* 1989; 2: 1.
- 40 Schorr AB, Miller JL, Shtasel P, Rose LI. Low incidence of painless thyroiditis in the Philadelphia area. *Clin Nucl Med* 1986; 11: 379-380.
- Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev* 1993; 14: 107-120.
- Vitug AC, Goldman JM. Silent (painless) thyroiditis. Evidence of a geographic variation in frequency. *Arch Intern Med* 1985; 145: 473-475.
- 45 Volpe R, Row VV, Ezrin C. Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27: 1275-1284.
- Volpe R. Subacute thyroiditis. In: Burrow GN, Oppenheimer JH, Volpe R, editors. *Thyroid function and disease*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1989. 179
- 50 Volpe R. The management of subacute (DeQuervain's) thyroiditis. *Thyroid* 1993; 3: 253-255.
- Williams I, Ankrett VO, Lazarus JH, Volpe R. Aetiology of hyperthyroidism in Canada and Wales. *J Epidemiol Community Health* 1983; 37: 245-248.
- Woolf PD, Daly R. Thyrotoxicosis with painless thyroiditis. *Am J Med* 1976; 60: 73-79.
- Woolner LB, McConahey WM, Bears OH. Granulomatous thyroiditis (De Quervain thyroiditis). *J Clin Endocrinol Metab* 1957; 17: 1202-1221.
- 55 Yamamoto M, Saito S, Sakurada T, Fukazawa H, Yoshida K, Kaise K et al Effect of prednisolone and salicylate on serum thyroglobulin level in patients with subacute thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 27: 339-344.

[Revisie 2012]IV. THERAPIE PRIMAIRE HYPOTHYREOÏDIE

[Revisie 2012]IV.1. Klinische hypothyreoïdie

5 Inleiding

Primaire hypothyreoïdie is gedefinieerd als de situatie waarin de TSH-concentratie is verhoogd en de concentratie van vrij T4 is verlaagd (Braverman & Utiger, 2005). Primaire hypothyreoïdie wordt veroorzaakt door ziekten waarbij schildklierweefsel wordt aangetast of waarbij de synthese van schildklierhormoon is verstoord (Braverman & Utiger, 2005). Onbehandelde primaire hypothyreoïdie kan vele klachten veroorzaken. Kenmerkende symptomen zijn: koude-intolerantie, obstipatie, droge huid, bradycardie, heesheid en verminderd cognitief functioneren (Roberts & Ladenson, 2004). In ernstige gevallen kan hartfalen, coma en mentale retardatie (kinderen) ontstaan (Roberts & Ladenson, 2004).

15 Prevalentie en etiologie

15 In bevolkingsonderzoeken worden prevalentiecijfers van 0,3-0,4% gerapporteerd (Canaris et al, 2000; Hollowell et al, 2002; Hoogendoorn et al, 2006). De prevalentie is bij vrouwen groter dan bij mannen en neemt toe met de leeftijd (Roberts & Ladenson, 2004); bij vrouwen ouder dan 60 jaar tot 2% (Parle et al, 1991). De meest voorkomende oorzaak van hypothyreoïdie is auto-immuunthyreoïditis (Roberts & Ladenson, 2004; Dayan & Daniels, 1996). Andere oorzaken zijn iatrogeen – na thyreoïdectomie of radioactief jodium - , congenitale hypothyreoïdie, aangeboren aandoeningen als het syndroom van Down of Turner, of medicatie (amiodarone, lithium) (Roberts & Ladenson, 2004). Wereldwijd is jodiumdeficiëntie echter de meest prevalentie oorzaak van hypothyreoïdie (Roberts & Ladenson, 2004).

25 [Revisie 2012]IV.1.1 Behandeling

25 Algemeen: Het doel van de behandeling is het laten verdwijnen van klachten en het voorkomen van complicaties. Dit kan bij de meeste – maar niet alle – patiënten worden gerealiseerd door het bereiken van euthyreoïdie. Ook bij optimale behandeling is niet iedere patiënt volledig klachtenvrij. Er zijn vaak restklachten ondanks een biochemisch adequate substitutie, waardoor de kwaliteit van leven verminderd blijft (Saravanan et al, 2002; Wekking et al, 2005).

30 Hypothyreoïdie wordt behandeld met levothyroxine (LT4) (Roberts & Ladenson, 2004, Toft, 1994). De plasma halfwaardetijd van L-thyroxine is 7 dagen, waardoor na het bereiken van een 'steady state' zeer stabiele T4- en T3- concentraties worden gemeten (Roberts & Ladenson, 2004). Thyroxine wordt in de dunne darm geresorbeerd, waarbij 80% van een orale dosis wordt opgenomen (Roberts & Ladenson, 2004).

35 Dosering: De substitutiedosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht en de etiologie van de hypothyreoïdie. De gemiddelde substitutiedosering voor volwassenen is 1,8 microgram/kg, de spreiding is groot en de behoefte aan schildklierhormoon is na ("near-total") thyreoïdectomie in het algemeen groter dan bij hypothyreoïdie op auto-immuunbasis (Roberts & Ladenson, 2004).

40 Bij jonge gezonde patiënten kan direct worden gestart met een volledige substitutiedosering (Roberts & Ladenson, 2004). In een gerandomiseerde prospectieve studie van 50 gezonde patiënten (gemiddelde leeftijd 47 jaar) werd een titratieregime (startdosering 25 microgram/dag met dosis aanpassing iedere 4 weken) vergeleken met onmiddellijke start van een volledige substitutiedosis (1,6 microgram/kg). Het gebruik van een volledige substitutiedosering gaf sneller euthyreoïdie, maar er waren geen verschillen in de kwaliteit van leven tussen beide groepen. Er waren geen cardiovasculaire complicaties (Roos et al, 2005), [Revisie 2012]hetgeen ook in deze studiegroep niet was te verwachten en waarvan de bestudering overigens geen doel van de studie was. Op grond van bovenstaande gegevens heeft de werkgroep bij jonge, gezonde patiënten geen voorkeur voor een snel of langzaam titratieschema. Bij ouderen (op grond van referentie (Sawin et al, 1994) arbitrair gedefinieerd als > 59 jaar) of patiënten met relevante co-morbiditeit (met name cardiale ischemie) wordt geadviseerd om langzamer te starten: bijvoorbeeld een startdosering van 25 microgram, waarbij de dosis iedere twee weken met 25 microgram wordt verhoogd tot 75 microgram waarna op geleide van TSH verder wordt getitreerd. Iedere 4-6 weken kan op geleide van TSH en FT4 de dosis worden aangepast (eerder is gezien de lange halfwaardetijd van L-thyroxine zinloos). Het streven is een TSH in het referentiegebied. Er zijn op dit moment geen argumenten om bij de standaardbehandeling van patiënten met een primaire hypothyreoïdie te streven naar een laagnormale TSH (Brabant et al, 2006; Walsh et al, 2006).

55 In het algemeen wordt geadviseerd L-thyroxine eenmaal daags, een half uur voor het ontbijt in te nemen. [Revisie 2012]In een pilotstudie van Bolk et al (2007) kwam naar voren dat als L-thyroxine vlak voor het slapen gaan wordt ingenomen, dit hogere FT4- en lagere TSH-waarden tot gevolg heeft

(Bolk et al, 2007). Bij inname 's avonds is de benodigde dosering om euthyreoïdie te berei-
ken lager dan bij inname 's ochtends (15). **[Revisie 2012]**Een door Bolk et al (2010) uitgevoerde RCT
bevestigde deze uitkomsten. Voorts bleek in deze studie met lage tot matige kwaliteit van bewijs dat
het 's ochtends of 's avonds innemen van L-thyroxine geen verschillend effect op kwaliteit van leven,
angst en depressiviteit had. L-thyroxine kan dus zowel 's ochtends op de nuchtere maag als 's avonds
voor het slapen gaan worden ingenomen. **[Revisie 2012]**Hierbij kan nog worden opgemerkt dat be-
halve geneesmiddelen (zie IV.1.2) ook dranken zoals koffie en vruchtensappen de opname van thy-
roxine uit de dunne darm kunnen remmen (Ward et al, 2010).

Bij stabiel ingestelde patiënten kan worden volstaan met jaarlijkse controle van het TSH. Er
zijn geen argumenten om de behandeling routinematig in de tweede lijn te laten plaatsvinden.

Ten aanzien van het beleid bij zwangerschap wordt nadrukkelijk verwezen naar het hoofdstuk
hypothyreoïdie en zwangerschap. Voor de substitutie van hypothyreoïdie na de behandeling van een
schildkliercarcinoom wordt verwezen naar de desbetreffende CBO-richtlijn.

15 Persisterende klachten na biochemisch optimale behandeling en T4/T3-combinatietherapie

Ondanks een biochemisch optimale instelling houdt een belangrijk deel van de patiënten die worden
behandeld voor hypothyreoïdie nog klachten (Saravanan et al, 2002; Wekking et al, 2005). Een van
de mogelijke verklaringen is dat er geen bijdrage vanuit de schildklier is aan de beschikbare hoeveel-
heid T3 (Roberts & Ladenson, 2004). **[Revisie 2012]**In andere verklaringen spelen polymorfismen van
dejdinasen en schildklierhormoontransporters een rol, maar de beschikbare evidence is nog frag-
mentarisch en niet consistent (Appelhof et al, 2005; Deure et al, 2008; Panicker et al, 2009; Okosie-
me, 2011).

In een meta-analyse van Grozinsky-Glasberg et al (2006) van 11 studies met in totaal 1216
gerandomiseerde patiënten bleek er – ten aanzien van lichaamspijn, depressie, angst, kwaliteit van
leven en lipiden - geen verschil tussen T4/T3-combinatietherapie versus T4-monotherapie. In de zo-
juist beschreven meta-analyse is een grote Nederlandse studie opgenomen waarin T4 en T3 in ver-
schillende [microgram]verhoudingen zijn gedoseerd (5:1 en 10:1) en waarin T4/T3-combinatietherapie
wordt vergeleken met T4-monotherapie (Appelhof et al, 2005). Patiënten verkozen de combinatiether-
rapie waarin de verhouding van T4:T3 = 5:1. Deze voorkeur voor T4/T3-combinatietherapie werd niet
weerspiegeld in de uitkomsten van vragenlijsten aangaande stemming, moeheid, kwaliteit van leven,
algemene psychopathologie of in een testbatterij met betrekking tot neurocognitief functioneren. Wel
bleek gewichtsverlies geassocieerd met voorkeur voor T4/T3-combinatietherapie. In de groep patiën-
ten die combinatietherapie gebruikte in een T4:T3 verhouding van 5:1 (de behandelarm die de patiën-
ten verkozen) was echter in 51% van de patiënten het TSH onderdrukt en was er een geringe – maar
statistisch significante – toename in hartfrequentie en parameters van botombouw. Het gewichtsver-
lies was derhalve mogelijk een teken van oversubstitutie. Om die reden wordt T4/T3-
combinatietherapie niet als standaardbehandeling geadviseerd voor patiënten met primaire hypothy-
reoïdie (Appelhof et al, 2005). **[Revisie 2012]**Na de meta-analyse van Grozinsky-Glasberg et al
(2006) verschenen nog meta-analyses van Joffe et al (2007) en van Ma et al (2009). Deze reviewers
includeerden vrijwel dezelfde studies als Grozinsky-Glasberg et al (2006) en komen tot identieke con-
clusies. In twee recente gerandomiseerde studies (Nygaard et al, 2009; Fadeyev et al (2010) werd
T4/T3-combinatietherapie met T4-monotherapie vergeleken voor onder andere de eindpunten depres-
siviteit en kwaliteit van leven respectievelijk bloedlipiden. Ook nu werd geen verschil gezien tussen
monotherapie en combinatietherapie wat depressiviteit en kwaliteit van leven betreft. Fadeyev et al
(2010) vonden anders dan Grozinsky-Glasberg et al (2006) een gunstiger effect van combinatiether-
rapie op bloedlipiden (LDL-cholesterol en totaal cholesterol), maar het betreft hier een kleine studie
(n=36) en een dusdanig groot effect dat het vermoeden rijst hier met een selecte studiegroep van
doen te hebben. Zowel de meta-analyse van Grozinsky-Glasberg et al (2006) als de studie van Ny-
gaard et al (2009) laten zien dat monotherapie en combinatietherapie bij ongeveer 4-5% van de pati-
ënten bijwerkingen geeft.

Voor de praktijk is het verdedigbaar om bij patiënten met persisterende klachten te streven
naar een TSH in het laagnormale gebied. Daarnaast is het van belang om alternatieve oorzaken van
de klachten zorgvuldig na te gaan, in dit verband dient nadrukkelijk aandacht te worden geschonken
aan met primaire – auto-immuun – hypothyreoïdie geassocieerde ziektebeelden zoals diabetes melli-
tus type I, (auto-immuun) bijnierschorsinsufficiëntie, pernacieuze anemie en coeliakie.

Ten aanzien van het beleid bij zwangerschap wordt nadrukkelijk verwezen naar het hoofdstuk
hypothyreoïdie en zwangerschap. Op grond van theoretische overwegingen wordt het gebruik van
T4/T3-combinatietherapie tijdens zwangerschap nadrukkelijk ontraden.

IV.1.2 Geneesmiddelinteracties

Verschillende medicamenten interfereren met de opname van schildklierhormoon door de tractus digestivus. Galzuurbinders, ijzerzouten, antacida, calciumcarbonaat, aluminiumhydroxide en sucralfaat verminderen de resorptie van thyroxine (Campbell et al, 1994; Centanni et al, 2006; Harmon & Seifert, 1991; Singh et al, 2000; Witztum et al, 1978). In casuïstische mededelingen is gemeld dat ook raloxifene en ciproxin de absorptie van thyroxine verminderen (Cooper et al, 2005; Siraj et al, 2003). Het advies is om tussen inname van bovengenoemde middelen en L-thyroxine een interval van 2-4 uur aan te houden. Fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en rifampicine veroorzaken een snellere klaring van L-thyroxine waardoor er een hogere behoefte aan schildklierhormoon ontstaat (Cavlieri et al, 1973; Isley, 1987; Oppenheimer et al, 1968; Surks & DeFesi, 1996). Behandeling met oestrogenen leidt via een verhoging van het thyroxinebindend globuline in sommige gevallen ook tot een klinisch relevante verhoogde behoefte aan schildklierhormoon (Arafah, 2001).

IV.1.3. Ongewenste effecten van overbehandeling met L-thyroxine

Oversubstitutie resulteert in subklinische of zelfs manifeste hyperthyreoïdie. Dit komt frequent voor. Zo bleek in een studie ruim 14-23% van alle met schildklierhormoon behandelde patiënten een onderdrukt TSH te hebben (De Whalley, 1995; Parle et al, 1993; Ross et al, 1990).

Bij patiënten ouder dan 60 jaar met een subklinische hyperthyreoïdie was de cumulatieve incidentie van atriumfibrilleren drie maal hoger dan bij patiënten met een normaal TSH (Sawin et al, 1994). Opgemerkt moet worden dat in deze studie slechts een minderheid van de deelnemers een 'exogene' subklinische hyperthyreoïdie had (i.e. werd behandeld met schildklierhormoon). Subklinische hyperthyreoïdie heeft ook ongunstige effecten op de botmineraaldichtheid. In een tweetal meta-analyses bleek dat oversubstitutie (i.c. een onderdrukt TSH) tot een significante verslechtering van de botmineraaldichtheid leidt in postmenopausale - maar niet in premenopausale - vrouwen (Faber & Galloe, 1994; Uzzan et al, 1996). Tenslotte is in patiënten ouder dan 60 jaar met een spontaan onderdrukt TSH (deze patiënten werden niet met schildklierhormoon behandeld) de mortaliteit mogelijk verhoogd (Parle et al, 2001).

[Revisie 2012] Conclusies

Niveau 3/4	Het is mogelijk om bij jonge gezonde patiënten direct te starten met een volledige substitutiedosering T4. [Revisie 2012] Bij hogere dosering verminderen de klachten niet sneller. B Roos, 2005 D Expert opinie
Niveau 4	Bij oudere patiënten (> 59 jaar) of patiënten met relevante – met name cardiovasculaire – co-morbiditeit is het advies om de T4-substitutie langzaam op te bouwen. B1 Sawin, 1994; Parle, 2001 Er dient te worden gestreefd naar een instelling waarbij de TSH-waarde normaal is. B1 Sawin, 1994; Faber, 1994; Parle, 2001; Franklyn, 1992
Niveau 3	Diverse medicamenten interfereren met opname en metabolisme van schildklierhormoon. C Campbell, 1994; Campbell, 1992; Harmon, 1991; Singh, 2000; Witztum, 1978 Cooper, 2005; Siraj, 2003; Isley, 1987; Oppenheimer, 1968; Arafah, 2001 Liel, 1994
Niveau 4	Er is onvoldoende informatie over dierlijke schildklierhormoonpreparaten om deze te kunnen aanbevelen. D
Niveau 3	Bij personen ouder dan 60 jaar is een onderdrukt TSH geassocieerd met het ontstaan van atriumfibrilleren en mogelijk ook met een verhoogde totale, in het bijzonder cardiovasculaire, mortaliteit. B1 Sawin, 1994; Parle, 2001

Niveau 3	Bij postmenopausale vrouwen leidt oversubstitutie tot een verhoogde botafbraak. B2 Faber, 1994; Uzzan, 1996
-----------------	--

[Revisie 2012]

Kwaliteit van bewijs: -	Er is nog onvoldoende evidence over de gevolgen van diverse polymorfismen voor het te volgen klinische beleid. Ward, 2010; Okosieme, 2011
matig tot laag	Gebruik van thyroxine 's avonds in plaats van 's ochtends lijkt voor kwaliteit van leven en angst en depressie geen verschil te maken, en lijkt een gunstiger effect te hebben op thyrotropine, vrij thyroxine en totaal trijodothyroxine. Bolk, 2010

5 **[Revisie 2012]**

Kwaliteit van bewijs: laag	Voor de uitkomst <i>bijwerkingen</i> en <i>depressiviteit</i> lijkt er geen verschil te zijn tussen combinatietherapie en monotherapie.
Kwaliteit van bewijs: matig	Voor de uitkomst <i>kwaliteit van leven, pijn en lipiden</i> is het aannemelijk dat er geen verschil is in effectiviteit tussen combinatietherapie en monotherapie. Grozinsky-Glasberg, 2006; Nygaard, 2009; Fadeyev, 2010; Joffe, 2007; Ma, 2009

[Revisie 2012]Overige overwegingen

10 Het is van belang om oog te hebben voor het feit dat een deel van de patiënten die worden behandeld voor primaire hypothyreoïdie ondanks biochemisch optimale instelling restklachten houdt. Mogelijk dat het gebruik van een langwerkend T3-preparaat in de toekomst een belangrijke bijdrage kan leveren aan de behandeling van restklachten ondanks biochemisch optimale instelling (Henneman et al, 2004). Mogelijk dat ook de ontwikkeling van ziektespecifieke vragenlijsten - om meer inzicht te krijgen in de relatie tussen schildklierhormoonwaarden en specifieke domeinen van kwaliteit van leven – kunnen helpen om de behandeling verder te optimaliseren.

20 **[Revisie 2012]**Uit de beschreven studies (Appelhof et al, 2005; Joffe et al, 2007; Nygaard et al, 2009) komt naar voren dat patiënten verschillen in hun voorkeuren voor monotherapie en combinatietherapie. Sommigen geven de voorkeur aan monotherapie, anderen aan combinatietherapie. Welke achtergrond dit heeft wordt uit de beschreven studies niet duidelijk. Mogelijk gaat het vooral om patiënten met restklachten na behandeling die combinatietherapie prefereren.

25 Er zijn diverse praktische argumenten om monotherapie de voorkeur te geven boven combinatietherapie. Monotherapie is eenvoudiger. De huisarts is veelal onbekend met combinatietherapie en de veiligheid van combinatietherapie op langere termijn is nog niet aangetoond.

30 Recent heeft een door het uitvoerend comité van de European Thyroid Association ingestelde taskforce aanbevelingen opgesteld voor het toepassen van combinatietherapie (Wiersinga et al, 2012). De taskforce meent evenals de richtlijncommissie dat er onvoldoende bewijs is dat combinatietherapie beter is dan monotherapie, maar dat in bepaalde gevallen combinatietherapie als experimentele behandeling kan worden overwogen. Namelijk als het gaat om patiënten van wie duidelijk is dat zij hun medicatie (levothyroxine) trouw hebben gebruikt maar niettemin nog klachten hebben, hun serum TSH-waarden in het normale bereik liggen, en geassocieerde autoimmuun ziekten zijn uitgesloten. Combinatietherapie dient volgens de taskforce alleen toegepast te worden door geaccrediteerde internist-endocrinologen, en te worden gestaakt wanneer er na drie maanden geen verbetering is opgetreden. Voorgesteld wordt om de combinatietherapie te starten met een L-T4/L-T3 dosis-ratio tussen 13:1 en 20:1. Levothyroxine kan eenmaal daags worden ingenomen, en liothyronine tweemaal daags. Alle courante combinatiepreparaten hebben een ratio van minder dan 13:1, en worden daarom ontraden. Frequentie monitoring is nodig. Het doel is om niet alleen serum-TSH en vrij T4 te normaliseren maar ook de verhouding van vrij T4 en vrij T3.

Tot heden werd het 's morgens innemen als een “dogma” gezien. Dit dwingt patiënten hun levensritme aanzienlijk aan te passen, d.w.z. een groot aantal mensen staat eerder op. Men heeft er een hekel aan 's morgens te moeten wachten met het ontbijt etc. Nu is er een alternatief dat door veel mensen wordt geapprecieerd.

5

[Revisie 2012]Aanbevelingen

10

Bij de behandeling van primaire hypothyreoïdie bij gezonde patiënten kan met een volledige substitutiedosis worden gestart. Bij patiënten ouder dan 59 jaar of bij patiënten met cardiovasculaire co-morbiditeit wordt een lagere startdosering geadviseerd.

15

Blijf bij primaire hypothyreoïdie de dosering levothyroxine verhogen tot de TSH-concentratie binnen het referentiegebied is gekomen en de patiënt klachtenvrij is. Verhoog de dosering niet verder als de TSH-waarde 0,5 mU/l is.

20

[Revisie 2012]Geef als voorschrift voor het gebruik van levothyroxine: inname eenmaal daags op een lege maag, elke dag op dezelfde wijze: 's ochtends, een half uur voor het ontbijt, of 's avonds, dit laatste eveneens op een lege maag.

Voor patiënten die geen normale thyrotropine- of FT4-waarde bereiken, wordt overschakelen op inname bij het naar bed gaan, mits op een lege maag, aanbevolen.

25

Patiënten dienen schriftelijk te worden geïnformeerd over de wijze van gebruik van levothyroxine en wat te doen indien zij vergeten zijn een tablet tijdig in te nemen.

Galzuurbinders, ijzerzouten, antacida, calciumcarbonaat, aluminiumhydroxide en sucralfaat moeten niet binnen 2-4 uur van levothyroxine worden ingenomen.

30

Bij starten of staken van oestrogenen verdient het aanbeveling om na zes weken de schildklierfunctie te controleren.

Een adequaat ingestelde patiënt kan voor verdere controles worden terugverwezen naar de huisarts.

35

[Revisie 2012]De standaardbehandeling van hypothyreoïdie is behandeling met levothyroxine.

[Revisie 2012]Bij patiënten met persisterende klachten is het aan te bevelen te streven naar een TSH in het laagnormale gebied.

40

[Revisie 2012]Alternatieve oorzaken van de klachten, zoals primaire – auto-immuun – hypothyreoïdiegeassocieerde ziektebeelden als diabetes mellitus type I, (auto-immuun) bijnierschorsinsufficiëntie, pernicioze anemie en coeliakie, of slaapapneu of depressie dienen te worden nagegaan.

45

[Revisie 2012]Bij persisterende verhoogde TSH-waarden dient te worden geëvalueerd of zich geneesmiddeleninteracties voordoen en of er resorptieproblemen zijn.

50

[Revisie 2012]Bij persisterende klachten kan, na uitsluiting van alternatieve oorzaken, de combinatie levothyroxine met liothyronine worden overwogen. Deze behandeling dient als experimenteel te worden beschouwd en bij voorkeur door de internist te worden toegepast. Voor patiënten met hart-ritmestoornissen is combinatietherapie gecontraïndiceerd. Indien na 3 maanden geen verbetering optreedt dient combinatietherapie te worden gestaakt. Voor een nadere toelichting op het bepalen van de juiste dosering en de te gebruiken preparaten zij verwezen naar Wiersinga et al, 2012.

55

Het gebruik van dierlijke schildklierhormoonpreparaten wordt ontraden.

Literatuur

Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG et al Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary

- hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5):2666-2674.
- Appelhof BC, Peeters RP, Wiersinga WM, et al (2005). Polymorphisms in type 2 deiodinase are not associated with well-being, neurocognitive functioning, and preference for combined thyroxine/3,5,3'-triiodothyronine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6296-9.
- 5 Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001; 344(23):1743-1749.
- Bolk N, Visser TJ, Kalsbeek A, van Domburg RT, Berghout A. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 10 66(1):43-48.
- Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A, et al (2010). Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Archives of Internal Medicine* 170[22], 1996-2003.
- Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I et al Is there a need to 15 redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol* 2006; 154(5):633-637.
- Braverman LE, Utiger RD. Introduction to hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbars the thyroid. A fundamental and clinical text. ninth ed.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. 697-699.
- Campbell JA, Schmidt BA, Bantle JP. Sucralfate and the absorption of L-thyroxine. *Ann Intern Med* 20 1994; 121(2):152.
- Campbell NR, Hasinoff BB, Stalts H, Rao B, Wong NC. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1992; 117(12):1010-1013.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160(4):526-534.
- 25 Cavlieri RR, Sung LC, Becker CE. Effects of phenobarbital on thyroxine and triiodothyronine kinetics in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37(2):308-316.
- Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle FG et al Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; 354(17):1787-1795.
- Cooper JG, Harboe K, Frost SK, Skadberg O. Ciprofloxacin interacts with thyroid replacement 30 therapy. *BMJ* 2005; 330(7498):1002.
- Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335(2):99-107.
- De Whalley P. Do abnormal thyroid stimulating hormone level values result in treatment changes? A study of patients on thyroxine in one general practice. *Br J Gen Pract* 1995; 45(391):93-95.
- 35 Deure WM van der, Appelhof BC, Peeters RP, et al (2008). Polymorphisms in the brain-specific thyroid hormone transporter OATP1C1 are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:804-11
- Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130(4):350-356.
- 40 Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV et al Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet* 1992; 340(8810):9-13.
- Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7):2592-2599.
- 45 Harmon SM, Seifert CF. Levothyroxine-cholestyramine interaction reemphasized. *Ann Intern Med* 1991; 115(8):658-659.
- Hennemann G, Docter R, Visser TJ, Postema PT, Krenning EP. Thyroxine plus low-dose, slow-release triiodothyronine replacement in hypothyroidism: proof of principle. *Thyroid* 2004; 14(4):271-275.
- 50 Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA et al Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2):489-499.
- Hoogendoorn EH, Hermus AR, de VF, Ross HA, Verbeek AL, Kiemeny LA et al Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Clin Chem* 2006; 52(1):104-111.
- 55 Isley WL. Effect of rifampin therapy on thyroid function tests in a hypothyroid patient on replacement L-thyroxine. *Ann Intern Med* 1987; 107(4):517-518.
- Liel Y, Sperber AD, Shany S. Nonspecific intestinal adsorption of levothyroxine by aluminum hydroxide. *Am J Med* 1994; 97(4):363-365.
- 60 Okosieme, Onyebuchi E (2011). Thyroid hormone replacement: current status and challenges. *Expert Opin. Pharmacother.* 12(15):2315-2328.

- Oppenheimer JH, Bernstein G, Surks MI. Increased thyroxine turnover and thyroidal function after stimulation of hepatocellular binding of thyroxine by phenobarbital. *J Clin Invest* 1968; 47(6):1399-1406.
- 5 Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, et al (2009). Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1623-9.
- Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34(1):77-83.
- 10 Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine prescription in the community: serum thyroid stimulating hormone level assays as an indicator of undertreatment or overtreatment. *Br J Gen Pract* 1993; 43(368):107-109.
- Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 358(9285):861-865.
- 15 Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363:793-803.
- Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2005; 165(15):1714-1720.
- 20 Ross DS, Daniels GH, Gouveia D. The use and limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an out-patient endocrine clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(3):764-769.
- Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57(5):577-585.
- 25 Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P et al Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331(19):1249-1252.
- Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA* 2000; 283(21):2822-2825.
- 30 Siraj ES, Gupta MK, Reddy SS. Raloxifene causing malabsorption of levothyroxine. *Arch Intern Med* 2003; 163(11):1367-1370.
- Surks MI, DeFesi CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. A paradox resolved. *JAMA* 1996; 275(19):1495-1498.
- 35 Toft AD. Thyroxine therapy. *N Engl J Med* 1994; 331(3):174-180.
- Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(12):4278-4289.
- 40 Walsh JP, Ward LC, Burke V, Bhagat CI, Shiels L, Henley D et al Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7):2624-2630.
- Ward, Laura S (2010). The difficult patient: drug interaction and the influence of concomitant diseases on the treatment of hypothyroidism *Arq Bras Endocrinol Metab.* 54/5, 435-442.
- 45 Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG et al Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 153(6):747-753.
- Witztum JL, Jacobs LS, Schonfeld G. Thyroid hormone and thyrotropin levels in patients placed on colestipol hydrochloride. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46(5):838-840.
- 50 Wiersing WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard N, Vanderpump MPJ. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012;1:55-71

[Revisie 2012]IV.2. Subklinische hypothyreoïdie

Inleiding

5 Subklinische hypothyreoïdie is gedefinieerd als de situatie waarin het TSH verhoogd is en de waarde van vrij T4 normaal is (Surks et al, 2004). Andere oorzaken voor een verhoogd TSH dienen te zijn uitgesloten; voorbeelden hiervan zijn: herstel na ernstige ziekte ('non-thyroidal illness', zie hoofdstuk 1), herstel van thyreoïditis (subacuut/destructief of postpartum), behandeling met injecties recombinant-TSH, recente aanpassing in schildklierhormoonsubstitutie (waarbij nog geen evenwicht is bereikt). Vaak wordt er aan deze definitie nog toegevoegd 'zoals bepaald op twee verschillende tijdstippen'. Patiënten kunnen zowel symptomatisch als asymptomatisch zijn. Klachten zijn vaak aspecifiek, zoals vermoeidheid en gewichtstoename (Surks et al, 2004; Corssmit & Wieringa, 2003). Een mogelijke verklaring voor het gegeven dat sommige patiënten met een subklinische hypothyreoïdie wel en anderen (met vaak dezelfde FT4-waarde) geen klachten hebben, kan zijn dat de inter-individuele variatie van de FT4-spiegels veel groter is dan de intra-individuele variatie (Andersen et al, 2002). Dit betekent dat bij de interpretatie van individuele schildklierhormoonwaarden het gebruik van op populatiestudies gebaseerde normaalwaarden een simplificatie inhoudt (Corssmit & Wieringa, 2003, Andersen et al, 2002). Ieder individu heeft een relatief klein referentieinterval dat bij de interpretatie van de schildklieruitslagen niet als zodanig bekend is (Corssmit & Wieringa, 2003).

20 Prevalentie

De prevalentie van subklinische hypothyreoïdie varieert in de diverse studies van 4 tot 8.5%. De prevalentie van een verhoogd TSH neemt zowel bij vrouwen als mannen toe met de leeftijd; bij vrouwen ouder dan 60 jaar worden prevalentiecijfers tot 20% beschreven (Surks et al, 2004). Bij mannen ouder dan 74 jaar is de prevalentie vrijwel identiek als bij vrouwen tussen de 65 en 74 jaar (Canaris et al, 2000).

Natuurlijk beloop

30 Ontwikkeling van manifeste hypothyreoïdie: Van alle patiënten met subklinische hypothyreoïdie zal per jaar 2 tot 5% een manifeste hypothyreoïdie (verhoogd TSH en verlaagd FT4) ontwikkelen (Surks et al, 2004). In het natuurlijk beloop gaat 3 tot 55% van alle patiënten met een subklinische hypothyreoïdie op den duur over in manifeste hypothyreoïdie. Belangrijke determinanten voor progressie naar manifeste hypothyreoïdie zijn de hoogte van het TSH, aanwezigheid van TPO-antistoffen en voorgaande behandeling met radioactief jodium.

35 Huber et al (2002) beschrijven dat gedurende een periode van 10 jaar 28% van de 82 patiënten (allen vrouwen) met subklinische hypothyreoïdie manifest hypothyreoïd geworden zijn; 68% bleef een subklinische hypothyreoïdie houden; en 4 % was genormaliseerd. Uit deze studie blijkt ook dat van patiënten met een TSH-gehalte < 6 mU/L niemand manifest hypothyreoïd was geworden (Huber et al, 2002). Na exclusie van de patiënten met een TSH-gehalte < 6 mU/L was de cumulatieve incidentie van manifeste hypothyreoïdie na 10 jaar 55.3%. Van patiënten met een TSH tussen 6 en 12 mU/L was na 10 jaar 43% en van de patiënten met een TSH >12 mU/L was na 10 jaar 77% manifest hypothyreoïd.

40 In de studie van Vanderpump et al (1995). – met een follow-up duur van 20 jaar – blijkt dat 33% van de vrouwen met een bij inclusie bestaand TSH > 6 mU/L na 20 jaar een manifeste hypothyreoïdie heeft ontwikkeld; indien bij inclusie ook TPO-antistoffen aantoonbaar zijn is dit 55%. Ook in de studies van Huber et al (2002) en Diez et al (2004) wordt aangetoond dat de aanwezigheid van TPO-antistoffen een onafhankelijke risicofactor is voor de ontwikkeling van manifeste hypothyreoïdie. Hierbij is de toegevoegde waarde van de aanwezigheid van TPO-antistoffen afhankelijk van de uitgangswaarde van het TSH: bij een TSH < 6 mU/L neemt het risico op manifeste hypothyreoïdie in de aanwezigheid van TPO-antistoffen met 40% toe; bij een TSH > 6 en < 12 mU/L neemt het risico op manifeste hypothyreoïdie in de aanwezigheid van TPO-antistoffen met 80% toe en bij TSH > 12 mU/L neemt het risico op manifeste hypothyreoïdie in de aanwezigheid van TPO-antistoffen met 40% toe (Huber et al (2002).

45 Het probleem bij de bestudering van de meeste studies is dat niet alleen patiënten in de studies zijn opgenomen met spontane – vrijwel altijd auto-immuun - hypothyreoïdie maar ook patiënten met in de voorgeschiedenis behandeling met radioactief jodium vanwege hyperthyreoïdie of een schildklieroperatie. Deze patiënten kunnen in principe een ander natuurlijk beloop hebben.

50 [Revisie 2012] Mortaliteit en cardiovasculair risico: Verschillende meta-analyses hebben de relatie tussen subklinische hypothyreoïdie en 1. mortaliteit en 2. cardiovasculair risico onderzocht (Haentjes et al, 2008; Ochs et al, 2008; Razvi et al, 2008; Singh et al, 2008). Deze meta-analyses zijn geba-

60

seerd op observationele cohortstudies. Er lijkt een 10-20% verhoogd mortaliteitsrisico te zijn bij patiënten met subklinische hypothyreoïdie, hoewel dit mogelijk niet geldt bij de 85+ populatie (Gussekloo et al, 2004). Het risico op cardiovasculaire events is ook met ongeveer 20% verhoogd. Hoewel deze data gebaseerd zijn op vier meta-analyses, dient wel te worden opgemerkt dat deze meta-analyses grotendeels op dezelfde studies en data gebaseerd zijn. Daarnaast geven deze meta-analyses geen antwoord op de vraag of behandeling van subklinische het verhoogde cardiovasculaire risico en mortaliteitsrisico weer normaliseert. Daarvoor zijn gerandomiseerde studies nodig.

[Revisie 2012]Effect van behandeling Er zijn meerdere gerandomiseerde studies uitgevoerd die het effect van levothyroxine bij subklinische hypothyreoïdie onderzoeken (Caraccio et al, 2002; Caraccio et al, 2005; Cooper et al, 1984; Jaeschke et al, 1996; Jorde et al, 2006; Kong et al, 2002; Meier et al, 2001; Monzani et al, 2001; Monzani et al, 2004; Nystrom et al, 1988; Ross, 1993; Yazici et al, 2004). Villar et al publiceerden in 2007 een systematische review en meta-analyse van deze RCTs. In elf van de twaalf geïncludeerde studies werd levothyroxine met placebo vergeleken. Geen van de twaalf studies (N=350; follow-up duur: 6-14 maanden) onderzocht het effect op klinisch relevante uitkomsten als (cardiovasculaire) sterfte en morbiditeit. Gekeken werd naar symptoomverbetering, stemming, kwaliteit van leven, cognitief functioneren, lipiden, echocardiografische parameters, en bijwerkingen. Na de meta-analyse zijn er nog twee, eveneens kleine, op intermediaire eindpunten gerichte studies gepubliceerd (Razvi et al, 2007; Parle et al, 2010). De kwaliteit bewijs is voor alle uitkomstmaten laag, vooral vanwege het gebrek aan precisie van de uitkomsten als gevolg van de geringe studieomvang.

De uitkomsten van gerandomiseerde studies kunnen als volgt kort worden samengevat:

- levothyroxine lijkt een positief maar gering effect op cognitief functioneren en kwaliteit van leven te hebben.
- de uitkomsten met betrekking tot hartfunctie en lipiden zijn niet eenduidig.

De patiëntenpopulatie van deze studies is inhomogeen (iatrogene hypothyreoïdie na ablatieve behandeling met radioactief jodium of chirurgie, auto-immuunhypothyreoïdie). De TSH-range bij de geïncludeerde patiënten is erg groot, 5 – 50 mU/l, en de bestudeerde populatie betrof voornamelijk vrouwen met een leeftijd rond de 55 jaar (Cooper et al, 1984; Jaeschke et al, 1996; Kong et al, 2002; Meier et al, 2001; Nystrom et al, 1988).

Of de aanwezigheid van klachten die niet anders te verklaren zijn (denk in geval van de aanwezigheid van schildklierantistoffen aan andere auto-immuunaandoeningen) een indicatie vormt voor behandeling met schildklierhormoon is controversieel (Surks et al, 2004). De commissie is van oordeel dat bij klachten van vermoeidheid en/of klachten van depressieve of cognitieve aard een proefbehandeling met schildklierhormoon gedurende tenminste drie maanden valt te overwegen (Corssmit & Wieringa, 2003).

Conclusies

Niveau 3	Subklinische hypothyreoïdie is vooral bij vrouwen een prevalentie aandoening. B1 Surks, 2004; Canaris, 2000
Niveau 3	De kans op ontwikkeling van een manifeste hypothyreoïdie is afhankelijk van het TSH: TSH < 6 mU/l: nihil; TSH > 6 en < 12 mU/l ruim 40%; bij een TSH > 12 mU/l ruim 75%. B1 Huber, 2002; Vanderpump, 1995
Niveau 3	Bepaling van TPO-antistoffen kan van nut zijn om het risico van manifeste hypothyreoïdie in te schatten, met name indien het TSH > 6 en < 12 mU/l is. B1 Huber, 2002; Diez, 2004

[Revisie 2012]

Kwaliteit van bewijs: Laag	<p>Hoewel levothyroxine de symptomen van hypothyroïdie, cognitief functioneren en kwaliteit van leven lijkt te verbeteren, zijn deze effecten echter zelfs in een meta-analyse veelal niet statistisch significant. De meeste effectgroottes van de beschouwde uitkomstmaten zelf doen ook geen klinisch relevant (effectgrootte > 0.5) effect vermoeden.³</p> <p>De uitkomsten met betrekking tot hartfunctie en lipiden zijn niet eenduidig.</p> <p>Aan de bijwerkingen van levothyroxine is in de meeste studies nauwelijks aandacht geschonken.</p> <p>Villar, 2007; Ravzi, 2007; Parle, 2010</p>
---------------------------------------	---

[Revisie 2012]Overige overwegingen

5 [Revisie 2012]Indien tot een proefbehandeling wordt besloten moet L-thyroxine op geleide van de TSH spiegel worden getitreerd. Het streven is een TSH in het referentiegebied waarbij iedere 4-6 weken op geleide van TSH en FT4 de dosis wordt aangepast (eerder is gezien de lange halfwaardetijd van L-thyroxine zinloos). Voor de praktijk is het verdedigbaar om bij patiënten met persistente klachten te streven naar een TSH in het laagnormale gebied. Bij stabiel ingestelde patiënten kan worden volstaan met jaarlijkse controle van het TSH. Bij behandeling van subklinische hypothyroïdie bestaat een risico van overbehandeling; van alle met L-thyroxine behandelde patiënten heeft 14-23% een subklinische hyperthyroïdie (De Whalley, 1995; Parle et al, 1993; Ross et al, 1990).

[Revisie 2012]Aanbevelingen

15 [Revisie 2012] Gezien het ontbreken van bewijs voor positieve effecten van toediening van levothyroxine op belangrijke klinische uitkomstmaten (cardiovasculaire events, mortaliteit), wordt geadviseerd om personen met subklinische hypothyroïdie niet routinematig te behandelen.

Gegeven het fluctueren van TSH om schildklierwaarden wordt geadviseerd om bij een subklinische hypothyroïdie deze waarden eenmalig opnieuw te bepalen,

20 Bij persistente subklinische hypothyroïdie en klachten kan in samenspraak met de patiënt een proefbehandeling van minimaal drie maanden worden gestart; een dergelijke behandeling dient alleen in geval van verbetering van klachten te worden gecontinueerd.

25 Literatuur

- Corssmit EP, Wiersinga WM. [Subclinical functional disorders of the thyroid gland]. Ned Tijdschr Geneeskd 2003; 147(24):1162-1167.
- Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(9):2993-3001.
- 30 De Whalley P. Do abnormal thyroid stimulating hormone level values result in treatment changes? A study of patients on thyroxine in one general practice. Br J Gen Pract 1995; 45(391):93-95.
- Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(10):4890-4897.
- 35 Gussekloo J, van EE, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. JAMA 2004; 292(21):2591-2599.
- Haentjens P, Van MA, Poppe K, Velkeniers B, Haentjens P, Van Meerhaeghe A, et al (2008). Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. European Journal of Endocrinology 159[3], 329-341.
- 40 Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P et al Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(7):3221-3226.

³ Voor effectgroottes berekend als standardized mean differences of Cohen's D wordt 0.5 (een halve standaarddeviatie) veelal als ondergrens voor klinische relevantie van een effect aangehouden.

- Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M et al Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7):3365-3370.
- 5 Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, Patterson C, Molloy W, Cook D et al Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med* 1996; 11(12):744-749.
- Jorde R, Waterloo K, Storhaug I, Nyrrnes A, Sundsfjord J, Jenssen G. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:145-53.
- 10 Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M et al A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002; 112(5):348-354.
- Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR et al TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10):4860-4866.
- 15 Monzani F, Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86:1110-5.
- 20 Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Viridis A. Effect of levothyroxine on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89:2099-106.
- Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 29(1):63-75.
- 25 Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al (2008). Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Annals of Internal Medicine* 148[11], 832-845.
- Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine prescription in the community: serum thyroid stimulating hormone level assays as an indicator of undertreatment or overtreatment. *Br J Gen Pract* 1993; 43(368):107-109.
- 30 Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH, Razvi S, et al (2008). The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93[8], 2998-3007.
- 35 Ross DS, Daniels GH, Gouveia D. The use and limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an out-patient endocrine clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(3):764-769.
- Ross, D. Bone density is not reduced during the short-term administration of levothyroxine to postmenopausal women with subclinical hypothyroidism: a randomized, prospective study. *The American Journal of Medicine* 1993;95:385-8.
- 40 Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R, et al (2008). Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 125[1], 41-48.
- 45 Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH et al Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291(2):228-238.
- Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44(6):643-649.
- 50 Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F et al The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43(1):55-68.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F et al The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996; 6(3):155-160.
- 55 Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilin E, Albayarak S, Yildiz O. Effects of thyroxine therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *International Journal of Cardiology* 2004;95: 135-43.

IV.3. Myxoedeemcoma

Inleiding

5 Myxoedeemcoma is een ernstige – levensbedreigende – hypothyreoïdie. Het klinisch beloop kenmerkt
 zich doorgaans door verminderd bewustzijn gepaard gaande met respiratoire insufficiëntie en hypo-
 thermie (Wartofsky, 2005). Daarnaast hebben de meeste patiënten ook andere klachten en sympto-
 men van hypothyreoïdie zoals droge huid, haaruitval, myxoedeem, heesheid en hyporeflexie
 (Wartofsky, 2005). In het algemeen is er een al langer bestaande hypothyreoïdie waarbij door een
 10 luxerend moment (Tabel 12) het klinische beeld van een myxoedeemcoma ontstaat (Wartofsky,
 2005).

Tabel 12

Luxerende factoren
Hypothermie
Infectie
Cerebrovasculair accident
Decompensatio cordis
Geneesmiddelen: <i>Anesthetica, Sedativa, Anxiolytica, Narcotica, Amiodarone</i>
Trauma
Gastrointestinale bloeding
Metabole factoren: <i>Hypoglykemie, Hyponatriëmie, Hypoxemie, Hypercapnie, Acidose, Hypercalciëmie</i>

Bron: Wartofsky, 2005

15

Prevalentie en etiologie

Myxoedeemcoma is een zeldzame aandoening. Door middel van een enquête uitgevoerd in 800 Duit-
 se ziekenhuizen in de periode 1993-1995 werden 24 patiënten geïdentificeerd waarbij de diagnose
 myxoedeemcoma was gesteld (Reinhardt & Mann, 1997). De gemiddelde leeftijd was 73 jaar en de
 20 man-vrouw verhouding was 1:5 (Reinhardt & Mann, 1997). In 16 gevallen was sprake van een auto-
 immuunhypothyreoïdie, bij 6 patiënten was de hypothyreoïdie veroorzaakt doordat enige tijd na thy-
 reoïdectomie de schildklierhormoonsubstitutie was gestaakt, 1 patient was hypothyreoot na behande-
 ling met radioactief jodium en bij een patient was sprake van een secundaire hypothyreoïdie (Rein-
 hardt & Mann, 1997). Uiteindelijk overleden 6 van de 24 (25%) patiënten (Reinhardt & Mann, 1997).

25

Diagnose en behandeling

Diagnose

Verminderd bewustzijn bij een patient met klachten en symptomen die passen bij hypothyreoïdie –
 met name hypothermie – moet de verdenking op myxoedeemcoma doen rijzen (Wartofsky, 2005).
 30 Veel voorkomende verschijnselen zijn: hypothermie, hypoventilatie, hyponatriëmie, hypoglykemie,
 bradycardie en hypotensie. Daarnaast is er vaak een luxerend moment aanwijsbaar en een voorge-
 schiedenis van – behandeld – schildklierlijden. Bij laboratoriumonderzoek zijn vaak een anemie, hy-
 ponatriëmie, hypoglykemie, hypercholesterolemie, verhoogd lactaatdehydrogenase en creatinekinase
 aantoonbaar.

35

Uiteraard dienen ook de TSH-, FT4-, en T3-waarden te worden bepaald. Van belang is om bij
 de interpretatie van de schildklierfunctie rekening te houden met de aanwezigheid van 'non-thyroidal-
 illness' (zie hoofdstuk I.6); hierdoor kan het TSH slechts gering zijn verhoogd, bovendien kan myxo-
 deemcoma ook worden veroorzaakt door een secundaire hypothyreoïdie. Waarden van FT4 en T3 zijn
 40 altijd aanzienlijk verlaagd (Wartofsky, 2005).

40

Behandeling

Gezien de hoge mortaliteit is het van groot belang om de behandeling zo snel mogelijk te starten. In
 de meeste gevallen zal het niet mogelijk zijn om te wachten tot de schildklierfunctie bekend is. Behan-
 deling dient plaats te vinden op een intensieve zorg afdeling en kan in twee componenten worden
 45 verdeeld: behandeling van de hypothyreoïdie en ondersteuning van vitale functies.

45

1. *Schildklierhormoonsubstitutie*: er is controverse of de schildklierhormoonsubstitutie dient te be-
 staan uit T4 of T4 én T3. Er zijn aanwijzingen dat met name in ouderen – doorgaans de leeftijds-
 categorie waarin myxoedeemcoma zich presenteert – extreem hoge doses T4 (500 microgram en
 50 meer) aanleiding geven tot oversterfte. Daarnaast treedt het effect van T4 later op dan van T3, dat
 enkele uren na intraveneuze toediening al een meetbaar effect geeft.

De werkgroep adviseert T4/T3-combinatietherapie:

- 5
- T4 als oplaaddosis 200-250 microgram intraveneus, gevolgd door 100 microgram na 24 uur en vervolgens 50 microgram per dag (indien mogelijk per os anders intraveneus)(Wartofsky, 2005).
 - T3: als oplaaddosis 10 microgram, gevolgd door 10 microgram iedere 8 uur intraveneus totdat de vitale parameters zijn genormaliseerd en de behandeling kan worden gecontinueerd met T4 per os (Wartofsky, 2005).
- 10
2. *Ondersteuning van vitale functies:* In het algemeen bestaat dit uit ondersteuning van de ventilatie, toediening van ruime hoeveelheden intraveneuze vloeistoffen ter ondersteuning van de bloeddruk en correctie van elektrolytstoornissen en hypoglykemie, behandeling van hypothermie en een eventueel onderliggende infectie. Van belang is om in die gevallen waarin er verdenking is op – secundaire – bijnierschorsinsufficiëntie vroegtijdig te starten met hydrocortison (bv. 100 mg als oplaaddosis, gevolgd door 100 mg iedere 8 uur) (Wartofsky, 2005).
- 15

Conclusies

Niveau 3	Myxoedeemcoma is een zeer zeldzame aandoening met een hoge mortaliteit. De initiële diagnose wordt op klinische gronden gesteld. C Reinhardt, 1997
Niveau 4	De behandeling dient op een afdeling voor intensieve zorg plaats te vinden.

Aanbevelingen:

- 20
- Gezien de hoge mortaliteit en co-morbiditeit van het myxoedeemcoma is de werkgroep van mening dat de behandeling van patiënten met een myxoedeemcoma op een afdeling intensieve zorg dient plaats te vinden. De vitale functies dienen hierbij te worden bewaakt en zo nodig ondersteund.
- 25
- De behandeling dient initieel te bestaan uit parenterale schildklierhormoonsubstitutie in hoge doses en ondersteuning van vitale functies.

Literatuur

- 30
- Wartofsky L. Myxedema coma. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner & Ingbar's the thyroid. A fundamental and clinical text. ninth edition ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.; 2005. 850-855.
- Reinhardt W, Mann K. Incidence, clinical picture and treatment of hypothyroid coma. Results of a survey. Med Klin (Munich) 1997; 92: 521-524.
- 35

IV.4. Caput selectum- Hypothyreoïdie door Lithiumgebruik

Inleiding

5 Struma ontstaat in ongeveer 50% (variërend van 4-60%) van met lithium behandelde patiënten. Lithium remt de secretie van schildklierhormoon; de hiermee gepaard gaande stijging in het TSH geeft uiteindelijk aanleiding tot het ontstaan van een struma (Lazarus, 1998; Perrild et al, 1990; Bocchetta et al, 1991; Lee et al, 1992). De prevalentie van manifeste hypothyreoïdie was in een overzicht van 4681 met lithium behandelde patiënten 3,4% (Singer, 2005). Subklinische hypothyreoïdie ontstaat in wel 20-30% van de met lithium behandelde patiënten (Bocchetta et al, 1991; Singer, 2005; Surks & Ocampo, 1996). Ook hyperthyreoïdie komt vaker voor bij met lithium behandelde patiënten en kan worden veroorzaakt door de ziekte van Graves, toxisch nodulair struma of subacute lymfocyttaire thyreoïditis (Barclay et al, 1994; Miller & Daniels, 2001).

10 Risicofactoren voor het ontstaan van hypothyreoïdie zijn: vrouwelijk geslacht en de aanwezigheid van schildklierantistoffen (Singer, 2005; Berens et al, 1970).

Diagnostiek, follow-up en behandeling

Geadviseerd wordt om voorafgaand aan behandeling met lithium het TSH te meten en anti-TPO-antistoffen te bepalen (Singer, 2005). Bij gebruik van lithium is het advies om – afhankelijk van de uitgangswaarden – iedere 6-12 maanden het TSH te bepalen (Singer, 2005).

20 Behandeling is op de wijze zoals beschreven in de hoofdstukken aangaande subklinische en manifeste hypothyreoïdie, waarbij het in geval van subklinische hypothyreoïdie is te overwegen, ter preventie van strumavorming, alle patiënten met een TSH > 4mU/l te behandelen

Conclusies

Niveau 3	Struma ontstaat in ongeveer 50% (variërend van 4-60%) van met lithium behandelde patiënten. B1 Lazarus, 1998; Perrild, 1990; Bocchetta, 1991; Lee, 1992
Niveau 3	De prevalentie van manifeste hypothyreoïdie is ongeveer 3-4%. B2 Singer, 2005
Niveau 4	Geadviseerd wordt om voorafgaand aan behandeling met lithium het TSH te meten en anti-TPO te bepalen. Bij gebruik van lithium is het advies om – afhankelijk van de uitgangswaarden – iedere 6-12 maanden het TSH te bepalen. D Singer, 2005
Niveau 4	Behandeling is op de de wijze zoals beschreven in de hoofdstukken aangaande subklinische en manifeste hypothyreoïdie, waarbij het in geval van subklinische hypothyreoïdie is te overwegen, ter preventie van strumavorming, alle patiënten met een TSH > 4mU/l te behandelen. D Singer, 2005

25

Aanbevelingen

- Geadviseerd wordt om voorafgaand aan behandeling met lithium het TSH te meten en schildklier-autoantistoffen te bepalen. Bij gebruik van lithium is het advies om – afhankelijk van de uitgangswaarden – iedere 6-12 maanden het TSH te bepalen.
- Behandeling is op de wijze zoals beschreven in de hoofdstukken aangaande subklinische en manifeste hypothyreoïdie, waarbij het in geval van subklinische hypothyreoïdie is te overwegen, ter preventie van strumavorming, alle patiënten met een TSH > 4mU/l te behandelen.

30

Literatuur

- Barclay ML, Brownlie BE, Turner JG, Wells JE. Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 40(6):759-764.
- Berens SC, Bernstein RS, Robbins J, Wolff J. Antithyroid effects of lithium. J Clin Invest 1970; 49(7):1357-1367.
- 40 Bocchetta A, Bernardi F, Pedditi M, Loviselli A, Velluzzi F, Martino E et al Thyroid abnormalities during lithium treatment. Acta Psychiatr Scand 1991; 83(3):193-198.



- Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998; 8: 909-913.
- Lee S, Chow CC, Wing YK, Shek CC. Thyroid abnormalities during chronic lithium treatment in Hong Kong Chinese: a controlled study. *J Affect Disord* 1992; 26(3):173-178.
- 5 Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55(4):501-508.
- Perrild H, Hegedus L, Baastrup PC, Kayser L, Kastberg S. Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1990; 147(11):1518-1521.
- 10 Singer PA. Primary hypothyroidism due to other causes. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner & Ingbar's the thyroid. A fundamental and clinical text.* ninth edition ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. 745-753.
- Surks MI, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 1996; 100(2):217-223.

15

[Revisie 2012]V. SCHILDKLIERFUNCTIESTOORNISSEN IN DE ZWANGERSCHAP EN POST-PARTUMPERIODE

5 Inleiding

Uitgangspunt voor dit hoofdstuk zijn de recente uitgebrachte 'Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum'. Deze keuze berust op het feit dat in deze richtlijn vele relevante klinische vragen worden behandeld en van zinvol advies worden voorzien.

10 Bij de bewerking van deze richtlijn:

- zijn fouten en tekstuele onduidelijkheden gecorrigeerd;
- is daar waar de beschreven evidence lacunes vertoonde, deze aangevuld;
- is nagegaan of de aanbevelingen toepasbaar zijn in de context van de Nederlandse gezondheidszorg;
- 15 - is nagegaan of specifieke op Nederland betrekking hebbende evidence beschikbaar is die een ander licht kan werpen op de geformuleerde aanbevelingen;
- is nagegaan door leden van de richtlijncommissie en klankbordgroep of de in de 'Guidelines of the American Thyroid Association' geformuleerde aanbevelingen die tot grote veranderingen van de bestaande praktijk in Nederland zouden leiden, door evidence die na het verschijnen van de guidelines is gepubliceerd, in een ander daglicht worden geplaatst;
- 20 - is nagegaan of de aanbevelingen aansluiten bij de waarden, voorkeuren en percepties van Nederlandse patiënten;
- is nagegaan of de aanbevelingen compatibel zijn met de door de betrokken klinici gehanteerde waarden en attitudes.

25

Wanneer in de bewerkte richtlijntekst wordt afgeweken van de oorspronkelijke aanbeveling wordt in de bijlage de oorspronkelijke aanbeveling met de reden(-en) om hiervan af te wijken, vermeld. Veranderingen ten opzichte van de oorspronkelijk tekst zijn herkenbaar aan een andere letterkleur en jaaraanduiding [2012].

30

De commissie verschilt op een onderdeel essentieel van mening met de commissie die de 'Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum' hebben opgesteld, namelijk wat de definitie van klinische en subklinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap betreft. In de ATA-richtlijn worden deze als volgt gedefinieerd. **Klinische hypothyreoïdie** indien de TSH-waarde in het serum >2.5 mIU/L is, tezamen met een verminderde FT4-concentratie. Dit geldt ook voor vrouwen met TSH-waarden van 10.0 mIU/L of meer, ongeacht de FT4-waarden. **Subklinische hypothyreoïdie** indien de TSH-waarde in het serum tussen 2.5 and 10 mIU/L ligt, met een normale FT4-concentratie. Naar het oordeel van de Nederlandse commissie laat de literatuur, inclusief de Nederlandse, geen consistent beeld zien van de bovengrens van de normaalwaarden. De commissie is dan ook van mening dat voor het stellen van de diagnose (klinische of subklinische) hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap de reguliere diagnostische criteria voor schildklierziekte dienen te worden aangehouden.

40

In dit hoofdstuk worden m.b.t. de **diagnostiek** besproken:

45

- Hoe veranderen schildklierfunctietesten tijdens de zwangerschap?
- Wat is de normale range voor TSH in elk trimester?
- Wat is de optimale methode om FT4 vast te stellen tijdens de zwangerschap?

In dit hoofdstuk worden m.b.t. **screening** besproken:

50

- Dienen bij alle zwangeren het serum-TSH in het eerste trimester van de zwangerschap te worden bepaald?
- Bij welke doelgroepen van zwangere vrouwen dient serum TSH getest te worden?
- Is er een relatie tussen het hebben van schildklierautoantistoffen (TPOAb+) en sporadische spontane miskraam bij euthyreote vrouwen?
- 55 • Dienen vrouwen te worden getest op schildklierautoantistoffen (TPOAb+) voorafgaande aan of tijdens de zwangerschap met het doel euthyreote vrouwen met schildklierautoantistoffen (TPOAb+) te behandelen met levothyroxine om miskramen te verminderen?
- Is er een relatie tussen de aanwezigheid van schildklierantistoffen en herhaalde miskramen bij euthyreote vrouwen?

- Dienen vrouwen met een herhaalde miskraam te worden getest op schildklierantistoffen voorafgaand of tijdens de zwangerschap met het doel euthyreote vrouwen met schildklierautoantistoffen te behandelen met levothyroxine of met intraveneuze immunoglobuline-therapie (IVIG) om een herhaalde miskraam te verminderen?
- 5 • Dienen euthyreote vrouwen van wie bekend is dat zij positief zijn voor schildklierantistoffen, voorafgaand of tijdens de zwangerschap te worden behandeld met levothyroxine om de kans op een sporadische of herhaalde miskraam te verminderen?
- Is er een relatie tussen positiviteit op schildklierantistoffen en miskramen bij euthyreote vrouwen die in vitro fertilisatie (IVF) ondergaan?
- 10 • Dienen vrouwen die IVF ondergaan te worden getest op TPO antistoffen voorafgaand of tijdens de zwangerschap?
- Is er een relatie tussen schildklierantistoffen en vroegtijdige bevalling bij euthyreote vrouwen?
- Dienen vrouwen te worden getest op schildklierantistoffen voorafgaand of tijdens de zwangerschap met het doel euthyreote vrouwen die positief worden bevonden, te behandelen met levothyroxine om het percentage vroeggeboortes te verminderen?
- 15

In dit hoofdstuk worden m.b.t. de **behandeling van en begeleiding bij hypothyreoïdie** de volgende vragen besproken:

- 20 • Welke ongunstige uitkomsten zijn geassocieerd met klinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap?
- Welke ongunstige uitkomsten zijn geassocieerd met subklinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap?
- 25 • Welke ongunstige uitkomsten zijn geassocieerd met geïsoleerde hypothyroxinemie in de zwangerschap?
- Dient klinische hypothyreoïdie in de zwangerschap behandeld te worden?
- Dient geïsoleerde hypothyroxinemie in de zwangerschap te worden behandeld?
- Dient subklinische hypothyreoïdie in de zwangerschap te worden behandeld?
- 30 • Indien behandeling van klinische en subklinische hypothyreoïdie wordt ingezet, wat is dan het doel van de behandeling en wat is de optimale behandeling?
- Als zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie initieel niet worden behandeld, hoe moet de begeleiding er tijdens de zwangerschap dan uitzien?
- In welke opzichten verschillen vrouwen met hypothyreoïdie die met levothyroxine worden behandeld van andere patiënten in de zwangerschap? Welke veranderingen kunnen bij zulke patiënten tijdens de zwangerschap worden verwacht?
- 35 • Bij hoeveel vrouwen die behandeld worden voor hypothyreoïdie met levothyroxine is aanpassing van de dosering in de zwangerschap nodig?
- Hoe dient bij vrouwen die met levothyroxine behandeld worden voor hypothyreoïdie en een zwangerschap plannen de dosering te worden aangepast?
- 40 • Welke factoren beïnvloeden bij vrouwen die met levothyroxine behandeld worden voor hypothyreoïdie, de schildklierstatus en de behoefte aan levothyroxine tijdens de zwangerschap?
- Hoe frequent dienen vrouwen die behandeld worden voor hypothyreoïdie met levothyroxine en net zwanger zijn voor controle gezien te worden?
- Hoe dient de levothyroxine-dosis postpartum te worden aangepast bij vrouwen die behandeld worden voor hypothyreoïdie met levothyroxine?
- 45 • Wat is de uitkomst en prognose op de lange termijn wanneer subklinische hypothyreoïdie en klinische hypothyreoïdie effectief zijn behandeld tijdens de zwangerschap?
- Dienen, behalve het bepalen van de maternale schildklierfunctie, additionele maternale of foetale tests plaats te vinden bij vrouwen met een behandelde hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap?
- 50 • Wat is voor euthyreote vrouwen met schildklierautoantistoffen voor de conceptie het risico op hypothyreoïdie wanneer zij eenmaal zwanger zijn?
- Hoe dienen vrouwen die euthyreoot zijn en schildklierautoantistoffen hebben (TPOAb+) gecontroleerd en behandeld te worden tijdens de zwangerschap?
- 55 • Dienen euthyreote vrouwen die schildklierautoantistoffen hebben (TPOAb+) gecontroleerd of behandeld te worden voor andere complicaties dan het risico op hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap?

In dit hoofdstuk worden m.b.t. de **behandeling van en begeleiding bij hyperthyreoïdie** de volgende vragen besproken:

- 5 • Wat zijn de oorzaken van thyreotoxicose tijdens de zwangerschap?
- Wat is de geschikte initiële evaluatie van een onderdrukt serum TSH concentratie tijdens het eerste trimester van de zwangerschap?
- Hoe kan zwangerschapshyperthyroïdie gedifferentieerd worden van Graves' hyperthyroïdie tijdens de zwangerschap?
- Wat is de passende behandeling van zwangerschapshyperthyroïdie?
- 10 • Hoe dienen vrouwen met de ziekte van Graves te worden begeleid voorafgaand aan de zwangerschap?
- Hoe dienen patiënten met Graves' hyperthyroïdie tijdens de zwangerschap te worden behandeld?
- Welke testen dienen uitgevoerd te worden bij vrouwen die tijdens de zwangerschap behandeld worden met medicatie? Wat is de streefwaarde van FT4?
- 15 • Wat zijn de indicaties en timing voor chirurgie als behandeling van de ziekte van Graves tijdens de zwangerschap?
- Wat is de waarde van TRAb metingen in de evaluatie van een zwangere vrouw met Graves' hyperthyroïdie?
- 20 • Onder welke omstandigheden dient additionele foetale echografie uitgevoerd te worden ter beoordeling van de groei, hartslag en struma in vrouwen met Graves' hyperthyroïdie tijdens de zwangerschap?
- Wanneer dienen bloedmonsters uit de navelstreng overwogen te worden bij vrouwen met de ziekte van Graves ziekte tijdens de zwangerschap?

25 V.1. SCHILDKLIERFUNCTIETESTEN TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Hoe veranderen schildklierfunctietesten tijdens de zwangerschap?

Om tegemoet te komen aan de toegenomen metabolische behoefte tijdens de zwangerschap, past de schildklier zich aan door veranderingen in de schildklierhormoonhuishouding en in de regulatie van de hypothalamus-hypofyse-schildklier as (HPT-as) (van Raaij et al, 1987; Glinoeer, 1997). De resultaten van testen van de schildklierfunctie bij gezonde zwangere vrouwen verschillen zodoende van gezonde niet-zwangere vrouwen.

Na conceptie nemen de circulerende concentraties van het totale T4 (TT4) en van globulines die T4 binden (TBG) toe tot 6-8 weken en deze blijven hoog tot aan de geboorte. De schildklier stimulerende activiteit van hCG resulteert in een afname van serum TSH in het eerste trimester (Glinoeer, 1997; Baloch et al, 2003). Daarom hebben vrouwen tijdens de zwangerschap lagere serum TSH concentraties dan voor de zwangerschap, en is TSH frequent onder de klassieke onderste limiet van 0.4 mIU/L (Soldin, 2004; Negro, 2009). De meeste studies rapporteren ook een substantiële afname in serum FT4 concentraties met het vorderen van de zwangerschap (Soldin et al, 2004(a); Kahric-Janjicic, 2007; Soldin et al, 2004(b)). Serum FT4 metingen bij zwangere vrouwen worden bemoeilijkt door toegenomen TBG en afgenomen albumine concentraties die onbetrouwbare immunologische bepalingen kunnen veroorzaken (Roti et al, 1991; Sapin et al, 2004). De methode om serum FT4 te analyseren dient daarom overwogen te worden.

45 Literatuur

- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt- Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry 2003 Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 13:3–126.
- 50 Glinoeer D 1997 The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 18:404–433.
- Kahric-Janjicic N, Soldin SJ, Soldin OP, West T, Gu J, Jonklaas J 2007 Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid* 17:303–311.
- Negro R 2009 Significance and management of low TSH in pregnancy. In: Lazarus J, Pirags V, Butz S (eds) *The Thyroid and Reproduction*. Georg Thieme Verlag, New York, pp 84–95.
- 55 Raaij van JM, Vermaat-Miedema SH, Schonk CM, Peek ME, Hautvast JG 1987 Energy requirements of pregnancy in The Netherlands. *Lancet* 2:953–955.

- Roti E, Gardini E, Minelli R, Bianconi L, Flisi M 1991 Thyroid function evaluation by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant women and their newborns. *J Endocrinol Invest* 14:1–9.
- 5 Sapin R, D’Herbomez M, Schlienger JL 2004 Free thyroxine measured with equilibrium dialysis and nine immunoassays decreases in late pregnancy. *Clin Lab* 50:581–584.
- Soldin OP, Hilakivi-Clarke L, Weiderpass E, Soldin SJ 2004(a) Trimester-specific reference intervals for thyroxine and triiodothyronine in pregnancy in iodine-sufficient women using isotope dilution tandem mass spectrometry and immunoassays. *Clin Chim Acta* 349:181–189.
- 10 Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ 2004(b) Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid* 14:1084–1090.

Wat is de normale range voor TSH in elk trimester?

[2012]Diverse studies hebben normaalwaarden voor TSH tijdens de zwangerschap gerapporteerd (tabel 13). De grootste afname in serum TSH is geobserveerd tijdens het eerste trimester van de zwangerschap en is eindig, waarschijnlijk gerelateerd aan hCG-niveaus die vroeg in zwangerschap het hoogst zijn (tabel 13).

5

[2012]Tabel 13. Trimester-specifieke referentiewaarden voor serum TSH

	Trimester ^a		
	Eerste	Tweede	Derde
	<i>Buitenlandse referentiewaarden</i>		
Haddow et al (13)	0.94 (0.08-2.73)	1.29 (0.39-2.70)	-
Stricker et al (14)	1.04 (0.09-2.83)	1.02 (0.20-2.79)	1.14 (0.31-2.90)
Panesar et al (15)	0.80 (0.03-2.30)	1.10 (0.03-3.10)	1.30 (0.13-3.50)
Soldin et al (16)	0.98 (0.24-2.99)	1.09 (0.46-2.95)	1.20 (0.43-2.78)
Bocos-Terraz et al (17)	0.92 (0.03-2.65)	1.12 (0.12-2.64)	1.29 (0.23-3.56)
Marwaha et al (18)	2.10 (0.60-5.00)	2.40 (0.43-5.78)	2.10 (0.74-5.70)
	<i>Nederlandse referentiewaarden</i>		
[2012]Medici et al (2012) [Rotterdamse regio]	- (0.01-4.00)	- (0.05-4.05)	-
[2012]Benhadi et al (2007) [Amsterdamse regio]	1.12 (0.23-2.88)	1.31 (0.32-2.98)	-

Bron: 'Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum' en Medici et al (2012), Benhadi et al (2007).

10

[2012]De referentiewaarden van het serum TSH in tabel 13 zijn niet consistent. Zo wijken de door Marwaha et al (2008) en Medici et al (2012) gerapporteerde waarden sterk af. In hoeverre de wijze van berekenen dan wel verschillen in de populatie hebben bijgedragen aan de inconsistentie is niet duidelijk. Serum-TSH en de referentiewaarden stijgen geleidelijk in het tweede en derde trimester, maar het moet worden opgemerkt dat het TSH-referentie-interval iets lager is dan bij vrouwen die niet zwanger zijn (Haddow et al, 2004; Panesar et al, 2001). Omdat hCG concentraties hoger zijn bij meerlingzwangerschappen dan bij eenlingzwangerschappen, is de neerwaartse verschuiving van het TSH referentie interval groter bij meerlingzwangerschappen dan bij eenlingzwangerschappen (Dashe et al, 2005). In een studie met 63 zwangeren met hCG concentraties >200.000 IU/L was TSH onderdrukt (≤ 0.2 mIU/L) bij 67% van de zwangeren en bij 100% van de zwangeren wanneer hCG concentraties >400.000 IU/L waren (Lockwood et al, 2009).

15

20

Bij een klein percentage zwangeren kan het TSH erg onderdrukt zijn ($< 0,01$ mIU/L), terwijl er toch van een normale zwangerschap sprake is. Er zijn kleine maar significante etnische verschillen in serum TSH-concentraties. Zwarte en Aziatische vrouwen hebben TSH-waarden die gemiddeld 0,4 mIU/L lager liggen dan bij blanke vrouwen. Deze verschillen blijven bestaan gedurende de zwangerschap (Price et al, 2001; Walker et al, 2005). Zwangere vrouwen van Marokkaanse, Turkse of Surinaamse afkomst die in Nederland wonen hebben TSH waarden die 0,2-0,3 mIU/L lager liggen dan die van Nederlandse vrouwen gedurende de zwangerschap (Benhadi et al, 2007). TSH-waarden variëren enigszins, afhankelijk van verschillen tussen analyse methoden (Thienpont et al, 2010). Subklinische hyperthyreoïdie is niet geassocieerd met ongewenste zwangerschapsuitkomsten, een TSH waarde dat binnen detectie ligt is daarom waarschijnlijk niet klinisch significant (Casey et al, 2006).

25

30

Conclusie

Kwaliteit van bewijs: laag ⁴	[2012]Er is geen consistent bewijs in de literatuur voor wat de bovengrens van trimester-specifieke referentiewaarden van het serum-TSH is.
---	---

⁴ Vanwege het inconsistente beeld van de bovengrens van de normaalwaarden is de commissie van mening dat er geen sprake is van sterk bewijs voor een exacte bovengrens.

	Zwangere vrouwen van Marokkaanse, Turkse of Surinaamse afkomst die in Nederland wonen hebben TSH-waarden die 0,2-0,3 mIU/L lager liggen dan die van autochtone Nederlandse vrouwen gedurende de zwangerschap.
--	---

[2012]Overige overwegingen:

Er zijn onvoldoende (consistente) gegevens om harde uitspraken te doen over normaalwaarden van de TSH-spiegel tijdens de zwangerschap.

5 Voor het 3^e trimester zijn geen Nederlandse normaalwaarden bekend.

Aanbeveling

10	[2012] Trimesterspecifieke, per centrum bepaalde normaalwaarden worden aanbevolen. Indien er geen trimesterspecifieke normaalwaarden beschikbaar zijn, wordt gebruik van de buiten de zwangerschap gebruikelijke normaalwaarden [0,4-4,0 mU/l] aanbevolen gezien de huidige onzekerheid en totdat meer (Nederlandse) data beschikbaar komen.
----	--

Literatuur

- 15 Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, van der Wal MF, Bonzel GJ 2007 Ethnic differences in TSH but not in free T4 concentrations or TPO antibodies during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66:765–770.
- Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Alvarez S, Bancalero-Flores JL, Alvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-Lopez E, Ibanez-Marco R, Bocanegra-Garcia V, Rivera-Sanchez G 2009 Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes* 2:237.
- 20 Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG 2006 Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 107:337–341.
- Dashe JS, Casey BM, Wells CE, McIntire DD, Byrd EW, Leveno KJ, Cunningham FG 2005 Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 106:753–757.
- 25 Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ 2004 The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* 11:170–174.
- Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM 2009 Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid* 19:863–868.
- 30 Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, Singh S 2008 Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG* 115:602–606.
- 35 Panesar NS, Li CY, Rogers MS 2001 Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 38:329–332.
- Price A, Obel O, Cresswell J, Catch I, Rutter S, Barik S, Heller SR, Weetman AP 2001 Comparison of thyroid function in pregnant and non-pregnant Asian and western Caucasian women. *Clin Chim Acta* 308:91–98.
- 40 Soldin OP, Soldin D, Sastoque M 2007 Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide. *Ther Drug Monit* 29:553–559.
- Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevaller MC, Perez V, Quinn FA, Stricker R 2007 Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol* 157:509–514.
- 45 Thienpont LM, Van Uytanghe K, Beastall G, Faix JD, Ieiri T, Miller WG, Nelson JC, Ronin C, Ross HA, Thijssen JH, Toussaint B, IFCC Working Group on Standardization of Thyroid Function Tests 2010 Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 1: thyroid-stimulating hormone. *Clin Chem* 56:902–911.
- 50 Walker JA, Illions EH, Huddleston JF, Smallridge RC 2005 Racial comparisons of thyroid function and autoimmunity during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 106:1365–1371.

Wat is de optimale methode om FT4 vast te stellen tijdens de zwangerschap?

55 De normaalwaarden voor de FT4 index zijn berekend door TT4 x T3-inname of een ratio van TT4 en TBG. Trimester-specifieke referentie-intervallen voor de FT4-index zijn niet vastgesteld in een referentiepopulatie. Slechts 0,03% van de serum-TT4-inhoud is niet gebonden aan serumproteïnen en is de

FT4 beschikbaar voor weefselopname. TT4-concentraties in het serum liggen in het nanomolaire bereik, maar FT4 concentraties liggen in het picomolaire bereik. Het meten van FT4 in de aanwezigheid van hoge concentraties gebonden T4 is een uitdaging gebleken, vooral in een situatie waarin van abnormale eiwitbinding sprake is zoals in de zwangerschap. Equilibrium dialyse en ultrafiltratie worden gebruikt voor fysieke scheiding van serum-FT4 van gebonden T4, voorafgaand aan de analyse van dialysaat of ultrafiltraat. Bepalingen gebaseerd op klassieke equilibrium dialyse of ultrafiltratie zijn arbeidsintensief, tijdrovend, duur en niet alom verkrijgbaar.

Bepalingen van FT4 vanuit een immunologische benadering zijn vatbaar voor fouten door het verstoren van het originele evenwicht, dat afhankelijk is van verdunning, temperatuur, buffersamenstelling, affiniteit en concentratie van de T4 antilichaam reagens en T4-bindingscapaciteit van het serummonster (Toft & Beckett, 2005). Hoge TBG-concentraties in serummonsters neigen te resulteren in hogere FT4 waarden. Weinig albumine in het serum resulteert waarschijnlijk in lagere FT4-waarden. Om de niet-specifieke binding te verminderen en het effect van vetzuren die niet geësterificeerd zijn op serum-FT4 te neutraliseren, voegen sommige bepalingen albumine toe. Echter, albumine bindt T4.

Wanneer het in voldoende hoeveelheid is toegevoegd zou dat het evenwicht kunnen verstoren. Desalniettemin presteren de huidige FT4 immunobepalingen redelijk goed onder de meeste omstandigheden; ze rapporteren accuraat lage FT4-niveaus bij schildklierhormoondeficiëntie en hoge FT4-niveaus bij een surplus aan schildklierhormoon (Anckaert et al, 2010).

Het serum van zwangere vrouwen wordt gekarakteriseerd door hogere concentraties TBG en vetzuren die niet geësterificeerd zijn, en door lagere concentraties van albumine in vergelijking met het serum van niet-zwangere vrouwen. Veel huidige FT4 immunobepalingen houden geen rekening met het effect van verdunning (Toft & Beckett, 2005; Negro et al, 2006). Omdat FT4-referentie-intervallen tijdens de zwangerschap nogal variëren naargelang de gebruikte methoden, vereist de interpretatie van FT4-waarden methode-specifieke waarden (Roti et al, 1991; Sapin et al, 2004; Sapin & d'Herbomez, 2003). Bovendien zijn zulke waarden ook beïnvloed door de jodiumstatus van de bestudeerde populatie. Hoewel fabrikanten gewoonlijk aanbevelen dat laboratoria hun eigen referentiewaarden vaststellen voor een test, is dit niet praktisch voor de klinische praktijk. Het is met name lastig om personen met specifieke aandoeningen te rekruteren, zoals zwangerschap, om onafhankelijk methode- en trimester-specifieke waarden vast te stellen. Laboratoria adopteren daarom doorgaans de waarden van de fabrikant. De karakteristieken van de cohorten van zwangere vrouwen die zijn gebruikt als referentiepopulatie worden in de regel niet onthuld, waarbij jodiuminname en etnische samenstelling zozeer kunnen verschillen dat dit de waarde van het overnemen van het referentie-interval van de fabrikant ernstig beperkt.

De huidige onzekerheid over FT4-schattingen tijdens de zwangerschap hebben sommigen ertoe gebracht niet langer te vertrouwen op FT4-immunobepalingen tijdens de zwangerschap (Lee et al, 2009; Stockigt, 2003). In tegenstelling tot FT4 zoals gemeten door twee commerciële immunobepalingen, lieten TT4 en de FT4 index de verwachte inverse relatie met TSH zien (Lee et al, 2009). De auteurs beargumenteren dat TT4-metingen superieur zouden kunnen zijn aan FT4-metingen door middel van immunobepalingen in het serum van zwangere vrouwen, mits de referentiewaarden rekening houden met de 50% toename van TBG tijdens de zwangerschap door FT4-index te berekenen met behulp van een serum schildklierhormoon opname test.

De laatste ontwikkeling op het gebied van FT4-analyses is het meten van vrije schildklierhormonen in het dialysaat of ultrafiltraat, gebruik makend van online vaste fase extractie-vloeistof chromatografie en tandem massaspectrometrie (LC/MS/MS). Deze methode wordt gezien als een grote vooruitgang, met een hogere specificiteit vergeleken met immunobepalingen en een groot potentieel voor gebruik als routinebepaling van FT4 en FT3. Gebruikmakend van directe equilibrium dialyse en LC/MS/MS, namen de 95% betrouwbaarheidsintervallen gradueel af met toenemende zwangerschapsduur: van 1,08-1,82 ng/dL (13,9-23,5 pmol/l) in week 14 tot 0,86-1,53 ng/dL (11,1-19,8 pmol/l) in week 20 (Yue et al, 2008). Met ultrafiltratie gevolgd door isotoopverdunning LC/MS/MS, waren serum FT4-concentraties (weergegeven als: gemiddelde \pm standaardfout) 0,93 \pm 0,25 ng/dL (12,0 \pm 3,2 pmol/l) bij niet-zwangere vrouwen, 1,13 \pm 0,23 ng/dL (14,6 \pm 2,7 pmol/l) in het eerste trimester, 0,92 \pm 0,30 ng/dL (11,9 \pm 3,9 pmol/l) in het tweede trimester en 0,86 \pm 0,21 ng/dL (11,1 \pm 2,7 pmol/l) in het derde trimester (Kahric-Janjic et al, 2007). Serum-FT4 gemeten in dezelfde monsters door middel van directe analoog immunobepaling liet ook afnemende waarden zien tijdens de zwangerschap: 1,05 \pm 0,22 ng/dL (13,6 \pm 2,8 pmol/l) in het eerste trimester, 0,88 \pm 0,17 ng/dL (11,4 \pm 2,2 pmol/l) in het tweede trimester en 0,89 \pm 0,17 ng/dL (11,5 \pm 2,2 pmol/l) in het derde trimester. Serum FT4 bepaald door LC/MS/MS correleert erg goed met serum FT4 gemeten door klassieke equilibrium dialyse, maar correleert minder goed met resultaten van FT4 immunobepalingen (Kahric-Janjic et al, 2007).

Vrije schildklierhormoon concentraties gemeten met LC/MS/MS correleren over het algemeen beter met log TSH waarden, vergeleken met concentraties gemeten door middel van immunobepalingen (Stockigt, 2003). Echter, tijdens de zwangerschap is er weinig relatie tussen log TSH en FT4 ($r=0,11$ voor FT4 LC/MS/MS, en $r=-0,06$ voor FT4 immunobepalingen) (Jonklaas et al, 2009), wat verandering van het “setpoint” van de hypothalamus-hypofyse-schildklier als suggereert tijdens de zwangerschap. LC/MS/MS voor de meting van vrije schildklierhormonen wordt momenteel in een paar centra toegepast. Deze methode is ideaal voor het genereren van betrouwbare, reproduceerbare trimester-specifieke waarden van FT4 (Kahric-Janjic et al, 2007). Een werkgroep van de International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine beveelt het gebruik van isotoopverdunding-LC/MS/MS aan voor het meten van T4 in het dialysaat van equilibrium dialyse van serum, om een waarheidsgetrouwe referentie meetprocedure voor serum FT4 te verkrijgen (Thienpont et al, 2010). Deze technologie is helaas nog alom beschikbaar door hoge instrumentarium en operationele kosten.

Conclusie en aanbeveling

De optimale [2012] door het klinisch-chemisch laboratorium toe te passen methode om serum FT4 vast te stellen tijdens de zwangerschap is het meten van T4 in het dialysaat of ultrafiltraat van serum-monsters waarbij gebruik wordt gemaakt van on-line extractie/vloeistof chromatografie en tandem massaspectometrie (LC/MS/MS).
(sterke aanbeveling)

Wanneer FT4-meting door LC/MS/MS niet beschikbaar is, dienen klinici metingen of schattingen van FT4 te gebruiken die beschikbaar zijn in hun laboratorium, waarbij men bewust dient te zijn van de beperkingen van elke methode. Serum TSH is een nauwkeuriger indicatie van de schildklierstatus tijdens de zwangerschap dan elk van de alternatieve methoden.
(sterke aanbeveling)

Gelet op de grote variatie van FT4-bepalingen zijn methode-specifieke en trimester-specifieke referentiewaarden van serum-FT4 vereist.

Literatuur

- Anckaert E, Poppe K, Van Uytfanghe K, Schietecatte J, Foulon W, Thienpont LM 2010 FT4 immunoassays may display a pattern during pregnancy similar to the equilibrium dialysis ID-LC/tandem MS candidate reference measurement procedure in spite of susceptibility towards binding protein alterations. Clin Chim Acta 411:1348–1353.
- Jonklaas J, Kahric-Janjic N, Soldin OP, Soldin SJ 2009 Correlations of free thyroid hormones measured by tandem mass spectrometry and immunoassay with thyroidstimulating hormone across 4 patient populations. Clin Chem 55:1380–1388.
- Kahric-Janjic N, Soldin SJ, Soldin OP, West T, Gu J, Jonklaas J 2007 Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. Thyroid 17:303–311.
- Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, Goodwin TM 2009 Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 200:260.e1–260.e6.
- Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H 2006 Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. J Clin Endocrinol Metab 91:2587–2591.
- Ross HA, Thijssen JH, Toussaint B, IFCC Working Group on Standardization of Thyroid Function Tests 2010 Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 2: free thyroxine and free triiodothyronine. Clin Chem 56:912–920.
- Roti E, Gardini E, Minelli R, Bianconi L, Flisi M 1991 Thyroid function evaluation by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant women and their newborns. J Endocrinol Invest 14:1–9.
- Sapin R, d’Herbomez M 2003 Free thyroxine measured by equilibrium dialysis and nine immunoassays in sera with various serum thyroxine-binding capacities. Clin Chem 49:1531–1535.
- Sapin R, D’Herbomez M, Schlienger JL 2004 Free thyroxine measured with equilibrium dialysis and nine immunoassays decreases in late pregnancy. Clin Lab 50:581–584.
- Soldin OP, Hilakivi-Clarke L, Weiderpass E, Soldin SJ 2004 Trimester-specific reference intervals for thyroxine and triiodothyronine in pregnancy in iodine-sufficient women using isotope dilution tandem mass spectrometry and immunoassays. Clin Chim Acta 349:181–189.

Stockigt J 2003 Assessment of thyroid function: towards an integrated laboratory—clinical approach. Clin Biochem Rev 24:109–122.

Thienpont LM, Van Uytendaele K, Beust G, Faix JD, Ileri T, Miller WG, Nelson JC, Ronin C, Ross HA, Thijssen JH, Toussaint B, IFCC Working Group on Standardization of Thyroid Function Tests 2010 Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 1: thyroid-stimulating hormone. Clin Chem 56:902–911.

Toft AD, Beckett GJ 2005 Measuring serum thyrotropin and thyroid hormone and assessing thyroid hormone transport. In: Braverman LE, Utiger RD (eds) Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 9th edition. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 329–344.

Yue B, Rockwood AL, Sandrock T, La'ulu SL, Kushnir MM, Meikle AW 2008 Free thyroid hormones in serum by direct equilibrium dialysis and online solid-phase extraction—liquid chromatography/tandem mass spectrometry. Clin Chem 54:642–651.

15 V.2. SCREENING OP SCHILDKLIERFUNCTIE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Dienen alle zwangeren te worden gestest op serum TSH in het eerste trimester van de zwangerschap?

Een zinvol screeningsprogramma moet aan de volgende voorwaarden voldoen:

- de aandoening moet prevalent zijn bij asymptomatische personen,
- er moet een betrouwbare en alom beschikbare test zijn om de aandoening te identificeren,
- identificatie van de aandoening moet resulteren in een effectieve interventie, en
- de screenings- en interventiestrategie moeten kosteneffectief zijn.

[2012] De WHO hanteert een uitgebreidere set van criteria:

1. The condition sought should be an important health problem.
2. There should be an accepted treatment for patients with recognized disease.
3. Facilities for diagnosis and treatment should be available.
4. There should be a recognizable latent or early symptomatic stage.
5. There should be a suitable test or examination.
6. The test should be acceptable to the population.
7. The natural history of the condition, including development from latent to declared disease, should be adequately understood.
8. There should be an agreed policy on whom to treat as patients.
9. The cost of case-finding (including diagnosis and treatment of patients diagnosed) should be economically balanced in relation to possible expenditure on medical care as a whole.
10. Case-finding should be a continuing process and not a "once and for all" project.

Bron: Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. Geneva: WHO; 1968.

Gegevens uit de VS wijzen erop dat circa 2%–3% van de vrouwen die zwanger zijn een verhoogde serum TSH-waarde zal hebben op het moment van routinematig testen. Van de gesteste vrouwen, zal 0.3%–0.5% klinische hypothyreoïdie hebben en 2%–2.5% subklinische hypothyreoïdie (Allen et al, 2000; Klein et al, 1991). De prevalentie van schildklierfunctiestoornissen bij zwangere vrouwen is gelijk aan de prevalentie van andere stoornissen waarvoor routinematig testen wordt bepleit.

Testen op serum TSH is relatief goedkoop, alom beschikbaar, en betrouwbaar in de zwangerschap, op voorwaarde dat trimesterspecifieke referentiewaarden worden gehanteerd. De nadelige maternale en foetale effecten die worden geassocieerd met een ondiagnosticeerde en onbehandelde schildklierfunctiestoornis (zowel klinische hypothyreoïdie en klinische hyperthyreoïdie) bij zwangere vrouwen zijn evident. Subklinische maternale hyperthyreoïdie is niet geassocieerd met nadelige maternale of foetale uitkomsten.

De maternale en foetale gevolgen van subklinische hypothyreoïdie in de zwangerschap zijn minder goed gedefinieerd, ofschoon de meeste studies een associatie (Casey et al, 2005; Abalovich et al, 2002; Allan et al, 2000; Negro et al, 2010) tussen subklinische hypothyreoïdie en nadelige zwangerschapsgeschiedten laten zien.

Maar de studies laten geen consistent beeld zien. Cleary-Goldman et al (2008) en Mannisto et al (2009, 2010) vonden geen relatie tussen maternale subklinische hypothyreoïdie en perinatale mortaliteit.

teit of zwangerschapscomplicaties. [2012]In een recente meta-analyse hebben Van den Boogaard et al (2011) laten zien dat de associatie tussen subklinische hypothyreoïdie met perinatale mortaliteit mogelijk klinisch relevant is (odds ratio: 2.7 [95% BI: 1.6; 4.7]) en de associatie tussen subklinische hypothyreoïdie en pre-eclampsie mogelijk niet klinisch relevant is (odds ratio: 1.7 [95% BI: 1.1; 2.6]).⁵ Overigens includeert een deel van de studies ook patiënten met klinische hypothyreoïdie. Diverse studies wijzen erop dat milde maternale hypothyreoïdie is geassocieerd met ongunstige foetale neurocognitieve uitkomsten (Haddow et al (1999); Li et al (2010); Pop et al (1999)). [2012]Hierbij moet worden opgemerkt dat de patiënten in de studie van Haddow et al (1999) geen milde hypothyreoïdie maar een TSH van 13.2 mU/l hadden. In de Generation R Studie was maternale TSH niet gerelateerd aan cognitieve uitkomsten in het nageslacht, terwijl maternale hypothyroxinemie wel was geassocieerd met een hoger risico op taalachterstand en non-verbale cognitieve achterstand (Henrichs et al, 2010).

Tot op heden is er slechts één prospectieve trial (Negro et al, 2010) die heeft laten zien dat behandeling met levothyroxine van vrouwen met een verhoogd TSH en schildklierautoantistoffen (TPOAb+) resulteerde in betere obstetrische uitkomsten. Negro et al (2010) wezen 4562 vrouwen, [2012]afkomstig uit een regio met (milde) jodiumdeficiëntie, die in het eerste trimester van haar zwangerschap waren, at random toe aan een casefinding strategie en een algehele screeningsstrategie. Hoewel deze algehele screeningsstrategie het aantal ongunstige uitkomsten niet verminderde, was behandeling van de schildklierfunctiestoornis, gedefinieerd als een TSH >2.5 mIU/L bij vrouwen met schildklierautoantistoffen (TOPAb+), geassocieerd met een significant lager risico op tenminste een van de volgende ongunstige uitkomsten: miskraam, hypertensie, pre-eclampsie, zwangerschapsdiabetes, loslaten van de placenta, keizersnede, hartfalen, ademnood, opname NICU, laag of hoog geboortegewicht, vroeggeboorte, lage Apgar score, en perinatale sterfte. [2012] Hierbij dient te worden opgemerkt dat het hier om een analyse gaat van een subgroep van slechts 34 onbehandelde en 44 behandelde patiënten.

[2012]De resultaten van de Controlled Antenatal Thyroid Screening Study (Lazarus et al, 2012), waarbij moeders met een afwijkend testresultaat gerandomiseerd werden voor wel of geen behandeling met thyroxine, laten geen verschil in het IQ van driejarige kinderen zien van moeders die wel en niet behandeld werden. De mediaan van start van behandeling was 13 weken.

De resultaten van een multicenter RCT, uitgevoerd door de 'Maternal Fetal Medicine Unit' van de *National Institutes of Health*, om de effecten van de behandeling met levothyroxine van zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie of hypothyroxinemie te evalueren, worden pas in 2015 verwacht. De primaire uitkomst is het IQ van vijfjarige kinderen.

Algehele screening op een schildklierfunctiestoornis in de zwangerschap is volgens één studie kosteneffectief (Dosi et al, 2008). Daarbij is overigens wel voorondersteld dat behandeling van subklinische hypothyreoïdie bij zwangere vrouwen het IQ van het nageslacht zal verhogen. In een andere studie naar de kosteneffectiviteit door Thung et al (2009) werd geconcludeerd dat screening op subklinische hypothyreoïdie in de zwangerschap kosteneffectief zou zijn als toekomstige RCTs zouden aantonen dat behandeling met levothyroxine van zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie het percentage kinderen met een IQ < 85 zou doen dalen.

Conclusie

Kwaliteit van bewijs:	[2012]Er is vooralsnog onvoldoende bewijs of routinematig testen op schildklierziekte door middel van serum TSH en/of vrij T4 bij zwangere vrouwen zinvol is met het oog op kosten en reduceren van ongunstige zwangerschapsuitkomsten en neurocognitieve ontwikkeling van het kind
	Negro, 2010; Lazarus, 2012; Thung, 2009
Matig	Er zijn geen studies die voordelen hebben laten zien van behandeling van geïsoleerde maternale hypothyroxinemie.

⁵ Een beoordeling met GRADE wijst uit dat voor twee criteria moet worden afgewaardeerd. D.w.z. voor (1) inconsistentie vanwege het feit dat voor de twee studies waarin de associaties voor pre-eclampsie zijn geëvalueerd, deze een tegengesteld effect tonen, en (2) voor onvoldoende nauwkeurigheid omdat een odds ratio van 2 – gehanteerd als drempelwaarde voor klinische significantie – de betrouwbaarheidsintervallen doorkruist.

Aanbevelingen

5

[2012] Er is onvoldoende bewijs om routinematig testen van alle zwangeren op schildklierziekte d.m.v. bepaling van TSH en/of vrij T4 in de zwangerschap aan te bevelen.

10

Literatuur

- Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O 2002 Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 12:63–68.
- 15 Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, Faix JD, Klein RZ 2000 Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 7:127–130.
- Boogaard E van den, Vissenberg R, Land JA et al Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011.
- 20 Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG 2005 Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 105:239–245.
- Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, Luthy D, Gross S, Bianchi DW, D'Alton ME 2008 Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 112:85–92.
- 25 Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM 2008 Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a costeffectiveness analysis. *Eur J Endocrinol* 158:841–851.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ 1999 Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 341:549–555.
- 30 Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, Hooijkaas H, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hofman A, Jaddoe VV, Visser W, Steegers EA, Verhulst FC, de Rijke YB, Tiemeier H 2010 Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab* 95:4227–4234.
- Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, Mitchell ML 1991 Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 35:41–46.
- 35 Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, Chiusano E, John R, Guaraldo V, George LM, Perona M, Dall'Amico D, Parkes AB, Joomun M, Wald NJ. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):493-501.
- 40 Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, Teng X, Guo R, Wang H, Li J, Chen Y, Wang W, Chawinga M, Zhang L, Yang L, Zhao Y, Hua T 2010 Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25–30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:825–829.
- Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Jarvelin MR, Suvanto-Luukkonen E 2009 Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 94:772–779.
- 45 Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Jarvelin MR, Suvanto E 2010 Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1084–1094.
- 50 Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A 2010 Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 95:E44–8.
- Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL 1999 Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50:149–155.
- 55 Thung SF, Funai EF, Grobman WA 2009 The costeffectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 200:267. e1–267.e7.

5 Bij welke doelgroepen van zwangeren dient serum TSH getest te worden?

5 Bij afwezigheid van sterk bewijs ten gunste van routinematig testen op een schildklierfunctiestoornis bij
10 zwangere vrouwen, is een case-finding benadering bepleit gericht op hoog-risicogroepen (Abalovich
et al, 2007). Deze benadering is echter in twijfel getrokken. In de studie van Vaidya et al (2007) met
15 schildklierfunctietests van 1560 opeenvolgende zwangerschappen, waarin een gerichte case-finding
strategie vergeleken werd met algehele screening om vrouwen met hypothyreoïdie te identificeren,
bleek 30% van de vrouwen met (subklinische) hypothyreoïdie te worden gemist met een case-finding
benadering. In een separate studie van 400 zwangere vrouwen schatten deze auteurs dat 55% van de
vrouwen met schildklierafwijkingen (inclusief positiviteit op antistoffen, hypothyroxinemie en hypothy-
reoïdie) zou zijn gemist met een case-finding benadering (Horacek et al, 2010). Van algehele scree-
ning is tot heden niet aangetoond dat deze resulteert in betere uitkomsten op populatieniveau (Negro
et al, 2010).

20 Vrouwen die een hoog risico op een schildklierfunctiestoornis hebben en profijt kunnen hebben van
selectieve screening tijdens de zwangerschap hebben betrekking op vrouwen met de volgende ken-
merken:

- 1) vrouwen met een geschiedenis van een schildklierfunctiestoornis en/of schildklierchirurgie. De pre-
valentie van hypothyreoïdie na schildklierlobectomie zou circa 33% zijn (De Carlucci et al, 2008).
- 2) vrouwen met een familiegeschiedenis van een schildklierfunctiestoornis.
- 3) vrouwen met struma.
- 25 4) vrouwen met positieve schildklierantistoffen. Uit de NHANES-gegevens blijkt dat de odds ratio voor
klinische hypothyreoïdie circa 40 is voor vrouwen met TPOAb+ vergeleken met vrouwen met TPOAb-
(Canaris et al, 2000).
- 5) vrouwen met mogelijke symptomen of klinische tekenen van hypothyreoïdie. Overigens moet wor-
den opgemerkt dat vrouwen met klinische hypothyreoïdie niet zonder meer symptomatisch zijn. In een
30 case-control studie bijvoorbeeld bleek, ofschoon patiënten vaker dan euthyreote controles sympto-
men van hypothyreoïdie rapporteerden, dat slechts 30% van de patiënten symptomatisch was tegen
17% van de controles die klaagden over symptomen van hypothyreoïdie (Canaris et al, 1997).
- 6) vrouwen met type I diabetes, (in een patiëntenserie bleek 16% van hen een hypothyreoïdie te heb-
ben ontwikkeld (Jovanovic-Peterson, 1988).
- 35 7) vrouwen met een geschiedenis van **[2012]meerdere miskramen of vroegtijdige bevallingen**.
- 8) vrouwen met andere auto-immuun ziekten die frequent worden geassocieerd auto-immune schild-
klierfunctiestoornis, zoals vitiligo, verminderd functioneren van de bijniere, een verminderd functio-
neren van de bijschildklierjes, atrofische gastritis, pernicioze anemie, systemische sclerose, syste-
mische Lupus erythematoses, en het syndroom van Sjögren (Ladenson, 2005).
- 40 10) vrouwen die eerder voor therapeutische doeleinden bestraling van hoofd of nek hebben onder-
gaan. De 8-jaars prevalentie van hypothyreoïdie zou kunnen oplopen tot 67% na externe bestraling
van hoofd en nek (Mercado et al, 2001).
- 13) vrouwen behandeld met amiodaron. De prevalentie van schildklierfunctiestoornissen bij mensen
die amiodaron gebruiken, varieert naar gelang in regio's de jodiuminname deficiënt of voldoende is,
45 maar 14%–18% van de mensen die amiodaron gebruiken zal klinische hyperthyroïdie of hypothyreo-
ïdie ontwikkelen (Eskes en Wiersinga, 2009).
- 14) vrouwen behandeld met lithium. Recente schattingen van de prevalentie van hypothyreoïdie bij
patiënten die lithium gebruiken variëren van 6% tot 52% (Lazarus, 2009).
- 50 15) vrouwen met recente (in de laatste 6 weken) blootstelling aan jodium bevattende radiologische
contrastagentia. De prevalentie van jodiumgeïnduceerde schildklierfunctiestoornissen kan wel 20%
bedragen, afhankelijk van de jodiumstatus in het lichaam (Vagenakis en Braverman, 1975).

55 Preconceptioneel testen van TSH is te overwegen bij hoog-risico vrouwen die zwanger wensen te
worden aangezien een vroegtijdige diagnose potentieel uitkomsten verbetert. Studies wat dit specifieke
onderwerp betreft ontbreken echter.

Vrouwen met een geschiedenis van schildklierfunctiestoornissen dienen altijd te worden geïdentifi-
ceerd bij het eerste bezoek in verband met de zwangerschap zodat de schildklierfunctie kan worden
gecontroleerd en zo nodig behandeld.

60

Aanbevelingen

Alle zwangeren moet bij het eerste bezoek vanwege de zwangerschap worden gevraagd naar een eventueel verleden van schildklierfunctiestoornissen en/of belaste familiegeschiedenis en/of gebruik van schildklierhormoon (LT4) of thyreostatica (MMI, carbimazol, of PTU).

5

[2012] Serum TSH-waarden dienen vroeg in de zwangerschap te worden verkregen bij de volgende vrouwen met een hoog risico op klinische hypothyreoïdie:

10

-geschiedenis van schildklierfunctiestoornissen of vroegere schildklierchirurgie
-symptomen van een schildklierfunctiestoornis of de aanwezigheid van struma
-TPOAb positiviteit

15

-type 1 diabetes of andere auto-immuunziekte
-geschiedenis van meerdere miskramen of vroegtijdige bevallingen
-geschiedenis van bestraling van hoofd of hals
-familiegeschiedenis van schildklierfunctiestoornissen
-gebruik van amiodaron of lithium, or recente toediening van jodium houdende contrastmiddelen

Literatuur

20

Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A 2007 Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92(8 Suppl):S1–47.

Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC 2000 The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160:526–534.

25

Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC 1997 Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med* 12:544–550.

De Carlucci D Jr, Tavares MR, Obara MT, Martins LA, Hojaj FC, Cernea CR 2008 Thyroid function after unilateral total lobectomy: risk factors for postoperative hypothyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:1076–1079.

30

Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE 2002 Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87:489–99.

Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Svilias I, Cepkova J, Mc Grath C, Maly J 2010 Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol* 163:645–650.

35

Jovanovic-Peterson L, Peterson CM 1988 De novo clinical hypothyroidism in pregnancies complicated by type I diabetes, subclinical hypothyroidism, and proteinuria: a new syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 159:442–446.

Krassas GE, Poppe K, Glinoe D 2010 Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 31:702–755.

40

Ladenson PW 2005 Diagnosis of hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (eds) *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 9th edition. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 857–863.

Lazarus JH 2009 Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:723–733.

45

Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P 2001 Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 92: 2892–2897.

Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, Argentou MN, Habeos IG, Makri MG, Psyrogiannis AI, Kalfarentzos FE, Kyriazopoulou VE 2006 Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid* 16:73–78.

50

Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A 2010 Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1699–1707.

Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, Velkeniers B 2002 Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 12:997–1001.

55

Rotondi M, Leporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonte R, Magri F, Chiovato L 2009 Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 160:403–408.

Vagenakis AG, Braverman LE 1975 Adverse effects of iodides on thyroid function. *Med Clin North Am* 59:1075–1088.

Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, Bilous R 2007 Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? J Clin Endocrinol Metab 92:203–207.

5

V.3. SPONTANE MISKRAAM, VROEGTIJDIGE BEVALLING EN SCHILDKLIERANTISTOFFEN

Is er een relatie tussen het hebben van schildklierautoantistoffen (TPOAb+) en een sporadische spontane miskraam bij euthyreote vrouwen?

10 Een meta-analyse van 8 case–control en 10 longitudinale studies liet een relatie zien tussen schildklierautoantistoffen (TPOAb+) en een spontane miskraam (OR 2.30, 95% CI 1.80–2.95) (Prummel & Wiersinga, 2004). De meta-analyse bracht ook aan het licht dat vrouwen met schildklierautoantistoffen (TPOAb+) 0.7 jaar ouder waren, en een licht verhoogde TSH-gehalte (0.81) hadden vergeleken met vrouwen zonder antistoffen. Hoewel een relatie is gesignaleerd tussen positieve schildklierantistoffen en spontane miskraam, is er niet noodzakelijkerwijze sprake van een causaal verband (Imaizumi et al, 15 2001; Matalon et al, 2003; Lee et al, 2009). [2012] In een recente meta-analyse berekenden Van den Boogaard et al (2011) een odds ratio van 3.7 (95% BI: 1.8; 7.6) voor de associatie van aanwezigheid van schildklierautoantistoffen met een miskraam, en een odds ratio van 2.3 (95% BI: 1.5; 3.5) met herhaalde miskraam. Hoewel beide odds ratio's wijzen op een klinisch relevante associatie, blijft voorzichtigheid bij de interpretatie geboden gezien de wijde betrouwbaarheidsintervallen en de uiteenlopende sterktes van de associatie (in geval van miskramen) in de studies.⁶ Daar komt bij, zoals Thangaratinam et al (2011) laten zien dat case control en cohort studies niet dezelfde sterkte van de associatie opleveren. Zo wijzen de case control studies op een odds ratio van 1.86 (95% BI: 1.18; 2.94), terwijl cohort studies een gecombineerde odds ratio van 4.22 (95% BI: 0.97; 18.44) laten zien voor de 25 relatie tussen schildklierautoantistoffen en herhaalde miskramen.

Dienen vrouwen te worden gescreend op schildklierautoantistoffen (TPOAb+) voorafgaande aan of tijdens de zwangerschap met het doel euthyreote vrouwen met schildklierautoantistoffen (TPOAb+) te behandelen met levothyroxine om miskramen te verminderen?

30 Negro et al (2006) voerden een RCT uit waarin vrouwen die TPOAb+ waren, met levothyroxine werden behandeld. Zij rapporteerden een significant verminderd percentage miskramen in de behandelde groep (3.5% vs. 13.8%, $p < .05$). Een beperking van deze studie is dat de gemiddelde zwangerschapsduur waarbij met levothyroxine werd gestart 10 weken was, terwijl alle miskramen op één na plaatsvonden voor 11 weken. [2012] Vissenberg et al (2012) en Thangaratinam et al (2011) gingen in een 35 meta-analyse van twee studies, waarin naast de studie van Negro et al (2006) ook Negro et al (2005) werd betrokken, na wat het effect van levothyroxine op reductie van miskramen was. Vanwege een verschil in toegepaste methode (fixed versus random effects model) kwamen zij op een licht verschillende schatting uit. Vissenberg et al (2012) berekenden een risk ratio van 0.51 (95% BI: 0.22; 1.15) en Thangaratinam et al (2011) een risk ratio: 0.48 (0.25; 0.92). Om diverse redenen is de kwaliteit van 40 bewijs dat het hier om een klinisch relevant effect gaat zeer zwak, niet het minst omdat de twee studies niet onafhankelijk maar door dezelfde onderzoeksgroep zijn uitgevoerd.⁷

Kwaliteit van bewijs: -	Er is onvoldoende bewijs om te beoordelen of screening van vrouwen op schildklierautoantistoffen (TPOAb+) voor of tijdens de zwangerschap, gevolgd door behandeling met levothyroxine, zinvol is in het kader van reductie van miskramen. Negro, 2006; Prummel & Wiersinga, 2004; Vissenberg, 2012; Thangaratinam, 2011; Van den Boogaard, 2011
-----------------------------------	--

Aanbeveling

45 Er is onvoldoende bewijs om screening van alle vrouwen op schildklierantistoffen in het eerste trimester van de zwangerschap aan te bevelen.

Literatuur

⁶ Een $I^2 = 87%$ (uitkomstmaat: miskramen) wijst op sterke heterogeniteit van de studies.

⁷ Andere criteria voor afwaardering van de kwaliteit van bewijs: (twee studies hebben sterk uiteenlopende effectgroottes en de onzekerheidsmarges van de schatting zijn zeer groot. Het is dus ook mogelijk dat behandeling niet of nauwelijks effect sorteert.

- Boogaard E van den, Vissenberg R, Land JA et al Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011
- 5 Imaizumi M, Pritsker A, Kita M, Ahmad L, Unger P, Davies T 2001 Pregnancy and murine thyroiditis: thyroglobulin immunization leads to fetal loss in specific allogeneic pregnancies. *Endocrinology* 142:823–829.
- Lee YL, Ng HP, Lau KS, Liu WM, O WS, Yeung WS, Kung AW 2009 Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating TPO autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model. *Fertil Steril* 91:2104–2109.
- 10 Matalon ST, Blank M, Levy Y, Carp HJ, Arad A, Burek L, Grunebaum E, Sherer Y, Ornoy A, Refetoff S, Weiss RE, Rose NR, Shoenfeld Y 2003 The pathogenic role of antithyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization model in mice. *Hum Reprod* 18: 1094–1099.
- Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H 2006 Levothyroxine treatment in pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2587–2591.
- 15 Prummel MF, Wiersinga WM 2004 Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 150:751–755.
- Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011;342:d2616.
- 20 Vissenberg R, van den Boogaard E, van WM et al Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2012.

25 **Is er een relatie tussen de aanwezigheid van schildklierantistoffen en herhaalde miskraam bij euthyreote vrouwen?**

Herhaalde miskramen zijn gedefinieerd als twee opeenvolgende miskramen of als in totaal drie miskramen, wat bij tot 1% van alle vrouwen kan voorkomen (Lee & Silver, 2000). Hiervoor zijn diverse oorzaken genoemd, zoals chromosoomafwijkingen bij de ouders, immunologische stoornissen, pathologie van de baarmoeder, en endocriene functiestoornissen (Baek et al, 2007). In a case–control studie vonden Iravani et al (2008) dat bij vrouwen met recidiverende miskramen (drie of meer) positiviteit op schildklierantistoffen vaker voorkwam (OR 2.24, 95% CL 1.5–3.3). Kutteh et al (1999) rapporteerden identieke bevindingen bij vrouwen met herhaalde miskraam (22.5% vs. 14.5% bij gezonde controles, $p=0.01$). Anderzijds vonden Esplin et al (1998) in een prospectief observationeel onderzoek geen verschil in de aanwezigheid van antistoffen tussen vrouwen met recidiverende miskramen en gezonde controles. Pratt et al (1993) rapporteerden een hogere frequentie van navolgende miskramen bij vrouwen met recidiverende miskramen en positiviteit op schildklierantistoffen (196). In een grotere trial met eenzelfde populatie vonden Rushworth et al (2000) geen significant verschil in het percentage levend geboren tussende vrouwen met recidiverende miskramen en schildklierautoantistoffen die positief waren voor schildklierantistoffen en degenen die dat niet waren.

40 **[2012]** In een recente meta-analyse hebben Boogaard et al (2011) voor de associatie tussen TPO antistoffen en herhaalde miskraam een odds ratio berekend van 2.3 (95% BI: 1.5; 3.5), hetgeen waarschijnlijk klinisch relevant is.⁸

45 De data met betrekking een relatie tussen schildklierantistoffen en recidiverende miskramen zijn minder robuust dan voor sporadische miskramen en enigermate tegenstrijdig. Dit kan ermee te maken hebben dat recidiverende miskramen vele oorzaken kunnen hebben, waarbij endocriene functiestoornissen slechts voor 15%–20% van de gevallen verantwoordelijk zijn (Baek et al, 2007). Vele van de hiervoor genoemde trials hielden geen rekening met andere mogelijke oorzaken van recidiverende miskramen. Een intrigerende studie rapporteerde een ogenschijnlijke interactie tussen anti-fosfolipiden antistoffen en schildklierantistoffen met betrekking tot het risico op recidiverende miskramen (De Carolis et al, 2004).

55 **Dienen vrouwen met een herhaalde miskraam te worden gescreend op schildklierantistoffen voorafgaand of tijdens de zwangerschap met het doel euthyreote vrouwen met schildklierantistoffen (TPOAb+), te behandelen met levothyroxine of met intraveneuze immunoglobulinetherapie (IVIG) om herhaalde miskraam te verminderen?**

⁸ Een odds ratio van 2 wordt als drempelwaarde voor klinische relevantie beschouwd. Deze waarde doorkruist het betrouwbaarheidsinterval. Hierdoor is er onzekerheid over de klinische relevantie.

5 Drie kleine studies zijn tot dusverre gepubliceerd over het gebruik van intraveneuze immunoglobulinetherapie (IVIG) voor de preventie van herhaalde miskraam bij vrouwen met schildklierantistoffen (Kiprof et al, 1996; Stricker et al, 2000; Vaquero et al, 2000). Het percentage levendgeborenen liep uiteen van 80% tot 95%, terwijl de enige studie met een controlegroep (bestaande uit vrouwen die geen IVIG therapie wilden) een zeer significante toename van het aantal levendgeborenen rapporteerde in de groep die met IVIG werd behandeld (95% vs. 0% $p=0.001$) (Stricker et al, 2000). Een studie waarin behandeling met levothyroxine werd vergeleken met IVIG therapie liet een hoger percentage a terme bevallingen zien in de groep die met levothyroxine werd behandeld (Vaquero et al, 2000). Maar alle drie de studies hadden belangrijke beperkingen qua opzet, studieomvang, heterogeniteit van de studiegroep, geen of beperkte randomisatie, en verschillen in initiëren van de behandeling.

Kwaliteit van bewijs: -	Studies waarin vrouwen met schildklierautoantistoffen (TPOAb+) en met herhaalde miskramen behandeld werden met IVIG of levothyroxine laten een daling zien van het percentage herhaalde miskramen maar hebben belangrijke methodologische beperkingen.
-----------------------------------	--

15 **Aanbeveling**

Er is onvoldoende bewijs om screening op schildklierantistoffen, of behandeling in het eerste trimester van de zwangerschap met levothyroxine of IVIG aan te bevelen, voor euthyreote vrouwen met sporadische of herhaalde miskraam, of voor vrouwen die *in vitro* fertilisatie ondergaan.

20

Literatuur

- Baek KH, Lee EJ, Kim YS 2007 Recurrent pregnancy loss: the key potential mechanisms. *Trends Mol Med* 13:310–317.
- 25 De Carolis C, Greco E, Guarino MD, Perricone C, Dal Lago A, Giacomelli R, Fontana L, Perricone R 2004 Anti-thyroid antibodies and antiphospholipid syndrome: evidence of reduced fecundity and of poor pregnancy outcome in recurrent spontaneous aborters. *Am J Reprod Immunol* 52:263–266.
- Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A 1998 Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 179:1583–1586.
- 30 Iravani AT, Saeedi MM, Pakravesh J, Hamidi S, Abbasi M 2008 Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: a case-control study. *Endocr Pract* 14: 458–464.
- Kiprof DD, Nachtigall RD, Weaver RC, Jacobson A, Main EK, Garovoy MR 1996 The use of intravenous immunoglobulin in recurrent pregnancy loss associated with combined alloimmune and autoimmune abnormalities. *Am J Reprod Immunol* 36:228–234.
- 35 Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT Jr 1999 Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 71:843–848.
- Lee RM, Silver RM 2000 Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations. *Semin Reprod Med* 18:433–440.
- 40 Pratt DE, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Karande V, Gleicher N 1993 The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortions in the next pregnancy. *Fertil Steril* 60:1001–1005.
- Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L 2000 Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 15:1637–1639.
- 45 Stricker RB, Steinleitner A, Bookoff CN, Weckstein LN, Winger EE 2000 Successful treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin. *Fertil Steril* 73:536–540.
- Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011;342:d2616.
- 50 Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA et al Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011.
- Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis C, Valensise H, Moretti C, Ramanini C 2000 Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutical approach. *Am J Reprod Immunol* 43:204–208.
- 55

Dienen euthyreote vrouwen van wie bekend is dat zij positief zijn voor schildklierantistoffen, voorafgaand of tijdens de zwangerschap te worden behandeld met levothyroxine om de kans op een sporadische of herhaalde miskraam te verminderen?

5

Aanbeveling

Er is onvoldoende bewijs om behandeling met levothyroxine aan te bevelen voor euthyreote vrouwen die positief zijn voor schildklierantistoffen tijdens de zwangerschap.

10

Is er een relatie tussen positiviteit op schildklierantistoffen en miskramen bij euthyreote vrouwen die *in vitro* fertilisatie (IVF) ondergaan?

15

Diverse auteurs hebben een verhoogd risico op een miskraam gerapporteerd na IVF bij vrouwen die schildklierantistoffen hebben (Poppe et al, 2003; Bussen et al, 2000; Kim et al, 1998). Andere auteurs hebben dit verband niet gevonden (Negro et al, 2007; Kilic et al, 2008). Een meta-analyse van vier trials van patiënten die IVF ondergingen, liet echter een verhoogd risico zien op een miskraam bij aanwezigheid van schildklierantistoffen (RR 1.99, 95% CI 1.42–2.79) (Toulis et al, 2010).

20

[2012] Van den Boogaard et al (2011) vonden tussen de aanwezigheid van schildklierantistoffen en het risico op miskramen bij een IVF-zwangerschap een odds ratio van 1.6 (95% BI: 0.76–3.5). Gezien de grote onzekerheidsmarge van deze schatting is het onduidelijk of er werkelijk van een verhoogd risico sprake is bij aanwezigheid van schildklierantistoffen.

Dienen vrouwen die IVF ondergaan te worden gescreend op TPO antistoffen voorafgaand of tijdens de zwangerschap?

25

Negro et al (2005) voerden een prospectieve placebo gecontroleerde trial uit met levothyroxine bij vrouwen met schildklierautoantistoffen (TPOAb+) die IVF ondergingen. Hoewel de studieomvang te gering was voor het voorgestelde eindpunt, werd er geen verschil in miskramen waargenomen. Bij vrouwen die IVF ondergaan vanwege infertiliteit kunnen verschillende oorzaken in het spel zijn voor infertiliteit of subfertiliteit, en dit kan de conflicterende data verklaren. **[2012]** Nader onderzoek door middel van gerandomiseerde studies, zoals de T4Life studie, is wenselijk.

30

Aanbeveling

Er is onvoldoende bewijs om behandeling met levothyroxine aan te bevelen voor euthyreote vrouwen met antistoffen (TPOAb+).

35

Literatuur

Boogaard E van den, Vissenberg R, Land JA et al Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011.

40

Bussen S, Steck T, Dietl J 2000 Increased prevalence of thyroid antibodies in euthyroid women with a history of recurrent in-vitro fertilization failure. *Hum Reprod* 15:545–548.

Kilic S, Tasdemir N, Yilmaz N, Yuksel B, Gul A, Batioglu S 2008 The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome. *Gynecol Endocrinol* 24:649–655.

45

Kim CH, Chae HD, Kang BM, Chang YS 1998 Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Am J Reprod Immunol* 40:2–8.

Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D 2007 Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest* 30:3–8.

50

Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, Locorotondo G, Caroli P, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H 2005 Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 20:1529–1533.

55

Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Devroey P, van Steirteghem A, Kaufman L, Velkeniers B 2003 Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? *J Clin Endocrinol Metab* 88:4149–4152.

Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, Kolibianakis EM, Negro R, Tarlatzis BC, Papadimas I 2010 Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 162:643–652.

Is er een relatie tussen schildklierantistoffen en vroegtijdige bevalling bij euthyreote vrouwen?

Van een vroegtijdige bevalling, of geboorte voor 37 weken, is bij 12.3% van de zwangerschappen in de VS sprake (Martin et al, 2010). Het blijft een van de meest prevalentie en morbide perinatale complicaties. Het is oorzaak nummer 1 van de neonatale sterfte en oorzaak nummer 2 van zuigelingensterfte (Mathews et al, 2004). De kosten van een vroegtijdige bevalling zijn voor de gezondheidszorg enorm (Petrou, 2005). Een vroegtijdige bevalling blijft moeilijk te voorspellen, te voorkomen en te behandelen, met name omdat er vele oorzaken en mechanismen kunnen zijn die eindigen in een premature bevalling (Goldenberg et al, 2008). Voorbeelden zijn infectie, trauma, insufficiëntie van de baarmoederhals, vroegtijdig breken van de vliezen, en maternale medische aandoeningen.

Medische aandoeningen zoals hypertensie en diabetes gaan gepaard met een hoger risico op een vroegtijdige bevalling, vanwege spontaan aanbreken van de weeën of vanwege complicaties die tot een medisch geïndiceerde bevalling nopen.

Patiënten met ongecontroleerde hyperthyroïdie hebben ook een hoger percentage vroegtijdige bevallingen, meestal vanwege een medische interventie (Davis et al, 1989; Luewan et al, 2010). Het ernstigste voorbeeld van ongecontroleerde hyperthyroïdie, schildklierstorm, resulteert in hoger percentage vroegtijdige weeën en bevallingen (Tietgens en Leinung, 1995).

De relatie tussen aanwezigheid van schildklierantistoffen en vroegtijdig bevallen is eveneens onderzocht. Glinoe et al (1991) rapporteerden in een prospectieve cohortstudie dat vrouwen die positief voor TPOAb of TgAb waren, een significant hoger percentage vroegtijdige geboortes hadden (16% vs. 8%, $p < 0.005$). Ghafoor et al (2006) deden onderzoek bij 1500 euthyroide vrouwen en vonden een toename van het aantal vroegtijdige bevallingen in vrouwen positief voor TPOAb vergeleken met vrouwen die negatief waren voor TPOAb (26.8% vs. 8.0%, $p < 0.01$). Lijima et al (1997) daarentegen vonden geen verhoogd risico op een vroegtijdige geboorte bij vrouwen die positief waren voor zeven verschillende auto-antistoffen en schildklierantistoffen. Deze studie liet een ongebruikelijk laag percentage vroeggeboortes zien in zowel experimentele als controlegroep (3% vs. 3.1%). Het is interessant dat Haddow et al (2010) een significante toename van vroegtijdig breken van de vliezen bij TPOAb+ vrouwen waarnamen maar niet van vroeggeboortes bij vrouwen die positief waren voor TPOAb en TgAb in het eerste trimester. Hun data brachten een positieve relatie aan het licht tussen zeer vroegtijdige bevallen (<32 weken) en positiviteit op schildklierantistoffen (OR 1.73, 95% CI 1.00–2.97). Maar de gecorrigeerde odds ratio voor zeer vroegtijdig bevallen en positiviteit op schildklierantistoffen bereikte geen statistische significantie (gecorrigeerde OR: 1.70, 95% CI 0.98–2.94).

[2012] In een recente meta-analyse hebben Thangaratinam et al (2011) hoe groot het risico op een vroeggeboorte is tussen aanwezigheid van schildklierantistoffen en vroeggeboorte wanneer de uitkomsten van de hiervoor besproken studies worden gecombineerd. Zij berekenden een odds ratio van 2.07 (95% BI: 1.17; 3.68). Er is echter sprake van aanzienlijke heterogeniteit van de uitkomsten van de individuele studies, en van een grote onzekerheidsmarge van de gecombineerde odds ratio. Het is daardoor niet duidelijk of er werkelijk van een klinisch relevante associatie sprake is.⁹ Ook Van den Boogaard et al (2011) berekenden in een meta-analyse een odds ratio van bijna 2 (odds ratio: 1.9 [95% BI: 1.1; 3.5]), maar gebaseerd op een kleiner aantal studies.

Dienen vrouwen te worden gescreend op schildklierantistoffen voorafgaand of tijdens de zwangerschap met het doel euthyreote vrouwen die positief worden bevonden, te behandelen met levothyroxine om het percentage vroeggeboortes te verminderen?

Negro et al (28) rapporteerden een verhoogd risico op vroeggeboortes onder euthyreote vrouwen (TPOAb+) in vergelijking met euthyreote vrouwen zonder antistoffen in de enige gepubliceerde trial (22.4% vs. 8.2%, $p < .01$). Degenen die TPOAb+ waren werden aselect toegewezen aan behandeling met levothyroxine of aan de groep die geen behandeling kreeg, waarbij de dosering werd gebaseerd op de TSH-waarden. De behandelde groep had een significant lager percentage vroeggeboortes dan de onbehandelde groep (7% vs. 22.4%, $p < .05$).

Aanbeveling

Er is [2012] gegeven de beschikbaarheid van slechts één studie onvoldoende bewijs om screening aan te bevelen op schildklierantistoffen in het eerste trimester van de zwangerschap, of om TPOAb+, euthyreote vrouwen met levothyroxine te behandelen, om een vroegtijdige bevalling te voorkomen.

⁹ $I^2=78\%$. Een odds ratio van 2 doorkruist het betrouwbaarheidsinterval. Aan de meeste studies kleef een matig tot hoge risk of bias. De kwaliteit van bewijs is derhalve zeer laag dat er van een klinisch relevante associatie sprake is.

Literatuur

- Boogaard E van den, Vissenberg R, Land JA et al Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011.
- 5 Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG 1989 Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 160:63–70.
- Ghafoor F, Mansoor M, Malik T, Malik MS, Khan AU, Edwards R, Akhtar W 2006 Role of thyroid peroxidase antibodies in the outcome of pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 16:468–471.
- 10 Glinoeer D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, Kinthaert J, Robijn C, Grun JP, de Nayer P 1991 Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 73:421–427.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R 2008 Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371:75–84.
- 15 Haddow JE, Cleary-Goldman J, McClain MR, Palomaki GE, Neveux LM, Lambert-Messerlian G, Canick JA, Malone FD, Porter TF, Nyberg DA, Bernstein PS, D’Alton ME; First- and Second-Trimester Risk of Aneuploidy (FaSTER) Research Consortium 2010 Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 116:58–62.
- Lijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y, Amino N 1997 Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol* 90:364–369.
- 20 Luewan S, Chakkabut P, Tongsong T 2010 Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 283:243.
- Martin JA, Osterman MJ, Sutton PD 2010 Are preterm births on the decline in the United States? Recent data from the National Vital Statistics System. *NCHS Data Brief* 39:1–8.
- 25 Mathews TJ, Menacker F, MacDorman MF, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics 2004 Infant mortality statistics from the 2002 period: linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 53:1–29.
- Petrou S 2005 The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG* 112 Suppl 1:10–15.
- 30 Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011;342:d2616.
- Tietgens ST, Leinung MC 1995 Thyroid storm. *Med Clin North Am* 79:169–184.

35 V. 4. HYPOTHYREOÏDIE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Welke ongunstige uitkomsten zijn geassocieerd met klinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap?

- 40 Studies over klinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap laten een consistent beeld zien van een hoger risico op zowel zwangerschapscomplicaties als schadelijke effecten op de neurocognitieve ontwikkeling van de foetus (Haddow et al, 1999). Specifieke effecten die zijn geassocieerd met klinische hypothyreoïdie van de moeder betreffen een groter risico op vroeggeboorte, laag geboortegewicht, en miskramen. Abalovich et al (2002) lieten zien dat bij zulke patiënten 60% van de zwangerschappen eindigde in een miskraam als de klinische hypothyreoïdie niet tijdig vastgesteld en adequaat
- 45 behandeld werd. Leung et al (1993) lieten zien dat bij 22 van de 100 zwangere vrouwen met klinische hypothyreoïdie zwangerschapshypertensie optrad, wat meer is dan bij euthyreote vrouwen of vrouwen met subklinische hypothyreoïdie. Allan et al (2000) beschreven ook een verhoogd risico op foetale sterfte onder zwangere vrouwen met klinische hypothyreoïdie. Geconcludeerd kan worden dat er een sterke associatie is tussen klinische hypothyreoïdie en risico’s op complicaties bij moeder en foetus.

50

Literatuur

- Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O 2002 Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 12:63–68.
- 55 Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, Faix JD, Klein RZ 2000 Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 7:127–130.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O’Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ 1999 Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 341:549–555.

Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH 1993 Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 81:349–353.

5 Welke ongunstige uitkomsten zijn geassocieerd met subklinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap?

Subklinische hypothyreoïdie gaat gepaard met een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties en mogelijk met een verhoogd risico op neurocognitieve gebreken bij de foetus. Maar vergeleken met klinische hypothyreoïdie laten de studies wisselende uitkomsten zien. In de beste studie (n=4562) die momenteel beschikbaar is (Negro et al, 2010a) tonen de uitkomsten een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties bij vrouwen een TSH>2.5 mIU/L én schildklierautoantistoffen (TPOAb+). [2012] In deze studie werd een groep van laagrisico vrouwen in de vroege zwangerschap gescreend op aanwezigheid van schildklierantistoffen en een TSH-waarde van >2.5 mIU/L. Wanneer deze combinatie werd geïdentificeerd, werd behandeling met levothyroxine geïnitieerd om het serum TSH te normaliseren. In een controlegroep van dezelfde grootte werden serummonsters verkregen in de vroege zwangerschap, maar werd de bepaling van serum TSH en schildklierantistoffen uitgesteld tot na de bevalling. Dit maakt directe vergelijking mogelijk van de effecten van behandeling met levothyroxine van vrouwen met schildklierantistoffen en een TSH-waarde >2.5 mIU/L met de bevindingen bij niet-behandelde controles. Vrouwen die positief gescreend werden en vervolgens met levothyroxine waren behandeld hadden in vergelijking met via casefinding positief bevonden vrouwen die niet met levothyroxine waren behandeld een kleiner risico op obstetrische en neonatale complicaties: RR= 0,37 (95% BI: 0,24-0,57; NNT: 2; 95% BI: 1-3).¹⁰

In een follow-up studie rapporteerden Negro et al (2010b) een significant hoger risico op een miskraam bij vrouwen zonder antistoffen (TPOAb-) maar met TSH-waarden tussen 2.5 en 5.0 mIU/L in vergelijking met vrouwen met TSH-waarden onder 2.5 mIU/L: RR=1.67 (95% BI: 1.17-2.36).¹¹ De uitkomsten van deze prospectieve studies worden ondersteund door de studie van Casey et al (35), die een twee tot driemaal zo'n groot risico op zwangerschapsgerelateerde complicaties liet zien bij vrouwen met subklinische hypothyreoïdie die niet behandeld waren. [2012] De TSH-waarden van vrouwen met subklinische hypothyreoïdie varieerden in deze studie van 2.74 mU/L tot meer dan 75 mU/L. Benhadi et al (2009) lieten in een case-control study van zwangere vrouwen zonder klinische hypothyreoïdie zien dat het risico op een miskraam steeg naarmate de TSH-waarden van moeder hoger waren (odds ratio=1.80; 95% BI: 1.07-3.03).

Sommige studies komen echter tot andere conclusies. Cleary-Goldman et al (2008) rapporteerden geen groter risico op complicaties als gevolg van subklinische maternale hypothyroidie (gedetecteerd in het eerste en tweede trimester) bij een cohort van 10990 zwangere vrouwen. Maar deze studie beperkte zich tot een selecte subgroep (namelijk 29% van het gehele cohort) waarbij gescreend werd tussen 10.5 en 14 weken van de zwangerschap. Bovendien werden alleen vrouwen geïnccludeerd als een serummonster uit het tweede trimester kon worden verkregen. [2012] In een meta-analyse berekenden Boogaard et al (2011) op basis van de studies van Cleary-Goldman et al (2008) en Casey et al (2005) een odds ratio van 1.68 (95% BI: 1.09; 2.60) voor het risico op pre-eclampsie, en op basis van de genoemde twee studies en Allan et al (2000) een odds ratio van 2.73 (95% BI: 1.59; 4.70) voor het risico op perinatale sterfte bij aanwezigheid van subklinische hypothyreoïdie.

Mannisto et al (2009; 2010) evalueerden in een prospectieve cohortstudie de relatie tussen zwangerschapsuitkomst en schildklierfunctietests na 12 weken zwangerschap bij 5805 vrouwen (dat is 63% [!] van een initieel cohort van 9247 vrouwen). Zij vonden geen significant verhoogde perinatale mortaliteit.¹²

In de recent gepubliceerde studie van Ashoor et al (2010), een case-control studie waarin TSH-waarden en FT4-waarden werden bepaald in week 11–13 van de zwangerschap voor 202 zwangerschappen die eindigden in een miskraam of dood van een foetus, en die werden vergeleken met de desbetreffende waarden bij 4318 normale zwangerschappen, bleken er bij vrouwen die een miskraam hadden gehad of de foetus hadden verloren, meer vrouwen te zijn met TSH-waarden boven het 97.5e

¹⁰ Berekend door werkgroep op basis van tabel 1 en 4 waarin cijfers over prevalentie hypothyreoïdie en tenminste één zwangerschapscomplicatie / neonatale complicatie worden gepresenteerd.

¹¹ Berekend uit Negro et al (2010b) p. E45.

¹² Uit tabel 3 van Mannisto et al (2009) kan een RR van 2,16 (in vergelijking met reference group) op perinatale mortaliteit worden berekend (95% BI: 0,78-5,99).

percentiel (5.9% vs. 2.5%, $p < 0.05$) en FT4-waarden beneden het 2.5e percentiel (5.0% vs. 2.5%, $p < 0.05$).

5 **[2012]**De meeste, maar niet alle studies, wijzen op een groter risico op ongunstige uitkomsten van de zwangerschap bij subklinische hypothyreoïdie indien een bovengrens van 4 voor de normaalwaarde van TSH wordt gehanteerd.¹³

10 Of subklinische hypothyreoïdie een schadelijk effect heeft op de neurocognitieve ontwikkeling van de foetus is minder duidelijk. Data afkomstig uit een grote case-control studie (Haddow et al, 1999)
[2012]waarin de cases overigens vrouwen betroffen met een serum thyrotropine-gehalte van 13.2 mU/l, wijzen op een verminderd IQ van kinderen van moeders met onbehandelde hypothyreoïdie – 7 punten minder op de leeftijd van 7-9 jaar in vergelijking met euthyreote controles.
[2012]Deze uitkomst wordt niet bevestigd door de resultaten van een RCT (Lazarus et al, 2012) waar-
 15 in het gemiddelde IQ van kinderen op de leeftijd van 3.5 jaar en het percentage kinderen met een IQ < 85 op de leeftijd van 3.5 jaar en wier moeder was behandeld voor subklinische hypothyreoïdie en/of geïsoleerde hypothyroxinemie, werd vergeleken met kinderen wier moeder niet was behandeld. Het IQ was 99.2 respectievelijk 100.0 (verschil: 0.8; 95% BI: -1.1 ; 2.6; $P = 0.40$ op basis van intention-to-treat analyse); het percentage kinderen met een IQ < 85 was 12.1% respectievelijk 14.1% (verschil: 2.1%; 95% BI: -2.6 - +6.7%). De auteurs houden het voor mogelijk dat dit negatieve resultaat ver-
 20 klaard wordt doordat de behandeling na positieve screening te laat (namelijk na 13 weken en 3 dagen) plaatsvond in de zwangerschap om nog effect te sorteren.¹⁴

25 **[2012]** Samengevat kan worden gesteld dat een associatie tussen maternale subklinische hypothyreoïdie en complicaties bij de foetale neurocognitieve ontwikkeling biologisch plausibel is (de Escobar et al, 2004), **[2012]** maar dat de enige klinische, vergelijkende studie die tot nu toe beschikbaar is geen bewijs levert dat interventies zinvol zijn.¹⁵

30 **Literatuur**

- Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000;7:127–130.
- 35 Ashoor G, Maiz N, Rotas M, Jawdat F, Nicolaidis KH 2010 Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent fetal death. *Thyroid* 20:989–993.
- Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ 2009 Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 160:985–991.
- 40 Boogaard E van den, Vissenberg R, Land JA et al Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG 2005 Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 105:239–245.
- 45 Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, Luthy D, Gross S, Bianchi DW, D'Alton ME 2008 Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 112:85–92.
- de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE 2004 Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18:225–248.
- 50 Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ 1999 Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 341:549–555.
- Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, Chiusano E, John R, Guaraldo V, George LM, Perona M, Dall'Amico D, Parkes AB, Joomun M, Wald NJ. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):493-501.

¹³ De ATA-commissie meende dat de meeste high quality evidence wees op een groter risico. De Nederlandse commissie is van mening dat high quality evidence eerder een inconsistent beeld geeft.

¹⁴ De Nederlandse commissie heeft deze tekst toegevoegd in verband met een recent verschenen publicatie (Lazarus et al, 2012).

¹⁵ Zie voetnoot 14.

- Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Jarvelin MR, Suvanto-Luukkonen E 2009 Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 94:772–779.
- 5 Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Jarvelin MR, Suvanto E 2010 Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1084–1094.
- 10 Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A (2010a) Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1699–1707.
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A (2010b) Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 95:E44–8.

Welke ongunstige uitkomsten zijn geassocieerd met geïsoleerde hypothyroxinemie in de zwangerschap?

Er is controverse over de vraag of geïsoleerde hypothyroxinemie, gedefinieerd als een normale maternale TSH-concentratie én met FT4-concentraties in de onderste 5e of 10e percentielen van het referentieinterval], een negatief effect op de foetus heeft. Pop et al (2003) rapporteerden een afname van psychomotorische testcores bij kinderen van moeders met FT4-waarden beneden het 10e percentiel. Deze moeders hadden vaak normale serum TSH-waarden. Li et al (2010) signaleerden eenzelfde reductie van het IQ van kinderen wier moeder hypothyreoïdie of geïsoleerde hypothyroxinemie in het eerste trimester van de zwangerschap had gehad. Henrichs et al (2010) publiceerden onlangs data uit de Generation R studie, die in Nederland werd uitgevoerd en waarin de communicatieontwikkeling bij kinderen van moeders met geïsoleerde hypothyroxinemie werd geëvalueerd. Zij zagen een toename van het risico op ongunstige uitkomsten op driejarige leeftijd met een factor 1.5 tot 2 wanneer het maternale FT4 zich bevond in the lagere 5e en 10e percentielen. Subgroepanalyse van de resultaten van de studie van Lazarus et al (2012; p.498) bevestigden echter dit verhoogde risico niet: noch in gemiddeld IQ noch in het percentage kinderen met een IQ<85 was er een klinisch relevant of statistisch significant verschil.

Dient klinische hypothyreoïdie in de zwangerschap behandeld te worden?

Tallose retrospectieve en case-control studies bevestigen de schadelijke effecten van klinische hypothyreoïdie op het verloop van de zwangerschap en de gezondheid van de foetus. Prospective, gerandomiseerde studies naar het effect van toediening van levothyroxine zullen om ethische redenen niet plaatsvinden bij zwangere vrouwen met klinische hypothyreoïdie. [2012]In een meta-analyse berekenen Vissenberg et al (2012) een reductie van het risico op miskraam (RR: 0.18, [95% BI: 0.08; 0.39]) en op vroeggeboorte (RR: 0.41, [95% BI: 0.24; 0.68]) door met levothyroxine te behandelen. Deze meta-analyse is op twee studies (Abalovich et al, 2002; Negro et al, 2010) gebaseerd met relatief weinig “events” voor de uitkomst vroeggeboorte, waardoor er voor deze uitkomst onzekerheid is over de klinische relevantie van het effect. De beschikbare data [2012] lijken de gunstige effecten van behandeling van klinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap te bevestigen.

Conclusie

Kwaliteit van bewijs: Matig tot sterk	Behandeling van klinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap heeft [2012] (zeer) waarschijnlijk een gunstig effect op het verloop van de zwangerschap en de gezondheid van de foetus. Vissenberg, 2012
--	---

Aanbeveling

[2012]Klinische hypothyreoïdie dient tijdens de zwangerschap te worden behandeld. (sterke aanbeveling)

Literatuur

- Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, Hooijkaas H, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hofman A, Jaddoe VV, Visser W, Steegers EA, Verhulst FC, de Rijke YB, Tiemeier H 2010 Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab* 95:4227–4234.

- Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, Chiusano E, John R, Guaraldo V, George LM, Perona M, Dall'Amico D, Parkes AB, Joomun M, Wald NJ. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):493-501.
- Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, Teng X, Guo R, Wang H, Li J, Chen Y, Wang W, Chawinga M, Zhang L, Yang L, Zhao Y, Hua T 2010 Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25–30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:825–829.
- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, van Baar AL, de Vijlder JJ 2003 Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59:282–288.
- Vissenberg R, van den Boogaard E, van Wely M, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH, Goddijn M. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2012 Jul;18(4):360-73. Epub 2012 Mar 19.

15 Dient geïsoleerde hypothyroxinemie in de zwangerschap te worden behandeld?

[2012] De enige studie (Lazarus et al, 2012) die tot op heden heeft onderzocht of geïsoleerde hypothyroxinemie tijdens de zwangerschap zinvol is wijst daar niet op.¹⁶

Kwaliteit van bewijs: hoog	[2012] Behandeling van geïsoleerde hypothyroxinemie in de zwangerschap heeft geen gunstig effect. Lazarus, 2012
-----------------------------------	--

20 Aanbeveling

Behandeling van geïsoleerde hypothyroxinemie in de zwangerschap wordt niet aanbevolen.

Literatuur

- 25 Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, Chiusano E, John R, Guaraldo V, George LM, Perona M, Dall'Amico D, Parkes AB, Joomun M, Wald NJ. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):493-501.

30 Dient subklinische hypothyreoïdie in de zwangerschap te worden behandeld?

35 Veel retrospectieve data leveren indirect bewijs voor een verhoogd risico op ongunstige uitkomsten van maternale subklinische hypothyreoïdie. Er is een RCT beschikbaar waarvan de resultaten uitwezen dat behandeling met levothyroxine bij een zwangerschapsduur van circa 9 weken het aantal ongunstige zwangerschapsuitkomsten reduceerde bij vrouwen met schildklierautoantistoffen (TPOAb+) en subklinische hypothyreoïdie (TSH > 2,5mIU/L) (Negro et al, 2010a). De meeste vrouwen met subklinische hypothyreoïdie hadden in deze trial overigens geen schildklierautoantistoffen (TPOAb-), en hun werd geen interventie aangeboden. In deze studie werd een samengestelde uitkomstmaat gebruikt, bestaande uit onder andere percentage keizersneden, en opname op een NICU na de bevalling. De RCT van Negro et al (2006) liet een afname zien van vroeggeboortes en miskramen bij euthyreote vrouwen (gedefinieerd als TSH <4.2 mIU/L) met schildklierautoantistoffen (TPOAb+) die werden behandeld met levothyroxine in het eerste trimester van de zwangerschap.

Kwaliteit van bewijs: -	Bewijs uit RCTs met betrekking tot behandeling met levothyroxine van vrouwen met subklinische hypothyreoïdie en zonder schildklierautoantistoffen (TPOAb-) ontbreekt.
Kwaliteit van bewijs: laag	Er is tot heden slechts één klinisch vergelijkende studie beschikbaar. Hieruit komt naar voren dat vrouwen met subklinische hypothyreoïdie (gedefinieerd als TSH > 2.5 mIU/L) met schildklierautoantistoffen (TPOAb+) baat hebben bij behandeling met levothyroxine in de zwangerschap. [2012] In hoeverre deze uitkomst is beïnvloed door het feit dat de trial werd uitgevoerd in een gebied met milde jodiumdeficiëntie is niet duidelijk. ¹⁷ Negro et al (2010a); Negro et al (2006)

¹⁶ Zie voor toelichting voetnoot 14.

¹⁷ In de oorspronkelijke tekst wordt dit gegeven niet genoemd.

Aanbevelingen

5

[2012]De commissie beschikt over onvoldoende bewijs om behandeling met levothyroxine van zwangere vrouwen met subklinische hypothyroïdie met of zonder schildklierautoantistoffen (TPOAb) aan te bevelen of af te raden.

Literatuur

10

Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H 2006 Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. J Clin Endocrinol Metab 91:2587–2591.

15

Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A (2010a) Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 95:1699–1707.

Indien behandeling van klinische en subklinische hypothyreoïdie wordt ingezet, wat is dan het doel van de behandeling en wat is de optimale behandeling?

20

[2012]Het doel van levothyroxinebehandeling is het verminderen van eventuele obstetrische complicaties door te streven naar normalisatie van maternaal TSH.

Aanbeveling

25

Behandeling van maternale hypothyreoïdie dient met levothyroxine plaats te vinden waarbij gestreefd dient te worden naar normale TSH waarden **[2012]**om eventuele obstetrische complicaties te verminderen.

Andere medicatie zoals trijodothyronine wordt ten stelligste ontraden.

(sterke aanbeveling)

30

Als zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie initieel niet worden behandeld, hoe moet de begeleiding er tijdens de zwangerschap dan uitzien?

Er heeft geen prospectief onderzoek plaatsgevonden naar deze vraagstelling.

35

Aanbeveling

Zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie die initieel niet worden behandeld, dienen gecontroleerd te worden op progressie van subklinische naar klinische hypothyreoïdie, waarbij het advies is om de bepaling van serum TSH en FT4 **[2012]**minimaal eenmaal te herhalen.

40

In welke opzichten verschillen zwangeren met hypothyreoïdie die met levothyroxine worden behandeld van andere vrouwen in de zwangerschap? Welke veranderingen in schildklierhormoonmetabolisme kunnen bij zulke patiënten tijdens de zwangerschap worden verwacht?

45

De fysiologische veranderingen in schildklierhormoonmetabolisme tijdens de zwangerschap zijn goed gedocumenteerd. De totale T4-behoefte van het lichaam neemt tijdens de zwangerschap toe. Studies laten zien dat de totale hoeveelheid T4 in het lichaam met 20%–50% moet toenemen om een euthyreote status te handhaven (Mandel et, 1990; Alexander et al, 2004). Bij een gezonde vrouw die zwanger wordt, zorgt het regelmechanisme van de hypothalamus-schildklier-as voor een toename van de T4-pool voor de maternale-foetale eenheid. Daarnaast speelt hCG een belangrijke rol in het stimuleren van de productie van maternaal schildklierhormoon, vooral in het eerste trimester van de zwangerschap. In geval van een intacte schildklier, stimuleren hCG en TSH tezamen de endogene productie van T4 (en T3) en zorgen zo voor euthyreoidie tijdens de zwangerschap. Bij vrouwen zonder intacte schildklier kunnen hCG en TSH echter niet de T4-productie stimuleren.

55

Als de levothyroxine substitutie niet wordt aangepast, overstijgt de toegenomen vraag het aanbod en treedt hypothyreoïdie op. Klinische studies hebben bevestigd dat de toegenomen behoefte aan T4 (of exogene levothyroxine) al bij 4-6 weken zwangerschap optreedt (Alexander et al, 2004).

Deze behoefte neemt geleidelijk toe tot 16-20 weken zwangerschap, waarna deze doorgaans tot aan de bevalling constant blijft.

60

[2012]Vissenberg et al (2012) berekenden een risico op een sectio en op aangeboren afwijkingen van 1.21 (95% BI: 0.54; 2.70) respectievelijk 1.9 (95% BI: 0.52; 6.64) bij vrouwen behandeld met levothy-

roxine vanwege hypothyreoïdie, en duiden deze als niet significant. Uit de analyse kwam echter naar voren dat de uitkomsten van de individuele studies zeer heterogeen zijn.¹⁸ Ook de grote onzekerheidsmarges van de odds ratio's bemoeilijken een precieze schatting van het effect van levothyroxine.

- 5 Deze data verschaffen de basis voor het aanbevelen van een verhoging van de hoeveelheid schildklierhormoon substitutie bij vrouwen met hypothyreoïdie wanneer zij zwanger zijn. En voor het bepalen van de follow-up intervallen bij behandelde patiënten.

Literatuur

- 10 Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR 2004 Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 351:241–249.
- Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA 1990 Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 323:91–96.
- 15 Vissenberg R, van den Boogaard E, van Wely M, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH, Goddijn M. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2012 Jul;18(4):360-73. Epub 2012 Mar 19.

Bij hoeveel vrouwen die behandeld worden voor hypothyreoïdie met levothyroxine is aanpassing van de dosering in de zwangerschap nodig?

- 20 Bij 50% - 85% van de vrouwen die met levothyroxine behandeld worden voor hypothyreoïdie dient de dosering tijdens de zwangerschap te worden verhoogd (Abalovich et al, 2004; Mandel et al, 1990; Alexander et al, 2004). In welke mate de dosering dient te worden verhoogd, hangt deels af van de etiologie van hypothyreoïdie.
- 25 Zo is verhoging van de dosering schildklierhormoon vaker nodig bij patiënten zonder functionele schildklier (bijvoorbeeld vanwege bestraling of chirurgie) in vergelijking met patiënten met Hashimotothyreoïditis (Kaplan, 1992; Loh et al, 2009).

Literatuur

- 30 Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O 2002 Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 12:63–68.
- Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR 2004 Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 351:241–249.
- 35 Kaplan MM 1992 Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. *Thyroid* 2:147–152.
- Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, Burman KD 2009 The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid* 19:269–275.
- 40 Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA 1990 Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 323:91–96.

Hoe dient bij vrouwen die met levothyroxine behandeld worden voor hypothyreoïdie en een zwangerschap plannen de dosering te worden aangepast?

- 45 De aanpassing van de levothyroxine dosering dient zo snel mogelijk nadat de zwangerschap is bevestigd, plaats te vinden teneinde de kans op het optreden van hypothyreoïdie zo klein mogelijk te maken. Normalisering van TSH-waarden tijdens de zwangerschap is het doel. Uit een recent uitgevoerde RCT blijkt dat één enkele aanpassing van de dosis bij vrouwen die met levothyroxine worden behandeld *initieel* maternale hypothyreoïdie effectief voorkomt (Yassa et al, 2010). Bij euthyreote vrouwen die eenmaal daags levothyroxine (ongeacht de hoeveelheid) nemen, [2012] kan op twee van de zeven
- 50 dagen in de week een dubbele dagdosis worden ingenomen.
- Deze grotere dosis dient direct na een gemiste menstruatiecycclus of bij vermoeden van zwangerschap te worden ingenomen. Biochemische tests ter bevestiging dienen gelijktijdig plaats te vinden. Een andere optie is de dagelijkse dosering van levothyroxine met ongeveer 25-30% te verhogen.

55

Kwaliteit van bewijs:	Bewijs uit een enkele RCT laat zien dat één enkele aanpassing van de dosering bij vrouwen die met levothyroxine worden behandeld maternale hypothyreoïdie initieel
------------------------------	--

¹⁸ Er werden een I^2 van 68% en 90% berekend voor de meta-analysen van het effect van levothyroxine op congenitale afwijkingen respectievelijk een sectio.

matig	voorkomt . Yassa et al (2010)
--------------	----------------------------------

Aanbeveling

- 5 Patiënten die vanwege hypothyreoïdie met levothyroxine worden behandeld en net zwanger zijn, dienen:
 - hun dosis te verhogen met circa 25-30% na een gemiste menstruatiecyclus of bij een positieve zwangerschapstest, en
 - hun behandelend arts hiervan direct op de hoogte te brengen.
- 10 Verhoging van de dosis kan plaatsvinden door **[2012]** op twee van de zeven weekdays een dubbele dagdosis in te nemen.

Literatuur

- 15 Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK 2010 Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. J Clin Endocrinol Metab 95:3234–3241.

Welke factoren beïnvloeden bij vrouwen die met levothyroxine behandeld worden voor hypothyreoïdie, de schildklierstatus en de behoefte aan levothyroxine tijdens de zwangerschap?

- 20 De moeilijkheden die inherent zijn aan de pogingen om snel normalisatie van TSH te bewerkstelligen, hebben de aandacht gevestigd op preconceptionele beïnvloeding van het TSH. Sommigen (Abalovich et al, 2007) adviseren dat vrouwen die zwanger willen worden een TSH van <2.5 mIU/L moeten hebben. Anderen bepleiten TSH-waarden <1.2 mIU/L. In een studie waarin de laatste optie wordt bepleit, was het slechts voor 17% van de vrouwen met TSH-waarden onder dit afkappunt, nodig om de dosis levothyroxine aan te passen (Abalovich et al, 2010). Naast preconceptionele TSH-waarden beïnvloeden ook andere factoren het tempo en de omvang van de dosistoename die nodig is om euthyreoïdie te bewerkstelligen..
- 25 Variatie van en veranderingen in maternale oestrogeenspiegels tijdens de zwangerschap correleren bv. met variaties in levothyroxinebehoefte in de zwangerschap (Alexander et al, 2004).

Overige overwegingen

- 30 Maternale serum TSH-concentraties <2.5 mIU/L zijn voor veel vrouwen een haalbaar doel. TSH-waarden <1.5 mIU/L verminderen waarschijnlijk het risico op milde hypothyreoïdie in de vroege zwangerschap, hoewel een verschil in zwangerschapsuitkomsten met deze benadering niet is aangetoond.

Conclusie

Kwaliteit van bewijs: -	<p>Onder experts bestaat geen eensgezindheid over de streefwaarde van de TSH-concentratie in de preconceptie.</p> <p>Er bestaat grote variatie in de mate waarin de schildklierhormoon substitutie moet toenemen teneinde een normaal TSH tijdens de zwangerschap te handhaven.</p> <p>Sommige vrouwen hebben slechts een toename van 10%–20% nodig, terwijl anderen een toename van 80% nodig hebben. De etiologie van maternale hypothyreoïdie én het TSH-gehalte in de preconceptie kunnen inzicht bieden in de omvang van de noodzakelijke toename in schildklierhormoonsubstitutie.</p>
-----------------------------------	--

Aanbevelingen

- 40 Vrouwen die behandeld worden voor hypothyreoïdie met levothyroxine en zwanger willen worden dienen hun dosering thyroxine door de behandelend arts te laten aanpassen **[2012]** voor het bereiken van normaalwaarden van TSH.
- 45

Literatuur

Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinooer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A 2007 Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92(8 Suppl):S1–47.

Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinsztein J, Pavlove MM, Cornelio C, Levalle O, Gutierrez S 2010 The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *Thyroid* 20:1175–1178.

Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR 2004 Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 351:241–249.

Hoe frequent dienen vrouwen die behandeld worden voor hypothyreoïdie met levothyroxine en net zwanger zijn, voor controle gezien te worden?

In een studie van Yassa et al (2010) werd de optimale timing onderzocht van het beoordelen van de schildklierfunctie na het aanpassen van de dosering. Na aanpassing van de dosering werd bij vierwekelijkse bloedtests (tot 16-20 weken) 92% van abnormale TSH-waarden gesignaleerd. Bij een strategie waarin om de 6 weken het TSH werd gecontroleerd, werd slechts 73% van abnormale TSH-waarden gesignaleerd.

Conclusie

Kwaliteit van bewijs: Matig	Met vierwekelijkse bloedtests van TSH in de eerste helft van de zwangerschap kan het TSH onder controle worden gehouden. [2012] Of dit tot betere uitkomsten leidt, daarvoor ontbreekt bewijs. ¹⁹
------------------------------------	---

Yassa et al, 2010

Aanbevelingen

Bij zwangere vrouwen die met levothyroxine behandeld worden voor hypothyreoïdie, dient *in de eerste helft van de zwangerschap* het serum TSH **eenmaal [2012]**per 4-6 weken te worden gecontroleerd.

Bewijs aangaande de optimale frequentie van controle *in de tweede helft* van de zwangerschap ontbreekt. De commissie adviseert om tenminste eenmaal in de tweede helft tussen week 26 en week 32 van de zwangerschap het TSH-gehalte te controleren.

Literatuur

Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK 2010 Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab* 95:3234–3241.

Hoe dient de levothyroxine-dosis postpartum te worden aangepast bij vrouwen die behandeld worden voor hypothyreoïdie met levothyroxine?

De noodzakelijke aanpassingen van de levothyroxine-dosis tijdens de zwangerschap zijn een gevolg van de zwangerschap zelf. Na de bevalling dient derhalve de maternale dosis levothyroxine te worden teruggebracht tot de preconceptionele dosering.

Zes tot twaalf weken daarna dient het serum TSH te worden bepaald. **[2012]** Dit is in overeenstemming met de gebruikelijke minimale controleintervallen bij vrouwen die pre-existent adequaat gesubstitueerd zijn. Overigens liet een recente studie zien dat bij meer dan 50% van de vrouwen met Hashimoto-thyreoïditis er postpartum een hogere dosis levothyroxine nodig bleek dan voor de zwangerschap, vermoedelijke vanwege een postpartum verergering van het onderliggende auto-immuun proces (Galofre et al, 2010).

Aanbeveling

Na de bevalling dient de dosis levothyroxine te worden teruggebracht tot de preconceptionele dosis. Additionele TSH-tests dienen **[2012]**6-12 weken na de bevalling te worden uitgevoerd.

Literatuur

¹⁹ Deze regel staat niet in de oorspronkelijk richtlijntekst. De Nederlandse commissie meent dat deze toevoeging recht doet aan de aard van de beschikbare evidence.

Galofre JC, Haber RS, Mitchell AA, Pessah R, Davies TF 2010 Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 20:901–908.

5 **Wat is de uitkomst en prognose op de lange termijn wanneer subklinische hypothyreoïdie en klinische hypothyreoïdie effectief zijn behandeld tijdens de zwangerschap?**

10 Hoewel veel onderzoek suggereert dat onbehandelde (of niet volledig behandelde) vrouwen met hypothyreoïdie een grotere kans op zwangerschapscomplicaties hebben zoals zwangerschapshypertensie, miskramen, laag geboortegewicht en vroegtijdige bevallingen (Casey et al, 2005; Negro et al, 2010), zijn er geen onderzoeksgegevens die suggereren dat vrouwen met adequaat behandelde subklinische en klinische hypothyreoïdie een grotere kans op een obstetrische complicatie hebben. Dientengevolge is er voor zwangere vrouwen met een adequaat gesubstitueerde subklinische hypothyreoïdie of klinische hypothyreoïdie geen indicatie voor additionele tests of begeleiding in de zwangerschap.

15 **Dienen, behalve het bepalen van de maternale schildklierfunctie, additionele maternale of foetale tests plaats te vinden bij vrouwen met een behandelde, hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap?**

20 **Aanbeveling**

25 In de zorg voor zwangere vrouwen met adequaat behandelde Hashimoto-thyreoiditis worden - tenzij dit vanwege andere omstandigheden is aangewezen - geen andere maternale of foetale schildklier-tests (zoals het maken van echo's van de foetus, antenataal testen, en/of afname van bloed uit de navelstreng) aanbevolen dan het bepalen van de maternale schildklierfunctie middels TSH en FT4

(Sterke aanbeveling)

30 **Literatuur**

Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG 2005 Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 105:239–245.

Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A 2010 Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1699–1707.

35 **Wat is voor euthyreote vrouwen met schildklierantistoffen voor de conceptie het risico op hypothyreoïdie wanneer zij eenmaal zwanger zijn?**

40 In 1994 verrichtten Glinoe et al (1994) een prospectieve studie onder 87 euthyreote vrouwen met schildklierautoantistoffen (TAb+) die voor en tijdens de zwangerschap werden onderzocht. Twintig procent van de vrouwen ontwikkelde een TSH-waarde >4 mIU/L tijdens de zwangerschap. Dit trad op ondanks de verwachte afname in TAb titers tijdens de zwangerschap. Twaalf jaar later lieten Negro et al (2006) in een prospectieve, gerandomiseerde studie identieke resultaten zien. De auteurs vonden dat TSH-waarden bij euthyreote vrouwen met schildklierautoantistoffen progressief toenamen naarmate de zwangerschap vorderde, van gemiddeld 1.7 mIU/L (12e week) naar 3.5 mIU/L (einde zwangerschap). 19% van de vrouwen had een bovennormale TSH-waarde (> 4.2 mIU/L) bij de bevalling. Deze bevindingen bevestigen dat de behoefte aan schildklierhormoon tijdens de zwangerschap toeneemt. Bij vrouwen die schildklierautoantistoffen hebben (TAb+) treden subklinische en klinische hypothyreoïdie wellicht eerder op doordat het vermogen van de schildklier tot toename van schildklierhormoonproductie gecompromitteerd is en de – als gevolg van de zwangerschap - toegenomen behoefte het aanbod overtreft met een verhoogde TSH-waarde tot gevolg. Euthyreote vrouwen met schildklierautoantistoffen (TAb+) hebben een grotere neiging tot hypothyreoïdie later in de zwangerschap, wellicht omdat de schildklierfunctie aanvankelijk enigszins intact blijft en een buffer verschaft gedurende het eerste trimester.

55 **Hoe dienen vrouwen die euthyreoot zijn en schildklierautoantistoffen hebben (TAb+) gecontroleerd en behandeld te worden tijdens de zwangerschap?**

Toename van TSH-waarden dient te worden vermeden tijdens de zwangerschap vanwege de negatieve effecten die zowel subklinische als klinische hypothyreoïdie kunnen hebben op de zwangerschap en de ontwikkeling van de foetus.

60 Omdat deze risico's in de populatie van vrouwen die euthyreoot zijn en schildklierautoantistoffen hebben groter zijn, dient controle plaats te vinden.

Afwijkende TSH-waarden dienen te worden behandeld zoals eerder beschreven. Halverwege de zwangerschap dient getest te worden omdat de thyroxinebehoefte geleidelijk toeneemt in de eerste helft van de zwangerschap.

5 Conclusie

Kwaliteit van bewijs: Matig	Toename van TSH-waarden dient te worden vermeden tijdens de zwangerschap vanwege de aangetoonde negatieve effecten die zowel subklinische als klinische hypothyreoïdie kunnen hebben op de zwangerschap en de ontwikkeling van de foetus.
------------------------------------	---

Overige overwegingen

[2012] De commissie heeft geen argumenten om een specifiek trimester voor controle op hypothyreoïdie te adviseren.

10

Aanbeveling

Vrouwen die euthyreoot zijn, geen levothyroxine gebruiken maar wel schildklierautoantistoffen (TAb+) hebben [2012] wordt geadviseerd zich eenmalig te laten controleren op hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap.

15

Literatuur

Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR 2004 Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 351:241–249.

20

Glinoeer D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J 1994 Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 79:197–204.

Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H 2006 Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2587–2591.

25

Dienen euthyreote vrouwen die schildklierautoantistoffen hebben (TPOAb+) gecontroleerd of behandeld te worden voor andere complicaties dan het risico op hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap?

30

Naast het risico op hypothyreoïdie is gedocumenteerd dat TPOAb+ een risicofactor is voor een miskraam en vroeggeboorte (Negro et al, 2006; Glinoeer et al, 1994), perinatale sterfte (Mannisto et al, 2009), postpartum dysfunctie, en een mindere motorische en intellectuele ontwikkeling (IQ) van het nageslacht (Li et al, 2010). Sommige studies lieten zien dat selenium bij niet-zwangere vrouwen TPOAb titers verlaagt (Gartner et al, 2002; Duntas et al, 2003; Mazokopakis et al, 2007). Andere studies lieten tegenstrijdige resultaten zien (Karanikas et al, 2008). Ook is beschreven dat seleniumwaarden laag kunnen zijn bij vrouwen met een voldragen zwangerschap, in vergelijking met vrouwen die niet zwanger zijn.

35

Onlangs signaleerden Negro et al (2007) dat euthyreote, zwangere vrouwen die schildklierautoantistoffen (TPOAb+) hebben en behandeld worden met 200 mg/d selenium niet alleen een significante daling van de frequentie van postpartum schildklierdysfunctie lieten zien, maar ook lagere TPOAb-waarden hadden tijdens de zwangerschap in vergelijking met een onbehandelde groep. [2012] In een meta-analyse, waarin naast de studie van Negro et al (2007) de studie van Nohr et al (2000) werd opgenomen, berekenden Vissenberg et al (2012) een relatief risico op post-partum thyroïditis van 0.85 (95% BI: 0.39; 1.85) bij seleniumpuppletie, hetgeen mogelijk wijst op een zwak klinisch relevant effect.²⁰ Daar staat tegenover dat patiënten die selenium krijgen een groter risico op het ontwikkelen van type 2 diabetes mellitus lopen (Stranges et al, 2007). Een vergelijking van de baten en nadelen van seleniumpuppletie levert geen ondersteuning op voor het adviseren van seleniumpuppletie tijdens de zwangerschap.

40

45

50 Conclusie

Kwaliteit	Er is zwak bewijs dat seleniumpuppletie postpartum disfunctioneren van de schildklier
------------------	---

²⁰ De GRADE working group suggereert een relatieve risico reductie van 25% (relatieve risico: 0.75) als drempelwaarde voor klinische significantie. Het betrouwbaarheidsinterval (0.39; 1.85) is dermate wijd dat zowel een gunstig als ongunstig (klinisch relevant) effect tot de mogelijkheden behoort.

van bewijs: Zwak	vermindert, maar daar staat een groter risico op type 2 diabetes mellitus tegenover, waardoor de baten de nadelen niet overtreffen.
-----------------------------	---

Aanbeveling

Seleniumsuppletie wordt niet aanbevolen voor vrouwen met schildklierautoantistoffen (TPOAb+).

5

Literatuur

- Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA 2003 Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 148:389–393.
- 10 Gartner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MW 2002 Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1687–1691.
- Glinoer D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J 1994 Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 79:197–204.
- 15 Karanikas G, Schuetz M, Kontur S, Duan H, Kommata S, Schoen R, Antoni A, Kletter K, Dudczak R, Willheim M 2008 No immunological benefit of selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid* 18:7–12.
- Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, Teng X, Guo R, Wang H, Li J, Chen Y, Wang W, Chawinga M, Zhang L, Yang L, Zhao Y, Hua T 2010 Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25–30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:825–829.
- 20 Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Jarvelin MR, Suvanto-Luukkonen E 2009 Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 94:772–779.
- 25 Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Giannakopoulos TG, Protopapadakis EE, Ganotakis ES 2007 Effects of 12 months treatment with Lselenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 17:609–612.
- Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H 2006 Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2587–2591.
- 30 Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H 2007 The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1263–1268.
- 35 Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, Cappuccio FP, Ceriello A, Reid ME 2007 Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 147:217–223.

V.5. THYREOTOXICOSE TIJDENS DEZWANGERSCHAP

Wat zijn de oorzaken van thyrotoxicose tijdens de zwangerschap?

- 40 Thyrotoxicose is gedefinieerd als “het klinische syndroom van hypermetabolisme en hyperactiviteit dat ontstaat als de serum concentraties van vrij thyroxine (T4) en/of vrije triiodothyronine (T3) hoog zijn” (Braverman & Utiger, 2005). De ziekte van Graves is de meest voorkomende oorzaak van auto-
- 45 immuun hyperthyreoïdie tijdens de zwangerschap en komt in 0.1%-1% (0.4% klinisch en 0.6% subklinisch) van alle zwangerschappen voor (Patil-Sisodia & Mestman, 2010; Krassas et al, 2010). De ziekte van graves' kan zich tijdens de zwangerschap voor de eerste keer presenteren, of als recidief bij vrouwen met de ziekte van graves in de voorgeschiedenis. Minder frequent voorkomende oorzaken van thyrotoxicose zijn een toxisch multinodulair struma, toxisch adenoom en thyrotoxicosis factitia. Subacute granulomateuze of lymphocytair thyreoïditis of struma ovarii zijn zeldzame oorzaken van thyrotoxicose tijdens de zwangerschap. Meer frequent dan de ziekte van graves' is de zwangerschaps-hyperthyreoïdie, gedefinieerd als “voorbijgaande hyperthyreoïdie, gelimiteerd tot de eerste helft van de zwangerschap en gekarakteriseerd door een onderdrukt of niet detecteerbaar serum TSH, in de afwezigheid van schildklierautoantistoffen” (naar Goodwin et al, 1992). Zwangerschapshyperthyreoïdie wordt gediagnosticeerd in ongeveer 1%-3% van de zwangerschappen, afhankelijk van de geografische regio en is secundair aan verhoogde hCG-concentraties (Goodwin et al, 1992; Tan et al, 2002). Zwangerschapshyperthyreoïdie kan geassocieerd zijn met hyperemesis gravidarum, gedefinieerd als “ernstige misselijkheid en overgeven vroeg in de zwangerschap, met meer dan 5% ge-

wichtsverlies, uitdroging, en ketonurie". Hyperemesis gravidarum komt voor bij 0.5-10 per 1000 zwangerschappen (Niebyl, 2010; Verberg et al, 2005). Andere condities geassocieerd met hCG-geïnduceerde thyreotoxicose zijn meerlingzwangerschappen, mola hydatidosa of choriocarcinoma (Hershman, 1999; Grun et al, 1997). De meeste gevallen presenteren zich met opvallende verhogingen van serum hCG (Lockwood et al, 2009). Een mutatie van de TSH-receptor die leidt tot een verhoogde gevoeligheid voor hCG is andere zeer zeldzame oorzaak van zwangerschapshyperthyreoïdie (Rodien et al, 1998).

Wat is de geschikte initiële evaluatie van een onderdrukte serum TSH-concentratie tijdens het eerste trimester van de zwangerschap?

Serum TSH-niveaus gaan omlaag tijdens het eerste trimester van de normale zwangerschap als gevolg van een fysiologische respons door het stimulerende effect van hCG op de TSH-receptor, met een hCG piek tussen de 7e en 11e zwangerschapsweek (Glinoe & Spencer, 2010). Tijdens een normale zwangerschap kan het TSH dalen tot 0.03 mIU/mL (of zelf ondetecteerbaar zijn). Elke abnormale serum TSH-waarde dient geëvalueerd te worden met serum-FT4 bepaling. De diagnose klinische hyperthyreoïdie wordt bevestigd bij de aanwezigheid van een onderdrukt of niet-detecteerbaar serum-TSH en een verhoogd FT4.

Hoe kan zwangerschapshyperthyreoïdie gedifferentieerd worden van Graves' hyperthyreoïdie?

De differentiaal diagnose van een onderdrukt serum-TSH en een verhoogd FT4 in de zwangerschap is in de meeste gevallen tussen Graves' hyperthyreoïdie of zwangerschapshyperthyreoïdie (Goodwin et al, 1992; Tan et al, 2002). In beide gevallen zijn hartkloppingen, angst, trillen van de handen en warmte-intolerantie veel voorkomende klinische manifestaties. Een zorgvuldig anamnese en lichamelijk onderzoek zijn van groot belang voor het vaststellen van de etiologie. Indien er geen voorgeschiedenis van schildklierziekten is en er geen klinische aanwijzingen voor de ziekte van Graves zijn (struma, oftalmopathie) dan ligt de diagnose zwangerschapshyperthyreoïdie voor de hand. In situaties waar de klinische diagnose twijfelachtig is, is het bepalen van TSH-receptor-antilichamen (TRAb) geïndiceerd.

Aanbeveling

Bij een onderdrukt serum-TSH in het eerste trimester (TSH<0.1 mIU/L), is een FT4 bepaling aan de orde. Als beide afwijkend zijn dan zijn zwangerschapshyperthyreoïdie en de ziekte van graves de meest prevalentie oorzaken. [\[2012\]Meting van TRAb kan helpen bij het stellen van de diagnose.](#)

Een schildklierscintigram is tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd.

Literatuur

- Braverman LE, Utiger RD 2005 Introduction to thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD (eds) *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 9th edition. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 453–455.
- Glinoe D, Spencer CA 2010 Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? *Nat Rev Endocrinol* 6:526–529
- Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH 1992 Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 167:648–652.
- Grun JP, Meuris S, De Nayer P, Glinoe D 1997 The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46:719–725.
- Hershman JM 1999 Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 9:653–657.
- Krassas GE, Poppe K, Glinoe D 2010 Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 31:702–755.
- Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM 2009 Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid* 19:863–868.
- Niebyl JR 2010 Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med* 363:1544–1550.
- Patil-Sisodia K, Mestman JH 2010 Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract* 16:118–129.
- Rodien P, Bremont C, Sanson ML, Parma J, Van Sande J, Costagliola S, Luton JP, Vassart G, Duprez L 1998 Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med* 339:1823–1826.

Tan JY, Loh KC, Yeo GS, Chee YC 2002 Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. BJOG 109: 683–688.

Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG 2005 Hyperemesis gravidarum, a literature review. Hum Reprod Update 11:527–539.

5

Wat is de passende behandeling van zwangerschapshyperthyreoïdie?

De behandeling van zwangerschapshyperthyreoïdie hangt af van de ernst van de symptomen. Bij vrouwen met hyperemesis gravidarum is de gebruikelijke therapie intraveneus vocht ter bestrijding van de dehydratie en therapie gericht op het verminderen van het braken. Vrouwen met ernstige hyperemesis gravidarum hebben medische zorg nodig voor de behandeling van uitdroging en afwijkende elektrolytenwaarden. In sommige gevallen is ziekenhuisopname nodig. Thyreostatica zijn niet geïndiceerd, aangezien het serum-TSH na 14-18 weken zwangerschap spontaan normaliseert. De obstetrische uitkomst verbeterde niet in de geïsoleerde gevallen waarin zwangerschapshyperthyreoïdie medicamenteus werd behandeld (Bouillon et al, 1982). Er zijn geen studies gevonden die medicamenteuze therapie vergeleken met *ondersteunende* therapie. In uitzonderlijke situaties waarin het lastig is om een definitieve diagnose te stellen en [2012]waarin de ernst van het klinisch beeld daartoe aanleiding geeft, is het geven van thyreostatica tot zwangerschapswEEK 18 redelijke optie. Als de hyperthyreoïdie na het staken van de medicatie recidiveert dan is er sprake van M. graves'.

10
15
20

Aanbeveling

De behandeling van hyperemesis gravidarum is [2012]het domein van de gynaecoloog en omvat ondersteunende therapie, behandeling van uitdroging en zo nodig ziekenhuisopname. (sterke aanbeveling)

25

Medicamenteuze therapie van zwangerschapshyperthyreoïdie wordt niet aanbevolen.

Literatuur

Bouillon R, Naesens M, Van Assche FA, De Keyser L, De Moor P, Renaer M, De Vos P, De Roo M 1982 Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum. Am J Obstet Gynecol 143:922–926.

30

Hoe dienen vrouwen met de ziekte van Graves te worden begeleid voorafgaand aan de zwangerschap?

35

Het beste moment om zwanger te worden is tijdens euthyreoïdie. Het is essentieel om alle vrouwen met (een geschiedenis van) hyperthyreoïdie te begeleiden voorafgaand aan de zwangerschap. Het gebruik van anticonceptiva wordt sterk aanbevolen totdat de ziekte onder controle is. Voorafgaand aan de conceptie kan ablatieve therapie (Jodium-131 of chirurgie) of medicamenteuze therapie worden aangeboden aan de patiënt met hyperthyreoïdie.

40

Ablatieve therapie

Als een patiënt voor ablatieve therapie kiest, dienen de volgende aanbevelingen gegeven te worden. Ten eerste, chirurgie is een redelijke optie bij de aanwezigheid van hoge TRAb titers als de moeder in de komende twee jaar een actuele zwangerschapswens heeft. TRAb titers neigen te stijgen na Jodium-131 therapie en blijven nog maanden verhoogd. Ten tweede, een zwangerschapstest dient 48 uur voor Jodium-131 ablatie uitgevoerd te worden om te vermijden dat de foetus aan straling wordt blootgesteld. Ten derde, conceptie dient uitgesteld te worden tot 6 maanden na ablatie zodat er voldoende tijd is om de dosering van LT4 aan te passen met het doel de streefwaarden te bereiken voor zwangerschap

45
50

Medicamenteuze therapie

[2012]Als een patiënt voor medicamenteuze therapie kiest dienen de risico's van het gebruik van PTU en MM op congenitale afwijkingen (Clementi et al, 2010) besproken te worden. Zowel aan PTU als aan MM kleven risico's.²¹

55

²¹ In een meta-analyse concluderen Vissenberg et al (2012) dat “the PTU and MMI treatment options have the same risks for developing neonatal hypothyroidism and congenital malformations and that the risk is the same compared with the normal euthyroid population”. De betrouwbaarheidsintervallen van de berekende relatieve risico's op aangeboren afwijkingen zijn echter zo breed dat de conclusie van Vissenberg et al te stellig is.

Ten tweede moet onder de aandacht worden gebracht dat er een hoge kans op een recidief hyperthyreoïdie is.

5 **[2012]Afweging medicamenteuze versus operatieve behandeling**

De voor- en nadelen van medicamenteuze therapie en van operatieve behandeling afwegend meent de commissie dat de balans ten gunste van operatieve behandeling doorslaat.

Aanbeveling

10 Thyrotoxische vrouwen dienen bij [2012]voorkeur een definitieve behandeling te ondergaan voordat pogingen tot zwangerschap worden ondernomen. [2012]Naar de mening van de commissie is operatieve behandeling een goede keuze.

(sterke aanbeveling)

15 **Literatuur**

Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiacovo P; SAFE-Med Study Group. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov;95(11):E337-41.

20 Laurberg P, Bornaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J 2009 Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 160:1-8.

25 **Hoe dienen patiënten met Graves' hyperthyreoïdie tijdens de zwangerschap te worden behandeld?**

Verscheidende studies hebben laten zien dat obstetrische en medische complicaties direct gerelateerd zijn aan de mate waarin de hyperthyreoïdie onder controle is en aan de duur van de euthyreoïdie tijdens de zwangerschap (Davis et al, 1989; Millar et al, 1994; Papendieck et al, 2009; Phoojaroenchanachai et al, 2001). Een slechte controle van de hyperthyreoïdie gaat gepaard met miskramen, zwangerschapshypertensie, vroegtijdige geboorte, een laag geboortegewicht, intra-uteriene groeivertraging, doodgeboorte, schildklierstorm en maternaal congestief hartfalen (Sheffield & Cunningham, 2004).

35 Medicamenteuze therapie is de voornaamste behandeling van hyperthyreoïdie tijdens de zwangerschap (Mandel & Cooper, 2001; Azizi, 2006). Bijwerkingen komen voor bij 3%-5% van de patiënten die thyreostatica gebruiken. Deze betreffen grotendeels allergische reacties zoals huiduitslag (Mandel & Cooper, 2001). De grootste zorg in verband met medicatiegebruik tijdens de zwangerschap zijn mogelijk teratogene effecten. Blootstelling aan MM is geassocieerd met verschillende congenitale afwijkingen, voornamelijk aplasia cutis en het syndroom van "MM embryopathie" dat choanale en oesophagus atresie en dysmorphe kenmerken in het gelaat omvat. [2012]Er zijn aanwijzingen (Clementi et al, 2010) dat ook blootstelling aan PTU teratogene effecten kan hebben, hoewel dat niet bevestigd wordt in een grote Japanse studie (Yoshihara et al, 2012), waarin bij pasgeborenen van vrouwen die MM gebruikten, 4,1% aangeboren afwijkingen werd gesignaleerd, terwijl bij pasgeborenen van vrouwen die PTU gebruikten, dit percentage 1,9 was, vergelijkbaar met dat van vrouwen die geen medicatie voor de ziekte van Graves gebruikten. In een recent gepubliceerde dierexperimentele studie (Benavides et al, 2012) van muizenembryo's werden echter wel aanwijzingen gevonden voor teratogene effecten van PTU, blijkend uit neurale buisdefecten en hartafwijkingen, terwijl deze niet gevonden werden in geval van MM]. Recent heeft een rapport van de Adverse Event Reporting System van de U.S. Food and Drug Administration (FDA) aandacht gevraagd voor het risico op levertoxiciteit bij patiënten blootgesteld aan PTU (Rivkees & Mattison, 2009; Russo et al, 2004). Een adviescommissie beveelt aan om het gebruik van PTU te beperken tot het eerste trimester van de zwangerschap (Bahn et al, 2009). Andere uitzonderingen om gebruik van PTU te vermijden betreffen patiënten met allergie voor MM. Levertoxiciteit kan zich elk moment voordoen tijdens behandeling met PTU. Het bewaken van leverenzymen tijdens de toediening van PTU dient overwogen te worden. Maar er zijn geen data die laten zien dat het bewaken van leverenzymen fulminante levertoxiciteit door PTU daadwerkelijk voorkomt.

60 Equivalente doses PTU en MM hebben een verhouding van 10:1 tot 15:1 (100 mg PTU=7.5 tot 10 mg MM) en carbimazol en MM 10:8 (Mandel & Cooper, 2001). De initiële dosering van de medicatie hangt af van de ernst van de symptomen en de mate van hyperthyroxinemie. In het algemeen is de initiële

dosering als volgt: MM: 5-15 mg in een enkele dagelijkse gift; carbimazol, 10-15 mg in een enkele dagelijkse gift en PTU, 50-300 mg dagelijks verdeeld over 3 giften.

Beta-blokkers, zoals propranolol 20-40 mg elke 6-8 uur, kunnen gebruikt worden ter controle van hypermetabole symptomen. De dosering dient verminderd te worden op geleide van de kliniek. In de meeste gevallen kan de medicatie gestaakt worden na 2-6 weken. Langdurige behandeling met beta-blokkers is geassocieerd met intra-uteriene groeivertraging, foetale bradycardie en neonatale hypoglycaemie (Rubin, 1981). Een studie suggereert een hoger aantal miskramen wanneer thyreostatica en beta-blokkers tegelijkertijd werden voorgeschreven, vergeleken met patiënten die alleen MM kregen (Sherif et al, 1991). Beta- blokkers kunnen gebruikt worden als voorbereiding op thyroïdectomie.

[2012]Overwegingen

PTU kan leverschade toebrengen en heeft evenals MM mogelijk teratogene effecten. Starten met PTU en overschakelen op MM heeft als mogelijk nadeel dat schommelingen in schildklierstatus optreden. Een voorkeur voor een van beide middelen is dan ook niet te geven.

Aanbeveling

[2012]Zowel PTU als MM kan gebruikt worden als monotherapie bij de behandeling van M graves in de zwangerschap. Monotherapie (PTU of MM) dient in laagst mogelijke dosering te worden gegeven.

De combinatie van LT4 en thyreostatica leek het recidiveren van de ziekte van Graves postpartum niet te verminderen. Wel resulteert het in hogere doseringen thyreostatica en kan zo leiden tot foetale hypothyreoïdie (Mestman et al, 1974). De enige indicatie voor de combinatie van thyrostatica en LT4 is voor de behandeling van foetale hyperthyreoïdie.

Aanbeveling

Het combineren van LT4 en thyreostatica dient niet plaats te vinden tijdens de zwangerschap, behalve in de uiterst zeldzame situatie dat er van foetale hyperthyreoïdie sprake is. [2012] Voor de behandeling van M graves in de zwangerschap wordt monotherapie met thyreostatica (PTU of MM) in de in laagst mogelijke dosering geadviseerd.

Literatuur

- Azizi F 2006 The safety and efficacy of antithyroid drugs. *Expert Opin Drug Saf* 5:107–116.
- Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, Garber JR, Greenlee CM, Klein IL, Laurberg P, McDougall IR, Rivkees SA, Ross D, Sosa JA, Stan MN 2009 The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid* 19:673–674.
- Barbero P, Valdez R, Rodriguez H, Tiscornia C, Mansilla E, Allons A, Coll S, Liascovich R 2008 Choanal atresia associated with maternal hyperthyroidism treated with methimazole: a case-control study. *Am J Med Genet A* 146A: 2390–2395.
- Benavides VC, Mallela MK, Booth CJ, Wendler CC, Rivkees SA. Propylthiouracil is teratogenic in murine embryos. *PLoS One*. 2012;7(4):e35213.
- Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiacovo P; SAFE-Med Study Group. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Nov;95(11):E337-41.
- Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiacovo P, SAFE-Med Study Group 2010 Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab* 95:E337–41.
- Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R 1999 Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* 83:43–46.
- Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG 1989 Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 160:63–70.
- Mandel SJ, Cooper DS 2001 The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2354–2359.
- Mestman JH, Manning PR, Hodgman J 1974 Hyperthyroidism and pregnancy. *Arch Intern Med* 134:434–439.
- Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH 1994 Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 84:946–949.

- Papendieck P, Chiesa A, Prieto L, Gruneiro-Papendieck L 2009 Thyroid disorders of neonates born to mothers with Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 22:547–553.
- Phoojaroenchanachai M, Sriussadaporn S, Peerapatdit T, Vannasaeng S, Nitiyanant W, Boonnamsiri V, Vichayanrat A 2001 Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54:365–370.
- Rivkees SA, Mattison DR 2009 Propylthiouracil (PTU) hepatotoxicity in children and recommendations for discontinuation of use. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009:132041.
- Rubin PC 1981 Current concepts: beta-blockers in pregnancy. *N Engl J Med* 305:1323–1326.
- Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P 2004 Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl* 10:1018–1023.
- Sheffield JS, Cunningham FG 2004 Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 190:211–217.
- Sherif IH, Oyan WT, Bosairi S, Carrascal SM 1991 Treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 70:461–463.
- Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, Kosuga Y, Suzuki M, Matsumoto M, Kunii Y, Watanabe N, Mukasa K, Ito K, Ito K. Treatment of graves'disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jul;97(7):2396-403.

Welke testen dienen uitgevoerd te worden bij vrouwen die tijdens de zwangerschap behandeld worden met thyreostatica? Wat is de streefwaarde van FT4?

MM, PTU en carbimazol passeren de placenta. Om foetale hypothyreoïdie te voorkomen, dient FT4 binnen, of net iets voorbij de bovengrens van de normaalwaarden te worden gehouden, daarbij de kleinst mogelijke dosis thyreostatica gebruikend. Vrij T4 en TSH dienen ongeveer [2012] elke 4-6 weken gemeten te worden (Patil-Sisodia & Mestman, 2010; Glinoeer, 1998; Momotani et al, 1986). Wanneer trimester-specifieke FT4-waarden niet beschikbaar zijn, worden de referentie-intervallen voor niet-zwangere vrouwen aanbevolen. Overbehandeling dient vermeden te worden vanwege de mogelijkheid dat een foetaal struma en/of foetale hypothyreoïdie wordt geïnduceerd (Ochoa-Maya et al, 1999). Serum-TSH kan niet te detecteren zijn tijdens de gehele zwangerschap. Sommige vrouwen met de ziekte van Graves ondervinden in het eerste trimester van de zwangerschap een exacerbatie van symptomen. Nadien is er in het natuurlijk beloop van de ziekte van Graves' doorgaans een verbetering in het tweede en derde trimester. Dit leidt ertoe dat de dosering thyreostatica vaak verlaagd kan worden en in 20%-30% van de gevallen de medicatie in het laatste trimester van de zwangerschap zelfs gestaakt kan worden (Hamburger, 1992). Uitzondering zijn vrouwen met hoge TRAb waarden. In dat geval dient het gebruik van thyreostatica gecontinueerd te worden tot aan de bevalling. Na de partus vindt vaak een exacerbatie van de thyrotoxicose plaats (Amino et al, 1982).

Aanbeveling

Bij vrouwen die behandeld worden met thyreostatica tijdens de zwangerschap, dienen FT4 en TSH ongeveer elke [2012]4-6 weken bepaald te worden. Het doel is een serum FT4 te bereiken binnen, of net boven, de normaalwaarden.

Literatuur

- Amino N, Tanizawa O, Mori H, Iwatani Y, Yamada T, Kurachi K, Kumahara Y, Miyai K 1982 Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 55:108–112.
- Glinoeer D 1998 Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid* 8:859–864.
- Hamburger JI 1992 Diagnosis and management of Graves' disease in pregnancy. *Thyroid* 2:219–224.
- Momotani N, Noh J, Oyanagi H, Ishikawa N, Ito K 1986 Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med* 315:24–28.
- Ochoa-Maya MR, Frates MC, Lee-Parritz A, Seely EW 1999 Resolution of fetal goiter after discontinuation of propylthiouracil in a pregnant woman with Graves' hyperthyroidism. *Thyroid* 9:1111–1114.
- Patil-Sisodia K, Mestman JH 2010 Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract* 16:118–129.

Wat zijn de indicaties en timing voor chirurgie als behandeling van de ziekte van Graves tijdens de zwangerschap?

Chirurgie dient overwogen te worden in het geval van allergieën of bij een contra-indicatie voor thyreostatica, bij vrouwen die hoge doses thyreostatica behoeven en bij patiënten die niet therapeutrouw zijn. Als chirurgie geïndiceerd is, is het tweede trimester van de zwangerschap de optimale periode. Een bepaling van serum TRAb-titers ten tijde van chirurgie is waardevol om het risico op foetale hyperthyreoïdie in te schatten (Laurberg et al, 1998). Preoperatieve voorbereiding met beta-blokkers en een kalium-jodium oplossing (50-100 mg/dag) worden aanbevolen (Momotani et al, 1992).

Aanbeveling

Chirurgie tijdens de zwangerschap is zelden geïndiceerd. Indien nodig, dan is het tweede trimester van de zwangerschap de optimale periode voor chirurgie.

(sterke aanbeveling)

Literatuur

Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J 1998 Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. Eur J Endocrinol 139:584–586.

Momotani N, Hisaoka T, Noh J, Ishikawa N, Ito K 1992 Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 75:738–744.

Wat is de waarde van TRAb-metingen voor de evaluatie van een zwangere vrouw met (doorgemaakte) Graves' hyperthyreoïdie?

Foetale risico's bij vrouwen met Graves' hyperthyreoïdie en vrouwen die ablatietherapie ondergingen zijn: 1) foetale hyperthyreoïdie, 2) neonatale hyperthyreoïdie, 3) foetale hypothyreoïdie, 4) neonatale hypothyreoïdie en 5) centrale hypothyreoïdie. Bovenstaande complicaties zijn geassocieerd met verschillende factoren: 1) slechte controle van hyperthyreoïdie tijdens de zwangerschap zou tijdelijk centrale hypothyreoïdie kunnen induceren (Kempers et al, 2003; Zwaveling-Soonawala et al, 2009), 2) buitensporige hoeveelheden thyreostatica zijn verantwoordelijk voor foetale en neonatale hypothyreoïdie (Gruner, 2001), en 3) hoge titers serum-TRAb tussen 22 en 26 weken zwangerschap zijn risicofactoren voor foetale of neonatale hyperthyreoïdie (Luton et al, 2005; McKenzie & Zakarija, 1992; Mitsuda et al, 1992; Peleg et al, 2002). TRAb komen bij meer dan 95% van de patiënten met actieve Graves' hyperthyreoïdie voor en titers kunnen verhoogd blijven na ablatieve therapie (Laurberg et al, 2009). Indicaties voor het uitvoeren van een TRAb-test bij een zwangere vrouw zijn: 1) actieve hyperthyreoïdie, 2) eerdere behandeling met Jodium-131 of chirurgie voor de ziekte van graves, 3) een geschiedenis van het baren van een kind met hyperthyreoïdie, en 4) chirurgisch behandelde thyrotoxicose in de huidige zwangerschap (Laurberg et al, 1998). De titers van antilichamen nemen af tijdens de zwangerschap. De prevalentie van foetale en neonatale hyperthyreoïdie ligt tussen 1% en 5% van alle vrouwen met actieve of eerder behandelde Graves' hyperthyreoïdie en is geassocieerd met toegenomen foetale en neonatale morbiditeit en mortaliteit wanneer niet herkend en niet behandeld (Zimmerman, 1999).

Een bepaling van serum TRAb bij 24-28 weken zwangerschap wordt gebruikt bij het opsporen van hoog-risico zwangerschappen. Een waarde van meer dan drie keer de bovenste limiet van de normaalwaarden is een indicatie voor het nauwlettend volgen van de foetus, idealiter in een multidisciplinaire setting waarin een internist, kinderarts (neonatoloog) en gynaecoloog samenwerken. Over het ideale tijdstip van waarop de TRAb bepaald moeten worden is in de literatuur geen consensus. Sommige klinici adviseren om de test in het eerste trimester uit te voeren (Luton et al, 2005), en indien verhoogd, de bepaling bij 22-26 weken zwangerschap te herhalen. Anderen prefereren - vanwege de daling in de antilichaam titer - een enkele bepaling bij 24-28 weken zwangerschap (Patil-Sisodia & Mestman, 2010)

Aanbeveling

Als de patiënt [2012]behandeld wordt voor de ziekte van Graves, of als er sprake is van een iatrogene hypothyreoïdie na eerdere behandeling met radioactief jodium of na chirurgie), of als er euthyreoïdie is na een definitieve behandeling,

dient een maternale serumbepaling van TRAb te worden verkregen bij 20-24 weken zwangerschap.

Literatuur

- Gruner C, Kollert A, Wildt L, Dorr HG, Beinder E, Lang N 2001 Intrauterine treatment of fetal goitrous hypothyroidism controlled by determination of thyroid-stimulating hormone in fetal serum. A case report and review of the literature. *Fetal Diagn Ther* 16:47–51.
- 5 Kempers MJ, van Tijn DA, van Trotsenburg AS, de Vijlder JJ, Wiedijk BM, Vulsma T 2003 Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5851–5857.
- Laurberg P, Bornaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J 2009 Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 160:1–8.
- 10 Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J 1998 Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 139:584–586.
- Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, Toubert ME, Leger J, Boissinot C, Schlageter MH, Gareil C, Tebeka B, Oury JF, Czernichow P, Polak M 2005 Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6093–6098.
- 15 McKenzie JM, Zakarija M 1992 Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 2:155–159.
- Mitsuda N, Tamaki H, Amino N, Hosono T, Miyai K, Tanizawa O 1992 Risk factors for developmental disorders in infants born to women with Graves disease. *Obstet Gynecol* 80:359–364.
- 20 Patil-Sisodia K, Mestman JH 2010 Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract* 16:118–129.
- Peleg D, Cada S, Peleg A, Ben-Ami M 2002 The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 99:1040–1043.
- 25 Zimmerman D 1999 Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 9:727–733.
- Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg P, Vulsma T 2009 Central hypothyroidism in an infant born to an adequately treated mother with Graves' disease: an effect of maternally derived thyrotrophin receptor antibodies? *Thyroid* 19:661–662.

30

Onder welke omstandigheden dient additionele foetale echografie uitgevoerd te worden ter beoordeling van foetale groei, hartslag en struma bij vrouwen met Graves' hyperthyreoïdie tijdens de zwangerschap?

- 35 Seriële echografie onderzoeken kunnen uitgevoerd worden voor de evaluatie van zwangerschapsduur, foetale levensvatbaarheid, vruchtwatervolume, foetale anatomie, en detectie van afwijkingen. De foetale conditie kan in gevaar komen bij aanwezigheid van verhoogd TRAb, ongecontroleerde hyperthyreoïdie en pre-eclampsie (Davis et al, 1989; Phoojaroenchanachai et al, 2001; Polak et al, 2004; Cohen et al, 2003). Tekenen van foetale hyperthyreoïdie die gedetecteerd kunnen worden met ultrasonografie zijn; foetale tachycardie (bpm >170, gedurende meer dan 10 minuten), intra-uteriene groeivertraging, aanwezigheid van foetale struma, versnelde botrijping, tekenen van congenitale hartafwijkingen en foetale hydrops (Luton et al, 2005; Polak et al, 2004; Cohen et al, 2003; Huel et al, 2009; Porreco & Bloch, 1990). De behandeling van foetale hyperthyreoïdie dient multidisciplinair plaats te vinden in een setting waarin een ervaren gynaecoloog, internist en kinderarts (neonatoloog) samenwerken. In de meeste gevallen dient de diagnose foetale hyperthyreoïdie gesteld te worden op basis van maternale anamnese, interpretatie van serum TRAb-niveaus en foetale ultrasonografie (Patil-Sisodia & Mestman, 2010; Luton et al, 2005; Cohen et al, 2003; Huel et al, 2009).
- 40
- 45

Aanbeveling

50 Foetale monitoring met seriële echografie onderzoeken dient uitgevoerd te worden bij vrouwen met ongecontroleerde hyperthyreoïdie en/of vrouwen met verhoogde TRAb-niveaus. Monitoring kan inhouden: echografie voor hartslag, groei, vruchtwatervolume en foetale struma. Een multidisciplinaire behandeling door een gynaecoloog, internist en kinderarts (neonatoloog) is aangewezen.

55

Literatuur

- Cohen O, Pinhas-Hamiel O, Sivan E, Dolitski M, Lipitz S, Achiron R 2003 Serial in utero ultrasonographic measurements of the fetal thyroid: a new complementary tool in the management of maternal hyperthyroidism in pregnancy. *Prenat Diagn* 23:740–742.

- Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG 1989 Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 160:63–70.
- Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, Ouahba J, Piketty M, Oury JF, Luton D 2009 Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33:412–420.
- Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, Toubert ME, Leger J, Boissinot C, Schlageter MH, Garel C, Tebeka B, Oury JF, Czernichow P, Polak M 2005 Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6093–6098.
- Patil-Sisodia K, Mestman JH 2010 Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract* 16:118–129.
- Phoojaroenchanachai M, Sriussadaporn S, Peerapatdit T, Vannasaeng S, Nitiyanant W, Boonnamsiri V, Vichayanrat A 2001 Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54:365–370.
- Polak M, Le Gac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Leger J, Toubert ME, Madec AM, Oury JF, Czernichow P, Luton D 2004 Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18:289–302.
- Porreco RP, Bloch CA 1990 Fetal blood sampling in the management of intrauterine thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 76:509–512.

Wanneer dienen bloedmonsters uit de navelstreng overwogen te worden bij vrouwen met de ziekte van Graves tijdens de zwangerschap?

- Het afnemen van bloedmonsters uit de navelstreng (cordocentesis) is geassocieerd met foetale mortaliteit en morbiditeit (Porreco & Bloch, 1990; Daffos et al, 1985). Het kan overwogen worden wanneer een moeder die TRAb+ is behandeld is met thyreostatica, bij aanwezigheid van foetaal struma of wanneer de schildklierstatus van de foetus onduidelijk is (Luton et al, 2005; Nachum et al, 2003). De aanwezigheid van TRAb is geen indicatie voor cordocentesis (Kilpatrick, 2003).

Aanbeveling

Cordocentese kan in uitzonderlijke omstandigheden overwogen worden en dient plaats te vinden in een geschikte (tertiaire) setting.
 Het valt te overwegen wanneer een moeder die TRAb+ is behandeld is met thyreostatica, bij aanwezigheid van foetaal struma of wanneer de schildklierstatus van de foetus onduidelijk is.

Literatuur

- Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F 1985 Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 153:655–660.
- Kilpatrick S 2003 Umbilical blood sampling in women with thyroid disease in pregnancy: is it necessary? *Am J Obstet Gynecol* 189:1–2.
- Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, Toubert ME, Leger J, Boissinot C, Schlageter MH, Garel C, Tebeka B, Oury JF, Czernichow P, Polak M 2005 Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6093–6098.
- Nachum Z, Rakover Y, Weiner E, Shalev E 2003 Graves' disease in pregnancy: prospective evaluation of a selective invasive treatment protocol. *Am J Obstet Gynecol* 189:159–165.
- Porreco RP, Bloch CA 1990 Fetal blood sampling in the management of intrauterine thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 76:509–512.

V.6. Bijlage Verantwoording van aanpassen aanbevelingen uit 'Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum'

5 Vraag: Wat is de normale range voor TSH in elk trimester?

De volgende aanbeveling is komen te vervallen.

10

Trimester-specifieke referentie ranges voor TSH, zoals gedefinieerd in populaties met optimale jodium inname, dienen toegepast te worden.

Wanneer trimester-specifieke referentie ranges voor TSH niet beschikbaar zijn in het laboratorium, worden de volgende referentie ranges aanbevolen:

15

- het eerste trimester: 0,1-2,5 mIU/L
- het tweede trimester: 0,2-3,0 mIU/L
- het derde trimester: 0,3-3,0 mIU/L.

20

Toelichting: volgens de commissie hebben de vermelde referentiewaarden geen algemene geldigheid. In een Nederlandse studie (De Medici et al, 2012) werd bij meer dan 5.000 vrouwen zonder TPO schildklierautoantistoffen en zonder aanwijzingen voor pathologie van de schildklier voor het eerste en tweede trimester van de zwangerschap een bovengrens van de normaalwaarden van het TSH van 4.00 respectievelijk 4.05 gevonden.

25

Vraag: Dienen alle zwangere vrouwen te worden gescreend op serum TSH in het eerste trimester van de zwangerschap?

De volgende aanbeveling is geherformuleerd.

30

Algehele screening op TSH in het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen.

Algehele screening op FT4 bij zwangere vrouwen wordt niet aanbevolen.

Toelichting: volgens de commissie behoeft deze aanbeveling tekstuele verbetering.

35 Vraag: Bij welke doelgroepen van zwangere vrouwen dient testen op serum TSH gericht uitgevoerd te worden?

Geschrappt uit aanbevelingen:

40

-infertiliteit:

In Nederland zijn zwangere vrouwen ouder dan in de VS en is er daardoor al een grotere kans op infertiliteit

-woonachtig in een gebied dat bekend is om zijn matig tot ernstige jodiumdeficiëntie.

In Nederland is dit niet relevant

45

-morbide obesitas:

Het is niet duidelijk of dit op zichzelf een risicofactor is.

Aangepast in aanbeveling:

geschiedenis van *meerdere* miskramen of vroegtijdige *bevallingen*:

50

Commissie is van oordeel dat bij één miskraam of één vroegtijdige bevalling nog geen sprake is van een hoogrisico groep.

55

Vraag: Dienen vrouwen te worden gescreend op schildklierautoantistoffen (TPOAb+) voorafgaande aan of tijdens de zwangerschap met het doel euthyreote vrouwen met schildklierautoantistoffen (TPOAb+) te behandelen met levothyroxine om miskramen te verminderen?

De volgende aanbeveling is geherformuleerd

60

Er is onvoldoende bewijs om screening van alle vrouwen op schildklierautoantistoffen in het eerste trimester van de zwangerschap aan te bevelen of af te raden..

Toelichting: volgens de commissie strookt de strekking van deze aanbeveling niet geheel met de tekst.

Vraag: Dient klinische hypothyreoïdie in de zwangerschap behandeld te worden?

5

De volgende aanbeveling is geherformuleerd.

10

Klinische hypothyreoïdie dient tijdens de zwangerschap te worden behandeld. Dit geldt voor vrouwen:
- met een TSH-waarde die ligt boven het trimester-specifieke referentie-interval, én met een verminderde FT4-concentratie,
- met een TSH-waarde boven 10.0 mIU/L, ongeacht de waarde van FT4.
(sterke aanbeveling)

15

Toelichting: In deze aanbeveling wordt verwezen naar trimester-specifieke waarden waarop reeds eerder commentaar werd geleverd. Zie toelichting bij vraag: **Wat is de normale range voor TSH in elk trimester?**

Vraag: Dient subklinische hypothyreoïdie in de zwangerschap te worden behandeld?

20

De volgende aanbeveling is komen te vervallen.

Aan zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie én schildklierautoantistoffen (TPOAb+) wordt behandeling met levothyroxine aangeboden.

25

Toelichting: De commissie is van mening dat er geen sluitend bewijs is pro of contra behandelen, ondanks de biologische plausibiliteit ervan.

Vraag: Als zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie initieel niet worden behandeld, hoe moet de begeleiding er tijdens de zwangerschap dan uitzien?

30

De volgende aanbeveling is aangepast.

35

Zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie die initieel niet worden behandeld, dienen gecontroleerd te worden op progressie van subklinische naar klinische hypothyreoïdie, waarbij het serum TSH en FT4 iedere 4 weken wordt bepaald in de eerste 16-20 weken van de zwangerschap, en tenminste eenmaal tussen 26 en 32 weken.

40

Toelichting: De commissie ziet naar aanleiding van de beschikbare evidence geen reden om met een vierwekelijkse frequentie te controleren.

Vraag: Hoe dient bij vrouwen die behandeld worden voor hypothyreoïdie met levothyroxine en een zwangerschap plannen de dosering te worden aangepast?

45

De volgende aanbeveling is aangepast.

Patiënten die vanwege hypothyreoïdie met levothyroxine worden behandeld en net zwanger zijn, dienen:
- hun dosis te verhogen met circa 25-30% na een gemiste menstratiecyclus of bij een positieve zwangerschapstest, en
- hun behandelend arts hiervan direct op de hoogte te brengen.

50

Verhoging van de dosis kan plaatsvinden door wekelijks 9 in plaats van 7 tabletten in te nemen.

55

Toelichting: Voor de Nederlandse situatie is het innemen van een dubbele dagdosis op twee van de zeven weekdays een beter toepasbare aanbeveling.

Vraag: Welke factoren beïnvloeden bij vrouwen die behandeld worden voor hypothyreoïdie met levothyroxine, de schildklierstatus en behoefte aan levothyroxine tijdens de zwangerschap?

De volgende aanbeveling is aangepast.

Vrouwen die behandeld worden voor hypothyreoïdie met levothyroxine en zwanger willen worden dienen hun dosering door de behandelend arts te laten aanpassen met het oog op een serum TSH-waarde <2.5 mIU/L in de preconceptie.

5

Lagere TSH-waarden in de preconceptie (d.w.z. binnen het referentie-interval van niet-zwangeren) reduceren het risico op TSH-toename gedurende het eerste trimester. [geen ADVIES maar conclusie]

Toelichting: De TSH-waarde <2.5 mIU/L berust niet op harde evidence. Het tweede deel van de aanbeveling is qua strekking geen aanbeveling maar een conclusie.

10

De volgende aanbeveling is komen te vervallen.

Clinici dienen zich te informeren over de etiologie van maternale hypothyreoïdie én het TSH-gehalte in de preconceptie bij de beoordeling van de patiënt nadat de zwangerschap is bevestigd.

Toelichting: de commissie beoordeelt deze aanbeveling als overbodig.

15

Vraag: Hoe frequent dienen vrouwen die behandeld worden voor hypothyreoïdie met levothyroxine en net zwanger zijn, voor controle gezien te worden?

20

De volgende aanbeveling is aangepast.

Bij zwangere vrouwen die behandeld worden voor hypothyreoïdie met levothyroxine, dient het serum TSH *eenmaal per 4 weken in de eerste helft van de zwangerschap* te worden gecontroleerd. De reden hiervoor is dat verdere aanpassingen van de dosis levothyroxine veelal nodig zijn.

25

De commissie adviseert om tenminste eenmaal tussen week 26 en 32 in de tweede helft van de zwangerschap het TSH-gehalte bij vrouwen die behandeld worden voor hypothyreoïdie met levothyroxine, te controleren.

Toelichting: een frequentie van 4-6 weken past beter in het vigerende beleid in Nederland.

30

Vraag: Hoe dient levothyroxine-dosis postpartum te worden aangepast bij vrouwen die behandeld worden voor hypothyreoïdie met levothyroxine?

De volgende aanbeveling is aangepast.

35

Aanbeveling

Na de bevalling dient de dosis levothyroxine te worden teruggebracht tot de dosis die voor de zwangerschap werd gebruikt. Additionele TSH-tests dienen 6 weken na de bevalling te worden uitgevoerd.

Toelichting: een frequentie van 6-12 weken past beter in het vigerende beleid in Nederland.

40

Vraag: Hoe dienen vrouwen die euthyreoot zijn en schildklierautoantistoffen hebben (TAb+) gecontroleerd en behandeld te worden tijdens de zwangerschap?

De volgende aanbeveling is aangepast.

45

Vrouwen die euthyreoot zijn, geen levothyroxine gebruiken maar schildklierautoantistoffen (TAb+) hebben dienen gecontroleerd te worden op hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap.

Het serum TSH dient iedere 4 weken *in de eerste helft van de zwangerschap* te worden gecontroleerd en in ieder geval één keer tussen 26 en 32 weken.

50

Toelichting: deze aanbeveling is naar het oordeel van de commissie erg defensief en derhalve te stellig geformuleerd.

55

Hoe kan zwangerschapshyperthyreoïdie gedifferentieerd worden van Graves' hyperthyreoïdie tijdens de zwangerschap?

Bij aanwezigheid van een onderdrukt serum-TSH in het eerste trimester ($TSH < 0.1$ mIU/L), zijn anamnese en lichamelijk onderzoek geïndiceerd. Metingen van FT4 dienen bij alle patiënten te worden

gedaan. Metingen van TT3 en TRAb kunnen helpen bij het vaststellen van de diagnose hyperthyreoïdie.

5 Er is niet genoeg bewijs om een aanbeveling voor of tegen het gebruik van echografie te geven voor nader onderzoek van de oorzaak van hyperthyreoïdie tijdens de zwangerschap.

Een scan met radioactief jodium of het bepalen van de opname van radioactief jodium dienen niet gedaan te worden tijdens de zwangerschap.

10 Toelichting: TT3 is sowieso al verhoogd. Op een deel van de aanbeveling wordt in de voorafgaande tekst niet ingegaan.

Wat is de passende behandeling van zwangerschapshyperthyreoïdie?

De volgende aanbeveling is aangepast.

15 De passende behandeling van zwangerschapshyperthyreoïdie [2012] door de internist en hyperemesis gravidarum [[2012] door de gynaecoloog omvat ondersteunende therapie, behandeling van uitdroging en zo nodig ziekenhuisopname.
(sterke aanbeveling)

20 Medicamenteuze therapie is niet aanbevolen voor de behandeling van zwangerschapshyperthyreoïdie.

Toelichting: er is geen rekening gehouden met het feit dat er meerdere behandelaars in het spel zijn..

25 **Hoe dienen vrouwen met de ziekte van Graves te worden begeleid voorafgaand aan de zwangerschap?**

De volgende overwegingen en aanbevelingen zijn aangepast.

30 Als een patiënt voor medicamenteuze therapie kiest, kunnen de volgende aanbevelingen gegeven worden. Ten eerste, de risico's van het gebruik van PTU en MM dienen besproken te worden. Ten tweede, PTU dient in het eerste trimester van de zwangerschap gebruikt te worden vanwege het risico van MM op embryopathie. Ten derde, het dient overwogen te worden om met PTU te stoppen na het eerste trimester en over te schakelen op MM om de incidentie van leverziekte te verminderen.

Aanbeveling

35 Thyreotoxische vrouwen dienen euthyreoot te zijn alvorens pogingen tot zwangerschap worden ondernomen.
(sterke aanbeveling)

40 Toelichting: De recente studie van Clementi et al, JCEM 2010, liet ook een mogelijk verhoogd risico zien van PTU exposure in het eerste trimester (situs inversus ± dextrocardia; unilateral kidney a/dysgenesis; cardiac outflow tract defects). Daarnaast is het goed voorstelbaar dat wisselen tussen PTU en MMI na het eerste trimester niet goed is voor een goede stabiele instelling, terwijl de foetus in de periode nog vrijwel volledig afhankelijk is van maternaal schildklierhormoon.

45

Hoe dienen patiënten met Graves' hyperthyreoïdie tijdens de zwangerschap te worden behandeld?

50 De volgende aanbeveling is geherformuleerd.

PTU heeft de voorkeur bij de behandeling van hyperthyreoïdie in het eerste trimester. Patiënten die MM ontvangen dienen over te schakelen op PTU wanneer de zwangerschap is bevestigd in het eerste trimester. Na het eerste trimester dient de overstap op MM overwogen te worden.

55 Toelichting: PTU kan leverschade toebrengen en heeft mogelijk evenals MM teratogene effecten. Starten met MM en overschakelen op PTU heeft als mogelijk nadeel dat schommelingen in schildklierstatus optreden.

Een voorkeur voor een van beide middelen is dan ook niet te geven.

Het combineren van LT4 en thyreostatica dient niet plaats te vinden tijdens de zwangerschap, behalve in de zeldzame situatie dat er van foetale hyperthyreoïdie sprake is.

5 Toelichting: deze aanbeveling heeft aanvulling in termen van "wat dan wel".

Welke tests dienen uitgevoerd te worden bij vrouwen die tijdens de zwangerschap behandeld zijn met thyreostatica? Wat is de streefwaarde van FT4?

10 Bij vrouwen die behandeld worden met medicatie tijdens de zwangerschap, dienen FT4 en TSH ongeveer elke 4 weken nagezien te worden. Het primaire doel is een serum FT4 te bereiken binnen, of net boven, de normaalwaarden.

15 Toelichting: aanbeveling in lijn gebracht met Nederlandse praktijk.

Wat is de waarde van TRAb-metingen voor de evaluatie van een zwangere vrouw met Graves' hyperthyreoïdie?

20 De volgende aanbeveling is aangepast.

Als de patiënt een huidige of vroegere geschiedenis van de ziekte van Graves heeft, dient een maternale serum bepaling van TRAb te worden verkregen bij 20-24 weken zwangerschap.

25 Toelichting: de aanbeveling is tekstueel verduidelijkt.

VI. SCHILDKLIERFUNCTIESTOORNISSEN EN ARBEID

5 De factor 'arbeid' kan een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van ziekte. Ongezonde arbeidsomstandigheden kunnen leiden tot werkgerelateerde aandoeningen of een beroepsziekte. Het opsporen van dergelijke omstandigheden, bij uitstek het werkgebied van de bedrijfsarts, kan leiden tot interventies voor de zieke werknemer als individu, maar ook tot maatregelen ter preventie van herhalingen van het optreden van ziekte bij de overige werknemers.

10 Daarnaast kan een ziekte of de behandeling van een ziekte gevolgen hebben voor het werk van de patiënt. Door de ziekte kunnen fysieke of psychische beperkingen optreden waardoor de werknemer het werk niet, slechts gedeeltelijk, of met aanpassingen kan verrichten. De bedrijfsarts moet op grond van de informatie die er is over de patiënt de beperkingen kunnen bepalen en kunnen adviseren over interventies waardoor het werk voor de betrokken patiënt zo veel mogelijk wordt gefaciliteerd.

15 Op grond van de geraadpleegde literatuur worden aanbevelingen gegeven over de maatregelen die genomen kunnen worden bij een patiënt met een schildklierfunctiestoornis met betrekking tot zijn of haar werk en welke rol de bedrijfsarts kan spelen.

VI.1. Schildklierfunctiestoornis als gevolg van arbeidsomstandigheden.

Wetenschappelijke onderbouwing

20 Arbeidsomstandigheden die kunnen leiden tot een schildklierfunctiestoornis moeten worden gezocht in het brede gebied van veelsoortige bedrijven waar wordt gewerkt met chemische stoffen of ioniserende straling. Er is veel bekend over stoffen die carcinogeen of teratogeen zijn, of op een andere manier schade aan de gezondheid kunnen toebrengen. Er is echter relatief weinig specifieke literatuur over arbeidsomstandigheden die kunnen leiden tot een stoornis in de functie van de schildklier. Publicaties over dit onderwerp komen veelal uit het buitenland waar onderzoek is verricht in loodsmelterijen, fabrieken waar met kleurstoffen of verf wordt gewerkt, kabelindustrie, fabricage van synthetische rubber, en bedrijven waar werknemers worden blootgesteld aan jodide, pesticiden, phenolen, perchloraten, thioureum resorcinol, pcb's, dioxines, vlamvertragers, phtalaten, cosmetica of ioniserende straling.

25 Er werden slechts enkele studies gevonden waaruit blijkt dat de arbeidsomstandigheden een effect zouden kunnen hebben op het schildklierhormoonmetabolisme. Het gaat hierbij om enkele cross-sectionele studies, case-control studies en een aantal retrospectieve onderzoeken. Bij alle onderzoeken gaat het om een effect op het schildkliermetabolisme zonder een aangetoonde stoornis in de schildklierfunctie.

30 Een studie van Banerjee et al (1997) in India laat zien dat er een relatie is tussen werknemers die in de kabelindustrie worden blootgesteld aan cyaniden en een stijging van de concentratie TSH (maar binnen de normale range) en daling van T4 en T3 (onder de normaalwaarden). Cyaniden lijken dus de synthese van schildklierhormoon te onderdrukken.

35 Een Deense studie van Prescott et al (1992) leert dat werknemers in een porseleinfabriek die werken met kobaltblauw geen verandering in het TSH maar wel een significante stijging van T4 en FT4 en (een niet significante) daling van FT3 vertonen. Dit zou vergelijkbaar kunnen zijn met het effect van amiodarone (zie hoofdstuk 3 capita selecta). Beide studies geven echter geen informatie over de klinische bevindingen bij deze groep.

40 Een andere Deense review van Boas & Feldt-Rasmussen (2006) laat zien dat er wel studies bij (proef)dieren zijn verricht, maar weinig studies waarin het effect van chemicaliën op de schildklier bij mensen is onderzocht. Het gaat hierbij om PCB's, dioxinen, vlamvertragers, phenolen, phtalaten en enkele andere stoffen. Die onderzoeken die wel bij mensen zijn verricht zijn niet eenduidig wat betreft het aangetoonde effect op het schildklierhormoonmetabolisme.

45 Arbeidsomstandigheden waarbij werknemers aan ioniserende straling blootstaan is geen zeldzaamheid. Onderzoek geeft veel informatie over de invloed op het immuunsysteem en het carcinogene effect, maar slechts weinig informatie over de invloed op het schildklierhormoonmetabolisme. Een recent dwarsdoorsnede-onderzoek van Volzke et al (2005) toont een relatie aan tussen het hebben van hypothyreoïdie op basis van auto-immuun "thyroid disease" (AITD) bij vrouwelijke werknemers en het werken in kernreactoren, laboratoria en ziekenhuizen.

50 Tot slot zijn er enkele studies bekend waarbij stress en "negative life events" en hun mogelijke effect op het schildklierhormoonmetabolisme zijn onderzocht (Kung, 1995; Matos-Santos et al, 2001; Sonino et al, 1993; Winsa et al, 1991). In deze studies wordt een relatie gezien tussen deze factoren, die

natuurlijk zowel gebonden kunnen zijn aan de privésituatie als ook aan de arbeidsomstandigheden en de ziekte van Graves. Er is niet veel bekend over het mechanisme hiervan, de bewijskracht van de studies is laag en een causale relatie mag dan ook niet worden verondersteld.

5 Concluderend zijn er in de literatuur wel aanwijzingen dat bepaalde stoffen of omstandigheden een werking op het schildklierhormoonmetabolisme zouden kunnen hebben, maar er zijn geen studies bekend waarbij een causale relatie met een schildklierstoornis werd aangetoond. Niettemin zou een langere of grotere blootstelling aan de stoffen die in de studies zijn onderzocht, wellicht wel een effect op de functie kunnen hebben.

10

Conclusies

Niveau 3	Blootstelling aan cyaniden kan invloed hebben op de TSH-, T4- en T3- concentratie. B Banerjee, 1997
Niveau 3	Blootstelling aan een semi-oplosbare vorm van kobaltblauw gebruikt als kleurstof kan invloed hebben op de concentratie T4, FT4 en FT3. B Prescott, 1992
Niveau 3	Blootstelling aan industriële chemicaliën kan bij (proef)dieren een effect hebben op het schildkliermetabolisme. Bij humane studies zijn daar geen duidelijke aanwijzingen voor gevonden. B Boas, 2006
Niveau 3	Blootstelling aan ioniserende straling (bij vrouwelijke werknemers die werken in een kernreactor of in laboratoria of in de gezondheidszorg) zou een relatie kunnen hebben met het ontstaan van hypothyreoïdie, op basis van een auto-immunthyreoïditis. C Volzke, 2005
Niveau 3	Er is een associatie tussen stress en “negative life events” en de ziekte van Graves zonder dat er een causaal verband werd aangetoond. C Winsa, 1991; Sonino, 1993; Kung, 1995; Matos-Santos, 2001

15 Aanbeveling

20 Gezien het mogelijke effect dat arbeidsomstandigheden zouden kunnen hebben op het schildkliermetabolisme dient de internist in de anamnese aandacht te besteden aan de aard van het werk van de patiënt. Indien blijkt dat een patiënt met een schildklierstoornis in het werk wordt of werd blootgesteld aan chemicaliën of ioniserende straling, of bij elke andere verdenking op een relatie tussen de ziekte en de werkomstandigheden, is een verwijzing naar de bedrijfsarts geïndiceerd. Deze kan met deze informatie onderzoek doen naar een mogelijke relatie met het werk en vaststellen of er sprake is van een beroepsziekte. In ontwikkelingslanden zijn vaak de arbeidsomstandigheden minder goed. Juist ook bij allochtone werknemers uit dergelijke landen moet er worden geïventariseerd aan welke stoffen zij mogelijk in het verleden hebben blootgestaan tijdens hun werk in het land van herkomst.

30 VI.2. Belastbaarheid bij schildklierfunctiestoornissen.

Wetenschappelijke onderbouwing

35 Indien er bij een patiënt een schildklierfunctiestoornis wordt vastgesteld, is de symptomatologie zoals die is beschreven in de leerboeken, op zichzelf reden om aan te nemen dat er in de meeste gevallen sprake zal zijn van beperkingen in het functioneren. Door algemene symptomen als snelle vermoeibaarheid, concentratiezwakte, emotionele labiliteit, gestoorde thermoregulatie en tremoren, zullen de meeste werknemers beperkingen ondervinden bij hun werk. Zware lichamelijke arbeid, stressvolle

taken of werk waarbij een snel tempo vereist is zal in het algemeen niet mogelijk zijn. Door dubbelzien of fotofobie bij ophthalmopathie zal een werknemer in het algemeen ook minder goed kunnen functioneren op het werk. Schildklierfunctiestoornissen kunnen invloed hebben op het cardiovasculaire systeem, waardoor een verminderde belastbaarheid bij inspanning kan optreden. Bij hyperthyreoïdie, maar ook bij hypothyreoïdie, kunnen psychische klachten optreden, soms zelfs leidend tot psychiatrische ziektebeelden als depressie of angststoornissen.

Er is geen literatuur bekend waarin de beperkingen door een schildklierfunctiestoornis zijn onderzocht in relatie tot een bepaald beroep. Bij het vaststellen van de beperkingen moet de anamnese, met de theorie van de leerboeken als "evidence" op de achtergrond dus de meeste houvast bieden. Dit geldt ook voor de beperkingen die ontstaan door bijwerkingen van alle vormen van behandeling.

Het ligt voor de hand dat bovenstaande symptomatologie een verminderde "quality of life" te weegbrengt. Er is ook wel onderzoek gedaan naar de relatie tussen "quality of life" en enkele schildklierfunctiestoornissen, zoals bij de ziekte van Graves en bij ophthalmopathie (Elberling et al, 2004). Daarin is een relatie aangetoond tussen de verminderde "quality of life" en de schildklierfunctiestoornis. Bovendien laten enkele onderzoeken zien dat de "quality of life", bij normale biochemische waarden, ook soms lange tijd na de behandeling nog duidelijk verminderd kan zijn (Terwee et al, 2002; Kahaly et al, 2005). Een onderzoek van Wekking et al (2005) laat zien dat er bij een behandelde hypothyreoïdie naast een verminderde "quality of life" tevens een mogelijke associatie is met een verminderd neurocognitief functioneren. Het onderzoek van Fahrenfort laat zien dat psychosociale mechanismen een rol spelen bij de verminderde "quality of life" en dat dit zelfs kan bijdragen aan een langdurige arbeidsongeschiktheid. Ondersteuning bij de psychosociale problematiek wordt hier geadviseerd (Fahrenfort et al, 2000).

Bovenstaande maakt duidelijk dat een schildklierfunctiestoornis beperkingen in het functioneren kan veroorzaken, welke weer kunnen leiden tot een verminderde belastbaarheid van de patiënt als werknemer.

Met de combinatie van informatie van de behandelend arts, de patiënt zelf en de literatuur kan uiteindelijk door de bedrijfsarts de belastbaarheid en de eventuele arbeidsongeschiktheid worden bepaald.

Conclusies

Niveau 3	Patiënten met de ziekte van Graves, met of zonder ophthalmopathie, ervaren een verminderde "quality of life". C Elberling, 2004; Kahaly, 2005
Niveau 3	Patiënten behandeld voor hyperthyreoïdie kunnen nog lange tijd na behandeling een verminderde "quality of life" ervaren. Een belangrijk gedeelte van deze patiënten keert niet terug in zijn/haar eigen werk. Psychosociale problematiek heeft soms aparte behandeling. B Fahrenfort, 2000; Terwee, 2002
Niveau 3	Patiënten met een adequaat behandelde hypothyreoïdie ervaren ondanks een biochemisch goede instelling soms restklachten, bv. aandachts- en geheugenproblemen. C Wekking, 2005

Aanbeveling

Een schildklierfunctiestoornis kan op grond van de symptomatologie aanleiding geven tot beperkingen in het functioneren. De bedrijfsarts moet met de verzamelde informatie van behandelend arts, patiënt en de literatuur omtrent de beperkingen de belastbaarheid in het werk van de patiënt bepalen. Er moet rekening worden gehouden met het feit dat ook lange tijd na de behandeling er nog beperkingen kunnen zijn, waarbij psychosociale problematiek een rol kan spelen. Psychosociale begeleiding van de patiënt bij deze problematiek kan hierbij van belang zijn.

VI.3. Samenwerking bedrijfsartsen, internisten en huisartsen.

5 Samenwerking tussen de huisarts en de internist is van oudsher in grote lijnen duidelijk. Bij een patiënt met een schildklierfunctiestoornis zal de huisarts zelf behandelen, overleggen met de internist, verwijzen en eventueel de behandeling voortzetten en controleren.

10 Bij een patiënt met een betaalde baan komt naast de behandeling ook de positie op het werk ter sprake. Het is ten eerste van belang dat de internist in de anamnese opneemt of, en zo ja, wat voor werk de betrokken persoon verricht en of er misschien een relatie zou kunnen zijn tussen de aard van het werk en de ziekte. Vervolgens is het van belang om er bij stil te staan dat er op grond van de ziekte of de behandeling wellicht sprake kan zijn van beperkingen, bijvoorbeeld dubbelzien of extreme moeheid. Deze beperkingen zouden gevolgen kunnen hebben voor de patiënt in de zin van een verminderde belastbaarheid in de werksituatie.

15 De samenwerking tussen bedrijfsarts en curatief arts is van evident belang. Met informatie over de diagnose, over eventuele beperkingen, en de wijze van behandeling kan de bedrijfsarts vervolgens bij de individuele patiënt een eventuele verminderde belastbaarheid bepalen, de patiënt verder begeleiden bij de werkhervatting en zo nodig aanpassingen op het werk adviseren. Bovendien behoort het tot de taak van de bedrijfsarts om met deze gegevens te onderzoeken of er sprake is van een arbeidsgerelateerde aandoening of beroepsziekte.

20 Bij het uitwisselen van gegevens is het beroepsgeheim in het geding. Dit is in verschillende wetten geregeld: In artikel 272 wetboek van strafrecht, artikel 7; 457 Wet inzake de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) en artikel 88 BIG (Richtlijnen KNMG, 2003). Verder heeft de beroepsgroep zelf regels opgesteld voor uitwisseling van medische gegevens. Voor de samenwerking tussen artsen gelden de KNMG-richtlijnen inzake het omgaan met medische gegevens (Code samenwerking KNMG, 2003). Het schriftelijk of mondeling beantwoorden van vragen gebeurt slechts na gerichte (bij voorkeur schriftelijke) toestemming van de patiënt.

25 Artsen uit de curatieve sector zijn nogal eens bezorgd dat ze de patiënt schade kunnen berokkenen als zij inlichtingen over hun patiënt aan een bedrijfsarts geven. De bezorgdheid komt misschien voort uit de gedachte dat van een curatieve arts een uitspraak verwacht wordt over arbeids(on)geschiktheid.

30 Bedrijfsartsen behoren aan curatieve artsen alleen feitelijke medische informatie te vragen over de patiënt door het stellen van gerichte en gemotiveerde vragen. Curatief werkende artsen geven aan bedrijfsartsen alleen de feitelijke medische informatie en geen meningen (Nauta & Faas, 2005). Het is bij uitstek het werk van de bedrijfsarts om de vertaalslag te maken van medische informatie naar belastbaarheid en eventuele arbeidsongeschiktheid.

35 Het geven van de juiste feitelijke informatie over de patiënt zal de bedrijfsarts juist helpen om aan de werkgever en werknemer een goed onderbouwd advies over werkhervatting of de te nemen interventies te geven. Maar ook om een arbeidsgerelateerde aandoening of een beroepsziekte op te sporen. Op die manier kan de patiënt, naast de optimale curatieve behandeling, ook een optimale begeleiding in het werk geboden worden.

<p>45</p> <p>Niveau 4</p>	<p>Bij patiënten met een schildklierfunctiestoornis en een betaalde baan is samenwerking tussen huisarts, internist en bedrijfsarts van belang voor goede begeleiding op het werk en reïntegratie bij eventueel ziekteverzuim. Bovendien kan op deze manier een eventuele causale relatie met het werk worden opgespoord.</p> <p>D. mening van de werkgroep.</p>
----------------------------------	--

Literatuur

- 50 Banerjee KK, Bishayee A, et al Evaluation of cyanide exposure and its effect on thyroid function of workers in a cable industry. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 258-260.
- Boas M, Feldt-Rasmussen U, et al Environmental chemicals and thyroid function. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 599-611.
- Code samenwerking bij arbeidsverzuim. Utrecht: KNMG 1998.
- Elberling TV., Rasmussen AK, et al Impaired health-related quality of life in Graves' disease. A prospective study. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 549-555.

- Fahrenfort JJ, Wilterdink AM, et al Long-term residual complaints and psychosocial sequelae after remission of hyperthyroidism. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25: 201-211.
- Kahaly GJ, Petrak F, et al Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 395-402.
- 5 Kung AW. Life events, daily stresses and coping in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42: 303-308.
- Matos-Santos A, Nobre EL, et al Relationship between the number and impact of stressful life events and the onset of Graves' disease and toxic nodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 15-19.
- Nauta, AP, Faas WA. Alleen feitelijke informatie verstekken, *Med contact* 60. nr 49 2005.
- 10 Prescott, E., B. Netterstrom, et al (1992). Effect of occupational exposure to cobalt blue dyes on the thyroid volume and function of female plate painters. *Scand J Work Environ Health* 1992; 18: 101-104.
- Richtlijnen inzake het omgaan met medische gegevens, Utrecht: KNMG, 2003.
- Sonino N, Girelli ME, et al Life events in the pathogenesis of Graves' disease. A controlled study. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128: 293-296.
- 15 Terwee C, Wakelkamp I, et al Long-term effects of Graves' ophthalmopathy on health-related quality of life. *Eur J Endocrinol* 2002 ; 146: 751-757.
- Volzke H, Werner A, et al Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4587-4592.
- 20 Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, et al Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 747-753.
- Winsa B, Adami HO, et al Stressful life events and Graves' disease. *Lancet* 1991; 338: 1475-1479.

VII. ORGANISATIE VAN ZORG

In diverse hoofdstukken van deze richtlijn wordt gerefereerd aan (onderdelen van) de organisatie van de zorg met betrekking tot patiënten met schildklierfunctiestoornissen. In dit hoofdstuk herhalen wij de reeds gedane aanbevelingen en voegen er nog enkele toe.

1. Hyperthyreoïdie

- De huisarts speelt een centrale rol bij het stellen van de diagnose thyreotoxicose. Naar de mening van de werkgroep dienen patiënten met thyreotoxicose voor (differentiële) diagnostiek, het bespreken van de 3 behandelopties (medicamenteuze therapie, radioactief jodium of chirurgie) en het initiëren en begeleiden van therapie als regel naar de internist te worden verwezen. Een patiënt met een nieuw ontdekte hyperthyreoïdie dient afhankelijk van de ernst van de klachten binnen 1-4 weken op het spreekuur van de internist te worden gezien. Naar de mening van de werkgroep kan een beperkt aantal huisartsen die beschikken over voldoende kennis van en ervaring met de (differentiële) diagnostiek, het bespreken van de behandelopties en het begeleiden van thyreostatische therapie een rol spelen in de begeleiding van patiënten met hyperthyreoïdie.
- Aan alle patiënten met thyreotoxicose dient uitgebreide mondelinge en schriftelijke informatie te worden gegeven met betrekking tot hun ziekte. Wat betreft schriftelijke informatie kan een eigen ziekenhuisfolder worden gebruikt, dan wel kan worden verwezen naar de door de Schildklierstichting en de Nederlandse Vereniging van Graves Patiënten (NVGP) uitgegeven folders. Wanneer wordt gekozen voor medicamenteuze behandeling dient uitdrukkelijk mondeling (en liefst ook schriftelijk) te worden gewezen op de complicatie agranulocytose.
- Wanneer wordt gekozen voor chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie dient te worden verwezen naar een chirurg met voldoende opleiding, kennis en ervaring op dit terrein. Conform hetgeen wordt vermeld in de "CBO-richtlijn schildkliercarcinoom" is de werkgroep van mening dat ten aanzien van dit laatste, in geval van ongecompliceerde schildklieroperaties een minimaal aantal van 10 tot 15 operaties per jaar per chirurg noodzakelijk is.

2. Graves' ophthalmopathie

- Immunosuppressieve of chirurgische behandeling van Graves' ophthalmopathie kan het best plaatsvinden in gespecialiseerde centra met multidisciplinaire gecombineerde spreekuren van internist en oogarts.

3. Hypothyreoïdie

- Naar de mening van de werkgroep behoren diagnostiek en behandeling van ongecompliceerde primaire (auto-immuun) hypothyreoïdie vooral tot het domein van de huisarts. Bij een patiënt met persisterende klachten ondanks adequate instelling van de hypothyreoïdie dient nadrukkelijk aandacht te worden geschonken aan ziektebeelden die met primaire (auto-immuun) hypothyreoïdie zijn geassocieerd zoals diabetes mellitus type 1, bijnierschorsinsufficiëntie, perniciëuze anemie en coeliakie. Bij persisterende klachten wordt een tijdelijke overname van de behandeling door de internist aanbevolen.

4. Schildklierfunctiestoornissen in de zwangerschap en de postpartumperiode

- In geval van manifeste hyperthyreoïdie en zwangerschap c.q. zwangerschapswens is behandeling door een internist-endocrinoloog of algemeen internist met ervaring op dit terrein aangewezen. Bij zwangerschapswens is nauw overleg nodig met de patiënte met betrekking tot de keuze van therapie.
- Patiënten met hypothyreoïdie en zwangerschap(-swens) dienen te worden begeleid door de huisarts of een internist. Speciale aandacht is gewenst voor bepaling van antistoffen tegen TSH-receptoren (bij patiënten die hypothyreoot geworden zijn na behandeling met chirurgie of radioactief jodium wegens Graves' hyperthyreoïdie) en voor het ophogen van L-thyroxine substitutietherapie (bij alle patiënten met hypothyreoïdie) in de zwangerschap. Patiënten met een goed ingestelde hypothyreoïdie hoeven niet te worden verwezen naar een gynaecoloog (tenzij er sprake is van een positieve antistofbepaling tegen TSH-receptoren); zij komen in aanmerking voor begeleiding in de 1^e lijn.
- Diagnostiek en eventueel therapie van postpartumthyreoïditis zal grotendeels plaatsvinden in de 1^e lijn.

[Revisie 2012]

5. Ontwikkelingen in de zorg, patiëntenperspectieven

- Schildklier Organisaties Nederland (SON) signaleert een beweging in de secundaire zorg om te komen tot schildklierpoliklinieken. Deze ontwikkeling wordt door de patiëntenorganisaties sterk ondersteund (Kalsbeek & Patteel, 2012). Ook de tertiaire zorg kent inmiddels schildklierpoli's.

Patiënten verwachten in deze poli extra aandacht voor bijkomende problematiek. In deze poli's kunnen bijvoorbeeld steeds vaker ervaren patiënten een rol spelen bij de voorlichting aan patiënten en hun familie. Vooral bij de combispreekuren voor Graves Orbitopathie zijn hier goede ervaringen opgedaan. SON verwacht dat ook bij andere poli's de vraag naar vrijwilligers hiervoor toeneemt.

- Op de schildklierpoli's zijn gespecialiseerde verpleegkundigen aanwezig. Patiënten kunnen bij deze verpleegkundigen terecht voor een deel van de door hen ervaren psychosociale problematiek. Ook doorverwijzing naar de eerstelijns psycholoog of maatschappelijk werker kan op deze wijze gestalte krijgen.
- Lopend onderzoek geeft aanleiding te concluderen dat meer en tijdige informatie over het ziekteproces en de behandeling de effectiviteit van de behandeling verbetert. Veel patiënten raadplegen de websites van patiëntenorganisaties (tienduizend unieke bezoekers per week) en spreken met de behandelaar hun vragen. Actief hiermee omgaan door de behandelaar compliceert ogenschijnlijk de behandeling, maar stimuleert het zelfmanagement bij de patiënt. De behandelaar kan de patiënt attenderen op de mogelijkheden om informatie te verkrijgen door raadpleging van de sites van de patiëntenorganisatie. Ook wordt lotgenotencontact, dat een positieve rol speelt bij copingsproblemen, aangeboden. Naar verwachting geeft een actieve opstelling terzake aanleiding tot bij elke patiënt te signaleren gezondheidswinst. In sommige centra worden hiervoor gecertificeerde kwaliteit van leven vragenlijsten gebruikt. Bij de diverse UMC's als bij de patiëntenorganisatie zijn instrumenten in ontwikkeling om het zelfmanagement van patiënten te stimuleren. We verwachten belangrijke vernieuwingen uit deze ontwikkelingen, die gevolgen gaan krijgen voor de behandeling. De patiëntenorganisatie ziet de mate van informatieverstrekking alsmede de mate waarin op verzoek doorverwijzing naar psychosociale hulp gestalte krijgt als belangrijke indicatoren voor de kwaliteit van de behandeling.

6. Stijging aantal schildklierpatiënten in Nederland onverwacht groot.

- Een recente rapportage geeft aan dat het aantal schildklierpatiënten in Nederland stijgt met ruim zeven procent per jaar (de Jong & Baljet, 2012). De gerapporteerde stijging over de jaren 2005 tot en met 2011 bedraagt liefst 53%. Naar verwachting van de patiëntenorganisaties zal deze trend zich nog voortzetten. In begin 2013 zullen er meer dan 500.000 patiënten T4 gebruiken. Slechts 2,1% kan verklaard worden uit de bevolkingsgroei. Vermoedelijk dragen de dubbele vergrijzing, de toegenomen aandacht voor schildklierziekten bij huisartsen en systeemwijzigingen bij de huisartsenlaboratoria bij aan de stijging. Wellicht draagt ook een toegenomen gebruik van internetinformatie hieraan bij. Patiënten komen steeds vaker bij de behandelaar met een bij elkaar geGoogelde informatie set. Behandelaars waarderen deze actieve opstelling van de patiënt steeds meer en gebruiken de actieve opstelling van de patiënt als actor in het handelproces. Behandelaars kunnen bij patiënt nagaan of zij informatie van internet hebben opgezocht en patiënten attenderen op de mogelijkheden van verkrijging van informatie via websites van SON en aangesloten patiëntenorganisaties.

Literatuur

Jong NW de, Baljet GM. Use of T4, T4 + T3, and T3 in de the Dutch Population in the Period 2005-2011. *European Thyroid Journal*. 2012;1:135-136.

Kalsbeek CJC, Platteel VJD. Kwaliteitscriteria schildklierzorg vanuit patiëntenperspectief. Een project van Schildklierstichting Nederland en de Nederlandse Vereniging van Graves Patiënten. 2012 (*nog onder embargo*).

VIII. BIJLAGEN MET EVIDENCE REPORTS

1. **Wat is de meest effectieve medicamenteuze therapie bij mensen met Graves' hyperthyreoïdie?**

A. Welk thyreostaticum heeft de voorkeur, thiamazol²² of PTU?

B. Welk regime heeft de voorkeur, high dose (block/replace) of low dose (titratie)?

C. Welke behandelingsduur met thyreostatica is optimaal met betrekking tot de remissiekans: korte termijn of lange termijn?

10 **Wat is de meest effectieve medicamenteuze therapie bij mensen met Graves' hyperthyreoïdie?**

1. **Inleiding**

Voor de behandeling van patiënten met Graves' hyperthyreoïdie zijn 3 therapeutische opties beschikbaar: medicamenteuze behandeling met thyreostatica, behandeling met radioactief jodium en chirurgische therapie. Voor welke van deze 3 opties wordt gekozen, dient in overleg met de patiënt te worden bepaald. Voor uitgangsvraag 1 wordt gekeken naar de meest effectieve medicamenteuze therapie (*effecten en bijwerkingen*).

Medicamenteuze therapie bestaat voornamelijk uit thiamazol of propylthiouracil (PTU). Deze medicijnen blokkeren de synthese van schildklierhormonen door de schildklier (Cooper 2005). Ze zouden mogelijk ook de ziekte kunnen beheersen door invloed op het immuunsysteem.

Medicamenteuze therapie kan plaatsvinden in een block/replace regime (hierbij wordt een hogere dosis thyreostaticum gebruikt om de schildklierhormoon productie te blokkeren met een vervangingsdosis van thyroxine (T4)) of een titratie regime (hierbij wordt de dosis van het thyreostaticum gereduceerd door de behandeling te titreren tegen serum TSH/thyroxine concentraties).

Bijwerkingen van thyreostaticum komen voor in ongeveer 15% van de patiënten, en kunnen bestaan uit jeuk, uitslag, netelroos, gewrichtspijn en zwelling, koorts, veranderde smaak sensatie, misselijkheid en braken (Abraham 2010). Ernstigere bijwerkingen kunnen zijn agranulocytose, lever schade en vasculitis (inflammatie van bloedvaten).

Met betrekking tot de behandeling met thyreostatica doet zich een aantal vragen voor:

A: Welk thyreostaticum heeft de voorkeur, thiamazol of PTU?

B: Welk regime heeft de voorkeur, high dose (block/replace) of low dose (titratie)?

C: Welke behandelingsduur met thyreostatica is optimaal met betrekking tot de korte termijn of lange termijn?

2. **Methode**

Evaluatie van de effectiviteit en bijwerkingen van therapieën kan het beste door middel van gerandomiseerde dubbel blind uitgevoerde trials gebeuren. Resultaten van deze trials vormen dan ook bij voorkeur de grondslag waarop aanbevelingen worden geformuleerd. Het literatuuronderzoek wordt derhalve beperkt tot RCTs en systematische reviews van RCTs. Nieuwe ontwikkelingen die berusten op de resultaten van observationele of pilot studies blijven daardoor buiten beeld, zoals bijvoorbeeld de potentiële effectiviteit van rituximab (In: Abraham 2010).

Voor zover het complicaties of lange termijn bijwerkingen betreft zijn vooral observationele studies van belang.

Er is gezocht in Medline vanaf 2005 tot eind november 2011 en in de cochrane library onderdelen systematic reviews en controlled clinical trials. De volledige zoekstrategie is in de bijlage 2 opgenomen.

3. **Resultaten**

Er zijn twee recente, relevante systematische reviews geselecteerd m.b.t. vraag 1, Abraham (2010) en Nygaard (2010).

Abraham (2010) is een Cochrane review, een update van Abraham (2005), die enkel RCTs includeerde. De methodologische kwaliteit van Abraham (2010) is goed (Cochrane reviews zijn van goede kwaliteit). De search is uitgevoerd tot 21 april 2009. De primaire uitkomstmaat 'relapse rate' werd gedefinieerd als de terugval naar hyperthyreoïdie tot ten minste 1 jaar na afronding van medicamenteuze therapie. Overige uitkomstmaten waren o.a.: incidentie van hypothyreoïdie, sterfte, bijwerkingen, oftalmopathie, symptomen van hypothyreoïdie, schildklier antilichaam status, verandering in lichaamscompositie, kwaliteit van leven, economische uitkomsten en compliance.

²²Thiamazol is hetzelfde als methimazol. Carbimazol wordt na opname in het lichaam omgezet in methimazol.

Nygaard (2010) is een systematische review van redelijk goede methodologische kwaliteit (score 6; bijlage 1). RCTs en observationele studies (i.v.m. complicaties) zijn geïnccludeerd. De search is uitgevoerd tot februari 2010. Uitkomstmaten waren o.a.: behandel succes (T4, T3, TSH levels), terugval, verandering in schildklierfunctie, kwaliteit van leven, cardiovasculaire ziekten en hartfunctie, verandering in lichaamscompositie, neuropsychologische beperkingen, oftalmopathie en bijwerkingen.

A. Welk thyreostaticum heeft de voorkeur, thiamazol of PTU?

3.1 Effectiviteit

Thiamazol versus PTU

Vier RCTs vergeleken thyreostatica bij mensen met Graves' hyperthyroïdie. Drie studies (Homsanit 2001; Kallner 1996; Nicholas 1995) onderzochten de initiële respons in de eerste 3 tot 6 maanden. Alle drie studies zijn met de reden *korte termijn studies*²³ geëxcludeerd door Abraham (2010).

De vierde studie (Peixoto 2006, lage kwaliteit van bewijs²⁴) met 55 deelnemers onderzocht terugval op 1 jaar follow up. Patiënten werden gerandomiseerd naar een doses van PTU 200-300 mg tweemaal daags of Methimazol (MM) 40 tot 60 mg eenmaal daags. De dosis werd naar beneden getitreerd naar een onderhoudsdosis. De duur van de therapie was 12 maanden. Terugval werd 1 jaar na het stoppen met behandelen gemeten. Terugval in de PTU groep was 29% (6/21) en 60% (15/25) in de MM groep (OR 0.27, 95% BI 0.08 tot 0.92). Echter, er was een groot verschil in TSH receptor antilichaam titers. De terugval was vergelijkbaar wanneer hiervoor gecorrigeerd werd in de analyses. Er waren geen grote verschillen in bijwerkingen (en er waren te weinig bijwerkingen om daar op in te gaan). De auteurs concludeerden: *there were no significant differences in relation to relapse rates, side effect profiles or compliance rates between the two drugs.*

Thiamazol versus placebo, PTU versus placebo

Er zijn geen studies gevonden die thiamazol of PTU vergeleken met een placebo groep (Abraham 2010; Nygaard 2010).

3.2 Bijwerkingen

Er zijn twee relevante systematische reviews gevonden mbt bijwerkingen, Abraham (2010) en Nygaard (2010). Er zijn geen nieuwe studies toegevoegd aan Abraham (2010) mbt bijwerkingen. Nygaard verwijst mbt bijwerkingen naar Abraham (2010) en naar Tajiri (2004).

Uitslag van de huid

Abraham (2010) rapporteert dat carbimazol werd gebruikt door 1395 deelnemers in 14 trials, MM werd gebruikt door 967 deelnemers in 7 trials en PTU werd gebruikt door 250 deelnemers in 2 trials. Van de studies die uitslag van de huid rapporteerden, rapporteerde 7% (49/722) van de deelnemers die carbimazol gebruikte uitslag en 12% (82/714) van de deelnemers die MM gebruikte (OR 1.8 95% BI 1.2 tot 2.6)²⁵. Er is niet benoemd of de deelnemers die PTU gebruikten bijwerkingen ervoeren. Deze resultaten dienen met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden aangezien dit geen directe thyreostatica vergelijkende studies zijn en de getallen uit verschillende studies geëxtraheerd zijn.

Agranulocytose

Abraham (2010) rapporteert dat 7 gevallen van agranulocytose voorkwamen bij patiënten die carbimazol gebruikten, waarvan in 2 gevallen de dosis erg hoog was (100 mg/dag). 5 gevallen van agranulocytose kwamen voor bij patiënten die MM gebruikte. Er is niet benoemd of de deelnemers die PTU gebruikten bijwerkingen ervoeren.

²³ Homsanit (2001) bekeek initiële 12 weken therapie van Graves' ziekte. Kallner (1996) en Nicholas (1995) hadden een follow-up van 3 maanden na initiatie van thyreostatica.

²⁴ De kwaliteit van bewijs is afgewaardeerd met 2 niveaus vanwege risk of bias (-1) en onvoldoende precisie (-1) van de uitkomsten m.b.t. terugval. De volgende factoren waren i.v.m. risk of bias van belang: randomisatieprocedure onbekend en geen blinding van de outcome assessor (er is echter wel een goede follow-up 84% (46/55) en intention-to-treat is gehanteerd), en een breed betrouwbaarheidsinterval van de odds ratio.

²⁵ De kwaliteit van bewijs is afgewaardeerd met 1 niveau vanwege risk of bias (-1): de randomisatieprocedure is in de meerderheid van de studies niet adequaat of onbekend. Afwaardering voor onvoldoende precisie (-1); dit is geen relevant verschil, maar wel een belangrijke uitkomstmaat voor patiënten.

De cohort studie van Tajiri (2004, lage kwaliteit van bewijs²⁶) stelde retrospectief de proportie mensen met agranulocytose vast. Van de 30,808 mensen die thiamazol of PTU slikten was de proportie mensen met agranulocytose 93/26,435 (0.35%) bij thiamazol en 16/4373 (0.37%) bij PTU (significantie niet vastgesteld).

5

Overige bijwerkingen

Naast uitslag en agranulocytose zijn geen andere bijwerkingen gerapporteerd in Abraham (2010), Nygaard (2010) en Tajiri (2004). Met andere bijwerkingen wordt bedoeld: geen van de studies rapporteerde sterfte, incidentie van hyperthyroïdie, veranderingen in gewicht, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven, oftalmopathie progressie of economische uitkomsten.

10

4. Conclusies

Kwaliteit van bewijs: laag	Thiamazol en PTU lijken niet te verschillen qua effectiviteit in termen van terugval en bijwerkingen. <i>Peixoto (2006), Abraham (2010), Nygaard (2010), Tajiri (2004)</i>
Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn geen studies gevonden die thiamazol of PTU vergeleken met een placebo groep. <i>Abraham (2010), Nygaard (2010)</i>
Kwaliteit van bewijs: laag	Het is onduidelijk of bijwerkingen (uitslag van de huid, agranulocytose en overige bijwerkingen) verschillen voor carbimazol, MM of PTU. <i>Abraham (2010), Nygaard (2010), Tajiri (2004)</i>

B. Welk regime heeft de voorkeur, high dose (block/replace) of low dose (titratie)?

15

3.1 Effectiviteit

De review van Abraham (2005) is enkel aangehaald m.b.t. het regime in de oude versie van de richtlijn (versie 2007). De update (Abraham 2010) bevat geen nieuwe studies m.b.t. het regime. Nygaard verwijst m.b.t. het regime naar de review Abraham (2010). Er is geen nieuwe evidence m.b.t. het regime voor paragraaf II.2.2.

20

In Abraham (2010) rapporteerden twaalf RCTs met een gezamenlijke lage kwaliteit van bewijs²⁷ terugval. Er was geen aantoonbaar verschil in het aantal patiënten dat terugviel (OR 0.86 95% BI 0.68 tot 1.08) in de high dose versus low dose groep (51% versus 54%). Er was geen verschil in terugval voor studies die terugval op 12 tot 24 maanden rapporteerden (n=5) versus studies die terugval na 24 maanden rapporteerden (n=6; 1 studie onbekend).

25

3.2 Bijwerkingen

Er zijn geen nieuwe studies toegevoegd aan Abraham (2010) m.b.t. bijwerkingen. Nygaard verwijst m.b.t. bijwerkingen naar Abraham (2010). Zeven RCTs met een gezamenlijke lage kwaliteit van bewijs²⁸ in Abraham (2010) rapporteerden bijwerkingen.

30

²⁶ Een cohort studie begint met lage kwaliteit van bewijs. Er is geen reden tot opwaarderen.

²⁷ De kwaliteit van bewijs is afgewaardeerd met 2 niveaus vanwege vanwege risk of bias (-1) en onvoldoende precisie (-1). De volgende factoren waren i.v.m. risk of bias van belang: randomisatieprocedure in de meerderheid van de studies niet adequaat of onbekend en nergens blinding van de outcome assessor. Er is een breed betrouwbaarheidsinterval van de odds ratio. *Deze uitspraak komt niet overeen met de richtlijn niveau 1 bewijs.*

²⁸ De kwaliteit van bewijs van alle bijwerkingen is afgewaardeerd met 2 niveaus vanwege risk of bias (-1) en onvoldoende precisie (-1). De volgende factoren waren i.v.m. risk of bias van belang: randomisatieprocedure in de meerderheid van de studies niet adequaat of onbekend. Er is een breed betrouwbaarheidsinterval van de odds ratio.

Uitslag van de huid

Het aantal patiënten dat uitslag van de huid rapporteerden was significant hoger (OR 1.71 95% BI 1.17 tot 2.69) in de high dose versus low dose groep (10% versus 6%).

5 Uitval

Het aantal deelnemers dat uitviel door bijwerkingen werd beschreven in vier RCTs. Dit was tevens significant hoger (OR 2.03 95% BI 1.30 tot 3.18) in de high dose versus low dose groep (16% versus 9%).

10 Agranulocytose

Vijf RCTs in Abraham (2010) beschreven de proportie patiënten met agranulocytose. Er werd geen significant verschil gevonden (OR 2.84 95% BI 0.91 tot 8.91) in de high dose versus low dose groep (2% versus 1%).

15 Abraham (2010) concludeert: *“The titration (low dose) regimen had fewer adverse effects than the block-replace (high dose) regimen and was no less effective.”*

20 De richtlijn (versie 2007) bevat een aanvullende studie (Razvi 2006, lage kwaliteit van bewijs²⁹), waar-
bij de Abraham (2010) analyse opnieuw is geanalyseerd m.b.t. bijwerkingen met exclusie van twee
studies waarin hoge doseringen thyreostatica werden gebruikt (Jorde 1995: carbimazol 100 mg/dag,
en Grede 1998 methimazol 60 mg/dag). Razvi concludeerde: *“We suggest that there is little objective
evidence that is pertinent to current clinical practice to separate block-replace from titration antithyroid
drug regimens and that both remain satisfactory approaches to the medical management of hyperthy-
roid Graves’ disease.”*

25

4. Conclusies

Kwaliteit van bewijs: laag	Er is geen aantoonbaar verschil in het aantal patiënten dat terugvalt in een high dose versus een low dose regime. <i>Abraham (2010), Nygaard (2010)</i>
Kwaliteit van bewijs: laag	Het aantal patiënten met uitslag van de huid en het aantal deelnemers dat zich terugtrok door bijwerkingen is hoger in een high dose regime versus low dose regime. Agranulocytose lijkt niet te verschillen tussen een high dose regime versus low dose regime. <i>Abraham (2010), Nygaard (2010)</i>

30

C. Welke behandelingsduur met thyreostatica is optimaal met betrekking tot de remissiekans: korte termijn of lange termijn?

3.1 Effectiviteit

35 Abraham (2010) heeft geen nieuwe studies toegevoegd aan hun review m.b.t. behandelingsduur. Nygaard verwijst m.b.t. behandelingsduur enkel naar Abraham (2010). Er is geen nieuwe evidence met betrekking tot de behandelingsduur voor paragraaf II.2.4.

40

Echter, de conclusie in de richtlijn op p.21 *“Behandeling langer dan 12 tot 18 maanden lijkt de terugvalkans na stoppen van behandeling met thyreostatica niet te verhogen”* dient door de werkgroep besproken te worden, of dit correct is gezien de conclusie van Abraham (2010) *“The evidence suggests that the optimal duration of antithyroid drug therapy for the titration regimen is 12 to 18 months.”*

²⁹ Razvi 2006 is een re-analyse van Abraham (2010) min 2 studies. Er is geen informatie beschikbaar in deze studie over de GRADE items. Uitgaande van de studies van Abraham (2010) zou de kwaliteit met 2 niveaus afgewaardeerd moeten worden.

Deze vier studies van lage kwaliteit van bewijs³⁰ zijn daarom alsnog toegevoegd aan dit evi-
dence rapport ter bespreking met de werkgroep (tabel 2). De studie van Allannic (1990) liet een signi-
ficant lagere proportie terugval zien van carbimazol 60 mg/dag gedurende 18 maanden dan de 6
5 maanden therapie. De quasi-gerandomiseerde studie van Weetman (1994) liet geen significant ver-
schil zien tussen de 6 en 12 maanden studie groepen. Twee andere studies met langere therapieduur
(Garcia-Mayor 1992; Maugendre 1999) liet ook geen significant verschil zien tussen studie groepen.

Tabel 2.

1e auteur, jaartal	Behandelingsduur	Regime	Proportie terugval	OR
Allannic, 1990	6 mnd versus 18 mnd	Low dose	17/46 (37%) met carbimazol 60 mg/dag voor 18 mnd 28/48 (58%) met carbimazol 60 mg/dag voor 6 mnd	OR 0.42 (95% BI 0.18 tot 0.96)
Weetman, 1994	6 mnd versus 12 mnd	High dose	18/51 (35%) met carbimazol 40 mg voor 12 mnd 20/49 (41%) met carbimazol 40 mg voor 12 mnd	<i>Niet gegeven</i>
Garcia-Mayor, 1992	12 mnd versus 24 mnd	Low dose	38/86 (44%) met carbimazol 30 mg tot 50 mg/dag voor >18 mnd	OR 0.75 (95% BI 0.39 tot 1.43)
Maugendre, 1999	18 mnd versus 42 mnd	Low dose	50/100 (50%) met carbima- zol 30 mg tot 50 mg/dag voor 12 tot 18 mnd	

10 3.2 Bijwerkingen

Er zijn geen resultaten over bijwerkingen gerapporteerd in de vier bovenstaande studies.

4. Conclusies

Kwaliteit van bewijs: laag	De optimale behandelingsduur met thyreostatica lijkt 12 tot 18 maanden te zijn (lange termijn). <i>Abraham (2010)</i>
Kwaliteit van bewijs: -	Het is onbekend of de bijwerkingen verschillen per behandelingsduur (korte of lange termijn). <i>Abraham (2010)</i>

15

Referenties

Abraham P, Avenell A, Watson WA, Park CM, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, issue 2.

20

Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, issue 1.

³⁰ De kwaliteit van bewijs is afgewaardeerd met 2 niveaus vanwege risk of bias (-1) en onvoldoende precisie (-1). De volgende factoren waren i.v.m. risk of bias van belang: geen adequate randomisatieprocedure, en een breed betrouwbaarheidsinterval van de odds ratio.

Allannic H, Fauchet R, Orgiazzi J, Madec AM, Genetet B, Lorcy Y, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 675-679.

- 5 Cooper D. Antithyroid drugs. *New England Journal of Medicine* 2005;352:905-17.
- 10 Garcia-Mayor RVG, Paramo C, Luna-Cano R, Perez Mendez LF, Galofre JC, Andrade A. Antithyroid drug and Graves' hyperthyroidism. Significance of treatment duration and Trab determination on last-ing remission. *J Endocrinol Invest* 1992; 15: 815-820.
- Grebe SK, Feek CM, Ford HC, Fagerstrom JN, Cordwell DP, Delahunt JW, et al. A randomized trial of short-term treatment of Graves' disease with high- dose carbimazole plus thyroxine versus low-dose carbimazole . *Clinical Endocrinology* 1998;48(5):585-92.
- 15 He CT, Hsieh AT, Pei D, Hung YJ, Wu LY, Yang TC, et al. Comparison of single daily dose methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 676-681.
- 20 Homsanit M, Sriussadaporn S, Vannasaeng S, Peerapatdit T, Nitiyanant W, Vichayanrat A. Efficacy of single daily dosage of methimazole vs. propylthiouracil in the induction of euthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 54: 385-390.
- 25 Jorde R, Ytre-Arne K, Stormer J, Sundsfjord J. Short-term treatment of Graves' disease with methimazole in high versus low doses. *Journal of Internal Medicine* 1995;238(2):161-5.
- Kallner G, Vitols S, Ljunggrenn JG. Comparison of standardized initial doses of two antithyroid drugs in the treatment of Graves' disease. *J Intern Med* 1996; 239: 525-529.
- 30 Maugendre D, Gatel A, Campion L, Massart C, Guilhem I, Lorcy Y, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease-prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 127-132.
- 35 Nicholas WC, Fischer RG, Stevenson RA, Bass JD. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. *South Med J* 1995; 88: 973-976.
- Nygaard B. Hyperthyroidism (primary). *Clin Evid (Online)*. 2010 Jul 19;2010.
- 40 Peixoto MC, Buescu A, Goncalves MRB, Albernaz MDS, Coeli CM, Vaisman M. Antithyroid drugs for the treatment of graves disease: A randomized clinical trial. *Endocrinologist* 2006;16(6):344-8.
- 45 Razvi S, Vaidya B, Perros P, Pearce SH. What is the evidence behind the evidence-base? The premature death of block-replace antithyroid drug regimens for Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jun;154(6):783-6.
- Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. *Thyroid* 2004;14:459-462.[PubMed]
- 50 Weetman AP, Pickerill AP, Watson P, Chatterjee VK, Edwards OM. Treatment of Graves' disease with the block-replace regimen of antithyroid drugs: the effect of treatment duration and immunogenetica susceptibilty on relapse. *Q J Med* 1994; 87: 337-341.

Bijlage 1. Methodologische kwaliteit m.b.t. interventies (systematische reviews)

5	Indeling van methodologische kwaliteit van systematische reviews: Score van 7-8 (7-8 x ja geantwoord): goed Score van 6: redelijk goed Score van ≤5: matig
---	---

Nb. Niet voor Cochrane reviews; de aanname is dat die methodologische kwaliteit goed is.

10 Naam beoordelaar: Lianne Verweij Datum: 8-2-2012

Titel: Hyperthyroidism (primary)

Auteurs: B. Nygaard

Bron: Clin Evid (Online). 2010

15

Vraagstelling van review:

What are the effects of drug treatments for primary hyperthyroidism?

What are the effects of surgical treatments for primary hyperthyroidism?

What are the effects of treatments for subclinical hyperthyroidism?

20

Beoordeling van de validiteit:

Korte beschrijving van de patiëntencategorie:

Patiënten met hyperthyroidism

25

Korte beschrijving van de onderzochte interventie(s):

Effectiveness and safety of: 1. Adding thyroxine to antithyroid drugs (carbimazole, propylthiouracil, and thiamazole), 2. antithyroid drugs (carbimazole, propylthiouracil, and thiamazole), 3. radioactive iodine, and 4. thyroidectomy.

30

Korte beschrijving van de controlebehandeling(en):

1. behandelingen met elkaar en 2. placebo

METHODEN

35

1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

40

2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?

Ja: Medline 1966 to February 2010, Embase 1980 to February 2010, and The Cochrane Database of Systematic Reviews and Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials 2010. Search termen niet bekend.

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

45

3. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

50

4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?

Ja duidelijke grade tabel, maar precision en publication bias ontbreken

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

55

5. Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft plaatsgevonden?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?

Ja

Nee

5 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

7. Is adequaat omgegaan met klinische en statistische heterogeniteit van de onderzoeken?

Ja

Nee

10 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

8. Is statistische pooling op een correcte manier uitgevoerd?

Ja / niet van toepassing (vanwege heterogeniteit terecht geen pooling uitgevoerd)

Nee

15 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

Conclusie: This a reasonably well conducted systematic review (score 6)

20

Bijlage 2

Gevonden studies:

Naam files voor vraag 1	aantal
Medline systematische reviews vanaf 2005	34
Medline vraag1a. RCTs	41
Medline vraag1b. RCTs	67
Cochrane library systematische reviews vanaf 2005	7
Cochrane library controlled trials vraag1a vanaf 2005	39
Cochrane library controlled trials vraag1b vanaf 2005	23

- 5 Complete zoekactie in Medline
Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1948 to Present>
Search Strategy:

- 10 1 "schildklierfunctiestoornissen CBO 2011".ti. (0)
2 thyroid diseases/ or euthyroid sick syndromes/ or exp goiter/ or exp hyperthyroidism/ or hyperthyroxinemia/ or hypothyroidism/ or exp thyrotoxicosis/ (75093)
3 (thyroid* or euthyroid* or goiter or graves or hyperthyroid* or hyperthyrox* or hypothyroid* or hypothyros*).tw. (156901)
- 15 4 2 or 3 (174025)
5 "concept P schildklierfunctiestoornissen".ti. (0)
6 (dutch or german or french or english).la. (18303498)
7 **4 and 6 (142163) p THYROID**
- 20 8 *thyroid diseases/ or *euthyroid sick syndromes/ or exp *goiter/ or exp *hyperthyroidism/ or *hyperthyroxinemia/ or *hypothyroidism/ or exp *thyrotoxicosis/ (57812)
9 (thyroid* or euthyroid* or goiter or graves or hyperthyroid* or hyperthyrox* or hypothyroid* or hypothyros*).ti. (112424)
10 7 (142163)
11 limit 10 to yr="2005 -Current" (32240)
- 25 12 (8 or 9) and 6 (99570)
13 12 (99570)
14 **limit 13 to yr="2005 -Current" (20814) P na limiteringen**
- 30 15 "P focus van schildklierfunctiestoornissen vanaf 2005".ti. (0)
16 14 and dt.fs. (2945)
17 hyperthyroidism/dt or hyperthyroxinemia/dt or hypothyroidism/dt or exp thyrotoxicosis/dt (6799)
18 thyroid diseases/dt or euthyroid sick syndromes/dt or exp goiter/dt (3894)
19 Antithyroid Agents/ (4791)
20 Methimazole/ (2632)
- 35 21 Carbimazole/ (946)
22 Propylthiouracil/ (3558)
23 ((Antithyroid adj drug?) or methimazol* or carbimazol* or propylthiouracil).tw. (6688)
24 or/19-23 (11645)
25 16 or (24 and 11) or (17 and 11) or (18 and 11) (3859)
- 40 26 alle drug therapie voor thyroid vanaf 2005.ti. (0)
27 "med091027 CBO filter rct Medline START".ti. (0)
28 randomized-controlled-trial.pt. (323090)

- 29 controlled-clinical-trial.pt. (84089)
 30 randomized controlled trial/ (323090)
 31 randomi?ed controlled trial?.tw. (57120)
 32 random-allocation.af. (74595)
 5 33 double-blind-method.af. (114328)
 34 single-blind-method.af. (15855)
 35 (random adj8 (selection? or sample?)).tw. (29600)
 36 random\$.tw. (584985)
37 or/28-36 (799367) rct filter
 10 38 "med091027 CBO filter rct Medline EINDE".ti. (0)
 39 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline START".ti. (0)
 40 meta analysis.pt. (31942)
 41 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (57859)
 42 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (3500)
 15 43 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (38858)
 44 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4959)
 45 medline.tw. and review.pt. (30948)
 46 (pooled adj3 analy*).tw. (5627)
47 or/40-46 (109163) systrev filter
 20 48 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline EINDE".ti. (0)
 49 25 and 47 (52)
 50 (animals not (humans and animals)).sh. (3630436)
 51 49 not 50 (52)
 52 hypothyroidi*.ti. or *hypothyroidism/ (16048)
 25 53 pregnanc*.ti. (131590)
 54 ophtalmopath*.ti. (9)
 55 51 and 52 (15)
 56 51 and 53 (3)
 57 51 and 54 (0)
 30 **58 51 not (52 or 53 or 54) (35) med 20111205 hyperthyroidie vr1a medicamenteus systrev**
 59 (methimazol* or carbimazol*).tw. or 20 or 21 (4486)
 60 propylthiouracil.tw. or 22 (4529)
 61 (25 and 59 and 60 and 37) not 50 (7)
62 (25 and (59 or 60) and 37) not 50 (41) med 20111205 hyperthyroidie vr1a voorkeur thyreo-
 35 **staticum rct**
 63 (block-replacement or regimen or titrat* or (low adj3 dos*) or (high adj3 dos*)).tw. (303034)
 64 drug-administration-schedule/ (78098)
 65 ad.fs. (998247)
 66 or/63-65 (1221239)
 40 67 (25 and 66 and 37) not 50 (127)
 68 Antithyroid Agents/ad (427)
 69 Methimazole/ad (288)
 70 Carbimazole/ad (118)
 71 Propylthiouracil/ad (271)
 45 72 (25 and (68 or 69 or 70 or 71) and (63 or 64) and 37) not 50 (11)
 73 (25 and (68 or 69 or 70 or 71)) or (25 and (63 or 64)) (402)
74 (73 and 37) not 50 (68) med 20111205 hyperthyroidie vr1b graves regimen rct
 75 Iodine Radioisotopes/ (42889)
 76 Iodine Isotopes/ (13500)
 50 77 iodine*.tw. (31411)
 78 Graves Disease/ (13084)
 79 graves.tw. (11080)

- 80 7 and (78 or 79) and (75 or 76 or 77) (2009)
81 (80 and 11 and 37) not 50 (38)
82 **(80 and 11 and 47) not 50 (11) med 20111205 hyperthyroidie vr 2 jodium therapie systrev**
83 67 and graves*.af. (40)
5 84 orbitopath*.ti. (532)
85 **67 not (52 or 53 or 54 or 84) (94) med 20111205 hyperthyroidie vr 2 jodium therapie rct**

2. Wat is de effectiviteit van Jodium-131 therapie bij mensen met Graves' hyperthyreoïdie, en wat zijn de lange termijn bijwerkingen (mn kans op maligniteit)?

5 1. Inleiding

Behandeling met Jodium-131 na medicamenteuze therapie is geïndiceerd bij een recidief na medicamenteuze behandeling of bij onvoldoende effect van thyreostatica (ATA/AACE richtlijn: Bahn 2011). Behandeling met Jodium-131 kan tot doel hebben de functie van de schildklier te verminderen (bij patiënten met een te snel werkende schildklier) of de schildklier kleiner te maken (bij patiënten met een te grote schildklier). De schildklier wordt hierbij van binnenuit bestraald.

Onder effectiviteit wordt verstaan: bereiken van euthyreoïdie of hypothyreoïdie.
Onder *lange termijn* wordt verstaan: langer dan 12-18 maanden.

15 Noot t.b.v. de uitgangssituatie:

De uitgangssituatie bij vraag 2 is dat patiënten medicamenteuze therapie hebben ondergaan. Er wordt geen antwoord gegeven op de vraag wat de effecten en bijwerkingen zijn van behandeling met Jodium-131 bij mensen met Graves' hyperthyreoïdie, die niet eerder medicamenteus behandeld zijn. Ook de vraag of medicamenteuze therapie het meest effectief is voor mensen met Graves, vergeleken met Jodium-131 of chirurgie is buiten beschouwing gelaten. Ter informatie, de systematische review van Nygaard (2010) vond geen systematische reviews of RCT's die de effectiviteit van deze drie behandelmodaliteiten vergeleken. Ook vonden ze geen directe informatie uit RCT's of medicamenteuze therapie of Jodium-131 therapie betere behandelingen zijn dan geen behandeling, omdat onderzoek hiernaar onethisch beschouwd wordt (er is consensus dat behandeling *beneficial* is).

25 Informatie betreffende de vergelijking die leidend is voor vraag 2 (medicamenteuze therapie + Jodium-131 versus medicamenteuze therapie alleen) zijn we niet tegengekomen.

Deze tekst bij vraag 2 richt zich daarom op de vraag: wat zijn bijwerkingen van behandeling met Jodium-131 bij mensen met Graves' hyperthyreoïdie (met en zonder medicamenteuze therapie)?

30

2. Methode

Er is gezocht in Medline vanaf 2005 tot eind november 2011 en in de cochrane library onderdelen systematische reviews en controlled clinical trials. De volledige zoekstrategie is in de bijlage 2 opgenomen.

35

3. Resultaten

Er zijn 3 relevante studies geselecteerd m.b.t. vraag 2.

Nygaard (2010) is een systematische review van RCT's en observationele studies, van redelijk goede methodologische kwaliteit (score 6; bijlage 1) die de effectiviteit van medicamenteuze therapie, Jodium-131 en chirurgie onderzocht. De search is uitgevoerd tot februari 2010.

40

Acharya (2010) is een systematische review van RCTs, van redelijk goede methodologische kwaliteit (score 6; bijlage 1). Onderzocht werd of radioactief jodium behandeling in patiënten met Graves geassocieerd is met oftalmopathie, vergeleken met medicamenteuze therapie of chirurgie. De search is uitgevoerd tot augustus 2006.

45

Verburg (2010) is een review van matige (score 3; bijlage 1) methodologische kwaliteit die het risico op maligniteiten onderzocht in cohorten met Graves ziekte en (nodulair) vergrote schildklier. Er is niet vermeld tot wanneer de search is uitgevoerd.

50

3.1 Effectiviteit

Jodium-131 versus placebo

Nygaard (2010) vond geen systematische reviews of RCTs mbt deze vergelijking.

Jodium-131 versus medicamenteuze therapie

55

Nygaard (2010) vond geen systematische reviews of RCTs mbt deze vergelijking.

Medicamenteuze therapie + Jodium-131 versus Jodium-131

Nygaard (2010) beschrijft wel bovenstaande vergelijking, maar deze is volgens de werkgroep niet

relevant.

3.2 Bijwerkingen

*Jodium-131 versus placebo*³¹

- 5 Nygaard (2010) vond twee cohort studies (Hall 1992, Franklyn 1999; beide meegenomen in Verburg 2010) over bijwerkingen van Jodium-131 versus placebo. De retrospectieve cohort studie van Hall (1992) van 10.552 patiënten vond een toegenomen risk ratio over de tijd van maagkanker geassocieerd met Jodium-131 behandeling (standard mortality rate (SMR): 1.41, significantie niet gegeven), maar vond geen toegenomen totale risico op kanker (mean follow-up 15 jaar, range 0-30 jaar).
- 10 De cohort studie van Franklyn (1999) onder 7.417 patiënten onder behandeling voor hyperthyreoïdie vond een kanker mortaliteit van 448/7417 (SMR: 0.90 95% BI 0.82 tot 0.98), met een verwachte sterfte door kanker van 499 personen.

Jodium-131 versus medicamenteuze/chirurgische therapie: het ontstaan van oftalmopathie

- 15 Acharya (2010) onderzocht in 10 systematische reviews van RCTs of een radioactieve jodium behandeling in patiënten met Graves (met of zonder oftalmopathie) geassocieerd was met 1. het ontstaan of verergeren van oftalmopathie, en 2. de incidentie van ernstige oftalmopathie, vergeleken met medicamenteuze therapie (Tabel 1).

Tabel 1. Risico op oftalmopathie van interventies, geëvalueerd in Acharya (2010)

1e auteur (publicatiejaar)	Vergeleken interventies (experimenteel versus controle)	Follow-up duur (mean)	1. Proportie ontstaan of verergeren van oftalmopathie 2. de incidentie van ernstige oftalmopathie	RR	Kwaliteit van bewijs
Bartalena (1998) Tallstedt (1992)	I-131 versus thyreostatica	12 mnd 24 mnd	1. 36/189 (19%) in de I-131 groep versus 8/186 (4%) in de thyreostatica groep 2. 14/189 (7%) in de I-131 groep versus 3/186 (2%) in de thyreostatica groep	1. 4.2 (95% BI 2.0 tot 8.8) 2. 4.4 (95% BI 1.3 tot 14.7)	1. matig ³² 2. matig ³
Gamstedt (1986, 1991) Kung (1994/1995) Andrade (2004)	I-131 + thyreostatica versus I-131??	12 mnd 4-6 jaar 12 mnd	1. 15/183 (8%) in de I-131 + thyreostatica groep versus 15/191 (8%) in de thyreostatica groep 2. -	1. 1.1 (95% BI 0.6 tot 2.0) 2. -	1. matig ³ 2. -
Bartalena (1998) Marcocci (1989) Vaisman (1997) Gamstedt (1986, 1991)	I-131 + prophylactic steroids versus I-131	12 mnd 18 mnd 18 mnd 12 mnd	1. 8/236 (3%) in de I-131 + prophylactic steroids groep versus 39/243 (16%) in de thyreostatica groep 2. -	1. 0.3 (95% BI 0.1 tot 1.5) 2. -	1. laag ³³ 2. -

20

Acharya (2010) concludeert: Jodium-131 behandeling bij patiënten met Graves is geassocieerd met een klein maar zeker verhoogd risico op ontwikkelen of verergeren van oftalmopathie in vergelijking met medicamenteuze therapie.

³¹ De kwaliteit van bewijs is laag. Cohort en case studies beginnen met lage kwaliteit van bewijs. Er is geen reden tot opwaarderen.

³² Kwaliteit van bewijs afgewaardeerd met 2 niveaus vanwege onvoldoende precisie (-1) van de uitkomsten.

³³ Kwaliteit van bewijs afgewaardeerd met 2 niveaus vanwege inconsistentie (-1) door heterogeniteit (I^2 :62%) en onvoldoende precisie (-1) van de uitkomsten.

5 Nygaard (2010) vond drie RCTs die Jodium-131 met medicamenteuze therapie vergeleken met als uitkomstmaat verandering in oftalmopathie (Tabel 1). Twee daarvan (Tallstedt (1992) en Bartalena (1998)) zijn opgenomen in Acharya (2010). De derde RCT (Traisk (2009)) bekeek in totaal 313 mensen die recent gediagnosticeerd waren met Graves hyperthyreoïdie. De proportie mensen met oftalmopathie na 18 maanden follow-up betrof 63/163 (39%) van de patiënten met Jodium-131 therapie en 32/150 (21%) van de patiënten met medicamenteuze therapie (methimazol 15 mg 2 maal daags), significant in het voordeel van de methimazol therapie. Dit resultaat ligt in lijn met de eerste rij in tabel 1, maar het percentage mensen ligt hoger (*het is mij onbekend waardoor dit verschil komt, de studiestudiepopulatie lijkt overeen te komen*). Nygaard (2010) concludeert tevens dat behandeling met Jodium-131 oftalmopathie kan verergeren in mensen met Graves, in vergelijking met medicamenteuze therapie (en met chirurgie).

15 *Incidentie en mortaliteit van maligniteit als gevolg van Jodium-131 therapie (cohort studies)³⁴*
 Verburg (2010) onderzocht de incidentie en mortaliteit van maligniteit door radioactief jodium therapie. Incidentie werd gedefinieerd als: a) er moet een latente periode van tenminste 5 jaar zitten tussen de Jodium-131 therapie en de observatie van het verhoogd risico, en b) een verhoogd risico moet toenemen bij toenemende blootstelling aan straling. In totaal 7 cohortstudies rapporteerden kanker incidentie en/of mortaliteit in 4 verschillende patiënten bestanden met in totaal 54.510 patiënten, gedurende een observatie periode van 2 tot 49 jaar. Hoewel een paar studies een kleine toename in de incidentie en mortaliteit van sommige vormen van kanker vonden, is er tot nu toe geen reproduceerbaar, sluitend bewijs dat deze toename veroorzaakt is door jodium therapie. Verburg (2010) concludeert: *radioactive iodine therapy in patients with benign (condition or tumor that is not cancerous) thyroid disease does not conclusively lead to a higher risk of subsequent malignancies*.

25 4. Conclusie

Kwaliteit van bewijs: -	Er zijn geen studies gevonden die de effectiviteit van Jodium-131 behandeling vergeleken met een placebo behandeling of medicamenteuze therapie. <i>Nygaard et al (2010)</i>
Kwaliteit van bewijs: matig	Jodium-131 behandeling in patiënten met Graves lijkt geassocieerd te zijn met een klein maar verhoogd risico op ontwikkelen of verergeren van oftalmopathie in vergelijking met medicamenteuze therapie <i>Acharya (2010), Nygaard et al (2010)</i>
Kwaliteit van bewijs: laag	Jodium-131 therapie lijkt een kleine toename in de incidentie en mortaliteit van sommige vormen van kanker die gevonden zijn in cohort studies, te veroorzaken. <i>Verburg et al (2010); Nygaard et al (2010)</i>

30 **Referenties**
 Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clinical Endocrinology* (2008) **69**, 943–950

³⁴ De kwaliteit van bewijs is laag. Cohort studies beginnen met lage kwaliteit van bewijs. Er is geen reden tot opwaarderen.

Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee C, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN (AA/AACE guidelines). **Hyperthyroidism Management Guidelines**, *Endocr Pract.* 2011;17 (No. 3).

- 5 Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M, et al. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet* 1999;353:2111–2115.
- Hall P, Berg G, Bjelkengren G, et al. Cancer mortality after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *Int J Cancer* 1992;50:886–890.
- 10 Nygaard B. Hyperthyroidism (primary). *Clin Evid* (Online). 2010 Jul 19;2010.
- Nygaard B, Faber J, Veje A, et al. Transition of nodular toxic goiter to autoimmune hyperthyroidism triggered by 131 I therapy. *Thyroid* 1999;9:477–481.
- 15 Verburg FA, Luster M, Lassmann M, Reiners C. 131I therapy in patients with benign thyroid disease does not conclusively lead to a higher risk of subsequent malignancies. *Nuklearmedizin* 2011; 50: 93–99.
- 20 Wessels P, Van Rijswijk E, Boer AM, Van Lieshout J. NHG-Standaard Schildklierandoeningen M31 (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2006;49(7):361-73.

Bijlage 1. Methodologische kwaliteit m.b.t. interventies (systematische reviews)

5	Indeling van methodologische kwaliteit van systematische reviews: Score van 7-8 (7-8 x ja geantwoord): goed Score van 6: redelijk goed Score van ≤5: matig
---	---

Nb. Niet voor Cochrane reviews; de aanname is dat die methodologische kwaliteit goed is.

10 Naam beoordelaar: Lianne Verweij Datum: 8-2-2012

Titel: Hyperthyroidism (primary)

Auteurs: B. Nygaard

Bron: Clin Evid (Online). 2010

15

Vraagstelling van review:

What are the effects of drug treatments for primary hyperthyroidism?

What are the effects of surgical treatments for primary hyperthyroidism?

What are the effects of treatments for subclinical hyperthyroidism?

20

Beoordeling van de validiteit:

Korte beschrijving van de patiëntencategorie:

Patiënten met hyperthyroidism

25

Korte beschrijving van de onderzochte interventie(s):

Effectiveness and safety of: 1. Adding thyroxine to antithyroid drugs (carbimazole, propylthiouracil, and thiamazole), 2. antithyroid drugs (carbimazole, propylthiouracil, and thiamazole), 3. radioactive iodine, and 4. thyroidectomy.

30

Korte beschrijving van de controlebehandeling(en):

1. behandelingen met elkaar en 2. placebo

METHODEN

35

1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

40

2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?

Ja: Medline 1966 to February 2010, Embase 1980 to February 2010, and The Cochrane Database of Systematic Reviews and Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials 2010. Search termen niet bekend.

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

45

3. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

50

4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?

Ja duidelijke grade tabel, maar precision en publication bias ontbreken

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

55

5. Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft plaatsgevonden?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

5

7. Is adequaat omgegaan met klinische en statistische heterogeniteit van de onderzoeken?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

10

8. Is statistische pooling op een correcte manier uitgevoerd?

Ja / niet van toepassing (vanwege heterogeniteit terecht geen pooling uitgevoerd)

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

15

Conclusie: This a reasonably well conducted systematic review (score 6)

Naam beoordelaar: Lianne Verweij Datum: 7-3-2012

- 5 Titel: 131I therapy in patients with benign thyroid disease does not conclusively lead to a higher risk of subsequent malignancies.
 Auteurs: Verburg FA, Luster M, Lassmann M, Reiners C.
 Bron: Nuklearmedizin 2011; 50: 93-99.

Vraagstelling van review:

- 10 To review the literature pertaining to 131I therapy of benign thyroid diseases in order to establish whether there is an increased incidence of, or increased mortality due to malignancies of the thyroid or other organs.

Beoordeling van de validiteit:

Korte beschrijving van de patiëntencategorie:

- 15 Cohorten met Graves ziekte en (nodulair) vergrote schildklier.

Korte beschrijving van de onderzochte cohorten:

- 20 De incidentie van maligniteit door jodium therapie werd gedefinieerd als: a) er moet een latente periode van tenminste 5 jaar zitten tussen de Jodium-131 therapie en de observatie van het verhoogd risico, en b) een verhoogd risico moet toenemen en toenemende blootstelling aan straling.

METHODEN

- 25 1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?
 Ja
 Nee
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- 30 2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?
 Ja
 Nee
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- 35 3. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?
 Ja
 Nee
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- 40 4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?
 Ja
 Nee
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- 45 5. Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft plaatsgevonden?
 Ja
 Nee
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- 50 6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?
 Ja
 Nee
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- 55 7. Is adequaat omgegaan met klinische en statistische heterogeniteit van de onderzoeken?
 Ja
 Nee
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- 60 8. Is statistische pooling op een correcte manier uitgevoerd?
 Ja / niet van toepassing (vanwege cohort studies)
 Nee

[] Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

Conclusie: This is a moderately conducted systematic review (score 3)

5

Naam beoordelaar: Lianne Verweij Datum: 7-3-2012

- 5
 Titel: Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review.
 Auteurs: Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P.
 Bron: Clinical Endocrinology (2008) **69**, 943–950

Vraagstelling van review:

- 10 Is radioactieve jodium behandeling in patiënten met Graves geassocieerd met oftalmopathie, vergeleken met medicamenteuze therapie of chirurgie?

Beoordeling van de validiteit:

Korte beschrijving van de patiëntencategorie:

- 15 Patiënten met Graves hyperthyreoïdie.

Korte beschrijving van de onderzochte interventie(s) en controlebehandeling(en):

- 20
 1. Radioactieve jodium versus medicamenteuze therapie
 2. Radioactieve jodium versus chirurgie
 3. Radioactieve jodium met adjunctief medicamenteuze therapie versus radioactieve jodium
 4. Radioactieve jodium met profylactisch glucocorticoïden versus radioactieve jodium

METHODEN

- 25 1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?
 Ja
 Nee
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- 30 2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?
 Ja
 Nee
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- 35 3. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?
 Ja
 Nee
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- 40 4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?
 Ja,
 Nee, niet ingegaan op GRADE items, enkel de (belangrijkste) risk of bias items: allocation concealment, whether intention-to-treat analysis was undertaken, comparability of groups at baseline and blinding of outcome assessors
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- 45 5. Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft plaatsgevonden?
 Ja
 Nee
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- 50 6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?
 Ja
 Nee
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- 55 7. Is adequaat omgegaan met klinische en statistische heterogeniteit van de onderzoeken?
 Ja
 Nee
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

8. Is statistische pooling op een correcte manier uitgevoerd?

Ja / niet van toepassing (vanwege cohort studies)

Nee

5 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

Conclusie: This a reasonably well conducted systematic review (score 6)

Bijlage 2

Gevonden potentieel relevante studies:

Naam files voor vraag 2	aantal
Medline vraag 2 systematische reviews vanaf 2005	11
Medline vraag 2 RCTs vanaf 2005	34
Cochrane Library systematische reviews vraag 2 vanaf 2005	7
Cochrane Library controlled trials vraag 2 vanaf 2005	32

5

Complete zoekactie in Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1948 to Present>

10 Search Strategy:

-
- 1 "schildklierfunctiestoornissen CBO 2011".ti. (0)
 - 2 thyroid diseases/ or euthyroid sick syndromes/ or exp goiter/ or exp hyperthyroidism/ or hyperthyroxinemia/ or hypothyroidism/ or exp thyrotoxicosis/ (75093)
 - 15 3 (thyroid* or euthyroid* or goiter or graves or hyperthyroid* or hyperthyrox* or hypothyroid* or hypothyros*).tw. (156901)
 - 4 2 or 3 (174025)
 - 5 "concept P schildklierfunctiestoornissen".ti. (0)
 - 6 (dutch or german or french or english).la. (18303498)
 - 20 **7 4 and 6 (142163) p THYROID**
 - 8 *thyroid diseases/ or *euthyroid sick syndromes/ or exp *goiter/ or exp *hyperthyroidism/ or *hyperthyroxinemia/ or *hypothyroidism/ or exp *thyrotoxicosis/ (57812)
 - 9 (thyroid* or euthyroid* or goiter or graves or hyperthyroid* or hyperthyrox* or hypothyroid* or hypothyros*).ti. (112424)
 - 25 10 7 (142163)
 - 11 limit 10 to yr="2005 -Current" (32240)
 - 12 (8 or 9) and 6 (99570)
 - 13 12 (99570)
 - 14 limit 13 to yr="2005 -Current" (20814) P na limiteringen**
 - 30 15 "P focus van schildklierfunctiestoornissen vanaf 2005".ti. (0)
 - 16 14 and dt.fs. (2945)
 - 17 hyperthyroidism/dt or hyperthyroxinemia/dt or hypothyroidism/dt or exp thyrotoxicosis/dt (6799)
 - 18 thyroid diseases/dt or euthyroid sick syndromes/dt or exp goiter/dt (3894)
 - 35 19 Antithyroid Agents/ (4791)
 - 20 Methimazole/ (2632)
 - 21 Carbimazole/ (946)
 - 22 Propylthiouracil/ (3558)
 - 23 ((Antithyroid adj drug?) or methimazol* or carbimazol* or propylthiouracil).tw. (6688)
 - 40 24 or/19-23 (11645)
 - 25 16 or (24 and 11) or (17 and 11) or (18 and 11) (3859)
 - 26 alle drug therapie voor thyroid vanaf 2005.ti. (0)
 - 27 "med091027 CBO filter rct Medline START".ti. (0)

- 28 randomized-controlled-trial.pt. (323090)
 29 controlled-clinical-trial.pt. (84089)
 30 randomized controlled trial/ (323090)
 31 randomi?ed controlled trial?.tw. (57120)
 5 32 random-allocation.af. (74595)
 33 double-blind-method.af. (114328)
 34 single-blind-method.af. (15855)
 35 (random adj8 (selection? or sample?)).tw. (29600)
 36 random\$.tw. (584985)
 10 **37 or/28-36 (799367) rct filter**
 38 "med091027 CBO filter rct Medline EINDE".ti. (0)
 39 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline START".ti. (0)
 40 meta analysis.pt. (31942)
 41 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (57859)
 15 42 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (3500)
 43 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (38858)
 44 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4959)
 45 medline.tw. and review.pt. (30948)
 46 (pooled adj3 analy*).tw. (5627)
 20 **47 or/40-46 (109163) systrev filter**
 48 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline EINDE".ti. (0)
 49 25 and 47 (52)
 50 (animals not (humans and animals)).sh. (3630436)
 51 49 not 50 (52)
 25 52 hypothyroidi*.ti. or *hypothyroidism/ (16048)
 53 pregnanc*.ti. (131590)
 54 ophtalmopath*.ti. (9)
 55 51 and 52 (15)
 56 51 and 53 (3)
 30 57 51 and 54 (0)
58 51 not (52 or 53 or 54) (35) med 20111205 hyperthyroidie vr1a medicamenteus systrev
 59 (methimazol* or carbimazol*).tw. or 20 or 21 (4486)
 60 propylthiouracil.tw. or 22 (4529)
 61 (25 and 59 and 60 and 37) not 50 (7)
 35 **62 (25 and (59 or 60) and 37) not 50 (41) med 20111205 hyperthyroidie vr1a voorkeur thyreo-
 staticum rct**
 63 (block-replacement or regimen or titrat* or (low adj3 dos*) or (high adj3 dos*)).tw. (303034)
 64 drug-administration-schedule/ (78098)
 65 ad.fs. (998247)
 40 66 or/63-65 (1221239)
 67 (25 and 66 and 37) not 50 (127)
 68 Antithyroid Agents/ad (427)
 69 Methimazole/ad (288)
 70 Carbimazole/ad (118)
 45 71 Propylthiouracil/ad (271)
 72 (25 and (68 or 69 or 70 or 71) and (63 or 64) and 37) not 50 (11)
 73 (25 and (68 or 69 or 70 or 71)) or (25 and (63 or 64)) (402)
74 (73 and 37) not 50 (68) med 20111205 hyperthyroidie vr1b graves regimen rct
 75 Iodine Radioisotopes/ (42889)
 50 76 Iodine Isotopes/ (13500)
 77 iodine*.tw. (31411)
 78 Graves Disease/ (13084)

- 79 graves.tw. (11080)
80 7 and (78 or 79) and (75 or 76 or 77) (2009)
81 (80 and 11 and 37) not 50 (38)
82 (80 and 11 and 47) not 50 (11) med 20111205 hyperthyroidie vr 2 jodium therapie systrev
5 83 67 and graves*.af. (40)
84 orbitopath*.ti. (532)
85 67 not (52 or 53 or 54 or 84) (94) med 20111205 hyperthyroidie vr 2 jodium therapie rct

3. Wat is de meest effectieve therapie bij Graves' ophthalmopathie?

4. Wat zijn de nadelige effecten m.b.t. de oogafwijkingen van Jodium-131 therapie bij Graves' ophthalmopathie

5

1. Inleiding

10 In veel gevallen is Graves' ophthalmopathie (GO) in milde vorm aanwezig. Wat behandeling betreft kan dan veelal worden volstaan met kunsttranen, oogzalf, of donkere lenzen (Bartalena, 2010). Zoals hierna zal worden besproken kan mogelijk ook seleniumsuppletie een rol spelen bij milde Graves' ophthalmopathie.

15 In een aantal gevallen gaat een milde, actieve vorm van GO echter gepaard met een vermindering van de kwaliteit van leven en is verdere behandeling gewenst (Abraham-Nordling et al, 2010; Gerding et al, 1997).

20 Evaluatie van de effectiviteit en bijwerkingen van therapieën kan het beste door middel van gerandomiseerde dubbel blind uitgevoerde trials gebeuren. Resultaten van deze trials vormen dan ook bij voorkeur de grondslag waarop aanbevelingen worden geformuleerd. Het literatuuronderzoek wordt derhalve beperkt tot RCTs en systematische reviews van RCTs. Nieuwe ontwikkelingen die berusten op de resultaten van observationele of pilot studies blijven daardoor buiten beeld, zoals bijvoorbeeld de potentiële effectiviteit van rituximab (Hegedüs et al, 2011).

25 Voor zover het complicaties of langetermijn bijwerkingen betreft zijn vooral observationele studies van belang.

2. Methode

30 Er is gezocht in Medline vanaf 2005 tot eind november 2011 en in de cochrane library onderdelen systematic reviews en controlled clinical trials. De volledige zoekstrategie is In bijlage 3 opgenomen.

3. Resultaten

Er werden 3 systematische reviews, 2 RCTs en 1 observationele studies geselecteerd.

3.1 Effectiviteit

35 Stiebel-Kalish et al (2009) includeerden 33 RCTs in een goed uitgevoerde systematische review.³⁵ Belangrijke exclusiecriteria waren:

- Studies die behandelingen evalueerden waarin ophthalmopathie een secundaire uitkomstmaat was;
 - Studies die behandelingen evalueerden die gericht waren op het verlichten van selectieve complicaties zoals diplopie of exophthalmie.
- 40

In 17 RCTs werden interventies vergeleken die niet in andere RCTs werden herhaald. De interventies die in tenminste twee studies zijn vergeleken, betreffen:

- Intraveneuze (IV) corticoïden versus orale corticoïden
 - Corticoïden plus orbitale radiotherapie versus corticoïden
 - Somatostatine analogen versus placebo
 - Orbitale radiotherapie versus sham radiotherapie.
- 45

50 In alle studies was de vermindering van de clinical activity score (CAS), de Ophthalmopathy index (OI) of total eye score (TES) de primaire uitkomstmaat. Het is opmerkelijk dat de CAS als primaire uitkomstmaat is gekozen, want deze score is oorspronkelijk ontworpen om de uitkomst van een behandeling met immunosuppressiva te voorspellen en niet om een therapeutisch effect te meten. Dit is volgens Wiersinga (2009) dan ook een beperking van de review van Stiebel-Kalish et al (2009).

55 Het aantal patiënten dat voor een vergelijking van de effectiviteit van de hiervoor genoemde interventies werd onderzocht varieerde van 39 tot 206 (tabel 1). Het betrof in alle gevallen patiënten met actieve, matig tot ernstige GO, d.w.z. met een clinical activity score (CAS) ≥ 3 . De *quality of evidence* vari-

³⁵ In bijlage 1 is de methodologische beoordeling van deze review opgenomen.

eerde van laag tot matig (zie evidence profielen 1 t/m 4 in bijlage 2) voor de in tabel 1 genoemde effectmaten. Qua effectiviteit, in termen van vermindering van CAS, TES of OI, komt de combinatie van corticoïden met orbitale radiotherapie als beste naar voren (tabel 1), terwijl orbitale radiotherapie niet beter werkt dan sham radiotherapie (tabel 2).

5

Tabel 1. Grootte van verschil in effectiviteit tussen interventies die tenminste in twee studies zijn geëvalueerd volgens Stiebel-Kalish et al (2009)

Vergeleken interventies	Clinical Activity Score (CAS), Ophthalmopathy index (OI) of total eye score (TES) bij baseline	Aantal patiënten	Effectmaat	Effectgrootte
IV corticoïden versus orale corticoïden	Range CAS: 3-5.2 (3 studies) Range OI: 2,65-4,43 (1 studie)*	206	CAS	Mean difference: -1,5**
Orale corticoïden plus orbitale radiotherapie versus orale corticoïden	Range CAS: 5,46-5,85 (1 studie) Range OI: 6,2-6,4 (1 studie) Range TES: 18,1-20,6 (1 studie)	39	Ophthalmopathy index	Mean difference: -3,6***
Somatostatine analoog versus placebo	Range CAS: 3,6-6,0 (4 studies)	186	CAS	Mean difference: -0,6
Orbitale radiotherapie versus sham radiotherapie	Range CAS: 3,1-3,3 (2 studies)	148	Vermindering diplopia	Odds ratio: 4.9

*: in geval van één studie heeft de range betrekking op de waarden in interventie- en controlegroep.

10 **: berekend op grond van een gerapporteerde standardized mean difference van 0,64 en een geschatte standaardafwijking van de CAS van 2.4 (geschat op basis van betrouwbaarheidsintervallen in figuren 2-4 en in tabel 1 gerapporteerde studiegroottes in Stiebel-Kalish et al, 2009)

15 ***: berekend op grond van een gerapporteerde standardized mean difference van 1,48 en een geschatte standaardafwijking van de CAS van 2.4 (geschat op basis van betrouwbaarheidsintervallen in figuren 2-4 en in tabel 1 gerapporteerde studiegroottes in Stiebel-Kalish et al, 2009)

20 Wat andere uitkomstmaten dan CAS, TES of OI betreft was er in het algemeen geen verschil in effectiviteit waar te nemen tussen de diverse behandelmodaliteiten (tabel 2).

25 **Tabel 2.** Uitkomstmaten waarvoor geen verschil in effectiviteit tussen interventies die tenminste in twee studies zijn onderzocht, is gebleken volgens Stiebel-Kalish (2009)

Vergeleken interventies	Geen verschil in effectiviteit met betrekking tot uiteenlopende uitkomstmaten
IV corticoïden versus orale corticoïden	Proptosis (-) Diplopia (-) Gezichtsscherpte (-) Wijdte van de oogspleet (-)
Corticoïden plus orbitale radiotherapie versus corticoïden	Proptosis (-) Gezichtsscherpte (-)
Somatostatine analoog versus placebo	Proptosis (-) Diplopia (-) Wijdte van de oogspleet (-)
Orbitale radiotherapie versus sham radiotherapie	Proptosis (-) CAS (-) Wijdte van de oogspleet (-)

Volgens Stiebel-Kalish et al (2009) zijn er veel studies gepubliceerd waarin de experimentele interventie slechts eenmalig werd bestudeerd. De resultaten hiervan laten nauwelijks conclusies toe (tabel 3).

5

Tabel 3. Uitkomstmaten van interventies die eenmalig zijn geëvalueerd in RCTs volgens Stiebel-Kalish (2009)

1e auteur (publicatiejaar)	Vergeleken interventies (experimenteel versus controle)	CAS / OI / TES	Gunstig effect van experimentele interventie op bepaalde uitkomstmaten	Geen gunstiger of ongunstig effect van experimentele interventie op andere uitkomstmaten
Marcocci (2001)	iv methylprednisolon + orbitale radiotherapie versus p.o. prednison + orbitale radiotherapie	CAS: 4,2-4,5	Effectgrootte ca. -0,3 voor CAS Minder bijwerkingen	
Van Geest (2008)	iv methylprednisolon versus placebo	Moderate - severe	Effectgrootte ca. -0,6 voor CAS	
Stamato (2006)	Colchicine versus p.o. prednison	CAS: 4,68	Minder bijwerkingen	Overeenkomstige respons op CAS
Wakelkamp (2005)	Orbitale decompressie chirurgie versus iv methylprednisolon > p.o. prednison	CAS: 6		83% had additionele iv corticoïden nodig (versus 56% in de controlegroep: additionele chirurgie of orbitale radiotherapie)
Kahaly (1996)	iv immunoglobulinen versus p.o. prednisolon	Actieve GO		Zelfde positieve respons (62-63%) Meer bijwerkingen
Kung (1996)	Octeotide versus p.o. prednison	CAS: 3-5		Zelfde <i>overall</i> respons Minder effectief wat betreft reductie dikte extraoculaire spieren
Prummel (1993)	orbitale radiotherapie versus p.o. prednison	NOSPECS:2b-6a	Minder bijwerkingen	Zelfde respons
Prummel (1989)	Cyclosporine versus p.o.prednison	TES: 11,5-12,9		Slechtere respons (22% versus 61%)
Kahaly (1986)	Cyclosporine + prednison p.o. versus p.o. prednison	NOSPECS:3-5	Activity score verbeterd (11,8 versus 14,07 in controlegroep)	
Finamor (2004)	Pentoxifylline versus placebo	CAS: ≤ 3	Gunstig effect op kwaliteit van leven**	
Antonelli (1992)	iv immunoglobulinen + orbitale radiotherapie versus iv immunoglobulinen	CAS: 6,6-7,1		Zelfde respons wat betreft verbetering ophthalmopathie (index)
Kahaly (1990)	Ciamexon + p.o. prednison versus p.o. prednison	NOSPECS:2-6		Zelfde respons op activiteit GO
Ebner (2004)	Triamcinolon peri-oculair versus controle	?	Effectgrootte van 1,1 (95% CI :	Geen bijwerkingen

1e auteur (publicatiejaar)	Vergeleken interventies (experimenteel versus controle)	CAS / OI / TES	Gunstig effect van experimentele interventie op bepaalde uitkomstmaten	Geen gunstiger of ongunstig effect van experimentele interventie op andere uitkomstmaten
			-56,9; 35,2) op diplopie	
Jarhult (2005)	Subtotale thyroïdectomie versus totale thyroïdectomie	Matige GO	Minder chirurgische complicaties	Geen verschil in subjectieve en objectieve oog symptomen en laboratorium bevindingen
Menconi (2007)	Bijna totale thyroïdectomie + radiotherapie gevolgd door IV methylprednisolon versus bijna totale thyroïdectomie + IV methylprednisolon	CAS: 3,0	Betere uitkomst van GO	
Marcocci (1987)	P.o. Methylprednisolon + orbitale radiotherapie versus methylprednisolon retrobulbair	OI: 5,8	Reductie OI: 3,5 (versus 2,6 in controle)	
Rogvi-Hansen (1991)	Acupunctuur versus controle			Niet beter dan controle

** Dit wordt niet bevestigd in de trial van Marcocci et al (2011).

- 5 Zang et al (2011) hebben evenals Stiebel-Kalish et al (2009) een systematische review van observati-
 onele studies en RCTs naar de effectiviteit en bijwerkingen van IV glucocorticoïden verricht; de uitvoe-
 ring van deze review was matig (bijlage 1). Voor zover het RCTs betreft waarin de effectiviteit van
 intraveneus en oraal toegediende corticoïden werd onderzocht gaat het om dezelfde studies als die
 welke zijn opgenomen in Stiebel-Kalish et al (2009). Zang et al vermeldden (2011) echter ook
 10 responspercentages. Die blijken rond de 80% (72 – 89%) te schommelen. De auteurs concluderen:
 “The current first-line treatment for active, moderate-to-severe GO is a 12-wk course of high-dose iv
 glucocorticoid pulses. The response rate of this regimen is approximately 80%. Intravenous glucocor-
 ticoids have a statistically significant advantage over oral treatment and cause significantly fewer ad-
 verse events”.
- 15 Alkawas et al (2010) onderzochten in een RCT van lage kwaliteit de effectiviteit en bijwerkingen van
 triamcinolon (orbitaal) versus prednisolon (oraal) bij 29 patiënten met een CAS van 4,75/5.³⁶ Zes
 maanden na behandeling bleek de CAS in beide groepen identiek te zijn (effectgrootte: 0; 95% BI: -
 0,80 – +0,80). De mate van exophthalmie verminderde in beide groepen, zij het wat minder in de
 20 groep die triamcinolon kreeg (effectgrootte: -0,46; 95% BI: -1,28 – +0,35).
- Marcocci et al (2011) onderzochten in een goed uitgevoerde RCT of selenium, gedurende 6 maanden
 toegediend in een hoeveelheid van 100 µg tweemaal daags, bij patiënten (n=152) met milde GO een
 positief effect had op kwaliteit van leven (visueel functioneren en uiterlijk), gemeten met een voor GO
 gevalideerde vragenlijst, en op de conditie van de ogen (oogleden, proptosis, beweeglijkheid oog-
 25 spier). De trial had naast een placebogroep ook een groep die pentoxifylline kreeg. Voor de uitkomst-

³⁶ Kwaliteit van bewijs afgewaardeerd met 2 niveaus vanwege risk of bias (-1) en onvoldoende precisie (-1) van de uitkomsten m.b.t. exoftalmie, clinical activity score en bijwerkingen. De volgende factoren waren i.v.m. risk of bias van belang: auteurs gaven geen informatie over randomisatieprocedure en concealment of allocation. De betrouwbaarheidsintervallen van de effectschatting m.b.t. exoftalmie, clinical activity score waren dermate groot dat zowel positieve als negatieve conclusie over de relatieve effectiviteit van triamcinolon (orbitaal) mogelijk zijn.

maat kwaliteit van leven is de kwaliteit van bewijs hoog, voor de uitkomstmaat conditie van de ogen matig.³⁷

Voor de genoemde uitkomstmaten gaf pentoxifylline noch absoluut noch relatief (t.o.v. placebogroep) een verbetering te zien. Selenium daarentegen liet gunstig effecten zien. Voor kwaliteit van leven – visueel functioneren en uiterlijk – berekenden wij een effectgrootte van 0,75 (95% BI: 0,35 – 1,16) respectievelijk 0,98 (95% BI: 0,57 – 1,40) bij een follow-up duur van 6 maanden. Voor de verbetering van de conditie van de ogen (oogleden, proptosis, beweeglijkheid oogspier) kon een relatief risico van 1,78 (95% BI: 1,18 – 2,70) worden berekend.³⁸ Bijwerkingen werden noch in de selenium- noch in de placebogroep gezien.

In een follow-up studie van lage kwaliteit van de door Menconi et al (2007; tabel 2) uitgevoerde RCT onderzochten Leo et al (2012) de langetermijn effectiviteit van totale thyroïd ablatie (thyroïdectomie plus ¹³¹I) versus thyroïdectomie alleen.³⁹ Bij een gemiddelde follow-up duur van 88 maanden bleek de GO iets meer (ca 47% versus ca 40%) verbeterd in de ablatiegroep maar dit verschil is niet statistisch significant. De mediane tijd benodigd om de best mogelijk GO-uitkomst te verkrijgen was in het voordeel van de ablatiegroep: 3 versus 24 maanden. Hoewel significant verschillend is de grootte van het verschil tamelijk onzeker, zodat niet duidelijk is in hoeverre dit klinisch relevant is.⁴⁰ Ook de mediane tijd verstreken voor verbetering van de GO was significant minder in de ablatiegroep: 3 versus 60 maanden. Maar ook hier past dezelfde opmerking over onzekerheid ten aanzien van een klinisch relevant verschil.

Bradley et al (2008) gingen in een goed uitgevoerde systematische review na of orbitale bestraling effectief en veilig is. Zij includeerden 5 observationele studies en 9 RCTs. Van de 9 RCTs waren er drie waarin radiotherapie met sham radiotherapie werd vergeleken. Het betreft dezelfde studies als in Stiebel-Kalish et al (2009). De observationele studies zijn met name interessant voor het evalueren van bijwerkingen (zie 3.2). Bradley et al (2008) concludeerden dat “several well-conducted RCTs (level 1) indicate that the effect of orbital irradiation may be limited to improving ocular dysmotility or halting its progression”.

3.2 Bijwerkingen en complicaties

Stiebel-Kalish et al (2009) besteedden ook aandacht aan de verschillen in bijwerkingen tussen de verschillende behandelmodaliteiten. Er is hoge kwaliteit bewijs dat IV corticoïden substantieel (OR: 0.12) minder bijwerkingen geven dan orale corticoïden (bijlage 2): met name minder steroïd gerelateerde bijwerkingen zoals gewichtstoename, hypertensie en Cushingoïde verschijnselen. Patiënten die somatostatine analogen kregen hadden significant meer last van gastro-intestinale klachten dan de patiënten die een placebo kregen. Bijwerkingen van orbitale radiotherapie werden zelden gezien. Met betrekking tot de combinatie van corticoïden plus orbitale radiotherapie verschaffen Stiebel-Kalish (2009) geen informatie over de bijwerkingen.

Zang et al (2011) hebben becijferd wat de prevalentie van sterfte en morbiditeit was bij patiënten die met IV corticoïden waren behandeld. Daarvoor gebruikten zij gegevens uit al dan niet gerandomiseer-

³⁷ Deze studie heeft geen ernstige risk of bias. De uitkomsten voor kwaliteit van leven zijn voldoende precies, omdat de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval net *boven* de drempelwaarde voor klinische relevantie ligt. De drempelwaarde was bepaald op een toename van 6 punten. De laagste ondergrens van de effectgrootte is 0,35 * standaarddeviatie (de gepoolde standaarddeviatie is 17,5) hetgeen ca 6 punten is. De uitkomst voor de conditie van de ogen (“overall eye score”) uitgedrukt als een relatief risico kent een breed betrouwbaarheidsinterval zodat de omvang van het effect weinig precies is (afwaardering voor imprecisie: -1). Het valt volgens de auteurs niet geheel uit te sluiten dat marginale seleniumdeficiëntie een rol heeft gespeeld.

³⁸ Percentages verbetering werden geschat m.b.v. lineaire interpolatie van gegevens in figuur 2B van Marcocci et al (2011).

³⁹ Kwaliteit van bewijs afgewaardeerd met 2 niveaus vanwege risk of bias (-1) en onvoldoende precisie (-1). Van 22% (13) van de 60 onderzoekspersonen zijn geen data m.b.t. follow-up beschikbaar. De precisie van de uitkomsten (GO uitkomst; tijdsduur om best mogelijke GO uitkomst te verkrijgen; tijdsduur voor verbetering van GO) is zeer gering.

⁴⁰ Ter illustratie: als we aannemen dat de data normaal verdeeld zijn dan is de mediaan gelijk aan het gemiddelde en de standaarddeviatie gelijk aan de interkwartiel range gedeeld door 1,34896. Op grond hiervan kan een effectgrootte van 0,52 ten faveure van thyroïd ablatie worden berekend maar het 95% betrouwbaarheidsinterval is -0,06 – +1,11.

de trials en case reports. Uit de case reports blijkt dat 2% (95% BI: 1,1 – 2,9%) van degenen die IV corticoïden hebben gebruikt een cardiovasculair accident (hypertensie, myocardinfarct, trombose) of een leverprobleem heeft opgelopen, terwijl het sterftepercentage 0,7 (95% BI: 0,1 – 1,2%) was ten gevolge van voornamelijk acuut leverfalen. Uit de gerandomiseerde trials blijkt dat in 43% (95% BI: 33 – 53%) van de gevallen een geringe, matige of majeure bijwerking optrad ten gevolge van toediening van IV corticoïden.

In de groep die prednisolon kreeg kwamen meer bijwerkingen (gewichtstoename; verhoging bloedglucose; verhoging bloeddruk; gastritis) voor dan in de groep die triamcinolon (orbitaal) kreeg, maar een precieze schatting van de prevalentie hiervan is gegeven de kleine studieomvang niet mogelijk (Alkawas et al, 2010). Peri-oculaire injecties kunnen overigens met diverse complicaties gepaard gaan zoals perforatie van de oogbol of occlusie van arteriële bloedvaten. In de studie van Alkawas et al (2010) werden die overigens niet gesignaleerd.

Onlangs zijn de resultaten van een door de *European Thyroid Association* onder haar leden gehouden enquête gepubliceerd, waarin werd gevraagd naar de gesignaleerde bijwerkingen van glucocorticoïden (Marcocci et al, 2012). 72% van de respondenten gebruikte intraveneuze glucocorticoïden. Er was een grote variatie in de toegepaste therapeutische regimes. De cumulatieve dosis methylprednisolon schommelde tussen 0.5 en 12 g, met 4.5 g als mediane waarde voor intraveneuze glucocorticoïden, en tussen 1.0 en 4.9 g voor orale glucocorticoïden met 2.4 g als mediane waarde. Bij toepassen van orale glucocorticoïden werden door 72% van de respondenten bijwerkingen gerapporteerd, die meestal niet ernstig waren. Tien op 32 respondenten die orale glucocorticoïden gebruikten maakten melding van ernstige bijwerkingen zoals complicaties van de lever en cardiovasculaire, en cerebrovasculaire complicaties; in twee gevallen, waarbij 2.3 g prednison werd gebruikt, waren die zelfs fataal. Bij toepassen van intraveneuze glucocorticoïden werden bijwerkingen door 39% van de respondenten gemeld, die meestal ernstig waren en in zeven gevallen fataal afliepen. In alle gevallen op één na was de cumulatieve dosis intraveneuze glucocorticoïden meer dan 8 g.

In de trial van Marcocci et al (2011) waarin selenium gedurende 6 maanden werd toegediend, werden geen bijwerkingen gesignaleerd (kwaliteit van bewijs: laag).⁴¹ Weissel (2011) wijst er echter op dat langdurig gebruik van seleniumpillen het risico op type 2 diabetes kan verhogen. Scheck (2011) wijst daarnaast op een groter risico op glaucoom, perifere vaatziekten en algehele sterfte bij langdurig gebruik van seleniumpillen. Volgens Marcocci et al (2011) zijn de hoeveelheden selenium die zij in hun trial gebruikten aanmerkelijk lager, zowel absoluut als cumulatief vanwege de beperkte duur van suppletie (6 maanden) dan in de onderzoeken die door Schleck en Weissel worden aangehaald.

*Langetermijn complicaties: sterfte en maligniteiten*⁴²

Drie observationele studies die door Bradley et al (2008) werden geïncludeerd verschaften informatie over de risico's van radiotherapie op de langere termijn. In de observationele studie van Wakelkamp et al (2004) werd bij een gemiddelde follow-up duur van 11 jaar een niet statistisch significant verhoogd sterfterisico (odds ratio: 1,56; 95% BI: 0,68 – 3,65) gevonden bij degenen die waren bestraald (in vergelijking met de groep die prednison had gekregen). Schaeffer et al (2001) onderzochten in een observationele studie de overleving van GO-patiënten en vergeleken deze met de voor leeftijd aangepaste sterfte in de algehele bevolking. In deze studie werd een geringere overleving gevonden (een 3-8% geringe overleving op een periode van 10-30 jaar) maar dit resultaat was borderline significant ($p=0,07$). De auteurs onderzochten tevens de kanker-specifieke overleving, waarbij moet worden opgemerkt dat zij voor de helft van hun cohort geen doodsoorzaak konden nagaan. De gevonden overlevingspercentages zijn identiek aan die van de algehele bevolking. Marcocci et al (2003) onderzochten in een observationele studie bij een cohort van GO-patiënten of er aanwijzingen waren voor tumoren geïnduceerd door bestralingstherapie. Zij vonden bij een gemiddelde follow-up duur van 11 jaar geen tumoren bij een groep van 157 patiënten (80% van het oorspronkelijke cohort). Wel signaleerden zij een verhoogd risico (odds ratio: 2,23; 95% BI: 1,13 – 4,43) op verdikkingen van de mucosa van de neusbijholten (in vergelijking met een controlegroep GO-patiënten die niet waren bestraald).

⁴¹ De uitkomsten voor bijwerkingen zijn gegeven de beperkte omvang van de trial erg onnauwkeurig. Voor een solide uitspraak over de prevalentie van bijwerkingen moet een optimal information size van ca 300 worden aangehouden (afwaardering voor imprecision: -2).

⁴² De quality of evidence van de observationele studies is qualitate qua laag.

*Complicaties: staar en retinopathie*⁴³

5 Wakelkamp et al (2004) gingen ook na of radiotherapie de kans op retinopathie verhoogde. Het risico op mogelijke retinopathie bij patiënten die bestraald waren, bleek verhoogd, gelet op een odds ratio van 12,72 (95% BI: 1,73 - 261,40). Definitieve retinopathie ontwikkelde zich bij 5% van de patiënten die bestraald waren; in de niet-bestraalde groep werd geen definitieve retinopathie gezien. Volgens 10 Wakelkamp et al (2004) zou deze uitkomst eerder het gevolg zijn van het feit dat in de bestraalde groep mensen met diabetes aanwezig waren dan van de bestraling an sich. De auteurs onderzochten tevens het risico op staar als gevolg van bestraling. Zij vonden geen verhoogd risico (odds ratio: 0,52; 95% BI: 0,23 – 1,16). Marcocci et al (2003) vonden voor patiënten die met een lineaire versneller waren bestraald (n=204) eenzelfde percentage (ca 5%) staar als in de algemene bevolking. In deze groep van 204 patiënten hadden er 2 (1%) retinopathie.

15 Deze auteurs schatten het risico op retinopathie door bestraling op 1 à 2% bij een follow-up duur van 10 jaar. Patiënten behandeld met orbitale radiotherapie hadden geen verhoogd risico op een secundaire maligniteit of voortijdige sterfte.

Conclusies

M.b.t. interventies die meermalen zijn onderzocht.

20

Kwaliteit van bewijs: laag	Bij matig ernstige Graves' ophthalmopathie zijn intraveneus toegediende corticoïden effectiever in het verminderen van de clinical activity score, dubbel zien, weke delen zwelling, wijde lidspleet, uitpuilende ogen dan oraal toegediende corticoïden.
Kwaliteit van bewijs: hoog	Intraveneus toegediende corticoïden geven significant minder bijwerkingen dan oraal toegediende corticoïden. <i>Stiebel-Kalish et al (2009); Aktaran et al (2007); Kahaly et al (2005); Kauppinen et al (2002); Macchia et al (2001); Marcocci et al (2012)</i>
Kwaliteit van bewijs: laag	Intraveneus toegediende corticoïden zouden in 2% van de gevallen een complicatie zoals een cardiovasculair accident of leverprobleem veroorzaken en in 7 op de 1000 gevallen tot sterfte vanwege acuut leverfalen leiden. Indien de cumulatieve dosis niet groter is dan 8 gram, kunnen deze complicaties goeddeels worden vermeden. <i>Zang et al (2011); Marcocci et al (2012)</i>

Kwaliteit van bewijs: laag	Bij matig ernstige Graves' ophthalmopathie is de combinatie van corticoïden en orbitale radiotherapie mogelijk effectiever in het verminderen van de clinical activity score dan corticoïden alleen. <i>Ng et al (2005); Bartalena et al (1983)</i>
-----------------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: matig	Somatostatine analogen zijn nauwelijks effectiever in het verminderen van de clinical activity score dan corticoïden alleen.
Kwaliteit van bewijs: zeer laag	Somatostatine analogen lijken meer gastro-intestinale bijwerkingen te geven dan een placebo. <i>Stan et al (2006); Chang & Liao (2006); Dickinson et al (2004); Wemeau et al (2005)</i>

⁴³ Zie voetnoot 42.

Kwaliteit van bewijs: laag	<p>Retrobulbaire bestraling lijkt in vergelijking met sham radiotherapie een gunstig effect op diplopie te hebben.</p> <p><i>Prummel et al (2004); Gorman et al (2001); Mourits et al (2000)</i></p>
Kwaliteit van bewijs: laag	<p>Het is onduidelijk of retrobulbaire bestraling op lange termijn de sterftkans verhoogt.</p> <p>Mogelijk verhoogt retrobulbaire bestraling de kans op tumoren niet.</p> <p>Het risico op staar noch op retinopathie lijkt te zijn verhoogd als gevolg van retrobulbaire bestraling.</p> <p><i>Wakelkamp et al (2004); Schaeffer et al (2001); Marcocci et al (2003)</i></p>

M.b.t. Interventies die eenmalig zijn onderzocht

Kwaliteit van bewijs: laag	<p>Prednisolon (oraal) en triamcinolon (orbitaal) lijken niet te verschillen qua effectiviteit in termen van vermindering van clinical activity score. Betekent nog niet geven</p>
Kwaliteit van bewijs: laag	<p>Prednisolon (oraal) lijkt meer bijwerkingen te geven dan triamcinolon (orbitaal).</p> <p><i>Alkawas et al (2010)</i></p>

Kwaliteit van bewijs: hoog (kwaliteit van leven)	<p>Bij <i>milde</i> GO lijkt selenium effectief in termen van verbetering van de kwaliteit van leven en conditie van de ogen (oogleden, proptosis en beweeglijkheid oogspier).</p>
Matig (conditie van de ogen)	
Kwaliteit van bewijs: laag	<p>Selenium gaf op korte termijn geen bijwerkingen te zien.</p> <p><i>Marcocci et al (2011)</i></p>

5

Kwaliteit van bewijs: laag	<p>Totale thyroïdablatie lijkt niet te verschillen van thyroïdectomie qua lange-termijn effectiviteit in termen van verbetering GO.</p> <p><i>Leo et al (2011)</i></p>
---------------------------------------	--

Zie voorts tabel 3 voor andere eenmalige interventies.

Referenties

10 Abraham-Nordling M, Wallin G, Träisk F, Berg G, Calissendorff J, Hallengren B, Hedner P, Lantz M, Nyström E, Asman P, Lundell G, Törring O; Thyroid Study Group of TT 96 (2010) Thyroid-associated

- ophthalmopathy; quality of life follow-up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs or radioiodine. *Eur J Endocrinol.* 163(4):651-7.
- 5 Aktaran S, Akarsu E, Erbagci I, Araz M, Okumus S, Kartal M (2007) Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Pract* 61:45–51
- Alkawas AA, Hussein AM, Shahien EA (2010) Orbital steroid injection versus oral steroid therapy in management of thyroid-related ophthalmopathy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 38(7):692-7.
- 10 Antonelli A, Saracino A, Alberti B, Canapicchi R, Cartei F, Lepri A, Laddaga M, Baschieri L (1992) High-dose intravenous immunoglobulin treatment in Graves' ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 126:13–23
- Bartalena L (2010) What to do for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy if glucocorticoids fail? *Clin Endocrinol (Oxf).* 73(2):149-52.
- 15 Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, Cavallacci G, Baschieri L, Pinchera A (1983) Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 56:1139–1144
- 20 Bradley EA, Gower EW, Bradley DJ, Meyer DR, Cahill KV, Custer PL, Holck DE, Woog JJ (2008) Orbital radiation for graves ophthalmopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 115:398–409.
- Chang TC, Liao SL (2006) Slow-release lanreotide in Graves' ophthalmopathy: a double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Endocrinol Invest* 29:413–422
- 25 Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M, Coulthard A, Perros P, Baister E, Andrews CD, Hesse L, Heverhagen JT, Heufelder AE, Kendall-Taylor P (2004) Doubleblind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5910–5915
- Ebner R, Devoto MH, Weil D, Bordaberry M, Mir C, Martinez H, Bonelli L, Niepomniszcz H (2004) Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 88:1380–1386
- 30 Finamor FE, Martins JR, Nakanami D, Paiva ER, Manso PG, Furlanetto RP (2004) Pentoxifylline (PTX)—an alternative treatment in Graves' ophthalmopathy (inactive phase): assessment by a disease specific quality of life questionnaire and by exophthalmometry in a prospective randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 14:277–283
- 35 Geest RJ van, Sasim IV, Koppeschaar HP, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR, Mourits MP (2008) Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebocontrolled study. *Eur J Endocrinol* 158:229–237
- 40 Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW, Koornneef L, Prummel MF, Wiersinga WM (1997) Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the Medical Outcomes Study instrument. *Thyroid* 7:885-9.
- 45 Gorman CA, Garrity JA, Fatourechi V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, Earle JD, Forbes GS, Kline RW, Bergstralh EJ, Offord KP, Rademacher DM, Stanley NM, Bartley GB (2001) A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 108:1523–1534
- 50 Hegedüs L, Smith TJ, Douglas RS, Nielsen CH (2011) Targeted biological therapies for Graves' disease and thyroid-associated ophthalmopathy. Focus on B-cell depletion with Rituximab. *Clin Endocrinol (Oxf).* 74(1):1-8.

- Jarhult J, Rudberg C, Larsson E, Selvander H, Sjovall K, Winsa B, Rastad J, Karlsson FA (2005) Graves' disease with moderate-severe endocrine ophthalmopathy- long term results of a prospective, randomized study of total or subtotal thyroid resection. *Thyroid* 15:1157–1164
- 5 Kahaly G, Lieb W, Muller-Forell W, Mainberger M, Beyer J, Vollmar J, Staiger C (1990) Ciamezone in endocrine orbitopathy. A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Acta Endocrinol (Copenh)* 122:13–21
- 10 Kahaly G, Pitz S, Muller-Forell W, Hommel G (1996) Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 106:197–202
- 15 Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Muller W, Dennebaum R, Beyer J (1986) Cyclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest* 16:415–422
- 20 Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M (2005) Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5234–5240
- 20 Kauppinen-Makelin R, Karma A, Leinonen E, Loyttyniemi E, Salonen O, Sane T, Setälä K, Viikari J, Heufelder A, Valimäki M (2002) High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 80:316–321
- Kung AW, Michon J, Tai KS, Chan FL (1996) The effect of somatostatin versus corticosteroid in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 6:381–384
- 25 Leo M, Marcocci C, Pinchera A, Nardi M, Megna L, Rocchi R, Latrofa F, Altea MA, Mazzi B, Sisti E, Profilo MA, Marinò M (2012) Outcome of Graves' orbitopathy after total thyroid ablation and glucocorticoid treatment: follow-up of a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan;97(1):E44-8.
- Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G (2001) High dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 24:152–158
- 30 Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M, Marconcini C, Cartei F, Cavallacci G, Laddaga M, Campobasso G, Baschieri L, Pinchera A (1987) Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 27:33–42
- 35 Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, et al (2003) Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3561–6.
- 40 Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, Barbesino G, Mazzi B, Bartolomei MP, Lepri P, Cartei F, Nardi M, Pinchera A (2001) Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3562–3567
- 45 Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz S, Boboridis K, Sivelli P, von Arx G, Mourits MP, Baldeschi L, Bencivelli W, Wiersinga W (2011) European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med.* 19:364(20):1920-31, en Marcocci C en Kahaly GJ in *N Engl J Med.* 2011 25;365(8):770-1 (authors reply)
- 50 Marcocci C, Watt T, Altea MA, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Orgiazzi J, Bartalena L; European Group of Graves' Orbitopathy. Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol.* 2012 Feb;166(2):247-53.

- Menconi F, Marino M, Pinchera A, Rocchi R, Mazzi B, Nardi M, Bartalena L, Marcocci C (2007) Effects of total thyroid ablation versus near-total thyroidectomy alone on mild to moderate Graves' orbitopathy treated with intravenous glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1653–1658.
- 5 Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB (2000) Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 355:1505–1509
- Ng CM, Yuen HK, Choi KL, Chan MK, Yuen KT, Ng YW, Tiu SC (2005) Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: a preliminary study. *Hong Kong Med J* 11:322–330
- 10 Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, Dekker FW, Wiersinga WM (2004) A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 89:15–20
- 15 Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, Wiersinga WM (1989) Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 321:1353–1359
- Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM (1993) Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 342:949–954
- 20 Rogvi-Hansen B, Perrild H, Christensen T, Detmar SE, Siersbaek-Nielsen K, Hansen JE (1991) Acupuncture in the treatment of Graves' ophthalmopathy. A blinded randomized study. *Acta Endocrinol (Copenh)* 124:143–145
- 25 Schaefer U, Hesselmann S, Mücke O, et al. (2002) A long-term follow-up study after retro-orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:192–7.
- Sheck L. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011 Aug 25;365(8):770
- 30 Stamato FJ, Maciel RM, Manso PG, Wolosker AM, Paiva ER, Lopes AC, Furlanetto RP (2006) Colchicine in the treatment of the inflammatory phase of Graves' ophthalmopathy: a prospective and randomized trial with prednisone. *Arq Bras Oftalmol* 69:811–816
- Stan MN, Garrity JA, Bradley EA, Woog JJ, Bahn MM, Brennan MD, Bryant SC, Achenbach SJ, Bahn RS (2006) Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4817–4824
- 35 Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. (2009) Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 94(8):2708-16.
- 40 Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM (2005) Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:323–328
- 45 Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, Schlingemann RO, Verbraak FD, Blank LE, Prummel MF, Wiersinga WM (2004) Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology* 111:1557–1562.
- Weissel M. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011 Aug 25;365(8):769-70;
- 50 Wemeau JL, Caron P, Beckers A, Rohmer V, Orgiazzi J, Borson-Chazot F, Nocaudie M, Perimenis P, Bisot-Locard S, Bourdeix I, Dejager S (2005) Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab* 90:841–848
- 55 Wiersinga WM. Therapy: evidence-based treatment of Graves ophthalmopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 Dec;5(12):653-4.



Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ (2011) Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab.* 96(2):320-32.

Bijlage 1

Naam beoordelaar: Hans de Beer Datum: 8-2-2012

5
 Titel: Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis..
 Auteurs: Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L.
 Bron: J Clin Endocrinol Metab. 2009 Aug;94(8):2708-16

10 **Vraagstelling van review (niet voor Cochrane review):**

To address need for an evidence-based approach in treating these patients we performed a systematic review and meta-analysis of all randomized, controlled trials (RCTs) reporting therapeutic interventions for GO compared with placebo, no treatment, or other interventions.

15 **Beoordeling van de validiteit:**

Korte beschrijving van de patiëntencategorie:

Patients with Graves orbitopathy

Korte beschrijving van de onderzochte interventie(s):

20 treatment modalities for GO

Korte beschrijving van de controlebehandeling(en):

placebo, no-intervention, or other treatment modalities

25 **METHODEN**

1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

30

2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

35

3. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

40

4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?

Ja (It could have be done better. The reviewers did not assess for instance percentage drop-outs)

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

45

5. Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft plaatsgevonden?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

50

6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

55

7. Is adequaat omgegaan met klinische en statistische heterogeniteit van de onderzoeken?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

8. Is statistische pooling op een correcte manier uitgevoerd?

Ja / niet van toepassing (vanwege heterogeniteit terecht geen pooling uitgevoerd)

Nee

5 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

Conclusie: This is a well conducted systematic review

10

Naam beoordelaar: Hans de Beer Datum: 16-2-2012

5 Titel: Intravenous glucocorticoids for Graves' Orbitopathy: efficacy and morbidity
 Auteurs: Zang, S, K.A. Ponto, G.J. Kahaly
 Bron: J Clin Endocrinol Metab. 2011 Aug;96(2):320-332

Vraagstelling van review (niet voor Cochrane review):

Geen expliciete vraagstelling geformuleerd

10

Beoordeling van de validiteit:

Korte beschrijving van de patiëntencategorie:

Patients with moderate to severe Graves orbitopathy

15

Korte beschrijving van de onderzochte interventie(s):
 Intravenous glucocorticoids

Korte beschrijving van de controlebehandeling(en):
 placebo, no-intervention, or other treatment modalities

20

METHODEN

1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?

Ja

Nee

25

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee

30

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

3. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee

35

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee (No information on quality of individual studies was given)

40

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

5. Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft plaatsgevonden?

Ja

Nee

45

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?

Ja

Nee

50

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

7. Is adequaat omgegaan met klinische en statistische heterogeniteit van de onderzoeken?

Ja

Nee

55

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

8. Is statistische pooling op een correcte manier uitgevoerd?

niet van toepassing (vanwege heterogeniteit terecht geen pooling uitgevoerd)

Nee

60

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden



Conclusie: This is a moderately conducted systematic review

5



Bijlage 2

Author(s): Hans de Beer

Date: 2012-02-08

Question: Should iv corticoids vs oral corticoids be used for graves ophthalmopathy?

Settings:

Bibliography: Stiebel-Kalish et al (2009)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Iv corticoids	Oral corticoids	Relative (95% CI)	Absolute		
clinical activity score (follow-up 3-24 months; Better indicated by lower values)												
4	randomised trials	no serious risk of bias ¹	serious ²	no serious indirectness	serious ³	none ⁴	103	103	-	SMD 0.64 lower (1.11 to 0.17 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
adverse effects (follow-up 3-24 months)												
4	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	OR 0.12 (0.05 to 0.26)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

¹ Not downgraded for risk of bias although in two studies allocation generation and concealment of allocation were unknown but most studies were adequate regarding blinding and none of the studies were sponsored by industry.

² I square was 62% (cut off value for inconsistency is 50%); Chi-square (7.91) was also significant (p=0.05).

³ Confidence interval is very wide [-1.11; -0.17]. Using an effect size of 0.5 as threshold for clinical relevance one can not be sure that the pooled effect size denotes clinical relevance.

⁴ No publication bias was assumed



Author(s): Hans de Beer

Date: 2012-02-08

Question: Should somatostatin analog vs placebo be used for graves ophthalmopathy?

Settings:

Bibliography: Steibel-Kahn et al, 2009

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Somatostatin	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
clinical activity score (follow-up 3-14 months; Better indicated by lower values)												
4	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ²	none ³	93	93	-	MD 0.63 lower (0.98 to 0.28 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
gastro-intestinal adverse effects (follow-up 3-8 months)												
4	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency ⁵	no serious indirectness	very serious ⁶	none	-	-	OR 2.57 (1.09 to 6.05)	0%	⊕OOO VERY LOW	NOT IMPORTANT

¹ No explanation was provided

² Though the confidence interval (CI) is wide the upper limit of the CI is below the threshold of clinical relevance (this was assumed to be 1 for an absolute change in CAS)

³ No publication bias was assumed

⁴ 3 of 4 studies were sponsored by pharmaceutical companies. So there is a serious risk of bias towards positive results.

⁵ Could not be assessed due to lack of reporting relevant statistics

⁶ The confidence interval is very wide, ranging from 1.09 to 6.05, meaning risk can vary from almost nihil to quite substantial.



Author(s): Hans de Beer

Date: 2012-02-08

Question: Should orbital radiotherapy vs sham radiotherapy be used for Graves' ophthalmopathy?

Settings:

Bibliography: Stiebel-Kalish et al, 2009

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Orbital radiotherapy	Sham radiotherapy	Relative (95% CI)	Absolute		
diplopia (follow-up 24-52 weeks)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency ¹	no serious indirectness	very serious ²	none ³	- ⁴	-	OR 4.88 (1.93 to 12.34)	-	⊕⊕OO	LOW
								0%		-		

¹ Could not be assessed due to lack of relevant statistics.

² Given the wide confidence interval (1.93 - 12.34) one is very uncertain about the precise effect size.

³ No publication bias assumed.

⁴ Not reported



Author(s): Hans de Beer

Date: 2012-02-08

Question: Should corticosteroids plus orbital radiotherapy vs corticosteroids alone be used for Graves' ophthalmopathy?

Settings:

Bibliography: Stiebel-Kalish et al, 2009

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Corticosteroids plus orbital radiotherapy	Corticosteroids alone	Relative (95% CI)	Absolute		
Ophthalmopathy index or total eye score (follow-up 12-26 months; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	Very serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision ²	none ³	74	74	-	SMD 1.48 lower (2.3 to 0.65 lower)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL

¹ I square was 93% and chi-square (15.10) was significant (p=0.0001)

² Although the confidence interval is wide (-2.30; -0.65) the upper limit (a threshold of -0.5 was assumed for clinical relevance) suggests that the effect size is clinically relevant.

³ No publication bias was assumed.

Bijlage 3

Gevonden potentieel relevante studies:

Naam file	aantal
Medline vraag 3 systematische reviews vanaf 2005	3
Medline vraag 3 graves ophthalmopathie RCTs vanaf 2005	21
Medline vraag 3 graves ophthalmopathie corticosteroiden systematische reviews of RCTs vanaf 2005	6
Cochrane Library dare 2vraag 3 4 5 graves ophthalmopathie vanaf 2005	6
Cochrane Library controlled trials vraag 3 4 5 graves ophthalmopathie vanaf 2005	6
Medline vraag 4 graves ophthalmopathie jodium 131 RCTs vanaf 2005 vanaf 2005	44
Medline vraag 5 graves ophthalmopathie RCTs vanaf 2005	14
Medline vraag 5 graves ophthalmopathie AIT observationele studie vanaf 2005	13

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1948 to Present>

Search Strategy:

-
- 1 "schildklierfunctiestoornissen CBO 2011".ti. (0)
 - 2 thyroid diseases/ or euthyroid sick syndromes/ or exp goiter/ or hyperthyroidism/ or hyperthyroxinemia/ or
 - 10 hypothyroidism/ or exp thyrotoxicosis/ (75093)
 - 3 (thyroid* or euthyroid* or goiter or hyperthyroid* or hyperthyrox* or hypothyroid* or hypothyros*).tw. (153552)
 - 4 2 or 3 (173156)
 - 5 "concept P schildklierfunctiestoornissen".ti. (0)
 - 15 6 (dutch or german or french or english).la. (18300039)
 - 7 4 and 6 (141360)
 - 8 *thyroid diseases/ or *euthyroid sick syndromes/ or exp *goiter/ or *hyperthyroidism/ or
 - *hyperthyroxinemia/ or *hypothyroidism/ or exp *thyrotoxicosis/ (57812)
 - 20 9 (thyroid* or euthyroid* or goiter or hyperthyroid* or hyperthyrox* or hypothyroid* or hypothyros*).ti. (108389)
 - 10 7 (141360)
 - 11 **limit 10 to yr="2005 -Current" (31914) P vanaf 2005**
 - 12 **(8 or 9) and 6 (99314) P focus vanaf 2005**
 - 13 12 (99314)
 - 25 14 limit 13 to yr="2005 -Current" (20693)
 - 15 "P focus van schildklierfunctiestoornissen vanaf 2005".ti. (0)
 - 16 Graves Ophthalmopathy/ (764)
 - 17 (ophthalmopathy or orbitopathy).tw. (813)
 - 18 **11 and (16 or 17) (767) P GO**
 - 30 19 Graves Ophthalmopathy/dt (163)
 - 20 exp Immunosuppression/ (45980)
 - 21 exp Immunosuppressive Agents/ (230171)
 - 22 exp Somatostatin/ (17142)
 - 23 Pentoxifylline/ (3526)
 - 35 24 (tnf adj5 antibod*).tw. (4250)
 - 25 exp antibodies, fungal/ or exp antibodies, monoclonal/ (166225)
 - 26 Tumor Necrosis Factor-alpha/ (84676)
 - 27 immunosuppress*.tw. (92509)
 - 28 **or/20-27 (558459) dt**
 - 40 29 exp Adrenal Cortex Hormones/ (318877)
 - 30 exp Prednisolone/ (42612)
 - 31 exp Prednisone/ (32578)
 - 32 (predniso* or corticosteroi*).tw. (99988)
 - 33 **or/29-32 (359711) corticosteroiden**

34 18 and (19 or 28) (174) P GO + drug therapie
 35 "med091027 CBO filter rct Medline START".ti. (0)
 36 randomized-controlled-trial.pt. (323087)
 37 controlled-clinical-trial.pt. (84089)
 5 38 randomized controlled trial/ (323087)
 39 randomi?ed controlled trial?.tw. (57094)
 40 random-allocation.af. (74594)
 41 double-blind-method.af. (114328)
 42 single-blind-method.af. (15854)
 10 43 (random adj8 (selection? or sample?)).tw. (29599)
 44 random\$.tw. (584821)
45 or/36-44 (799203) rct
 46 "med091027 CBO filter rct Medline EINDE".ti. (0)
 47 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline START".ti. (0)
 15 48 meta analysis.pt. (31942)
 49 (meta-anal\$ or metaanal\$.af. (57834)
 50 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (3496)
 51 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (38836)
 52 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4957)
 20 53 medline.tw. and review.pt. (30948)
 54 (pooled adj3 analy*).tw. (5626)
55 or/48-54 (109119) systrev
 56 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline EINDE".ti. (0)
 25 **57 34 and 55 (3) P GO + drug therapie + systrev vraag 3 graves opthalmopathie dt systrev**
58 34 and 45 (25) P GO + drug therapie + rct vraag 3 graves opthalmopathie dt rct
59 18 and 33 and (45 or 55) (21) P GO + corticosteroiden + systrev of rct vr3 graves opthalmopathie
corticosteroiden systrev of rct
 60 59 not (57 or 58) (8)
 61 Iodine Radioisotopes/ (42889)
 30 62 Iodine Isotopes/ (13500)
 63 iodine*.tw. (31404)
 64 I?131*.tw. (645)
65 or/61-64 (80096) I-131 onderdeel
 35 **66 18 and 65 (50) P GO + I-131 onderdeel vr4 graves opthalmopathie jodium 131 effect**
 67 66 not (59 or 58 or 57) (44)
 68 (amiodaron* adj3 thyrotox*).tw. (213)
 69 *"Amiodarone"/ (4666)
 70 amiodaron*.tw. (7158)
 71 exp Thyrotoxicosis/ (3057)
 40 72 thyrotox*.tw. (7754)
73 (69 or 70) and (71 or 72) (317) amiodarone en thyrotoxicosis
 74 68 or 73 (317)
 75 74 (317)
 76 limit 75 to yr="2005 -Current" (105) amiodarone en thyrotoxicosis vanaf 2005
 45 77 11 and 76 (82)
 78 76 not 77 (23)
 79 76 and (45 or 55) (1)
 80 exp clinical trial/ or comparative study/ or evaluation studies/ (2177404)
 81 from 57 keep 1-3 (3)
 50 82 from 58 keep 1-25 (25)
83 76 and (45 or 55 or 80 or trial*.tw.) (14) amiodarone en thyrotoxicosis vanaf 2005
En trials vr5 graves opthalmopathie AIT trials breed P vr5 graves opthalmopathie AIT trials breed
 84 "med091027 CBO filter obs Medline START".ti. (0)
 85 epidemiologic studies/ (5258)
 55 86 exp case-control studies/ (538109)
 87 exp cohort studies/ (1153303)
 88 cross-sectional studies/ (135354)
 89 (case adj3 control).af. (166648)
 90 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (174885)
 60 91 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (464743)

- 92 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1141540)
93 (observational adj5 (study or studies)).af. (41702)
94 or/85-93 (1669931)
95 "med091027 CBO filter obs Medline EINDE".ti. (0)
- 5 **96 76 and 94 (23) amiodarone en thyrotoxicosis vanaf 2005 en observat**

5. Wat is de meest effectieve medicamenteuze therapie bij AIT?

5 Inleiding

In de in mei/juni 2011 verschenen richtlijn van de *American Association of Clinical Endocrinologists* worden met betrekking tot medicamenteuze therapie de volgende aanbevelingen gedaan:

- *"Methimazole should be used to treat type 1 amiodarone-induced thyrotoxicosis and corticosteroids should be used to treat type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis;*
- *Combined antithyroid drug and anti-inflammatory therapy should be used to treat patients with overt amiodarone-induced thyrotoxicosis who fail to respond to single modality therapy, and patients in whom the type of disease cannot be unequivocally determined".*

Deze aanbevelingen berusten op twee studies:

- Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2930-2933.
- Erdogan MF, Gulec S, Tutar E, Baskal N, Erdogan G. A stepwise approach to the treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2003;13:205-209.

Beide studies zijn reeds in de NIV-richtlijn van 2007 benut voor het opstellen van aanbevelingen.

In een niet-systematische review komen Bogazzi, Bartalena & Martino (2010) tot deze aanbevelingen: *"When a clear-cut diagnosis of type 1 AIT is made, thionamides are the best treatment (possibly associated with potassium perchlorate); if type 2 AIT is diagnosed, steroids are the treatment of choice"*. In een eveneens niet-systematische review van Eskes en Wiersinga (2009) wordt het volgende aanbevolen: *"AIT type 1 (is) best treated by potassium perchlorate in combination with thionamides (and discontinuation of AM) and type 2 (is) best treated by prednisone (discontinuation of AM may not be necessary)"*.

In een andere niet-systematische review bevelen Tsang en Houlden (2009) aan: *"Patients with type 2 AIT should receive a trial of glucocorticoids, whereas those with type 1 should receive antithyroid therapy"*. Aan geen van deze aanbevelingen ligt nieuwere evidence uit RCTs ten grondslag.

Mogelijk zijn er zeer recent RCTs – het beste onderzoeksontwerp voor het evalueren van effectiviteit van interventies – verschenen die een wat ander licht op de vigerende aanbevelingen kunnen werpen?

5.1 Methode

Er is gezocht in Medline vanaf 2005 tot eind november 2011 en in de cochrane library onderdelen systematic reviews en controlled clinical trials. De volledige zoekstrategie is in bijlage 1 opgenomen.

5.2 Resultaten

Twee niet-systematische, in de inleiding opgenomen reviews – bij ontbreken van relevante systematische reviews – en 1 RCT werden geselecteerd. De volledige zoekstrategie is in bijlage 1 opgenomen.

5.1 Effectiviteit

Eskes et al (2012) hebben in een RCT bij patiënten (n=36) met amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) type 2 onderzocht of het haalbaar is de toediening van amiodaron te continueren onder gelijktijdige toediening van prednison (30 mg/dag), en of natriumperchloraat alleen (500 mg 2x daags) of in combinatie met prednison voordelen biedt ten opzichte van alleen prednison. Alle patiënten kregen daarnaast thiamazol (30 mg daags).

De primaire uitkomstmaten waren percentage TSH-waarden $\geq 0,4$ mU/liter en recidiverende thyrotoxicose. Na behandeling heeft in de prednisongroep (n=12) 100% TSH-waarden $\geq 0,4$ mU/liter, in de natriumperchloraatgroep (n=14) 71% en in de gecombineerde groep (n=10) 100% TSH-waarden $\geq 0,4$ mU/liter. In de genoemde groepen bedraagt het percentage recidiverende thyrotoxicose 8,3, 0 respectievelijk.

5 tievelijk 20%. In alle groepen bleek het mogelijk tot 2 jaar na behandeling de toediening van amiodaron te continueren. De *quality of evidence* van deze trial voor de uitkomstmaten TSH-waarden $\geq 0,4$ mU/liter en recidiverende thyrotoxicose is laag.⁴⁴ Dit komt vooral door het kleine aantal deelnemers aan deze trial, hetgeen zich onder meer uit in een zeer breed betrouwbaarheidsinterval voor het relatief risico (RR) op recidiverende thyrotoxicose in geval van gebruik van prednison alleen in vergelijking met prednison plus natriumperchloraat: RR=0,42 (95% BI: 0,04 – 3,90). Dezelfde redenering geldt voor de uitkomstmaat TSH-waarden $\geq 0,4$ mU/liter.⁴⁵

10 Wat type 1 AIT betreft werden geen recente RCTs gevonden.

5.2 Bijwerkingen

15 Subklinische hypothyroïdie was een frequent (ca 40%) en vroeg in de behandeling voorkomend verschijnsel. Klinische hypothyroïdie kwam in ca. 10% van de gevallen voor. Verder werden geen bijwerkingen (op lichaamsgewicht of bloeddruk bijvoorbeeld) gesignaleerd.

Conclusie

Kwaliteit van bewijs: laag	<p>Bij de behandeling van type 2 AID lijkt het mogelijk toediening van amiodaron te continueren met gelijktijdig gebruik van prednison. De combinatie van prednison en perchloraat lijkt geen voordeel te bieden boven prednison alleen.</p> <p><i>Eskes et al (2012)</i></p>
-----------------------------------	---

Referenties

25 Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E (1996) Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 81:2930-2933.

30 Bogazzi F, Bartalena L, Martino E (2010) Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(6):2529-35.

Erdogan MF, Gulec S, Tutar E, Baskal N, Erdogan G (2003) A stepwise approach to the treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid.* 13:205-209.

35 Eskes SA, Endert E, Fliers E, Geskus RB, Dullaart RP, Links TP, Wiersinga WM (2012) Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 97(2):499-506.

40 Eskes SA, Wiersinga WM (2009) Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 23(6):735-51.

Tsang W, Houlden R (2009). Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Can J Cardiol* 225(7):421-424.

⁴⁴ Kwaliteit van bewijs is alleen afgewaardeerd voor onvoldoende precisie (-2).

⁴⁵ Het relatief risico (RR) van verbetering TSH-waarden in de prednisongroep vergeleken met de natriumperchloraatgroep is 1,4 (95% BI: 1,0 – 1,9). Zou aan de prednisongroep echter een patiënt worden toegevoegd met een ‘negatieve uitslag’ dan wordt RR=1,29 (95% BI: 0,90 – 1,86), zodat niet uit te sluiten valt dat perchloraat betere uitkomsten geeft in plaats van prednison alleen.

Bijlage 1

Gevonden potentieel relevante studies:

Naam file	aantal
Cochrane Library dare vraag 3 4 5 graves ophthalmopathie vanaf 2005	6
Cochrane Library controlled trials vraag 3 4 5 graves ophthalmopathie vanaf 2005	6
Medline vraag 5 graves ophthalmopathie RCTs vanaf 2005	14
Medline vraag 5 graves ophthalmopathie AIT observationele studies vanaf 2005	13

- 5 Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1948 to Present>
Search Strategy:
-
- 1 "schildklierfunctiestoornissen CBO 2011".ti. (0)
- 10 2 thyroid diseases/ or euthyroid sick syndromes/ or exp goiter/ or hyperthyroidism/ or hyperthyroxinemia/ or hypothyroidism/ or exp thyrotoxicosis/ (75093)
- 3 (thyroid* or euthyroid* or goiter or hyperthyroid* or hyperthyrox* or hypothyroid* or hypothyros*).tw. (153552)
- 4 2 or 3 (173156)
- 15 5 "concept P schildklierfunctiestoornissen".ti. (0)
- 6 (dutch or german or french or english).la. (18300039)
- 7 4 and 6 (141360)
- 8 *thyroid diseases/ or *euthyroid sick syndromes/ or exp *goiter/ or *hyperthyroidism/ or *hyperthyroxinemia/ or *hypothyroidism/ or exp *thyrotoxicosis/ (57812)
- 20 9 (thyroid* or euthyroid* or goiter or hyperthyroid* or hyperthyrox* or hypothyroid* or hypothyros*).ti. (108389)
- 10 7 (141360)
- 11 limit 10 to yr="2005 -Current" (31914) P vanaf 2005**
- 12 (8 or 9) and 6 (99314) P focus vanaf 2005**
- 25 13 12 (99314)
- 14 limit 13 to yr="2005 -Current" (20693)
- 15 "P focus van schildklierfunctiestoornissen vanaf 2005".ti. (0)
- 16 Graves Ophthalmopathy/ (764)
- 17 (ophthalmopathy or orbitopathy).tw. (813)
- 30 **18 11 and (16 or 17) (767) P GO**
- 19 Graves Ophthalmopathy/dt (163)
- 20 exp Immunosuppression/ (45980)
- 21 exp Immunosuppressive Agents/ (230171)
- 22 exp Somatostatin/ (17142)
- 35 23 Pentoxifylline/ (3526)
- 24 (tnf adj5 antibod*).tw. (4250)
- 25 exp antibodies, fungal/ or exp antibodies, monoclonal/ (166225)
- 26 Tumor Necrosis Factor-alpha/ (84676)
- 27 immunosuppress*.tw. (92509)
- 40 **28 or/20-27 (558459) dt**
- 29 exp Adrenal Cortex Hormones/ (318877)
- 30 exp Prednisolone/ (42612)
- 31 exp Prednisone/ (32578)
- 32 (predniso* or corticosteroi*).tw. (99988)
- 45 **33 or/29-32 (359711) corticosteroiden**
- 34 18 and (19 or 28) (174) P GO + drug therapie**
- 35 "med091027 CBO filter rct Medline START".ti. (0)
- 36 randomized-controlled-trial.pt. (323087)
- 37 controlled-clinical-trial.pt. (84089)
- 50 38 randomized controlled trial/ (323087)
- 39 randomi?ed controlled trial?.tw. (57094)
- 40 random-allocation.af. (74594)
- 41 double-blind-method.af. (114328)

- 42 single-blind-method.af. (15854)
 43 (random adj8 (selection? or sample?)).tw. (29599)
 44 random\$.tw. (584821)
45 or/36-44 (799203) rct
 5 "med091027 CBO filter rct Medline EINDE".ti. (0)
 46 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline START".ti. (0)
 47 meta analysis.pt. (31942)
 48 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (57834)
 49 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (3496)
 10 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (38836)
 50 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4957)
 51 medline.tw. and review.pt. (30948)
 52 (pooled adj3 analy*).tw. (5626)
55 or/48-54 (109119) systrev
 15 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline EINDE".ti. (0)
57 34 and 55 (3) P GO + drug therapie + systrev vraag 3 graves opthalmopathie dt systrev
58 34 and 45 (25) P GO + drug therapie + rct vraag 3 graves opthalmopathie dt rct
59 18 and 33 and (45 or 55) (21) P GO + corticosteroiden + systrev of rct vr3 graves opthalmopathie
corticosteroiden systrev of rct
 20 60 59 not (57 or 58) (8)
 61 Iodine Radioisotopes/ (42889)
 62 Iodine Isotopes/ (13500)
 63 iodine*.tw. (31404)
 64 I?131*.tw. (645)
65 or/61-64 (80096) I-131 onderdeel
66 18 and 65 (50) P GO + I-131 onderdeel vr4 graves opthalmopathie jodium 131 effect
 67 66 not (59 or 58 or 57) (44)
 68 (amiodaron* adj3 thyrotox*).tw. (213)
 69 *"Amiodarone"/ (4666)
 30 70 amiodaron*.tw. (7158)
 71 exp Thyrotoxicosis/ (3057)
 72 thyrotox*.tw. (7754)
73 (69 or 70) and (71 or 72) (317) amiodarone en thyrotoxicosis
 74 68 or 73 (317)
 75 74 (317)
 35 76 limit 75 to yr="2005 -Current" (105) amiodarone en thyrotoxicosis vanaf 2005
 77 11 and 76 (82)
 78 76 not 77 (23)
 79 76 and (45 or 55) (1)
 40 80 exp clinical trial/ or comparative study/ or evaluation studies/ (2177404)
 81 from 57 keep 1-3 (3)
 82 from 58 keep 1-25 (25)
83 76 and (45 or 55 or 80 or trial*.tw.) (14) amiodarone en thyrotoxicosis vanaf 2005
En trials vr5 graves opthalmopathie AIT trials breed P vr5 graves opthalmopathie AIT trials breed
 45 84 "med091027 CBO filter obs Medline START".ti. (0)
 85 epidemiologic studies/ (5258)
 86 exp case-control studies/ (538109)
 87 exp cohort studies/ (1153303)
 88 cross-sectional studies/ (135354)
 50 89 (case adj3 control).af. (166648)
 90 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (174885)
 91 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (464743)
 92 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1141540)
 93 (observational adj5 (study or studies)).af. (41702)
 55 94 or/85-93 (1669931)
 95 "med091027 CBO filter obs Medline EINDE".ti. (0)
96 76 and 94 (23) amiodarone en thyrotoxicosis vanaf 2005 en observat

6. Wat is de meest effectieve medicamenteuze therapie bij klinisch manifeste hypothyreoïdie?

Inleiding

5 De standaardtherapie bij klinisch manifeste hypothyreoïdie is vervanging met synthetische thyroxine(T4). In de NIV-richtlijn van 2007 werd geconcludeerd dat T4/T3-combinatietherapie geen voordelen biedt boven T4-monotherapie. Deze conclusie was gebaseerd op een goed uitgevoerde systematische review van Grozinsky-Glasberg et al (2006) die op basis van een meta-analyse liet zien dat voor cognitief functioneren, vermoeidheid, lichamelijke pijn, angst en depressie, lichaamsgewicht, bloedlipiden, en kwaliteit van leven de combinatietherapie geen gunstiger resultaten opleverde. Of deze meta-analyse gezien de diversiteit van de patiëntengroepen (inclusie van patiënten met schildklierkanker en van mensen met subklinische hypothyreoïdie) geoorloofd is, is voor discussie vatbaar. Een belangrijke vraag is of er recent RCTs zijn uitgevoerd die andere resultaten laten zien dan de studies die Grozinsky-Glasberg et al (2006) hebben geanalyseerd.

Methode

Resultaten

Er werden 3 systematische reviews en 1 RCT geselecteerd. De volledige zoekstrategie is in bijlage 4 opgenomen.

Effectiviteit

Joffe et al (2007) hebben onafhankelijk van Grozinsky et al (2006) als onderdeel van een matig uitgevoerde systematische review een meta-analyse verricht van RCTs waarin combinatietherapie met monotherapie werd vergeleken. Het betreft vrijwel dezelfde studies als bij Grozinsky-Glasberg et al (2006). Verschillende uitkomstmaten (stemming, kwaliteit van leven, angst en depressie) zijn daarbij samengenomen om een gecombineerde effectschatting te berekenen. De reviewers berekenden een niet-significante effectgrootte van -0,011 (effect combinatietherapie versus monotherapie), zonder hierbij overigens een onzekerheidsmarge te vermelden en in te gaan op vraag in hoeverre er sprake is van (statistische) heterogeniteit. Volgens Grozinsky-Glasberg et al (2006) was er voor de uitkomst depressie echter sprake van aanzienlijke heterogeniteit, met name in cross-over trials.

Joffe et al (2007) berekenden op basis van 4 cross-over trials dat 23% van de patiënten geen voorkeur had voor combinatietherapie of monotherapie, 32% een voorkeur had voor monotherapie en 46% een voorkeur had voor combinatietherapie. Het verschil tussen 32% en 46% is weliswaar significant ($p=0,03$) volgens de reviewers, maar het 95% betrouwbaarheidsinterval van dit verschil van 14% in voorkeur dat berekend kan worden (5,9 – 22,9%) laat zien dat dit verschil ook gering zou kunnen zijn. Ma et al (2009) onderzochten in een matig uitgevoerde meta-analyse of combinatietherapie effectiever was dan monotherapie (bijlage 1). Deze reviewers includeerden dezelfde studies als Grozinsky-Glasberg et al (2006). Hun conclusie is eveneens dat combinatietherapie in het algemeen geen voordelen biedt. Monotherapie daarentegen zou zelfs voordelen hebben in termen van kwaliteit van leven, hetgeen in tegenspraak is met wat Grozinsky-Glasberg et al (2006) berekenden, namelijk een effectgrootte van 0,03. Ma et al (2009) zijn echter weinig transparant in de wijze van berekenen, zodat niet duidelijk is waar dit verschil van interpretatie op berust.

In geen van de genoemde reviews werd aandacht geschonken aan bijwerkingen.

Nygaard et al (2009) hebben in een redelijk opgezette en uitgevoerde RCT ($n=68$; meer dan 90% vrouwen) bij patiënten met spontane hypothyreoïdie nogmaals combinatietherapie vergeleken met monotherapie, waarbij depressiviteit en kwaliteit van leven de primaire uitkomstmaten waren.⁴⁶ Reden voor dit onderzoek was dat de auteurs meenden dat in de meeste studies die Grozinsky-Glasberg et al (2006) includeerden de TSH-niveaus in experimentele en controlegroepen niet gelijk werden gehouden, en dat dit wel noodzakelijk was. Uit deze studie blijkt dat T4/T3 combinatietherapie de kwaliteit van leven, depressie en angst (meer) verbetert dan monotherapie. De effectgrootte en daarmee de klinische relevantie is gering. Ter illustratie berekenden wij een effectgrootte voor “general health” van 0,29 (95% BI: -0,08 – +0,65) en voor “depression” een effectgrootte van -0,28 (95% BI: -0,64 – +0,09). Gelet op de onzekerheidsmarges is het ook mogelijk dat er geen verschil in effect is.

Overigens gaf 49% gaf de voorkeur aan combinatietherapie en 15% aan monotherapie ($p=0,002$). De voorkeur voor combinatietherapie komt overeen met wat Joffe et al (2006) berekenden op basis van vier cross-over trials (namelijk 46%).

⁴⁶ Beoordeling risk of bias: randomisatie (+); concealment of allocation (?; niet beschreven); blinding (-; T4 en T3 pillen te onderscheiden door patiënten); drop-outs (+); ITT-analyse (-).

Sommigen zien in de resultaten van de studie van Nygaard et al (2009) een aanwijzing of bevestiging dat polymorfismen een rol spelen in de voorkeur voor en de resultaten van monotherapie of combinatietherapie (Wiersinga, 2009). Onderzoek van Van der Deure et al (2008) lijkt erop te wijzen dat OATP1C1 polymorfismen samenhangen met vermoeidheid en depressie, maar niet met neurocognitief functioneren of voorkeur voor T4/T3 combinatietherapie.

De studie van Nygaard et al (2009) kan worden gebruikt om de meta-analyse van Grozinsky-Glasberg et al (2006) te actualiseren (bijlage 2). Tevens is hierbij de kwaliteit van bewijs bepaald (bijlage 3):

- voor de uitkomst *kwaliteit van leven* is de kwaliteit van bewijs matig dat de effectgrootte (Cohen's D; combinatietherapie versus monotherapie) 0,06, hetgeen een verwaarloosbaar effect is,

- voor de uitkomstmaat *depressie* is de kwaliteit van bewijs laag dat de effectgrootte (Cohen's D; combinatietherapie versus monotherapie) 0,04 is, eveneens een verwaarloosbaar effect.

Fadeyev et al (2010) vergeleken combinatietherapie (L-T4 + L-T3) met monotherapie (L-T4) bij 36 premenopauzale vrouwen met onbehandelde primaire hypothyreoïdie. In deze studie werden naast TSH (geen significant verschil) ook gekeken naar de bloedlipiden. Voor triglyceriden en HDL-cholesterol werden geen verschillen gesignaleerd. LDL-cholesterol daalde in 6 maanden tijd met combinatietherapie 1,5 mmol/l (58 mg/dl) en met monotherapie 0,4 mmol/l (15 mg/dl). Totaal cholesterol daalde met combinatietherapie 1,5 mmol/l (58 mg/dl) en steeg met monotherapie 0,3 mmol/l (11,6 mg/dl). Deze waarden wijken sterk af van wat Grozinsky-Glasberg et al (2006) vonden. Zij vonden geen verschil voor LDL-cholesterol (-0,08 mg/dl; 4 studies; combinatietherapie – monotherapie) en voor totaal cholesterol (0,64 mg/dl; 8 studies; combinatietherapie – monotherapie).

Bijwerkingen

De eerder genoemde studie van Nygaard et al (2009) kan worden gebruikt om de meta-analyse van Grozinsky-Glasberg et al (2006) te actualiseren (bijlage 2). Voor de uitkomst *bijwerkingen* is de kwaliteit van bewijs laag dat de effectgrootte [RR; combinatietherapie versus monotherapie) 0,97 (95% BI: 0,57 – 1,68) is.⁴⁷

Conclusie

Kwaliteit van bewijs: laag (bijwerkingen; depressiviteit)

Voor de uitkomst *bijwerkingen* lijkt er geen verschil te zijn tussen combinatietherapie en monotherapie.

Voor de uitkomst *depressiviteit* lijkt er geen verschil in effectiviteit te zijn tussen combinatietherapie en monotherapie.

Matig (kwaliteit van leven)

Voor de uitkomst *kwaliteit van leven* is het aannemelijk dat er geen verschil is in effectiviteit tussen combinatietherapie en monotherapie.

Grozinsky-Glasberg et al (2006); Nygaard et al (2009); Fadeyev et al (2010); Joffe et al (2007); Ma et al (2009)

Referenties

Fadeyev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov II. Combined therapy with L-thyroxine and L-triiodothyronine compared to L-thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. *Hormones* (Athens). 2010 Jul-Sep;9(3):245-52.

Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul;91(7):2592-9.

Joffe RT, Brimacombe M, Levitt AJ, Stagnaro-Green A. Treatment of clinical hypothyroidism with thyroxine and triiodothyronine: a literature review and metaanalysis. *Psychosomatics*. 2007 Sep-Oct;48(5):379-84.

⁴⁷ De onzekerheidsmarge van het relatieve risico (combinatietherapie versus monotherapie) is dermate groot dat de ene therapie zowel meer als minder bijwerkingen dan de andere therapie zou kunnen geven.



Ma C, Xie J, Huang X, Wang G, Wang Y, Wang X, Zuo S. Thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine replacement therapy for hypothyroidism. *Nucl Med Commun*. 2009 Aug;30(8):586-93.

- 5 Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, Jarløv A, Faber J. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. *Eur J Endocrinol*. 2009 Dec;161(6):895-902.

Bijlage 1

Naam beoordelaar: Hans de Beer Datum: 27-2-2012

Titel: Thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine replacement therapy for hypothyroidism

5 Auteurs: Ma et al (2009)

Bron: Nuclear Medicine Communications 2009, 30:586–593

Vraagstelling van review (niet voor Cochrane review):

10 We conducted a systematic review of all included published, randomized controlled trials to evaluate the effects of thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine replacement therapy for hypothyroidism.

Beoordeling van de validiteit:

Korte beschrijving van de patiëntencategorie:

Patients with hypothyroidism

15 *Korte beschrijving van de onderzochte interventie(s):*

Thyroxine plus triiodothyronine replacement therapy

Korte beschrijving van de controlebehandeling(en):

Thyroxine alone

20

METHODEN

1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?

Ja

Nee

25 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee (geen opgave van relevante trefwoorden waarmee is gezocht)

30 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

3. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee

35 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee (No information on quality of individual studies was given)

40 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

5. Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft plaatsgevonden?

Ja

Nee

45 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?

Ja

Nee

50 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

7. Is adequaat omgegaan met klinische en statistische heterogeniteit van de onderzoeken?

Ja

Nee

55 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

8. Is statistische pooling op een correcte manier uitgevoerd?

niet van toepassing (vanwege heterogeniteit terecht geen pooling uitgevoerd)

Nee (er worden geen forest plots getoond; onduidelijk is voor welke uitkomstmaten heterogeniteit werd waargenomen)

60

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

Conclusie: This is a moderately conducted systematic review

5

Naam beoordelaar: Hans de Beer Datum: 27-2-2012

Titel: Treatment of Clinical Hypothyroidism With Thyroxine and Triiodothyronine: A Literature Review and Metaanalysis

Auteurs: Joffe et al (2007)

10 Bron: Psychosomatics 2007; 48:379–384

Vraagstelling van review (niet voor Cochrane review):

15 We therefore aim to provide a critical review of these studies to further evaluate their potential clinical and theoretical implications. Furthermore, we have performed a meta-analysis of the nine studies to assess whether we could determine a more robust effect on mood and/or cognition of the combined treatment, as compared with T4-alone when the nine studies were considered together.

Beoordeling van de validiteit:

Korte beschrijving van de patiëntencategorie:

20 Patients with hypothyroidism

Korte beschrijving van de onderzochte interventie(s):

Thyroxine plus triiodothyronine replacement therapy

Korte beschrijving van de controlebehandeling(en):

25 Thyroxine alone

METHODEN

1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?

30 Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?

35 Ja

Nee (geen opgave van relevante trefwoorden waarmee is gezocht)

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

3. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?

40 Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?

45 Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

5. Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft plaatsgevonden?

50 Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?

55 Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

7. Is adequaat omgegaan met klinische en statistische heterogeniteit van de onderzoeken?

60 Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

8. Is statistische pooling op een correcte manier uitgevoerd?

niet van toepassing (vanwege heterogeniteit terecht geen pooling uitgevoerd)

5 Nee (er worden geen forest plots getoond; er is geen aandacht geschonken aan mogelijke heterogeniteit)

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

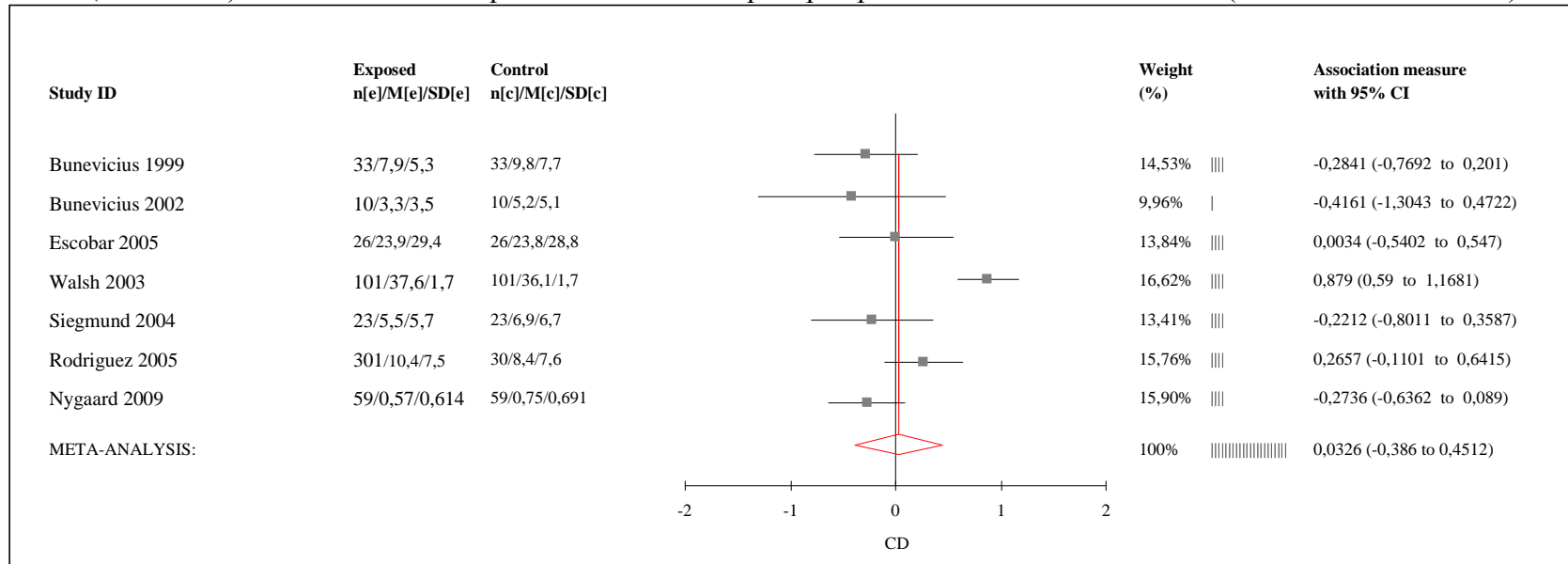
Conclusie: This is a moderately conducted systematic review

10



Bijlage 2

Effect (Cohen's D) van combinatietherapie versus monotherapie op depressiviteit in cross over trials (Random effects model)

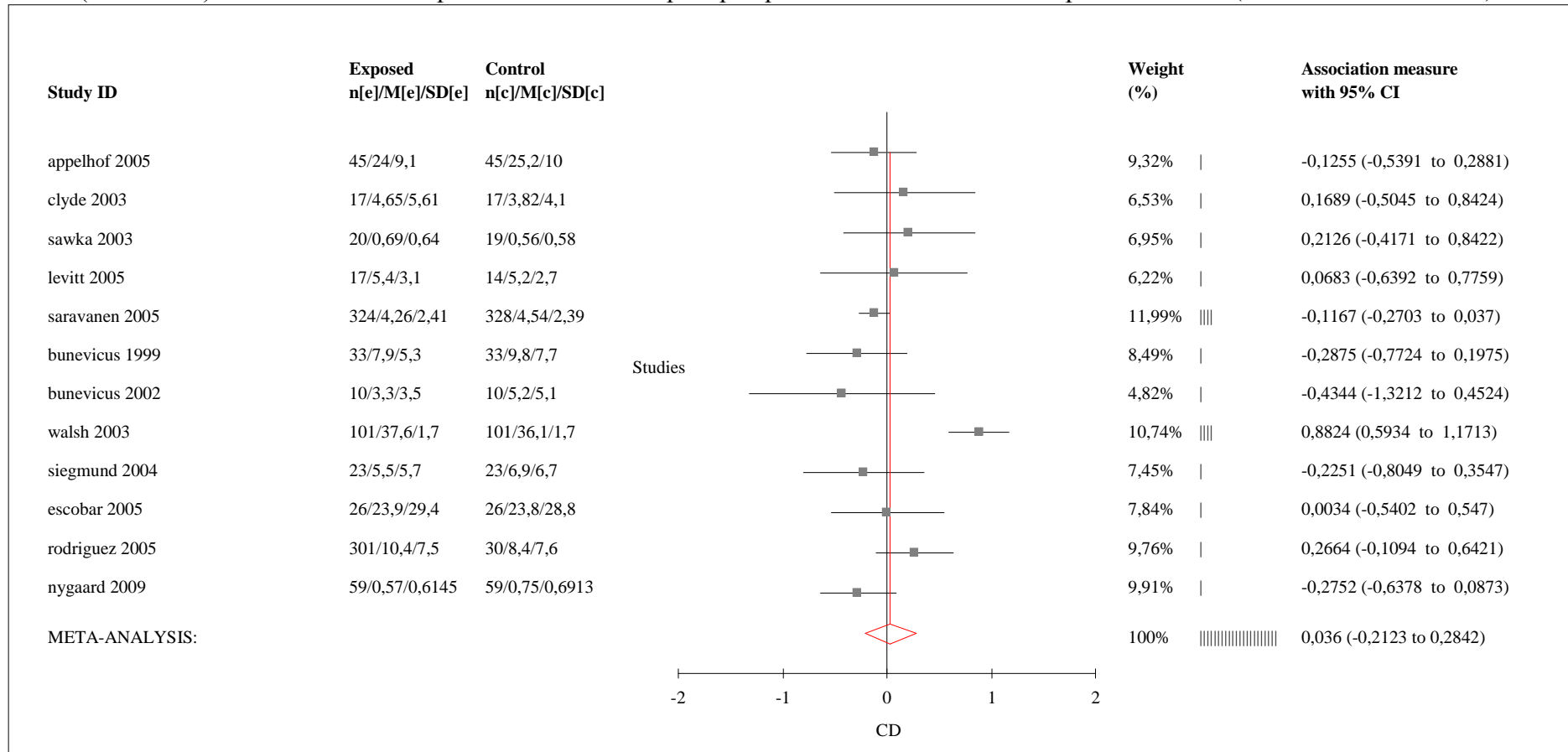


5

10



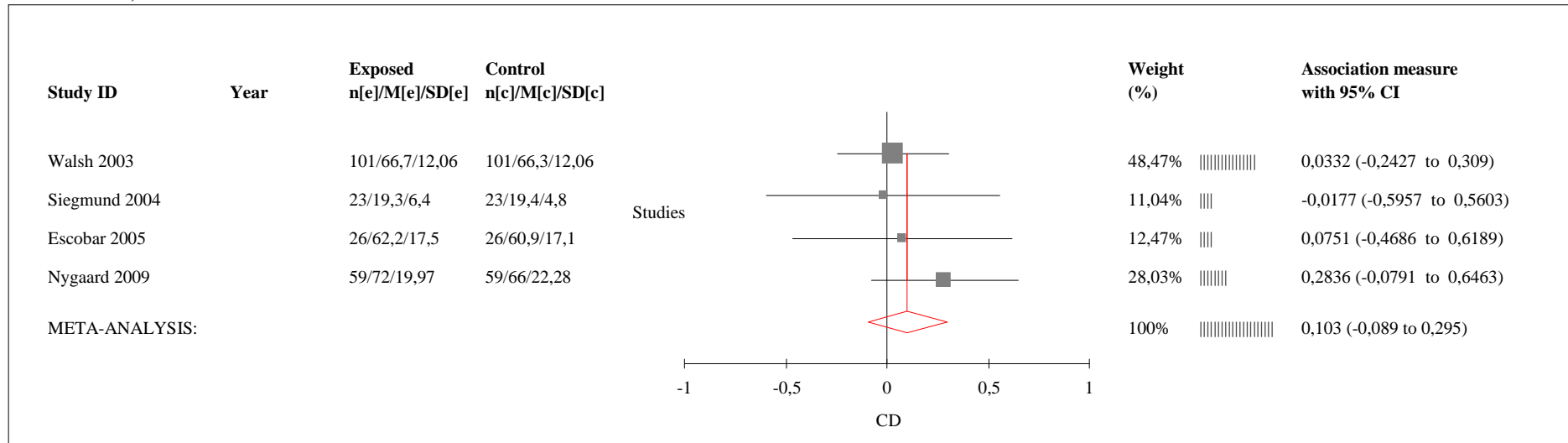
Effect (Cohen's D) van combinatietherapie versus monotherapie op depressiviteit in cross over en parallelle trials (Random effects model)





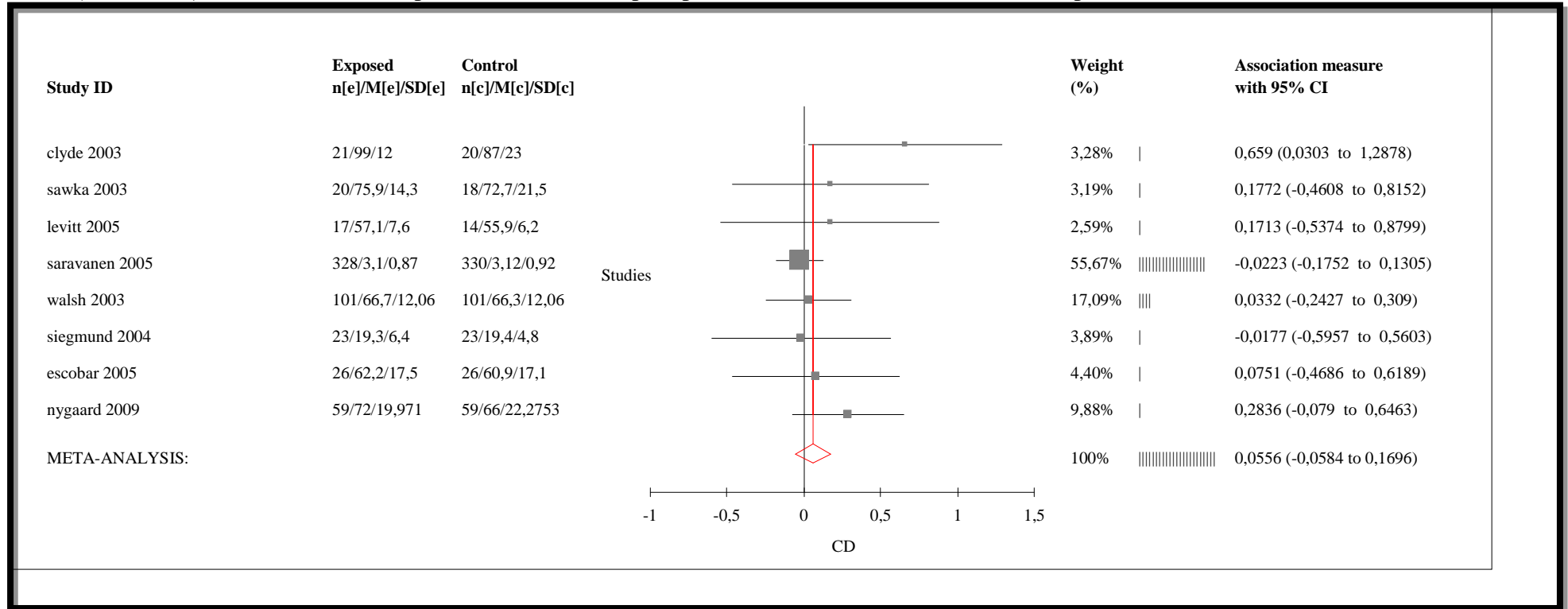
Effect (Cohen's D) van combinatietherapie versus monotherapie op kwaliteit van

leven in cross over trials (Random effects model)



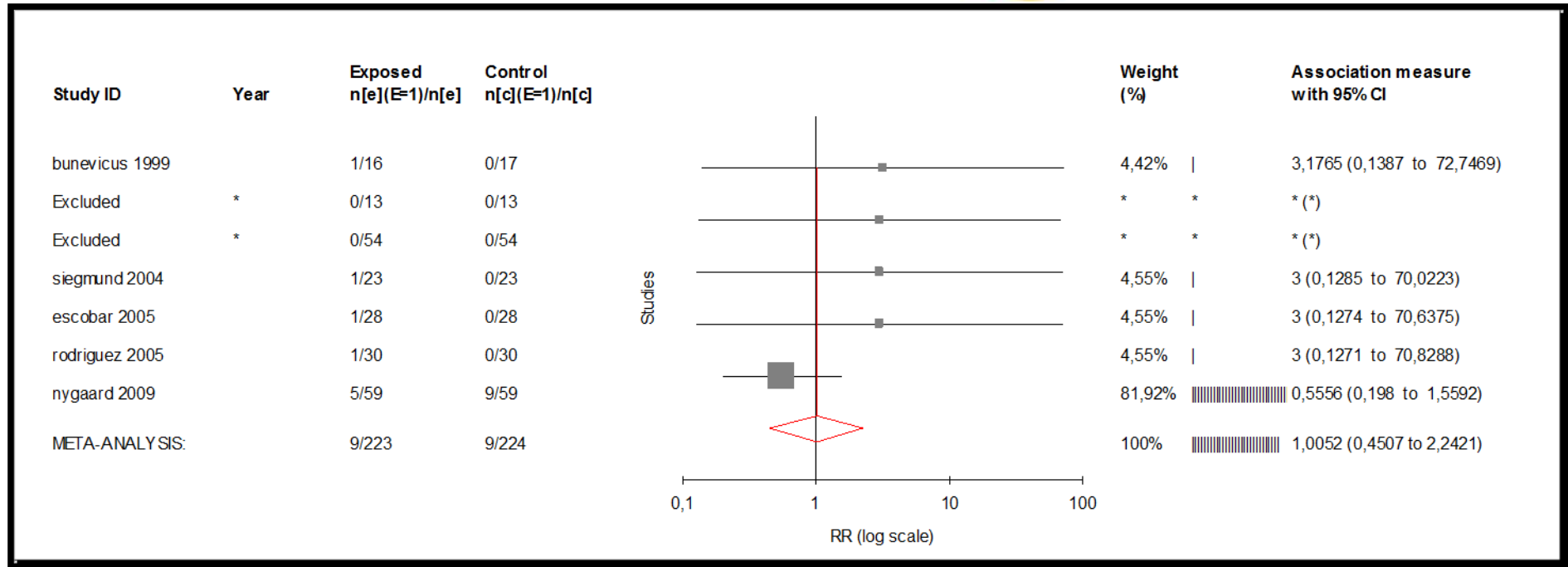


Effect (Cohen's D) van combinatietherapie versus monotherapie op kwaliteit van leven in cross over en parallele trials (Random effects model)



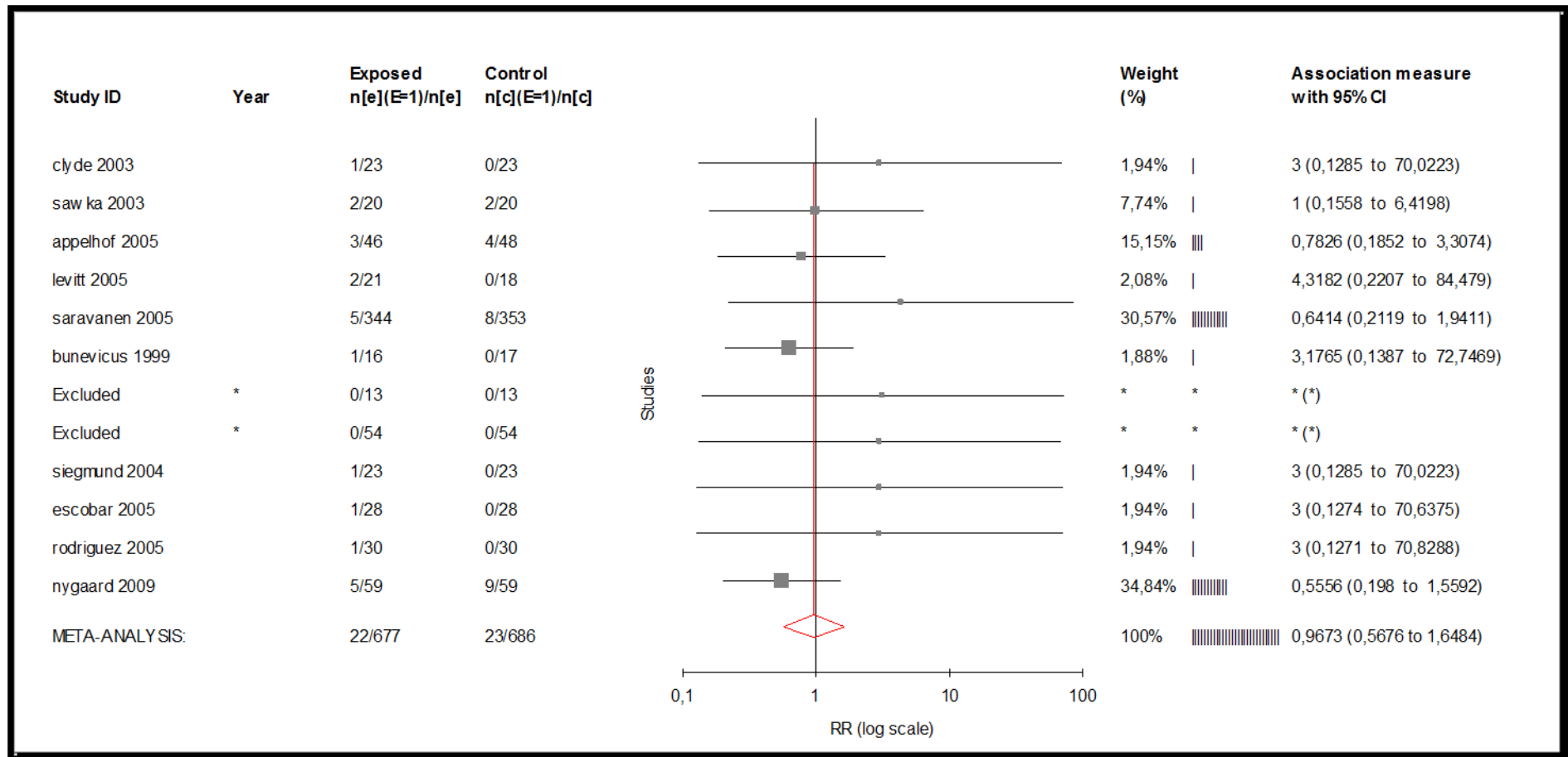
5

10 Risico op bijwerkingen (relatief risico) van combinatietherapie versus monotherapie op kwaliteit van leven in cross over trials (Fixed effects model)





Risico op bijwerkingen (relatief risico) van combinatietherapie versus monotherapie op kwaliteit van leven in cross over en parallelle trials (Fixed effects model)





Bijlage 3

Author(s): hans de beer

Date: 2012-02-29

5 **Question:** Should combination therapy vs monotherapy be used for clinical hypothyroidism?

Settings:

Bibliography: This guideline

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Combination therapy	Monotherapy	Relative (95% CI)	Absolute		
quality of life (follow-up 5-36 weeks¹; Better indicated by higher values)												
8	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness ³	serious ⁴	none	595	591	-	SMD 0.0556 higher (0.0584 lower to 0.1696 higher)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
Depression (follow-up 5-36 weeks¹; Better indicated by lower values)												
12	randomised trials	no serious risk of bias ²	serious ⁵	no serious indirectness ³	serious ⁴	none	976	705	-	SMD 0.036 higher (0.2123 lower to 0.2842 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

¹ Length of Treatment Period!

² Not downgraded for relative absence of ITT-analysis.

10 ³ Not downgraded for indirectness because more than half of the studies included patient groups wit 85% or more having thyroiditis.

⁴ upper and lower confidence limits have opposite signs.

⁵ I square > 75%. Q-test p<0,0001.

15

Bijlage 4

Gevonden potentieel relevante studies:

Naam file	aantal
Cochrane Library hypothyroidie systematische reviews vanaf 2005	7
Cochrane Library hypothyroidie controlled trials vanaf 2005	10
Medline vraag 6 clinical hypothyroidism systematische reviews vanaf 2005	14
Medline vraag 6 clinical hypothyroidism RCTs vanaf 2005	50

5 Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1948 to Present> Search Strategy:

```

-----
1  "schildklierfunctiestoornissen CBO 2011".ti. (0)
2  thyroid diseases/ or euthyroid sick syndromes/ or exp goiter/ or hyperthyroidism/ or hyperthyroxinemia/ or hypothyroid-
10 3  (thyroid* or euthyroid* or goiter or hyperthyroid* or hyperthyrox* or hypothyroid* or hypothyros*).tw. (153518)
4  2 or 3 (173122)
5  "concept P schildklierfunctiestoornissen".ti. (0)
6  (dutch or german or french or english).la. (18293425)
7  4 and 6 (141327)
15 8  limit 7 to yr="2000 -Current" (50225)
9  *thyroid diseases/ or *euthyroid sick syndromes/ or exp *goiter/ or *hyperthyroidism/ or *hyperthyroxinemia/ or
*hypothyroidism/ or exp *thyrotoxicosis/ (57812)
10 (thyroid* or euthyroid* or goiter or hyperthyroid* or hyperthyrox* or hypothyroid* or hypothyros*).ti. (108373)
11 8 and (9 or 10) (32424)
20 12 "P focus van schildklierfunctiestoornissen vanaf 2000".ti. (0)
13 hypothyroid*.tw. (24220)
14 hypothyroidism/ (22651)
15 8 and (13 or 14) (9139)
25 16 limit 15 to yr="2005 -Current" (5822)
17 Thyroxine/tu [Therapeutic Use] (4681)
18 (Levothyroxine or l-thyroxine or thyroxine).tw. (23035)
19 16 and (17 or 18) (1651) P + drug therapie
20 "med091027 CBO filter rct Medline START".ti. (0)
30 21 randomized-controlled-trial.pt. (323083)
22 controlled-clinical-trial.pt. (84089)
23 randomized controlled trial/ (323083)
24 randomi?ed controlled trial?.tw. (57036)
25 random-allocation.af. (74594)
26 double-blind-method.af. (114328)
35 27 single-blind-method.af. (15854)
28 (random adj8 (selection? or sample?)).tw. (29587)
29 random$.tw. (584475)
30 or/21-29 (798857) rct
31 "med091027 CBO filter rct Medline EINDE".ti. (0)
40 32 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline START".ti. (0)
33 meta analysis.pt. (31942)
34 (meta-anal$ or metaanal$).af. (57784)
35 (quantitativ$ adj10 (review$ or overview$)).tw. (3491)
36 (systematic$ adj10 (review$ or overview$)).tw. (38796)
45 37 (methodologic$ adj10 (review$ or overview$)).tw. (4955)
38 medline.tw. and review.pt. (30948)
39 (pooled adj3 analy*).tw. (5620)
40 or/33-39 (109035) systrev
41 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline EINDE".ti. (0)
50 42 19 and 40 (26)
43 (19 and 30) not 40 (145)
44 Humans/ (1225212)
45 43 and 44 (130)
46 (clinical or overt).tw. (1985293)
55 47 45 and 46 (52)
48 42 and 44 (23)
49 hypothyroid*.ti. or *hypothyroidism/ (16265) P focus
50 48 and 49 (14) med 20111130 vr6 clinical hypothyroidism focus dt systrev
51 subclinical.tw. (22704)
60 52 16 and 44 and 51 (748) P en I en subclinical
53 52 and 40 (12) med 20111130 vr7 subclinical hypothyroidism systrev

```

- 54 **52 and 30 (75) P en I en rct**
 55 exp Risk Factors/ (475742)
 56 valu*.tw. (1192825)
 57 disease progression/ (83570)
 58 co.fs. (1461050)
 59 exp Age Factors/ (379230)
 60 (age or complicat* or risk).ti. (457984)
 61 or/55-60 (3478056)
- 10 **62 54 and 61 (48) P en I en rct ingeperkt tot progressie van diverse determinanten**
 63 dt.fs. (1520338)
- 64 62 and (63 or 17 or 18) (35) P en I en rct ingeperkt tot progressie van diverse determinanten met drug therapie = med 20111130 vr7 subclinical hypothyroidism rct.**
 65 "vraag 7 met inperking op afkapwaarden leeftijd en zwangerschap".ti. (0)
 66 ((administration adj3 tim*) or (late adj3 evening) or "at bedtime" or (switching adj3 administra*).tw. (11705)
- 15 exp Circadian Rhythm/ (58759)
 68 ((starting adj3 dos*) or (full adj5 dos*) or (low adj5 dos*).tw. (106543)
 69 ad.fs. (998247)
 70 (regimen or side-effect? or cumulative).tw. (307703)
 71 or/66-70 (1342213)
- 20 **72 15 and 71 (1294) P en doseringsmoment**
 73 hypothyroidism/px (304)
 74 hypothyroid*.ti. and px.fs. (234)
 75 "Quality of Life"/ (97106)
 76 Anxiety/ (45567)
- 25 (morbidty or course or follow-up).tw. (1031568)
 78 hypothyroidism/co (4685)
- 79 or/73-78 (1156961) relatie met patientervaringen van persisterende klachten**
80 72 and 79 (420) P en I en doseringsmoment + patientervaringen
 81 80 and (40 or 30) (64)
- 30 82 81 (64)
 83 82 (64)
- 84 limit 83 to yr="2005 -Current" (41) med 20111130 vr8 beleid hypothyroidism persisterende klachten systrev rct**
 85 calcium.ti. (104917)
 86 72 and 85 (5)
- 35 exp Drug Interactions/ (132358)
 88 exp Calcium/ (231002)
 89 calcium.tw. (268602)
 90 interaction?.tw. (730763)
- 91 or/87-90 (1179613) drug interactions met name calcium**
 92 19 and 91 and (40 or 30) (2)
 93 limit 92 to yr="2005 -Current" (2)
 94 19 and 91 (82)
 95 94 and 44 (64)
 96 limit 95 to yr="2005 -Current" (64)
- 45 **97 96 and 49 (34) med 20111130 vr8 beleid hypothyroidism persisterende klachten drug interactions**
 98 from 84 keep 1-41 (41)

7. Wanneer is medicamenteuze therapie bij subklinische hypothyreoïdie geïndiceerd?

5 Inleiding

Subklinische hypothyreoïdie wordt gediagnosticeerd wanneer het serum TSH hoger is dan 4 mU/L) maar het serum T4 normaal is. Hoewel de naam suggereert gaat het om een biochemische diagnose onafhankelijk van de vraag of er milde symptomen van hypothyreoïdie aanwezig zijn.

10 In de literatuur wordt veel aandacht besteed aan de vraag of subklinische hypothyreoïdie het risico op coronair atherosclerose, cardiovasculaire incidenten en sterfte verhoogt. De volgende tabel biedt een overzicht van de relatieve risico's uit recente meta-analysen.

15 Tabel 1. Relatieve risico's van subklinische hypothyreoïdie voor sterfte, cardiovasculaire incidenten en coronair atherosclerose

	Risico op sterfte (95% BI)	Risico op coronaire hartziekte	Risico op cardiovasculaire sterfte
Haentjes et al (2008)	Relatief risico (RR): 1.22 (0.96; 1.57) RR na stratificatie voor co-morbiditeit: -bij afwezigheid: 1.03 (0.78-1.35) -bij aanwezigheid: 1.76 (1.36-2.30)		
Ochs et al (2008)	RR: 1.12 (0.99; 1.26)	RR: 1.20 (0.97; 1.49) RR na stratificatie voor leeftijd: <65 jaar: 1.51 (1.09; 2.09) ≥ 65 jaar: 1.05 (0.90; 1.22)	RR: 1.18 (0.98;1.42)
Razvi et al (2008)	RR: <65 jaar: 1.37 (1.04;1.79) ≥ 65 jaar: 0.85 (0.56; 1.29)	RR na stratificatie voor leeftijd: <65 jaar: 1.57 (1.19; 2.06) ≥ 65 jaar: 1.01 (0.87;1.18)	
Singh et al (2008)	RR: 1.12 (0.99–1.26)	RR: 1.19 (1.02; 1.38)	RR: 1.28 (1.02;1.60)

20 Het moet wel worden opgemerkt dat de verschillende meta-analysen veelal dezelfde studies hebben geïnccludeerd en de uitkomsten derhalve niet onderling onafhankelijk zijn. Het lijkt er niettemin op dat subklinische hypothyreoïdie *op relatief jonge leeftijd* (<65 jaar) of in *aanwezigheid van co-morbiditeit* een risicofactor is voor cardiovasculaire incidenten en sterfte. Tegen deze achtergrond kan medicamenteuze behandeling van subklinische hypothyreoïdie *bij relatief jonge personen* of *bij co-morbiditeit* gewenst zijn, waarmee nog niet is gezegd dat deze mortaliteits- en morbiditeitsrisico bij behandeling

25 weer normaliseren.
In hoeverre bieden de resultaten van experimenteel vergelijkend onderzoek hiervoor aanknopingspunten?

Methode

5 Er is gezocht naar systematische reviews van RCTs of naar oorspronkelijke RCTs, gepubliceerd vanaf 2005, waarin levothyroxine werd vergeleken met placebo of geen behandeling bij mensen met subklinische hypothyroïdie. De volledige zoekstrategie is opgenomen in bijlage 1.

Resultaten

10 Er werd één systematische review (Villar et al, 2006) geselecteerd alsmede twee RCTs (Razvi et al, 2006; Parle et al, 2010).

Effectiviteit

15 Villar et al publiceerden in 2007 een systematische review en meta-analyse van RCTs die het effect van levothyroxine bij subklinische hypothyreoïdie evalueerden. In elf van de twaalf studies werd levothyroxine met placebo vergeleken. De in deze studie gebruikte startdoseringen worden niet vermeld in deze review. Geen van de twaalf studies (N=350; follow-up duur: 6-14 maanden) die zij includeerden besteedde aandacht aan de voor de patiënt cruciale uitkomsten als (cardiovasculaire) sterfte en morbiditeit. Gekeken werd naar symptoomverbetering, stemming, kwaliteit van leven, cognitief functioneren, lipiden, echocardiografische parameters, en bijwerkingen (tabel 2). Voor twee uitkomstmaten (totaal cholesterol, HDL-cholesterol) werd de meta-analyse van Villar et al (2007) geactualiseerd met de resultaten van de studie van Razvi et al (2007) [tabel 2]. De studie van Parle et al (2010) bood de mogelijkheid de meta-analyse van Villar et al (2007) te actualiseren voor de uitkomstmaat cognitief functioneren. De kwaliteit bewijs is voor alle uitkomstmaten laag, vooral vanwege het grote gebrek aan precisie van de uitkomsten als gevolg van de geringe studieomvang.

25 De uitkomsten kunnen als volgt kort worden samengevat:

- hoewel levothyroxine de symptomen van hypothyroïdie, cognitief functioneren en kwaliteit van leven lijkt te verbeteren, is de gecombineerde effectschatting niet statistisch significant. De meeste effectgroottes zelf doen ook geen klinisch relevant (effectgrootte > 0,5) effect vermoeden;
- er zijn in de studie van Razvi et al (2007) aanwijzingen dat de hartfunctie verbetert door levothyroxine [tabel 2]. Hier staat tegenover dat de meta-analyse van Villar et al (2007) daar geen of nauwelijks ondersteuning voor biedt;⁴⁸
- de uitkomsten met betrekking tot bloedlipiden zijn niet eenduidig:
 - o weliswaar is na behandeling met levothyroxine het totaal cholesterol lager, maar wanneer rekening wordt gehouden met de baseline waarden van het totaal cholesterol is het effect niet langer statistisch significant;
 - o het HDL-cholesterol laat geen statistisch significante verbetering zien.

40

⁴⁸ Van de 24 geëvalueerde “hartparameters” is blijkt alleen de ejectie-tijd van de linkerkamer significant te verbeteren door levothyroxine.

Tabel 2.

Uitkomstmaat ¹	Effect (95% BI)	Kwaliteit van bewijs
1. Symptoomverbetering (N=33)*	RR ² : 2.5 (0.80; 7.83)	Laag**
2. Symptoomscores (N=155)	ES ³ : -0.30 (-0.62; +0.02)↑	Laag**
3. Verandering in symptoomscores (N=164)	ES: -0.24 (-0.54; +0.07)↑	Laag**
4. Cognitief functioneren (N=36)	ES: 0.57 (0.08; 1.06) ⁴ ↑	Laag**
5. Als 4 met Parle et al (2010)	ES: 0.24 (-0.07; +0.55)↑	
6. Stemming (N=68)	ES: +0.06 (-0.41; +0.54)↓	Laag**
7. Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (N=34)	RR: 0.76 (0.49; 1.20)	Laag**
8. Hypothyroïdie gerelateerde kwaliteit van leven (Razvi et al, 2007)	ES: 0.11 (-0.17; +0.38)↑	Laag**
9. Hartfunctie: verbetering relaxatietijd; piek A; ejectionfrac-tie; cyclische variatie index linker kamer (N=40)	Geen effectschatting; p-waarden < 0.03	Laag***
10. Brachial artery flow-mediated dilatation (Razvi et al, 2007)	ES: 0.56 (0.28; 0.84)↑	Matig****
11. Verschil in totaal cholesterol (mg/dl) na behandeling (N=255)	MD ⁵ : -9.94 (-19.83; -0.04)↑	Laag*****
12. Als 11 met Razvi et al (2007) (N=355)	MD: -10.7 (-18.0; -3.4)↑	
13. Verschil in verandering totaal cholesterol (mg/dl) tussen begin en einde behandeling (N=248)	MD: -5.28 (-12.50; +1.94)↑	Laag**
14. Verbetering in HDL-cholesterol (mg/dl) na behan-deling (N=188)	MD: 2.34 (-1.29; +5.96)↑	Laag**
15. Als 14 met Razvi et al (2007) (N=288)	MD: 2.8 (-0.2; 5.8)↑	
16. Verschil in verbetering HDL-cholesterol (mg/dl) tussen begin en einde behandeling (N=121)	MD: 0.39 (-2.94; +3.72)↑	Laag**

¹: alle uitkomstmaten afkomstig uit Villar et al (2006) tenzij anders vermeld.

²: RR: relatieve risico; ³: ES: effectgrootte (standardised mean difference); ⁴: [S]: statistisch significant (p < 0.05) ⁵: mean difference

5 * N: aantal studiedeelnemers

** : reden voor afwaardering van kwaliteit van bewijs (-2): zeer wijd betrouwbaarheidsinterval (zowel een positief, negatief of geen effect zijn mogelijk gelet op het betrouwbaarheidsinterval)

*** : reden voor afwaardering van kwaliteit van bewijs (-2): indirecte uitkomstmaat en ontbreken informatie over effectgrootte.

10 **** : reden voor afwaardering van kwaliteit van bewijs (-1): wijd betrouwbaarheidsinterval (zowel een zwak als sterk positief effect zijn mogelijk gelet op het betrouwbaarheidsinterval mogelijk)

***** : redenen voor afwaardering van kwaliteit van bewijs: indirectness (-1) omdat cholesterol geen patientrelevante uitkomstmaat is en imprecision (-1) omdat gegeven het betrouwbaarheidsinterval ook een vrijwel te verwaarlozen effect nog mogelijk is.

15 ↑: gunstig effect van levothyroxine; ↓ ongunstig effect van levothyroxine

Bijwerkingen

20 Uit de systematische review van Villar et al (2007) komt naar voren dat slechts in vier studies aandacht aan het optreden van mogelijke bijwerkingen werd geschonken. Gegeven de kleine omvang (n < 35) van de meeste studies is het aantal events (bijwerkingen) zo gering dat er geen betrouwbare schatting van is te geven (kwaliteit van bewijs: laag). Voor het geheel van de vier studies is het aantal

bijwerkingen in de groep die met levothyroxine wordt behandeld niet significant groter dan in de controlegroep, al is er wel een trend voor meer depressie. In hoeverre hyperthyreoïdie als bijwerking optrad valt uit de review noch uit de oorspronkelijke studies op te maken. In de RCTs van Razvi et al (2007) en van Parle et al (2010) werd het optreden van bijwerkingen niet geëvalueerd.

5

Conclusies

Kwaliteit van bewijs: Laag	<p>Hoewel levothyroxine de symptomen van hypothyroïdie, cognitief functioneren en kwaliteit van leven lijkt te verbeteren, zijn deze effecten echter zelfs in een meta-analyse veelal niet statistisch significant. De meeste effectgroottes van de beschouwde uitkomstmaten zelf doen ook geen klinisch relevant (effectgrootte > 0.5) effect vermoeden.⁴⁹</p> <p>Aan de bijwerkingen van levothyroxine is in de meeste studies nauwelijks aandacht geschonken.</p> <p>Villar et al, 2007; Ravzi et al, 2007; Parle et al, 2010</p>
---------------------------------------	--

10 Referenties

- Haentjens P, Van MA, Poppe K, Velkeniers B, Haentjens P, Van Meerhaeghe A, et al (2008). Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *European Journal of Endocrinology* 159[3], 329-341.
- 15 Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al (2008). Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Annals of Internal Medicine* 148[11], 832-845.
- Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, Heath C, Sheppard M, Franklyn J, Hobbs FD (2010). A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab.* Aug;95(8):3623-32.
- 20 Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU, et al (2007). The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92[5], 1715-1723.
- 25 Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH, Razvi S, et al (2008). The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93[8], 2998-3007.
- Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R, et al (2008). Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 125[1], 41-48.
- 30 Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN, Villar HCCE, Saconato H, et al (2007). Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. [Review] [83 refs]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [3], CD003419.

35

⁴⁹ Voor effectgroottes berekend als standardized mean differences of Cohen's D wordt 0.5 (een halve standaarddeviatie) veelal als ondergrens voor klinische relevantie van een effect aangehouden.

Bijlage 1

Gevonden potentieel relevante studies:

Naam file	aantal
Cochrane Library hypothyroidie systematische reviews vanaf 2005	7
Cochrane Library hypothyroidie controlled trials vanaf 2005	10
Medline vraag 7 subclinical hypothyroidism systematische reviews vanaf 2005	12
Medline vraag 7 subclinical hypothyroidism RCTs. vanaf 2005	34

- 5 Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1948 to Present>
Search Strategy:
-
- 1 "schildklierfunctiestoornissen CBO 2011".ti. (0)
2 thyroid diseases/ or euthyroid sick syndromes/ or exp goiter/ or hyperthyroidism/ or hyperthyroxinemia/ or hypothyroid-
10 ism/ or exp thyrotoxicosis/ (75093)
3 (thyroid* or euthyroid* or goiter or hyperthyroid* or hyperthyrox* or hypothyroid* or hypothyros*).tw. (153518)
4 2 or 3 (173122)
5 "concept P schildklierfunctiestoornissen".ti. (0)
6 (dutch or german or french or english).la. (18293425)
15 7 4 and 6 (141327)
8 limit 7 to yr="2000 -Current" (50225)
9 *thyroid diseases/ or *euthyroid sick syndromes/ or exp *goiter/ or *hyperthyroidism/ or *hyperthyroxinemia/ or
*hypothyroidism/ or exp *thyrotoxicosis/ (57812)
10 (thyroid* or euthyroid* or goiter or hyperthyroid* or hyperthyrox* or hypothyroid* or hypothyros*).ti. (108373)
20 11 8 and (9 or 10) (32424)
12 "P focus van schildklierfunctiestoornissen vanaf 2000".ti. (0)
13 hypothyroid*.tw. (24220)
14 hypothyroidism/ (22651)
15 8 and (13 or 14) (9139)
25 16 limit 15 to yr="2005 -Current" (5822)
17 Thyroxine/tu [Therapeutic Use] (4681)
18 (Levothyroxine or l-thyroxine or thyroxine).tw. (23035)
19 **16 and (17 or 18) (1651) P + drug therapie**
20 "med091027 CBO filter rct Medline START".ti. (0)
30 21 randomized-controlled-trial.pt. (323083)
22 controlled-clinical-trial.pt. (84089)
23 randomized controlled trial/ (323083)
24 randomi?ed controlled trial?.tw. (57036)
25 random-allocation.af. (74594)
35 26 double-blind-method.af. (114328)
27 single-blind-method.af. (15854)
28 (random adj8 (selection? or sample?)).tw. (29587)
29 random\$.tw. (584475)
30 **or/21-29 (798857) rct**
31 "med091027 CBO filter rct Medline EINDE".ti. (0)
32 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline START".ti. (0)
33 meta analysis.pt. (31942)
34 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (57784)
35 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (3491)
45 36 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (38796)
37 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4955)
38 medline.tw. and review.pt. (30948)
39 (pooled adj3 analy*).tw. (5620)
40 **or/33-39 (109035) systrev**
41 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline EINDE".ti. (0)
42 19 and 40 (26)
43 (19 and 30) not 40 (145)
44 Humans/ (12255212)
45 43 and 44 (130)

- 46 (clinical or overt).tw. (1985293)
 47 45 and 46 (52)
 48 42 and 44 (23)
 5 **49 hypothyroid*.ti. or *hypothyroidism/ (16265) P focus**
50 48 and 49 (14) med 20111130 vr6 clinical hypothyroidism focus dt systrev
 51 subclinical.tw. (22704)
52 16 and 44 and 51 (748) P en I en subclinical
53 52 and 40 (12) med 20111130 vr7 subclinical hypothyroidism systrev
 10 **54 52 and 30 (75) P en I en rct**
 55 exp Risk Factors/ (475742)
 56 valu*.tw. (1192825)
 57 disease progression/ (83570)
 58 co.fs. (1461050)
 59 exp Age Factors/ (379230)
 15 60 (age or complicat* or risk).ti. (457984)
 61 or/55-60 (3478056)
62 54 and 61 (48) P en I en rct ingeperkt tot progressie van diverse determinanten
 63 dt.fs. (1520338)
 20 **64 62 and (63 or 17 or 18) (35) P en I en rct ingeperkt tot progressie van diverse determinanten met drug therapie = med 20111130 vr7 subclinical hypothyroidism rct.**
 65 "vraag 7 met inperking op afkapwaarden leeftijd en zwangerschap".ti. (0)
 66 ((administration adj3 tim*) or (late adj3 evening) or "at bedtime" or (switching adj3 administra*)).tw. (11705)
 67 exp Circadian Rhythm/ (58759)
 68 ((starting adj3 dos*) or (full adj5 dos*) or (low adj5 dos*)).tw. (106543)
 25 69 ad.fs. (998247)
 70 (regimen or side-effect? or cumulative).tw. (307703)
 71 or/66-70 (1342213)
72 15 and 71 (1294) P en doseringsmoment
 73 hypothyroidism/px (304)
 30 74 hypothyroid*.ti. and px.fs. (234)
 75 "Quality of Life"/ (97106)
 76 Anxiety/ (45567)
 77 (morbidity or course or follow-up).tw. (1031568)
 78 hypothyroidism/co (4685)
 35 **79 or/73-78 (1156961) relatie met patientervaringen van persisterende klachten**
80 72 and 79 (420) P en I en doseringsmoment + patientervaringen
 81 80 and (40 or 30) (64)
 82 81 (64)
 83 82 (64)
 40 **84 limit 83 to yr="2005 -Current" (41) med 20111130 vr8 beleid hypothyroidism persisterende klachten systrev rct**
 85 calcium.ti. (104917)
 86 72 and 85 (5)
 87 exp Drug Interactions/ (132358)
 88 exp Calcium/ (231002)
 45 89 calcium.tw. (268602)
 90 interaction?.tw. (730763)
91 or/87-90 (1179613) drug interactions met name calcium
 92 19 and 91 and (40 or 30) (2)
 93 limit 92 to yr="2005 -Current" (2)
 50 94 19 and 91 (82)
 95 94 and 44 (64)
 96 limit 95 to yr="2005 -Current" (64)
97 96 and 49 (34) med 20111130 vr8 beleid hypothyroidism persisterende klachten drug interactions
 98 from 84 keep 1-41 (41)

55

8. Wat is het beleid bij persisterende klachten bij een patiënt met klinische hypothyreoïdie die medicamenteus adequaat behandeld lijkt?

5 Inleiding

Een deel van de patiënten (circa 10%) die zijn behandeld met levothyroxine en een normaal serum TSH hebben, is niet tevreden met de uitkomst van de behandeling omdat ze nog klachten hebben. Saravanan et al (2002) lieten zien dat het psychisch welbevinden van patiënten na behandeling met levothyroxine significant minder was dan bij een controlegroep die qua sekse- en leeftijdssamenstelling vergelijkbaar was. In een meer recent onderzoek vonden Saravanan et al (2006) dat vrij T4 en TSH in een groep patiënten die vervangingstherapie hadden ondergaan, sterk gecorreleerd waren met de scores op de General Health Questionnaire-12, maar niet met Hospital Anxiety and Depression Scale scores. Zij merkten evenwel op dat: *“it is possible that in the general population without thyroid dysfunction, variation in thyroid hormone levels across the reference range is also a determinant of psychological well-being”*.

Er zijn ook patiënten bij wie de medicatie niet voldoende aanslaat. Het gaat dan niet om gebrekkige therapietrouw of een mogelijk te lage dosering bij (ernstig) overgewicht, maar om het optreden van geneesmiddeleninteracties, de gelijktijdige aanwezigheid van andere aandoeningen of mogelijk om een voedingspatroon dat efficiënte resorptie van levothyroxine verhindert.

20 Methode

Er is gezocht naar systematische reviews van RCTs of naar oorspronkelijke RCTs, gepubliceerd vanaf 2005, waarin levothyroxine werd vergeleken met placebo of geen behandeling bij mensen met subklinische hypothyreoïdie. De volledige zoekstrategie is opgenomen in bijlage 1.

25 Resultaten

Er werden twee niet-systematische reviews (Okosieme, 2011 en Ward, 2010) gebruikt bij ontbreken van systematische reviews, en er werd 1 RCT (Bolk et al, 2010) geselecteerd. In bijlage 1 is de volledige zoekstrategie opgenomen.

De individuele variatie in uitkomsten na behandeling zou kunnen samenhangen met genetische verschillen in de jodine transporteiwitten. Panicker et al (2009) signaleerden een negatieve samenhang tussen de jodine genotype (Thr92Ala polymorfisme) en psychisch welbevinden en een positieve samenhang van dit genotype met de respons op combinatietherapie. In de studie van Appelhof et al (2005) werd geen associatie tussen dit polymorfisme en welbevinden of respons op combinatietherapie gevonden. OATP1C1 polymorfismen zijn volgens Van der Deure et al (2008) geassocieerd met vermoeidheid en depressie maar verklaren geen verschillen in neurocognitief functioneren noch de voorkeur voor combinatietherapie of monotherapie.

Volgens Ward (2010) kunnen de volgende geneesmiddelen de absorptie van levothyroxine beperken:

- 40 • Proton-pomp remmers
- Calciumzouten
- Aluminium- en magnesiumhydroxide
- Calciumcarbonaat
- 45 • Sucralfaat
- Orlistat
- ionenuitwisseling polymeer
- ijzersulfaat
- galzuur bindende harsen.

Andere ziekten die kunnen leiden tot het niet of onvoldoende aanslaan van levothyroxine door de opname van thyroxine in het lichaam te beperken, zijn volgens Ward (2010):

- 50 • Helicobacter pylori infectie
- Atrofische gastritis
- Giardiasis en andere infecties met parasieten
- Coeliakie
- 55 • Lactose intolerantie
- Kortedarmsyndroom
- Chronische inflammatoire darmziekten.

Volgens Ward (2010) kunnen koffie, in mindere mate voedingsvezels, en citrusvruchten de resorptie van thyroxine belemmeren. In het algemeen wordt dan ook aanbevolen om tenminste een half uur voor het ontbijt de thyroxine tabletten in te nemen. Bolk et al (2010) hebben in cross-over trial (n=105) onderzocht of de tabletten niet even zo goed tegen bedtijd kunnen worden ingenomen. In deze trial met matige tot lage kwaliteit van bewijs bleek het behandeldeffect wanneer levothyroxine 's avonds in plaats van 's ochtend werd ingenomen als volgt:

- daling van thyrotropine met 1,25 mIU/L ($p < 0,001$);
- toename van vrij thyroxine met 0,07 ng/dL ($p = 0,01$);
- toename van totaal trijodothyronine met 6,5 ng/dL ($p = 0,02$);
- geen verschil voor kwaliteit van leven (SF-36), en angst en depressie (HADS-schaal).⁵⁰

De studie van Bolk et al (2010) bracht ook aan het licht dat veranderingen in de spiegel van schildklierhormonen (TSH, T4 en T3) niet tot gevolg hadden dat veranderingen in de kwaliteit van leven optraden. Mogelijk heeft dit te maken met gewichtstoename als gevolg van de medicamenteuze behandeling en het onvermogen het extra gewicht weer kwijt te geraken. Maar er worden ook andere oorzaken genoemd, zoals recent ontdekte metabolieten van schildklierhormonen zoals thyronamine die niet wordt vervangen door levothyroxine en zo de kwaliteit van leven kan beïnvloeden. Overigens hadden Roos et al (2005) eerder al gesignaleerd dat een hoge dosis levothyroxine waarmee schildklierhormoonspiegels sneller werden genormaliseerd dan bij een lage dosis levothyroxone, niet leidden tot een snellere normalisatie van de kwaliteit van leven.

Trials die directe informatie kunnen verschaffen over het te volgen beleid bij persisterende klachten bij een patiënt die medicamenteus adequaat behandeld lijkt, ontbreken.

Conclusie

Kwaliteit van bewijs:

-

Er is nog onvoldoende evidence over de gevolgen van diverse polymorfismen voor het te volgen klinische beleid.

Geneesmiddeleninteracties en diverse aandoeningen kunnen de effectiviteit van levothyroxine beperken.

Ward, 2010; Okosieme, 2011

Kwaliteit van bewijs: matig tot laag

Gebruik van thyroxine 's avonds in plaats van 's ochtends lijkt voor kwaliteit van leven en angst en depressie geen verschil te maken, en lijkt een gunstiger effect te hebben op thyrotropine, vrij thyroxine en totaal trijodothyroxine.

Bolk et al, 2010

Referenties

- 30 Appelhof BC, Peeters RP, Wiersinga WM, et al (2005). Polymorphisms in type 2 deiodinase are not associated with well-being, neurocognitive functioning, and preference for combined thyroxine/ 3,5,3'-triiodothyronine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6296-9

⁵⁰ GRADE-beoordeling: risk of bias (0), indirectness (0 of -1; dit is afhankelijk van de vraag of thyrotropine niveau, vrij thyroxine en total trijodothyronine al of niet patiënt-relevante uitkomstmaten zijn. Indien niet patiënt-relevant betreft het indirect bewijs dus afwaardering met -1), imprecision (-1 voor thyrotropine. Een behandeldeffect van 1,0 mIU/L wordt klinisch relevant geacht. Ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval [0,60 – 1,89] is met 0,60 kleiner dan 1), inconsistency (n.v.t.), publicatiebias (0). Voor de uitkomst kwaliteit van leven: risk of bias (0), indirectness (0), imprecision (-2; in het algemeen wordt een verschil van ≥ 2 op de SF-36 als een klinisch relevant verschil beschouwd. Voor vrijwel alle SF-36 items hebben boven- en ondergrens zowel een verschillend teken als een getal groter dan 2. M.a.w. het is onduidelijk of er klinisch relevante verschillen zijn, en zo ja, ten gunste van welke interventie ze uitvallen).

- 5 Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A, et al (2010). Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Archives of Internal Medicine* 170[22], 1996-2003.
- Dayan CM, Panicker V (2009). Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation. *Nat Rev Endocrinol.* Apr;5(4):211-8.
- 10 Deure WM van der, Appelhof BC, Peeters RP, et al (2008). Polymorphisms in the brain-specific thyroid hormone transporter OATP1C1 are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:804-11
- Okosieme, Onyebuchi E (2011). Thyroid hormone replacement: current status and challenges. *Expert Opin. Pharmacother.* 12(15):2315-2328.
- 15 Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, et al (2009). Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1623-9
- 20 Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. (2005) The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 165:1714-20
- 25 Ward, Laura S (2010). The difficult patient: drug interaction and the influence of concomitant diseases on the treatment of hypothyroidism *Arq Bras Endocrinol Metab.* 54/5, 435-442.

Bijlage 1**Gevonden potentieel relevante studies:**

Naam file	aantal
Cochrane Library hypothyroidie systematische reviews vanaf 2005	7
Cochrane Library hypothyroidie controlled trials vanaf 2005	10
Medline vraag 8 beleid hypothyroidism persisterende klachten systematische reviews RCTs vanaf 2005	41
Medline vraag 8 beleid hypothyroidism persisterende klachten drug interactions systematische reviews RCTs vanaf 2005	33

- 5 Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1948 to Present>
Search Strategy:
-
- 1 "schildklierfunctiestoornissen CBO 2011".ti. (0)
- 10 2 thyroid diseases/ or euthyroid sick syndromes/ or exp goiter/ or hyperthyroidism/ or hyperthyroxinemia/ or hypothyroidism/ or exp thyrotoxicosis/ (75093)
- 3 (thyroid* or euthyroid* or goiter or hyperthyroid* or hyperthyrox* or hypothyroid* or hypothyros*).tw. (153518)
- 4 2 or 3 (173122)
- 5 "concept P schildklierfunctiestoornissen".ti. (0)
- 15 6 (dutch or german or french or english).la. (18293425)
- 7 4 and 6 (141327)
- 8 limit 7 to yr="2000 -Current" (50225)
- 9 *thyroid diseases/ or *euthyroid sick syndromes/ or exp *goiter/ or *hyperthyroidism/ or *hyperthyroxinemia/ or *hypothyroidism/ or exp *thyrotoxicosis/ (57812)
- 20 10 (thyroid* or euthyroid* or goiter or hyperthyroid* or hyperthyrox* or hypothyroid* or hypothyros*).ti. (108373)
- 11 8 and (9 or 10) (32424)
- 12 "P focus van schildklierfunctiestoornissen vanaf 2000".ti. (0)
- 13 hypothyroid*.tw. (24220)
- 14 hypothyroidism/ (22651)
- 15 8 and (13 or 14) (9139)
- 25 16 limit 15 to yr="2005 -Current" (5822)
- 17 Thyroxine/tu [Therapeutic Use] (4681)
- 18 (Levothyroxine or l-thyroxine or thyroxine).tw. (23035)
- 19 16 and (17 or 18) (1651) P + drug therapie**
- 30 20 "med091027 CBO filter rct Medline START".ti. (0)
- 21 randomized-controlled-trial.pt. (323083)
- 22 controlled-clinical-trial.pt. (84089)
- 23 randomized controlled trial/ (323083)
- 24 randomi?ed controlled trial?.tw. (57036)
- 25 random-allocation.af. (74594)
- 35 26 double-blind-method.af. (114328)
- 27 single-blind-method.af. (15854)
- 28 (random adj8 (selection? or sample?)).tw. (29587)
- 29 random\$.tw. (584475)
- 30 or/21-29 (798857) rct**
- 40 31 "med091027 CBO filter rct Medline EINDE".ti. (0)
- 32 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline START".ti. (0)
- 33 meta analysis.pt. (31942)
- 34 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (57784)
- 45 35 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (3491)
- 36 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (38796)
- 37 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4955)
- 38 medline.tw. and review.pt. (30948)
- 39 (pooled adj3 analy*).tw. (5620)
- 40 or/33-39 (109035) systrev**
- 50 41 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline EINDE".ti. (0)
- 42 19 and 40 (26)
- 43 (19 and 30) not 40 (145)
- 44 Humans/ (12255212)
- 45 43 and 44 (130)
- 55 46 (clinical or overt).tw. (1985293)
- 47 45 and 46 (52)
- 48 42 and 44 (23)

- 49** hypothyroid*.ti. or *hypothyroidism/ (16265) P focus
50 48 and 49 (14) med 20111130 vr6 clinical hypothyroidism focus dt systrev
 51 subclinical.tw. (22704)
52 16 and 44 and 51 (748) P en I en subclinical
 5 **53** 52 and 40 (12) med 20111130 vr7 subclinical hypothyroidism systrev
54 52 and 30 (75) P en I en rct
 55 exp Risk Factors/ (475742)
 56 valu*.tw. (1192825)
 57 disease progression/ (83570)
 10 58 co.fs. (1461050)
 59 exp Age Factors/ (379230)
 60 (age or complicat* or risk).ti. (457984)
 61 or/55-60 (3478056)
62 54 and 61 (48) P en I en rct ingeperkt tot progressie van diverse determinanten
 15 63 dt.fs. (1520338)
64 62 and (63 or 17 or 18) (35) P en I en rct ingeperkt tot progressie van diverse determinanten met drug therapie =
 med 20111130 vr7 subclinical hypothyroidism rct.
 65 "vraag 7 met inperking op afkapwaarden leeftijd en zwangerschap".ti. (0)
 66 ((administration adj3 tim*) or (late adj3 evening) or "at bedtime" or (switching adj3 administra*).tw. (11705)
 20 67 exp Circadian Rhythm/ (58759)
 68 ((starting adj3 dos*) or (full adj5 dos*) or (low adj5 dos*).tw. (106543)
 69 ad.fs. (998247)
 70 (regimen or side-effect? or cumulative).tw. (307703)
 71 or/66-70 (1342213)
 25 **72** 15 and 71 (1294) P en doseringsmoment
 73 hypothyroidism/px (304)
 74 hypothyroid*.ti. and px.fs. (234)
 75 "Quality of Life"/ (97106)
 76 Anxiety/ (45567)
 30 77 (morbidity or course or follow-up).tw. (1031568)
 78 hypothyroidism/co (4685)
79 or/73-78 (1156961) relatie met patientervaringen van persisterende klachten
80 72 and 79 (420) P en I en doseringsmoment + patientervaringen
 81 80 and (40 or 30) (64)
 35 82 81 (64)
 83 82 (64)
84 limit 83 to yr="2005 -Current" (41) med 20111130 vr8 beleid hypothyroidism persisterende klachten systrev rct
 85 calcium.ti. (104917)
 86 72 and 85 (5)
 40 87 exp Drug Interactions/ (132358)
 88 exp Calcium/ (231002)
 89 calcium.tw. (268602)
 90 interaction?.tw. (730763)
91 or/87-90 (1179613) drug interactions met name calcium
 45 92 19 and 91 and (40 or 30) (2)
 93 limit 92 to yr="2005 -Current" (2)
 94 19 and 91 (82)
 95 94 and 44 (64)
 96 limit 95 to yr="2005 -Current" (64)
 50 **97** 96 and 49 (34) med 20111130 vr8 beleid hypothyroidism persisterende klachten drug interactions
 98 from 84 keep 1-41 (41)