



Comité voor de evaluatie van  
de medische praktijk  
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 24 november 2022

## **Aanpak van hypothyroidie en rationeel gebruik van schildklierhormonen**



**Juryrapport**  
Korte tekst

## Promotor

De heer F. VANDENBROUCKE, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

*Voorzitter:* G. HANS

*Secretaris:* H. BEYERS

*Leden:* M. BAUVAL, G. BEUKEN, P. BOGAERTS, A. BOURDA, T. CHRISTIAENS, C. de GALOCSY, J.-L. DEMEERE, T. DE RIJDT, J. DE SMEDT, V. DE VLEESSCHAUWER, P. DIELEMAN, P. DRIELSMA, H. DUBOIS, A. DUPONT, N. ECHEMENT, S. GEURTS, L. HERRY, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, S. LUYTEN, G.-A. MAFTEI, N. MAVROUDAKIS, J. PEN, R. RADERMECKER, L. RENIER, R. RUTSAERT, A. SANTI, A. SMITS, J. STOKX, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, S. VASSEUR, G. VERPRAET, X. WITTEBOLE, D. ZAMUROVIC.

## Organisatiecomité

*Voorzitter:* G. HANS

*Secretaris:* H. BEYERS (RIZIV)

*Deskundigen:* C. DAUMERIE, F. PEIFFER

*Vertegenwoordigers bibliografiegroep:* A. BAITAR, B. BOSIER, G. GOESAERT, J.-M. MALOTEAUX, N. MORTIER

*Voorzitter van de jury:* I. LEUNCKENS

*Leden CEG:* P. DIELEMAN, K. VAN HAECHT

*RIZIV:* L. GRYPDONCK, E. SOETE

## Bibliografiegroep

BCFI/CBIP (sprekers tijdens de consensusvergadering: A. BAITAR, B. BOSIER, N. MORTIER)

## Deskundigen (sprekers)

B. BOLAND, M.-C. BURLACU, B. DECALLONNE, D. GRUSON, G. HANS, J. KAUFMAN, B. LAPAUW, D. UNUANE, M. VAN DE CASTEELE

## Praktische voorbereiding

H. BEYERS, Directie Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: B. COLLIN, RIZIV, Galileelaan 5/01, 1210 Brussel

# Consensusvergadering

24 november 2022

## Aanpak van hypothyroidie en rationeel gebruik van schildklierhormonen

### Juryrapport Korte tekst

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering  
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door BCFI), de teksten van de deskundigen en het juryrapport kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website ([www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be): Thema's - Zorgkwaliteit – Kwaliteitszorg geneesmiddelen - [Consensusvergaderingen](#)).  
Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Galileelaan 5/01, 1210 Brussel (e-mail [consensus@riziv-inami.fgov.be](mailto:consensus@riziv-inami.fgov.be)).

## Samenstelling van de jury

### Vertegenwoordigers van de artsen

Virginie Bedoret (huisarts)  
Stefaan Colpaert (internist)  
Coralie de Grootte (huisarts)  
Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter  
Angelica Meers (gynaecoloog)  
Thibault Richard (endocrinoloog) Vicevoorzitter

### Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Sébastien Pannus  
Jocelijn Stokx

### Vertegenwoordigers van de apothekers

Lena Vandersteen  
Charlotte Verrue

### Vertegenwoordigers van andere gezondheidszorgberoepen

Haya Boshart (psychologe)  
Pol De Bodt (verpleegkundige)

### Vertegenwoordiger van het publiek

Anne Van der Planken

### Logistieke ondersteuning tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

# Inhoudstafel

<b>LIJST VAN AFKORTINGEN</b> .....	<b>1</b>
<b>INLEIDING</b> .....	<b>2</b>
i.1. Methodologie van de consensus-vergadering .....	3
i.2. GRADE.....	4
i.3. Overzicht van de specialiteiten .....	5
<b>BESLUITEN</b> .....	<b>6</b>
<b>1. Algemeen concept van hypothyroïdie</b> .....	<b>6</b>
1.1. Welke zijn de criteria om de diagnose hypothyroïdie te kunnen stellen?.....	6
1.2. Welke zijn de mogelijke oorzaken van hypothyroïdie?.....	6
1.3. Hoe wordt de diagnose gesteld? Welke zijn essentiële testen/onderzoeken? En welke testen zijn niet noodzakelijk?.....	7
1.4. Welke zijn de farmacotherapeutische mogelijkheden (therapeutische klassen)?.....	8
1.5. Is er een rol weggelegd voor voeding en/of nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke?.....	8
<b>2. Subklinische hypothyroïdie</b> .....	<b>9</b>
2.1. Welke zijn de criteria om de diagnose subklinische hypothyroïdie te kunnen stellen? .....	9
2.1.a. Zijn deze criteria geldig in alle patiëntenpopulaties of zijn er aanpassingen noodzakelijk voor bepaalde patiëntenpopulaties (buiten deze die aan bod komen in 3.1.1. en 4.1.1.1.)?.....	9
2.1.b. Is er een verschillende TSH-drempelwaarde naargelang leeftijd, geslacht, etniciteit? Zo ja, welk is deze drempelwaarde? .....	9
2.2. Welke andere testen/onderzoeken kunnen bij deze diagnose zinvol zijn?.....	9
2.3. Wat is het preventief en therapeutisch belang van voeding en nutritionele supplementen? .....	10
2.4. Is er een plaats voor farmacotherapie bij subklinische hypothyroïdie, en zo ja, voor welke? .....	10
<b>3. Hypothyroïdie en ouderen</b> .....	<b>11</b>
3.1. Diagnostische criteria .....	11
3.1.1. Welke zijn de criteria om de diagnose “subklinische hypothyroïdie” bij ouderen te kunnen stellen?.....	11
3.1.2. Welke zijn de criteria om de diagnose “hypothyroïdie” bij ouderen te kunnen stellen? .....	11
3.2. Wanneer moeten ouderen behandeld worden? Welke zijn hiervoor de criteria? .....	12
3.2.1. Subklinische hypothyroïdie .....	12
3.2.2. Hypothyroïdie.....	12
3.3.a. Hoe behandelen: farmacologisch? .....	12
3.3.b. Hoe behandelen: niet-farmacologisch?.....	12
3.4. Hoe opvolgen?.....	13
<b>4. Hypothyroïdie bij zwangeren en vrouwen met fertiliteitsproblemen</b> .....	<b>14</b>
4.1. Zwangerschap .....	14
4.1.1. Diagnostische criteria .....	14
4.1.1.1. Welke zijn de criteria om de diagnose “subklinische hypothyroïdie” bij zwangere vrouwen te kunnen stellen? .....	14
4.1.1.2. Welke zijn de criteria om de diagnose “hypothyroïdie” bij zwangere vrouwen te kunnen stellen? .....	14
4.1.2. Is een schildklier-screening in deze specifieke populatie aanbevolen?.....	15
4.1.3. Hoe behandelen? Is er hierbij een rol weggelegd voor voeding en nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke? .....	15
4.1.4. Hoe opvolgen?.....	16
4.2. Fertiliteitsproblemen .....	17
4.2.1. Hoe de link leggen? Welke testen/onderzoeken? .....	17
4.2.1.1. Hoe de link leggen tussen fertiliteit en subklinische hypothyroïdie? Welke testen/onderzoeken zijn hierbij zinvol en welke niet? .....	17

4.2.1.2. Hoe de link leggen tussen fertiliteit en hypothyroïdie? Welke testen/onderzoeken zijn zinvol en welke niet? 17	17
4.2.2. Is een screening in geval van fertiliteitsproblematiek aanbevolen?.....	17
4.2.3. Hoe behandelen? Is er hierbij een rol weggelegd voor voeding en nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke? .....	18
4.2.4. Hoe opvolgen?.....	18
<b>5. Hypothyroïdie en lichaamsgewicht.....</b>	<b>19</b>
5.1. <i>Bestaat er een eventueel (oorzakelijk) verband tussen lichaamsgewicht en hypothyroïdie?</i> .....	19
5.2. <i>Treden er veranderingen op in de schildklierfunctie in geval van obesitas (BMI ≥ 30)?</i> .....	19
5.3. <i>Wat zijn de diagnostische criteria om van een te behandelen hypothyroïdie te spreken bij obese personen?</i> .....	19
5.4. <i>Zin/onzin van de toediening van schildklierhormoon bij obese personen zonder hypothyroïdie?</i> .....	20
<b>6. Aanpak op basis van symptomatologie versus biochemische parameters.....</b>	<b>21</b>
6.1. <i>Wat primeert om de behandeling van hypothyroïdie bij te sturen: de symptomatologie of de biochemische parameters? Is er een plaats voor de dosering van vrij T3 versus vrij T4?</i> .....	21
6.2. <i>Wat is, buiten een bewezen hypothyroïdie, het nut van schildklierhormoonbehandeling in volgende klinische entiteiten: de aanpak van ‘vermoeidheid’, anti-aging, suppressietherapie bij euthyroïde multinodulaire goiter?</i> .....	22
6.2.1. <i>Wat is, buiten een bewezen hypothyroïdie, het nut van schildklierhormoonbehandeling in het kader van de aanpak van ‘vermoeidheid’?</i> .....	22
6.2.2. <i>Wat is, buiten een bewezen hypothyroïdie, het nut van schildklierhormoonbehandeling in het kader van anti-aging?</i> .....	22
6.2.3. <i>Wat is, buiten een bewezen hypothyroïdie, het nut van schildklierhormoonbehandeling in het kader van suppressietherapie bij euthyroïde multinodulaire goiter?</i> .....	22
6.3. <i>Is er in de behandeling een plaats voor T3 (Triiodothyronine) versus T4 (Thyroxine)? Is er plaats voor een combinatiebehandeling bestaande uit T4 en T3?</i> .....	23
<b>7. Opvolging van medicamenteuze behandeling, ongewenste effecten en eventuele drug-drug interacties .....</b>	<b>24</b>
7.1. <i>Hoe – concreet – de medicamenteuze behandeling van hypothyroïdie opvolgen? (Hierbij ligt de nadruk op de opvolging in de 1<sup>e</sup> lijn)</i> .....	24
7.2. <i>Welke zijn mogelijke ongewenste effecten van de medicatie? Hoe ermee omgaan?</i> .....	25
7.3. <i>Kan er zonder problemen worden overgeschakeld van het ene schildklierhormoonpreparaat naar het andere? Dient hierbij een specifieke opvolging ingesteld te worden?</i> .....	26
7.4. <i>Met welke eventuele drug-drug interactie moet er rekening gehouden worden? - Welke geneesmiddelen beïnvloeden de absorptie van schildklierhormonen? - Welke geneesmiddelen beïnvloeden de leverklaring van schildklierhormonen? - Welke geneesmiddelen kunnen eventueel leiden tot hypothyroïdie?</i> .....	26
<b>ALGEMEEN BESLUIT.....</b>	<b>30</b>

# Lijst van afkortingen

AMH	Anti-mullerian hormoon
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BMI	Body mass index
CEG	Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen
EBM	Evidence Based Medicine
HAS	Haute Autorité de Santé
kg	Kilogram
L	Liter
LT3	Liothyronine
LT4	Levothyroxine
m <sup>2</sup>	Vierkante meter
µg	Microgram
mU	Milliunit
MR/MRI	Magnetische resonantie/Magnetic Resonance Imaging
PCOS	Polycysteus-ovariumsyndroom (Polycystic ovary syndrome)
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
SSRI	Selectieve serotonine heropname remmers (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)
T3	Triiodothyronine
T4	Levothyroxine
TBG	Thyroxinebindend globuline (Thyroxine-binding globulin)
TgAb	thyroglobulin antibody
TPOAb	thyroid peroxidase antibodies
TSH	Thyroidstimulerend hormoon (thyroid stimulating hormone)

# Inleiding

Op donderdag 24 november 2022 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over de aanpak van hypothyroïdie en rationeel gebruik van schildklierhormonen.

Deze consensusvergadering is de 43<sup>e</sup> in de reeks.

Deze consensusvergadering zal zich beperken tot hypothyroïdie. Na lange discussies binnen het organisatiecomité zijn we tot deze aflijning (beperking) gekomen omdat naar onze mening dit onderwerp het grootste belang heeft in de huidige dagelijkse klinische praktijk binnen de 1e lijn. Er heerst immers nog veel onduidelijkheid rond de diagnostische op puntstelling (subklinisch versus klinisch) en verdere opvolging van hypothyroïdie. Er zal dus ook de nadruk gelegd worden op de globale aanpak van deze aandoening, maar ook op de correcte opvolging van een eventuele medicamenteuze behandeling. Er wordt ook specifiek ingezoomd op de problematiek in specifieke risicopopulaties, zoals zwangeren, personen met obesitas en ouderen. Op basis van een zeer uitgebreid literatuuronderzoek zullen de deskundigen tijdens deze consensusvergadering de meest recente wetenschappelijke richtlijnen rond diagnose, al dan niet aanvatten van een behandeling, en opvolging formuleren.

Zoals het geval was voor de vroegere consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, richt ook deze consensusvergadering zich voornamelijk tot de eerstelijnszorg, de huisartsen. Maar, gelet op het onderwerp, heeft deze consensusvergadering ook betrekking op artsen van andere medische specialismen, zoals o.a. endocrinologen, geriateren, gynaecologen. De problematiek van hypothyroïdie is dermate verspreid dat in feite elke arts baat kan hebben bij de bevindingen van het juryrapport. We kijken dus nu al uit naar de bevindingen van de jury.

Zoals al voorheen aangehaald zullen de sprekers tijdens hun respectievelijke uiteenzettingen sommige aspecten niet bespreken. Die beperking is niet hun eigen beslissing, maar die van het organisatiecomité en houdt verband met de haalbaarheid voor de literatuurstudie en het programma van deze consensusvergadering. Ten slotte benadrukken we dat de literatuurstudie minstens twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten zodat de allerrecentste publicaties mogelijk niet in het literatuuroverzicht voorkomen, maar indien nodig worden ze voorgesteld en becommentarieerd door de deskundige sprekers (of aangekondigd als ze op de dag van de vergadering niet zijn gepubliceerd).

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of de Minister van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht, de teksten van de deskundigen en de methodologie kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (<http://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx>).

**Die volledige tekst bevat eveneens alle referenties naar literatuur en/of deskundigen.**

Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Galileelaan 5/01, 1210 Brussel (e-mail [consensus@riziv-inami.fgov.be](mailto:consensus@riziv-inami.fgov.be)).





# i.1. Methodologie van de consensus-vergadering

De [methodologie](#) gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (Nationaal Agentschap voor Accreditatie en GezondheidsEvaluatie<sup>1</sup>) (nu: HAS - Haute Autorité de Santé).

1. De [promotor](#) is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het [organisatiecomité](#) is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografiegroep, de groep deskundigen en de jury.
3. De [bibliografiegroep](#) heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van *Evidence Based Medicine* (EBM). (Literatuurstudie: [volledige \(Engelse\) versie](#), [samenvatting](#))
4. De [deskundigen](#) hebben, ieder rond een specifiek onderwerp, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 24 november 2022. Een [synthesetekst](#) hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De [jury](#) heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

---

<sup>1</sup> Les conférences de consensus : base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13  
I.S.B.N. :2-910653-45-5



## i.2. GRADE

### Niveaus van bewijskracht

#### GRADE A. High quality of evidence - Hoge graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op Randomized Controlled Trials (RCT - Gerandomiseerde gecontroleerde studies) van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

#### GRADE B. Moderate quality of evidence - Matige graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

#### GRADE C. Low (of very low) quality of evidence – Lage (of zeer lage) graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met zeer ernstige methodologische beperkingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

### Graad van aanbeveling

#### Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

#### Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.



## i.3. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).



# Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 24 november 2022 en na beraadslaging, tot de hiernavolgende besluiten.

## 1. Algemeen concept van hypothyroïdie

### 1.1. Welke zijn de criteria om de diagnose hypothyroïdie te kunnen stellen?

Hypothyroïdie is een biologische diagnose. De aanbevolen drempelwaarden verschillen van publicatie tot publicatie.

De gehanteerde diagnostische criteria zijn de volgende:

Verhoogd TSH (als normaal beschouwde waarde: 2,5e tot 97,5e percentiel van het laboratorium), verlaagd vrij T4 (als normaal beschouwde waarde: 2,5e tot 97,5e percentiel van het laboratorium) van de betrokken populatie. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

### 1.2. Welke zijn de mogelijke oorzaken van hypothyroïdie?

Op basis van expert opinion zijn de mogelijke oorzaken van hypothyroïdie de volgende:

- auto-immuunziekte
- niet-auto-immune vernietiging
- chronisch jodiumtekort
- overtollig jodium (Wolff-Chaikoff-effect)
- 2<sup>de</sup> fase van subacute thyroïditis
- centrale oorzaak (hypothalamus-hypofyse)
- iatrogeen
- zeldzame oorzaken, onder andere congenitale, infiltratieve schildklierziekten (tuberculose, sarcoidose, IgG4-ziekten, hereditaire hemochromatose), ziekte van Basedow met remmende anti-TSH-antistoffen



## 1.3. Hoe wordt de diagnose gesteld? Welke zijn essentiële testen/onderzoeken? En welke testen zijn niet noodzakelijk?

De jury sluit zich aan bij de mening van de expert dat de symptomen en tekenen die worden geassocieerd met hypothyroïdie zeer variabel en niet-specifiek zijn (bijv. chronische vermoeidheid, gewichtstoename, droge huid, constipatie) of zelfs afwezig zijn. De aanwezigheid van symptomen van hypothyroïdie heeft een lage gevoeligheid en specificiteit.

Bij auto-immune hypothyroïdie van het type Hashimoto, de meest voorkomende oorzaak van hypothyroïdie, is het geheel van symptomen/tekenen meestal zeer sluipend en langzaam progressief, met een evolutie over verschillende maanden of zelfs jaren. Bovendien kunnen oudere patiënten met hypothyroïdie paucisymptomatisch zijn.

Anderzijds kan diepe en/of snelle hypothyroïdie resulteren in een ernstig klinisch beeld met bijvoorbeeld concentratiestoornissen, slaapapneu, depressie of (zeer zelden) multi-orgaanschade en (in extremis) een myxoedeem crisis (mortaliteit 50-60%).

Bij kinderen/adolescenten is het klinisch beeld vergelijkbaar met dat van volwassenen, maar met toevoeging, afhankelijk van de leeftijd en de ernst van de hyperthyroïdie, van mogelijke groeistoornissen (groeiachterstand in lengte, vertraagde puberteit met vertraagde botleeftijd, vertraagde ontwikkeling van het gebit) en mentale ontwikkelingsstoornissen.

Manifeste hypothyroïdie tijdens de zwangerschap wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op obstetrische en foetale complicaties. T3 speelt een essentiële rol in de normale neurologische ontwikkeling van de foetus en de pasgeborene. Verlaagde T4- en T3-waarden als gevolg van maternale (bijv. Hashimoto) of foetale (bijv. agenesie van de schildklier) hypothyroïdie of gemengd maternale-foetale (bv. ernstig jodiumtekort) hypothyroïdie kunnen zeer ernstige gevolgen hebben. Een laag T3-gehalte bij de moeder kan leiden tot een miskraam, doodgeboorte en aangeboren afwijkingen. Een laag T3-gehalte leidt binnen enkele dagen tot weken tot een gebrek aan eetlust, somnolentie, algemeen myxoedemateus uitzicht, vertraagde sluiting van de fontanel, navelbreuk, enz.) en uiteindelijk tot onomkeerbare neurologische schade. Zonder diagnose en behandeling kan cretinisme ontstaan (dwerggroei, mentale achterstand, spasticiteit, doofheid, ...).

De twee richtlijnen (NICE 2019 en BTA 2016) bevelen aan om hypothyroïdie te diagnosticeren op basis van evidentie van een verhoogd TSH en een verlaagd vrij T4, volgens de referentiewaarden van het laboratorium (*Expert opinion, sterke aanbeveling*).

De jury stelt voor om de NICE-aanbeveling van 2019 te volgen die erin bestaat om alleen de TSH te meten en vervolgens als een verhoogde waarde wordt vastgesteld, in hetzelfde monster het vrije T4 te bepalen. In het geval van een verlaagde TSH-spiegel moeten vrij T4 en T3 aan het monster worden toegevoegd om centrale hypothyroïdie of hyperthyroïdie op te sporen (*Sterke aanbeveling*). Het vrije T4 moet onmiddellijk worden bepaald bij een vermoeden van centrale hypothyroïdie (*Expert opinion, sterke aanbeveling*).

Een MRI van de hypofyse is alleen nuttig als er een oorzaak van centrale hypothyroïdie wordt vermoed (*Expert opinion, sterke aanbeveling*).



### Niet-essentiële onderzoeken

Wat het opsporen van anti-TPO-antistoffen betreft, stelt alleen NICE 2019 een enkele test op deze antistoffen voor.

In afwachting van nieuwe gegevens over de prognostische waarde hiervan of als element voor de aanpassing van de behandeling van de patiënt, stelt de jury voor om deze antistoffen niet systematisch te bepalen buiten zwangerschap en vruchtbaarheidsproblemen (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*).

De andere niet-essentiële onderzoeken zijn de volgende:

- vrij T3
- anti-thyroglobuline
- TSH-antireceptor
- thyroglobuline
- jodiumconcentratie in de urine
- echografie van de schildklier
- schildklierscintigrafie

(*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

## 1.4. Welke zijn de farmacotherapeutische mogelijkheden (therapeutische klassen)?

De behandelingsopties zijn:

Afzien van therapie, wanneer een omkeerbare oorzaak is vastgesteld en de symptomen het toelaten (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*).

Causaal

Indien mogelijk kan het vermijden van het geneesmiddel in kwestie worden overwogen (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*).

Medicamenteuze behandeling:

Levothyroxine: de richtlijnen NICE 2019 en BTA 2016 zijn het erover eens dat patiënten jonger dan 65 jaar zonder cardiovasculaire antecedenten onmiddellijk moeten worden behandeld met levothyroxine 1,6 µg/kg lichaamsgewicht per dag. Bij de andere patiënten wordt aanbevolen om een behandeling te starten met een dosis van 25 tot 50 µg/dag en vervolgens te titreren. De jury volgt deze aanbevelingen (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) (zie vraag 3).

## 1.5. Is er een rol weggelegd voor voeding en/of nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke?

De systematische literatuurstudie en het advies van de expert zijn het erover eens dat er geen bewijs is voor de werkzaamheid van jodium, vitamine D, omega-3, ijzer en selenium bij deze indicatie. De jury merkt bovendien op dat sommige voedingssupplementen zoals ijzer en calcium interfereren met de absorptie van levothyroxine (zie vraag 7).

De jury stelt voor om deze behandelingen niet te gebruiken bij deze indicatie, behalve in het geval van een bewezen tekort (*GRADE B, sterke aanbeveling*).



## 2. Subklinische hypothyroïdie

### 2.1. Welke zijn de criteria om de diagnose subklinische hypothyroïdie te kunnen stellen?

De diagnostische criteria voor subklinische hypothyroïdie zijn gebaseerd op een verhoogd TSH-gehalte voor de doelpopulatie (ten opzichte van de referentiewaarden van het laboratorium) en een normaal vrij T4-gehalte (*Expert opinion, sterke aanbeveling*).

De jury merkt op dat dit een biologische en geen klinische entiteit is.

#### 2.1.a. Zijn deze criteria geldig in alle patiëntenpopulaties of zijn er aanpassingen noodzakelijk voor bepaalde patiëntenpopulaties (buiten deze die aan bod komen in 3.1.1. en 4.1.1.1.)?

De bibliografiegroep heeft geen gegevens gevonden om deze vraag te beantwoorden. De deskundige heeft geen extra informatie verstrekt om deze specifieke vraag te beantwoorden. De jury kan zich hierover dus niet uitspreken.

#### 2.1.b. Is er een verschillende TSH-drempelwaarde naargelang leeftijd, geslacht, etniciteit? Zo ja, welk is deze drempelwaarde?

Wat betreft patiënten ouder dan 65 jaar is er geen internationale aanbeveling voor een drempelwaarde. De jury verwijst voor dit deel van de vraag naar vraag 3.

Verdere studies zijn nodig om na te gaan of geslacht en etniciteit in overweging moeten worden genomen bij het vaststellen van de normen van het laboratorium (*Zwakke aanbeveling*).

### 2.2. Welke andere testen/onderzoeken kunnen bij deze diagnose zinvol zijn?

De jury beveelt aan om bij patiënten met een vermoeden van subklinische hypothyroïdie dezelfde diagnostische testen uit te voeren als bij patiënten met een vermoeden van klinische hypothyroïdie (*Expert opinion, sterke aanbeveling*). Zie 1.3.



## 2.3. Wat is het preventief en therapeutisch belang van voeding en nutritionele supplementen?

Het literatuuronderzoek en de expert hebben geen studies gevonden die het gebruik van voedingssupplementen bij deze indicatie onderbouwen. De jury raadt daarom het gebruik van voedingsadviezen of -supplementen bij deze indicatie niet aan (*Sterke aanbeveling*).

## 2.4. Is er een plaats voor farmacotherapie bij subklinische hypothyroïdie, en zo ja, voor welke?

Uit het literatuuronderzoek zijn twee richtlijnen (NICE 2019 en BMJ 2019) met tegenstrijdige aanbevelingen naar voren gekomen: de NICE-aanbeveling 2019 stelt voor om een behandeling met levothyroxine voor te schrijven bij patiënten met een TSH-spiegel boven de 10 mU/L, maar ook een testbehandeling met levothyroxine bij patiënten met een TSH-spiegel tussen de 4 en 10 mU/L en symptomen die na zes maanden moet worden stopgezet bij uitblijven van een respons.

In de BMJ 2019-richtlijn wordt deze behandeling daarentegen sterk afgeraden bij deze indicatie met de vermelding dat de aanbeveling niet geldt voor zwangere vrouwen (zie vraag 4) en personen met een TSH-spiegel boven de 20 mU/L. Bovendien zou de aanbeveling niet van toepassing zijn op bepaalde categorieën zoals patiënten met ernstige symptomen of patiënten jonger dan 30 jaar met een TSH-spiegel boven de 10 mU/L.

Na vergelijking van de gepubliceerde gegevens waarop deze twee aanbevelingen zijn gebaseerd, stelt de jury voor om de aanbevelingen van BMJ 2019 te volgen (*GRADE A, sterke aanbeveling*) en de indicatie dus niet te behandelen, behalve bij bepaalde uitzonderlijke populaties die worden behandeld in de vragen 3 en 4.





## 3. Hypothyroïdie en ouderen

### 3.1. Diagnostische criteria

#### 3.1.1. Welke zijn de criteria om de diagnose “subklinische hypothyroïdie” bij ouderen te kunnen stellen?

Er zijn geen specifieke criteria om de diagnose subklinische hypothyroïdie bij ouderen te kunnen stellen. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)

De jury verwijst dus naar zijn antwoord in 2.1. “De diagnostische criteria voor subklinische hypothyroïdie zijn gebaseerd op een verhoogd TSH-gehalte voor de doelpopulatie (ten opzichte van de referentiewaarden van het laboratorium) en een normaal vrij T4-gehalte (*Expert opinion, sterke aanbeveling*).

De jury merkt op dat dit een biologische en geen klinische entiteit is.”

Men moet hierbij rekening houden met de verhoging van de normale TSH-waarden in functie van de leeftijd (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*).

**Tabel 1.** Leeftijds-, geslachts- en etniciteitsspecifieke TSH-referentielimieten

#### AGE-, GENDER-, AND ETHNICITY-SPECIFIC TSH REFERENCE LIMITS

7

TABLE 1. COMPARISON OF DISEASE-FREE AND REFERENCE POPULATIONS ON THYROTROPIN MEDIAN, AND 2.5TH AND 97.5TH CENTILES FOR ALL SUBJECTS, BLACKS, MEXICAN AMERICANS, AND WHITES RACIAL/ETHNIC GROUPS BY DECADES OF AGE

Age (years)	All					
	Disease free (n = 15,133)			Reference population (n = 13,296)		
	2.5th centile	Median	97.5th centile	2.5th centile	Median	97.5th centile
All ages	0.43	1.41	5.04	0.42	1.40	4.30
13–19	0.41	1.30	3.98	0.41	1.30	3.78
20–29	0.40	1.30	3.98	0.40	1.30	3.60
30–39	0.39	1.30	4.17	0.38	1.25	3.60
40–49	0.44	1.41	4.75	0.44	1.40	3.90
50–59	0.50	1.58	5.07	0.49	1.50	4.20
60–69	0.46	1.70	5.56	0.46	1.66	4.70
70–79	0.47	1.83	7.11	0.47	1.74	5.60
80+	0.44	1.99	6.90	0.44	1.90	6.30

#### 3.1.2. Welke zijn de criteria om de diagnose “hypothyroïdie” bij ouderen te kunnen stellen?

Er zijn geen specifieke criteria om de diagnose “hypothyroïdie” bij ouderen te kunnen stellen.

Hypothyroïdie is een pathologische toestand (of ziekte) die gekenmerkt wordt door een verlaagde vrij T4 en een verhoogde TSH.

Men moet hierbij rekening houden met de verhoging van de normale TSH-waarden in functie van de leeftijd. Zie 3.1.1.



## 3.2. Wanneer moeten ouderen behandeld worden? Welke zijn hiervoor de criteria?

### 3.2.1. Subklinische hypothyroïdie

De jury sluit zich aan bij het besluit van het BCFI aangehaald door de deskundige:

De risicobaten-verhouding van een substitutiebehandeling met thyroïdhormonen bij personen  $\geq 65$  jaar met persisterende subklinische hypothyroïdie is ongunstig: er is geen bewezen klinisch voordeel, een chronische behandeling met levothyroxine is belastend en er zijn de risico's verbonden aan deze behandeling (die een nauwe therapeutisch-toxische marge heeft) bij deze vaak al kwetsbare patiënten die ook vaak reeds meerdere geneesmiddelen nemen.

### 3.2.2. Hypothyroïdie

De jury sluit zich aan bij de visie van de deskundige: Hypothyroïdie moet altijd behandeld worden bij ouderen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) Mogelijke uitzonderingen zijn zwaar dementerende of terminale patiënten. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

## 3.3.a. Hoe behandelen: farmacologisch?

De jury volgt de visie van de deskundige en beveelt aan:

In geval van **subklinische hypothyroïdie** niet te behandelen (watch and wait).

Als de betrokken patiënt geen levothyroxine neemt er ook geen voorschrijven (to withhold). (*GRADE A, sterke aanbeveling*)

Als de betrokken patiënt toch al levothyroxine neemt, een afbouwschema opstarten (to withdraw, deprescribing). (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

In geval van **manifeste hypothyroïdie** te behandelen met levothyroxine.

Zoals voor alle geneesmiddelen bij ouderen, geldt "Start low, go slow".

De jury volgt hierbij de aanbevelingen om levothyroxine op te starten in een dosering van 25 tot 50  $\mu\text{g}/\text{dag}$  met TSH-titratie (NICE 2019). (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Levothyroxine wordt best op een lege maag ingenomen: 30 minuten – 1 uur voor het ontbijt of bij bedtijd / 4 uur na de laatste maaltijd, in functie van mogelijke geneesmiddelen- en voedinginteracties en/of praktische overwegingen voor de patiënt.

## 3.3.b. Hoe behandelen: niet-farmacologisch?

Voor niet-farmacologische behandelingen is er geen plaats. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Eventueel kunnen symptomen van hypothyroïdie niet-farmacologisch aangepakt worden (bijv. constipatie, koud gevoel, ...).



## 3.4. Hoe opvolgen?

De jury volgt de aanbevelingen van BMJ 2019:

**Subklinische hypothyroïdie:** geen behandeling, regelmatige klinische opvolging en bloedonderzoeken (TSH).

**Hypothyroïdie:** bij volwassenen die levothyroxine nemen, TSH bepalen om de 3 maanden tot wanneer het gehalte stabiel blijft; daarna 1 keer per jaar.

Bij de behandeling van hypothyroïdie met levothyroxine, streven naar TSH-waarden binnen het voor de leeftijd aangepaste referentiebereik.



## 4. Hypothyroïdie bij zwangeren en vrouwen met fertiliteitsproblemen

### 4.1. Zwangerschap

#### 4.1.1. Diagnostische criteria

##### 4.1.1.1. Welke zijn de criteria om de diagnose “subklinische hypothyroïdie” bij zwangere vrouwen te kunnen stellen?

Om de diagnose subklinische hypothyroïdie tijdens zwangerschap te stellen, gelden dezelfde criteria als buiten zwangerschap: een verhoogde serum TSH-concentratie en een normale concentratie vrij T4. Onder invloed van zwangerschap treden echter forse wijzigingen op van referentiewaarden voor serum TSH- en vrij T4-concentraties. Idealiter worden voor TSH populatie- en trimesterspecifieke referentiewaarden gehanteerd. Bij afwezigheid hiervan kan als serum TSH-referentiewaarde in het eerste trimester 2,5 mU/L en in het tweede en derde trimester 3,0 mU/L gehanteerd worden. *(Expert opinion, zwakke aanbeveling)*

In navolging van de deskundigen, meent de jury dat, omwille van meer valide referentiewaarden, TSH bij voorkeur preconceptueel gedoseerd wordt.

##### 4.1.1.2. Welke zijn de criteria om de diagnose “hypothyroïdie” bij zwangere vrouwen te kunnen stellen?

Om de diagnose hypothyroïdie tijdens zwangerschap te stellen, gelden dezelfde criteria als buiten zwangerschap: een verhoogde TSH-waarde en een verlaagd vrij T4. Onder invloed van de zwangerschap treden echter forse wijzigingen op van referentiewaarden voor serum TSH- en vrij T4-concentraties. Idealiter worden populatie- en trimesterspecifieke referentiewaarden gehanteerd. Bij afwezigheid hiervan kan als serum TSH-referentiewaarde in het eerste trimester 2,5 mU/L en in het tweede en derde trimester 3,0 mU/L gehanteerd worden. Voor vrij T4 worden best methode- en trimesterspecifieke referentiewaarden gehanteerd (richtlijnen).

In navolging van de deskundigen, meent de jury dat TSH, en indien afwijkend ook vrij T4, bij voorkeur preconceptueel bepaald worden omwille van meer valide referentiewaarden en de irreversibele nefaste invloed van maternale hypothyroïdie op de foetale neurologische ontwikkeling in de eerste helft van de zwangerschap. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*



## 4.1.2. Is een schildklier-screening in deze specifieke populatie aanbevolen?

De jury sluit zich aan bij de deskundige: zwangere vrouwen met één van de volgende risicofactoren komen in aanmerking voor screening (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*):

- Wonen in een gebied met matige tot ernstige jodiumtekort
- Symptomen van hypothyroïdie
- Familie of persoonlijke geschiedenis van schildklierziekte
- Leeftijd >30 jaar
- Persoonlijke geschiedenis van:
  - Schildklierperoxidase (TPO) antilichamen
  - Struma
  - Type 1-diabetes
  - Hoofd-hals bestraling
  - Herhaald miskraam of vroeggeboorte
  - Meerdere eerdere zwangerschappen (twee of meer)
  - Obesitas klasse 3 (body mass index [BMI]  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>)
  - Onvruchtbaarheid
  - Voorafgaande schildklieroperaties
  - Gebruik van amiodaron, lithium of recente toediening van geïodeerde radiologische contrastmiddelen

De jury merkt op dat deze risicofactoren overlappend zijn met het grootste deel van de zwangere Belgische bevolking waardoor in theorie in het begin van elke zwangerschap een TSH-bepaling zinvol lijkt. Een correcte interpretatie van deze resultaten is noodzakelijk om overbehandeling en onnodige ongerustheid te vermijden.

In navolging van ASRM 2015, beveelt de jury enerzijds niet aan routinematig te testen op anti-TPO-antilichamen en anderzijds dat testen bij patiënten met subfertiliteit kunnen worden overwogen als herhaalde TSH-waarden >2,5 mU/L of als er andere risicofactoren aanwezig zijn. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)

## 4.1.3. Hoe behandelen? Is er hierbij een rol weggelegd voor voeding en nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke?

In geval van maternale hypothyroïdie is een orale substitutietherapie met levothyroxine aanbevolen, rekening houdend met de mogelijke negatieve gevolgen van een onbehandelde maternale hypothyroïdie op de neonatale ontwikkeling en het verloop van de zwangerschap. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Bij een nieuwe diagnose van hypothyroïdie kan (rekening houdend met de klinische context) een startdosis van 1,2-1,6 µg/kg/dag gebruikt worden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

In geval van gekende hypothyroïdie beveelt ATA 2017 aan preconceptueel serum TSH te doseren en de levothyroxine-dosis aan te passen om een TSH-waarde tussen de onderste referentiegrens en 2,5 te bereiken. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) Vanaf het begin van de zwangerschap moet de



preconceptuele dosis levothyroxine met 20-30% verhoogd worden (bijvoorbeeld door 2 tabletten/week extra in te nemen). *(Expert opinion, zwakke aanbeveling)*

Het is redelijk om te streven naar een TSH-niveau in de onderste helft van het trimesterspecifieke referentiebereik of lager dan 2,5 mU/L. *(Expert opinion, zwakke aanbeveling)*

Voor behandeling van zwangere vrouwen met subklinische hypothyroïdie is in de literatuur en richtlijnen geen algemeen geldende consensus. Er is in de literatuur grote heterogeniteit wat betreft studie-populaties (TSH-drempelwaarden, TPOAb status, ...) en studie-eindpunten (neonataal, obstetrisch, ernstige complicaties, ...).

Levothyroxine-behandeling lijkt bij zwangeren met subklinische hypothyroïdie steeds aangewezen als serum TSH >10 mU/L, onafhankelijk de auto-immuun status van de vrouw. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

Als TPOAb aanwezig zijn of er een voorgeschiedenis is van herhaalde miskramen of vroeggeboorten kan levothyroxine-behandeling overwogen worden, zeker indien serum TSH >4 mU/L. *(GRADE C, zwakke aanbeveling)*

Het is redelijk om te streven naar een TSH-niveau in de onderste helft van het trimesterspecifieke referentiebereik of lager dan 2,5 mU/L. Bij nieuwe diagnose in zwangerschap kan men in functie van de klinische context starten met een dosis van 1,2 µg/kg/dag. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

Postpartum moet bij alle vrouwen levothyroxine-behandeling geëvalueerd worden. Bij vooraf gekende hypothyroïdie keert men terug naar de preconceptuele levothyroxine, of lager wanneer dat kan. Wanneer levothyroxine gestart werd tijdens de zwangerschap moet stopzetting overwogen worden, zeker bij een dosis <50 µg/dag. De jury meent dat controle van de TSH-serumconcentratie 6 weken postpartum kan overwogen worden, zeker als er symptomen optreden. *(Expert opinion, zwakke aanbeveling)*

In België is de prevalentie van jodiumdeficiëntie hoog. Daarom wordt aanbevolen om dagelijks een supplement met 150 µg kaliumjodide in te nemen (kelp, dat wisselende en soms toxisch hoge concentratie jodium bevat, is obsoleet), optimaal vanaf 3 maanden preconceptueel, gedurende heel de zwangerschap en borstvoeding. Dit geldt niet voor vrouwen die ooit behandeld werden voor hyperthyroïdie. Er is in deze indicatie geen meerwaarde aangetoond voor andere voedingssupplementen. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

#### 4.1.4. Hoe opvolgen?

Hypothyroïdie en (al dan niet behandelde) subklinische hypothyroïdie worden in de eerste helft van de zwangerschap elke 4 weken opgevolgd met serum TSH-bepalingen, vervolgens op 30 weken en 4 tot 6 weken postpartum. *(Expert opinion, zwakke aanbeveling)*

In de literatuur vindt men aanbeveling om ook euthyroïde TPOAb positieve vrouwen nauwkeurig op te volgen in de zwangerschap, onafhankelijk van hun obstetrische voorgeschiedenis. *(GRADE C, zwakke aanbeveling)*

De jury meent dat controle van de TSH-serumconcentratie in deze groep 6 weken postpartum kan overwogen worden, zeker als er symptomen optreden. *(Expert opinion, zwakke aanbeveling)*



## 4.2. Fertiliteitsproblemen

### 4.2.1. Hoe de link leggen? Welke testen/onderzoeken?

#### 4.2.1.1. Hoe de link leggen tussen fertiliteit en subklinische hypothyroïdie? Welke testen/onderzoeken zijn hierbij zinvol en welke niet?

In de literatuur is er geen consistente associatie tussen subfertiliteit en subklinische hypothyroïdie, zeker wanneer serum TSH-concentratie > 4,0 mU/L.

Het is redelijk onderbouwd dat schildklierautoimmunitet geassocieerd is met infertiliteit. De prevalentie van schildklierautoimmunitet is verhoogd bij vrouwen met PCOS en endometriose. *(Expert opinion)*

Er is een verhoogde prevalentie van TPOAb bij vrouwen met herhaaldelijk zwangerschapsverlies en subfertiliteit, geassocieerd aan lagere AMH-waarden.

Gezien het mogelijke nadelige effect van schildklierdisfunctie op de vruchtbaarheid, lijkt het aangewezen patiënten geconfronteerd met onvruchtbaarheid, te screenen op onderliggende schildklierandoeningen. De initiële laboratoriumbeoordeling moet ten minste TSH en TPOAb omvatten. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

#### 4.2.1.2. Hoe de link leggen tussen fertiliteit en hypothyroïdie? Welke testen/onderzoeken zijn zinvol en welke niet?

De jury verwijst naar ETA 2021 die suggereert dat manifeste hypothyroïdie in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op ongewenste effecten op de vruchtbaarheid en op vroege en late complicaties van de zwangerschap.

Er is een verhoogde prevalentie van TPOAb bij vrouwen met herhaaldelijk zwangerschapsverlies en subfertiliteit, geassocieerd aan lagere AMH-waarden. *(Expert opinion)*

Gezien het mogelijke nadelige effect van schildklierdisfunctie op de vruchtbaarheid, lijkt het aangewezen patiënten geconfronteerd met onvruchtbaarheid, te screenen op onderliggende schildklierandoeningen. De initiële laboratoriumbeoordeling moet ten minste TSH en TPOAb omvatten. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

### 4.2.2. Is een screening in geval van fertiliteitsproblematiek aanbevolen?

Gezien het mogelijke nadelige effect van schildklierdisfunctie op de vruchtbaarheid, lijkt het aangewezen vrouwen geconfronteerd met onvruchtbaarheid, te screenen op onderliggende schildklierandoeningen. De initiële laboratoriumbeoordeling moet TSH en TPOAb omvatten. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*



Er is geen plaats voor vrij T3-bepaling. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

De prevalentie van TgAb in de algemene populatie is heel hoog, en dus is de meerwaarde van het bepalen van TgAb in een klinische context niet verdedigbaar in deze specifieke populatie met fertiliteitsproblemen. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

### 4.2.3. Hoe behandelen? Is er hierbij een rol weggelegd voor voeding en nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke?

Voor subfertiele vrouwen met subklinische hypothyroïdie en thyroïd antistoffen wordt levothyroxine-behandeling aanbevolen wanneer TSH-spiegels  $>4,0$  mU/L. Streefdoel is om serum TSH-concentratie  $<2,5$  mU/L te houden. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)* Wanneer serum TSH tussen 2,5 en 4 mU/L bedraagt, kan op individuele basis levothyroxine-behandeling overwogen worden om optimale ovariële reserve en optimale embryo-ontwikkeling mogelijk te maken. *(Expert opinion, zwakke aanbeveling)*

ATA 2017 en ETA 2021 zijn het erover eens om levothyroxine-behandeling aan te bevelen voor vrouwen met infertiliteit en manifeste hypothyroïdie die zwanger willen worden. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

Aangezien de prevalentie van jodiumdeficiëntie hoog is in België, adviseert de jury vrouwen die zwanger willen worden hun dieet aan te vullen met een dagelijks oraal supplement dat 150  $\mu$ g jodium bevat in de vorm van kaliumjodide. Hier wordt optimaal 3 maanden voor de geplande zwangerschap mee gestart. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

### 4.2.4. Hoe opvolgen?

Bij vrouwen met (subklinische) hypothyroïdie wordt seriële monitoring van de TSH-serumconcentratie aanbevolen in geval van ovariële stimulatie. Bij aanvang van een fertiliteitsbehandeling bedraagt de streefwaarde TSH-serumconcentratie  $<2,5$  mU/L. De streefwaarde TSH-serumconcentratie preconceptueel is ook  $<2,5$  mU/L. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

Bij subfertiele vrouwen worden TPOAB eenmalig gedoseerd. Het heeft geen enkel nut deze parameter herhaaldelijk te doseren. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*





## 5. Hypothyroïdie en lichaamsgewicht

### 5.1. Bestaat er een eventueel (oorzakelijk) verband tussen lichaamsgewicht en hypothyroïdie?

De jury volgt de deskundige: er is een theoretische grond om een relatie tussen hypothyroïdie en gewichtstoename te vermoeden maar de effectgrootte blijkt hiervan gemiddeld mee te vallen en bovendien niet enkel te verklaren door veranderingen in de vetmassa, maar wel door vochtretentie.

Omgekeerd zijn de effecten van schildklierhormoonsubstitutie op het lichaamsgewicht meestal relatief beperkt.

### 5.2. Treden er veranderingen op in de schildklierfunctie in geval van obesitas (BMI $\geq$ 30)?

De jury volgt de redenering van de deskundige dat de biochemische afwijkingen in een schildklierbilan beschreven bij personen met obesitas eerder gevolg dan oorzaak zijn al is het onduidelijk wat de onderliggende mechanismen zijn. De jury baseert zich hierop ook op de aangeleverde literatuur van de deskundige, namelijk dat er bij gewichtsverlies vaak spontaan herstel gezien wordt bij mild afwijkende schildklierfunctietesten. (*Expert opinion*)

### 5.3. Wat zijn de diagnostische criteria om van een te behandelen hypothyroïdie te spreken bij obese personen?

Indien in deze populatie (subklinische) hypothyroïdie vastgesteld wordt, gelden dezelfde richtlijnen als in de algemene populatie. (*GRADE B, sterke aanbeveling*)

De jury sluit zich aan bij de redenering van de deskundige: Hoewel er argumenten zijn voor een veranderd schildklierbilan (met name verhoogde TSH-spiegels) bij personen met obesitas, is er op vandaag onvoldoende evidentie om verschillende referentiewaarden voor patiënten met obesitas te hanteren. Bijgevolg moeten dezelfde beslisregels voor de diagnose van (subklinische) hypothyroïdie als voor de algemene populatie toegepast worden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) Hierbij is er consensus om opstart van schildklierhormoonsubstitutie aan te raden bij overte hypothyroïdie. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)



## 5.4. Zin/onzin van de toediening van schildklierhormoon bij obese personen zonder hypothyroïdie?

Gezien het gebrek aan voldoende evidentie en de kans op ongewenste effecten door gebruik van schildklierhormonen, volgt de jury de adviezen zoals weergegeven door de BTA 2016 (van ATA) en ESE 2020 richtlijnen: geen schildklierhormoonsubstitutie bij patiënten met obesitas zonder hypothyroïdie (*Sterke aanbeveling*). Het opzettelijk creëren van een hyperthyroïde toestand om gewicht te verliezen is ten strengste afgeraden en zinloos omdat er voornamelijk een afname is van vochtretentie en geen significante vermindering van de vetmassa. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

De jury onderschrijft het advies zoals gegeven in de ESE 2020-richtlijn: gewichtsverlies bij obesitas wordt benadrukt als sleutel tot het herstel van milde hormonale onevenwichtigheden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



## 6. Aanpak op basis van symptomatologie versus biochemische parameters

### 6.1. Wat primeert om de behandeling van hypothyroïdie bij te sturen: de symptomatologie of de biochemische parameters? Is er een plaats voor de dosering van vrij T3 versus vrij T4?

Volgens de richtlijnen NICE 2019 en BTA 2016 is het de bedoeling om het TSH-gehalte binnen de referentiewaarden van het laboratorium te houden.

Volgens de BTA 2016 moet bij persisterende symptomen, ondanks een genormaliseerd TSH-gehalte, worden gedacht aan andere diagnoses dan hypothyroïdie, zoals een andere chronische aandoening of een andere auto-immuunziekte. Vergeet niet dat de BMJ 2019 adviseerde om subklinische hypothyroïdie helemaal niet te behandelen (behalve in specifieke situaties), en zij dus logischerwijs geen aanbeveling op dit punt formuleren.

Ten slotte mag niet worden vergeten dat bij persisterende TSH-spiegels boven de referentiewaarden, ondanks een dosis van meer dan 1,6 µg/kg, andere verklaringen kunnen worden overwogen (andere aandoening, probleem met therapietrouw).

Wat de bepaling van vrij T4 en vrij T3 betreft, wordt in de internationale richtlijnen niet aanbevolen om deze waarden te gebruiken om de behandeling aan te passen.

De jury merkt terloops op dat de symptomen van hypothyroïdie weinig specifiek zijn en kunnen afhangen van het placebo-effect van de behandeling.

De jury stelt daarom voor om te streven naar een TSH-gehalte binnen de referentiewaarden van het laboratorium. Bij persistentie van de symptomen in het geval van een normaal TSH moet eerder een alternatieve diagnose worden overwogen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



## 6.2. Wat is, buiten een bewezen hypothyroïdie, het nut van schildklierhormoonbehandeling in volgende klinische entiteiten: de aanpak van 'vermoeidheid', anti-aging, suppressietherapie bij euthyroïde multinodulaire goiter?

### 6.2.1. Wat is, buiten een bewezen hypothyroïdie, het nut van schildklierhormoonbehandeling in het kader van de aanpak van 'vermoeidheid'?

De BTA 2016 raadt aan om vermoeidheidssymptomen niet te behandelen met levothyroxine bij patiënten met een normale TSH-spiegel.

Daarnaast raadt NICE Fatigue aan om geen geneesmiddelen of supplementen voor te schrijven voor de behandeling van het chronisch vermoeidheidssyndroom.

Op basis van de huidige kennis stelt de jury dan ook voor om deze behandeling bij deze indicatie niet voor te schrijven. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

### 6.2.2. Wat is, buiten een bewezen hypothyroïdie, het nut van schildklierhormoonbehandeling in het kader van anti-aging?

De BTA 2016 raadt aan om patiënten met niet-specifieke symptomen en normale biochemische markers niet te behandelen met levothyroxine.

Bij gebrek aan bewijs van de werkzaamheid en bewezen risico's stelt de jury voor om bij deze indicatie deze behandeling niet toe te dienen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

### 6.2.3. Wat is, buiten een bewezen hypothyroïdie, het nut van schildklierhormoonbehandeling in het kader van suppressietherapie bij euthyroïde multinodulaire goiter?

NICE 2019 beveelt geen suppressietherapie met levothyroxine aan voor volwassenen met goedaardig euthyroïd struma, bij afwezigheid van ernstige symptomen, met name met betrekking tot de luchtwegen.

AACE/ACE/AME 2016 beveelt bij deze indicatie ook geen suppressieve behandeling aan, maar beveelt substitutietherapie aan bij patiënten met benigne struma en subklinische hypothyroïdie.

De deskundige wijst erop dat het voorschrijven van suppressietherapie de patiënt in een permanente hyperthyroïdie brengt, dat het een levenslange behandeling is, en dat er minder gevaarlijke en



doeltreffendere alternatieven zijn, zoals radiojood, chirurgie en thermo-ablatie. De jury stelt daarom voor om geen suppressietherapie voor te schrijven bij patiënten met goedaardige euthyroid struma. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

Wat betreft de substitutietherapie met levothyroxine bij patiënten met zowel goedaardig struma als subklinische hypothyroïdie neemt de jury geen standpunt in, in afwachting van studies over klinisch relevante uitkomsten. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)

## 6.3. Is er in de behandeling een plaats voor T3 (Triiodothyronine) versus T4 (Thyroxine)? Is er plaats voor een combinatiebehandeling bestaande uit T4 en T3?

### LT4 versus LT3

Zowel NICE 2019 als BTA 2016 bevelen LT4 aan als behandeling voor hypothyroïdie.

BTA 2016 meldt dat er geen bewijs is voor de werkzaamheid van LT3 en dat er twijfel bestaat over de onschadelijkheid ervan.

### Combinatiebehandeling

BTA 2016 en NICE 2019 raden aan om de LT4+LT3-combinatietherapie niet te gebruiken buiten bepaalde specifieke situaties (allergie voor de hulpstof van de standaardvormen, experimentele therapie).

De jury is van mening dat op basis van de huidige kennis er geen bewijs is voor de werkzaamheid of onschadelijkheid van LT3 in mono- of in combinatietherapie. Zij stelt daarom voor om deze behandeling niet in te zetten. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)



## 7. Opvolging van medicamenteuze behandeling, ongewenste effecten en eventuele drug-drug interacties

### 7.1. Hoe – concreet – de medicamenteuze behandeling van hypothyroïdie opvolgen? (Hierbij ligt de nadruk op de opvolging in de 1<sup>e</sup> lijn)

De jury sluit zich aan bij de voorstellen van de deskundige in de verschillende situaties (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*):

Opvolging van de medicamenteuze behandeling van **primaire hypothyroïdie**

- TSH-monitoring na initiatie van LT4 voor primaire hypothyroïdie tot een stabiel niveau is bereikt
  - o BTA 2016: om de 6-8 weken tot stabilisatie, vervolgens om de 4-6 maanden
- Eenmaal per jaar na stabilisatie

Opvolgen van de symptomen en klinische tekenen van hypothyroïdie is altijd zinvol.

Praktische aspecten van TSH-bepaling:

- kan op elk uur van de dag (best wel steeds op hetzelfde tijdstip omwille van circadiaans ritme)
- 6 weken wachten na een dosisaanpassing
- opvolging moet levenslang gebeuren

**Tabel 2.** Enkele situaties waarbij bijkomend TSH-controle wenselijk of vereist is bij patiënten met primaire hypothyroïdie onder behandeling met levothyroxine

Opstart van behandeling van lange duur met een geneesmiddel dat de vrij T4-spiegels wijzigt: bijvoorbeeld een proton-pomp inhibitor; oestrogeen; tyrosine-kinase inhibitor
Verandering van levothyroxine preparaat
Maagpathologie met verminderde levothyroxine-absorptie: Helicobacter Pylori infectie; atrofische gastritis; gastroparese
Intestinale aandoening met verminderde levothyroxine-absorptie: gluten-enteropathie, lactose intolerantie, chronisch inflammatoir darmlijden
Bariatrische heelkunde (verminderde T4 absorptie <i>versus</i> belangrijke gewichtsdeling)
Belangrijke veranderingen in lichaamsgewicht
Opstart fertiliteitsbehandeling bij de vrouw
Preconceptie; tijdens de zwangerschap; in het postpartum
Bij cardiale aritmie, in het bijzonder voorkamer fibrillatie



### Opvolging van de medicamenteuze behandeling **na behandeling voor gedifferentieerd schildkliercarcinoom**

Naast TSH moeten ook het vrij T4 en totaal of vrij T3 gemonitord worden.

Deze opvolging gebeurt eerder in de tweede lijn. Geïnteresseerden kunnen het voorstel van de deskundige in punt 7.1.2.2.5 van de *lange tekst* terugvinden.

### Opvolging van de behandeling van **secundaire hypothyroïdie**

Bepaling van serum TSH is niet bruikbaar. Bij deze patiënten wordt de therapie opgevolgd aan de hand van het vrij T4 (streefwaarde bovenste helft referentiegebied).

Bijkomende bepaling van vrij T3 kan nuttig zijn.

Ook dit wordt eerder in samenspraak met de tweede lijn opgevolgd.

## 7.2. Welke zijn mogelijke ongewenste effecten van de medicatie? Hoe ermee omgaan?

### Ongewenste effecten van levothyroxine (en liothyronine):

- Thyrotoxicose, vooral bij te hoge doses of te snelle dosisverhoging: agitatie, angst, slapeloosheid, gewichtsverlies, tremoren, hypertensie, palpitaties en ritmestoornissen, angineuze pijn, hoofdpijn, spierzwakte en krampen, warmte-intolerantie, zweten, blozen, hittedslag, koorts, onregelmatige menstruatie, diarree en braken. Deze ongewenste effecten verdwijnen gewoonlijk na verlaging van de dosering of tijdelijke stopzetting van de behandeling.
- Zelden: daling van de botdensiteit bij langdurig gebruik van hoge doses bij vrouwen na de menopauze.
- Verhoogde leverfunctietests
- Overgevoeligheidsreacties
- Thyrotoxische crisis is soms gemeld na massale of chronische intoxicatie
- Convulsies, hartritmestoornissen, hartfalen, coma en dood
- Reeds bestaand myasthenisch syndroom uitlokken of verergeren

Deze ongewenste effecten verdwijnen meestal na dosisvermindering of na tijdelijke stopzetting van de behandeling.

Om ongewenste effecten zoveel mogelijk te vermijden, geldt de regel “start low, go slow”, zeker in geval van langdurige hypothyroïdie of bij patiënten met een hoger risico op complicaties (zoals ouderen en patiënten met (cardiale) comorbiditeit).

Aangezien de behandeling met T3 nog eerder experimenteel is, moet men daar extra aandachtig zijn voor mogelijke ongewenste effecten.



### 7.3. Kan er zonder problemen worden overgeschakeld van het ene schildklierhormoonpreparaat naar het andere? Dient hierbij een specifieke opvolging ingesteld te worden?

De literatuur zegt dat er probleemloos moet kunnen overgeschakeld worden van het ene preparaat naar het andere.

Er kunnen echter verschillen zijn in absorptie door verschil in formulering. (*Expert opinion*)

De jury besluit: bij wijziging van preparaat, zeker als er symptomen optreden, is een extra controle TSH na minstens 6 weken aan te bevelen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

### 7.4. Met welke eventuele drug-drug interactie moet er rekening gehouden worden? - Welke geneesmiddelen beïnvloeden de absorptie van schildklierhormonen? - Welke geneesmiddelen beïnvloeden de leverklaring van schildklierhormonen? - Welke geneesmiddelen kunnen eventueel leiden tot hypothyroidie?

De jury stelt vast dat de deskundige informatie verstrekt over geneesmiddelen-interferenties die ruimer zijn dan de vraagstelling. De vragen beperkten zich tot specifieke soorten interacties, waardoor anderen niet aan bod kwamen. De jury kiest ervoor deze bijkomende informatie eveneens op te nemen in dit verslag, een antwoord te verstrekken dat verder gaat dan de gestelde vragen en alle verschillende subtypes van geneesmiddeleninteracties te behandelen.





**Tabel 3.** Geneesmiddelen die kunnen interfereren met de intestinale absorptie van levothyroxine.

<b>Verminderde intestinale absorptie door fysische interactie met levothyroxine**</b>
Calciumzouten
Ijzerpreparaten
Aluminium-houdende antacida
Fosfaatbinders
Cholestyramine; colesevelam
Raloxifeen
Orlistat*
<b>Verminderde intestinale absorptie door verhoogd maag pH</b>
Cimetidine
Proton-pomp inhibitoren

\* mechanisme nog onzeker

\*\* een interval van 4u tussen de inname van beide geneesmiddelen is aanbevolen. (BMJ 2019)

**Tabel 4.** Geneesmiddelen die de plasma-eiwitbinding van thyroxine beïnvloeden.

<b>Toegenomen eiwitbinding in plasma (= lager vrij T4; verminderde weefselbeschikbaarheid)</b>
Oestrogenen
Tamoxifen
Raloxifeen
Clofibrat
Fluorouracil; capecitabine
Mitotaan
<b>Verminderde eiwitbinding in plasma (= hoger vrij T4; verhoogde weefselbeschikbaarheid)</b>
Androgenen; anabolica
Glucocorticoïden
Furosemide
Heparine
NSAIDs; salicylaten
Nicotinezuur
Fenytoïne; carbamazepine



**Tabel 5.** Geneesmiddelen die het metabolisme van thyroxine beïnvloeden.

<b>Toegenomen hepatisch metabolisme door P450 inductie</b>
Phenytoïne
Carbamazepine
Fenobarbital
Valproaat
Rifampicine
Bexaroteen
Mitotaan
Antiretrovirale geneesmiddelen (bijv. etravirine)
<b>Toegenomen deactivatie door versnelde dejodatie type 3</b>
Tyrosine-kinase inhibitoren: imatinib; motesanib; sorafenib; sunitinib; vandetanib
<b>Verminderde activatie van T4 naar T3 door inhibitie dejodinase D2</b>
Propranolol*
Amiodarone**
Radiologische joodhoudende contrastagens
<b>Toegenomen activerend metabolisme van T4 naar T3</b>
Groeihormoon

\*Vergt in de regel geen dosisaanpassing

\*\*Vergt in de regel geen dosisaanpassing tenzij andere effecten zoals door thyreoïditis

**Tabel 6.** Geneesmiddelen die de secretie van het hypofysair TSH beïnvloeden.

<b>Kunnen het TSH verlagen</b>
Corticosteroiden
Dopamine ( $\geq 0.4$ mcg/kg/min); dopamine-agonisten
Tricyclische antidepressiva
Bexaroteen
Metformine
Octreotide ( $\geq 100$ mcg/dag); somatostatine-analogen
Monoclonaal anti-PD-1 antilichamen (nivolumab; pembrolizumab)*
Monoclonaal anti-CTLA-4 antilichamen (ipilumab; tremelimumab)*
<b>Kunnen het TSH verhogen</b>
Selectieve serotonine heropname remmers (SSRI)

\*cfr hypofysitis



**Tabel 7.** Geneesmiddelen die (residuele) thyroxineproductie kunnen verlagen

<b>Geneesmiddelen die thyroïditis kunnen induceren</b>
Tyrosine-kinase inhibitoren
Monoclonaal anti-PD-1 antilichamen (nivolumab; pembrolizumab)
Monoclonaal anti-CTLA-4 antilichamen (ipilumab; tremelimumab)
Monoclonaal anti-CD52 antilichamen (alemtuzumab)
Interferonen
Thalidomide; lenalidomide; pomalidomide
Amiodarone
<b>Geneesmiddelen die de synthese en/of secretie van thyroxine inhiberen</b>
Thiamazol
Propylthiouracil
Lithium
Aminoglutethimide
Joodhoudende radiografische contrastagens*

\*Tijdelijk effect



# Algemeen besluit

De symptomen van hypothyroïdie kunnen variëren naargelang de leeftijdscategorie, de ernst en de snelheid waarmee ze ontstaan, en van persoon tot persoon: chronische vermoeidheid, gewichtstoename, droge huid, constipatie. Ze kunnen ook afwezig zijn. De aanwezigheid van symptomen van hypothyroïdie heeft een lage gevoeligheid en specificiteit. Een diepe hypothyroïdie kan resulteren in concentratiestoornissen, slaapapneu, depressie of (uiterst zelden) multi-orgaanschade, het zogenoemde myxoedeem (mortaliteit van 60%). Bij ouderen kan hypothyroïdie paucisymptomatisch zijn. Bij kinderen en adolescenten kunnen, afhankelijk van de leeftijd en de ernst van de hypothyroïdie, ook groei- en mentale ontwikkelingsproblemen worden waargenomen. Maternale en/of foetale hypothyroïdie (met name een verlaagd vrij T3-gehalte) tijdens de zwangerschap kan ernstige gevolgen hebben voor het kind, met het risico op miskraam, doodgeboorte en aangeboren afwijkingen.

De diagnose van hypothyroïdie is gebaseerd op biologisch onderzoek en op de co-existentie van een verhoogde TSH-spiegel en een lage vrij T4-spiegel (volgens de normen van het laboratorium). De combinatie van deze twee elementen is een noodzakelijke en voldoende voorwaarde om de diagnose te stellen (*Expert opinion, sterke aanbeveling*).

Er wordt aanbevolen om eerst alleen het TSH-gehalte te bepalen en vervolgens, als er een afwijking is, in hetzelfde monster het vrij-T4-gehalte te bepalen (*Expert opinion, sterke aanbeveling*). De bepaling van het vrij T3 is trouwens alleen nuttig bij een laag TSH-gehalte (expert opinion-sterke aanbeveling). De bepaling van de anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antistoffen is niet formeel aangetoond als factor die de prognose en de behandeling van de ziekte beïnvloedt. Een MRI van de hypofyse is nuttig bij een vermoeden van centrale hypothyroïdie (secundaire hypothyroïdie). Andere bijkomende onderzoeken hebben geen bewezen nut bij hypothyroïdie (*Expert opinion, sterke aanbeveling*).

De oorzaken van hypothyroïdie kunnen zijn: vernietiging van het schildklierparenchym door een auto-immuunziekte (thyroiditis), chirurgie of blootstelling aan ioniserende straling, chronisch jodiumtekort, herstel van een subacute schildklierontsteking, acute jodiumtoediening (Wolff-Chaikoff-effect), schade aan de hypothalamus-hypofyse, geneesmiddelen (synthetische anti-schildklier-geneesmiddelen, amiodarone, lithium, tyrosine-kinase-inhibitoren, immunomodulators, anti-CTLA4). Er kunnen zeldzamere oorzaken zijn: aangeboren, genetische ziekte, resistentie tegen schildklierhormonen, infiltratie van de schildklier door een ontstekingsziekte (sarcoïdose, tuberculose, IgG4-ziekte) of hemochromatose.

De behandeling van hypothyroïdie kan bestaan uit het afzien van therapie wanneer de hypothyroïdie goed wordt verdragen en van voorbijgaande aard is, causaal wanneer de oorzaak is vastgesteld, of farmacologisch. De farmacologische behandeling bestaat in de toediening van alleen levothyroxine (LT4). De vereiste dosis wordt geschat op 1,6 µg/kg/dag. Bij 65-plussers en personen met antecedenten van cardiovasculaire aandoeningen is de aanbevolen startdosis 25 tot 50 µg/dag, langzaam te titreren (*Expert opinion, sterke aanbeveling*). Het effect van voedings-supplementen is bij deze indicatie niet aangetoond (*GRADE C, sterke aanbeveling*).

De diagnose van subklinische hypothyroïdie is ook gebaseerd op biologisch onderzoek. Ze komt overeen met een verhoogde TSH-spiegel maar met een normaal vrij T4-gehalte (*Expert opinion,*



*sterke aanbeveling*). De diagnostische aanpak is vergelijkbaar met die van hypothyroïdie (*Expert opinion, sterke aanbeveling*).

Het wordt niet aanbevolen om een patiënt met subklinische hypothyroïdie te behandelen met LT4 (*GRADE A, sterke aanbeveling*) met uitzondering van zwangere vrouwen (zie hieronder) en patiënten met een TSH-spiegel boven de 20 mU/L (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*). Verder geldt deze aanbeveling mogelijk niet voor patiënten jonger dan 30 jaar met een TSH-spiegel boven de 10 mU/L en patiënten met symptomen die als ernstig worden beschouwd (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*). Voedingssupplementen hebben ook bij deze indicatie geen bewezen effect.

De diagnostische criteria voor hypothyroïdie bij 65-plussers zijn dezelfde als bij jongeren (*Expert opinion, sterke aanbeveling*). Bij subklinische hypothyroïdie moet rekening worden gehouden met de leeftijdsgebonden fysiologische verhoging van de TSH-spiegel (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*).

De behandeling van hypothyroïdie bij ouderen bestaat in de toediening van LT4, met een startdosis van 25-50 µg/dag, langzaam te titreren (zie hierboven). De behandeling van subklinische hypothyroïdie bij ouderen heeft een ongunstige risico-batenverhouding. De behandeling moet niet worden gestart (*GRADE A, sterke aanbeveling*) en indien mogelijk worden stopgezet (*Expert opinion, sterke aanbeveling*).

Bij zwangere vrouwen zijn de diagnostische criteria voor hypothyroïdie dezelfde als bij de algemene bevolking: hypothyroïdie stemt overeen met een verhoogd TSH en een verlaagd vrij T4, en subklinische hypothyroïdie stemt overeen met een verhoogd TSH en een normaal vrij T4. Idealiter worden populatie- en trimester specifieke referentiewaarden gehanteerd. Bij afwezigheid hiervan kan als serum TSH-referentiewaarde in het eerste trimester 2,5 mU/L en in het tweede en derde trimester 3,0 mU/L gehanteerd worden. (BTA 2016) Voor vrij T4 worden best methode- en trimester specifieke referentiewaarden gehanteerd (*Expert opinion, sterke aanbeveling*). Het verdient de voorkeur om de diagnose vóór de conceptie te stellen.

Bij hypothyroïdie bij zwangere vrouwen is een behandeling met LT4 geïndiceerd in een dosis van 1,2 tot 1,6 µg/kg per dag (*Expert opinion, sterke aanbeveling*). Na de bevalling wordt aanbevolen om de behandeling met LT4 stop te zetten wanneer de ingenomen dosis lager is dan 50 µg/dag (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*). Bij patiënten met hypothyroïdie die worden behandeld met levothyroxine, wordt aanbevolen om vóór de zwangerschap het TSH te bepalen en de LT4-dosis aan te passen om een TSH-spiegel tussen de ondergrens van de referentiewaarden en 2,5 mU/L te bereiken (*Expert opinion, sterke aanbeveling*). In geval van een vermoede of bevestigde zwangerschap bij een patiënte die voor hypothyroïdie wordt behandeld, wordt aanbevolen om de LT4-dosis met 20-30% te verhogen (*Expert opinion, sterke aanbeveling*). Na de bevalling kan de LT4-dosis worden teruggebracht tot de startdosis, met een controle van de TSH-spiegel na 6 weken (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*).

Behandeling met T4 wordt aanbevolen bij een zwangere vrouw met een TSH-waarde boven 10 mU/L (*Expert opinion, sterke aanbeveling*), bij een TSH-waarde boven 4 mU/L of boven de referentiewaarden voor het trimester (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*) of ten slotte een TSH-waarde van meer dan 2,5 mU/L bij vrouwen met een voorgeschiedenis van vroeggeboorte of herhaalde miskramen (*GRADE C, zwakke aanbeveling*). Zodra de behandeling is gestart, is een redelijke doelstelling een TSH-spiegel tussen de ondergrens van de referentiewaarden en 2,5 mU/L (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*). De startdosis is 1 µg/kg per dag (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*). Na de bevalling kan de behandeling worden stopgezet (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*). Daarnaast wordt bij een geplande of lopende zwangerschap een behandeling met 150 µg kaliumjodide per dag aanbevolen (*Expert opinion, sterke aanbeveling*).



In het geval van een hypothyroïdie bij een patiënte met hypofertilititeit is een behandeling met LT4 geïndiceerd (*Expert opinion, sterke aanbeveling*). In het geval van een subklinische hypothyroïdie (TSH boven de 4 mU/L) bij een patiënte met hypofertilititeit is niet aangetoond dat een behandeling met LT4 de vruchtbaarheid verbetert, maar het vermindert waarschijnlijk het risico op ontwikkeling van hypothyroïdie tijdens de zwangerschap (*GRADE C, zwakke aanbeveling*). In het geval van een TSH-waarde tussen 2,5 en 4 mU/L en bij aanwezigheid van anti-TPO-antistoffen is het voordeel van een LT4-behandeling niet bewezen en moet deze op individuele basis worden toegepast (*GRADE C, zwakke aanbeveling*). Alle zwangere vrouwen moeten dagelijks ongeveer 250 µg jodium innemen. Vrouwen die zwanger willen worden of momenteel zwanger zijn, moeten hun dieet aanvullen met een dagelijks oraal supplement dat 150 µg jodium bevat in de vorm van kaliumjodide. Hier wordt optimaal 3 maanden voor de geplande zwangerschap mee gestart.

Obesitas wordt in verband gebracht met storingen in de schildklierfunctie, maar er zijn momenteel geen aanwijzingen dat hypothyroïdie een causale rol speelt bij gewichtstoename: schildklierstoornissen lijken eerder een gevolg te zijn van obesitas en zijn omkeerbaar bij gewichtsverlies.

De diagnostische criteria voor hypothyroïdie en subklinische hypothyroïdie zijn dezelfde bij zwaarlijvige en niet-zwaarlijvige personen. (*Expert opinion*) Het gebruik van LT4 om gewichtsvermindering te bereiken bij een zwaarlijvige euthyroïde persoon wordt sterk afgeraden (*Expert opinion, sterke aanbeveling*).

Bij de behandeling van hypothyroïdie met LT4 moet worden gestreefd naar een normalisering van de TSH-spiegel. De LT4-dosis moet niet worden aangepast op basis van symptomen, aangezien deze weinig specifiek zijn en onderhevig zijn aan het placebo-effect (*Expert opinion, sterke aanbeveling*). Bij persistentie van de symptomen in het geval van een genormaliseerd TSH moet eerder een andere diagnose worden gezocht dan hypothyroïdie: chronische ziekte of andere auto-immuunziekte (*Expert opinion, sterke aanbeveling*).

LT4 wordt niet aanbevolen voor de behandeling van vermoeidheid, met name bij het chronisch vermoeidheidssyndroom, noch voor de behandeling van specifieke symptomen (anti-aging) (*GRADE C, sterke aanbeveling*).

Het gebruik van LT4 als onderdrukkende behandeling bij euthyroïd struma wordt afgeraden, omdat het weinig effectief is, het effect omkeerbaar is bij stopzetting van de behandeling en het de patiënt in een permanente hyperthyroïdie brengt (*GRADE B, sterke aanbeveling*). Bovendien zijn er doeltreffendere alternatieven, zoals chirurgie, radioactief jodium en thermoablatie (*Expert opinion, sterke aanbeveling*).

Het gebruik van triiodothyronine (LT3) in mono- of in combinatietherapie wordt afgeraden ongeacht de indicatie, met uitzondering van klinische proeven (*Expert opinion, sterke aanbeveling*).

Levothyroxine wordt bij voorkeur op een lege maag ingenomen: (30 minuten - 1 uur voor het ontbijt of bij het slapen gaan / 4 uur na de laatste maaltijd, afhankelijk van mogelijke medicamenteuze en nutritionele interacties en/of om praktische redenen voor de patiënt) en moet elke dag op hetzelfde tijdstip worden ingenomen. Na instelling van een T4-behandeling moeten de TSH-spiegels om de 6 weken worden gecontroleerd totdat een streefwaarde is bereikt. Daarna moet het TSH-gehalte eenmaal per jaar worden gecontroleerd. De TSH-spiegel moet in de volgende situaties worden gecontroleerd: bij de start van een medicamenteuze behandeling die interfereert met het metabolisme van de schildklier of de farmacokinetiek van LT4 (zie onderstaande lijst), optreden van een digestieve pathologie (atrofische gastritis, *Helicobacter pylori*-infectie, gastroparesis, lactose-intolerantie, gluten-intolerantie enteropathie, ontstekingsziekte van het spijsverteringskanaal,



bariatrische chirurgie, significante verandering in lichaamsgewicht, verandering in de formulering van het LT4-preparaat, in de preconceptionele periode, onvruchtbaarheidsprobleem, hartritmestoornis (*Expert opinion, sterke aanbeveling*).

De aard van de opvolging en de doelstellingen kunnen verschillen in geval van zwangerschap (zie hierboven), schildkliercarcinoom of secundaire hypothyroïdie (zie de tekst van de deskundige (7.1.2. van de *lange tekst*) voor meer details).

De ongewenste effecten van LT4 en LT3 zijn:

- Thyrotoxicose, vooral bij te hoge doses of te snelle verhoging van de doses, agitatie, angst, slapeloosheid, gewichtsverlies, tremor, hypertensie, hartkloppingen en aritmie, angina, hoofdpijn, spierzwakte en -krampen, warmte-intolerantie, zweten, flushing, hitteberoerte, koorts, onregelmatige menstruatie, diarree en braken. Deze ongewenste effecten verdwijnen meestal na verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling.
- In zeldzame gevallen wordt bij langdurig gebruik bij postmenopauzale vrouwen een afname van de botmassa waargenomen.
- Verstoorde levertesten
- Overgevoeligheidsreactie
- Er is soms melding gemaakt van een thyrotoxische crisis na acute of chronische intoxicatie
- Convulsies, hartritmestoornissen, hartfalen, coma en overlijden kunnen ook worden waargenomen

De symptomen verdwijnen meestal na een verlaging van de dosering of een tijdelijke stopzetting van de behandeling.

Om ongewenste effecten te voorkomen is het het meest doeltreffend om te beginnen met lage doses die vervolgens geleidelijk worden verhoogd bij risicogroepen (*Expert opinion, sterke aanbeveling* - zie hierboven).

Een behandeling met T3 blijft experimenteel en moet specifiek worden opgevolgd zoals bepaald in het protocol van de klinische studie.

Een aanpassing van de behandeling van het ene preparaat naar het andere is geen probleem, mits de TSH-waarden na zes weken worden gecontroleerd, vooral als nieuwe symptomen optreden.

Sommige geneesmiddelen kunnen de behandeling van hypothyroïdie verstoren, hetzij via interferentie met de intestinale absorptie van T4 (ijzerzouten, calciumzouten, aluminium, maagzuurremmers, fosfaatbinders), hetzij via interferentie met de eiwitbinding (oestrogenen, tamoxifen, fluorouracil, mitotaan, androgenen, corticosteroiden, heparine, NSAID's, fenytoïne, carbamazepine, furosemide) of door verhoging van het metabolisme via inductie van cytochroom P450 (fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, mitotaan, antiretrovirale middelen). Sommige kunnen interfereren met de omzetting van T4 in T3 (propranolol, amiodaron, jodiumhoudende contrastmiddelen, corticosteroiden, tyrosinekinaseremmers, groeihormoon). Sommige geneesmiddelen kunnen een daling van de TSH-spiegel veroorzaken (corticosteroiden, bexaroteen, tricyclische antidepressiva, dopamine-agonisten, octreotide, metformine, anti-PD1- en anti-CTLA4-antistoffen) of een stijging van de TSH-spiegel (SSRI) Sommige geneesmiddelen kunnen ook thyroïditis veroorzaken (amiodaron, thalidomide-derivaten, tyrosinekinaseremmers, anti-PDL1, anti-CTLA4, anti-CD52-antistoffen, interferon).

Ten slotte kunnen sommige interfereren met de synthese van schildklierhormonen (thiamazol, propylthiouracil, lithium, jodiumhoudende contrastmiddelen).



De jury dringt aan op degelijke informatie zowel van patiënten door betrokken hulpverleners als van de bevolking door de overheid.

In eerste instantie hebben allen de verantwoordelijkheid de bevolking optimaal in te lichten over mogelijke alarmsymptomen van schildklierlijden en ook over een gezonde levensstijl met voldoende beweging en evenwichtige voeding als preventie voor zoveel aandoeningen.

De jury zou het appreciëren als uit dit consensusrapport een patiëntenfolder met concrete informatie tot stand komt, die dan zo breed mogelijk verspreid wordt. Dit kan via artsen, apothekers en hun (wetenschappelijke) verenigingen, via ziekenfondsen, patiëntenorganisaties, zowel op papier als via websites en social media.

Een eerlijke dialoog tussen patiënt en hulpverlener (arts, apotheker, verpleegkundige, ...) moet ervoor zorgen dat

- medicatie op het correcte moment ingenomen wordt (op het juiste tijdstip, voor of na de maaltijd),
- in verband met mogelijke interactie, niet samen met sommige voedingsstoffen en/of met andere medicatie
- bij eventuele deprescribing, de patiënt en/of zijn mantelzorgers optimaal geïnformeerd en begeleid wordt
- de therapietrouw verbetert
- er een gunstig effect op de uitkomst volgt

Wetenschappelijke verenigingen en de overheid kunnen artsen aanzetten tot rationeel gebruik van zowel medicatie als van bloed- en andere technische onderzoeken.

De jury ziet ook de mogelijkheid terugbetalingscriteria aan te passen. De jury stelt nl. vast dat qua terugbetaling van schildkliertesten actueel volgende regels gelden:

- 546173 546184 Doseran van schildklier stimulerend hormoon (TSH) B 250 (Maximum 1) (Cumulregel 218, 311, 322)

- 546276 546280 Doseran van vrije T4 B 250 (Maximum 1) (Cumulregel 218, 219)

- 546291 546302 Doseran van vrije T3 B 250 (Maximum 1) (Cumulregel 218, 220)

546070 546081 Doseran van totale thyroxine (T4) en van het thyroxine bindend globuline (TBG) of de saturatiecapaciteit van thyroxine bindend globuline (TBG) B 200 (Maximum 1) (Cumulregel 218, 219)

- 559252 559263 Doseran van totaal triiodothyronine (T3) en van thyroxine bindend globuline (TBG) of van de saturatiecapaciteit van het thyroxine bindend globuline (TBG) B 200 (Maximum 1) (Cumulregel 218, 220)

#### **Cumulregels:**

**218** Maximum twee van de verstrekkingen 546070-546081, 546173-546184, 546276-546280, 546291-546302 en 559252-559263 mogen aangerekend worden aan de ZIV. Indien minstens één van de resultaten van de uitgevoerde analyses buiten de referentiewaarden ligt mag een derde analyse uit de lijst van de verstrekkingen 546070-546081, 546276- 546280, 546291-546302, 546173-546184 en 559252-559263 supplementair worden aangerekend

**219** De verstrekkingen 546070 - 546081 en 546276 - 546280 mogen onderling niet worden gecumuleerd.

**220** De verstrekkingen 559252 - 559263 en 546291 - 546302 mogen onderling niet worden gecumuleerd.

De jury vraagt zich af het niet wenselijk zou zijn dat de terugbetalingscriteria aangepast worden aan de actuele wetenschappelijke consensus en dat:

- in eerste instantie enkel een TSH-bepaling terugbetaald zou worden





- een vrij T4 (op hetzelfde staal) alleen bij verhoging TSH; en dan geen T3
- een vrij T3 (op hetzelfde staal) alleen bij verlaging TSH
- anti TPO maar éénmalig en bij fertiliteitsproblemen
- ....

Ook de terugbetaling van levothyroxine zou, best met een eenvoudige procedure, kunnen beperkt worden tot de actuele wetenschappelijke consensus. Concreet: manifeste hypothyroïdie, bepaalde gevallen van subklinische hypothyroïdie bij zwangeren, subklinische hypothyroïdie met een TSH > 20 mU/L, subklinische hypothyroïdie bij personen - 30j en TSH > 10 mU/L.

De jury laat dit uiteraard over aan de wijsheid van de daartoe bevoegde instanties.

Waar nodig moet wetenschappelijk onderzoek gestimuleerd en gefinancierd worden. De jury denkt daarbij aan concrete punten waar heden ten dage onvoldoende evidentie bestaat zoals subklinische hypothyroïdie bij zwangerschap en ouderen.