



Comité voor de evaluatie van  
de medische praktijk  
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 24 november 2022

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



### **Juryrapport**

Volledige (lange) 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 Volledige (lange) 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>3</b>
i.1. Methodologie van de consensus-vergadering .....	4
i.2. GRADE.....	5
i.3. Overzicht van de vragen .....	6
i.4. Definities.....	8
i.5. Overzicht van de specialiteiten .....	10
i.6. Kritische beschouwingen van de literatuurgroep .....	11
<i>i.6.1. Scope van de review</i> .....	<i>11</i>
i.6.1.1. Populaties .....	11
i.6.1.2. Interventies .....	11
i.6.1.3. Uitkomsten .....	12
<i>i.6.2. Algemene opmerkingen</i> .....	<i>12</i>
i.6.2.1. Niet statistisch significante resultaten .....	12
i.6.2.2. Schildklierantilichamen.....	12
<i>i.6.3. Opmerkingen bij specifieke hoofdstukken</i> .....	<i>13</i>
i.6.3.1. Richtlijnen.....	13
i.6.3.2. Voedingssupplementen .....	13
i.6.3.3. Oudere personen.....	13
i.6.3.4. Zwangerschap en infertiliteit.....	14
i.6.3.5. Euthyroid multinodulair struma .....	15
i.6.3.6. Chronische vermoeidheid en anti-aging .....	15
i.6.3.7. Obesitas .....	15
i.7. Cijfermateriaal over verbruik van schildklierhormonen en aantallen uitgevoerde testen voor biochemische parameters (Van de Castele 2022).....	17
<i>i.7.1. Bronnen cijfermateriaal</i> .....	<i>17</i>
<i>i.7.2. Bespreking patiëntenaantallen met levothyroxine</i> .....	<i>17</i>
<i>i.7.3. Bespreking volumes en RIZIV-uitgaven levothyroxine</i> .....	<i>18</i>
<i>i.7.4. Bespreking dagdosis levothyroxine</i> .....	<i>18</i>
<i>i.7.5. Bespreking schildkliertesten</i> .....	<i>19</i>
<i>i.7.6. Besluit</i> .....	<i>19</i>
<b>BESLUITEN</b> .....	<b>23</b>
<b>Deel 1. Algemeen concept van hypothyroïdie</b> .....	<b>24</b>
1.1. Welke zijn de criteria om de diagnose hypothyroïdie te kunnen stellen?.....	25
1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	25
1.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	25
1.1.1.2. Wat zeggen de studies? .....	25
1.1.2. Wat zegt de deskundige? (Decallonne 2022) ( <i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	25
1.1.2.1. Definitie hypothyroïdie .....	25
1.1.2.1.1. Overt versus subklinisch .....	26
1.1.2.1.2. Primair (thyroïdaal) versus extra-thyroïdaal .....	26
1.1.2.1.3. Verloop .....	26
1.1.3. Wat besluit de jury? .....	27
1.2. Welke zijn de mogelijke oorzaken van hypothyroïdie?.....	27
1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	27
1.2.2. Wat zegt de deskundige? (Decallonne 2022) ( <i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	27
1.2.2.1. Pathofysiologie en oorzaken van hypothyroïdie .....	27
1.2.2.1.1. Pathofysiologie .....	27
1.2.2.1.2. De oorzaken van hypothyroïdie zijn.....	27

1.2.3. Wat besluit de jury? .....	28
1.3. Hoe wordt de diagnose gesteld? Welke zijn essentiële testen/onderzoeken? En welke testen zijn niet noodzakelijk?.....	29
1.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	29
1.3.2. Wat zegt de deskundige? (Decallonne 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure).....	29
1.3.2.1. Diagnose hypothyroïdie .....	29
1.3.2.1.1. Kliniek .....	29
1.3.2.1.2. Screening .....	30
1.3.2.1.3. Essentiële biochemische testen .....	30
1.3.2.1.4. Niet-essentiële testen .....	30
1.3.3. Wat besluit de jury? .....	31
1.4. Welke zijn de farmacotherapeutische mogelijkheden (therapeutische klassen)?.....	32
1.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	32
1.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	32
1.4.1.2. Wat zeggen de studies? .....	33
1.4.2. Wat zegt de deskundige? (Decallonne 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure).....	33
1.4.2.1. Behandeling hypothyroïdie .....	33
1.4.2.1.1. Conservatief .....	33
1.4.2.1.2. Causaal .....	33
1.4.2.1.3. Farmacotherapeutisch .....	33
1.4.3. Wat besluit de jury? .....	34
1.5. Is er een rol weggelegd voor voeding en/of nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke?.....	35
1.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	35
1.5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	35
1.5.1.2. Wat zeggen de studies? .....	35
1.5.1.2.1. Jodium versus placebo voor manifeste hypothyroïdie .....	35
1.5.1.2.2. Selenium versus placebo voor manifeste hypothyroïdie .....	35
1.5.1.2.3. IJzer versus placebo voor manifeste of subklinische hypothyroïdie .....	36
1.5.1.2.4. Omega 3 versus placebo voor manifeste of subklinische hypothyroïdie .....	36
1.5.1.2.5. Vitamine D bij hypothyroïdie of subklinische hypothyroïdie .....	36
1.5.2. Wat zegt de deskundige? (Decallonne 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure).....	37
1.5.2.1. Niet-farmacotherapeutisch: supplementen .....	37
1.5.3. Wat besluit de jury? .....	37
<b>Deel 2. Subklinische hypothyroïdie .....</b>	<b>38</b>
2.1. Welke zijn de criteria om de diagnose subklinische hypothyroïdie te kunnen stellen? .....	39
2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	39
2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	39
2.1.1.2. Wat zeggen de studies? .....	40
2.1.2. Wat zegt de deskundige? (Gruson 2022) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure) .....	40
2.1.2.1. Subklinische hypothyroïdie .....	40
2.1.2.2. Nadelige klinische gevolgen verbonden aan subklinische hypothyroïdie .....	40
2.1.2.3. Niveau van subklinische hypothyroïdie in functie van TSH-concentraties .....	40
2.1.3. Wat besluit de jury? .....	41
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.)?.....	42
2.1.a.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	42
2.1.a.2. Wat zegt de deskundige? .....	42
2.1.a.3. Wat besluit de jury?.....	42
2.1.b. Is er een verschillende TSH-drempelwaarde naargelang leeftijd, geslacht, etniciteit? Zo ja, welk is deze drempelwaarde?.....	42
2.1.b.1. Wat zegt de literatuurstudie? .....	42
2.1.b.2. Wat zegt de deskundige? (Gruson 2022) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure) .....	43
2.1.b.2.1. Een pleidooi voor leeftijds- en geslachtsspecifieke referentiewaarden .....	43
2.1.b.2.2. Biologische variatie.....	43

2.1.b.3. Wat besluit de jury? .....	44
2.2. Welke andere testen/onderzoeken kunnen bij deze diagnose zinvol zijn?.....	44
2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	44
2.2.2. Wat zegt de deskundige? (Gruson 2022) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure) .....	45
2.2.2.1. Schildklierfunctietests .....	45
2.2.2.2. Rationeel gebruik van TFT's en screening op subklinische hypothyroïdie .....	45
2.2.2.3. Standaardisatie van TFT's.....	47
2.2.3. Wat besluit de jury? .....	47
2.3. Wat is het preventief en therapeutisch belang van voeding en nutritionele supplementen?.....	48
2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	48
2.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	48
2.3.1.2. Wat zeggen de studies? .....	48
2.3.1.2.1. Jodium versus placebo voor subklinische hypothyroïdie.....	48
2.3.1.2.2. Selenium versus geen behandeling voor subklinische hypothyroïdie .....	48
2.3.1.2.3. IJzer versus placebo voor manifeste of subklinische hypothyroïdie .....	49
2.3.1.2.4. Omega 3 versus placebo voor manifeste of subklinische hypothyroïdie.....	49
2.3.1.2.5. Vitamine D bij hypothyroïdie of subklinische hypothyroïdie .....	49
2.3.2. Wat zegt de deskundige? .....	49
2.3.3. Wat besluit de jury? .....	49
2.4. Is er een plaats voor farmacotherapie bij subklinische hypothyroïdie, en zo ja, voor welke? .....	50
2.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	50
2.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	50
2.4.1.2. Wat zeggen de studies? .....	50
2.4.2. Wat zegt de deskundige? .....	51
2.4.3. Wat besluit de jury? .....	51
<b>Deel 3. Hypothyroïdie en ouderen .....</b>	<b>52</b>
3.1. Diagnostische criteria .....	53
3.1.1. Welke zijn de criteria om de diagnose “subklinische hypothyroïdie” bij ouderen te kunnen stellen?.....	53
3.1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? .....	53
3.1.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? .....	53
3.1.1.1.2. Wat zeggen de studies? .....	53
3.1.1.2. Wat zegt de deskundige? (Boland 2022) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure).....	53
3.1.1.3. Wat besluit de jury? .....	55
3.1.2. Welke zijn de criteria om de diagnose “hypothyroïdie” bij ouderen te kunnen stellen? .....	56
3.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? .....	56
3.1.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? .....	56
3.1.2.1.2. Wat zeggen de studies? .....	56
3.1.2.2. Wat zegt de deskundige? (Boland 2022) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure).....	56
3.1.2.3. Wat besluit de jury? .....	57
3.2. Wanneer moeten ouderen behandeld worden? Welke zijn hiervoor de criteria? .....	57
3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	57
3.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	57
3.2.1.2. Wat zeggen de studies? .....	58
3.2.1.2.1. Levothyroxine versus placebo voor oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie 58	
3.2.1.2.2. Levothyroxine versus placebo voor oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyroïdie 60	
3.2.1.2.3. Levothyroxine versus placebo voor oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie en een cardiovasculaire voorgeschiedenis .....	61
3.2.1.2.4. Levothyroxine versus placebo voor oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie en ZONDER een cardiovasculaire voorgeschiedenis .....	62
3.2.2. Wat zegt de deskundige? (Boland 2022) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure).....	63
3.2.2.1. Wanneer oudere mensen met subklinische hypothyroïdie behandelen? Welke zijn de criteria? ...	63
3.2.2.2. Wanneer oudere mensen met hypothyroïdie (HT) behandelen? Welke zijn de criteria? .....	69
3.2.3. Wat besluit de jury? .....	69

3.2.3.1.	Subklinische hypothyroïdie .....	69
3.2.3.2.	Hypothyroïdie.....	69
3.3.a.	<i>Hoe behandelen: farmacologisch?</i> .....	69
3.3.a.1.	Wat zegt de literatuurstudie?.....	69
3.3.a.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen? .....	69
3.3.a.1.2.	Wat zeggen de studies? .....	70
3.3.a.2.	Wat zegt de deskundige? (Boland 2022) ( <i>vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	70
3.3.a.2.1.	Hoe oudere mensen met subklinische hypothyroïdie behandelen? .....	70
3.3.a.2.2.	Hoe oudere mensen met hypothyroïdie behandelen?.....	71
3.3.a.3.	<i>Wat besluit de jury?</i> .....	71
3.3.b.	<i>Hoe behandelen: niet-farmacologisch?</i> .....	72
3.3.b.1.	Wat zegt de literatuurstudie? .....	72
3.3.b.2.	Wat zegt de deskundige? (Boland 2022) ( <i>vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	72
3.3.b.3.	<i>Wat besluit de jury?</i> .....	72
3.4.	<i>Hoe opvolgen?</i> .....	72
3.4.1.	Wat zegt de literatuurstudie?.....	72
3.4.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?.....	72
3.4.1.2.	Wat zeggen de studies? .....	72
3.4.2.	Wat zegt de deskundige? (Boland 2022) ( <i>vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	73
3.4.2.1.	Hoe de follow-up van oudere mensen met subklinische hypothyroïdie organiseren? .....	73
3.4.2.2.	Hoe de follow-up van oudere mensen met hypothyroïdie organiseren? .....	74
3.4.3.	<i>Wat besluit de jury?</i> .....	74
<b>Deel 4.</b>	<b>Hypothyroïdie bij zwangeren en vrouwen met fertiliteitsproblemen .....</b>	<b>75</b>
4.1.	<i>Zwangerschap</i> .....	76
4.1.1.	Diagnostische criteria .....	76
4.1.1.1.	Welke zijn de criteria om de diagnose “subklinische hypothyroïdie” bij zwangere vrouwen te kunnen stellen? .....	76
4.1.1.1.1.	Wat zegt de literatuurstudie?.....	76
4.1.1.1.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?.....	76
4.1.1.1.1.2.	Wat zeggen de studies? .....	77
4.1.1.1.2.	Wat zegt de deskundige? (Unuane 2022) ( <i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i> ) .....	77
4.1.1.1.3.	<i>Wat besluit de jury?</i> .....	77
4.1.1.2.	Welke zijn de criteria om de diagnose “hypothyroïdie” bij zwangere vrouwen te kunnen stellen? .....	77
4.1.1.2.1.	Wat zegt de literatuurstudie? .....	77
4.1.1.2.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?.....	77
4.1.1.2.1.2.	Wat zeggen de studies? .....	77
4.1.1.2.2.	Wat zegt de deskundige? (Unuane 2022) ( <i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i> ) .....	77
4.1.1.2.3.	<i>Wat besluit de jury?</i> .....	78
4.1.2.	Is een schildklier-screening in deze specifieke populatie aanbevolen?.....	79
4.1.2.1.	Wat zegt de literatuurstudie? .....	79
4.1.2.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen? .....	79
4.1.2.1.2.	Wat zeggen de studies? .....	79
4.1.2.2.	Wat zegt de deskundige? (Unuane 2022) ( <i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i> ) .....	80
4.1.2.3.	<i>Wat besluit de jury?</i> .....	80
4.1.3.	Hoe behandelen? Is er hierbij een rol weggelegd voor voeding en nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke? .....	81
4.1.3.1.	Wat zegt de literatuurstudie? .....	81
4.1.3.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen? .....	81
4.1.3.1.1.1.	Aanpak van hypothyroïdie .....	81
4.1.3.1.1.2.	Een rol voor voedingssupplementen?.....	82
4.1.3.1.2.	Wat zeggen de studies? .....	83
4.1.3.1.2.1.	Levothyroxine versus placebo of geen behandeling bij zwangere vrouwen met subklinische hypothyroïdie .....	83
4.1.3.1.2.2.	Levothyroxine versus placebo of geen behandeling bij zwangere vrouwen met subklinische hypothyroïdie en een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies.....	85



4.1.3.1.2.3. Levothyroxine versus placebo of geen behandeling bij euthyroïde TPOAb-positieve zwangere vrouwen .....	86
4.1.3.1.2.4. Levothyroxine versus placebo of geen behandeling bij euthyroïde TPOAb-positieve zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies.....	88
4.1.3.2. Wat zegt de deskundige? .....	89
4.1.3.2.1. Unuane (Unuane 2022) ( <i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i> ) .....	89
4.1.3.2.2. Kaufman (Kaufman 2022) ( <i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	90
4.1.3.3. Wat besluit de jury? .....	91
4.1.4. Hoe opvolgen?.....	92
4.1.4.1. Wat zegt de literatuurstudie? .....	92
4.1.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? .....	92
4.1.4.1.2. Wat zeggen de studies? .....	92
4.1.4.2. Wat zegt de deskundige? .....	93
4.1.4.2.1. Unuane (Unuane 2022) ( <i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i> ) .....	93
4.1.4.2.2. Kaufman (Kaufman 2022) ( <i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	93
4.1.4.3. Wat besluit de jury? .....	94
4.2. Fertiliteitsproblemen .....	95
4.2.1. Hoe de link leggen? Welke testen/onderzoeken? .....	95
4.2.1.1. Hoe de link leggen tussen fertiliteit en subklinische hypothyroïdie? Welke testen/onderzoeken zijn hierbij zinvol en welke niet? .....	95
4.2.1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? .....	95
4.2.1.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	95
4.2.1.1.1.2. Wat zeggen de studies? .....	95
4.2.1.1.2. Wat zegt de deskundige? (Unuane 2022) ( <i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i> ) .....	95
4.2.1.1.3. Wat besluit de jury? .....	96
4.2.1.2. Hoe de link leggen tussen fertiliteit en hypothyroïdie? Welke testen/onderzoeken zijn zinvol en welke niet? 96	
4.2.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? .....	96
4.2.1.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	96
4.2.1.2.1.2. Wat zeggen de studies? .....	96
4.2.1.2.2. Wat zegt de deskundige? (Unuane 2022) ( <i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i> ) .....	96
4.2.1.2.3. Wat besluit de jury? .....	97
4.2.2. Is een screening in geval van fertiliteitsproblematiek aanbevolen?.....	97
4.2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? .....	97
4.2.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? .....	97
4.2.2.1.2. Wat zeggen de studies? .....	98
4.2.2.2. Wat zegt de deskundige? (Unuane 2022) ( <i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	98
4.2.2.3. Wat besluit de jury?.....	98
4.2.3. Hoe behandelen? Is er hierbij een rol weggelegd voor voeding en nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke? .....	98
4.2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie? .....	98
4.2.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? .....	98
4.2.3.1.1.1. Aanpak van schildklierhypofunctie .....	98
4.2.3.1.1.2. Rol van voedingssupplementen .....	99
4.2.3.1.2. Wat zeggen de studies? .....	99
4.2.3.1.2.1. Levothyroxine versus placebo voor vrouwen met subfertiliteit, euthyroïde auto-immune schildklierziekte en subklinische hypothyroïdie.....	99
4.2.3.2. Wat zegt de deskundige? (Unuane 2022) ( <i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	100
4.2.3.3. Wat besluit de jury? .....	101
4.2.4. Hoe opvolgen?.....	102
4.2.4.1. Wat zegt de literatuurstudie? .....	102
4.2.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? .....	102
4.2.4.1.2. Wat zeggen de studies? .....	102
4.2.4.2. Wat zegt de deskundige? .....	102
4.2.4.2.1. Unuane (Unuane 2022) ( <i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i> ) .....	102

4.2.4.2. Kaufman (Kaufman 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure).....	102
4.2.4.3. Wat besluit de jury? .....	103
<b>Deel 5. Hypothyroïdie en lichaamsgewicht .....</b>	<b>104</b>
5.1. Bestaat er een eventueel (oorzakelijk) verband tussen lichaamsgewicht en hypothyroïdie? .....	105
5.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	105
5.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	105
5.1.1.2. Wat zeggen de studies? .....	105
5.1.2. Wat zegt de deskundige? (Lapauw 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	106
5.1.3. Wat besluit de jury? .....	108
5.2. Treden er veranderingen op in de schildklierfunctie in geval van obesitas (BMI ≥ 30)?.....	109
5.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	109
5.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	109
5.2.1.2. Wat zeggen de studies? .....	109
5.2.2. Wat zegt de deskundige? (Lapauw 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	109
5.2.3. Wat besluit de jury? .....	111
5.3. Wat zijn de diagnostische criteria om van een te behandelen hypothyroïdie te spreken bij obese personen?.....	112
5.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	112
5.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	112
5.3.1.2. Wat zeggen de studies? .....	112
5.3.2. Wat zegt de deskundige? (Lapauw 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	112
5.3.3. Wat besluit de jury? .....	113
5.4. Zin/onzin van de toediening van schildklierhormoon bij obese personen zonder hypothyroïdie? .....	114
5.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	114
5.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	114
5.4.1.2. Wat zeggen de studies? .....	114
5.4.2. Wat zegt de deskundige? (Lapauw 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	114
5.4.3. Wat besluit de jury? .....	115
<b>Deel 6. Aanpak op basis van symptomatologie versus biochemische parameters.....</b>	<b>116</b>
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?.....	117
6.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	117
6.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	117
6.1.1.2. Wat zeggen de studies? .....	118
6.1.2. Wat zegt de deskundige? (Burlacu 2022) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure).....	118
6.1.2.1. Symptomen en diagnose van hypothyroïdie.....	118
6.1.2.2. Symptomen tijdens de behandeling van hypothyroïdie – algemene beschouwingen .....	119
6.1.2.2.1. Symptomen tijdens de behandeling van uitgesproken hypothyroïdie .....	120
6.1.2.2.2. Symptomen tijdens de behandeling van subklinische hypothyroïdie.....	120
6.1.2.3. Hoe kan men de behandeling van hypothyroïdie bijsturen? .....	121
6.1.2.3.1. Is er een plaats voor de dosering van vrij T3 versus vrij T4? .....	121
6.1.3. Wat besluit de jury? .....	122
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?.....	123
6.2.1. Wat is, buiten een bewezen hypothyroïdie, het nut van schildklierhormoonbehandeling in het kader van de aanpak van ‘vermoeidheid’? .....	123
6.2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? .....	123
6.2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen? .....	123
6.2.1.1.2. Wat zeggen de studies? .....	123
6.2.1.2. Wat zegt de deskundige? (Burlacu 2022) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure).....	124
6.2.1.3. Wat besluit de jury?.....	124
6.2.2. Wat is, buiten een bewezen hypothyroïdie, het nut van schildklierhormoonbehandeling in het kader van anti-aging?.....	125

6.2.2.1.	Wat zegt de literatuurstudie? .....	125
6.2.2.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen? .....	125
6.2.2.1.2.	Wat zeggen de studies? .....	125
6.2.2.2.	Wat zegt de deskundige? (Burlacu 2022) ( <i>vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	125
6.2.2.3.	Wat besluit de jury? .....	126
6.2.3.	Wat is, buiten een bewezen hypothyroïdie, het nut van schildklierhormoonbehandeling in het kader van suppressietherapie bij euthyroïde multinodulaire goiter? .....	126
6.2.3.1.	Wat zegt de literatuurstudie? .....	126
6.2.3.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen? .....	126
6.2.3.1.2.	Wat zeggen de studies? .....	126
6.2.3.2.	Wat zegt de deskundige? (Burlacu 2022) ( <i>vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	127
6.2.3.3.	Wat besluit de jury? .....	128
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? .....	129
6.3.1.	Wat zegt de literatuurstudie?.....	129
6.3.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?.....	129
6.3.1.2.	Wat zeggen de studies? .....	130
6.3.2.	Wat zegt de deskundige? (Burlacu 2022) ( <i>vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure</i> ).....	130
6.3.3.	Wat besluit de jury? .....	132
<b>Deel 7.</b>	<b>Opvolging van medicamenteuze behandeling, ongewenste effecten en eventuele drug-drug interacties.....</b>	<b>133</b>
7.1.	Hoe – concreet – de medicamenteuze behandeling van hypothyroïdie opvolgen? (Hierbij ligt de nadruk op de opvolging in de 1 <sup>e</sup> lijn) .....	134
7.1.1.	Wat zegt de literatuurstudie?.....	134
7.1.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?.....	134
7.1.1.2.	Wat zeggen de studies? .....	134
7.1.2.	Wat zegt de deskundige? (Kaufman 2022) ( <i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i> ) .....	134
7.1.2.1.	Doelstellingen en algemene context.....	134
7.1.2.2.	Opvolging van de behandeling van primaire hypothyroïdie met levothyroxine .....	135
7.1.2.2.1.	Welke parameters voor de opvolging? .....	135
7.1.2.2.2.	Welke parameters hebben geen (of slechts een beperkte) plaats bij de opvolging? .....	136
7.1.2.2.3.	Praktische opvolging van de behandeling van primaire hypothyroïdie .....	137
7.1.2.2.4.	Wat bij persisterende symptomen?.....	139
7.1.2.2.5.	Opvolging na behandeling voor gedifferentieerd schildkliercarcinoom .....	140
7.1.2.2.6.	Opvolging in het kader van fertiliteitsbehandeling en zwangerschap .....	140
7.1.2.2.7.	Opvolging van de patiënt met hypothyroïdie en gebrekkige therapietrouw.....	141
7.1.2.3.	Opvolging van de behandeling van secundaire hypothyroïdie met levothyroxine .....	142
7.1.3.	Wat besluit de jury? .....	142
7.2.	Welke zijn mogelijke ongewenste effecten van de medicatie? Hoe ermee omgaan?.....	143
7.2.1.	Wat zegt de literatuurstudie?.....	143
7.2.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?.....	143
7.2.1.2.	Wat zeggen de studies? .....	143
7.2.1.3.	Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium (BCFI 2022a), Folia Pharmacotherapeutica, Martindale: The complete drug reference, 40th edition (Brayfield 2020)) .....	144
7.2.1.3.1.	Thyroïdhormonen .....	144
7.2.1.3.1.1.	Contra-indicaties van levothyroxine .....	144
7.2.1.3.1.2.	Ongewenste effecten van levothyroxine .....	144
7.2.1.3.1.3.	Ongewenste effecten van liothyronine.....	145
7.2.1.3.1.4.	Bijzondere voorzorgen betreffende thyroïdhormonen.....	145
7.2.1.3.1.5.	Thyroïdhormonen bij zwangerschap en lactatie .....	145
7.2.1.3.1.6.	Overdosis met thyroïdhormonen.....	146
7.2.1.3.1.7.	Verkeerd gebruik van thyroïdhormonen.....	146
7.2.1.3.1.8.	Toediening van thyroïdhormonen .....	147
7.2.1.3.2.	Jodium en jodiden.....	147

7.2.1.3.2.1.	Ongewenste effecten .....	147
7.2.1.3.2.2.	Bijzondere voorzorgen .....	148
7.2.1.3.2.3.	Zwangerschap en lactatie .....	148
7.2.1.3.2.4.	Toediening .....	148
7.2.1.3.3.	Selenium .....	149
7.2.1.3.3.1.	Ongewenste effecten .....	149
7.2.1.3.3.2.	Bijzondere voorzorgen .....	149
7.2.1.3.4.	Vitamine D .....	149
7.2.1.3.4.1.	Contra-indicaties .....	149
7.2.1.3.4.2.	Ongewenste effecten .....	150
7.2.1.3.4.3.	Bijzondere voorzorgen .....	150
7.2.1.3.4.4.	Overdosis .....	150
7.2.1.3.4.5.	Zwangerschap en lactatie .....	150
7.2.1.3.5.	Ijzer .....	151
7.2.1.3.5.1.	Contra-indicaties .....	151
7.2.1.3.5.2.	Ongewenste effecten .....	151
7.2.1.3.5.3.	Bijzondere voorzorgen .....	151
7.2.1.3.5.4.	Overdosis .....	151
7.2.1.3.6.	Omega-3 vetzuren .....	152
7.2.1.3.6.1.	Ongewenste effecten .....	152
7.2.1.3.6.2.	Bijzondere voorzorgen .....	152
7.2.2.	Wat zegt de deskundige? (Kaufman 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	153
7.2.3.	Wat besluit de jury? .....	153
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>	154
7.3.1.	Wat zegt de literatuurstudie? .....	154
7.3.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen? .....	154
7.3.1.2.	Wat zeggen de studies? .....	154
7.3.2.	Wat zegt de deskundige? (Kaufman 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	154
7.3.3.	Wat besluit de jury? .....	155
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>	155
7.4.1.	Wat zegt de literatuurstudie? .....	155
7.4.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen? .....	155
7.4.1.2.	Wat zeggen de studies? .....	155
7.4.1.3.	Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium (BCFI 2022a), Folia Pharmacotherapeutica, Martindale: The complete drug reference, 40th edition (Brayfield 2020)) .....	156
7.4.1.3.1.	Interacties van thyroïdhormonen .....	156
7.4.1.3.2.	Interacties van jodium en jodiden .....	156
7.4.1.3.3.	Interacties van vitamine D .....	157
7.4.1.3.4.	Interacties van ijzer .....	157
7.4.1.3.5.	Interacties van omega-3-vetzuren .....	157
7.4.2.	Wat zegt de deskundige? (Kaufman 2022) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) .....	157
7.4.3.	Wat besluit de jury? .....	160
<b>ALGEMEEN BESLUIT</b> .....		<b>162</b>
<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....		<b>168</b>

# Lijst van afkortingen

ACE	Angiotensin-converting enzyme
AMH	Anti-mullerian hormoon
ANF	Antinucleaire factor
ART	assisted reproductive technology
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BMD	Botmineraaldichtheid (Bone mineral density)
BMI	Body mass index
CEG	Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen
CI	Confidence interval
DDD	Defined Daily Dose
DIO	Deiodinase
DTE	Uitgedroogd schildklierextract (Desiccated thyroid extract)
EBM	Evidence Based Medicine
ECG	Elektrocardiogram
FDH	Familiale dysalbuminemische hyperthyroxinemie (familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia)
HAS	Haute Autorité de Santé
IE	Internationale eenheden
ITT	intention-to-treat analysis
IU	Internationale eenheid (International unit)
I.V.	Intraveneus
IVF	In-vitrofertilisatie
kg	Kilogram
L	Liter
LT3	Liothyronine
LT4	Levothyroxine
m <sup>2</sup>	Vierkante meter
mCi	milliCurie
µg	Microgram
mg	Milligram
mU	Milliunit
mL	Milliliter
MR/MRI	Magnetische resonantie/Magnetic Resonance Imaging
n	Aantal patiënten
N	Aantal studies
NTI	Niet-schildklierziekte (nonthyroidal illness)
PCOS	Polycysteus-ovariumsyndroom (Polycystic ovary syndrome)
PO	Per os
PPI	Protonpompinhibitoren
PRO	Patient-reported outcome
QoL	Quality of life



RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
RMR	Rustmetabolisme (Resting metabolic rate)
RPL	recurrent pregnancy loss
SCH	Subklinische hypothyroïdie (subclinical hypothyroidism)
SHBG	Sekshormoon-bindend globuline
SKP	Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SmPC: Summary of product characteristics)
SR	Systematische review
SSRI	Selectieve serotonine heropname remmers (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)
T3	Triiodothyronine
T4	Levothyroxine
TAI	Schildklierantilichamen (thyroid antibodies)
TBG	Thyroxinebindend globuline (Thyroxine-binding globulin)
TgAb	thyroglobulin antibody
TPOAb	thyroid peroxidase antibodies
TRH	Thyrotropinevrijmakend hormoon (thyrotropin releasing hormone)
TSH	Thyroidstimulerend hormoon (thyroid stimulating hormone)
TT4	Totaal levothyroxine
WHO	Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization)

# 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 oppuntstelling (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).

# i.1. Methodologie van de consensusvergadering

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 vragen

(ctrl + click op de [titel](#) om rechtstreeks naar het desbetreffende hoofdstuk te gaan)

### 1. Algemene inleiding: [Algemeen concept van hypothyroïdie](#)

1. Welke zijn de criteria om de diagnose hypothyroïdie te kunnen stellen?
2. Welke zijn de mogelijke oorzaken van hypothyroïdie?
3. Hoe wordt de diagnose gesteld? Welke zijn essentiële testen/onderzoeken? En welke testen zijn niet noodzakelijk?
4. Welke zijn de farmacotherapeutische mogelijkheden (therapeutische klassen)?
5. Is er een rol weggelegd voor voeding en/of nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke?

### 2. [Subklinische hypothyroïdie](#)

1. Welke zijn de criteria om de diagnose subklinische hypothyroïdie te kunnen stellen?
  - i. Zijn deze criteria geldig in alle patiëntenpopulaties of zijn er aanpassingen noodzakelijk voor bepaalde patiëntenpopulaties (buiten deze die aan bod komen in 3.a.i. en 4.a.i.)?
  - ii. Is er een verschillende TSH-drempelwaarde naargelang leeftijd, geslacht, etniciteit? Zo ja, welk is deze drempelwaarde?
2. Welke andere testen/onderzoeken kunnen bij deze diagnose zinvol zijn?
3. Wat is het preventief en therapeutisch belang van voeding en nutritionele supplementen?
4. Is er een plaats voor farmacotherapie bij subklinische hypothyroïdie, en zo ja, voor welke?

### 3. [Hypothyroïdie en ouderen](#)

1.
  - i. Welke zijn de criteria om de diagnose “subklinische hypothyroïdie” bij ouderen te kunnen stellen?
  - ii. Welke zijn de criteria om de diagnose “hypothyroïdie” bij ouderen te kunnen stellen?
2. Wanneer moeten ouderen behandeld worden? Welke zijn hiervoor de criteria?
3. Hoe behandelen?
  - i. Farmacologisch
  - ii. Niet-farmacologisch
4. Hoe opvolgen?

### 4. [Hypothyroïdie bij zwangeren en vrouwen met fertiliteitsproblemen](#)

1. Zwangerschap
  - i. 1) Welke zijn de criteria om de diagnose “subklinische hypothyroïdie” bij zwangere vrouwen te kunnen stellen?
  - 2) Welke zijn de criteria om de diagnose “hypothyroïdie” bij zwangere vrouwen te kunnen stellen?
  - ii. Is een schildklier-screening in deze specifieke populatie aanbevolen?
  - iii. Hoe behandelen? Is er hierbij een rol weggelegd voor voeding en nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke?
  - iv. Hoe opvolgen?
2. Fertiliteitsproblemen
  - i. 1) Hoe de link leggen tussen fertiliteit en subklinische hypothyroïdie? Welke



testen/onderzoeken zijn hierbij zinvol en welke niet?

2) Hoe de link leggen tussen fertiliteit en hypothyroïdie? Welke testen/onderzoeken zijn zinvol en welke niet?

- ii. Is een screening in geval van fertiliteitsproblematiek aanbevolen?
- iii. Hoe behandelen? Is er hierbij een rol weggelegd voor voeding en nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke?
- iv. Hoe opvolgen?

#### 5. Hypothyroïdie en lichaamsgewicht

1. Bestaat er een eventueel (oorzakelijk) verband tussen lichaamsgewicht en hypothyroïdie?
2. Treden er veranderingen op in de schildklierfunctie in geval van obesitas (BMI  $\geq$  30) ?
3. Wat zijn de diagnostische criteria om van een te behandelen hypothyroïdie te spreken bij obese personen?
4. Zin/onzin van de toediening van schildklierhormoon bij obese personen zonder hypothyroïdie?

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

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?
2. Wat is, buiten een bewezen hypothyroïdie, het nut van schildklierhormoonbehandeling in volgende klinische entiteiten:
  - i. In het kader van de aanpak van 'vermoeidheid'?
  - ii. In het kader van anti-aging?
  - iii. In het kader van suppressietherapie bij euthyroïde multinodulaire goiter?
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?

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

1. Hoe - concreet - de medicamenteuze behandeling van hypothyroïdie opvolgen?  
(Hierbij ligt de nadruk op de opvolging in de 1<sup>e</sup> lijn)
2. Welke zijn mogelijke ongewenste effecten van de medicatie? Hoe ermee omgaan?
3. Kan er zonder problemen worden overgeschakeld van het ene schildklierhormoonpreparaat naar het andere? Dient hierbij een specifieke opvolging ingesteld te worden?
4. Met welke eventuele drug-drug interactie moet er rekening gehouden worden?
  - i. Welke geneesmiddelen beïnvloeden de absorptie van schildklierhormonen?
  - ii. Welke geneesmiddelen beïnvloeden de leverklaring van schildklierhormonen?
  - iii. Welke geneesmiddelen kunnen eventueel leiden tot hypothyroïdie?

## i.4. Definities

### Deprescribing

Er bestaat echter nog geen consensus over de definitie van deprescribing, maar de term verwijst naar het proces van afbouw van niet-aangewezen medicatie met als doel polymedicatie onder controle te houden en de klinische toestand van de patiënt te verbeteren. (P. Chevalier <http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2098>)

### Evidenced-Based Medicine

De definitie van Evidence-Based Medicine (EBM) luidt als volgt: “de zorgverlener vult zijn/haar kennis en klinische praktijkervaring aan met wetenschappelijk bewijsmateriaal (‘evidence’) en houdt rekening met de individuele noden en keuzes van de patiënt.” (Sackett 1996)

### Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de “populatie at risk”. De “populatie at risk” wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1.000 patiëntjaren.

### On demand

‘On demand’-behandeling betekent starten van behandeling bij klachten en stoppen bij goede symptoomcontrole. (Naar Sculier J.P. <http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2164>)

### Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen. Voor zwakke prevalenties (<5%) in niet-

epidemische situaties kan men de prevalentie schatten door middel van de vergelijking:  $P = I \times D_m$ , hetzij prevalentie is gelijk aan de incidentie vermenigvuldigd met de gemiddelde duur van de ziekte.

# Werkzaamheid, Doeltreffendheid en Doelmatigheid

## Werkzaamheid (in het algemeen)

Is de kwaliteit die aangeeft of een interventie het vermogen heeft om de verwachte effecten te produceren. (dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al.; 1996)

## Werkzaamheid

Het begrip "**werkzaamheid**" ("**efficacy**") verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

## Doeltreffendheid

Het begrip "**doeltreffendheid**" of "**effectiviteit**" ("**effectiveness**") verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De "doeltreffendheid" of "effectiviteit" van een interventie is over het algemeen lager dan de "werkzaamheid" omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

## Doelmatigheid

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de "**efficiëntie**" of "**doelmatigheid**" van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Als dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.

## i.5. 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>).

## i.6. Kritische beschouwingen van de literatuurgroep

### i.6.1. Scope van de review

Het Organisatiecomité richtte zich op vragen rond manifeste of subklinische hypothyroïdie en het gebruik van levothyroxine, gezien de bestaande controverses over dit onderwerp en de vele onbeantwoorde vragen in de klinische praktijk. Dit gebrek aan duidelijkheid is meestal te wijten aan een gebrek aan voldoende bewijs. Gezien deze omstandigheden verwachtten wij dat ons literatuuronderzoek niet veel relevante studies zou opleveren, hetgeen inderdaad het geval was.

Bij gebrek aan bewijs voor werkzaamheid geldt het voorzichtigheidsbeginsel. Dit geldt met name voor populaties die kwetsbaarder zijn voor ongewenste effecten en interacties, zoals ouderen en zwangere vrouwen.

In overleg met het Organisatiecomité hebben wij de specifieke populaties, interventies, vergelijkingen en uitkomsten bepaald waarover gerapporteerd moest worden en waarvoor een literatuuronderzoek moest worden uitgevoerd. De bestudeerde populaties, interventies en uitkomsten worden hier kort besproken. Meer details over de bestudeerde populaties, interventies, vergelijkingen en uitkomsten zijn te vinden in 2.3.3. Specifieke zoekcriteria.

#### i.6.1.1. Populaties

De meeste zoekvragen hadden geen betrekking op de algemene bevolking met (subklinische) hypothyroïdie.

De volgende specifieke populaties werden bestudeerd:

- ouderen
- zwangere vrouwen
- vrouwen met infertiliteit
- personen met euthyroid multinodulair struma
- personen met het chronisch vermoeidheidssyndroom
- personen die worden behandeld in het kader van anti-aging
- personen met obesitas (en euthyroidie)

#### i.6.1.2. Interventies

Ons verslag had hoofdzakelijk betrekking op levothyroxine (T4), het enige schildklierhormoon dat in België als geneesmiddel is geregistreerd.

T3 wordt in de praktijk echter soms gebruikt of door patiënten aangevraagd, en het kan door de apotheker worden ingevoerd na een schriftelijk verzoek. Daarom hebben we ook gezocht naar bewijsmateriaal over de werkzaamheid en veiligheid van T3 bij beperkte indicaties (zie hoofdstuk 5.6.5: aanbevelingen over T3 vs T4 uit richtlijnen; hoofdstuk 11: anti-aging; hoofdstuk 12: chronisch vermoeidheidssyndroom; en hoofdstuk 13: euthyroid multinodulair struma). Het nut van deze behandeling moet zeker in twijfel worden getrokken, gezien het gebrek aan bewijs voor de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn.

Wij hebben ook gezocht naar evidence voor de werkzaamheid en veiligheid van sommige voedingssupplementen bij de behandeling van (subklinische) hypothyroïdie.

### i.6.1.3. Uitkomsten

Wij hebben ons vooral gericht op harde eindpunten. Dat zijn eindpunten die er voor de patiënt echt toe doen, zoals mortaliteit, levenskwaliteit, symptoomlast.

We hebben ook TSH en T4 gerapporteerd. Merk op dat dit geen harde eindpunten zijn. Normalisatie van TSH zou niet het enige doel van de behandeling mogen zijn.

Kwaliteit van leven en symptoomlast zijn harde eindpunten, maar ze zijn subjectief en dus moeilijker te meten en vatbaarder voor vertekening, vooral als er geen of onvolledige blindering van de behandeling was. Om subjectieve symptomen en levenskwaliteit te evalueren, gebruiken studies gewoonlijk symptoomschalen.

Een betrouwbare schaal is gevalideerd en een Minimaal Belangrijk Verschil (MID) is gedefinieerd: het kleinste verschil waarbij de patiënt daadwerkelijk een verbetering merkt.

Wij rapporteerden ook ongewenste effecten uit de studies. RCT's zijn gewoonlijk niet ontworpen om ongewenste effecten op te sporen. Sommige ongewenste effecten treden pas na geruime tijd op. De studieduur is vaak niet lang genoeg om ze op te sporen. Sommige ongewenste effecten zijn zeldzaam en er zijn vaak te weinig deelnemers aan het onderzoek om ze op te sporen.

## i.6.2. Algemene opmerkingen

### i.6.2.1. Niet statistisch significante resultaten

Een grote meerderheid van de resultaten in dit rapport was niet statistisch significant. Betekent dit altijd dat er echt geen verschil is tussen levothyroxine en controle voor werkzaamheid?

Als het gaat om een onderzoek van hoge kwaliteit en met een smal betrouwbaarheidsinterval, dan is het zeer waarschijnlijk dat er echt geen verschil is voor werkzaamheid.

Het is echter ook mogelijk dat er in werkelijkheid wel een verschil is, maar dat de studie niet groot genoeg was (underpowered) om dat aan te tonen. Een breed betrouwbaarheidsinterval is vaak een teken dat een onderzoek te weinig power heeft om een verschil in een bepaald resultaat te detecteren. Het werkelijke verschil kan overall binnen dat betrouwbaarheidsinterval liggen.

Bovendien is het mogelijk dat er wel een verschil is, maar dat het onderzoek niet de juiste populatie, interventie of uitkomst heeft bestudeerd, of methodologisch niet adequaat is opgezet.

Wij hebben voor elk resultaat een GRADE gerapporteerd die een schatting geeft van de betrouwbaarheid van het resultaat. Het is ook belangrijk hiermee rekening te houden bij resultaten die niet statistisch significant zijn.

### i.6.2.2. Schildklierantilichamen

De rol van schildklierantilichamen (zoals TPOAb en TgAb) werd in dit verslag alleen onderzocht voor het onderwerp "zwangerschap en infertiliteit".

Sommige auteurs suggereerden dat schildklierantilichamen ook bij andere populaties een rol zouden kunnen spelen. De aanwezigheid van schildklierantistoffen zou het risico op toekomstige hypothyroïdie kunnen verhogen (Stott 2017). De vraag is of er een subpopulatie is van individuen



met deze autoantilichamen die baat zou hebben bij behandeling met levothyroxine. Dit is echter nog onvoldoende onderzocht.

## i.6.3. Opmerkingen bij specifieke hoofdstukken

### i.6.3.1. Richtlijnen

We zochten naar richtlijnen, gepubliceerd in de afgelopen 5 jaar, die aanbevelingen deden over de behandeling van (subklinische) hypothyroïdie in verschillende populaties. We selecteerden richtlijnen die niveaus van bewijs in hun aanbevelingen vermeldden en die gebaseerd waren op een goede systematische search en review.

Uitzonderingen werden gemaakt voor deze richtlijnen die veelvuldig in de praktijk worden gebruikt, zoals de ATA-richtlijn, die niet op alle gebieden aan onze selectiecriteria voldeed maar wereldwijd door specialisten wordt gevolgd, of voor richtlijnen die meer dan 5 jaar geleden werden gepubliceerd indien wij voor bepaalde onderwerpen geen recentere richtlijnen vonden.

Wij hebben de aanbevelingen van verschillende richtlijnen gegroepeerd en vergeleken om overeenkomsten en verschillen te belichten. Het was echter niet altijd duidelijk of de aanbevelingen op precies dezelfde patiëntenpopulatie van toepassing waren. Zo was de definitie van subklinische hypothyroïdie niet in alle richtlijnen en populaties dezelfde. Daardoor is het mogelijk dat bepaalde aanbevelingen werden vergeleken die eigenlijk betrekking hebben op (licht) verschillende populaties. Sommige richtlijnen (vooral die over schildklierproblemen bij zwangerschap en infertiliteit) zijn vrij gespecialiseerd van aard. Wij vragen dat de jury rekening houdt met de taken van een eerstelijnszorgverlener op het gebied van diagnose, behandeling en opvolging.

### i.6.3.2. Voedingssupplementen

Wij vonden geen RCT's over het gebruik van voedingssupplementen versus placebo of geen behandeling voor de behandeling van manifeste of subklinische hypothyroïdie met een follow-up van 6 maanden of langer.

Daarom hebben wij studies opgenomen met een kortere duur dan deze vooropgestelde minimumduur.

Wij konden één RCT opnemen waarin vitamine D bij hypothyroïdie werd geëvalueerd en één waarin selenium bij subklinische hypothyroïdie werd geëvalueerd.

Deze studies rapporteerden enkel biochemische eindpunten en geen harde eindpunten. Zoals eerder besproken, moeten harde eindpunten worden bestudeerd om de werkelijke klinische impact bij patiënten in te schatten.

### i.6.3.3. Oudere personen

Wij vonden geen RCT's die de werkzaamheid of veiligheid van levothyroxine beoordeelden bij ouderen met manifeste hypothyroïdie.

De studies beoordeelden levothyroxine als behandeling voor subklinische hypothyroïdie zoals bepaald door de TSH-waarde.

Uitkomsten zoals depressieve symptomen, vermoeidheid en hartfunctie werden geëvalueerd. Dit zijn inderdaad belangrijke klinische eindpunten.

Gemiddeld hadden de deelnemers aan de studie echter geen significante symptoomlast bij aanvang van de studie. In de praktijk zou men waarschijnlijk niet overwegen een behandeling met levothyroxine te starten bij deze patiënten met subklinische hypothyroïdie die alleen op basis van biochemische resultaten werd gediagnosticeerd.

In de praktijk is het waarschijnlijker dat een patiënt zich presenteert met bepaalde klachten van vermoeidheid of depressieve symptomen, waarop na onderzoek subklinische hypothyroïdie wordt gediagnosticeerd.

Het zou nuttig zijn te onderzoeken of levothyroxine effectief is in een populatie met subklinische hypothyroïdie EN met uitgesproken symptomen (zoals depressieve klachten of vermoeidheid). Er zijn nog geen studies verricht bij (oudere) personen met een grotere symptoomlast.

Eén studie analyseerde cardiovasculaire eindpunten in een oudere populatie met een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten; zeer brede betrouwbaarheidsintervallen suggereren echter dat de studie te weinig power had om een verschil te detecteren.

Tenslotte includeerden de studies zeer weinig patiënten met een initiële TSH-spiegel hoger dan 10 mU/L, zodat we geen conclusies kunnen trekken over de werkzaamheid of veiligheid van levothyroxine bij deze patiënten. Het zijn echter juist de patiënten met een TSH-spiegel hoger dan 10 mU/L bij wie, volgens de NICE 2019-richtlijn, behandeling met levothyroxine moet worden overwogen (ongeacht de leeftijd).

## i.6.3.4. Zwangerschap en infertiliteit

Wij vonden geen RCT's die levothyroxine behandeling versus geen behandeling of placebo evalueerden bij zwangere vrouwen met manifeste hypothyroïdie, wellicht om ethische redenen.

Er waren verschillende moeilijkheden bij het selecteren en rapporteren van de trials betreffende levothyroxine behandeling bij zwangere vrouwen met subklinische hypothyroïdie:

- 1) **De definitie van (subklinische) hypothyroïdie bij zwangere vrouwen is niet consistent tussen verschillende richtlijnen en studies, en is in de loop der tijd veranderd.**
  - Cut-offs voor de diagnose van subklinische hypothyroïdie verschillen tussen studies
  - Auto-immuniteit (TPOAb-status) wordt soms gebruikt als criterium voor het starten van een behandeling met levothyroxine, ook bij euthyroïde vrouwen met TPOAb positiviteit
  
- 2) **De meeste trials en SR's evalueerden levothyroxine bij zwangere vrouwen met (combinaties van) aanvullende specifieke kenmerken**
  - TSH-waarde
  - TPOAb status
  - herhaaldelijk zwangerschapsverlies (RPL)
  - infertiliteit, al dan niet met geassisteerde reproductie

Er waren geen SR's van voldoende kwaliteit die alle zwangere vrouwen met subklinische hypothyroïdie groepeerden. De meeste SR's waren het erover eens dat de hierboven beschreven kenmerken verschillende populaties vertegenwoordigden en dat levothyroxine in al deze populaties een verschillend effect zou kunnen hebben. Het is twijfelachtig of de resultaten van deze studies geëxtrapolerd kunnen worden naar alle zwangere vrouwen (of alle vrouwen met infertiliteitsproblemen).

In dit document hebben wij besloten twee SR's te rapporteren die populaties omvatten die het meest overeenkwamen met de juryvragen:

- Zwangere euthyroïde vrouwen met TPOAb-positiviteit (ongeacht RPL-status, natuurlijke of geassisteerde reproductie)

- Zwangere vrouwen met subklinische hypothyroïdie (ongeacht TPO-status, RPL-status, natuurlijke of geassisteerde reproductie)

Hierdoor is er enige overlapping met studies die zijn opgenomen in het hoofdstuk over infertiliteit.

### 3) De behandeling verschilde tussen de studies wat betreft:

- Dosisregime: sommige studies gebruikten een vaste dosering, sommige een dosis volgens lichaamsgewicht, terwijl andere de dosis titreerden om een TSH-streefwaarde te bereiken.
- De zwangerschapsduur bij aanvang van de behandeling met levothyroxine.

Bijkomende moeilijkheden waren aanzienlijke methodologische problemen in veel van de studies, met name in de studies naar levothyroxine bij zwangerschap.

## i.6.3.5. Euthyroid multinodulair struma

We vonden geen RCT's die specifiek deelnemers met een diagnose euthyroid multinodulair struma includeerden.

We rapporteerden een systematische review (Bandeira-Echtler 2014) die RCT's van levothyroxine voor goedaardige schildkliernodules includeerde. De RCT's in deze systematische review includeerden vooral deelnemers met een diagnose van een solitaire goedaardige nodule. De meeste specificieerden dat de deelnemers ook euthyroïde moesten zijn. Geen enkele specificieerde de diagnose "euthyroid multinodulair struma". Wij hebben er echter voor gekozen deze systematische review te rapporteren omdat in de inleiding van de review het volgende staat:

*Citaat: "Een klinisch solitaire schildkliernodule is een discrete zwelling binnen een verder palpabele normale schildklier. De overgrote meerderheid van deze nodules bestaat uit onregelmatig vergrote follikels die overvloedig colloïd bevatten (goedaardige adenomateuze nodules). **Ongeveer de helft van de personen met klinisch zichtbare solitaire knobbels blijken bij een operatie multinodulaire struma's te hebben.**"* (Bandeira-Echtler 2014).

Het blijft echter onduidelijk of de resultaten van deze systematische review kunnen worden toegepast op alle patiënten met de diagnose euthyroid multinodulair struma.

## i.6.3.6. Chronische vermoeidheid en anti-aging

Wij vonden geen RCT's die het gebruik van levothyroxine, triiodothyronine (T3), of een combinatie van T4 en T3 bij personen met het chronisch vermoeidheidssyndroom of bij anti-aging onderzochten. Het gebruik van T4 en/of T3 bij het chronisch vermoeidheidssyndroom of bij anti-aging wordt dus niet ondersteund door enig bewijs uit klinische studies.

Het effect van levothyroxine op vermoeidheid bij ouderen met subklinische hypothyroïdie (d.w.z. niet chronisch vermoeidheidssyndroom) werd ook onderzocht, maar hier moet worden opgemerkt dat dit personen waren met weinig symptoomlast bij aanvang van de studie. We kunnen daarom geen conclusies trekken over de werkzaamheid van levothyroxine bij ouderen met vermoeidheid als voornaamste klacht.

## i.6.3.7. Obesitas

Wij vonden geen RCT's die voldeden aan onze inclusiecriteria en die de werkzaamheid of veiligheid van levothyroxine bij obesitas (zonder manifeste of subklinische hypothyroïdie) onderzochten. Het

gebruik van levothyroxine om gewichtsvermindering te bereiken wordt niet ondersteund door enig bewijs uit klinische studies.

Wij citeerden aanbevelingen uit richtlijnen rond de behandeling van hypothyroïdie met levothyroxine bij obese patiënten.

## i.7. Cijfermateriaal over verbruik van schildklierhormonen en aantallen uitgevoerde testen voor biochemische parameters (Van de Castele 2022)

### i.7.1. Bronnen cijfermateriaal

→ Farmaceutisch

Het gebruik van levothyroxine als farmaceutische specialiteit van schildklierhormoon - ATC code H03AA01 - in België wordt hier besproken. De afkorting ATC-code is de Anatomische-Therapeutische-Chemische code van farmacologisch actieve principes zoals de Wereldgezondheidsorganisatie ze vastlegt. De data komen uit de RIZIV-databank Farmanet. Deze databank bevat geanonimiseerde data over vergoede medicamenten afgeleverd in de publieke apotheken van dit land. Verbruik in ziekenhuizen is niet vervat in Farmanet.

Dubbeltellingen van patiënten komen niet voor. De aantallen patiënten die opgegeven zijn, slaan daarom op unieke patiënten. Een patiënt die levothyroxine tweemaal in een jaar afhaalt bijvoorbeeld, wordt als één patiënt geteld. Andere parameters in de tabellen zijn dagdoses en uitgaven. Dagdoses zijn afgekort als DDD (*defined daily dose*) en worden door de Wereldgezondheidsorganisatie vastgelegd om als rekeneenheid te gebruiken voor volumes medicamenten. De RIZIV-uitgaven zijn de kosten betaald door de collectieve ziekteverzekering; remgelden, betaald door de patiënten, horen hier niet bij.

Farmaceutisch wordt het jaar 2021 vergeleken met het jaar 2005, het oudste jaar waarvoor Farmanet cijfermateriaal in detail bevat.

→ Schildkliertesten

Voor het verbruik van schildkliertesten die vergoed werden door het RIZIV, werd de databank Librada geconsulteerd. Deze bevat vergoede medische verstrekkingen. Specifiek voor schildkliertesten werd artikels 54 en 55 van de medische nomenclatuur geraadpleegd. Data uit het jaar 2021 werden vergeleken met het jaar 2014, het oudste jaar waarvoor gedetailleerde data beschikbaar zijn.

### i.7.2. Bespreking patiëntenaantallen met levothyroxine

*Figuur 1 - Tabel 1 – Tabel 2*

Het aantal patiënten behandeld met levothyroxine evolueerde van n=333.167 in 2005 naar n=653.092 in 2021. Dit is een verdubbeling. De stijging houdt elk jaar aan, met sommige jaren hogere

stijgingen en andere jaren minder hoog. Voor 2021 kunnen we stellen dat  $\approx 6\%$  van de Belgische bevolking levothyroxine innam, al dan niet chronisch. Noteer dat het gebruik van NOVOTHYRAL levothyroxine + liothyronine (ATC code H03AA03) buiten dit bestek valt: tot 2010 maakten een  $\approx 8.000$ -tal patiënten hiervan gebruik.

Er zijn twee commerciële gamma's levothyroxine vandaag vergoed: L-THYROXINE van de firma Orifarm Healthcare (voorheen Christiaens) en EUTHYROX, sinds jaren gecommmercialiseerd door Merck. De meeste patiënten, namelijk 93%, nemen L-THYROXINE en de 7% overigen nemen EUTHYROX. In de cijfers van 2005 was er nog sprake van een derde medicament met levothyroxine: ELTHYRONE van de firma Knoll (vorige eeuw van Christiaens).

Kinderen <18 jaar nemen een beperkte plaats in: 6% van de patiëntenpopulatie die levothyroxine inneemt.

## i.7.3. Bespreking volumes en RIZIV-uitgaven levothyroxine

*Tabel 1 – Tabel 2*

Van 2005 tot 2021 is het volume levothyroxine bijna verdubbeld, meer bepaald met 80% toegenomen. De RIZIV-uitgaven zijn verdrievoudigd, gaande van 5,3 miljoen € in 2005 naar 15,3 miljoen € in 2021. Dit wordt verklaard door zowel de volumetoename als een toename in eenheidskost.

L-THYROXINE neemt het grootste volume (92%) in alsook de grootste proportie in de kosten (91%) in 2021. In het jaar 2005 waarin er drie spelers waren, werd L-THYROXINE ook het meest gebruikt doch L-THYROXINE bereikte slechts 46% van het volume en 45% van de uitgaven in 2005.

## i.7.4. Bespreking dagdosis levothyroxine

*Tabel 3*

De WHO neemt als DDD of rekeneenheid van dagdosis 150  $\mu\text{g}$  levothyroxine. Specifiek voor België waren we geïnteresseerd een schatting te maken van aantallen patiënten die lage dagdoses nemen: <75  $\mu\text{g}$  per dag, en dit voor het meest recente jaar 2021. Deze oefening is een proxy om het gebruik bij subklinische hypothyroïdie in kaart te brengen in dit land. Andere berekenwijzen dan deze hebben zeker ook hun merites.

Uit het totaal aantal patiënten  $n=653.092$  werden de minderjarigen uitgehaald, alsook die patiënten die op jaarbasis minder dan 5.000  $\mu\text{g}$  levothyroxine innamen. De ondergrens van 5.000  $\mu\text{g}$  komt overeen met 200 dagen 25  $\mu\text{g}$  daags. Dit levert  $n=610.764$  volwassen patiënten op. Dit aantal wordt verder als 100% genomen. Van hen is er bij 3% één enkele afleverdatum bekend, zodat een berekening van chronisch gebruik tussen 2 afleverdata verder niet mogelijk is. Hierdoor houden we 97% over bij wie de berekening van chronisch gebruik mogelijk was. Van hen waren er 22% ofwel  $n=132.618$  patiënten die minder dan 75  $\mu\text{g}$  levothyroxine per dag innamen.

## i.7.5. Bespreking schildkliertesten

### Tabel 4

In 2014 betaalde het RIZIV voor 22,4 miljoen € aan schildkliertesten en in 2021 voor 27,0 miljoen €. De opdeling ambulanten – gehospitaliseerden qua vergoedingen aan klinische biologen bedroeg in 2014 20,5 – 1,9 miljoen € en in 2021 25,4 – 1,6 miljoen €.

In 2014 betrof het 10,9 miljoen schildkliertesten, en in 2021 was dit toegenomen tot 13,4 miljoen testen, de meeste dus bij ambulante patiënten.

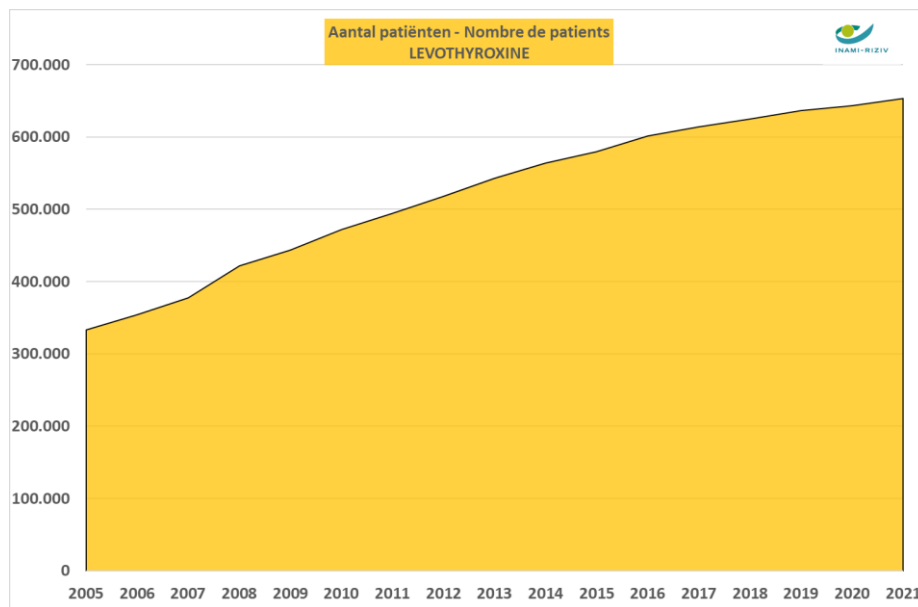
De toename in het aantal testen wordt veroorzaakt door het uitvoeren van méér dosages van thyroïdstimulerend hormoon TSH (+ ≈ 1,6 miljoen testen) en méér vrij T4 (+ ≈ 1,0 miljoen testen). De enige test in de reeks die recent minder uitgevoerd wordt is vrij T3 (≈ 40.000 testen minder).

## i.7.6. Besluit

Het behandelen van Belgische patiënten met levothyroxine is een belangrijk fenomeen in de volksgezondheid van dit land, vermits ongeveer 6% der bevolking levothyroxine inneemt. De tendens blijft stijgend. Het vermoedelijke chronisch gebruik van lage doses <75 µg per dag slaat op 22% van hen, wat gebruik in subklinische hypothyroïdie suggereert. De ‘awareness’ hiervoor<sup>2</sup> vertaalt zich mogelijks in de toename van uitgevoerde schildkliertesten TSH en T4.

<sup>2</sup> Folia Pharmacotherapeutica 2019;46(3):1-2. Moet subklinische hypothyroïdie behandeld worden? Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie.

**Figuur 1.** Aantallen unieke patiënten met levothyroxine behandeld 2005 – 2021, op basis van Farmanet



**Tabel 1.** Vergelijking levothyroxine-gebruik 2005 en 2021, op basis van Farmanet

LEVOTHYROXINE	2005	2021
Aantal unieke patiënten	333.167	653.092
Volume (DDD)	68.954.015	126.490.079
RIZIV-uitgaven (€)	5.298.081	15.260.061

*DDD = Defined Daily Dose*



**Tabel 2.** Vergelijking meer in detail van het levothyroxine-gebruik 2005 en 2021, op basis van Farmanet. De farmaceutische gamma's en leeftijdsgroepen zijn weergegeven.

LEVOTHYROXINE	2005				2021			
	< 18	≥ 18	unknown	TOTAAL - TOTAL	< 18	≥ 18	unknown	TOTAAL - TOTAL
<b>Aantal unieke patiënten - Nombre de patients uniques</b>								
ELTHYRONE	ND	ND	ND	ND				
EUTHYROX	ND	ND	ND	ND	305	53.033	6	53.344
L-THYROXINE	ND	ND	ND	ND	3.719	601.432	35	605.186
TOTAAL - TOTAL	ND	ND	ND	333.167	3.976	649.076	40	653.092
<b>DDD</b>								
ELTHYRONE	223.769	30.790.124	32.184	31.046.077				
EUTHYROX	22.260	6.030.234	6.398	6.058.892	32.242	9.550.556	784	9.583.582
L-THYROXINE	218.549	31.590.330	40.167	31.849.046	474.287	116.425.997	6.213	116.906.497
TOTAAL - TOTAL	464.578	68.410.688	78.749	68.954.015	506.529	125.976.553	6.997	126.490.079
<b>RIZIV-uitgaven (€) - Dépenses INAMI (€)</b>								
ELTHYRONE	18.758	2.408.971	2.652	2.430.382				
EUTHYROX	1.859	469.532	497	471.888	5.768	1.378.738	122	1.384.628
L-THYROXINE	17.651	2.375.025	3.135	2.395.810	73.302	13.801.321	810	13.875.433
TOTAAL - TOTAL	38.268	5.253.528	6.285	5.298.081	79.071	15.180.059	932	15.260.061

DDD = Defined Daily Dose; ND = no data

**Tabel 3.** Oefening om de groep patiënten (2021) aan te geven met kleine dagdoses, op basis van Farmanet

LEVOTHYROXINE					
Opdeling patiënten 2021 volgens verbruik - Répartition des patients selon consommation en 2021	Aantal - Nombre N	%	Uitgehaald - Ecartés N	Reden	Raison
Totaal - Total	653.092		0		
≥ 18 jaar en ≥ 5.000 µg/jaar - ≥ 18 ans et ≥ 5.000 µg/an	610.764	100	42.328	Minderjarig en/of < 5.000 µg/jaar	Mineur d'âge et/ou < 5.000 µg/an
Dagdosis vastleggen tussen eerste en laatste aflevering - Etablir la dose journalière entre la première et la dernière délivrance	590.541	97	20.223	Slechts één afleveringsdatum in 2021	Uniquement une seule date de délivrance en 2021
Gebruikt < 75 µg/dag chronisch - Utilise < 75 µg/jour chroniquement	132.618	22	457.923	Gebruikt ≥ 75 µg/dag	Utilise ≥ 75 µg/jour

**Tabel 4.** Data over schildkliertesten: aantal klinische biologen, aantal testen en RIZIV-uitgaven voor ambulanten en gehospitaliseerden; databank Librada Medische Nomenclatuur. Vergelijking 2014 en 2021.

Medische nomenclatuur art - Art. Nomenclature médicale	Nomenclatuur n° - N° de nomenclature	Sleutelwoord libellé - mot-clé libellé	2014	Aantal klinisch biologen - Nombre de biologistes cliniques	Aantal testen - Nombre de tests	RIZIV uitgaven - Dépenses INAMI	RIZIV uitgaven ambulante - Dépenses INAMI ambulatoire	RIZIV uitgaven gehospitaliseerden - Dépenses INAMI hospitalisés
							€	€
54	546081 - 546070	T4 + TBG of/ou Sat.Cap.TBG		41	21.885	35.602 €	32.612 €	2.990 €
54	546184 - 546173	TSH		670	6.112.665	12.451.143 €	11.436.083 €	1.015.059 €
54	546280 - 546276	free T4		631	3.791.924	7.723.610 €	7.085.687 €	637.922 €
54	546302 - 546291	free T3		555	865.850	1.763.534 €	1.568.618 €	194.916 €
55	559241 - 559230	TGB		351	151.363	370.171 €	355.881 €	14.290 €
55	559263 - 559252	Total T3 + TBG of/ou Sat.Cap TBG		21	5.239	8.516 €	5.494 €	3.022 €
<b>TOTAAL - TOTAL</b>					<b>10.948.926</b>	<b>22.352.576 €</b>	<b>20.484.376 €</b>	<b>1.868.200 €</b>

Medische nomenclatuur art - Art. Nomenclature médicale	Nomenclatuur n° - N° de nomenclature	Sleutelwoord libellé - mot-clé libellé	2021	Aantal klinisch biologen - Nombre de biologistes cliniques	Aantal testen - Nombre de tests	RIZIV uitgaven - Dépenses INAMI	RIZIV uitgaven ambulante - Dépenses INAMI ambulatoire	RIZIV uitgaven gehospitaliseerden - Dépenses INAMI hospitalisés
							€	€
54	546081 - 546070	T4 + TBG of/ou Sat.Cap.TBG		38	27.673	44.418 €	41.094 €	3.324 €
54	546184 - 546173	TSH		663	7.750.732	15.581.092 €	14.711.646 €	869.446 €
54	546280 - 546276	free T4		647	4.689.698	9.430.239 €	8.871.226 €	559.012 €
54	546302 - 546291	free T3		588	819.232	1.648.027 €	1.502.050 €	145.977 €
55	559241 - 559230	TGB		442	126.315	305.043 €	296.427 €	8.616 €
55	559263 - 559252	Total T3 + TBG of/ou Sat.Cap TBG		21	1.887	3.035 €	1.878 €	1.157 €
<b>TOTAAL - TOTAL</b>					<b>13.415.537</b>	<b>27.011.853 €</b>	<b>25.424.320 €</b>	<b>1.587.533 €</b>

# 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.



# Deel 1. Algemeen concept van hypothyroïdie

## Juryvragen:

1. Welke zijn de criteria om de diagnose hypothyroïdie te kunnen stellen?
2. Welke zijn de mogelijke oorzaken van hypothyroïdie?
3. Hoe wordt de diagnose gesteld? Welke zijn essentiële testen/onderzoeken? En welke testen zijn niet noodzakelijk?
4. Welke zijn de farmacotherapeutische mogelijkheden (therapeutische klassen)?
5. Is er een rol weggelegd voor voeding en/of nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke?





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

## 1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

### 1.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

#### **Diagnose van manifeste hypothyroïdie: criteria and tests**

Beide richtlijnen (NICE 2019 en BTA 2016) stellen dat de diagnose hypothyroïdie is gebaseerd op biochemisch bewijs van verhoogd serum TSH samen met laag vrij T4.

BTA 2016 voegt daaraan toe dat primaire hypothyroïdie niet moet worden gediagnosticeerd bij personen met een normaal serum TSH die verder een intacte hypofysefunctie hebben. BTA vermeldt ook dat de betekenis van verstoringen in serum T3-concentraties binnen het referentiebereik, of van mild verlaagd serum T3, onbekend is.

NICE 2019 adviseert verder bij volwassenen wanneer een schildklierafwijking wordt vermoed maar geen secundaire schildklierafwijking (hypofysaire aandoening), om:

- eerst alleen TSH te meten.  
DAN
- als de TSH boven het referentiebereik ligt, in hetzelfde monster vrij T4 te meten
- als de TSH onder het referentiebereik ligt, vrij T4 en vrij T3 in hetzelfde monster te meten.

Wanneer hypothyroïdie is bevestigd, beveelt alleen NICE 2019 aan om het meten van TPOAbs te overwegen voor volwassenen met TSH-waarden boven het referentiebereik, maar niet om TPOAbs-testen te herhalen.

Wanneer secundaire schildklierdisfunctie wordt vermoed beveelt NICE 2019 aan om het meten van zowel TSH als vrij T4 te overwegen.

Volgens NICE 2019 moeten deze tests worden herhaald (niet eerder dan 6 weken na de meest recente test) als de symptomen verergeren of nieuwe symptomen ontstaan.

### 1.1.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen studies ter zake.

## 1.1.2. Wat zegt de deskundige? (Decallonne 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

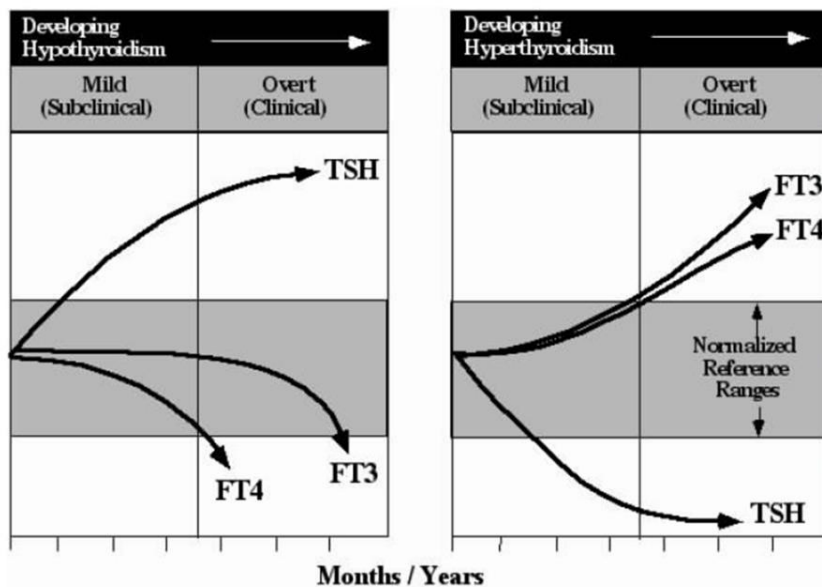
### 1.1.2.1. Definitie hypothyroïdie

Hypothyroïdie wordt gekenmerkt door een tekort aan schildklierhormoon.

### 1.1.2.1.1. Overt versus subklinisch

Overte hypothyroïdie wordt gedefinieerd door TSH-waarden hoger dan de bovenste referentiewaarde, met vrije T4-waarden lager dan de onderste referentiewaarde. **Referentiewaarden worden statistisch gedefinieerd** door de 2,5<sup>e</sup> en 97,5<sup>e</sup> percentiel van de gezonde populatiewaarde. In het geval van subklinische hypothyroïdie is de TSH-waarde gestegen, maar is de vrije T4-waarde binnen de referentierange. Het is slechts bij extreme hypothyroïdie dat ook het circulerend T3 zal dalen, dankzij toegenomen conversie (dejodinatie) van T4 naar T3 (figuur 2).

**Figuur 2.** Biochemische handtekening van milde en overte hypo- en hyperthyroïdie (Spencer C.)



### 1.1.2.1.2. Primair (thyroïdaal) versus extra-thyroïdaal

In geval van primaire hypothyroïdie (veruit meest frequent) ligt de oorzaak in de schildklier zelf en zal TSH zeer gevoelig reageren (omgekeerd log-lineair verband). De prevalentie is onbekend in vele landen, zoals België. In een Europese meta-analyse was de prevalentie 0,37% en 3,8% voor respectievelijk overte en subklinische hypothyroïdie (Garmendia Madariaga 2014) en was de geschatte incidentie van hypothyroïdie 226 gevallen per 100.000 personen per jaar. De man:vrouw ratio bedraagt 1:5 tot 1:10. Bij ouderen en zeker bij oudere vrouwen kan de prevalentie oplopen tot 20%. De prevalentie wereldwijd loopt sterk uiteen (Chaker 2022), ondermeer omwille van de gebruikte cut-offs voor TSH, jodiumstatus, leeftijd, al dan niet inclusie van subklinische hypothyroïdie.

In geval van centrale hypothyroïdie (zeldzaam) ligt de oorzaak buiten de schildklier, bijvoorbeeld in de hypofyse (secundair) of hypothalamus (tertiair). Bij een perifere hypothyroïdie (zeer zeldzaam) is sprake van een tekort aan schildklierhormoon op celniveau, bijv. ten gevolge van gewijzigd celmembraantransport of verminderde gevoeligheid aan schildklierhormoon.

### 1.1.2.1.3. Verloop

Al naargelang de oorzaak (zie verder) kan hypothyroïdie insidieus tot (sub)acut ontwikkelen, en transiënt of irreversibel zijn.



### 1.1.3. Wat besluit de jury?

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?

### 1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De literatuurstudie bevat geen gegevens ter zake.

### 1.2.2. Wat zegt de deskundige? (Decallonne 2022) (*volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

#### 1.2.2.1. Pathofysiologie en oorzaken van hypothyroïdie

##### 1.2.2.1.1. Pathofysiologie

- centraal: hypofysair/hypothalamisch: tekort aan TRH of TSH (zeldzaam)
- schildklier
  - onvoldoende productie
  - onvoldoende secretie
- perifeer: eindorgaanongevoeligheid (resistentie) of verhoogd verbruik (zeer zeldzaam)

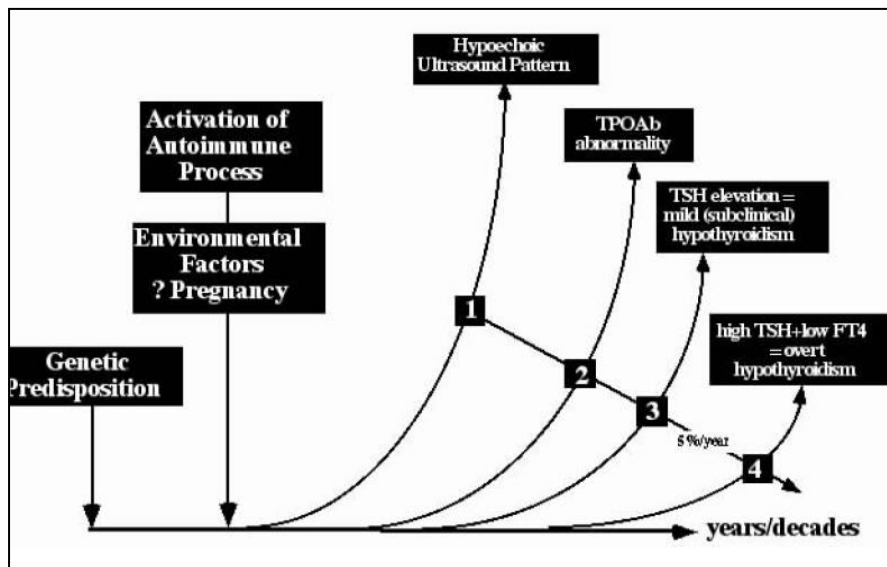
##### 1.2.2.1.2. De oorzaken van hypothyroïdie zijn

- Autoimmune destructie van schildklierparenchym (ziekte van Hashimoto) (figuur 3); dit is de meest voorkomende oorzaak van hypothyroïdie in jodiumsufficiënte gebieden; men dient extra bedacht te zijn bij familiaal voorkomen, Down- of Turnersyndroom
- Niet-autoimmune destructie: na behandeling met radioactief jodium (<sup>131</sup>I), heelkunde of externe halsbestraling
- Chronische ernstige jodiumdeficiëntie
- Jodiumexces (meestal reversibel, cfr. Wolff-Chaikoff effect, soms definitieve hypofunctie bij falende autoregulatie, meestal bij onderliggende latente Hashimoto)
- 2<sup>e</sup> fase thyroïditis (tijdelijke uitputting schildklierhormoonvoorraad)
- Centraal (hypothalamo/hypofysair); vrijwel steeds in combinatie met andere hypofysaire deficiënties; massa (meestal hypofyse adenoma), of schade (heelkunde, apoplexie, radiotherapie)



- of hypofysitis (vroeger zeldzaam, nu frequenter voorkomen als bijwerking van immuuncheckpointinhibitoren, typisch anti-CTLA4)
- Geneesmiddelen (via verschillende mechanismen): bijv. lithium, amiodarone, thyrostatica (iatrogeen), interferon  $\alpha$ , tyrosine kinase inhibitoren, immuunmodulatoren (anti-CD52, anti-PD1, anti CTLA4, ...)
  - Zeldzaam:
    - Congenitaal: primaire hypothyroïdie door aberrante schildklieraanleg of schildklierhormoonproductie (dysgenese, dyshormonogenese), centrale hypothyroïdie (TRH/TSH, meestal in combinatie met andere hypofysaire deficiënties), schildklierhormoonresistentie (verminderde eindorgaangevoeligheid door inactiverende TR mutatie), TSH-resistentie (verminderde gevoeligheid voor TSH door inactiverende TSH-R mutatie), ...
    - Verworven: infiltratieve ziekten van schildklier en/of hypofyse (hemochromatose, sarcoïdose, tuberculose, IgG4 related disease,...), ziekte van Graves met inactiverende i.p.v. activerende TSH-R antistoffen, ...

**Figuur 3.** Evolutie van chronische autoimmune thyroïditis (ziekte van Hashimoto) (NACB: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease Laurence M. Demers, Ph.D., F.A.C.B. and Carole A. Spencer Ph.D., F.A.C.B.)



### 1.2.3. Wat besluit de jury?

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, sarcoïdose, 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?

### 1.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De literatuurstudie bevat geen gegevens ter zake.

### 1.3.2. Wat zegt de deskundige? (Decallonne 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

#### 1.3.2.1. Diagnose hypothyroïdie

Voortvloeiend uit het feit dat de definitie van hypothyroïdie biochemisch is (zie 1.2.2.1.), vormt biochemie de gouden standaard voor de diagnose van hypothyroïdie. Een klinisch vermoeden van hypothyroïdie dient steeds biochemisch bevestigd te worden. De definitie van hypothyroïdie omvat geen symptomen of gezondheidsrisico's.

##### 1.3.2.1.1. Kliniek

Symptomen en tekens geassocieerd met hypothyroïdie zijn zeer variabel en weinig specifiek (bijv. chronische vermoeidheid, gewichtstoename, droge huid, constipatie), of zelfs afwezig. De aanwezigheid van symptomen van hypothyroïdie heeft een lage gevoeligheid en lage positieve predictieve waarde.

Bij een autoimmune hypothyroïdie type Hashimoto, de meest voorkomende oorzaak van hypothyroïdie, treedt het geheel der symptomen/tekens meestal zeer insidieus en traag progressief op, typisch over verloop van maanden tot meerdere jaren. Vooral oudere patiënten met traag ontstane hypothyroïdie kunnen paucisymptomatisch zijn.

Een diepe en/of snel ontstane hypothyroïdie daarentegen kan resulteren in een ernstig klinisch beeld met bijvoorbeeld concentratiestoornissen, slaapapnee, depressie, of (zeer zeldzaam) in multi-orgaanaantasting en (*in extremis*) een myxoedeemcrisis (mortaliteit 50-60%).

Bij kinderen/adolescenten is er een analoge kliniek als bij volwassenen, maar kan er bijkomend en afhankelijk van leeftijd, duur en graad van de hypothyroïdie sprake zijn van groeistoornissen (vertraagde lengtegroei, vertraagde puberteit met achterstand in botleeftijd, vertraagde tandontwikkeling) en gestoorde mentale ontwikkeling.

Overte hypothyroïdie tijdens zwangerschap is geassocieerd met verhoogd risico op obstetrische en foetale problemen. T3 speelt een essentiële rol in normale neurologische ontwikkeling foetaal en neonataal. Laag T4-T3 door maternale (bijv. Hashimoto) of foetale (bijv. schildklieragenese) of gemengd maternaal-foetale (bijv. ernstige jodiumdeficiëntie) hypothyroïdie kan zeer ernstige gevolgen hebben. Laag T3 vroeg intra-uterien kan leiden tot miskraam, doodgeboorte, congenitale afwijkingen. Laag T3 neonataal leidt over verloop van dagen à weken tot slechte eetlust,



somnolentie, algemeen myxoedemateus uitzicht, vertraagde sluiting van fontanel, navelbreuk, enz.) en uiteindelijk irreversibele neurologische schade. Indien miskend of onbehandeld ontwikkelt zich cretinisme (dwerggroei, mentale retardatie, spasticiteit, doofheid, ...). Wereldwijd is jodiumdeficiëntie nog steeds de belangrijkste reversibele oorzaak van mentale retardatie.

### 1.3.2.1.2. Screening

Naast een klinische presentatie die aan de mogelijkheid van hypothyroïdie kan doen denken, kan hypothyroïdie ook worden vastgesteld naar aanleiding van biochemische screening, zoals bijvoorbeeld bij de pasgeborene (dried blood spot) of bij een asymptomatische patiënt op basis van risicofactoren, bijvoorbeeld

- vrouwen >60 jaar
- voorgeschiedenis van hyper/hypothyroïdie
- vroegere behandeling met radioactief jood of schildklierheelkunde of externe bestraling van de halsregio
- voorkomen van een of meerdere auto-immuunziekten
- familiaal voorkomen van schildklierproblemen
- gebruik van geneesmiddelen bijv. lithium, amiodarone, tyrosine kinase inhibitoren, ...

### 1.3.2.1.3. Essentiële biochemische testen

De diagnose hypothyroïdie is gebaseerd op het biochemisch bewijs van een verhoogd serum TSH samen met een verlaagd vrij T4 (NICE 2019, Okosieme 2016).

- TSH is de prioritaire parameter (uitgezonderd hypofysaire dysfunctie, medicatie die TSH secretie wijzigt en herstelfase van NTI)
- In het geval van een gestegen TSH dient een vrij T4 bepaald te worden (hetzij gelijktijdig als 'reflextest', hetzij in een tweede tijd)

Bij vermoeden van (zeldzame) centrale hypothyroïdie (Persani 2018)

- dient in één tijd TSH en vrij T4 bepaald te worden, waarbij een verlaagd vrij T4 volstaat voor de diagnose en het TSH verlaagd of inadequaat normaal is
- dient ook de hypofyse functie biochemisch gescreend te worden, waarbij de corticotrope as prioritair is.

Bij discrepante schildkliertesten (bijv. sterk afwijkend bij asymptomatische patiënt) moet gedacht worden aan lab interferentie, bijv. door biotine, macro-TSH, ANF, en is overleg met de endocrinoloog en klinisch bioloog aangewezen teneinde misdiagnose te vermijden versus een reële zeldzame diagnose (bijv. TSH-oma, FDH, schildklierhormoonresistentie). Bij inname van biotine supplementen is het aangewezen om deze enkele dagen te stoppen. (Favresse 2018).

### 1.3.2.1.4. Niet-essentiële testen

Biochemische testen:

- T3: de betekenis van serum T3-concentraties binnen het referentiebereik of van verlaagd T3 is onbekend.
- TPO-antistoffen: Bij een bevestigde hypothyroïdie is het nuttig om eenmalig TPO-antistoffen te bepalen (NICE 2019), gezien deze in >90% van de gevallen gestegen zijn bij autoimmune hypothyroïdie, de voornaamste oorzaak van hypothyroïdie; seriële bepaling van TPO-antistoffen bij hypothyroïdie is niet aangewezen, en evenmin de bepaling van TPO-antistoffen in geval van een normaal TSH.



- Thyroglobuline (Tg) antistoffen, TSH receptor (TSHR) antistoffen, thyroglobuline: er is geen indicatie voor de bepaling van deze parameters bij hypothyroïdie.
- Urinaire jodiumconcentratie (staal of bij voorkeur 24-uurscollectie): nuttig voor evaluatie jodiumtekort of exces.

Beeldvorming:

- Een schildklierechografie is niet routinematig aangewezen bij hypothyroïdie, doch enkel op klinische basis (bijv. nodus, pijnlijke schildklier).
- Een schildklierscintigrafie is niet aangewezen bij hypothyroïdie.
- Bij aanwijzing voor centrale hypothyroïdie is een MR van de hypofyse aangewezen.

### 1.3.3. Wat besluit de jury?

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 (bv. Hashimoto) of foetale (bv. 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)?

### 1.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 1.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### **Behandeling van hypothyroïdie**

Beide richtlijnen (NICE 2019 en BTA 2016) zijn het erover eens dat levothyroxine de aanbevolen behandeling van hypothyroïdie is.

Volgens NICE 2019 moet levothyroxine worden overwogen in een dosering van:

- 1,6 µg/kg/dag (afgerond op de dichtstbijzijnde 25 µg) voor volwassenen <65 met primaire hypothyroïdie en zonder voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten.
- 25 tot 50 µg/dag met titratie voor volwassenen ≥ 65 en volwassenen met een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten.

De BTA 2016-richtlijn noemde geen specifiek doseringsschema.



## 1.4.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen studies ter zake.

## 1.4.2. Wat zegt de deskundige? (Decallonne 2022) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

### 1.4.2.1. Behandeling hypothyroïdie

Al naargelang de oorzaak kan hypothyroïdie progressief of (sub)acuut ontwikkelen, en een reversibel of irreversibel verloop hebben, weinig of sterk symptomatisch zijn, en biochemisch minder of meer uitgesproken zijn. Deze elementen zijn medebepalend voor de aanpak. Bij zwangerschap (swens) en subfertiliteit gelden specifieke richtlijnen (zie ander hoofdstuk).

#### 1.4.2.1.1. Conservatief

Wanneer de patiënt asymptomatisch is, de hypothyroïdie biochemisch niet te uitgesproken is en een verwacht reversibel verloop heeft (bijv. in een tweede fase van een subacute thyroïditis) kan in eerste instantie afgewacht worden met opvolging van de schildklierfunctie (TSH en vrij T4).

#### 1.4.2.1.2. Causaal

In het geval van een iatrogene hypothyroïdie en afwezigheid van uitgesproken kliniek of biochemische afwijkingen kan in eerste instantie het thyrostaticum of ander oorzakelijk geneesmiddel gestopt worden (indien mogelijk en verwacht reversibel effect op de schildklierfunctie) met opvolging van de schildklierfunctie (TSH en vrij T4).

#### 1.4.2.1.3. Farmacotherapeutisch

In afwezigheid van argumenten voor conservatieve of causale aanpak vormt synthetisch thyroxine, levothyroxine of LT4, de aanbevolen behandeling van hypothyroïdie. Levothyroxine is het enige geregistreerde schildklierhormoon in België. Het is commercieel beschikbaar in tabletvorm. Bij kinderen en ernstige gastro-intestinale malabsorptie kan een vloeibare vorm gegeven worden.

NICE 2019 stelt een specifiek doseringsschema voor:

- 1,6 µg/kg/dag (afgerond op dichtstbijzijnde 25 µg) voor volwassenen <65 met primaire hypothyroïdie en zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis
- 25 à 50 µg/dag met titratie voor volwassenen ≥ 65 en volwassenen met cardiovasculaire voorgeschiedenis

Factoren die een rol spelen bij het bepalen van de dosis LT4 zijn onder meer: etiologie van de hypothyroïdie, graad van residuele schildklierfunctie, lichaamsgewicht (BMI), graad van hypothyroïdie, kliniek, leeftijd, comorbiditeit (cardiovasculair lijden, epilepsie, bariatrische heelkunde, nefrotisch syndroom, ...), geneesmiddelen met gekende interactie. Pasgeborenen en jonge kinderen hebben een hogere dosis nodig (5-15 µg/kg/dag).

Peroraal LT4 (natriumzout, 1 dagdosis) wordt normaal voor +/-80% gastro-intestinaal opgenomen. Inname gebeurt best 's morgens op de lege maag, doch ook inname 's avonds kan worden overwogen. Waarschijnlijk is consistente toediening met betrekking tot maaltijden en timing het



belangrijkst, en meest bevorderend voor de therapietrouw in geval chronische behandeling aangewezen is. Inname samen met ijzer, calcium en zuigelingenvoeding op basis van soja moet evenwel worden vermeden. (Jonklaas 2022)

Er moet rekening gehouden worden met verschillen tussen LT4-formuleringen.

LT4 kan zo nodig intraveneus of intramusculair worden gegeven, in het bijzonder bij (zeldzame) myxoedeemcrisis, of langdurige nil per os (NPO)-toestand of ernstige en langdurige gastro-intestinale malabsorptie met ernstige hypothyroïdie ondanks hoge dosissen PO LT4.

Het bereiken van een steady state na opstarten/wijzigen van de dosis LT4 duurt 6 weken. Doel is (leeftijdsspecifieke) normalisatie van het serum TSH. Serum TSH is dus een surrogaat merker en reflecteert niet noodzakelijk de schildklierhormoonstatus op cellulair niveau. Bij centrale hypothyroïdie kan het TSH niet gebruikt worden om de dosis levothyroxine te titreren doch wel het vrij T4, waarbij gestreefd moet worden naar een concentratie in de hoognormale range (Persani 2018).

Actueel bestaat er geen indicatie voor de behandeling van hypothyroïdie met:

- Liothyronine (LT3), kan ingevoerd worden door de apotheker op basis van een artsenverklaring al dan niet in combinatie met LT4, met uitzondering van het tijdelijk gebruik van LT3 in de context van onttrekking voorafgaand aan toediening van radioactief jodium bij een patiënt met schildklierkanker. Tot op heden tonen klinische trials geen consistent voordeel van een combinatietherapie met LT4 en LT3 (Jonklaas 2021).
- Mengpreparaten met vaste dosis LT4 – LT3 alsook dierlijke ('natuurlijke') schildklierextracten zijn tegenaangewezen.
- TRH en TSH is beperkt tot diagnostisch gebruik.

Specifieke situaties:

In geval van centrale hypothyroïdie of vermoeden van primaire bijnierschorsinsufficiëntie moet eerst adequate steroïdendekking gegeven worden, vooraleer LT4 gestart wordt, zo niet bestaat het risico tot het uitlokken van een acute bijnierschorsinsufficiëntie.

Gezien er onvoldoende wetenschappelijke evidentie is pro substitutie met T4 en/of T3 moet een laag serum T3 bij NTI niet behandeld worden. Enkel bij duidelijke argumenten voor hypothyroïdie (voorgeschiedenis, symptomen/tekens, TSH >20 mU/L) valt substitutie te overwegen.

### 1.4.3. Wat besluit de jury?

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?

### 1.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 1.5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### **Voedingssupplementen**

BTA 2016 (van ATA) raadt het gebruik van voedingssupplementen, nutraceuticals of andere vrij verkrijgbare producten af bij zowel euthyroidie als bij hypothyroidie en waarschuwt met name voor het gebruik van farmacologische doses jodium vanwege het risico op thyrotoxicose en hypothyroidie (intacte schildklier die vatbaar is voor verdere ontregeling).

NICE 2019 kon wegens gebrek aan bewijs geen aanbevelingen doen over jodium- of seleniumsupplementen.

#### 1.5.1.2. Wat zeggen de studies?

##### 1.5.1.2.1. Jodium versus placebo voor manifeste hypothyroidie

Een systematische review (NICE 2019) zocht RCT's die supplementatie met jodium vergeleken met placebo bij (manifeste) hypothyroidie.

Er werden geen RCT's gevonden.

De bibliografiegroep vond geen bijkomende RCT's die aan de inclusiecriteria voldeden.

##### 1.5.1.2.2. Selenium versus placebo voor manifeste hypothyroidie

Een systematische review (NICE 2019) zocht RCT's die supplementatie met selenium vergeleken met placebo bij (manifeste) hypothyroidie.

Er werden geen RCT's gevonden.

De bibliografiegroep vond geen bijkomende RCT's die aan de inclusiecriteria voldeden.



### 1.5.1.2.3. IJzer versus placebo voor manifeste of subklinische hypothyroïdie

De bibliografiegroep vond geen RCT's die aan de inclusiecriteria voldeden.

### 1.5.1.2.4. Omega 3 versus placebo voor manifeste of subklinische hypothyroïdie

De bibliografiegroep vond geen RCT's die aan de inclusiecriteria voldeden.

### 1.5.1.2.5. Vitamine D bij hypothyroïdie of subklinische hypothyroïdie

Er zijn niet veel studies over vitamine D bij hypothyroïdie.

De bibliografiegroep vond enkele studies die niet voldeden aan de inclusiecriteria omwille van steekproefgrootte, duur, of het ontbreken van relevante uitkomstmaten (zie Appendix (literatuurstudie: [volledige \(Engelse\) versie](#)) en lijst van geëxcludeerde studies). Het doel van de meeste van deze studies was om het effect van vitamine D op TPO-antilichamen bij auto-immune thyroïdaandoeningen te evalueren.

De bibliografiegroep vond 1 studie die de zoekvraag beantwoordde en voldeed aan de inclusiecriteria (zie hieronder).

#### **Vitamine D versus placebo bij patiënten met hypothyroïdie**

<b>Vitamin D 50.000 IU 1x/w versus placebo in hypothyroid patients</b>
------------------------------------------------------------------------

Bibliography: Talaei 2018
---------------------------

In deze RCT werd 50.000 IU vitamine D per week vergeleken met placebo bij 201 Iraanse patiënten met hypothyroïdie die een stabiele dosis levothyroxine namen en tussen 20 en 60 jaar oud waren. De studieduur was 12 weken.

Het doel van deze studie was om het effect van vitamine D op de schildklierfunctie te evalueren.

*Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken.*

- *Dit is één kleine studie met een korte studieduur. Idealiter zouden we een grotere groep patiënten willen bestuderen en hen langer opvolgen, aangezien hypothyroïdie een chronische aandoening is.*
- *De dosis vitamine D in deze studie is vrij hoog vergeleken met de Europese SKP.*
- *Er zijn problemen met de studiekwaliteit: er worden bijvoorbeeld geen exclusiecriteria vermeld, er werden geen geplande eindpunten met betrekking tot veiligheid geanalyseerd, het geslacht van de deelnemers wordt niet vermeld en er zijn problemen met de blindering.*

Op 12 weken was er een statistisch significante vermindering van het TSH in de vitamine D-groep in vergelijking met de placebo-groep.

Er was geen statistisch significant verschil van T4- of T3-concentratie.





*GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

De auteurs van de studie geven aan dat er geen ongewenste effecten werden gerapporteerd bij de inname van vitamine D tijdens de studie. De auteurs beschrijven echter niet of en op welke manier ongewenste effecten in deze studie werden beoordeeld.

*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.*

## 1.5.2. Wat zegt de deskundige? (Decallonne 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

### 1.5.2.1. Niet-farmacotherapeutisch: supplementen

Er zijn geen RCT's over het gebruik van voedingssupplementen versus placebo of versus geen behandeling voor de behandeling van hypothyroïdie met een follow-up van 6 maanden of langer.

BTA 2016 (Okosieme 2016) raadt het gebruik van supplementen af en waarschuwt voor het gebruik van farmacologische dosis jodium vanwege risico op verergering van schildklierdysfunctie. Een optimale jodiuminname is dus vooral van belang in de preventie doch niet in de behandeling van hypothyroïdie. NICE 2019 kon wegens gebrek aan bewijs geen aanbevelingen doen over jodium- of seleniumsupplementen.

Er is één RCT waarbij 50.000 IU vitamine D per week werd vergeleken met placebo bij 201 Iraanse patiënten met hypothyroïdie die een stabiele dosis levothyroxine namen en tussen 20 en 60 jaar oud waren (Talaie 2018). Er was een statistisch significante vermindering van TSH in de vitamine D groep, doch niet van T4- of T3-concentratie. De studie is bovendien van lage methodologische kwaliteit.

Er zijn geen RCT's beschikbaar die ijzer- of omega 3- of seleniumsupplementen versus placebo onderzochten bij patiënten met overte hypothyroïdie.

## 1.5.3. Wat besluit de jury?

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*).



## Deel 2. Subklinische hypothyroïdie

### Juryvragen:

1. Welke zijn de criteria om de diagnose subklinische hypothyroïdie te kunnen stellen?
  - 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.)?
  - b. Is er een verschillende TSH-drempelwaarde naargelang leeftijd, geslacht, etniciteit? Zo ja, welk is deze drempelwaarde?
2. Welke andere testen/onderzoeken kunnen bij deze diagnose zinvol zijn?
3. Wat is het preventief en therapeutisch belang van voeding en nutritionele supplementen?
4. Is er een plaats voor farmacotherapie bij subklinische hypothyroïdie, en zo ja, voor welke?





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

### 2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Definitie: in alle richtlijnen: verhoogd serum TSH samen met normaal vrij T4.

*In sommige richtlijnen wordt een referentiebereik voor normale TSH-waarden genoemd:*

- ASRM 2015: bovengrens van het normale bereik 4,5-5,0 mU/L.
- ASRM 2015: serum TSH-referentiebereik tussen 0,41 en 6,10 mU/L.
- BTA 2016: serum referentiewaarden tussen 0,4 en 4,0 mU/L.

Beide richtlijnen stellen dat het bewijs voor een vernauwing van het serum TSH-referentiebereik niet overtuigend is.

TPOAbs:

- NICE 2019 en BTA 2016: de aanwezigheid van antilichamen kan wijzen op een onderliggende schildklierziekte en kan de kans op herstel van TSH na behandeling beïnvloeden.
- NICE 2019 beveelt aan te overwegen TPOAbs te meten bij volwassenen met TSH-niveaus boven het referentiebereik, maar de TPOAbs-tests niet te herhalen.

T3:

- BTA 2016: de betekenis van verstoringen in serum T3-concentraties binnen het referentiebereik, of van mild verlaagd serum T3, is onbekend.

Verschillende patiëntenpopulaties:

- NICE 2019: de meeste studies gebruikten 65 jaar als cut-off. Daarom heeft NICE 2019 besloten oudere volwassenen te definiëren als ouder dan 65 jaar en voor deze groep aparte aanbevelingen te doen.
- BMJ 2019: hun aanbevelingen gelden niet voor vrouwen die proberen zwanger te worden of patiënten met TSH >20 mU/L en gelden mogelijk niet voor patiënten met ernstige symptomen of jonge volwassenen (zoals deze ≤30 jaar).

TSH-drempel:

- BTA 2016: spontaan herstel bij proefpersonen met subklinische hypothyroïdie is waarschijnlijker bij degenen met negatieve antithyroïde antilichamen, serum TSH niveaus lager dan 10 mU/L, en binnen de eerste 2 jaar na de diagnose. De TSH-verdeling verschuift geleidelijk naar een hogere concentratie met de leeftijd.
- BTA 2016 en ASRM 2015: het referentiebereik varieert in verschillende etnische gemeenschappen, in de zwangerschap en naar leeftijd.



## 2.1.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen studies ter zake.

## 2.1.2. Wat zegt de deskundige? (Gruson 2022) *(vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

### 2.1.2.1. Subklinische hypothyroïdie

Subklinische hypothyroïdie is een biologisch gedefinieerde ziekte en verwijst naar abnormaal verhoogde niveaus van het schildklierstimulerend hormoon (TSH - Thyroid Stimulating Hormone) ondanks een normaal gehalte aan schildklierhormonen (Hashimoto 2022, Fatourechi 2009). Er zijn verscheidene richtlijnen voor subklinische hypothyroïdie gepubliceerd en er is nog steeds discussie over deze aandoening (Hashimoto 2022, Lazarus 2014, Pearce 2013, Poppe 2021, Biondi 2019).

De definitie van subklinische hypothyroïdie vereist daarom dat TSH en schildklierfunctietests (TFT - Thyroid Function Tests) betrouwbaar zijn en op een gepaste manier gebruikt worden, maar ook dat de referentie-intervallen en de beslissingslimieten duidelijk zijn bepaald.

### 2.1.2.2. Nadelige klinische gevolgen verbonden aan subklinische hypothyroïdie

Subklinische hypothyroïdie is in verband gebracht met verschillende negatieve complicaties, zoals een verhoogd cardiovasculair risico, dyslipidemie, diabetes, osteoporose en een verstoord bot- en mineraalmetabolisme, en cognitieve aftakeling en dementie (Hashimoto 2022, van Vliet 2021). Er zijn ook negatieve effecten opgetekend bij zwangere vrouwen en kinderen (Lazarus 2014, Furnica 2015, Furnica 2017). Daarom moet een tijdige en correcte behandeling van subklinische hypothyroïdie worden overwogen om deze complicaties te vermijden, en een behandeling met thyroxine is duidelijk een optie (Lazarus 2014, Pearce 2013, Poppe 2021).

### 2.1.2.3. Niveau van subklinische hypothyroïdie in functie van TSH-concentraties

Volgens verschillende richtlijnen en gepubliceerde rapporten kan de intensiteit van subklinische hypothyroïdie in verband worden gebracht met de circulerende concentraties van TSH, met minstens twee voorgestelde niveaus: mild (niveau 1) en ernstig (niveau 2) (Hashimoto 2022, Biondi 2019).

Het gehalte aan TSH in serum bij het milde type (niveau 1) is hoger dan de bovengrens en lager dan 10 mU/L, terwijl dit bij het ernstige type (niveau 2) hoger is dan 10 mU/L.

**Figuur 4.** Algemene therapeutische benadering voor de behandeling van subklinische hypothyroïdie bij niet-zwangere volwassenen (uit Biondi 2019)

① Diagnosis of an elevated serum thyrotropin (TSH) level in a nonpregnant adult			
② Confirmation of persistent subclinical hypothyroidism			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Initial thyrotropin level 4.5-14.9 mU/L, repeat measurement and document normal free thyroxine level in 1-3 months.</li> <li>Initial thyrotropin level <math>\geq 15</math> mU/L, repeat measurement and document normal free thyroxine level in 1-2 weeks.</li> </ul>			
③ Treatment initiation considerations			
	Thyrotropin level, mU/L	Patients <65 years	Patients $\geq 65$ years
	0.4-4.4	Normal thyrotropin reference range	
Subclinical hypothyroidism	Grade 1 4.5-6.9	<ul style="list-style-type: none"> <li>Measure thyroid peroxidase (TPO) antibodies</li> <li>Annual follow-up thyrotropin measurement of asymptomatic patients</li> <li>Consider treatment with levothyroxine (LT<sub>4</sub>) in patients with               <ul style="list-style-type: none"> <li>Multiple symptoms of hypothyroidism</li> <li>Positive TPO antibodies</li> <li>Progressively increasing thyrotropin levels</li> <li>A plan for pregnancy</li> <li>Goiter</li> </ul> </li> </ul>	Treatment is not recommended
	7.0-9.9	Treat with LT <sub>4</sub> to reduce risk of fatal stroke and coronary heart disease (CHD) mortality <sup>a</sup>	Consider treatment with LT <sub>4</sub> to reduce risk of CHD mortality <sup>a</sup>
	Grade 2 $\geq 10.0$	Treat with LT <sub>4</sub> to reduce risk of progression to overt hypothyroidism, heart failure, CHD events, and CHD mortality <sup>a</sup>	
④ Treatment follow-up			
<ul style="list-style-type: none"> <li>If treatment is initiated, measure thyrotropin level in 6 weeks and adjust LT<sub>4</sub> dose if necessary.</li> <li>Once target thyrotropin level is reached, perform annual measurement to confirm that it remains within the target range.</li> </ul>			

Hoewel er vooruitgang is in de standaardisatie van TSH-tests (zie onder), moet het gebruik van een beslissingslimiet of -grens worden gevalideerd voor de verschillende methoden die door klinische laboratoria worden gebruikt. Het zou daarom beter kunnen zijn, om de ernst van subklinische hypothyroïdie te bepalen, om zich te richten op grenswaarden die gebaseerd zijn op meervoudige bovenste referentiegrenzen.

### 2.1.3. Wat besluit de jury?

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.)?**

### **2.1.a.1. Wat zegt de literatuurstudie?**

De literatuurstudie bevat geen gegevens ter zake.

### **2.1.a.2. Wat zegt de deskundige?**

Ook de deskundige levert hier geen gegevens aan.

### **2.1.a.3. Wat besluit de jury?**

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?**

### **2.1.b.1. Wat zegt de literatuurstudie?**

De literatuurstudie bevat geen gegevens ter zake.



## 2.1.b.2. Wat zegt de deskundige? (Gruson 2022) *(vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

### 2.1.b.2.1. Een pleidooi voor leeftijds- en geslachtsspecifieke referentiewaarden

Hoewel er reeds grote vooruitgang is geboekt betreffende de harmonisering van TSH-immuunttests en er onderlinge overeenstemming is tussen de immuunttests, zijn er nog steeds verschillen en kunnen de tests niet eenzelfde waarde halen voor klinische beslissingen bij hypothyroïdie en bij subklinische hypothyroïdie. Dit werd recent bevestigd met betrekking tot TSH-niveaus die van belang zijn voor een klinische beslissing: 2,50 mU/L, 4,00 mU/L en 10,00 mU/L (Mirjanic-Azaric 2020). Het gebruik van leeftijds- en geslachtsspecifieke bovenste referentiewaarden voor TSH leidde tot de herclassificatie van een groot aantal monsters, met name bij vrouwen. Dit suggereert dat leeftijdsspecifieke bovenste referentiewaarden voor TSH in de dagelijkse praktijk moeten worden gebruikt om een verkeerde classificatie te vermijden (Raverot 2020). De distributie van TSH verschuift geleidelijk naar hogere concentraties naarmate de leeftijd verhoogt, en de prevalentie van subklinische hypothyroïdie kan aanzienlijk worden overschat indien er geen leeftijdsspecifiek bereik voor TSH wordt gebruikt (Surks 2007, Bosma 2022). Een aanpassing van de screeningstrategie kan interessant zijn voor beleidsmakers op het gebied van gezondheid wegens de potentiële kostenbesparing. Vanuit het perspectief van de patiënt kunnen medische zorgen en een onnodige biochemische opvolging worden beperkt door de diagnose van subklinische hypothyroïdie te omzeilen.

### 2.1.b.2.2. Biologische variatie

Wanneer de TFT moet worden herhaald, of voor het monitoren van patiënten, is de integratie van de biologische variatie van belang. Biologische variatie beschrijft de variatie van klinisch belangrijke metingen rond homeostatische punten bij dezelfde patiënt ( $CV_i$ ) en tussen verschillende patiënten ( $CV_G$ ). De beschikbaarheid van goed gekarakteriseerde gegevens vergemakkelijkt de interpretatie van laboratoriumresultaten in klinische settings en kan ook worden gebruikt om analytische prestatiespecificaties (APS - analytical performance specifications) te definiëren. Er is een Europese databank voor biologische variatie ontwikkeld (EFLM 2022).

De intra-individuele variatie voor TSH werd reeds beschreven en hiermee moet rekening worden gehouden bij het testen van een patiënt in de klinische praktijk (van der Spoel 2021). Verscheidene factoren dragen bij tot de geobserveerde intra-individuele schommelingen in TSH; deze omvatten pulsatiele secretie, circadiaans ritme, seizoensschommelingen en veroudering. In de klinische praktijk en klinisch onderzoek wordt deze intra-individuele biologische variatie van de TSH-concentraties in serum echter vaak niet in beschouwing genomen (van der Spoel 2021). Bij personen met euthyroidie heeft het circadiaans ritme, met een nachtelijke piek rond 02.00-04.00 uur en een dieptepunt overdag de grootste impact op variaties in de TSH-concentraties in serum (van der Spoel 2021). Een andere bron van intra-individuele variatie in het TSH-gehalte zijn seizoensschommelingen, met over het algemeen hogere niveaus tijdens de koude wintermaanden (van der Spoel 2021).

**Tabel 5.** Componenten van biologische variatie voor TFT's (uit Mairesse 2021)

Analyte <sup>a</sup>	Group (n)	Total No. of results	Mean value (95% CI)	CV <sub>A</sub> <sup>b</sup> (%) (95% CI)	CV <sub>I</sub> (%) (95% CI)	CV <sub>G</sub> (%) (95% CI)	II <sup>d</sup>	RCV <sup>e</sup> (%)
TSH	19	190	1.8 (1.7-1.9)	0.9 (0.8-1.1)	19.7 (17.0-23.5)	37.6 (28.0-57.1)	0.5	54.7
FT4	19	190	16.1 (15.8-16.4)	3.6 (3.2-4.2)	4.6 (3.8-5.8)	10.8 (8.0-16.3)	0.4	16.2
FT3	19	190	4.9 (4.8-5)	2.2 (1.9-2.5)	6 (5.1-7.2)	8.6 (6.3-13.3)	0.7	17.7
Tg	19	186	19.5 (17.2-21.8)	0.9 (0.8-1.1)	15.4 (13.3-18.3)	84.9 (75.0-97.7)	0.2	42.8

De verschillende componenten van biologische variatie voor sommige TFT's zijn in de literatuur beschreven. CV<sub>A</sub> (analytische variatie), CV<sub>I</sub> en CV<sub>G</sub> bedroegen 0,9%, 19,7% en 37,6% voor TSH; 3,6%, 4,6% en 10,8% voor vrij T4; 2,2%, 6,0% en 8,6% voor vrij T3; en 0,9%, 15,4% en 84,9% voor thyroglobuline (Mairesse 2021). De index van individualiteit (II) voor alle parameters lag tussen 0,2 en 0,7. Het percentage waarboven de verandering tussen twee metingen werkelijk significant is (kritisch verschil) bedroeg 54,7% voor TSH, 16,2% voor vrij T4, 17,7% voor vrij T3 en 42,8% voor Tg (Mairesse 2021). De integratie van betrouwbare kenmerken van biologische variatie, en in het bijzonder het kritische verschil, kan de interpretatie van opeenvolgende tests van de schildklierfunctie bij een individu vergemakkelijken en heeft daarom het potentieel om op een efficiënte manier klinische beslissingen met betrekking tot schildklierandoeningen te ondersteunen.

### 2.1.b.3. Wat besluit de jury?

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?

### 2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De literatuurstudie bevat geen gegevens ter zake.





## 2.2.2. Wat zegt de deskundige? (Gruson 2022) *(vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

### 2.2.2.1. Schildklierfunctietests

Een schildklierfunctietest (TFT) verwijst gewoonlijk naar de kwantificering van het schildklierstimulerend hormoon (TSH) en de circulerende schildklierhormonen in serum om het vermogen van de schildklier om schildklierhormonen te produceren en te regelen, te evalueren. TFT's worden gebruikt voor de diagnose en het opvolgen van de behandeling van gangbare aandoeningen van de schildklier (Andersen 2022). TSH is effectiever dan T4-tests voor de detectie van kleine verschillen in de schildklierfunctie van een persoon, en TSH is gevoeliger en preciezer bij het bepalen van de schildklierfunctie van een individuele patiënt.

### 2.2.2.2. Rationeel gebruik van TFT's en screening op subklinische hypothyroïdie

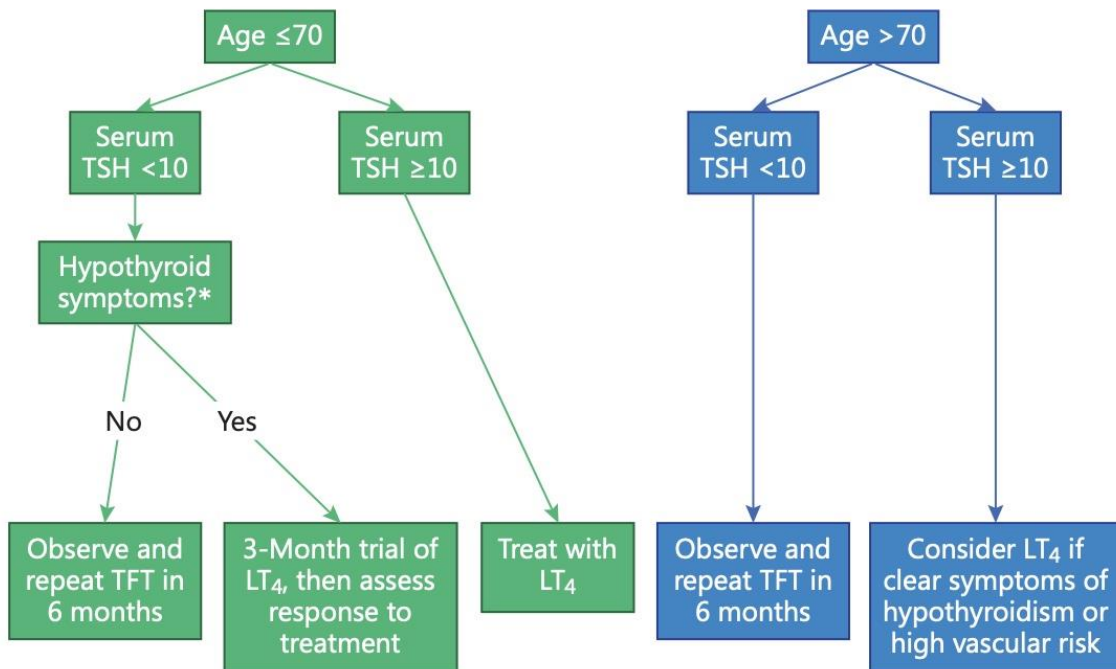
Er zijn aanbevelingen gedaan voor een rationeel gebruik van TFT's; deze moeten in aanmerking worden genomen in de klinische praktijk. (A Quick Reference Guide for Use of Thyroid Function Tests in Primary Care, NICE 2019).

Hier zijn enkele belangrijke elementen:

- De standaard TFT wordt niet aanbevolen voor asymptomatische patiënten.
- Wanneer er een vermoeden is van een schildklierstoornis, sluit een TSH-waarde binnen het referentie-interval van het laboratorium de meeste primaire schildklierstoornissen uit.
- Een teststrategie waarbij TSH enkel wordt gebruikt met een vrij T4-meting wanneer het TSH-gehalte boven het referentiebereik ligt, zou geschikt zijn voor de meeste volwassenen.
- De meting van vrij T3 wordt zelden aanbevolen bij een vermoedelijke schildklieraandoening en zou kunnen worden voorgesteld bij tekenen of symptomen van hyperthyroïdie wanneer de T4-metingen normaal zijn.
- Er mag niet worden gescreend op niet-gediagnosticeerde hyperthyroïdie of hypothyroïdie bij gehospitaliseerde patiënten of tijdens acute ziekte.
- Indien de initiële TSH-test normaal is, is het onnodig deze test te herhalen, tenzij er een verandering optreedt in de klinische toestand.
- Tests worden vaak te snel na de diagnose herhaald, en een aanbeveling om de herhaling van een test te overwegen ten minste 6 weken na de diagnose kan een verkeerde interpretatie van de testresultaten helpen vermijden.



**Figuur 5.** Voorgesteld algoritme voor de behandeling. Initiële behandeling van aanhoudende subklinische hypothyroïdie bij niet-zwangere volwassenen (uit Pearce 2013)



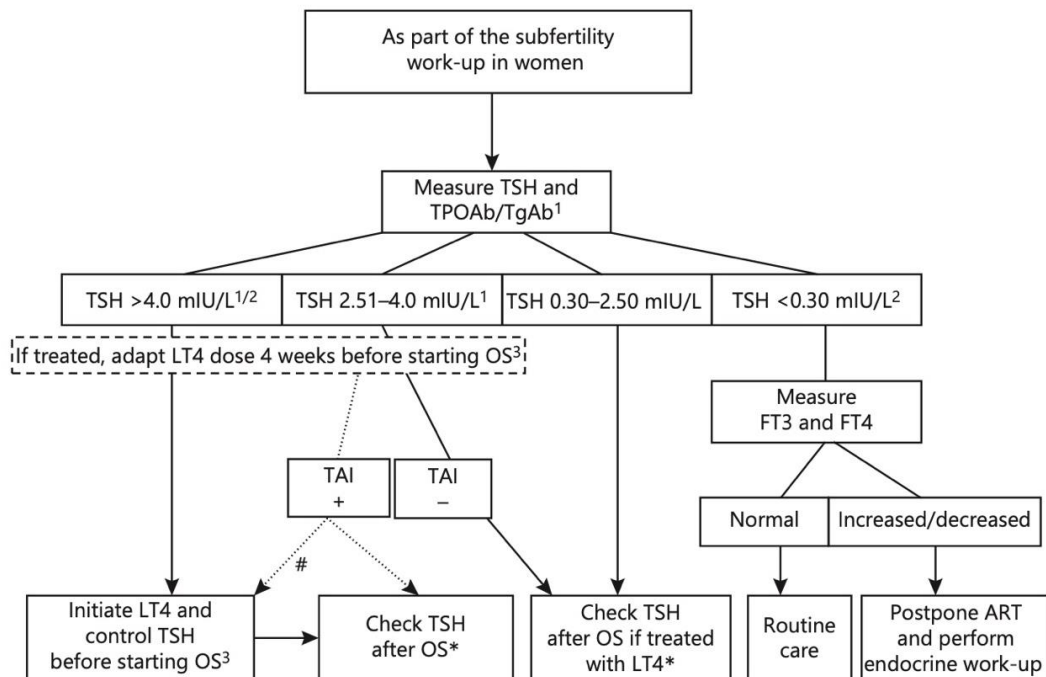
In functie van de symptomen en rekening houdend met de verschillende bronnen van variatie (zie onder) evenals verscheidene verwarrende factoren voor TSH/schildklierstatus (obesitas, medicatie, niet-thyroidale aandoening, enz.), lijkt het belangrijk om de test te herhalen binnen één tot drie maanden om de subklinische hypothyroïdie-status te bevestigen (Hashimoto 2022).

Eens subklinische hypothyroïdie is bevestigd, en wanneer wordt vermoed dat de ziekte een auto-immune oorsprong heeft, wordt testen op TPO-antistoffen aanbevolen. Screenen op schildklierstoornissen en op de aanwezigheid van TPO is belangrijk bij zwangere vrouwen, subfertiele vrouwen en tijdens de perinatale periode (Poppe 2021, Rotondi 2018).

Screenen op schildklierstoornissen is zinvol in groepen met een hoger risico, zoals zwangere vrouwen, voor een tijdige en efficiënte behandeling (Rotondi 2018).



**Figuur 6.** Algoritme voor de aanpak en behandeling van aandoeningen van de schildklier bij vrouwen in subfertiele koppels die een procedure van medisch geassisteerde voortplantingstechnieken starten (uit Poppe 2021)



### 2.2.2.3. Standaardisatie van TFT's

De standaardisatie van TFT's blijft cruciaal en het IFCC Committee for Standardization of Thyroid Function Tests heeft een globale aanpak voor de harmonisering van TSH-metingen ontwikkeld (IFCC 2022). Na herkalibratie voldeden 14 van de 15 TSH-tests aan de specificatie voor vertekening met een betrouwbaarheid van 95%; 8 tests voldeden aan de TE (Total error)-specificatie (Thienpont 2017). De variatiecoëfficiënt voor het gemiddelde voor het harmoniseringspaneel werd gereduceerd van 9,5% tot 4,2%. De RI-studie toonde een verbeterde uniformiteit na herkalibratie: het bereik (d.w.z. het maximale verschil) dat werd geobserveerd bij de testspecifieke schattingen voor het 2,5<sup>e</sup>, 50<sup>e</sup> en 97,5<sup>e</sup> percentiel werd gereduceerd van 0,27, 0,89 en 2,13 mU/L tot respectievelijk 0,12, 0,29 en 0,77 mU/L. De standaardisatie van vrij T4-immuunttests is eveneens aan de gang (De Grande 2017).

Klinische laboratoria moeten de prestaties van de gebruikte TSH-tests bevestigen volgens de geldende IFCC C-STFT normen (Kratzsch 2021).

### 2.2.3. Wat besluit de jury?

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 [1.3.3.](#)



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

### 2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 2.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Geen van de richtlijnen formuleerde specifieke aanbevelingen over het gebruik van voedingssupplementen bij subklinische hypothyroïdie.

#### 2.3.1.2. Wat zeggen de studies?

##### 2.3.1.2.1. Jodium versus placebo voor subklinische hypothyroïdie

Een systematische review (NICE 2019) zocht RCT's die supplementatie met jodium vergeleken met placebo bij subklinische hypothyroïdie.

Er werden geen RCT's gevonden.

De bibliografiegroep vond geen bijkomende RCT's die aan de inclusiecriteria voldeden.

##### 2.3.1.2.2. Selenium versus geen behandeling voor subklinische hypothyroïdie

<b>Selenium versus no treatment for subclinical hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis</b>
---------------------------------------------------------------------------------------------------

Bibliography: Pirola 2016
---------------------------

In de referentielijst van een review vond de bibliografiegroep een ongeblindeerde RCT (Pirola 2016) die supplementatie met selenium (83 µg/dag) vergeleek met geen behandeling bij een populatie van patiënten met subklinische hypothyroïdie door de ziekte van Hashimoto. De duur van de supplementatiebehandeling was 4 maanden.

*Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: er was een hoog risico op bias door selectief rapporteren: ongewenste effecten worden niet vermeld, de primaire uitkomst wordt niet in de tekst gedefinieerd, er wordt enkel een deel van de resultaten van de uitkomsten TSH/vrij T4/TPOAb geanalyseerd voor de vergelijking tussen selenium en geen behandeling. De sponsor van deze studie werd niet vermeld. Deze studie was niet geblindeerd; het is onduidelijk in hoeverre dit de meting van de objectieve uitkomstmaat zou kunnen beïnvloed hebben.*

In een populatie met **subklinische hypothyroïdie door Hashimoto-thyroiditis**, resulteerde een **supplementatie met selenium** in **meer herstelde euthyroidie** in vergelijking met geen behandeling.



*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

### 2.3.1.2.3. IJzer versus placebo voor manifeste of subklinische hypothyroïdie

De bibliografiegroep vond geen RCT's die aan de inclusiecriteria voldeden.

### 2.3.1.2.4. Omega 3 versus placebo voor manifeste of subklinische hypothyroïdie

De bibliografiegroep vond geen RCT's die aan de inclusiecriteria voldeden.

### 2.3.1.2.5. Vitamine D bij hypothyroïdie of subklinische hypothyroïdie

Er zijn niet veel studies over vitamine D bij hypothyroïdie.

De bibliografiegroep vond enkele studies die niet voldeden aan de inclusiecriteria omwille van steekproefgrootte, duur, of het ontbreken van relevante uitkomstmaten (zie Appendix (literatuurstudie: [volledige \(Engelse\) versie](#)) en lijst van geëxcludeerde studies). Het doel van de meeste van deze studies was om het effect van vitamine D op TPO-antilichamen bij auto-immune thyroïdaandoeningen te evalueren.

## 2.3.2. Wat zegt de deskundige?

De deskundige levert hier geen gegevens aan.

## 2.3.3. Wat besluit de jury?

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?

### 2.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 2.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### Farmacotherapie voor subklinische hypothyroïdie

NICE 2019 beveelt aan om:

- levothyroxine te overwegen voor volwassenen met subklinische hypothyroïdie die een TSH van 10 mU/L of hoger hebben bij 2 afzonderlijke gelegenheden met een tussentijd van 3 maanden,
- een proef van 6 maanden levothyroxine te overwegen bij volwassenen jonger dan 65 jaar met subklinische hypothyroïdie met TSH boven het referentiebereik maar lager dan 10 mU/L op 2 afzonderlijke testgelegenheden met een tussentijd van 3 maanden **EN** symptomen van hypothyroïdie.
- als de symptomen niet verbeteren, TSH opnieuw te meten en de dosis aan te passen; als de symptomen aanhouden wanneer het serum TSH binnen het referentiebereik ligt, overwegen om te stoppen met levothyroxine.

BMJ 2019 doet daarentegen een sterke aanbeveling tégen schildklierhormonen bij volwassenen met subklinische hypothyroïdie. In plaats daarvan moeten klinici de progressie of resolutie van de schildklierdisfunctie bij deze volwassenen monitoren. BMJ 2019 merkt ook op dat richtlijnen in het algemeen schildklierhormonen aanbevelen voor volwassenen met TSH-niveaus boven 10 mU/L en stelt een samenvatting voor van de huidige richtlijnen van verschillende organisaties.

ASRM 2015 merkt op dat er geen voordeel (lipidenprofiel en/of cardiovasculair risico) is van behandeling bij een TSH-niveau tussen 5 en 10 mU/L en meldt dat de positief voorspellende waarde voor hypothyroïdie van een TSH tussen 2,5 en 5 mU/L klein is, terwijl er een potentieel risico is (botverlies bij vrouwen).

Bij onbehandelde subklinische hypothyroïdie of volwassenen die gestopt zijn met levothyroxinebehandeling voor subklinische hypothyroïdie, adviseert NICE 2019 om TSH en vrij T4 te controleren: eenmaal per jaar (als patiënten kenmerken hebben die wijzen op een onderliggende schildklierziekte) of eenmaal per 2 tot 3 jaar (als patiënten geen kenmerken hebben die wijzen op een onderliggende schildklierziekte). BMJ 2019 stelt ook regelmatige controlebezoeken en bloedafnames voor om progressie of resolutie te monitoren, zonder verder te specificeren.

BTA 2016 formuleert geen aanbevelingen of opmerkingen over de aanpak van subklinische hypothyroïdie.

#### 2.4.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen studies ter zake.



## 2.4.2. Wat zegt de deskundige?

De deskundige levert hier geen gegevens aan.

## 2.4.3. Wat besluit de jury?

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.



## Deel 3. Hypothyroïdie en ouderen

### Juryvragen:

1.
  - i. Welke zijn de criteria om de diagnose “subklinische hypothyroïdie” bij ouderen te kunnen stellen?
  - ii. Welke zijn de criteria om de diagnose “hypothyroïdie” bij ouderen te kunnen stellen?
2. Wanneer moeten ouderen behandeld worden? Welke zijn hiervoor de criteria?
3. Hoe behandelen?
  - i. Farmacologisch
  - ii. Niet-farmacologisch
4. Hoe opvolgen?







## 3.1. Diagnostische criteria

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

#### 3.1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

##### 3.1.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

###### **Diagnose van subklinische en manifeste hypothyroïdie bij ouderen**

Geen van de richtlijnen formuleerde specifieke aanbevelingen betreffende criteria voor de diagnose van subklinische of manifeste hypothyroïdie bij ouderen.

##### 3.1.1.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over studies ter zake.

#### 3.1.1.2. Wat zegt de deskundige? (Boland 2022) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

**Vooraf:** “bij oudere mensen”

- Definities: ouderen ( $\geq 65$  jaar),  
zeer oude personen ( $\geq 80$  jaar),  
oudste personen ( $\geq 85$  jaar), ...
- Heterogeniteit op gezondheidsvlak (Cardiovascular Health Study : ouderen ( $\geq 65$  jaar))  
Klinische kwetsbaarheidsschaal: niveaus 1-9



**Tabel 6.** Clinical Frailty Scale: classificatietabel (afdeling geriatrie, UCLouvain/CUSLuc), volgens de publicaties van Rockwood 2005 en Abraham 2019 (Auteur van deze tabel: Prof. Benoit Boland)

Categorie		Klinische kwetsbaarheidsscore Klinische beschrijving	Afhankelijkheid voor iADL	Afhankelijkheid voor bADL	Vermoe- delijk overlijden < 6 maanden°	Silhouet Houding *
Heel fit	1	Krachtig, energiek en gemotiveerd Beweegt regelmatig.	0	0	0	
Fit	2	Geen actieve ziektesymptomen Beweegt vaak of tijdens seizoensgebonden activiteiten	0	0	0	
Zelfredzaam	3	Medische problemen goed onder controle Niet regelmatig actief (behalve wandelingen)	0	0	0	
Risico op kwetsbaarheid	4	Klachten die activiteiten beperken Niet afhankelijk van anderen voor iADL	0	0	0	
Licht kwetsbaar	5	Afhankelijk voor iADL: financiën, vervoer, medicatie; Niet afhankelijk van anderen voor bADL. Of beginnende dementie	+	0	0	
Behoorlijk kwetsbaar	6	Afhankelijk van anderen voor alle iADL (buitenshuis en huishouden); en Afhankelijk van anderen voor bADL: trappen, bad/douche, ± minimale hulp bij aankleden Of matige dementie	++	+	0	
Erg kwetsbaar	7	Afhankelijk van anderen voor alle bADL (persoonlijke verzorging) en niet terminaal Of ernstige dementie	++	++	0	
Heel erg kwetsbaar	8	Afhankelijk van anderen voor alle bADL (persoonlijke verzorging) en terminaal	++	++	+	
Terminale ziekte	9	Terminale personen en geen duidelijke kwetsbaarheid	0	0	+	

iADL: instrumentele activiteiten van het dagelijkse leven

bADL: basisactiviteiten van het dagelijkse leven

° Een negatief antwoord op de vraag: "Zou het u verbazen als deze patiënt binnen de 6 maanden overlijdt?"

\*Het silhouet is een zeer ruwe illustratie van de categorie van frailty/kwetsbaarheid. (Het gebruik van bijvoorbeeld een stok betekent niet dat de patiënt per se frail/kwetsbaar is)

- Niet-specifieke en vaak voorkomende symptomen
  - Traagheid, snel vermoeid
  - Constipatie, kouwelijkheid, slaperigheid
  - Cognitieve (concentratie, geheugen)
  - en psychologische stoornissen (droefheid, bedruktheid, ...)
  - ...

**Welke zijn de diagnostische criteria voor subklinische hypothyroïdie bij ouderen?**

- **Subklinische hypothyroïdie: biologische toestand** (geen ziekte / morbiditeit) gekenmerkt door normale vrij T4 (euthyroidie) en blijvend verhoogd TSH ( $\geq 3$  maanden)  
NB: rangschikking volgens TSH  $< 10$  ('95%') of TSH  $\geq 10$  ('5%')
- **'Diagnostische' criteria van subklinische hypothyroïdie bij volwassenen:**  
Bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de verdeling van de niveaus in een populatie zonder schildklierziekte (d.w.z. percentiel 97,5)  
British Thyroid Association (BTA 2016): TSH  $> 4,0$  mU/L  
TRUST (RCT 2017) TSH  $> 4,59$  mU/L
- **TSH: de (normale) waarde neemt toe met de leeftijd**  
Verschuiving naar rechts naar hogere TSH-niveaus naarmate leeftijd stijgt
  - ❖ Leeftijd- ... specifieke referentiegrenzen voor TSH. (Boucai 2011)  
Gegevens uit de VS van NAHNES III (referentiepopulatie: uitsluiting AB+ en TSH  $> 10$ )

**Tabel 7.** 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

- Referentiebereik thyrotropine (TSH) moet worden aangepast bij oudere patiënten. (Cappola 2019)
  - Het door een test in een laboratorium bepaalde referentiebereik moet overeenstemmen met de drempel voor bijkomende medische handelingen.
  - Subklinische hypothyroïdie wordt vaker gedetecteerd bij ouderen en is aanwezig bij 14,5% van de  $\geq 80$ -jarigen (in vergelijking met de verwachte 2,5% bij jonge mensen).
- **Criteria voor de oudere populatie:**  
Geen enkele internationale richtlijn over 'Subklinische hypothyroïdie en oudere mensen' (ter herinnering: percentiel 97,5 van TSH =  $\sim 7$  mU/L)

### 3.1.1.3. Wat besluit de jury?

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 2.1.3. "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 7.** 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?

### 3.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 3.1.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### Diagnose van subklinische en manifeste hypothyroïdie bij ouderen

Geen van de richtlijnen formuleerde specifieke aanbevelingen betreffende criteria voor de diagnose van subklinische of manifeste hypothyroïdie bij ouderen.

#### 3.1.2.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over studies ter zake.

### 3.1.2.2. Wat zegt de deskundige? (Boland 2022) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

- Hypothyroïdie: pathologische toestand (= ziekte / morbiditeit), gekenmerkt door laag vrij T4 en (ondanks) verhoogd TSH
- Diagnosecriteria voor hypothyroïdie bij ouderen  
Zelfde als voor de volwassen bevolking, d.w.z. laag vrij T4 en hoog TSH



### 3.1.2.3. Wat besluit de jury?

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.](#)

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

### 3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 3.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### **Aanpak van hypothyroïdie bij ouderen**

NICE 2019 beveelt aan te overwegen levothyroxine te starten in een dosering van 25 tot 50 µg per dag met titratie voor volwassenen van 65 jaar en ouder en volwassenen met een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten.

##### **Aanpak van subklinische hypothyroïdie bij ouderen**

Zowel BMJ 2019 als NICE 2019 bevelen geen routinematige behandeling met levothyroxine aan voor subklinische hypothyroïdie bij oudere volwassenen.

NICE 2019 stelt dat levothyroxine moet worden overwogen voor (alle) volwassenen met een TSH-niveau van 10 mU/L of meer, maar niet voor oudere volwassenen van 65 jaar en ouder met een TSH boven het referentiebereik maar lager dan 10 mU/L.

Het BMJ 2019-panel was het erover eens dat de mogelijkheid van schade bijdraagt aan een sterke aanbeveling tegen routinematige behandeling met levothyroxine. BMJ 2019 meldt ook dat er hoge zekerheid is dat er weinig tot geen verschil is in algemene kwaliteit van leven, schildkliergerelateerde symptomen, depressieve symptomen, vermoeidheid, cognitieve functie, spierkracht en body mass index.

BTA 2016 suggereert dat bij ouderen hogere serum TSH en lagere vrije T4 concentraties, beide binnen het euthyroïde bereik, geassocieerd zijn met een lager risico op meerdere adverse events waaronder mortaliteit.



## 3.2.1.2. Wat zeggen de studies?

### 3.2.1.2.1. Levothyroxine versus placebo voor oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie

<b>T4 versus placebo for older adults (65+) with subclinical hypothyroidism</b>
---------------------------------------------------------------------------------

Bibliography: Stott 2017; Gencer 2020; Gonzalez 2020; Stuber 2020; Wildisen 2021, Zijlstra 2021
-------------------------------------------------------------------------------------------------

Stott 2017 (de TRUST-studie) was een dubbelblinde RCT die levothyroxine versus placebo evalueerde bij volwassenen van 65 jaar of ouder met subklinische hypothyroïdie (gedefinieerd als TSH 4,60 to 19,99 mU/L en vrij thyroxine binnen de referentiewaarden).

Gencer 2020; Gonzalez 2020; Stuber 2020; Wildisen 2021 waren vier vooraf geplande substudies waarin verschillende eindpunten binnen een subpopulatie van de Stott 2017-studie werden geëvalueerd.

Zijlstra 2021 was een vooraf gespecificeerde gepoolde analyse van individuele resultaten van de TRUST-studie samen met de resultaten van IEMO80+, een studie waarvan het protocol identiek was aan dat van TRUST, met uitzondering van het feit dat enkel personen van 80 jaar of ouder werden geïncludeerd.

*Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken.*

- *Het primaire eindpunt, dat in het protocol van Stott 2017 werd beschreven, werd later veranderd (Citaat: "We hadden initieel voorzien dat "cardiovasculaire events" en "thyroid-specifieke kwaliteit van leven" de twee primaire eindpunten gingen zijn. Dit plan werd echter gedurende de studie aangepast naar scores op thyroid-specifieke kwaliteit van leven als de twee primaire eindpunten en cardiovasculaire events als een secundair eindpunt wanneer het duidelijk werd dat de studie, door vertragingen en moeilijkheden bij het rekruteren, onvoldoende power zou hebben voor cardiovasculaire events.")*
- *De gerekruteerde populatie was zeer homogeen qua afkomst (98% witte populatie), wat wellicht geen getrouwe afspiegeling is van de werkelijke populatie.*
- *De substudies analyseerden de resultaten niet (volledig) volgens intention-to-treat. De geanalyseerde populatie waren deze personen die bijkomende tests ondergingen tijdens de follow-up, en zij kunnen verschillen van de volledige geïncludeerde populatie.*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **verandering in de Hypothyroïde Symptomen-score (van de ThyPRO schildklier-specifieke vragenlijst)** bij **oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **verandering in Vermoeidheidsscore (van de ThyPRO schildklier-specifieke vragenlijst)** bij **oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **verandering in gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit** bij **oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*



Bij **oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie** resulteerde behandeling met **levothyroxine** in een **lager TSH-niveau** in vergelijking met placebo.

*(GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **hyperthyroïde symptomen (score op de Hyperthyroid Symptoms-schaal)** bij **oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor de **LVEF (systolische functie)** bij **oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **E'/E (diastolische functie)** bij **oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **overlijden door alle oorzaken** bij **oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Bij **oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie** resulteerde levothyroxinetherapie in **minder gevallen van een ernstig ongewenst effect** dan placebo.

*(GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **veranderingen in botdensitometrie (BDM) van de lumbale wervelkolom, de heup of de femurhals** bij **oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **vermoeibaarheid (fysieke of mentale score van de Pittsburgh Fatigability Scale)** bij **oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **veranderingen in de Geriatric Depression Scale Questionnaire score (GDS-15)** bij **oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo in het aantal  **fatale of niet-fatale cardiovasculaire voorvallen** bij **oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*



Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo van **nieuwe gevallen van voorkamerfibrillatie bij oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo van **nieuwe gevallen van hartfalen bij oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

### 3.2.1.2.2. Levothyroxine versus placebo voor oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyroïdie

<b>T4 versus placebo for older adults (80+) with subclinical hypothyroidism</b>
---------------------------------------------------------------------------------

Bibliography: Mooijaart 2019
------------------------------

Mooijaart 2019 was een prospectief geplande gecombineerde analyse van gegevens uit een RCT bij ouderen (80 jaar+) met subklinische hypothyroïdie, en een subgroep van deelnemers van 80 jaar of ouder uit een tweede RCT (Stott 2017, zie hierboven), om het effect van levothyroxine versus placebo te evalueren.

Beide RCT's hanteerden dezelfde definitie van subklinische hypothyroïdie (verhoogde thyrotropinespiegels (4,6-19,9 mU/L) en vrij T4-spiegels binnen de referentiewaarden van het laboratorium).

Levothyroxine werd gestart met 50 µg per dag (of 25 µg als het lichaamsgewicht <50 kg was of de patiënt een coronaire hartziekte had) en getitreerd tot een TSH-doel van 0,40 tot 4,59 mU/L.

*Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken.*

*- De geworven populatie was zeer homogeen qua afkomst (99% witte populatie), wat wellicht geen getrouwe afspiegeling is van de werkelijke populatie.*

*- 32% van de deelnemers stopte met de behandeling (de aantallen en redenen voor stopzetting waren vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen), hetgeen de resultaten kan hebben vertekend.*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **verandering in de Hypothyroid Symptoms score** (van de ThyPRO schildklier-specifieke vragenlijst) bij **oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **verandering in vermoeidheidsscore** (van de ThyPRO schildklier-specifieke vragenlijst) bij **oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Bij **oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyroïdie**, resulteerde levothyroxinetherapie in **een lagere TSH-spiegel** dan placebo.

*(GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*





Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **overlijden door welke oorzaak ook bij oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

De bibliografiegroep had **onvoldoende evidence** om **cardiovasculair overlijden of aantal ernstige ongewenste effecten** te beoordelen bij oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyroïdie.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **fatale en niet-fatale cardiovasculaire events** bij **oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **aantal deelnemers met minstens 1 ernstig ongewenst effect** bij **oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **nieuwe voorkamerfibrillatie** bij **oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **hartfalen** bij **oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **fracturen** bij **oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

### 3.2.1.2.3. Levothyroxine versus placebo voor oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie en een cardiovasculaire voorgeschiedenis

<b>Levothyroxine versus placebo for older adults (65+) with a history of cardiovascular disease</b>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------

Bibliography: Zijlstra 2021
-----------------------------

Zijlstra 2021 was een vooraf gespecificeerde pooling van individuele resultaten van de TRUST-trial, samen met de resultaten van IEMO80+, een trial met een identiek protocol als TRUST, afgezien van de inclusie van enkel personen van 80 jaar of ouder.

Zijlstra maakte gestratificeerde analyses voor patiënten met of zonder voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten bij inclusie.

*Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken.*

- *De geworven populatie was zeer homogeen qua afkomst (99% witte populatie), wat wellicht geen getrouwe afspiegeling is van de werkelijke populatie.*



- *De resultaten tonen een grote imprecisie voor alle uitkomsten, wat erop wijst dat de studie te weinig power had om een verschil te detecteren.*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor  **fatale en niet-fatale cardiovasculaire events bij oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie en een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten.**

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **overlijden door welke oorzaak ook bij oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie en een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten.**

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **ernstige ongewenste effecten bij oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie en een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten.**

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **nieuwe voorkamerfibrillatie bij oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie en een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten.**

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **nieuw hartfalen bij oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie en een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten.**

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

### 3.2.1.2.4. Levothyroxine versus placebo voor oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie en ZONDER een cardiovasculaire voorgeschiedenis

<b>Levothyroxine versus placebo for older adults (65+) without a history of cardiovascular disease</b>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------

Bibliography: Zijlstra 2021
-----------------------------

Zijlstra 2021 was een vooraf gespecificeerde pooling van individuele resultaten van de TRUST-trial, samen met de resultaten van IEMO80+, een trial met een identiek protocol als TRUST, afgezien van de inclusie van enkel personen van 80 jaar of ouder.

Zijlstra maakte gestratificeerde analyses voor patiënten met of zonder voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten bij inclusie.

*Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken.*

- *De geworven populatie was zeer homogeen qua afkomst (99% witte populatie), wat wellicht geen getrouwe afspiegeling is van de werkelijke populatie.*
- *De resultaten tonen een grote imprecisie voor alle uitkomsten, wat erop wijst dat de studie te weinig power had om een verschil te detecteren.*



Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **fatale en niet-fatale cardiovasculaire events** bij **oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie zonder voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten**.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **overlijden door welke oorzaak ook** bij **oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie zonder voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten**.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Bij **oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie zonder voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten**, resulteerde levothyroxinetherapie in **minder ernstige ongewenste effecten** dan placebo.

*(GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **nieuwe voorkamerfibrillatie** bij **oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie zonder voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten**.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **nieuw hartfalen** bij **oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie zonder voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten**.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

## 3.2.2. Wat zegt de deskundige? (Boland 2022) (vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))

### 3.2.2.1. Wanneer oudere mensen met subklinische hypothyroïdie behandelen? Welke zijn de criteria?

→ '(bijna) nooit'

- UpToDate 2018. D S Ross. Subclinical hypothyroidism in non-pregnant adults (Ross 2018)

→ "Opvolgen en afwachten" ("Watch and wait") bij personen  $\geq 65$  jaar met TSH  $< 10$  mU/L

→ "Opvolgen en afwachten" ("Watch and wait") bij personen  $\geq 70$  jaar met TSH  $> 10$  mU/L

- [NICE Guidance 2019](#) on Thyroid disease assessment and management. Summary. (Vasileiou 2020)

→ Niet behandelen, zelfs als TSH  $> 10$



→ *Bij oudere volwassenen (≥ 65 jaar) met subklinische hypothyroïdie is levothyroxine (LT4) niet aanbevolen aangezien er een kleinere kans is dat de behandeling leidt tot een verbetering van de symptomen en de potentiële risico's van TSH-suppressie groter zijn. [gebaseerd op ervaring en advies van de 'Guideline Committee']*

- Clinical practice guideline (CPG) on thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism. (Bekkering 2019)

→ **Sterke aanbeveling tegen** (behandeling subklinische hypothyroïdie (n.v.d.r.)) (bij alle volwassenen, tenzij zwanger of bij TSH > 20)

**Interventions compared**

**No thyroid hormones** (represented by a blue 'X' on a bandage) **or** **Thyroid hormones (Levothyroxine)** (represented by blue tablets)

**Recommendation**

Strong Weak Weak Strong

We recommend against thyroid hormone therapy for patients with subclinical hypothyroidism

**Key practical issues**

No thyroid hormones	Thyroid hormones
Regular visits and blood samples to monitor progression or resolution	Long-term regular visits and blood samples to monitor hormone levels
	Daily oral medication, normally tablets, often long-term treatment
	Overdosage can lead to hyperthyroidism symptoms
	Should be taken 4 hours apart from any products containing calcium or iron

**TSH levels and symptoms**

TSH levels may vary with stress, transient disease or with age. Elevated levels thus often revert to normal without treatment

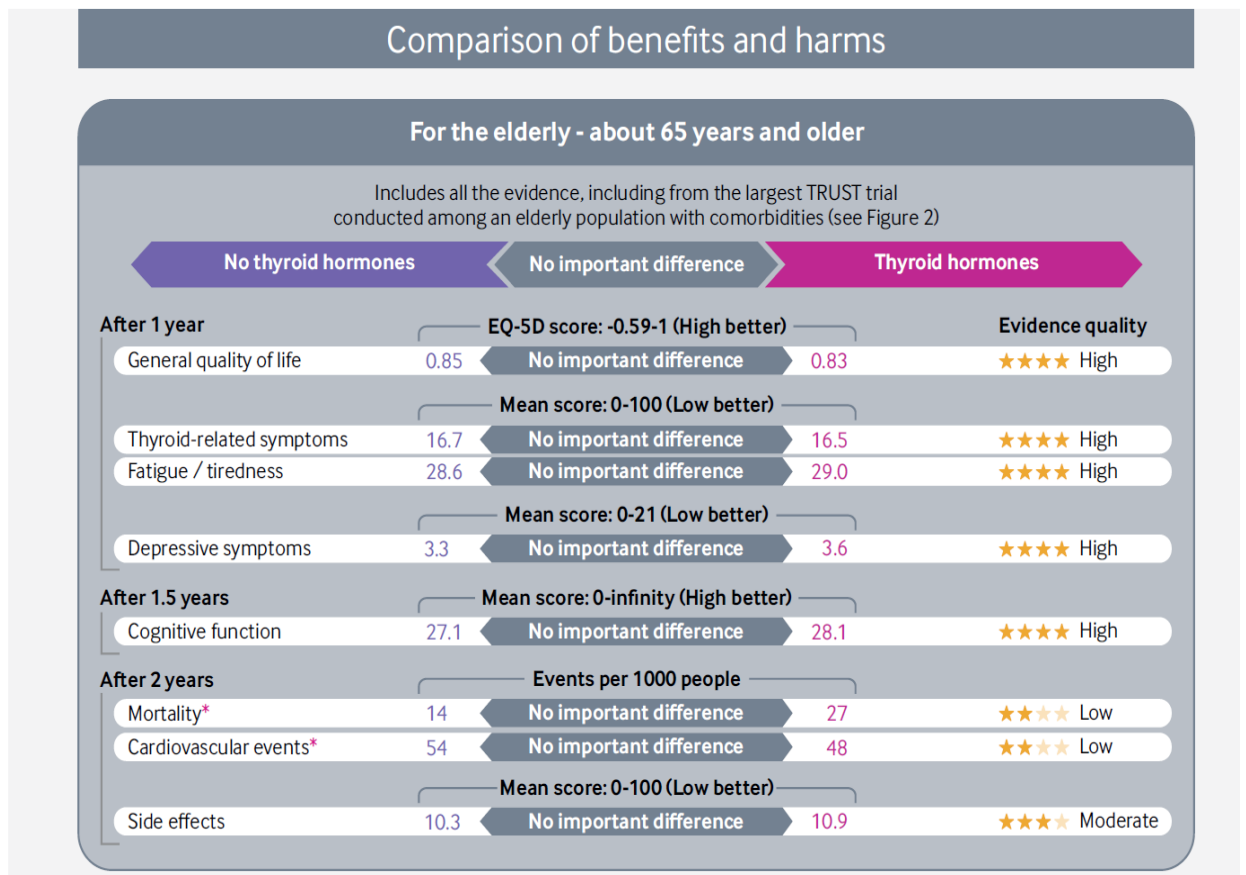
There is no clear evidence on how to reliably attribute symptoms to subclinical hypothyroidism

**Values and preferences**

The panel expects little variability in how patients weigh the lack of benefit against the possible harms

Potential harms, and in particular risk of dying, may be valued differently by patients depending on their age, quality of life and comorbidities

- *Bij ouderen (≥ 65 jaar) was er een hoge zekerheid dat er weinig of geen verschil is in algemene levenskwaliteit (QoL), schildklier gerelateerde symptomen, depressieve symptomen, vermoeidheid, cognitieve functie, spiersterkte en BMI.*
- *De resultaten zijn consistent voor al deze uitkomsten, wat ons vertrouwen sterkt dat er inderdaad geen voordeel is.*
- *Boven op dit gebrek aan voordeel maakt het panel zich zorgen over aanwijzingen van schade bij de behandelde patiënten.*



○ Systematische review en meta-analyse

- Association of hypothyroidism and mortality in the elderly population. (Tsai 2020)  
27 cohortstudies bij patiënten ≥ 60 jaar met HT of met subklinische hypothyroïdie:  
**Geen verhoogd risico** van mortaliteit door alle oorzaken bij patiënten met subklinische hypothyroïdie (RR: 1,14; 95%-BI 0,92-1,41)
- Effects (metabolic ones) of LT4 on older patients with subclinical hypothyroidism. (Zhao 2022)  
13 RCT's over subklinische hypothyroïdie bij patiënten ≥ 60 jaar:  
**Geen effect** op vermoeidheid, symptomen van hypothyroïdie, levenskwaliteit (QoL), cognitieve functie, depressie, bloeddruk, body mass index (BMI), botmineraaldichtheid (BMD), enz.

○ Narratief onderzoek

- Subclinical hypothyroidism. (Biondi 2019)
  - *TSH kan de bovengrens van het traditionele referentiebereik van 4 tot 5 mU/l bij ouderen overschrijden -> overschatting van de prevalentie van subklinische hypothyroïdie bij de oudere populatie.*
  - *Er is geen bewijs van een voordeel van LT4 bij ouderen met subklinische hypothyroïdie.*
  - *LT4-therapie kan in verband worden gebracht met iatrogene thyrotoxicose, in het bijzonder bij oudere personen.*



- Subclinical hypothyroidism in older individuals. (Biondi 2022)
  - *In het voorbije decennium hebben nieuwe gegevens aangetoond hoe moeilijk het is om subklinische hypothyroïdie te onderscheiden van normale veroudering (≥ 65 jaar).*
  - *Studies toonden, in vergelijking met een euthyroïde groep, geen significant verhoogde incidentie van nadelige resultaten (cardiovasculair, musculoskeletaal, cognitief) bij oudere personen (≥ 65 jaar) met TSH tussen 4,5 en 7,0 mU/L.*
  - *Bij oudere personen (≥ 65 jaar) met subklinische hypothyroïdie verbeterden de symptomen van hypothyroïdie en de hart- en botparameters niet na behandeling met LT4.*
- Randomized control trial (RCT):
  - Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. (Stott 2017)
    - ➔ **Geen verschillen in de resultaten** na 12 maanden

Vraag: Biedt levothyroxine klinische voordelen bij ouderen met subklinische hypothyroïdie?

Methode: RCT: Opvolging na 12 maanden: ~ 90%

placebo versus behandeling

Bij randomisatie: 368 versus 369 personen  
Primary-outcome beschikbaar: 320 versus 318 personen

PICO

Personen: ≥ 65 jaar, met  $4,6 < \text{TSH} < 19,99$  mU/L

Tabel 1 75 ± 6 jaar  
97% thuiswonend  
mediaan dagelijkse medicatie: 4 [IQR: 2 -6]  
mediaan Barthel: 20/20 [IQR: 14-20]  
mediaan iADL : 14/14 [IQR: 7-14]  
mediaan MMSE : 29/30 [IQR: 28-30]

Behandeling: 50 µg (of 25 µg indien gewicht < 50 kg of bij ischemische hartziekte)  
Titratie tot normale TSH (0,4 - 4,59)

Controle: placebo

Outcomes, Primary

(Gepland: CV events en QoLife specifiek voor de schildklier)

Gewijzigd: QoLife specifiek voor de schildklier

Score symptomen, 4 items: 0-100 (beste - slechtste)

Score vermoeidheid, 7 items: 0-100 (beste - slechtste)

MCID (minimaal klinisch relevant verschil) van 9 punten)

Bij aanvang: Score symptomen: 17 ± 17

Score vermoeidheid: 25 ± 20

+ secondary outcomes: CV voorvallen, ongewenste voorvallen



<u>Resultaten:</u>	Placebo (n=320)	Levothyroxine (n=318)	Verskil (95%CI)	p-waarde
Schildkliersymptomen	16,7 ± 17,5	16,6 ± 16,9	0,0 (-2,0 tot 2,1)	0,99
Score vermoeidheid	28,6 ± 19,5	28,7 ± 20,2	0,4 (-2,1 tot 2,9)	0,77

○ Personen ≥ 80 jaar: pooling van 2 RCTs

- Association between levothyroxine treatment and thyroid-related symptoms among adults aged 80 years and older with subclinical hypothyroidism (Mooijaart 2019)

➔ Geen verbetering van hypothyroïdiesymptomen of vermoeidheid

Methode: 2 RCTs :

	placebo versus interventie
Bij randomisatie:	139 versus 112 personen 80+
Primary-outcome beschikbaar:	122 versus 90 personen 80+

P I C O

Personen: ≥ 80 jaar, met  $4,6 < \text{TSH} < 19,99$  mU/L

Tabel 1 84,0 ± 3,3 jaar

94 % thuiswonend

mediaan dagelijkse medicatie: 5 [IQR: 3 - 7]

mediaan Barthel (0-20): 20 [IQR: 19 - 20]

mediaan iADL (0-14): 14 [IQR: 13 - 14]

mediaan MMSE (0-30): 28 [IQR: 27-29]

Behandeling: levothyroxine, getitreerd tot normale TSH (0,4 - 4,59)

Controle: placebo

Outcomes, primary : Levenskwaliteit (QoLife) specifiek voor schildklier

Score symptomen, 4 items: 0-100 (beste - slechtste)

Score vermoeidheid, 7 items: 0-100 (beste - slechtste)

MCID (minimaal klinisch relevant verschil) van 9 punten

At baseline : Score symptomen: 20 ± 19

Score vermoeidheid: 25 ± 21

Secondair: CV voorvallen, ongewenste voorvallen

<u>Resultaten:</u>	Placebo (n=122)	Levothyroxine (n=90)	Aangepast verschil (95%CI)	p-waarde
Schildkliersymptomen	17,4 ± 18,1	19,3 ± 18,2	1,27 (-2,7 tot 5,2)	0,53
Score vermoeidheid	28,7 ± 19,9	28,2 ± 20,0	- 0,10 (-4,5 tot 4,3)	0,96



- Personen  $\geq$  65 jaar en cardiovasculaire resultaten: pooling van 2 RCTs (TRUST.65+ & IEMO.80+)

  - Zijlstra 2021
    - ➔ Geen verschil voor alle CV voorvallen, noch voor atriale fibrillatie of hartfalen

- Recente Belgische synthese: Folia 'Ouderenzorg'
  - Subklinische hypothyroïdie bij ouderen: geen klinisch relevant voordeel van substitutietherapie met thyroïdhormonen.  
Folia Pharmacotherapeutica juni 2022, 49 <https://www.bcfi.be/nl/folias/3830> (BCFI 2022c)

### Commentaren van het BCFI

- Ten opzichte van ons artikel in de [Folia van november 2017](#) blijkt uit de hier gepresenteerde gegevens nog altijd een gebrek aan werkzaamheid (op klinische criteria) van een behandeling met levothyroxine bij oudere patiënten met persisterende subklinische hypothyroïdie (verhoogde TSH-waarden en normale T4-waarden).
- In de studies waren patiënten opgenomen met TSH-waarden tot 19,99 mIE/l. Over TSH-waarden  $\geq$  10 mIE/l zijn de gegevens het minst talrijk, wat overeenkomt met de normale verdeling in deze populatie (ongeveer 5% van de patiënten van 65 jaar of ouder met een subklinische hypothyroïdie heeft een TSH-waarde van meer dan 10 mIE/l.; 95% heeft een lagere waarde<sup>6</sup>). Er zijn bij ouderen dus slechts beperkte gegevens voor TSH-waarden  $\geq$  10 mIE/l (de vaakst aanbevolen drempelwaarde voor behandeling in de algemene populatie), en er zijn geen gegevens voor TSH-waarden  $>$ 20 mIE/l.
- Een behandeling met schildklierhormonen heeft een belangrijke impact op het dagelijkse leven van oudere patiënten. Levothyroxine heeft immers een nauwe therapeutisch-toxische marge (zie [Repertorium, Inl.6.2.](#)) en er zijn tal van geneesmiddeleninteracties mogelijk, vooral in deze populatie, die vaak meerdere geneesmiddelen inneemt.
- Bovendien stijgen de TSH-waarden geleidelijk met de leeftijd, waardoor zich de vraag stelt of de drempel voor normale waarden niet verhoogd moet worden voor oudere patiënten. Dat zou de medicalisering kunnen vermijden van een probleem dat er in werkelijkheid misschien geen is. Er bestaat op dit ogenblik geen eensgezindheid over de drempelwaarde bij de oudere patiënt.

### Conclusies voor de praktijk

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 reeds kwetsbare patiënten die ook vaak reeds meerdere geneesmiddelen nemen.





## 3.2.2.2. Wanneer oudere mensen met hypothyroïdie (HT) behandelen? Welke zijn de criteria?

→ “altijd” (behalve indien ernstige dementie en/of in de laatste levensfase)

Geen enkele RCT « T4-thyroxine versus placebo » bij volwassenen

- NICE Guidance 2019 on Thyroid disease assessment and management. Summary. (Vasileiou 2020)  
Geen eigenheden voor de 65+

## 3.2.3. Wat besluit de jury?

### 3.2.3.1. 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.

### 3.2.3.2. 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?

### 3.3.a.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 3.3.a.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### Aanpak van hypothyroïdie bij ouderen

NICE 2019 beveelt aan te overwegen levothyroxine te starten in een dosering van 25 tot 50  $\mu\text{g}$  per dag met titratie voor volwassenen van 65 jaar en ouder en volwassenen met een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten.



### Aanpak van subklinische hypothyroïdie bij ouderen

Zowel BMJ 2019 als NICE 2019 bevelen geen routinematige behandeling met levothyroxine aan voor subklinische hypothyroïdie bij oudere volwassenen.

NICE 2019 stelt dat levothyroxine moet worden overwogen voor (alle) volwassenen met een TSH-niveau van 10 mU/L of meer, maar niet voor oudere volwassenen van 65 jaar en ouder met een TSH boven het referentiebereik maar lager dan 10 mU/L.

Het BMJ 2019-panel was het erover eens dat de mogelijkheid van schade bijdraagt aan een sterke aanbeveling tegen routinematige behandeling met levothyroxine. BMJ 2019 meldt ook dat er hoge zekerheid is dat er weinig tot geen verschil is in algemene kwaliteit van leven, schildkliergerelateerde symptomen, depressieve symptomen, vermoeidheid, cognitieve functie, spierkracht en body mass index.

BTA 2016 suggereert dat bij ouderen hogere serum TSH en lagere vrije T4 concentraties, beide binnen het euthyroïde bereik, geassocieerd zijn met een lager risico op meerdere adverse events waaronder mortaliteit.

## 3.3.a.1.2. Wat zeggen de studies?

De ter zake nuttige studies uit de literatuurstudie zijn terug te vinden onder vraag [3.2](#).

## 3.3.a.2. Wat zegt de deskundige? (Boland 2022) (vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))

### 3.3.a.2.1. Hoe oudere mensen met subklinische hypothyroïdie behandelen?

- Indien geen levothyroxine, er geen voorschrijven (« to withhold »)
  - A clinical practice guideline on thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism (Bekkering 2019)
- Indien de patiënt levothyroxine neemt, (overwogen) met het voorschrijven ervan (te) stoppen (« to withdraw »)
  - Successful withdrawal of thyroid hormone therapy in nursing home patients (Coll 2000)

*Achtergrond. Een belangrijk aantal oudere patiënten kan hormoontherapie voorgeschreven krijgen wanneer dit niet aangewezen is. We wilden onderzoeken of de hormoontherapie bij bepaalde patiënten uit verzorgingstehuizen kon worden stopgezet zonder nadelige gevolgen.*

*Methoden. Alle patiënten uit 4 verzorgingstehuizen (Connecticut, VS) die werden behandeld met LT4 (n = 115/915) Uitsluiting van personen met een voorgeschiedenis van TSH > 10 (n = 40), personen die hun toestemming weigerden (n = 31), of met andere uitsluitingscriteria, d.w.z. met kropgezwel/knobbeltje, lithium of amiodaron, of TSH < 7 bij aanvang (n = 22). Tweeëntwintig bewoners van verzorgingstehuizen namen deel.*

*Behandeling.*

*dag 1: LT4: dosisreductie van 50%*

*maand 1: controle van TSH. Als TSH < 7, LT4 weggenomen (stopgezet)*



maand 2: controle van TSH. Als TSH < 7, vrij T4 gemeten. Als vrij T4 binnen referentiebereik, geen LT4

maand 4: controle van TSH

**Resultaten.** Succesvolle stopzetting bij 11 van de 22 bewoners (50%)

**Conclusies.** Succes bij de helft van deze bewoners van verzorgingstehuizen

Gelijkaardige resultaten in studies uitgevoerd bij thuiswonende personen

Veel oudere patiënten begonnen met hormoontherapie op jongere leeftijd, ofwel om foute redenen ofwel voor wat een voorbijgaande hypothyroïdie bleek te zijn

Indien blijkt dat de resultaten van deze studie veralgemeend kunnen worden voor andere bewoners van verzorgingstehuizen, heeft dit belangrijke gevolgen voor de gezondheid en de kosten van de gezondheidszorg

### 3.3.a.2.2. Hoe oudere mensen met hypothyroïdie behandelen?

NICE Guidance 2019 Thyroid disease assessment and management. (Vasileiou 2020)

*Levothyroxine (geen bewijs voor liothyronine (LT3))*

*Er is vandaag geen standaardisatie wat betreft behandelingsstrategieën voor personen met hypothyroïdie*

Aanbeveling:

*Overweeg bij oudere volwassenen (≥ 65 jaar) het opstarten van levothyroxine met een dosis van 25-50 µg per dag met titratie [gebaseerd op ervaring en advies van de 'Guideline Committee']*

Start low, go slow

Lege maag (30 minuten voor ontbijt of bedtijd)

### 3.3.a.3. Wat besluit de jury?

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 µg/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?

### 3.3.b.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De literatuurstudie bevat geen gegevens ter zake.

### 3.3.b.2. Wat zegt de deskundige? (Boland 2022) (vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Niet-farmacologische behandelingen: ? (macrogol, warmte, ...)

### 3.3.b.3. Wat besluit de jury?

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?

### 3.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 3.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Geen van de richtlijnen formuleerde specifieke aanbevelingen betreffende de follow-up van subklinische of manifeste hypothyroïdie bij ouderen.

#### 3.4.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over studies ter zake.



### 3.4.2. Wat zegt de deskundige? (Boland 2022) (vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))

#### 3.4.2.1. Hoe de follow-up van oudere mensen met subklinische hypothyroïdie organiseren?

- o [A clinical practice guideline](#) on thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism (Bekkering 2019) Praktische kwesties (voor alle volwassen leeftijden)

**Figuur 7.** Praktische kwesties voor het gebruik of niet-gebruik van schildklierhormonen bij subklinische hypothyroïdie

	No treatment	Treatment with levothyroxine
 MEDICATION ROUTINE		Daily oral medication, normally tablets, often long term treatment
 TEST & VISIT	Regular visits and blood samples to monitor progression or resolution	Long term regular visits and blood samples to monitor hormone levels
 ADVERSE EFFECTS, INTERACTIONS & ANTIDOTE		Overdosage can lead to hyperthyroidism symptoms (decrease in bone mineral density, atrial fibrillation and other symptoms of drug induced hyperthyroidism)  Levothyroxine should be taken 4 hours apart from any supplements that contain calcium or iron
 EMOTIONAL WELL-BEING	Patients may be anxious about the occurrence of overt clinical hypothyroidism  Anxiety of taking no treatment for a known condition	Anxiety of taking treatment long term for a known condition
 COSTS & ACCESS	Costs accumulate with regular testing	Costs accumulate with long term treatment and regular testing
 FOOD & DRINKS		Should be taken on empty stomach or 3-4 hours since last meal. Do not eat for 30-60 minutes after taking levothyroxine

Fig 3 | Practical issues about the use or non-use of thyroid hormones for subclinical hypothyroidism (SCH)



### 3.4.2.2. Hoe de follow-up van oudere mensen met hypothyroïdie organiseren?

- NICE Guidance 2019 on Thyroid disease assessment and management. BMJ 2020 (Vasileiou 2020)

Geen aanbeveling specifiek voor oudere patiënten. Algemene aanbeveling:

- *Overweeg bij volwassenen die LT4 nemen voor primaire hypothyroïdie het bepalen van TSH om de 3 maanden tot het niveau gestabiliseerd is (2 gelijkaardige metingen binnen het referentiebereik met een tussenpoos van drie maanden) en daarna eens per jaar. [Ervaring en advies van de 'Guideline Committee']*
- *Streef er bij het behandelen van hypothyroïdie met LT4 naar om de TSH-niveaus binnen het referentiebereik te houden*
- *Als de symptomen aanhouden, overweeg dan om de dosis LT4 verder aan te passen om een optimaal welzijn te bereiken, maar vermijd het gebruik van doses van LT4 die leiden tot TSH-suppressie. [gebaseerd op ervaring en advies van de 'Guideline Committee']*

### 3.4.3. Wat besluit de jury?

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.



# Deel 4. Hypothyroïdie bij zwangeren en vrouwen met fertiliteitsproblemen

## Juryvragen:

1. Zwangerschap
  - i. 1) Welke zijn de criteria om de diagnose “subklinische hypothyroïdie” bij zwangere vrouwen te kunnen stellen?
  - 2) Welke zijn de criteria om de diagnose “hypothyroïdie” bij zwangere vrouwen te kunnen stellen?
  - ii. Is een schildklier-screening in deze specifieke populatie aanbevolen?
  - iii. Hoe behandelen? Is er hierbij een rol weggelegd voor voeding en nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke?
  - iv. Hoe opvolgen?
2. Fertiliteitsproblemen
  - i. 1) Hoe de link leggen tussen fertiliteit en subklinische hypothyroïdie? Welke testen/onderzoeken zijn hierbij zinvol en welke niet?
  - 2) Hoe de link leggen tussen fertiliteit en hypothyroïdie? Welke testen/onderzoeken zijn zinvol en welke niet?
  - ii. Is een screening in geval van fertiliteitsproblematiek aanbevolen?
  - iii. Hoe behandelen? Is er hierbij een rol weggelegd voor voeding en nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke?
  - iv. Hoe opvolgen?





## 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?

##### 4.1.1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

###### 4.1.1.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Er werden geen specifieke opmerkingen of aanbevelingen gegeven in de richtlijnen van NICE 2019 of BMJ 2019 met betrekking tot zwangerschap, met uitzondering van een algemene aanbeveling in NICE 2019 om de patiënt te informeren over hoe schildklierandoeningen en geneesmiddelen de zwangerschap en vruchtbaarheid kunnen beïnvloeden.

##### **Criteria**

BTA 2016, ATA 2017 en ETA 2014 bevelen de bepaling van trimesterspecifieke referentiebereiken voor serum TSH op populatieniveau aan. Bepalingen van referentiewaarden, door beoordeling van lokale populatiegegevens die representatief zijn voor de praktijk van een zorgverlener, mogen alleen zwangere vrouwen omvatten zonder bekende schildklierziekte, met optimale jodiuminname en negatieve TPOAb-status (ATA 2017).

Als interne of overdraagbare zwangerschapsspecifieke TSH-referentiebereiken niet beschikbaar zijn,

- Stelt BTA 2016 volgende serum TSH-referentiewaarden voor:
  - 0,4-2,5 mU/L in het eerste trimester
  - 0,4-3,0 mU/L in het tweede en derde trimester.
- Stelt ATA 2017 een bovengrens voor van  $\pm 4,0$  mU/L.
- Stelt ETA 2014 een bovengrens voor van
  - eerste trimester, 2,5 mU/L;
  - tweede trimester, 3,0 mU/L;
  - derde trimester, 3,5 mU/L.

Voor serum vrij T4-meting moeten methode- en trimesterspecifieke zwangerschapsreferentiebereiken worden toegepast (ATA 2017, ETA 2014).

##### **Diagnose**

ETA 2014 raadt aan TSH te meten aan het begin van de zwangerschap. Als TSH verhoogd is, moeten vrij T4 en TPOAb worden bepaald. Bij verhoogd TSH en negatief TPOAb moet TgAb worden gemeten. ATA 2017 beveelt aan om bij zwangere vrouwen met TSH-concentraties  $>2,5$  mU/L de TPOAb-status te evalueren.

Totaal T4 (TT4) en vrij T4-tests zijn beide geschikt voor schildklierfunctietesten in de zwangerschap (ETA 2014).





TT4-meting (met een voor zwangerschap gecorrigeerd referentiebereik) is een zeer betrouwbare manier om de hormoonconcentratie tijdens het laatste deel van de zwangerschap te schatten. Een nauwkeurige schatting van de vrij T4-concentraties kan ook worden gedaan door een vrij T4-index te berekenen (ATA 2017).

#### 4.1.1.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over studies ter zake.

#### 4.1.1.1.2. Wat zegt de deskundige? (Unuane 2022) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

In het algemeen wordt een subklinische hypothyroïdie gedefinieerd door een verhoogd serum TSH (boven de referentiewaarde) samen met normaal vrij T4.

#### 4.1.1.1.3. Wat besluit de jury?

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. (Unuane 2022). Idealiter worden voor TSH populatie- en trimesterspecifieke referentiewaarden gehanteerd. (Unuane 2022) 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) *(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?

#### 4.1.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

##### 4.1.1.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De gegevens over richtlijnen ter zake zijn terug te vinden onder vraag 4.1.1.1.

##### 4.1.1.2.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over studies ter zake.

#### 4.1.1.2.2. Wat zegt de deskundige? (Unuane 2022) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

In het algemeen wordt een hypothyroïdie gedefinieerd door een verhoogd serum TSH (boven de referentiewaarde) samen met laag vrij T4 (lager dan de referentiewaarde).



**Het zwangerschapsspecifieke TSH-referentiebereik moet als volgt worden gedefinieerd:**

Indien beschikbaar, moeten populatie- en trimesterspecifieke referentiebereiken voor serum-TSH tijdens de zwangerschap worden bepaald door het instituut/laboratorium van een zorgverlener, en moet het de typische populatie vertegenwoordigen voor wie zorg wordt verleend. Referentiebereiken moeten worden gedefinieerd bij gezonde, TPOAb-negatieve zwangere vrouwen met een optimale jodiuminname en zonder schildklierandoeningen.

Wanneer dit niet haalbaar is, kunnen zwangerschapsspecifieke TSH-referentiebereiken gebruikt worden, verkregen van vergelijkbare patiëntenpopulatie en uitgevoerd met vergelijkbare TSH-assays.

Indien interne of overdraagbare zwangerschapsspecifieke TSH-referentiebereiken niet beschikbaar zijn, kan een bovengrens van 4,0 mU/L worden gebruikt. Voor de meeste testen betekent dit een verlaging van de niet-zwangere TSH-bovenreferentielimiet van 0,5 mU/L. Deze referentielimiet moet in het algemeen worden toegepast vanaf het late eerste trimester (week 7-12) met een geleidelijke terugkeer naar het niet-zwangere bereik in het 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> trimester (Alexander 2017).

Meting van vrij T4-concentratie door geautomatiseerde immunoassays resulteert in een significante en testafhankelijke verlaging van de gemeten serum-vrij T4-concentraties in het derde trimester. Bovendien wordt deze meting bij zwangere vrouwen gecompliceerd door de toename van TBG en afname van de albumineconcentraties. Het gebruik van populatie gebaseerde, trimesterspecifieke referentiebereiken voor vrij T4 bepaald door het instituut/laboratorium van een zorgverlener blijft de beste manier om dit probleem aan te pakken.

Andere methoden voor directe meting, zoals meting door evenwichtsdiagnose, ultrafiltratie of vloeistofchromatografie/tandem-massaspectrometrie (LC/MS/MS), worden minder beïnvloed door de zwangerschapsgelateerde veranderingen in serumeiwitten, maar zijn aanzienlijk duurder en worden dus weinig gebruikt (Alexander 2017).

#### 4.1.1.2.3. Wat besluit de jury?

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. (Unuane 2022). Idealiter worden populatie- en trimesterspecifieke referentiewaarden gehanteerd. (Unuane 2022) 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 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?

### 4.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 4.1.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Zowel ATA 2017 als ETA 2014 noemen de gunstige effecten van levothyroxinebehandeling op de obstetrische uitkomst, maar ze melden ook onvoldoende bewijs met betrekking tot screening op abnormale TSH-concentraties in de vroege zwangerschap dus:

- ATA 2017 formuleert geen aanbeveling, noch voor noch tegen, maar beveelt aan om te testen op serum TSH als een van de volgende risicofactoren aanwezig is:
  1. Voorgeschiedenis van hypothyroïdie/hyperthyroïdie of huidige symptomen/tekenen van schildklierdysfunctie
  2. Bekende positiviteit voor schildklierantilichamen of aanwezigheid van een struma
  3. Voorgeschiedenis van bestraling van hoofd of nek of eerdere schildklieroperaties
  4. Leeftijd >30 jaar
  5. Type 1 diabetes of andere auto-immuunziekten
  6. Geschiedenis van zwangerschapsverlies, vroeggeboorte of onvruchtbaarheid
  7. Meerdere eerdere zwangerschappen ( $\geq 2$ )
  8. Familiëgeschiedenis van auto-immune schildklierziekte of schildklierdysfunctie
  9. Morbide obesitas ( $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ )
  10. Gebruik van amiodaron of lithium, of recente toediening van jodiumhoudend radiologisch contrast
  11. Woonachtig in een gebied met bekende matige tot ernstige jodiuminsufficiëntie
- ETA 2014 beveelt geen universele screening op subklinische hypothyroïdie aan, maar voegt eraan toe dat de meerderheid van de auteurs universele screening aanbeveelt vanwege de gunstige effecten van levothyroxinebehandeling op onbekende manifeste hypothyroïdie, op de obstetrische uitkomst en het feit dat de gerichte aanpak een groot percentage vrouwen met subklinische hypothyroïdie zal missen, vooral bij vrouwen met een mild jodiumtekort.

De ATA 2017 beveelt geen universele screening aan om lage vrij T4-concentraties bij zwangere vrouwen op te sporen. In plaats daarvan moeten zwangere vrouwen bij het eerste prenatale bezoek mondeling worden gescreend op een voorgeschiedenis van schildklierafwijkingen.

ASRM 2015 beveelt niet routinematig testen op anti-TPO-antilichamen aan, maar geeft toe dat testen kunnen worden overwogen als herhaalde TSH-waarden  $>2,5 \text{ mU/L}$  of als er andere risicofactoren voor schildklierandoeningen aanwezig zijn. Als anti-TPO-antilichamen worden aangetoond, moeten de TSH-waarden worden gecontroleerd en moet behandeling worden overwogen als de TSH-waarde meer dan  $2,5 \text{ mU/L}$  bedraagt.

#### 4.1.2.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over studies ter zake.



### 4.1.2.2. Wat zegt de deskundige? (Unuane 2022) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

(Subklinische) hypothyroïdie wordt geassocieerd met zwangerschapscomplicaties. Schildklier testen zijn bovendien algemeen beschikbaar en gemakkelijk uit te voeren. Hierdoor is er algemene discussie over het nut van universele screening op schildklierdisfunctie bij asymptomatische zwangere vrouwen. Dit blijft echter controversieel vanwege onvoldoende gegevens die een voordeel van schildklierhormoonvervanging aantonen. Hierop volgend geven de meeste richtlijnen (Alexander 2017) de voorkeur aan een gerichte benadering van screening bij hoogrisicogroepen:

**Zwangere vrouwen met een van de volgende aandoeningen komen in aanmerking voor screening:**

- 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

### 4.1.2.3. Wat besluit de jury?

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?

### 4.1.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 4.1.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### 4.1.3.1.1.1. Aanpak van hypothyroïdie

#### **Manifeste hypothyroïdie**

BTA 2016, ATA 2017 en ETA 2014 adviseren manifeste hypothyroïdie vóór de conceptie en tijdens de zwangerschap te behandelen met LT4, met streefwaarde van het TSH binnen het referentiebereik. Het is redelijk om te streven naar een TSH-niveau in de onderste helft van het trimesterspecifieke referentiebereik (ATA 2017) of lager dan 2,5 mU/L (ATA 2017 en ETA 2014).

#### **Hypothyroïde vrouwen die vóór de conceptie al met levothyroxine werden behandeld**

De verhoging van levothyroxine mag variëren van 25 tot 50%, afhankelijk van de etiologie van de hypothyroïdie en het TSH-niveau vóór de zwangerschap (ETA 2014).

De ATA 2017 beveelt aan de dosis LT4 met  $\pm$  20%-30% te verhogen (d.w.z. wekelijks twee extra tabletten van de huidige dagelijkse dosering van de patiënt) en de zorgverlener dringend te verwittigen voor onmiddellijke tests en verdere evaluatie.

#### **Manifeste hypothyroïdie na de bevalling**

ATA 2017 beveelt aan LT4 te verlagen tot de preconceptionele dosis van de patiënt. Aanvullende schildklierfunctietesten moeten ongeveer 6 weken post-partum worden uitgevoerd.

Vrouwen bij wie LT4 is gestart tijdens de zwangerschap zijn kandidaten voor het staken van LT4, vooral wanneer de LT4-dosis  $\leq 50$   $\mu\text{g}/\text{dag}$  is. Als LT4 wordt gestaakt, moet het serum TSH na ongeveer 6 weken worden geëvalueerd.

#### **Subklinische hypothyroïdie**

De ETA 2014 beveelt in het algemeen de behandeling met levothyroxine aan van subklinische hypothyroïdie die ontstaat vóór de conceptie of tijdens de zwangerschap.



- LT4 moet zorgen voor normalisatie van maternale serum TSH-waarden binnen het trimesterspecifieke zwangerschapsreferentiebereik of TSH-niveau  $<2,5$  mU/L voor vrouwen met een zwangerschapswens.
- Voor nieuw gediagnosticeerde patiënten met subklinische hypothyroïdie in de zwangerschap wordt een startdosis van  $1,20$  µg/kg/dag aanbevolen (ETA 2014).

ARSM 2015 adviseert te behandelen wanneer de TSH  $>2,5$  mU/L is tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

ATA 2017 formuleert bereik-specifieke aanbevelingen:

- LT4-therapie wordt aanbevolen voor
  - TPOAb-positieve vrouwen met een TSH groter dan het zwangerschapsspecifieke referentiebereik.
  - TPOAb-negatieve vrouwen met een TSH groter dan  $10,0$  mU/L.
- LT4-therapie kan worden overwogen voor
  - TPOAb-positieve vrouwen met TSH-concentraties  $>2,5$  mU/L en onder de bovengrens van het zwangerschapsspecifieke referentiebereik.
  - TPOAb-negatieve vrouwen en TPOAb-negatieve vrouwen met TSH-concentraties hoger dan het zwangerschapsspecifieke referentiebereik en lager dan  $10,0$  mU/L.
- LT4-therapie wordt niet aanbevolen voor TPOAb-negatieve vrouwen met een normaal TSH (TSH binnen het zwangerschapsspecifieke referentiebereik of  $<4,0$  mU/L indien niet beschikbaar).

### **Subklinische hypothyroïdie na de bevalling**

ETA 2014 beveelt aan de LT4-dosis te verlagen tot de preconceptionele dosis.

Vrouwen bij wie tijdens de zwangerschap subklinische hypothyroïdie wordt vastgesteld met TSH lager dan  $5$  mU/L en negatieve TPOAb kunnen na de bevalling stoppen met levothyroxine en 6 weken na de bevalling de schildklierfunctie laten controleren.

Vrouwen bij wie tijdens de zwangerschap subklinische hypothyroïdie wordt vastgesteld, moeten 6 maanden en 1 jaar na de bevalling opnieuw worden beoordeeld om na te gaan of levothyroxine nodig blijft (ETA 2014).

### **Andere schildklierhormoonpreparaten**

De BTA 2016 doet een specifieke aanbeveling tegen LT4 + LT3 combinatietherapie in de zwangerschap. Zowel ATA 2017 als ETA 2014 bevelen andere schildklierhormoonpreparaten dan LT4, zoals LT3 of schildklierextract, niet aan.

#### 4.1.3.1.1.2. Een rol voor voedingssupplementen?

##### **Jodium**

Zowel ATA 2017 en ETA 2014 als de WHO (zoals gerapporteerd in ATA 2017) adviseren een dagelijkse jodiuminname tijdens zwangerschap en borstvoeding van  $250$  µg. Dit mag niet meer zijn dan  $500$  µg/dag. Zij merken beiden op dat dit gewoonlijk wordt verstrekt door aanvulling met formules die  $150$  µg jodium/dag bevatten, idealiter beginnend vóór de conceptie.

ATA 2017 beveelt kaliumjodide als jodiumvorm aan, 3 maanden voor de geplande zwangerschap en stelt dat strategieën mogelijk zullen moeten verschillen naargelang het land van herkomst.



ATA 2017 waarschuwt met name voor voedingssupplementen zoals kelp en sommige jodiumpreparaten die zeer grote hoeveelheden jodium kunnen bevatten (enkele duizenden keren hoger dan de dagelijkse bovengrens).

Het Institute of Medicine (zoals gerapporteerd in ATA 2017) beveelt als doelen voor individuele totale dagelijkse jodiuminname (uit dieet en supplementen):

- 150 µg/dag voor vrouwen die een zwangerschap plannen,
- 220 µg/dag voor zwangere vrouwen,
- 290 µg/dag voor vrouwen die borstvoeding geven,
- de toelaatbare bovengrens voor dagelijkse jodiuminname is 1.100 µg/dag bij alle volwassenen, inclusief zwangere vrouwen.

ATA 2017 merkt op dat in Europa veel landen, **waaronder België**, Tsjechië, Denemarken, Frankrijk, Letland, Noorwegen, Spanje en het Verenigd Koninkrijk, een aanzienlijk jodiumtekort bij hun zwangere bevolking hebben vastgesteld.

In landen en regio's met weinig middelen waar noch de jodisatie van zout noch dagelijkse jodiumsupplementen haalbaar zijn, kan een eenmalige jaarlijkse dosis van ± 400 mg jodiumhoudende olie voor zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden gebruikt als tijdelijke maatregel om kwetsbare bevolkingsgroepen te beschermen. Dit mag niet worden gebruikt als langetermijnstrategie of in regio's waar andere opties beschikbaar zijn (ATA 2017).

ATA 2017 stelt dat het niet nodig is jodiumsuppletie te starten **bij zwangere vrouwen die worden behandeld voor hyperthyroïdie** of die LT4 gebruiken.

ETA 2014 specificeert ook dat de effectiviteit en ongewenste effecten van jodiumprofylaxe samen met of zonder levothyroxinetherapie bij **subklinisch hypothyroïde vrouwen** moeten worden beoordeeld.

## Selenium

ATA 2017 beveelt geen seleniumpuppletie aan voor de behandeling van TPOAb-positieve vrouwen tijdens de zwangerschap.

### 4.1.3.1.2. Wat zeggen de studies?

4.1.3.1.2.1. Levothyroxine versus placebo of geen behandeling bij zwangere vrouwen met subklinische hypothyroïdie

<b>Levothyroxine versus placebo or no treatment in pregnant women with subclinical hypothyroidism</b>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------

Bibliography: Ding 2021 including Nazarpour 2018, Casey 2017, Nazarpour 2017
------------------------------------------------------------------------------

Additional RCT's: Mir 2022, Leng 2022 and Costantine 2020
-----------------------------------------------------------

Ding 2021 was een systematische review van de zwangerschaps- en neonatale resultaten van levothyroxine versus placebo of geen behandeling bij vrouwen met subklinische hypothyroïdie (gedefinieerd als TSH meer dan 4,0 mU/L en minder dan 10,0 mU/L) tijdens de zwangerschap.

De review includeerde RCT's of cohortstudies. Alleen de 3 gevonden RCT's werden in deze synthese in aanmerking genomen.

Eén in de review opgenomen studie betrof TPOAb-negatieve zwangere vrouwen met subklinische hypothyroïdie gedefinieerd als TSH tussen 2,5 en 10 mU/L. Eén studie had betrekking op TPOAb-



positieve zwangere vrouwen (met euthyroïdie of subklinische hypothyroïdie). Voor deze twee studies werden gegevens van vrouwen met TSH >4,0 mU/L geëxtraheerd en in de meta-analyse opgenomen. De derde studie had betrekking op zwangere vrouwen met subklinische hypothyroïdie, gedefinieerd als een TSH >4,0 mU/L; voor deze vrouwen werd geen beschrijving van de TPOAb-status gegeven, maar zij werden geacht representatief te zijn voor de populatie.

De bibliografiegroep vond bijkomende RCT's:

De Mir-RCT evalueerde levothyroxine versus geen behandeling bij zwangere vrouwen met subklinische hypothyroïdie gedefinieerd als TSH-niveaus van 2,5-3,9 mU/L in het eerste trimester of 3-4,1 mU/L in het tweede en derde trimester in een Iraans centrum. Deze studie omvatte vrouwen die op natuurlijke wijze, met IVF of met behulp van geneesmiddelen zwanger waren geworden. Deze studie omvatte patiënten in behandelings- en controlegroepen die onevenwichtig waren wat betreft TSH en % natuurlijk verwekte zwangerschappen.

De Leng-RCT was een Chinese studie waarin levothyroxine versus placebo werd geëvalueerd bij TPOAb-negatieve zwangere vrouwen met subklinische hypothyroïdie, die op natuurlijke wijze zwanger werden. Zwangerschappen die nog aan de gang zijn ten tijde van de uitkomstmeting, die mogelijk andere uitkomsten beïnvloedden, waren statistisch hoger in de controlegroep.

De Costantine-RCT evalueerde levothyroxine versus geen behandeling bij zwangere vrouwen met subklinische hypothyroïdie. Er werd geen informatie verstrekt over de TPO-status. Vrouwen met een klinische diagnose van depressie, andere psychiatrische stoornissen of die antidepressiva gebruikten bij aanvang werden uitgesloten.

*Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken:*

- *De 3 in de meta-analyse opgenomen studies waren van goede kwaliteit en werden beoordeeld een laag risico op bias te hebben. Voor de uitkomst vroeggeboorte moest de bibliografiegroep echter een lagere waardering geven wegens heterogeniteit tussen de in de meta-analyse opgenomen studies. Er was ook een risico op vertekening door onduidelijke follow-up, een onevenwichtige populatie en selectieve rapportage van gegevens in twee RCT's.*
- *De meta-analyse omvatte ook cohortstudies die volgens de methodologie van de bibliografiegroep niet worden opgenomen, daarom rapporteerde de bibliografiegroep een subgroepanalyse of gedeeltelijke gegevens afkomstig van enkel RCT's.*
- *De GRADE-score werd verlaagd voor indirectheid vanwege de geïncludeerde populatie in de Leng-RCT en de Mir-RCT.*
- *De bibliografiegroep heeft voor de meeste uitkomsten de GRADE-score verlaagd voor imprecisie vanwege het brede betrouwbaarheidsinterval in de gegevens afkomstig van de meta-analyse en het lage aantal events in de Leng- en Mir-RCT's.*
- *De omvang van de geïncludeerde RCT's is over het algemeen klein.*
- *Verschillende confounders die vertekening kunnen veroorzaken zijn niet systematisch gerapporteerd voor behandelings- en controlegroepen, waaronder jodiumstatus, TPOAb-status, etniciteit, BMI...*
- *Deze studies verschilden in termen van de subklinische hypothyroïdie-range die gedefinieerd werd om de populatie te includeren, de zwangerschapsduur bij diagnose en start van LT4 behandeling en LT4 dosering en/of behandelingsregime.*
- *In de Costantine-RCT werd slechts 82% van de geplande steekproefomvang bereikt, hetgeen de detectie van een effect zou kunnen verhinderen.*





Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling voor **levendgeborenen bij zwangere vrouwen met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling voor **zwangerschapsuitkomsten (vroeggeboorte, zwangerschapsverlies, zwangerschapshypertensie, preeclampsie, zwangerschapsdiabetes, placenta-abruptie, vroegtijdige gebroken vliezen) bij zwangere vrouwen met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE voor deze verschillende eindpunten: GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling voor **neonatale uitkomsten (klein voor de zwangerschapsduur, macrosomie, asphyxia neonatorum) bij zwangere vrouwen met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE voor deze verschillende eindpunten: GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **depressieve symptomen bij de moeder en vrouwen die positief scoorden voor depressie bij zwangere vrouwen met subklinische hypothyroïdie**.

*(GRADE voor deze verschillende eindpunten: GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

4.1.3.1.2.2. Levothyroxine versus placebo of geen behandeling bij zwangere vrouwen met subklinische hypothyroïdie en een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies

<b>Levothyroxine versus placebo or no treatment in pregnant women subclinical hypothyroidism and a history of recurrent pregnancy loss</b>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Bibliography: RCT: Leng 2022
------------------------------

In deze studie, de Leng-RCT, werd levothyroxine versus geen behandeling geëvalueerd bij zwangere vrouwen met een geschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies, die op natuurlijke wijze zwanger waren geworden en subklinische hypothyroïdie hadden (gedefinieerd als TSH tussen 2,5 en 10,0 mU/L) en negatief waren voor TPOAb.

*Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken:*

- *De bibliografiegroep verlaagde de GRADE omwille van risico op bias vanwege gebrek aan blinding, onduidelijke allocation concealment, risico van onevenwichtige groepen vanwege het niet vooraf gespecificeerde eindpunt “lopende zwangerschap”, onduidelijke follow-up, en onduidelijk risico van selectieve rapportage vanwege ontbrekende informatie over gebrek aan TPOAb positieve vrouwen met subklinische hypothyroïdie, gebrek aan ITT.*
- *De bibliografiegroep verlaagde de GRADE omwille van indirectheid omdat het slechts 2 centra in China betrof en de geselecteerde vrouwen met subklinische hypothyroïdie allemaal TPOAb negatief waren, wat niet representatief is voor de populatie van vrouwen met subklinische hypothyroïdie.*
- *Er werden geen betrouwbaarheidsintervallen gegeven, maar het aantal gevallen was laag, wat resulteerde in onnauwkeurigheid.*



Bij **vrouwen met subklinische hypothyroïdie en een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies**, resulteerde levothyroxine tot **meer levendgeborenen** in vergelijking met geen behandeling.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Bij **vrouwen met subklinische hypothyroïdie en een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies**, resulteerde levothyroxine in een **lager risico op zwangerschapsverlies** dan geen behandeling.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Bij **vrouwen met subklinische hypothyroïdie en een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies**, resulteerde levothyroxine in een **hoger risico op zwangerschapsdiabetes** dan geen behandeling.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en geen behandeling voor **andere obstetrische uitkomsten (vroeggeboorte, zwangerschapshypertensie, placenta-abruptie)** bij **vrouwen met subklinische hypothyroïdie en een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies**.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er zijn **onvoldoende gegevens** om het risico van **pre-eclampsie en vroegtijdige gebroken vliezen** bij **vrouwen met subklinische hypothyroïdie en een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies** te vergelijken.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en geen behandeling voor **neonatale uitkomsten (klein voor de zwangerschapsduur, macrosomie, asphyxia neonatorum)** bij **vrouwen met subklinische hypothyroïdie en een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies**.

*(GRADE voor deze eindpunten: GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

#### 4.1.3.1.2.3. Levothyroxine versus placebo of geen behandeling bij euthyroïde TPOAb-positieve zwangere vrouwen

<b>Levothyroxine versus placebo or no treatment in pregnant euthyroid TPO-Ab+ women</b>
-----------------------------------------------------------------------------------------

Bibliography: Wang 2020 including Negro 2005, Negro 2006, Negro 2016, Nazarpour 2017, Wang 2017, Dhillon-Smith 2019
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Additional RCT: Leng 2022
---------------------------

Wang 2020 was een systematische review die zwangerschaps- en neonatale uitkomsten van levothyroxine versus placebo of geen behandeling bij vrouwen met TPO-auto-immuniteit evalueerde. De review omvatte 6 studies, waarvan 3 studies werden uitgevoerd bij vrouwen met infertiliteit die geassisteerde reproductietechnieken ondergingen. In één klein onderzoek werden zowel vrouwen met euthyroïdie als vrouwen met subklinische hypothyroïdie geïnccludeerd, in 4 andere onderzoeken werden euthyroïde vrouwen geïnccludeerd op basis van een maximale TSH-drempel van meer dan 2,5 mU/L. Afhankelijk van de in aanmerking genomen drempelwaarden kunnen vrouwen met TSH boven 2,5 mU/L als subklinische hypothyroïdie worden beschouwd.

Er werd nog een bijkomende RCT gevonden (Leng 2022) waarin levothyroxine versus geen behandeling werd geëvalueerd bij TPOAb-positieve Chinese zwangere vrouwen met normale TSH (lager dan 2,5 mU/L), die op natuurlijke wijze zwanger werden.



Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken:

- In 3 studies was het gebruik van intention-to-treat niet duidelijk afhankelijk van de uitkomst (soms geanalyseerd onder bevestigde zwangerschap of levendgeborenen), de analyse in de meta-analyse werd gedaan op ITT-basis voor alle uitkomsten.
- Eén grote studie had een laag risico op bias, één kleine studie had een onduidelijk risico, en 4 studies hadden een hoog risico, voornamelijk door het gebrek aan blinding van de interventie.
- In één middelgrote studie met een per protocol-analyse, werd levothyroxine verstrekt aan bijna de helft van de controlegroep tijdens de follow-up, wat de resultaten zou kunnen beïnvloeden.
- Bij één kleine studie werd de GRADE-score verlaagd wegens gebrek aan blinding, allocation concealment, onduidelijke follow-up en onduidelijk risico van selectieve rapportage wegens ontbrekende informatie over het ontbreken van TPOAb positieve vrouwen met subklinische hypothyroïdie, gebrek aan ITT.
- Onvruchtbare vrouwen die geassisteerde reproductietechnieken ondergaan zijn niet representatief voor de algemene bevolking. Afhankelijk van de gebruikte TSH-drempel kan een deel van de geïncludeerde vrouwen beschouwd worden als vrouwen met subklinische hypothyroïdie.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling voor **levendgeborenen bij zwangere euthyroïde TPOAb positieve vrouwen.**

*(GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling voor **zwangerschapsverlies bij zwangere euthyroïde TPOAb-positieve vrouwen.**

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling voor **klinische ectopische zwangerschap bij zwangere euthyroïde TPOAb-positieve vrouwen.**

*(GRADE voor deze uitkomsten: GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling voor **andere obstetrische uitkomsten (vroeggeboorte, ectopische zwangerschap, zwangerschapshypertensie, zwangerschapsdiabetes, voortijdige gebroken vliezen) bij zwangere euthyroïde TPOAb-positieve vrouwen.**

*(GRADE voor deze uitkomsten: GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er zijn **onvoldoende gegevens** om het risico van **pre-eclampsie** en **placenta-abruptie** te vergelijken bij zwangere euthyroïde TPOAb-positieve vrouwen.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling voor **neonatale uitkomsten (klein voor zwangerschapsduur, macrosomie, asphyxia neonatorum, neonatale opname) bij zwangere euthyroïde TPOAb-positieve vrouwen.**

*(GRADE voor deze uitkomsten: GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*



Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling voor het **geboortegewicht van de zuigeling bij zwangere euthyroïde TPOAb-positieve vrouwen**.

*(GRADE B - De bibliografiegroep heeft matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

4.1.3.1.2.4. Levothyroxine versus placebo of geen behandeling bij euthyroïde TPOAb-positieve zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies

<b>Levothyroxine versus placebo or no treatment in euthyroid TPO-Ab positive pregnant women with recurrent pregnancy loss</b>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Bibliography: RCT's: Leng 2022 and Van Dijk 2022
--------------------------------------------------

De studie van Leng 2022 evalueerde levothyroxine versus geen behandeling bij TPOAb-positieve zwangere vrouwen met normaal TSH (gedefinieerd als lager dan 2,5 mU/L) en herhaald zwangerschapsverlies.

De Van Dijk 2022-studie evalueerde levothyroxine versus placebo bij TPOAb-positieve zwangere vrouwen met normaal TSH en herhaald zwangerschapsverlies. Vrouwen die probeerden zwanger te worden met en zonder gebruik van geassisteerde reproductietechnologie werden geïncludeerd. Voor TSH was het meest gebruikte referentie-interval 0,5-5,0 mU/L. Afhankelijk van de beschouwde drempelwaarden konden vrouwen met TSH boven 2,5 mU/L als subklinische hypothyroïdie worden beschouwd.

De geïncludeerde populatie in de 2 studies varieerde wat betreft de drempelwaarde van het TSH-niveau voor de status van euthyroïdie. Eén van de studies omvatte ook vrouwen die gebruik maakten van geassisteerde reproductietechnieken. De 2 studies verschilden wat betreft de zwangerschapsduur bij inclusie en bij aanvang van de behandeling. De dosering en het behandelingschema van levothyroxine waren verschillend tussen de 2 studies.

*Andere methodologische overwegingen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken:*

- 1 studie had onduidelijke allocation concealment en was ongeblindeerd.
- 1 studie had een onduidelijke follow-up en een risico van onevenwichtige interventie- en controlegroepen, alleen de primaire uitkomst in deze studie werd gerapporteerd op intention-to-treat basis.
- 2 studies werden beoordeeld een risico op bias te hebben door selectieve rapportage.
- De steekproefgroottes zijn klein, wat kan betekenen dat ze te weinig power hebben om een effect te detecteren.

Bij **TPOAb-positieve euthyroïde zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies**, resulteerde levothyroxine in **meer levendgeborenen** in vergelijking met geen behandeling in één studie en in **geen verschil** ten opzichte van placebo in een andere studie.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Bij **TPOAb-positieve euthyroïde zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies**, resulteerde levothyroxine in **minder zwangerschapsverlies** in vergelijking met geen behandeling in één studie en in **geen verschil** met placebo in een andere studie.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*



Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling **voor andere obstetrische uitkomsten (vroeggeboorte, zwangerschap en huidige zwangerschap, ectopische zwangerschap en zwangerschap van onbekende locatie, zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, zwangerschapsdiabetes, voortijdige gebroken vliezen)** bij **TPOAb-positieve euthyroïde zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies.**

*(GRADE voor deze uitkomsten: GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling voor **neonatale uitkomsten (klein voor zwangerschapsduur, macrosomie, overleving op 28 d neonatale leeftijd)** bij **TPOAb-positieve euthyroïde zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies.**

*(GRADE voor deze uitkomsten: GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er zijn **onvoldoende gegevens** om het risico van **placenta-abruptie en asphyxia neonatorum** te vergelijken bij **TPOAb-positieve euthyroïde zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies.**

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **ernstige ongewenste effecten** bij **TPOAb-positieve euthyroïde zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies.**

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

## 4.1.3.2. Wat zegt de deskundige?

### 4.1.3.2.1. Unuane (Unuane 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Rekening houdend met de mogelijke nadelige gevolgen van een maternale **hypothyroïdie** op het verloop van de zwangerschap (zie supra) is een orale substitutietherapie met levothyroxine (LT4) aanbevolen. Bij een **nieuwe diagnose van hypothyroïdie** kan een startdosis van 1,2-1,6 µg/kg/dag gebruikt worden (Alexander 2017).

Een systematische behandeling **in het geval van subklinische hypothyroïdie** is aanbevolen bij een TSH-waarde boven de 10,0 mU/L onafhankelijk van de auto-immuun status.

Een behandeling lijkt eveneens aanbevolen bij een TSH-waarde boven de zwangerschapsspecifieke TSH-referentie (of boven een TSH-waarde  $\geq 4,0$  mU/L indien de zwangerschapsspecifieke TSH-referentie niet beschikbaar is) bij vrouwen met een verhoogd risico op ontwikkeling van hypothyroïdie tijdens de zwangerschap (TAI+).

Hier kan een startdosis van 1,0 µg/kg/dag gebruikt worden (Alexander 2017).

Een redelijke doelstelling is om een TSH-concentratie in de onderste helft van het trimesterspecifieke referentiebereik te bereiken. Als dit niet beschikbaar is, is het redelijk om te streven naar TSH-concentratie  $\leq 2,5$  mU/L (Alexander 2017).

Bij vrouwen met **hypothyroïdie die reeds worden behandeld met levothyroxine** en die een zwangerschap plannen, moet de serum-TSH vóór de conceptie worden geëvalueerd en moet de dosis levothyroxine worden aangepast om een TSH-waarde tussen de onderste referentielimiet en 2,5 mU/L te bereiken (Alexander 2017).



Bij vermoedelijke of **bevestigde zwangerschap bij patiënten met een gekende hypothyroïdie** onder substitutietherapie moet hun dosis levothyroxine met ~20-30% verhoogd worden (bijv. door wekelijks 2 extra tabletten van de huidige dagelijkse levothyroxinedosering van de patiënt toe te dienen) (Alexander 2017).

**Er zijn geen algemene aanbevelingen voor nutritionele supplementen anders dan jodium.**

Alle zwangere vrouwen dienen dagelijks ongeveer 250 µg jodium in te nemen.

Vrouwen die zwanger willen worden of momenteel zwanger zijn, dienen hun dieet aan te vullen 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 (Alexander 2017)

#### 4.1.3.2.2. Kaufman (Kaufman 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

##### **Opvolging in het kader van fertiliteitsbehandeling en zwangerschap**

Voor de opstart van een fertiliteitsbehandeling bij een vrouw met hypothyroïdie onder behandeling met levothyroxine is het aanbevolen TSH te controleren en de dosis eventueel aan te passen om een TSH <2,5 mU/L (maar > ondergrens referentiegebied) te bekomen. Controle van TSH voor het opstarten van de behandeling is eveneens aanbevolen bij onbehandelde patiënten met gekende aanwezigheid van schildklier auto-immuniteit: opstart van levothyroxine wordt aanbevolen bij TSH >4 mU/L (of > bovenste referentiewaarde); behandeling met een lage dosis levothyroxine (25 à 50 µg) kan op individuele basis worden overwogen bij TSH >2,5 mU/L en <4,0 mU/L. De hoge oestrogenspiegels bij ovariële stimulatie in het kader van fertiliteitsbehandelingen resulteert in toegenomen bloedconcentraties thyroxine-bindend globuline (TBG) met als gevolg toegenomen T4 eiwitbinding en daling van vrij T4. Dit effect kan tot 3 maanden aanhouden. Daarom worden bij vrouwen onder substitutiebehandeling met levothyroxine seriële controles van het TSH aanbevolen na ovariële stimulatie met eventuele dosisaanpassingen strevend naar een TSH <2,5 mU/L.

Vrouwen behandeld voor hypothyroïdie in de reproductieve leeftijd moeten worden geïnformeerd over de waarschijnlijke nood aan hogere dosering van levothyroxine tijdens de zwangerschap en dit reeds vanaf vroeg in het eerste trimester. Bij vrouwen onder behandeling met levothyroxine voor hypothyroïdie, die een zwangerschap plannen, is het aanbevolen het TSH te controleren en de dosis levothyroxine eventueel aan te passen naar een streefwaarde TSH tussen de ondergrens van het referentiegebied en 2,5 mU/L. Zodra een positieve zwangerschapstest gekend is, kan de patiënte zelfstandig de dosis levothyroxine met 20 à 30% verhogen; dit kan bijvoorbeeld door 2 dagen per week een dubbele dosis te gebruiken. De referentiewaarden voor TSH tijdens de zwangerschap zijn lager dan buiten de zwangerschap met een verlaging van de ondergrens met 0,1 à 0,2 mU/L en van de bovengrens met 0,5 à 1 mU/L. Ideaal gebruikt men referentiewaarden specifiek voor de zwangerschap en het labo; wanneer dit niet beschikbaar is kan men een bovengrens van 4 mU/L hanteren. Voor patiënten met hypothyroïdie onder behandeling met levothyroxine streeft men tijdens de zwangerschap naar een TSH in de onderste helft van het zwangerschapsspecifiek referentiegebied of indien niet voorhanden een TSH <2,5 mU/L (maar >0,4 mU/L). Het TSH moet zo kort mogelijk na bevestiging van de zwangerschap worden gecontroleerd en verder om de 4 weken tot het midden van de zwangerschap en dan nog minstens éénmaal rond de 30<sup>e</sup> week van de zwangerschap. Vrouwen onder behandeling met levothyroxine, moeten geen supplementen jodium innemen tijdens de zwangerschap.

Bij niet-behandelde euthyroïde vrouwen met positieve anti-TPO of anti-thyroglobuline antilichamen, en andere euthyroïde vrouwen met verhoogd risico voor het ontwikkelen van hypothyroïdie tijdens de zwangerschap omwille van een verminderde reservecapaciteit van de schildklier (na partiële thyroïdectomie; na behandeling met radioactief jodium) wordt ook aanbevolen om tijdens de



zwangerschap het TSH te controleren om de 4 weken tot midden van de zwangerschap en nog eens rond de 30<sup>e</sup> week van de zwangerschap. Opstarten van levothyroxine wordt aanbevolen bij TSH boven de referentiewaarden voor de zwangerschap (of >4,0 mU/L); het opstarten van een lage dosis levothyroxine kan op individuele basis ook worden overwogen bij TSH >2,5 mU/L en <4,0 mU/L (Alexander 2017, Ly 2021).

Bij vrouwen behandeld voor hypothyroïdie, kan in het postpartum worden teruggekeerd naar de dosis levothyroxine gebruikt voor de zwangerschap, gevolgd door een controle van het serum TSH na 6 weken. Soms is dan een dosisverhoging toch nodig, bijvoorbeeld als gevolg van progressie van de auto-immuun thyroïditis in het postpartum. Wanneer een lage dosis levothyroxine voor het eerst is opgestart tijdens de zwangerschap, kan worden gepoogd de behandeling te stoppen met een eerste controle van TSH na 6 weken; voor het comfort van de patiënte hoeft dit uiteraard niet te gebeuren in het vroege postpartum.

### 4.1.3.3. Wat besluit de jury?

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. (ATA 2017, ETA 2014, BTA 2016, Decallonne 2022) *(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). (ATA 2017, Kaufman 2022) *(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 (ATA 2017, ETA 2014) *(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 verwikkelingen, ...).

Levothyroxine-behandeling lijkt bij zwangeren met subklinische hypothyroïdie steeds aangewezen als serum TSH >10 mU/L, onafhankelijk de auto-immuun status van de vrouw. (ATA 2017, Unuane 2022). *(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. (ATA 2017, Unuane 2022). *(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 (ATA 2017, ETA 2014). Bij nieuwe diagnose in zwangerschap kan men in functie van de klinische context starten met een dosis van 1,2 µg/kg/dag (ETA 2014). *(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. (ATA 2017, Kaufman 2022). De jury meent dat controle van



de TSH-serumconcentratie 6 weken postpartum kan overwogen worden, zeker als er symptomen optreden. (ETA 2014) (*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. (ATA 2017, Unuane 2022) (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

## 4.1.4. Hoe opvolgen?

### 4.1.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 4.1.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### Opvolging van schildklierhypofunctie bij zwangere vrouwen

ATA 2017 beveelt aan om **vrouwen met manifeste en subklinische hypothyroïdie** (behandeld of onbehandeld) of vrouwen met een **risico op hypothyroïdie** (bijv. patiënten die euthyroid zijn maar TPOAb of TgAb positief, post-hemithyroïdectomie, of behandeld met radioactief jodium) te controleren aan de hand van:

- serum TSH-meting om de 4 weken tot halverwege de zwangerschap
- ten minste eenmaal rond 30 weken zwangerschap.

ETA 2014 adviseert om **subklinische hypothyroïdie** tijdens de zwangerschap op te volgen door:

- elke 4-6 weken TSH-waarden te controleren tijdens het eerste trimester
- eenmaal tijdens de tweede en derde trimesters

Voor vrouwen met adequaat behandelde hypothyroïdie beveelt de ATA 2017 geen andere maternale of foetale testen aan (zoals seriële foetale echo's, prenatale testen, en/of umbilical blood sampling) dan het meten van de maternale schildklierfunctie, tenzij dit nodig is vanwege andere omstandigheden van de zwangerschap. Een uitzondering hierop vormen vrouwen met de ziekte van Graves die doeltreffend werden behandeld met 131I-ablatie of chirurgische resectie, bij wie monitoring van TSH-receptorantilichamen (TR-Ab) noodzakelijk is.

Voor **hypothyroïde vrouwen** die behandeld worden met LT4 en die een **zwangerschap plannen**, beveelt de ATA 2017 aan het serum TSH vóór de conceptie te evalueren en de LT4-dosis aan te passen om een TSH-waarde tussen de onderste referentiegrens en 2,5 mU/L te bereiken.

#### 4.1.4.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over studies ter zake.





## 4.1.4.2. Wat zegt de deskundige?

### 4.1.4.2.1. Unuane (Unuane 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Tijdens de zwangerschap dienen de schildklier testen om de 4-6 weken gecontroleerd te worden.

Na de bevalling moet LT4 worden verlaagd tot de dosis vóór de conceptie van de patiënt. Aanvullende schildklierfunctietesten dienen ongeveer 6 weken na de bevalling te worden uitgevoerd (Alexander 2017).

### 4.1.4.2.2. Kaufman (Kaufman 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

#### **Opvolging in het kader van fertiliteitsbehandeling en zwangerschap**

Voor de opstart van een fertiliteitsbehandeling bij een vrouw met hypothyroïdie onder behandeling met levothyroxine is het aanbevolen TSH te controleren en de dosis eventueel aan te passen om een TSH  $<2,5$  mU/L (maar  $>$  ondergrens referentiegebied) te bekomen. Controle van TSH voor het opstarten van de behandeling is eveneens aanbevolen bij onbehandelde patiënten met gekende aanwezigheid van schildklier auto-immuniteit: opstart van levothyroxine wordt aanbevolen bij TSH  $>4$  mU/L (of  $>$  bovenste referentiewaarde); behandeling met een lage dosis levothyroxine (25 à 50  $\mu$ g) kan op individuele basis worden overwogen bij TSH  $>2,5$  mU/L en  $<4,0$  mU/L. De hoge oestrogeenspiegels bij ovariële stimulatie in het kader van fertiliteitsbehandelingen resulteert in toegenomen bloedconcentraties thyroxine-bindend globuline (TBG) met als gevolg toegenomen T4 eiwitbinding en daling van vrij T4. Dit effect kan tot 3 maanden aanhouden. Daarom worden bij vrouwen onder substitutiebehandeling met levothyroxine seriële controles van het TSH aanbevolen na ovariële stimulatie met eventuele dosisaanpassingen strevend naar een TSH  $<2,5$  mU/L.

Vrouwen behandeld voor hypothyroïdie in de reproductieve leeftijd moeten worden geïnformeerd over de waarschijnlijke nood aan hogere dosering van levothyroxine tijdens de zwangerschap en dit reeds vanaf vroeg in het eerste trimester. Bij vrouwen onder behandeling met levothyroxine voor hypothyroïdie, die een zwangerschap plannen, is het aanbevolen het TSH te controleren en de dosis levothyroxine eventueel aan te passen naar een streefwaarde TSH tussen de ondergrens van het referentiegebied en 2,5 mU/L. Zodra een positieve zwangerschapstest gekend is, kan de patiënte zelfstandig de dosis levothyroxine met 20 à 30% verhogen; dit kan bijvoorbeeld door 2 dagen per week een dubbele dosis te gebruiken. De referentiewaarden voor TSH tijdens de zwangerschap zijn lager dan buiten de zwangerschap met een verlaging van de ondergrens met 0,1 à 0,2 mU/L en van de bovengrens met 0,5 à 1 mU/L. Ideaal gebruikt men referentiewaarden specifiek voor de zwangerschap en het labo; wanneer dit niet beschikbaar is kan men een bovengrens van 4 mU/L hanteren. Voor patiënten met hypothyroïdie onder behandeling met levothyroxine streeft men tijdens de zwangerschap naar een TSH in de onderste helft van het zwangerschapsspecifiek referentiegebied of indien niet voorhanden een TSH  $<2,5$  mU/L (maar  $>0,4$  mU/L). Het TSH moet zo kort mogelijk na bevestiging van de zwangerschap worden gecontroleerd en verder om de 4 weken tot het midden van de zwangerschap en dan nog minstens éénmaal rond de 30<sup>e</sup> week van de zwangerschap. Vrouwen onder behandeling met levothyroxine, moeten geen supplementen jodium innemen tijdens de zwangerschap.

Bij niet-behandelde euthyroïde vrouwen met positieve anti-TPO of anti-thyroglobuline antilichamen, en andere euthyroïde vrouwen met verhoogd risico voor het ontwikkelen van hypothyroïdie tijdens de zwangerschap omwille van een verminderde reservecapaciteit van de schildklier (na partiële thyroïdectomie; na behandeling met radioactief jodium) wordt ook aanbevolen om tijdens de zwangerschap het TSH te controleren om de 4 weken tot midden van de zwangerschap en nog eens



rond de 30<sup>e</sup> week van de zwangerschap. Opstarten van levothyroxine wordt aanbevolen bij TSH boven de referentiewaarden voor de zwangerschap (of  $>4,0$  mU/L); het opstarten van een lage dosis levothyroxine kan op individuele basis ook worden overwogen bij TSH  $>2,5$  mU/L en  $<4,0$  mU/L (Alexander 2017, Ly 2021).

Bij vrouwen behandeld voor hypothyroïdie, kan in het postpartum worden teruggekeerd naar de dosis levothyroxine gebruikt voor de zwangerschap, gevolgd door een controle van het serum TSH na 6 weken. Soms is dan een dosisverhoging toch nodig, bijvoorbeeld als gevolg van progressie van de auto-immuun thyroïditis in het postpartum. Wanneer een lage dosis levothyroxine voor het eerst is opgestart tijdens de zwangerschap, kan worden gepoogd de behandeling te stoppen met een eerste controle van TSH na 6 weken; voor het comfort van de patiënte hoeft dit uiteraard niet te gebeuren in het vroege postpartum.

### 4.1.4.3. Wat besluit de jury?

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. (ATA 2017) (*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. (ETA 2014) (*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?

##### 4.2.1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

###### 4.2.1.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

#### **Relatie tussen schildklierhypofunctie en fertiliteitsproblemen**

##### **Manifeste hypothyroïdie**

ETA 2021 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.

##### **Subklinische hypothyroïdie**

ASRM 2015 meldt dat er onvoldoende bewijs is dat subklinische hypothyroïdie (gedefinieerd als TSH >2,5 mU/L met een normale vrij T4) geassocieerd is met infertiliteit. Hetzelfde wordt gesuggereerd door ETA 2021. ETA 2021 merkt echter op dat de associatie met ongunstige fertiliteitsuitkomsten naar boven lijkt te komen bij TSH-niveaus >4,0 mU/L.

##### **Auto-immuniteit**

Volgens ASRM 2015 is er goede onderbouwing dat schildklierautoimmuniteit geassocieerd is met miskraam en is het redelijk onderbouwd dat het geassocieerd is met infertiliteit. ETA 2021 meldt een verhoogde prevalentie van schildklierantilichamen (TAI) (voornamelijk TPOAb) bij vrouwen met herhaaldelijk zwangerschapsverlies en subfertiliteit en geassocieerd met lagere Anti Mullerian Hormoon (AMH)-waarden.

##### 4.2.1.1.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over studies ter zake.

##### 4.2.1.1.2. Wat zegt de deskundige? (Unuane 2022) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

Een positieve TAI-status verhoogt het risico op het ontwikkelen van (sub)klinische hypothyroïdie vooral tijdens de zwangerschap (zie supra).



Gezien het mogelijke nadelige effect van schildklierdysfunctie op de vruchtbaarheid lijkt het aangewezen patiënten geconfronteerd met onvruchtbaarheid, te screenen op onderliggende schildklierandoeningen. De initiële laboratoriumbeoordeling moet ten minste TSH en TPOAbs omvatten (Alexander 2017).

### 4.2.1.1.3. Wat besluit de jury?

In de literatuur is er geen consistente associatie tussen subfertiliteit en subklinische hypothyroïdie, zeker wanneer serum TSH-concentratie > 4,0 mU/L. (ETA 2021)

Het is redelijk onderbouwd dat schildklierautoimmunititeit geassocieerd is met infertiliteit. De prevalentie van schildklierautoimmunititeit 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. (ETA 2021)

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?

### 4.2.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 4.2.1.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De gegevens over richtlijnen ter zake zijn terug te vinden onder vraag [4.2.1.1](#). Het belangrijkste hieruit is de volgende zin:

#### **Manifeste hypothyroïdie**

ETA 2021 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.

#### 4.2.1.2.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over studies ter zake.

### 4.2.1.2.2. Wat zegt de deskundige? (Unuane 2022) (*volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

De jury verwijst hier naar het antwoord op vraag [4.2.1.1](#).



### 4.2.1.2.3. Wat besluit de jury?

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. (ETA 2021) (*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. (Unuane 2022) (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

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

### 4.2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 4.2.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### **Screening op schildklierhypofunctie bij vrouwen met fertiliteitsproblemen**

ATA 2017 stelt dat er onvoldoende bewijs is om te adviseren voor of tegen universele screening op abnormale TSH-concentraties vóór de conceptie, met uitzondering van vrouwen die geassisteerde reproductie plannen of die gekend zijn met TPOAb positiviteit.

Zowel ATA 2017 als ETA 2021 bevelen evaluatie van serum TSH aan voor alle vrouwen die zorg zoeken voor infertiliteit. Hetzelfde wordt redelijk geacht door ASRM 2015.

ETA 2021 beveelt ook screening op TPOAb aan en vermeldt dat TgAb systematisch kan worden toegevoegd naargelang de regels van de lokale regelgevende instantie. ETA 2021 stelt voor te screenen op verhoogd TgAb bij subfertiele vrouwen met TSH-waarden  $>2,5$  mU/L en zonder verhoogde TPOAb-waarden.

ETA 2021 beveelt ook aan te screenen op serum TSH en auto-immuniteit bij

- vrouwen met primaire ovariële insufficiëntie (POI) en verminderde ovariële reserve (DOR),
- subfertiele vrouwen met onverklaarde subfertiliteit,
- subfertiele vrouwen in hun latere reproductieve jaren (d.w.z.  $\geq 35$  jaar).

ASRM 2015 beveelt niet routinematig TPOAb testen aan, maar stelt voor dit te overwegen bij herhaalde TSH-waarden  $>2,5$  mU/L of wanneer andere risicofactoren voor schildklierandoeningen aanwezig zijn.

ASRM stelt ook dat als anti-TPO-antilichamen worden gedetecteerd, de TSH-waarden moeten worden gecontroleerd.



### 4.2.2.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over studies ter zake.

### 4.2.2.2. Wat zegt de deskundige? (Unuane 2022) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

Gezien het mogelijke nadelige effect van schildklierdisfunctie op de vruchtbaarheid, lijkt het aangewezen patiënten geconfronteerd met onvruchtbaarheid, te screenen op onderliggende schildklieraandoeningen. De initiële laboratoriumbeoordeling moet ten minste TSH en TPOAbs omvatten. De meerwaarde van het bepalen van TgAbs in deze context is op dit moment nog niet helemaal duidelijk in de literatuur (Alexander 2017, Unuane 2013)

### 4.2.2.3. Wat besluit de jury?

Gezien het mogelijke nadelige effect van schildklierdisfunctie op de vruchtbaarheid, lijkt het aangewezen vrouwen geconfronteerd met onvruchtbaarheid, te screenen op onderliggende schildklieraandoeningen. De initiële laboratoriumbeoordeling moet TSH (ATA 2017, ETA 2021) en TPOAb (ETA 2021) 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. (Decallonne 2022) *(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?

### 4.2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 4.2.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### 4.2.3.1.1.1. Aanpak van schildklierhypofunctie

#### **Manifeste hypothyroïdie**

ATA 2017 en ETA 2021 zijn het erover eens om LT4-behandeling aan te bevelen voor vrouwen met infertiliteit en manifeste hypothyroïdie die zwanger willen worden.

#### **Subklinische hypothyroïdie**

ATA 2017 stelt dat er onvoldoende bewijs is om te bepalen of LT4-therapie de fertiliteit verbetert bij vrouwen met subklinische hypothyroïdie die thyroïd auto-antilichaam-negatief zijn en die streven naar natuurlijke conceptie (die geen geassisteerde voortplantingstechnieken ondergaan). Maar het



kan opnieuw worden overwogen gezien het vermogen om progressie naar meer significante hypothyroïdie te voorkomen zodra zwangerschap is bereikt en het minimale risico dat lage doses (25-50 µg/dag) met zich meebrengen.

ETA 2021 en ARSM 2015 bevelen eerder LT4-behandeling aan wanneer TSH-waarden boven 4,0 mU/L liggen om de niveaus onder 2,5 mU/L te houden.

ASRM 2015 voegt hieraan toe dat als de TSH-waarden vóór de zwangerschap tussen 2,5 en 4 mU/L liggen, de behandelingsopties bestaan uit monitoring van de waarden en behandeling wanneer TSH >4 mU/L, of behandeling met levothyroxine om TSH <2,5 mU/L te handhaven.

### Auto-immuniteit

ATA 2017 formuleert geen aanbevelingen met betrekking tot LT4-therapie voor niet-zwangere, thyroïd auto-antilichaam-positieve euthyroïde vrouwen die een natuurlijke conceptie nastreven (en geen ART ondergaan) omdat er onvoldoende bewijs is om te bepalen of het de vruchtbaarheid verbetert.

ETA 2021:

- beveelt LT4-behandeling aan bij vrouwen met TAI en **TSH-spiegels >4,0 mU/L** om TSH-spiegels <2,5 mU/L te houden.
- stelt LT4-behandeling voor bij subfertiele vrouwen met TAI en **serum TSH >2,5 mU/L** op individuele basis om optimale ovariële reserve en optimale embryo-ontwikkeling mogelijk te maken.

ARSM 2015 stelt behandeling te overwegen als **TPOAb** wordt gedetecteerd en **TSH-niveau hoger is dan 2,5 mU/L**.

#### 4.2.3.1.1.2. Rol van voedingssupplementen

Geen van de richtlijnen formuleerde specifieke aanbevelingen betreffende het gebruik van voedingssupplementen voor schildklierhypofunctie bij vrouwen met fertiliteitsproblemen.

### 4.2.3.1.2. Wat zeggen de studies?

#### 4.2.3.1.2.1. Levothyroxine versus placebo voor vrouwen met subfertiliteit, euthyroïde auto-immune schildklierziekte en subklinische hypothyroïdie

<b>Levothyroxine versus placebo for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease and subclinical hypothyroidism</b>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Bibliography: Dhillon-Smith 2019
----------------------------------

Een RCT (Dhillon-Smith 2019) evalueerde levothyroxine versus placebo bij vrouwen met een voorgeschiedenis van miskraam of infertiliteit, die euthyroïd waren en TPO-antilichaam-positiviteit hadden, en die probeerden op natuurlijke wijze of via geassisteerde conceptie zwanger te worden.

In deze RCT werd een vooraf gespecificeerde subanalyse gemaakt van vrouwen met **TSH >2,5 mU/L**.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **levendgeborenen na ten minste 34 weken bij vrouwen met vruchtbaarheidsproblemen en euthyroïde auto-immuunschildklierziekte en TSH>2,5 mU/L**.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*



### 4.2.3.2. Wat zegt de deskundige? (Unuane 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Rekening houdend met de mogelijke nadelige gevolgen van een maternale hypothyroïdie op de vrouwelijke fertiliteit (zie supra) is een orale substitutietherapie met levothyroxine (LT4) aanbevolen. Bij een **nieuwe diagnose van hypothyroïdie** kan een startdosis van 1,2 – 1,6 µg/kg/dag gebruikt worden (Alexander 2017)

Een systematische behandeling **in het geval van subklinische hypothyroïdie** is aanbevolen bij een TSH-waarde boven de 10,0 mU/L.

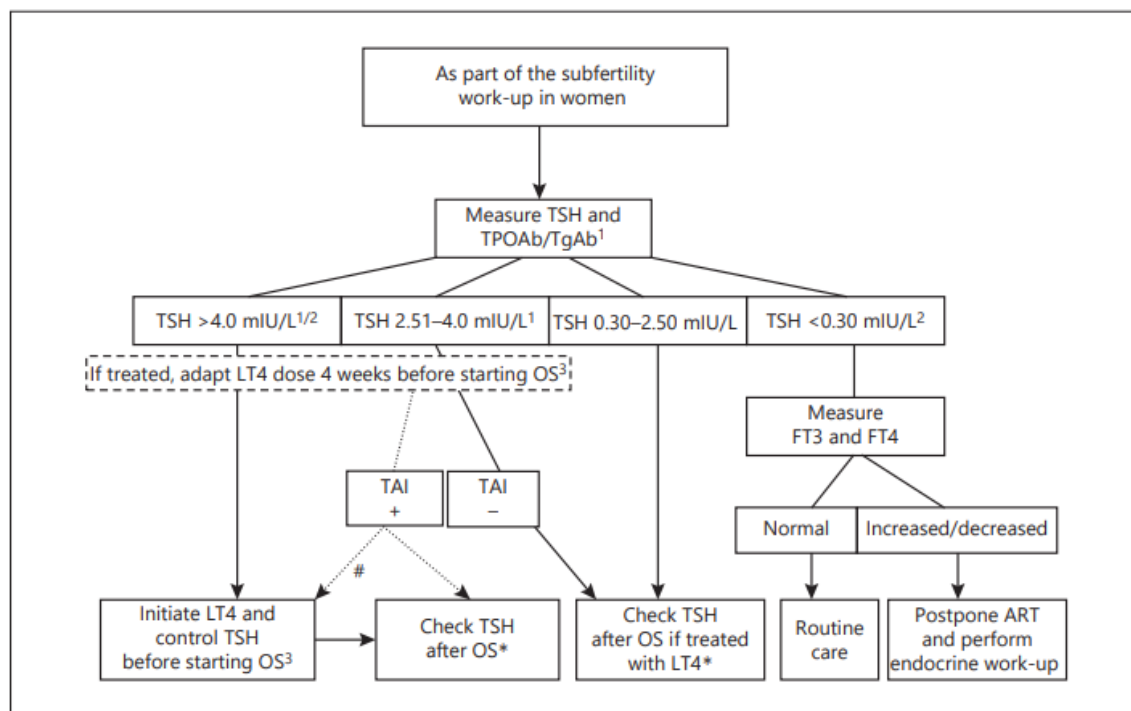
Een behandeling lijkt eveneens aanbevolen bij een TSH-waarde boven de zwangerschapsspecifieke TSH-referentie (of boven een TSH-waarde  $\geq 4,0$  mU/L indien de zwangerschapsspecifieke TSH-referentie niet beschikbaar is) bij vrouwen met een verhoogd risico op ontwikkeling van hypothyroïdie tijdens de zwangerschap (TAI+) (Alexander 2017).

Hier kan een startdosis van 1,0 µg/kg/dag gebruikt worden.

**Een behandeling kan in sommige gevallen overwogen worden vanaf een TSH-waarde  $\geq 2,5$  mU/L bij TAI positieve vrouwen met oog op een hyperstimulatie behandeling in het kader van ART <sup>(3)</sup>.**

Hier kan een startdosis van 1,0 µg/kg/dag gebruikt worden (zie figuur 6) (Poppe 2021).

**Figuur 6.** Algoritme voor de aanpak en behandeling van aandoeningen van de schildklier bij vrouwen in subfertiele koppels die een procedure van medisch geassisteerde voortplantingstechnieken starten (uit Poppe 2021) (zie ook Gruson 2.2.2.2.)



<sup>3</sup> Impact van ovariële hyperstimulatie op de schildklierfunctie: Kunstmatige voortplantingstechnologie (Assisted reproductive technology= ART) met ovariële hyperstimulatie (OHS) kunnen soms aanleiding geven tot aanzienlijk stijgen TSH-concentraties vóór de zwangerschap, vooral bij vrouwen met TAI (Poppe 2004, Poppe 2008). Dit is te verklaren door de belangrijke stijging van oestrogenen tijdens hyperstimulatie en het effect op TBG-productie in de lever (zie supra). Gedetailleerde informatie over het effect van hypothyroïdie op gecontroleerde ovariële hyperstimulatie (COH) en ivf-uitkomsten is beperkt, aangezien er geen gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken beschikbaar zijn. Het is waarschijnlijk dat we deze gegevens nooit zullen hebben, aangezien het onethisch lijkt om patiënten met een hypothyroïdie niet te behandelen.





Een redelijke doelstelling is om een TSH-concentratie in de onderste helft van het trimester-specifieke referentiebereik te bereiken. Als dit niet beschikbaar is, is het redelijk om te streven naar TSH-concentratie  $\leq 2,5$  mU/L (Alexander 2017)

Bij vrouwen met **hypothyroïdie die reeds worden behandeld met levothyroxine** en die een zwangerschap plannen, moet de serum-TSH vóór de conceptie worden geëvalueerd en moet de dosis levothyroxine worden aangepast om een TSH-waarde tussen de onderste referentielimiet en 2,5 mU/L te bereiken (Alexander 2017)

Bij vermoedelijke of **bevestigde zwangerschap bij patiënten met een gekende hypothyroïdie** onder substitutietherapie moet hun dosis levothyroxine met  $\sim 20$ - $30\%$  verhoogd worden (bijv. door wekelijks 2 extra tabletten van de huidige dagelijkse levothyroxinedosering van de patiënt toe te dienen) (Alexander 2017).

Een systematische behandeling bij euthyroïde, TPOAbs/TgAbs positieve vrouwen lijkt niet gerechtvaardigd. Hier zou eerder een zorgvuldige longitudinale follow-up van de schildklierfunctie, vooral tijdens de zwangerschap, kunnen worden aanbevolen (Unuane 2020, Wang 2017, Dhillon-Smith 2019).

#### **Is er hierbij een rol weggelegd voor voeding en nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke?**

Vrouwen die zwanger willen worden of momenteel zwanger zijn, moeten hun dieet aanvullen met een dagelijks oraal supplement dat 150  $\mu\text{g}$  jodium bevat in de vorm van kaliumjodide. Hier wordt optimaal 3 maanden voor de geplande zwangerschap mee gestart (Alexander 2017).

### 4.2.3.3. Wat besluit de jury?

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. (ETA 2021) (*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. (ETA 2021) (*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  $\mu\text{g}$  jodium bevat in de vorm van kaliumjodide. Hier wordt optimaal 3 maanden voor de geplande zwangerschap mee gestart (Unuane 2022). (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



## 4.2.4. Hoe opvolgen?

### 4.2.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 4.2.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### **Opvolging van schildklierhypofunctie bij vrouwen met fertiliteitsproblemen**

Geen van de richtlijnen formuleerde specifieke aanbevelingen betreffende de opvolging van de schildklierfunctie bij vrouwen met fertiliteitsproblemen.

#### 4.2.4.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over studies ter zake.

### 4.2.4.2. Wat zegt de deskundige?

#### 4.2.4.2.1. Unuane (Unuane 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Op basis van de beschikbare gegevens lijkt het erop dat in het geval van een duidelijke schildklierdisfunctie onmiddellijk een geschikte behandeling moet worden gestart.

Subklinische hypothyroïdie wordt het best behandeld wanneer TSH-waarden de normale bovenwaarde overschrijden die wordt gedefinieerd door de populatie specifieke niet-zwangere waarden, of bij afwezigheid van deze referentiebereiken met een vaste afkapwaarde van 4 mU/L.

Een initiële controle van de schildkliertesten is aanbevolen na 4 - 6 weken (Alexander 2017).

#### 4.2.4.2.2. Kaufman (Kaufman 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

##### **Opvolging in het kader van fertiliteitsbehandeling en zwangerschap**

Voor de opstart van een fertiliteitsbehandeling bij een vrouw met hypothyroïdie onder behandeling met levothyroxine is het aanbevolen TSH te controleren en de dosis eventueel aan te passen om een TSH <2,5 mU/L (maar > ondergrens referentiegebied) te bekomen. Controle van TSH voor het opstarten van de behandeling is eveneens aanbevolen bij onbehandelde patiënten met gekende aanwezigheid van schildklier auto-immuniteit: opstart van levothyroxine wordt aanbevolen bij TSH >4 mU/L (of > bovenste referentiewaarde); behandeling met een lage dosis levothyroxine (25 à 50 µg) kan op individuele basis worden overwogen bij TSH >2,5 mU/L en <4,0 mU/L. De hoge oestrogene spiegels bij ovariële stimulatie in het kader van fertiliteitsbehandelingen resulteert in toegenomen bloedconcentraties thyroxine-bindend globuline (TBG) met als gevolg toegenomen T4 eiwitbinding en daling van vrij T4. Dit effect kan tot 3 maanden aanhouden. Daarom worden bij vrouwen onder substitutiebehandeling met levothyroxine seriële controles van het TSH aanbevolen na ovariële stimulatie met eventuele dosisaanpassingen strevend naar een TSH <2,5 mU/L.

Vrouwen behandeld voor hypothyroïdie in de reproductieve leeftijd moeten worden geïnformeerd over de waarschijnlijke nood aan hogere dosering van levothyroxine tijdens de zwangerschap en dit reeds vanaf vroeg in het eerste trimester. Bij vrouwen onder behandeling met levothyroxine voor



hypothyroïdie, die een zwangerschap plannen, is het aanbevolen het TSH te controleren en de dosis levothyroxine eventueel aan te passen naar een streefwaarde TSH tussen de ondergrens van het referentiegebied en 2,5 mU/L. Zodra een positieve zwangerschapstest gekend is, kan de patiënte zelfstandig de dosis levothyroxine met 20 à 30% verhogen; dit kan bijvoorbeeld door 2 dagen per week een dubbele dosis te gebruiken. De referentiewaarden voor TSH tijdens de zwangerschap zijn lager dan buiten de zwangerschap met een verlaging van de ondergrens met 0,1 à 0,2 mU/L en van de bovengrens met 0,5 à 1 mU/L. Ideaal gebruikt men referentiewaarden specifiek voor de zwangerschap en het labo; wanneer dit niet beschikbaar is kan men een bovengrens van 4 mU/L hanteren. Voor patiënten met hypothyroïdie onder behandeling met levothyroxine streeft men tijdens de zwangerschap naar een TSH in de onderste helft van het zwangerschapsspecifiek referentiegebied of indien niet voorhanden een TSH <2,5 mU/L (maar >0,4 mU/L). Het TSH moet zo kort mogelijk na bevestiging van de zwangerschap worden gecontroleerd en verder om de 4 weken tot het midden van de zwangerschap en dan nog minstens éénmaal rond de 30<sup>e</sup> week van de zwangerschap. Vrouwen onder behandeling met levothyroxine, moeten geen supplementen jodium innemen tijdens de zwangerschap.

Bij niet-behandelde euthyroïde vrouwen met positieve anti-TPO of anti-thyroglobuline antilichamen, en andere euthyroïde vrouwen met verhoogd risico voor het ontwikkelen van hypothyroïdie tijdens de zwangerschap omwille van een verminderde reservecapaciteit van de schildklier (na partiële thyroïdectomie; na behandeling met radioactief jodium) wordt ook aanbevolen om tijdens de zwangerschap het TSH te controleren om de 4 weken tot midden van de zwangerschap en nog eens rond de 30<sup>e</sup> week van de zwangerschap. Opstarten van levothyroxine wordt aanbevolen bij TSH boven de referentiewaarden voor de zwangerschap (of >4,0 mU/L); het opstarten van een lage dosis levothyroxine kan op individuele basis ook worden overwogen bij TSH >2,5 mU/L en <4,0 mU/L (Alexander 2017, Ly 2021).

Bij vrouwen behandeld voor hypothyroïdie, kan in het postpartum worden teruggekeerd naar de dosis levothyroxine gebruikt voor de zwangerschap, gevolgd door een controle van het serum TSH na 6 weken. Soms is dan een dosisverhoging toch nodig, bijvoorbeeld als gevolg van progressie van de auto-immuun thyroïditis in het postpartum. Wanneer een lage dosis levothyroxine voor het eerst is opgestart tijdens de zwangerschap, kan worden gepoogd de behandeling te stoppen met een eerste controle van TSH na 6 weken; voor het comfort van de patiënte hoeft dit uiteraard niet te gebeuren in het vroege postpartum.

### 4.2.4.3. Wat besluit de jury?

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. (Kaufman 2022) (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Bij subfertiele vrouwen worden TPOAB eenmalig gedoseerd. Het heeft geen enkel nut deze parameter herhaaldelijk te doseren. (Decallonne 2022) (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



## Deel 5. Hypothyroïdie en lichaamsgewicht

### Juryvragen:

1. Bestaat er een eventueel (oorzakelijk) verband tussen lichaamsgewicht en hypothyroïdie?
2. Treden er veranderingen op in de schildklierfunctie in geval van obesitas (BMI  $\geq 30$ ) ?
3. Wat zijn de diagnostische criteria om van een te behandelen hypothyroïdie te spreken bij obese personen?
4. Zin/onzin van de toediening van schildklierhormoon bij obese personen zonder hypothyroïdie?





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

### 5.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 5.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### **Verband tussen hypothyroïdie en lichaamsgewicht/wijziging van schildklierfunctie bij obesitas**

Er waren geen specifieke aanbevelingen of opmerkingen in NICE 2019 en BMJ 2019.

ESE 2020 is een richtlijn betreffende endocrinologisch onderzoek bij obesitas waarin specifiek het verband tussen schildklierfunctie en lichaamsgewicht is besproken. Andere richtlijnen waren meer algemeen over obesitas en hebben niet over dit verband gerapporteerd.

ESE 2020 beveelt aan dat gewichtsverlies bij obesitas wordt benadrukt als sleutel tot het herstel van hormonale onevenwichtigheden.

- Bij obesitas is een hogere prevalentie van subklinische hypothyroïdie aangetoond.
- Obesitas wordt niet veroorzaakt door andere endocriene ziekten of hormonale verstoringen.
- Voor de meeste hormonen (TSH, cortisol, testosteron) wordt het juiste evenwicht hersteld na gewichtsvermindering.
- Hypothyroïdie draagt bij tot een ongunstig lipidenprofiel en verhoogt dus mogelijk het vasculair risico.
- Behandeling van manifeste hypothyroïdie leidt slechts tot een bescheiden gewichtsverlies (gewoonlijk van minder dan 10%), hetgeen erop wijst dat ernstige obesitas meestal niet secundair is aan hypothyroïdie.
- Longitudinale studies suggereren dat veranderingen in schildklierfunctieparameters eerder neveneffecten zijn van een toenemend lichaamsgewicht dan de oorzaak. Dit suggereert dat bij obesitas de stijging van serum TSH (bij afwezigheid van schildklier auto-antilichamen) waarschijnlijk eerder een adaptieve reactie is dan de primaire gebeurtenis.

##### Screening

ESE 2020 beveelt aan dat alle patiënten met obesitas worden getest op hun schildklierfunctie, rekening houdend met geneesmiddelen en voedingssupplementen die interfereren met hormoonmetingen. Soortgelijke adviezen werden geformuleerd door VA/DoD 2020 en NHG 2020.

#### 5.1.1.2. Wat zeggen de studies?

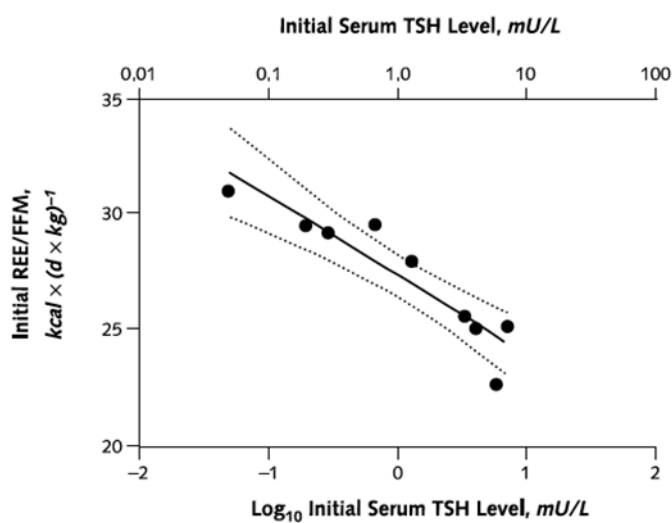
De literatuurstudie bevat geen studies over deze vraag.



## 5.1.2. Wat zegt de deskundige? (Lapauw 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Adequate blootstelling aan schildklierhormoon is van cruciaal belang voor de energiehomeostase en de thermogenese. Anabole effecten van schildklierhormoon met betrekking tot proteïne-aanmaak dragen bij tot groei tijdens kindertijd en adolescentie, en tijdens de volwassenheid tot onderhoud van metabool actieve weefsels. Een teveel of tekort aan blootstelling aan schildklierhormoon (of stoornissen in de weefselgevoeligheid of het metabolisme van schildklierhormoon) zorgt voor veranderingen in basale hartfrequentie, ademhalingsfrequentie, motiliteit van het gastro-intestinaal stelsel en de lichaamstemperatuur (zowel via effecten op de basale als facultatieve thermogenese). Op moleculair vlak zorgt blootstelling aan schildklierhormoon ondermeer voor een ontkoppeling van de oxidatieve fosforylatie, minder efficiënte adenosine trifosfaat (ATP) synthese en op die manier tot inefficiënter gebruik van de beschikbare energie met verhoogde warmteproductie. Daarnaast is aangetoond dat schildklierhormonen verschillende intracellulaire processen van het intermediair metabolisme zoals eiwitombouw, koolhydraat- en lipiden-metabolisme beïnvloeden. Het belang van al deze effecten op het globale energieverbruik blijkt o.a. uit de omgekeerde relatie tussen thyroïdstimulerend hormoon (TSH) spiegels en metingen van het rustmetabolisme (RMR) die aangetoond is in meerdere observationele en experimentele studies (Silva 2003, Mullur 2014, Samuels 2018).

**Figuur 8.** Correlatie tussen RMR en TSH-spiegels in patiënten met hypothyroïdie onder levothyroxine behandeling (Silva 2003)



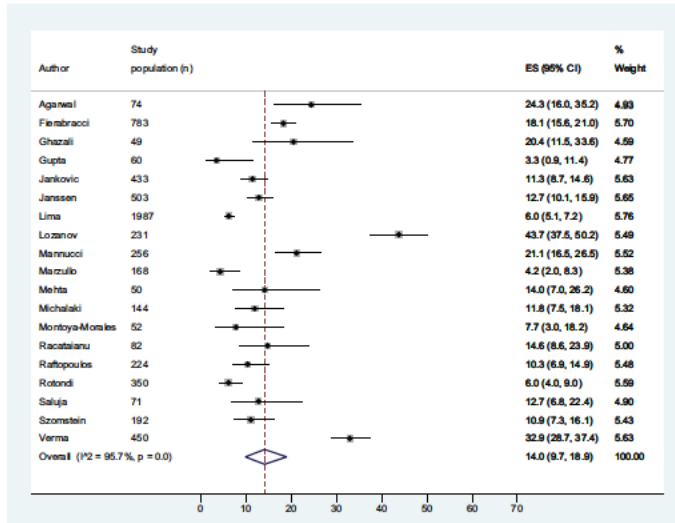
Vanuit dit theoretisch kader valt bij langdurige en voldoende uitgesproken hypothyroïdie inderdaad een toename van het lichaamsgewicht te verwachten. Hoewel men zou verwachten dat dit bij gedaald energieverbruik met name door een toename in vetmassa zou zijn, werd dit niet eenduidig bevestigd door studies die onderzoek verrichtten naar veranderingen in lichaamssamenstelling bij patiënten die behandeld worden voor overte hypothyroïdie. Meer zelfs, schildklierhormoonsubstitutie bij patiënten met overte hypothyroïdie verminderde met name de lean mass (vetvrije massa), wat grotendeels toegeschreven wordt aan correctie van de toegenomen waterretentie bij personen met hypothyroïdie. Tenslotte heeft schildklierhormoon ook een stimulerend effect op de eetlust en is de eetlust vaak gedaald bij patiënten met overte hypothyroïdie wat natuurlijk een remmend effect kan hebben op de theoretisch verwachte toename in lichaamsgewicht.

In observationele, populatie-gebaseerde studies werden positieve verbanden beschreven tussen TSH-spiegels en de body mass index (BMI) en werden hogere TSH-spiegels gevonden bij personen

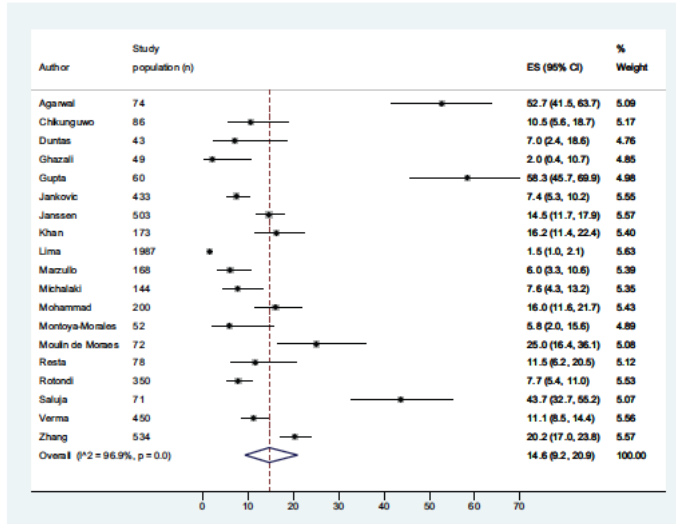


met obesitas in vergelijkingen met personen met een normaal lichaamsgewicht (Rotondi 2009, Valdes 2017). Een recente meta-analyse (van Hulsteijn 2020) vond 27 studies die bij personen met obesitas de frequentie van (subklinische) hypothyroïdie onderzochten. Hoewel de bekomen resultaten sterk verschilden tussen de geïncludeerde studies werd een gepoolde prevalentie van 14,0% voor overte (net gediagnosticeerde dan wel behandelde) en 14,6% voor subklinische hypothyroïdie bekomen, wat hoger is dan de prevalentie gerapporteerd in de algemene populatie. Er dient hierbij wel opgemerkt dat recruitment bias waarschijnlijk is, gezien sommige studies bijvoorbeeld exclusief rapporteerden over patiënten die kandidaat waren voor bariatrische heelkunde.

**Figuur 9.** Prevalentie van overte hypothyroïdie bij patiënten met obesitas (van Hulsteijn 2020)



**Figuur 10.** Prevalentie van subklinische hypothyroïdie bij patiënten met obesitas (van Hulsteijn 2020)



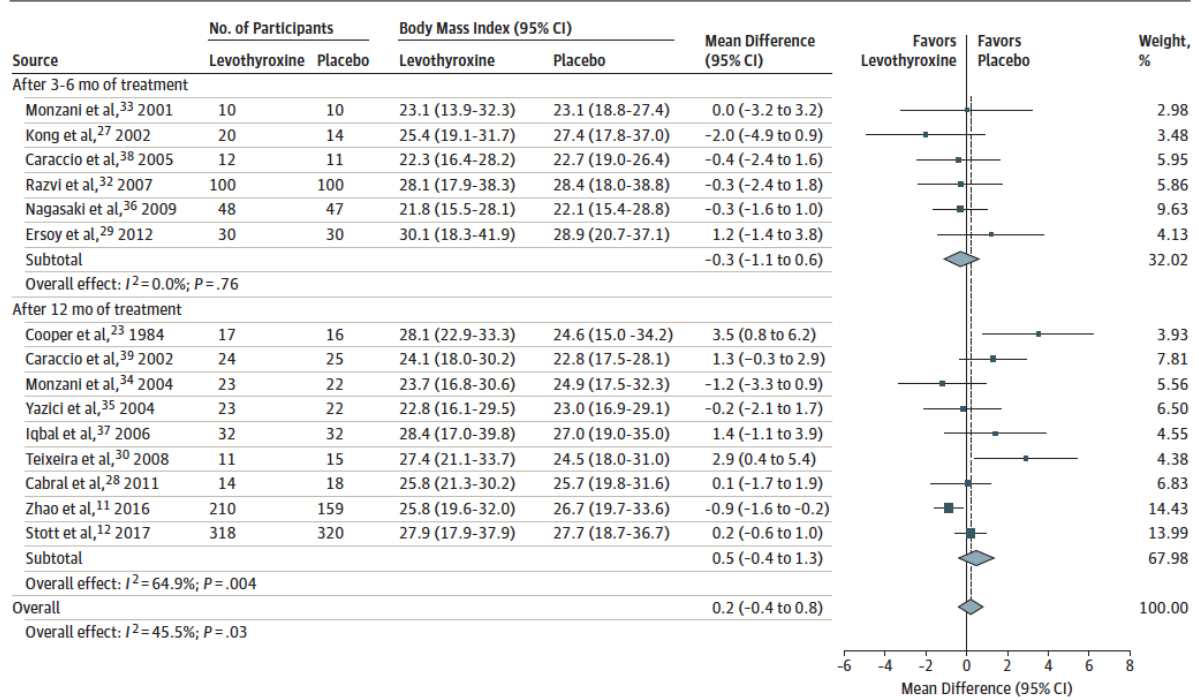
Er lijkt dus een relatie te zijn tussen verhoogde TSH-spiegels en (over)gewicht en meer frequent van (subklinische) hypothyroïdie bij personen met obesitas. Anderzijds dient - zoals ook vermeld in de ESE2020-richtlijn (Pasquali 2020) - opgemerkt dat obesitas in de overgrote meerderheid van de gevallen niet te wijten is aan een specifieke hormonale stoornis inclusief hypothyroïdie. Bovendien, hoewel overgewicht gerapporteerd werd in iets meer dan de helft van patiënten met overte hypothyroïdie, is de geobserveerde gewichtstoename bij hypothyroïdie meestal eerder beperkt (Salvini 2014). Evenzeer zijn de effecten van opstart van schildklierhormoon bij personen met hypothyroïdie over het algemeen weinig uitgesproken (meestal <10% van het lichaamsgewicht) en wordt enkel bij overte hypothyroïdie een gewichtsverlies van enkele kilogrammen bereikt (wat zoals



hoger vermeld tenminste ten dele door correctie van de toegenomen waterretentie verklaard kan worden). Een recente meta-analyse van 15 studies die substitutietherapie met levothyroxine versus placebo vergeleek bij patiënten met subklinische hypothyroïdie (maar niet noodzakelijk met overgewicht of obesitas) vond een niet-significant verschil in BMI van 0,2 kg/m<sup>2</sup> (Feller 2018).

**Figuur 11.** Meta-analyse van gerandomiseerde klinische studies in subklinische hypothyroïdie - uitkomsten op BMI (Feller 2018)

Figure 4. Randomized Clinical Trials of Levothyroxine Therapy in Subclinical Hypothyroidism Outcomes on Body Mass Index



Tenslotte zijn er tot op heden weinig verbanden aangetoond tussen prevalentie subklinische hypothyroïdie en incidentie obesitas-gerelateerde aandoeningen zoals diabetes. Een recente individuele participant data-analyse van 1.782 personen met subklinische hypothyroïdie kon geen verhoogd risico voor incidentie diabetes mellitus vaststellen ten opzichte van personen met een euthyroïde status (Alwan 2022). Hierbij dient opgemerkt dat deze analyse niet beperkt was tot personen met obesitas, de gemiddelde BMI van de ganse studiepopulatie bedroeg 26 kg/m<sup>2</sup>.

Samengenomen is er wel een theoretische grond om een relatie tussen hypothyroïdie en gewichtstoename te vermoeden maar blijkt de effectgrootte hiervan gemiddeld gezien mee te vallen en bovendien niet enkel verklaard door veranderingen in de vetmassa. Vice versa zijn de effecten van schildklierhormoonsubstitutie op het lichaamsgewicht meestal relatief beperkt.

### 5.1.3. Wat besluit de jury?

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)?

### 5.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 5.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De richtlijngegevens uit de literatuurstudie worden aangehaald onder punt 5.1.1.1.

#### 5.2.1.2. Wat zeggen de studies?

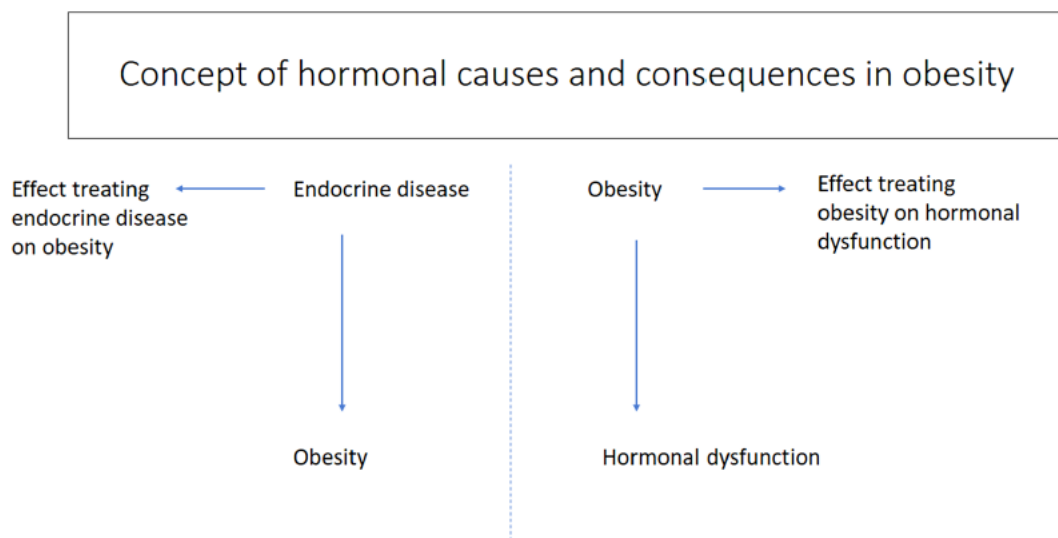
De literatuurstudie bevat geen studies over deze vraag.

### 5.2.2. Wat zegt de deskundige? (Lapauw 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Productie, secretie en metabolisme van hormonen wordt strikt gereguleerd op meerdere niveaus. Communicatie tussen de hypothalamus, hypofyse en endocriene organen zoals bijvoorbeeld de schildklier berust op een negatief terugkoppelingssysteem. Hierbij worden verlaagde hormoonconcentraties in de circulatie waargenomen door de hypothalamus die dan via hormonale signalen de hypofyse en vervolgens het endocrien orgaan in kwestie stimuleert met als doel het hormonaal evenwicht te herstellen. Op hypothalaam niveau is er daarnaast ook een integratie van andere perifere en centrale signalen waaronder bijvoorbeeld nutritionele status, lichaams- en omgevingstemperatuur, en stress. Zo zijn afwijkingen in hormoonmetabolisme en dus hormoonconcentraties beschreven bij zowel obesitas als chronische ondervoeding. Onderscheid maken tussen een pathologische verstoring van het schildklierbilan (of van andere hormonale assen) met een mogelijke bijdrage tot het gewichtsprobleem enerzijds, en de mogelijke gevolgen van obesitas op de hormoonbalans anderzijds is vaak een klinische uitdaging. Dit is zeker zo voor obesitas en hypothyroïdie gezien sommige symptomen overlappen (gedaald inspanningsvermogen, futloosheid, cyclusstoornissen).



**Figuur 12.** Wederkerige relatie tussen obesitas en endocriene aandoeningen, met potentiële impact van therapie (Pasquali 2020)



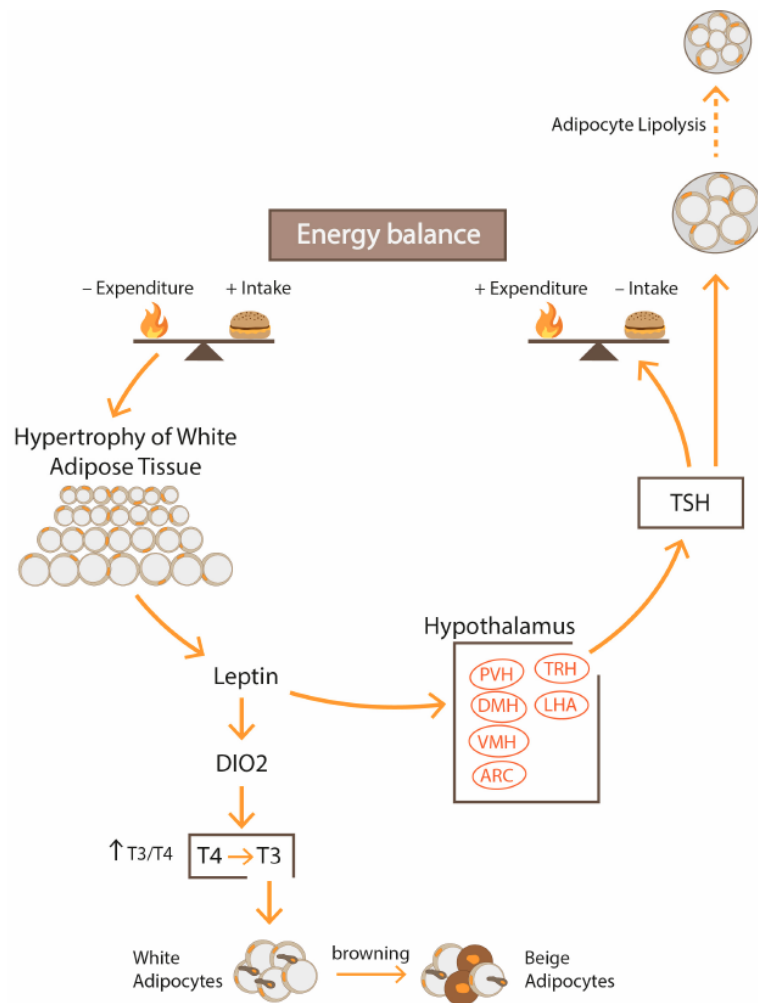
Meerdere observationele studies beschreven vaker voorkomen van verhoogde TSH-spiegels met vaak nog normale vrij T4- en vrij T3-spiegels bij mensen met obesitas. Het is nog onduidelijk of dit van klinische relevantie is en of hierbij effectief sprake is van subklinische hypothyroïdie dan wel of we dit moeten beschouwen als een uiting van schildklierhormoonresistentie.

Ook is het onduidelijk welke de onderliggende mechanismen van dit veranderd schildklierbilan in obesitas zijn. Zo is er in de literatuur bijvoorbeeld geen eenduidigheid of er een verschil is in voorkomen van anti-schildklier auto-immuniteit tussen mensen met of zonder obesitas (Rotondi 2009, Salvini 2014). Er wordt voorts gepostuleerd dat lipotoxiciteit, een veranderd adipokine secretiepatroon en obesitas-gerelateerde inflammatie een invloed hebben op het schildklierhormoonmetabolisme. Opvallend is dat bij personen met obesitas en verhoogde TSH-spiegels er vaak ook laagnormale vrij T4-, hoognormale vrij T3-spiegels en een verlaagde vrij T4/vrij T3-ratio opgemerkt worden (Valdes 2017). Dit is mogelijk het gevolg van verhoogde deiodinase type 2 (DIO2) activiteit t.h.v. perifere weefsels (verhoogde T4 disposal) dan wel van een preferentiële T3 secretie vanuit de schildklier. Pleitend voor eerstgenoemde zijn ook de observatie van verhoogde dosissen schildklierhormoonsubstitutie bij personen met obesitas die vaak afgebouwd moeten worden i.g.v. gewichtsverlies (Fierrabracchi 2018, Azran 2021).

Experimenteel werd aangetoond dat leptine, een adipokine dat typisch verhoogd is bij obesitas, de activiteit van DIO2 zowel t.h.v. perifere weefsels als centraal kan beïnvloeden. Daarenboven zou leptine de hypothalamische secretie van thyrotropin releasing factor stimuleren wat dan de adenohipofyse stimuleert tot verhoogde vrijstelling van TSH in de circulatie. Belangrijk is dat bij gewichtsverlies er vaak een spontaan herstel gezien wordt van deze mild afwijkende schildklierfunctietesten (Sergio Neves 2018, Juiz-Valina 2019, Azran 2021), wat suggereert dat het om functionele eerder dan pathologische afwijkingen van het schildklierhormoonmetabolisme gaat, trouwens net zoals beschreven voor afwijkingen in cortisol en testosterone metabolisme. Hieruit volgt dat de biochemische afwijkingen in het schildklierbilan beschreven bij personen met obesitas (verhoogd TSH, laagnormaal vrij T4 met of zonder hoognormaal vrij T3) eerder het gevolg dan oorzaak van obesitas zijn (Duntas 2013).



**Figuur 13.** Schematische weergave van de effecten van excessieve nutriënt inname op het schildklierhormoon metabolisme (Walczak 2021)



### 5.2.3. Wat besluit de jury?

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 (Duntas 2013) 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 (Sergio Neves 2018, Juiz-Valina 2019, Azran 2021). (*Expert opinion*)



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

### 5.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 5.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### Behandeling van hypothyroïdie bij patiënten met obesitas

ESE 2020 adviseert dat manifeste hypothyroïdie (verhoogd TSH en verlaagd vrij T4) wordt behandeld bij obesitas, ongeacht antilichamen.

ESE 2020: voor obese patiënten worden dezelfde normale hormonale referentiewaarden toegepast als voor niet-obese patiënten.

VA/DoD 2020: normalisatie van de hypothyroïde toestand gaat gepaard met kleine gewichtsverliezen (meestal minder dan 1 kg), die niet duurzaam zijn na 12 - 24 maanden.

BTA 2016 (van ATA) is van mening dat er onvoldoende bewijs van voordeel is om aan te bevelen dat behandeling met LT4 gericht is op het bereiken **van laag-normale serum TSH-waarden of hoog-normale serum T3-waarden** bij patiënten met hypothyroïdie, inclusief patiënten met overgewicht.

In NICE 2019 en BMJ 2019 zijn geen specifieke aanbevelingen of opmerkingen opgenomen.

#### 5.3.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen studies over deze vraag.

### 5.3.2. Wat zegt de deskundige? (Lapauw 2022) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

Hoewel er geen consensus is met betrekking tot opsporing van schildklierfunctiestoornissen in de algemene populatie (universele screening), vinden de meeste richtlijnen het wel aangewezen om naar hypothyroïdie te screenen bij personen met obesitas. Dit niet enkel als screening naar een potentiële onderlinge oorzaak voor het gewichtsprobleem maar ook vanwege de redenering dat een hypothyroïde status o.w.v. hoger beschreven redenen de effecten van geleverde inspanningen op vlak van levensstijl zouden kunnen dempen, alsook dat er een potentiële bijdrage tot een verhoogd cardiovasculair risico kan bestaan. Net zoals in de algemene populatie kan deze screening gebeuren met een eenmalige bepaling van de serum TSH-spiegel, zo afwijkend te herbevestigen aangevuld met een vrij T4-bepaling. Als een hypothyroïdie vastgesteld en bevestigd wordt, kan een aanvullende bepaling van anti-thyroid peroxidase antilichamen (anti-TPO (TPOAb)) de eventuele diagnose aangeven. De ESE2020-richtlijn pleit formeel tegen routinematige bepaling van vrij T3 bij de endocriene uitwerking van personen met obesitas, ook is er geen evidentie voor routinematige bepaling van anti-thyroglobuline antilichamen (Pasquali 2020).



Hoewel er zoals hoger beschreven 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. Hierbij is er consensus om opstart van schildklierhormoonssubstitutie aan te raden i.g.v. overte hypothyroïdie (dus verhoogd TSH in combinatie met verlaagde vrije schildklierhormoonwaarden (vrij T4 en/of vrij T3)). I.g.v. subklinische hypothyroïdie moet er sprake zijn van mogelijk geassocieerde symptomen vooraleer een proefbehandeling in te stellen. De ESE2020-richtlijnen pleiten tegen opstart van schildklierhormoonssubstitutie bij geïsoleerde hyperthyrotropinemie (verhoogde TSH met normale vrij T4-spiegels en afwezigheid van hypothyroïde klachten).

De principes van schildklierhormoonssubstitutie bij personen met obesitas zijn eveneens dezelfde als in de algemene populatie waarbij gebruik gemaakt wordt van levothyroxine waarvan de onderhoudsdosis getitreerd moet worden op een TSH-spiegel binnen de referentiewaarden (0,45–4,12 mU/L in afwezigheid van laboratorium-specifieke referentiewaarden) (Pasquali 2020).

Er zijn geen richtlijnen over periodieke opvolging van afwijkende schildkliertesten bij personen met obesitas. Extrapolerend van observaties in de algemene populaties onderscheidt men wel seropositiviteit voor anti-TPO (zeker als de titers hoger zijn dan 500 IU/L) en TSH-spiegels >10 mU/L als risicofactoren voor progressie naar overte hypothyroïdie. In deze personen kan het dus aangewezen zijn om het schildklierbilan periodiek (elke 6-12 maand) op te volgen.

### 5.3.3. Wat besluit de jury?

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 schildklierhormoonssubstitutie aan te raden bij overte hypothyroïdie. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)



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

### 5.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 5.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### **Schildklierhormonen voor obese patiënten zonder hypothyroïdie**

BTA 2016 (van ATA) en ESE 2020 raden de behandeling van obesitas met LT4 of LT3 bij euthyroiden af.

Va/DoD 2020 doet geen formele aanbevelingen, maar waarschuwt voor de risico's van hyperthyroïdie (met name cardiaal, oculair, op vlak van botmineralisatie en neuropsychiatrisch) en vermeldt dat het opzettelijk creëren van een hyperthyroïdie zeer af te raden is voor gewichtsverlies.

NICE 2019 en BMJ 2019 bevatten geen specifieke aanbevelingen of opmerkingen.

#### 5.4.1.2. Wat zeggen de studies?

##### **Levothyroxine versus placebo voor obesitas**

Een systematische review (Kaptein 2009) zocht naar RCT's of prospectieve observationele studies die T4 of T3 versus placebo evalueerden bij volwassen obese personen.

Er werden geen RCT's gevonden die voldeden aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep.

De bibliografiegroep vond geen aanvullende RCT's die aan de inclusiecriteria voldeden.

### 5.4.2. Wat zegt de deskundige? (Lapauw 2022) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

Op vandaag is er onvoldoende evidentie om verschillende behandelingsstrategieën voor patiënten met obesitas te hanteren. Opstarten van schildklierhormoonsubstitutie moet dus volgens dezelfde criteria gebeuren als bij de algemene populatie, en dit zowel voor subklinische als overte hypothyroïdie. De ESE 2020-richtlijn pleit bovendien formeel tegen schildklierhormoonsubstitutie bij patiënten met obesitas en een euthyroïde status, alsook tegen excessieve schildklierhormoonsubstitutie bij patiënten met obesitas (dus gericht op lage al dan niet nog normale TSH-spiegels) gezien zij alreeds een verhoogd cardiovasculair risico vertonen (Pasquali 2020). Bovendien is het te verwachten effect op het lichaamsgewicht eerder beperkt, deels gemedieerd door verminderde waterretentie, en zijn er argumenten dat schildklierhormoonsubstitutie bij euthyroïde personen ook katabolisme van de vetvrije massa stimuleert.



### 5.4.3. Wat besluit de jury?

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 (VA/DoD 2020). (*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*)



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

### Juryvragen:

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?
2. Wat is, buiten een bewezen hypothyroïdie, het nut van schildklierhormoonbehandeling in volgende klinische entiteiten:
  - i. In het kader van de aanpak van 'vermoeidheid'?
  - ii. In het kader van anti-aging?
  - iii. In het kader van suppressietherapie bij euthyroïde multinodulaire goiter?
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?







## 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?

### 6.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 6.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

##### Hypothyroïdie

NICE 2019 en BTA 2016: het doel is om TSH-spiegels binnen het referentiebereik te houden bij de behandeling van primaire hypothyroïdie. Beide bevelen aan rekening te houden met optimaal welzijn (door aanpassing van de dosis levothyroxine als de symptomen aanhouden-NICE 2019) en overbehandeling te vermijden (iatrogene thyrotoxicose).

NICE 2019: Het kan tot 6 maanden duren voordat de TSH-spiegel terugkeert naar het referentiebereik.

BTA 2016 (van ATA):

- Symptomen alleen missen gevoeligheid en specificiteit en worden daarom niet aanbevolen voor het beoordelen van adequaatheid van de substitutie bij afwezigheid van biochemische beoordeling. Symptomen moeten worden gevolgd, maar beschouwd in de context van serum TSH-waarden, relevante comorbiditeiten en andere mogelijke oorzaken.
- Er ontbreken gegevens over de gevestigde instrumenten voor het meten van symptomen van hypothyroïdie, met betrekking tot hun gevoeligheid en specificiteit in de "dagelijkse" klinische setting om het routinematig klinisch gebruik ervan aan te bevelen.

Als patiënten die worden behandeld voor hypothyroïdie maar met normale serum TSH-waarden een suboptimale gezondheidsstatus blijven ervaren, beveelt BTA 2016 (van ATA) aan de symptomen van deze patiënten te erkennen, en te evalueren of er alternatieve oorzaken kunnen zijn.

Gesuggereerde verklaringen (van ETA) van persisterende symptomen zijn onder andere het bewustzijn van het hebben van een chronische ziekte, de aanwezigheid van geassocieerde auto-immuunziekten, schildklier auto-immuniteit op zich (onafhankelijk van schildklierfunctie), en ontoereikendheid van LT4 behandeling om fysiologische T4 en T3 concentraties in serum en weefsel te herstellen als verklaringen voor aanhoudende symptomen.

Volgens BTA 2016 (van ATA) is er onvoldoende bewijs van voordeel om aan te bevelen dat behandeling met LT4 moet worden gericht op het bereiken van laag-normale serum TSH-waarden of hoog-normale serum T3-waarden bij patiënten met hypothyroïdie.



BTA 2016 (van ATA) beveelt serum T3 niet aan als therapeutisch doel bij de behandeling van hypothyroïdie. De betekenis van verstoringen in serum T3-concentraties binnen het referentiebereik, of van mild verlaagd serum T3, is onbekend.

BTA 2016 (van ATA) beveelt geen weefselbiomarkers van schildklierhormoonwerking aan voor routinematig klinisch gebruik, buiten de onderzoekssetting.

### **Subklinische hypothyroïdie**

NICE 2019 beveelt aan de symptomen te controleren en "Als de symptomen niet verbeteren na het starten van levothyroxine, meet dan opnieuw TSH en pas de dosis aan als het niveau verhoogd blijft. Als de symptomen aanhouden wanneer het serum TSH binnen het referentiebereik ligt, overweeg dan te stoppen met levothyroxine en volg de aanbevelingen over het opvolgen van onbehandelde subklinische hypothyroïdie en het opvolgen na het stoppen van de behandeling. "

BMJ 2019 raadt behandeling van subklinische hypothyroïdie af en formuleert daarom geen aanbevelingen of opmerkingen over evaluatie van de behandeling.

## **6.1.1.2. Wat zeggen de studies?**

De literatuurstudie bevat geen gegevens over studies ter zake.

## **6.1.2. Wat zegt de deskundige?** (Burlacu 2022) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

### **6.1.2.1. Symptomen en diagnose van hypothyroïdie**

Hypothyroïdie is het gevolg van schildklierhormonen die hun werking onvoldoende uitoefenen op de doelweefsels. Vijf tot tien procent van de Europese bevolking lijdt aan een uitgesproken of minder uitgesproken vorm van hypothyroïdie en daarbij wordt geen enkele leeftijd gespaard. In België werden in 2012 meer dan 500.000 mensen behandeld met schildklierhormonen (*Infospot RIZIV 2013*), met een opwaartse trend, net als in andere Europese landen. Uit een Brits onderzoek waarbij een retrospectief cohort betrokken was van meer dan 50.000 patiënten die tussen 2001 en 2009 met schildklierhormonen behandeld werden, bleek dat naarmate het aantal van die voorschriften toenam de TSH-drempel vanaf dewelke met de behandeling was begonnen daalde van 8,7 naar 7,9 mU/L (Taylor 2014). Bovendien kreeg 5 tot 8% van de patiënten een behandeling terwijl hun aanvankelijke schildklier-tests binnen de normale limieten vielen. Dat aandeel liep zelfs tot 30% op in een recentere studie (2018) die in de Verenigde Staten werd verricht (Brito 2021). Een van de redenen waarom de behandeling met schildklierhormonen almaar vroeger (en vaak onterecht) start, is dat aan hypothyroïdie niet-specifieke en zeer uiteenlopende symptomen worden toegeschreven.

Schildklierhormonen spelen een rol in de groei en de metabole controle van nagenoeg alle organen en stelsels en zijn essentieel voor de ontwikkeling van de foetus. Ondanks die belangrijke fysiologische functie beschikken we in de klinische praktijk nog altijd niet over een adequate manier om de werking van schildklierhormonen te meten en is het begrijpelijk dat men hypothyroïdie wil definiëren aan de hand van klinische symptomen. Nu er steeds krachtiger technieken bestaan om de concentratie van TSH en schildklierhormonen in het bloed te bepalen, worden er vraagtekens geplaatst bij de relevantie van een klinische score om hypothyroïdie te diagnosticeren. In 1997 hadden Zulewski et al voor het eerst de reeds in de jaren zestig ontwikkelde Billewicz-score herzien en kwamen zij tot de conclusie dat de variabiliteit van de klinische verschijningsvormen het nut van



een klinische score voor de diagnose van hypothyroïdie beperkt in vergelijking met schildkliertests (Zulewski 1997). Volgens deze auteurs zou de ernst van de symptomen veeleer de ernst van de hypothyroïdie in de weefsels weerspiegelen en zou het kwantificeren ervan nuttiger zijn om de respons op de behandeling te meten.

In het begin van de hypothyroïdie, de fase die men subklinisch noemt, kan de patiënt nog asymptomatisch zijn of alleszins geen andere klachten vertonen dan die van een euthyroïde patiënt (Carle 2021). Er bestaat een zekere correlatie tussen het TSH-niveau en de aanwezigheid van de symptomen, vooral wanneer de symptomen talrijk zijn en zich nog niet lang voordoen (Canaris 2000) of wanneer de patiënt aan een uitgesproken vorm van hypothyroïdie lijdt (Zulewski 1997, Carle 2021). De gevoeligheid en de individuele specificiteit van ieder symptoom blijft evenwel zeer zwak en de afwezigheid van symptomen sluit de aanwezigheid van hypothyroïdie niet uit, evenmin als de aanwezigheid ervan de diagnose bevestigt.

Bijgevolg moet het geringste klinisch vermoeden aanleiding geven tot biologische controle met schildkliertests. Zowel de Europese richtlijnen (ETA 2013) als de Amerikaanse (ATA 2014) benadrukken dat de aanwijzing voor een behandeling met schildklierhormonen afhangt van de leeftijd, de klinische context en het aanvankelijke TSH, waarbij de aanwezigheid van symptomen de therapeutische indicatie kan versterken bij patiënten met hardnekkige anomalieën bij de schildkliertests die verband houden met een bewezen schildklierpathologie.

## 6.1.2.2. Symptomen tijdens de behandeling van hypothyroïdie – algemene beschouwingen

Volgens de ATA 2014-richtlijnen zou het verbeteren van de symptomen een van de doelstellingen van de behandeling van hypothyroïdie moeten zijn. Maar in de praktijk, vanwege de niet-specifieke aard van de symptomen van hypothyroïdie, wordt euthyroïdie biologisch bepaald, door normalisatie van het TSH en van de vrije schildklierhormonen. Normalisatie van het TSH was echter geen synoniem van 'welbevinden' bij meer dan 10% van de patiënten die met levothyroxine (LT4) worden behandeld, zoals blijkt uit een studie die reeds twintig jaar geleden in Groot-Brittannië werd verricht (Saravanan 2002).

Over de oorzaak van de hardnekkigheid van de symptomen ondanks het bereiken van biologische euthyroïdie bestaat nog steeds discussie, al genieten meerdere hypotheses de voorkeur: de impact van auto-immuniteit op zich (aangezien auto-immune thyroïditis de meest voorkomende oorzaak van hypothyroïdie is), de aanwezigheid van comorbiditeiten en de hypothese van een laag T3-niveau in weefsels. Een transversale Deense studie die tussen 1997 en 2005 betrekking had op 376 patiënten met subklinische hypothyroïdie in vergelijking met 7.619 euthyroïde personen, heeft aangetoond dat de symptomen van de patiënten veeleer verband hielden met de aanwezigheid van comorbiditeiten, die vaker voorkomen in het geval van subklinische hypothyroïdie (Carle 2021). Aan hypothyroïdie lijden is geassocieerd met een groter risico dat men de diagnose van hart- en vaataandoeningen, longaandoeningen, diabetes en kanker krijgt; een grotere bewustwording met betrekking tot de gezondheidstoestand als gevolg van de diagnose van hypothyroïdie speelt daarbij mogelijk een rol.

In de klinische geneeskunde in het algemeen is de levenskwaliteit (QoL) een belangrijke parameter geworden om de respons op behandelingen te evalueren, nu de aanpak almaar meer patiëntgericht is. De QoL kan worden gemeten aan de hand van de PRO's (patient-reported outcomes). Volgens FDA (US Food and Drug Administration) is een PRO een door de patiënt zelf gerealiseerde meting van de verschillende aspecten van zijn gezondheid. De symptomen, het functioneren en de perceptie die een patiënt tegenover een specifieke pathologie heeft, kunnen worden gemeten aan de hand van 'disease-specific PRO's'. Die zijn in tegenstelling tot generieke PRO's gevoeliger om minieme klinische



veranderingen of verschillen tussen verschillende patiëntengroepen aan het licht te brengen. Doordat hypothyroïdie chronisch van aard is, is de impact van schildklierhormonen op potentieel alle organen en stelsels en de vermindering van de QoL bij een significant gedeelte van de patiënten een bijzonder geschikt onderwerp voor het gebruik van PRO's. Een systematisch overzicht dat in 2016 werd gerealiseerd, suggereerde dat de vragenlijst 'Thyroid-Related Patient-Reported Outcome' (ThyPRO) – een in Denemarken ontwikkeld instrument – de geschiktste en meest gevalideerde PRO is in klinische studies van goedaardige schildklierpathologieën, met inbegrip van hypothyroïdie (Wong 2016). Anders dan bij andere pathologieën is in de thyroïdologie het gebruik van PRO's in de klinische praktijk nochtans nog niet voorgesteld, bij gebrek aan haalbaarheidsstudies. Het implementeren van een dergelijk instrument in de klinische routine zou de kennis over de impact van de behandeling op de QoL kunnen vergroten, de onbevredigde noden van de patiënten kunnen achterhalen, de communicatie tussen arts en patiënt kunnen verbeteren (Cramon 2022).

### 6.1.2.2.1. Symptomen tijdens de behandeling van uitgesproken hypothyroïdie

De zeldzame studies die zijn verricht bij patiënten met uitgesproken hypothyroïdie, tonen aan dat de symptomen of de QoL gunstig op de behandeling reageren, en dit doorgaans duidelijker in vergelijking met patiënten met subklinische hypothyroïdie (Dutta 2019, Hegedüs 2022). Stoppen met de behandeling met schildklierhormonen, bijvoorbeeld bij tests om een schildklierkanker te volgen, gaat gepaard met achteruitgang van de QoL (Hegedüs 2022), wat indirect bewijst dat de behandeling met schildklierhormonen heilzaam is. Nochtans bestaan er geen gerandomiseerde onderzoeken (RCT) die bij uitgesproken hypothyroïdie schildklierhormonen vergelijken met placebo, aangezien algemeen aanvaard is dat behandeling met schildklierhormonen bij deze vorm van hypothyroïdie noodzakelijk en doeltreffend is.

### 6.1.2.2.2. Symptomen tijdens de behandeling van subklinische hypothyroïdie

Meerdere meta-analyses van de RCT's, waarvan de jongste werd gepubliceerd in 2018, hebben geen associatie aangetoond tussen behandeling van de subklinische hypothyroïdie met schildklierhormonen en de symptomen van de patiënt of diens QoL (Feller 2018). Het ging om 21 studies waarbij in totaal 2.192 patiënten betrokken waren die LT4, LT3 of beide gebruikten, versus placebo of geen behandeling gedurende minstens één maand en een follow-up van minstens drie maanden. Dit heeft bepaalde auteurs ertoe aangezet geen behandeling met schildklierhormonen aan te bevelen bij patiënten zonder symptomen of met niet-specifieke en niet-ernstige symptomen en TSH-waarden < 20 mU/L (Bekkering 2019). Meerdere vertegenwoordigers van de wetenschappelijke verenigingen die de schildklier bestuderen, hebben zich onmiddellijk tegen dit voorstel uitgesproken met het argument dat de geanalyseerde studies van te korte duur waren (3-12 maanden) en ook patiënten betroffen met bescheiden TSH-toename (tussen 4,4 en 12,8 mU/L); bij slechts twee studies waren ook patiënten betrokken met TSH > 10 mU/L. Deze beperkingen laten niet toe de resultaten te veralgemenen tot laatstgenoemde categorie van patiënten, bij wie de kans op gevolgen van de hypothyroïdie het grootst is (Sawka 2019). Bovendien hadden slechts 7 van de 21 studies de symptomen bij de aanvang van de behandeling geëvalueerd en geklasseerd als licht tot matig. Daarnaast lag 75-80% van het effect op de QoL en de symptomen aan de TRUST-studie, waarbij patiënten van meer dan 65 jaar met zeer weinig of geen symptomen en een minieme hypothyroïdie (mediaan TSH van 5,7 mU/L) betrokken waren (Stott 2017). Als gevolg van het gebrek aan capaciteit dat te maken had met de spontane normalisatie van het initiële TSH bij 1.645/2.647 van de aanvankelijk betrokken patiënten, werd de primaire doelstelling van de TRUST-studie omgezet van cardiovasculair naar het effect op de vermoeidheid en de QoL (gemeten aan de hand van ThyPRO).



Gelijkaardige resultaten in andere studies binnen de populatie van 65-plussers verklaren waarom de huidige richtlijnen geen voorstander zijn van een behandeling binnen deze populatie zolang het TSH niet hoger ligt dan 10 mU/L en er geen symptomen zijn.

De bewijzen verschillen enigszins binnen de jongere populatie. Meerdere gerandomiseerde studies die door Hegedüs et al (Hegedüs 2022) werden bekeken en betrekking hadden op patiënten met subklinische hypothyroïdie en een gemiddelde leeftijd tussen 34 en 58 jaar, hebben een heilzaam effect van de behandeling met LT4 aangetoond, meer bepaald op de vermoeidheid. Slechts één van deze studies toonde nochtans een toename van de angstgevoelens aan bij de behandelde patiënten. Hoewel de huidige aanbevelingen veeleer voorstander zijn van een behandeling van subklinische hypothyroïdie bij jonge patiënten met symptomen, moet gewezen worden op het ontbreken van grootschalige en langdurige studies.

### 6.1.2.3. Hoe kan men de behandeling van hypothyroïdie bijsturen?

Een gerandomiseerde dubbelblinde studie van 138 euthyroïde patiënten die LT4 namen, toonde aan dat wijzigingen van de substitutieve dosis om een TSH tussen 0,34 en 2,50, of tussen 2,51 en 5,6 of tussen 5,61 en 12,0 mU/L te bereiken, niet gepaard gingen met wijzigingen van de QoL (gemeten aan de hand van SF-36 en Underactive Thyroid-Dependent Quality of Life Questionnaire), van het humeur of van de cognitieve functies, ondanks significante wijzigingen in de vrij T4-concentratie (Samuels 2018). Niettemin gaven de patiënten de voorkeur aan de LT4-dosis die zij als de hoogste ervoeren, los van de dosis die ze reëel kregen. In een andere RCT veroorzaakten nog subtielere variaties (binnen het referentie-interval) van de schildklierwerking, gekoppeld aan wijzigingen van de LT4-dosis met 20%, geen verandering van de symptomen of de QoL (gemeten aan de hand van GHQ-28 and Thyroid Symptom Questionnaire (TSQ)), terwijl ze wel volstonden om het LDL-cholesterolniveau te wijzigen, en dat is een van de merkers van de perifere werking van de schildklierhormonen (Walsh 2006). De auteurs van beide studies kwamen tot de conclusie dat bijsturing van de LT4-dosissen op basis van de symptomen voor TSH binnen het referentie-interval of in de onmiddellijke buurt ervan, weinig aanleiding geeft tot significante klinische verbeteringen.

Een Britse longitudinale studie waarbij 160.439 patiënten met hypothyroïdie vanaf de diagnose voor een mediane duur van zes jaar werden gevolgd, toonde geen significante gevolgen aan op het vlak van mortaliteit, hart- en vaataandoeningen of fractures, zolang het TSH binnen het referentie-interval gehandhaafd bleef (Thayakaran 2019). Alle huidige aanbevelingen stellen voor bij de behandeling van hypothyroïdie te mikken op normalisatie van het TSH. De betekenis van de variaties van het TSH binnen het referentie-interval moet nog worden verduidelijkt.

#### 6.1.2.3.1. Is er een plaats voor de dosering van vrij T3 versus vrij T4?

De patiënten die met LT4 worden behandeld en een normaal TSH bereiken, hebben een ander schildklierhormonen-profiel dan euthyroïde patiënten, meer bepaald een hoger vrij T4, een lager/verlaagd T3 of vrij T3 een hoge vrij T4/vrij T3-ratio. Behandelde en euthyroïde patiënten verschilden van de controlepatiënten op 12/52 subjectieve en objectieve parameters die werden geëvalueerd in het cohort US National Health and Nutrition Examination Survey (2001–2012), maar die verschillen konden niet worden toegeschreven aan de verschillen in de vrij T4/vrij T3-ratio, het vrij T4- of het vrij T3-gehalte (Peterson 2016). Ondanks het feit dat patiënten die LT4 krijgen en een lager TSH hebben dan de gemiddelde behandelde populatie, hogere vrij T4-waarden en een ander lipidenprofiel hadden dan behandelde patiënten met hoger TSH dan het gemiddelde, verschilde het



LT3 niet tussen beide groepen. Ondanks de systematische fouten die inherent zijn aan een dergelijke transversale studie, rechtvaardigen deze waarnemingen volgens de auteurs niet het bereiken van een normale vrij T4 en/of vrij T3 bij patiënten met een normaal TSH die LT4 krijgen (Peterson 2016). Evenmin was er een correlatie tussen plasmatisch T3 en de effecten van het toedienen van LT4 alleen of in combinatie met LT3 versus schildklierextracten in een recente gerandomiseerde dubbelblinde en gekruiste studie, wat de invloed suggereert van lokaal aangemaakt intracellulair T3 dat niet wordt weerspiegeld door de niveaus in het plasma (Shakir 2021). Het voorstel om onder behandeling de evolutie van de plasmatische niveaus van vrij T3 te monitoren en te mikken op het bereiken van een fysiologische vrij T4/vrij T3-ratio, kreeg onder deskundigen slechts de instemming van respectievelijk 50% en 67% tijdens een recente consensus over de modaliteiten voor het bestuderen van de gecombineerde behandeling LT4+LT3 (Jonklaas 2021), wetend dat vrij T3 met dit soort therapie veel sterker fluctueert dan met LT4-monotherapie.

Naast de fysiopathologische aspecten wordt het nut van het meten van vrij T3 beperkt door de minder goede performantie en het gebrek aan standaardisering van de immunotests, en beïnvloed door de leeftijd van de patiënt, door comorbiditeiten en de opname van koolhydraten uit voeding.

### 6.1.3. Wat besluit de jury?

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'?

#### 6.2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

##### 6.2.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

BTA 2016 (van ATA) raadt het gebruik van LT4 behandeling af bij patiënten met specifieke symptomen en normale schildklierwaarden, omdat er geen rol bestaat voor gebruik van LT4 in deze situatie. NICE fatigue beveelt ook aan geen geneesmiddelen of supplementen aan te bieden om het chronisch vermoeidheidssyndroom te genezen.

Zowel NICE fatigue als DEGAM 2017 adviseren om laboratoriumonderzoek inclusief TSH uit te voeren als chronische vermoeidheid primair onverklaard is.

Vanuit NICE 2019 en BMJ 2019 zijn geen specifieke aanbevelingen of opmerkingen gegeven.

##### 6.2.1.1.2. Wat zeggen de studies?

###### **Levothyroxine versus placebo voor chronisch vermoeidheidssyndroom**

De bibliografiegroep vond geen RCT's die aan de inclusiecriteria voldeden.



## 6.2.1.2. Wat zegt de deskundige? (Burlacu 2022) (vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))

### Behandeling van vermoeidheid met schildklierhormonen

Vermoeidheid is het vaakst voorkomend symptoom van hypothyroïdie en het symptoom waarvan patiënten het vaakst vermelden dat het hardnekkig blijft. De vermoeidheid die patiënten met hypothyroïdie beschrijven heeft meerdere aspecten (algemeen, lichamelijk, geestelijk) en verschilt mogelijk van de vermoeidheid die bij andere pathologieën (bijv. kanker) wordt gevoeld; dit verklaart dat de generieke vragenlijsten over QoL het effect van de behandeling met schildklierhormonen vaak niet meten. ThyPRO meet de vermoeidheid aan de hand van 7 items, die telkens worden geëvalueerd op een schaal van 5 punten en vervolgens worden samengebracht in de vermoeidheidsschaal. Door gebruik te maken van dit specifiekere instrument voor schildklierpathologie heeft een prospectieve Deense studie aangetoond dat vermoeidheid een van de symptomen is die het best reageert na zes maanden behandeling met LT4 bij een groep patiënten met uitgesproken en met subklinische hypothyroïdie van auto-immune origine (Winther 2016).

Het effect van schildklierhormonen op de vermoeidheid is veel minder bestudeerd in de populatie zonder schildklierpathologie. In de enige gekruiste, placebogecontroleerde RCT bij euthyroïde personen met symptomen die hypothyroïdie vertonen (waaronder vermoeidheid), heeft de toediening van 100 µg LT4/dag lichamelijk, psychologisch of cognitief geen heilzaam effect aangetoond, maar evenmin leidde ze tot thyrotoxicose (Pollock 2001).

Een bijzondere situatie is die waarin thyrotoxische dosissen LT3 worden ingezet in de psychiatrie, als adjuvans bij ernstige depressie, met een zeker succes wat het humeur betreft. Dat brengt in herinnering dat een minderheid van patiënten die blootstaan aan supranormale schildklierhormonen-niveaus, een 'weldadig' gevoel kunnen krijgen. Ongeacht of het gaat om patiënten met endogene hypothyroïdie, euthyroïde patiënten die schildklierhormonen krijgen dan wel overgedoseerde hypothyroïde patiënten, zijn er zeldzame studies – doorgaans van kleine omvang en van het observatietype – die bij deze patiënten positieve ervaringen op somatisch of cognitief vlak of op het vlak van humeur rapporteren in vergelijking met de euthyroïde toestand. (Perros 2022). De mechanismen die deze klinische realiteit kunnen verklaren, zijn nog lang niet begrepen; tot de huidige hypothesen behoren het herstel van een adequaat schildklierhormonen-niveau in de weefsels, het placebo-effect, het gevoel bij de patiënt dat hij 'bijzondere' zorg geniet evenals het effect van de thyrotoxicose per se.

### 6.2.1.3. Wat besluit de jury?

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?

### 6.2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 6.2.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

BTA 2016 (van ATA) raadt het gebruik van LT4 behandeling af bij patiënten met specifieke symptomen en normale schildklierwaarden, omdat er geen rol bestaat voor gebruik van LT4 in deze situatie.

Vanuit NICE 2019 en BMJ 2019 zijn geen specifieke aanbevelingen of opmerkingen met betrekking tot anti-aging gegeven.

#### 6.2.2.1.2. Wat zeggen de studies?

##### **Levothyroxine versus placebo voor anti-aging**

De bibliografiegroep vond geen RCT's die aan de inclusiecriteria voldeden.

### 6.2.2.2. Wat zegt de deskundige? (Burlacu 2022) *(vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

#### **Schildklierhormonen als behandeling tegen veroudering**

Bij 80-plussers ging een hoger TSH, binnen het spectrum van subklinische hypothyroïdie, gepaard met een verlaging van de algemene mortaliteit, terwijl hogere vrij T4-niveaus bij euthyroïde mannen tussen 70 en 89 jaar gepaard gingen met een toename van de mortaliteit, los van cardiovasculaire risicofactoren en comorbiditeiten. Hogere TSH-waarden zijn gerapporteerd in populaties van honderdjarigen en bij hun afstammelingen; bij laatstgenoemden gingen die gepaard met polymorfismen van de TSH-receptor. Er zou dus een fenotype van lang leven kunnen bestaan dat wordt gekenmerkt door een hoger TSH maar zonder wijziging van het vrij T4, wat een wijziging van het instelpunt van de hypofyse betekent (Diamanti-Kandarakis 2017). De fysiologische gevolgen van de wijzigingen zijn niet bekend, maar er is gesuggereerd dat schildklierhormonen een rol zouden kunnen spelen in de weefselherstellende processen, die een sleutel tot een langer leven vormen. De metabole wegen van schildklierhormonen, meer bepaald de DIO's (deiodinases), worden gewijzigd in de modellen van regeneratie van de lever en van dwarsgestreept spierweefsel. De klinische relevantie van deze vaststellingen is nog niet bepaald.

Andere veranderingen in de schildklierwerking, meer bepaald de daling van T3 die is waargenomen in oudere studies van de bejaarde populatie, zouden in werkelijkheid verband houden met de aanwezigheid van opgenomen patiënten daarin en/of met niet-schildkliergebonden aandoeningen ('nonthyroidal illness') en zouden het verschijnen van een 'low T3 syndrome' op hogere leeftijd niet bevestigen.



### 6.2.2.3. Wat besluit de jury?

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?

### 6.2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 6.2.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

NICE 2019 beveelt geen behandeling aan voor volwassenen met een goedaardige schildkliervergroting, een normale schildklierfunctie en milde of geen symptomen, tenzij zij ademhalingsmoeilijkheden hebben of er klinische bezorgdheid is, bijvoorbeeld vanwege een duidelijke luchtwegvernauwing (NICE 2019).

AACE/ACE/AME 2016 beveelt geen LT4-suppressieve therapie aan voor goedaardige noduli, maar **beveelt niet-suppressieve LT4-vervanging aan** voor jonge patiënten met subklinische hypothyroïdie en goedaardige noduli. Niet-suppressieve LT4-behandeling of jodiumsuppletie kan worden overwogen voor jonge patiënten met een klein nodulaire struma en hoog-normale TSH-waarden. Niet-suppressieve LT4-therapie wordt niet aanbevolen om recidief na lobectomie te voorkomen wanneer het serum TSH binnen het normale bereik blijft.

Vanuit NICE 2019 en BTA 2016 zijn geen specifieke aanbevelingen of opmerkingen gegeven.

#### 6.2.3.1.2. Wat zeggen de studies?

##### **Levothyroxine versus placebo of geen behandeling voor euthyroïde multinodulaire goiter**

Levothyroxine versus placebo or no treatment for euthyroid multinodular goiter
--------------------------------------------------------------------------------

Bibliography: Bandeira-Echtler 2014
-------------------------------------

Deze Cochrane systematische review en meta-analyse van Bandeira-Echtler zocht naar alle RCT's van levothyroxine, percutane injectiesclerotherapie (PEI), interstitiële laser fotocoagulatie (LP), echogeleide radiofrequente ablatietherapie (RF), high-intensity focused ultrasound ablatie therapie (HIFU) of echogeleide microgolf ablatie therapie (MW) bij deelnemers met een vastgestelde diagnose van goedaardige schildklierknobbels.



*Er zijn een aantal methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken: veel van de geïnccludeerde studies waren zeer klein van omvang (<40 deelnemers per studiearm), wat zou kunnen betekenen dat ze te weinig power hadden om ongewenste effecten op te sporen; hoog risico op vertekening voor subjectieve uitkomsten (aangezien de beoordelaars alleen geblindeerd waren voor de echografie), en een onduidelijk tot hoog risico op onvolledige uitkomstgegevens of selectieve rapportage in de grotere studies).*

Een bijkomende onzekerheid is de diagnose van euthyroïde multinodulaire goiter. De RCT's in deze systematische review includeerden meestal deelnemers met een solitaire goedaardige nodule. De meeste specificieerden dat de deelnemers ook euthyroïde moesten zijn. Geen enkele specificieerde de diagnose "euthyroïde multinodulaire goiter". De bibliografiegroep heeft er echter voor gekozen deze systematische review te rapporteren omdat in de inleiding het volgende staat:

*Citaat: "Een klinisch solitaire schildklierknobbel is een discrete zwelling binnen een verder palpabele normale schildklier. De overgrote meerderheid van deze knobbels bestaat uit onregelmatig vergrote follicels die overvloedig colloïd bevatten (goedaardige adenomateuze nodules). Ongeveer de helft van de personen met klinisch zichtbare solitaire nodules blijken bij een operatie een multinodulaire goiter te hebben."*

Bij patiënten met **euthyroïde multinodulaire goiter** resulteerde levothyroxine in **meer vermindering van het nodulevolume** dan placebo.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Bij patiënten met **euthyroïde multinodulaire goiter** is het risico op **symptomen van hyperthyroïdie** met levothyroxine versus placebo **onduidelijk en tegenstrijdig**.

*(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie) - De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo in **aantal deelnemers zonder een toename van het nodulevolume van meer dan 50%** bij patiënten met **euthyroïde multinodulaire goiter**.

*(GRADE C – De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.)*

## 6.2.3.2. Wat zegt de deskundige? (Burlacu 2022) *(vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

### **Behandeling ter onderdrukking van euthyroïd multinodulair struma**

Uit een recent onderzoek onder Belgische specialisten over de behandeling met schildklierhormonen is gebleken dat 50% van hen dit soort behandeling aanbevelen voor het behandelen van euthyroïd struma (Burlacu 2022b). Deze voorschrijfgewoonte leek verband te houden met het van oudsher vasthouden aan praktijken die door het huidige bewijsniveau niet meer worden aangemoedigd, en mogelijk ook met de (foute) overtuiging dat schildklierhormonen een bron van jodium zijn. Struma komt immer vaker voor in populaties met een ontoereikende jodiumopname, waarvan België nog altijd deel uitmaakt, en evolueert van het stadium van diffuus en homogeen struma op jonge leeftijd tot multinodulair struma, veelal met hyperfunctionele neiging, bij oudere mensen. Een aantal studies, bekeken in de meta-analyse van Bandeira-Echtler E et al (Bandeira-Echtler 2014), heeft een miniem verkleinend effect op de omvang van het struma aangetoond door behandeling met schildklierhormonen. Bij wijze van voorbeeld: in de jongste en grootste studie, in 2011 door Grussendorf et al verricht in Duitsland, werd een volumeverkleining van meer dan 50% gerapporteerd bij amper 7,6% van de patiënten die LT4 kregen, ten koste van een daling van het TSH



tot de drempel van hyperthyroïdie. In de meta-analyse rapporteerden 25% van patiënten die met LT4 werden behandeld voor struma, symptomen van hyperthyroïdie. Uit de literatuur is bekend dat een daling van TSH gepaard gaat met osteoporose, cardiovasculaire morbiditeit en algemene mortaliteit, en dat dit risico dosisafhankelijk is (Lillevang-Johansen 2017). Chirurgie of behandeling met radiojood zijn voor het verkleinen van het strumavolume doeltreffender dan een onderdrukkende behandeling (Hegedüs 2003). In landen als België evenwel, die vrij recent een nationaal beleid inzake jodiumsupplementen hanteren, is het vanwege een vaak beperkte captatie van het struma noodzakelijk radiojood met hogere activiteit toe te passen. De beperking tot 15 mCi van de activiteit van radiojood die in België ambulant mag worden toegediend, het feit dat recombinant TSH voor het verhogen van de captatie van het struma niet wordt terugbetaald en de angst voor ongewenste effecten van radiojood (bijv. schildkliergebonden orbitopathie) verklaren mogelijk het hoge percentage van Belgische specialisten dat nog zijn toevlucht neemt tot een onderdrukkende behandeling, ondanks het geringe bewijsniveau wat de doeltreffendheid ervan betreft.

### 6.2.3.3. Wat besluit de jury?

NICE 2019 beveelt geen suppressietherapie met levothyroxine aan voor volwassenen met goedaardig euthyroid 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?

### 6.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 6.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

NICE 2019 en BTA 2016 (van ATA en ETA) bevelen beide LT4 aan als eerstelijnsbehandeling van hypothyroïdie.

##### **Andere schildklierhormoonpreparaten**

NICE 2019 beveelt aan geen liothyronine (alleen of in combinatie) of natuurlijk schildklierextract aan te bieden voor primaire hypothyroïdie, omdat er onvoldoende bewijs is dat het voordelen biedt boven levothyroxine monotherapie, en de ongewenste effecten op lange termijn onzeker zijn.

Zonder formeel aanbevelingen te formuleren, meldt de BTA 2016 (van ATA) dat er geen overtuigend bewijs is voor het routinematig gebruik van LT3 of schildklierextracten en dat er potentiële veiligheidsproblemen zijn. BTA 2016 voegt hieraan toe (van ATA) dat langer lopende gecontroleerde klinische studies met een langer werkende vorm van LT3 nodig zijn, alvorens synthetische LT3-therapie voor routinematig klinisch gebruik te overwegen.

##### **Combinatietherapie LT4+LT3**

Zowel BTA 2016 als NICE 2019 adviseren om geen LT4+LT3 combinatietherapie te gebruiken bij patiënten met hypothyroïdie. LT4+LT3 wordt niet aanbevolen bij zwangerschap en bij patiënten met hartritmestoornissen (BTA 2016, van ATA).

BTA 2016 voegt toe:

- Bij een vermoeden van allergie voor een hulpstof van standaard schildklierhormoonpreparaten die niet vermeden kan worden, kan het redelijk zijn om het gebruik van samengestelde producten te overwegen (van ATA).
- LT4+LT3 zou kunnen worden overwogen als experimentele aanpak bij therapietrouwe LT4-behandelde hypothyroïde patiënten die aanhoudende klachten hebben ondanks serum TSH-waarden binnen het referentiebereik (van ETA). Vanuit ATA wordt een routinematige proefbehandeling, buiten de context van een formele klinische trial, niet aangeraden.
- Indien een proef wordt gegeven,
  - moeten de patiënten ondubbelzinnig geen baat hebben gehad bij LT4,
  - het moet tot stand komen na een open discussie over de onzekere voordelen, de waarschijnlijke risico's van overtollige vervanging en het gebrek aan veiligheidsgegevens op lange termijn, met documentatie van de overeenstemming,



- het moet onder toezicht staan van erkende endocrinologen.
- Toekomstig onderzoek naar de vraag of er subgroepen zijn van mensen die voor hypothyroïdie worden behandeld en die baat zouden kunnen hebben bij combinatietherapie, wordt aangemoedigd (van ATA).
- Veel artsen zijn het er misschien niet mee eens dat een proef met een combinatietherapie LT4+LT3 gerechtvaardigd is; hun klinisch oordeel moet als geldig worden erkend.
- De voorkeur voor LT4+LT3 combinatietherapie kan worden beïnvloed door polymorfismen in genen voor de schildklierhormoonroute, met name in schildklierhormoontransporters en deiodinases (van ETA). Genetische tests worden echter niet aanbevolen (van ATA) als leidraad voor de keuze van een therapie.

BTA 2016 geeft ook aanbevelingen (van ETA) voor toediening en opvolging van LT4+LT3 combinatietherapie:

- Start LT4+LT3 bij een LT4/LT3 dosisverhouding tussen 13:1 en 20:1 naar gewicht.
- LT4 kan eenmaal daags worden gegeven, en de dagelijkse LT3-dosis moet (indien mogelijk) in twee doses worden verdeeld, één voor het ontbijt en de grootste voor het slapen gaan.
- Beschikbare combinatiereparaten bevatten een dosisverhouding LT4/LT3 die lager is dan 13:1, zodat wordt aanbevolen afzonderlijke LT4- en LT3-tabletten te gebruiken.
- LT4+LT3 moet worden gecontroleerd met schildklierfunctietests vrij T4 en vrij T3 in bloedstalen die vóór de ochtenddosering worden afgenomen, waarbij moet worden gestreefd naar normale waarden.
- Als dosisaanpassing van de combinatietherapie LT4+LT3 nodig is om normale serumwaarden te bereiken, moet de dosis LT3 bij voorkeur worden gewijzigd.
- Stop na 3 maanden als er geen verbetering optreedt.

### 6.3.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over studies ter zake.

### 6.3.2. Wat zegt de deskundige? (Burlacu 2022) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

#### **De plaats van de behandeling met T3 (triiodothyronine) in monotherapie of in combinatie met T4 versus T4 (thyroxine)**

Zoals hoger al besproken heeft een significant gedeelte van de patiënten die met LT4 worden behandeld een verminderde QoL, een minder goede cognitieve functie en minder goede scores op het vlak van angst en depressie dan niet-behandelde patiënten (Hegedüs 2022). Twee grote onderzoeken, respectievelijk gepubliceerd in 2018 (USA) en in 2021 (UK), hebben aangetoond dat het percentage van patiënten die ontevreden waren over hun hypothyroïdie-behandeling, kon oplopen tot 60% en dat er minieme verschillen waren tussen de soorten toegediende behandeling (LT4 alleen, LT3 alleen, gecombineerde behandeling of schildklierextracten (DTE)), met een kleine voorkeur voor DTE (becommentarieerd door Hegedüs et al (Hegedüs 2022).

Het spreekt vanzelf dat de gegevens die verband hielden met de tevredenheid over de behandeling transversaal werden verkregen en onderhevig zijn aan tal van confounders, in het bijzonder de grotere deelname van patiënten met symptomen, die meer geneigd zijn om in te gaan op dit soort enquête. Niettemin houdt het aandachtspunt van de tevredenheid over de behandeling verband met de aanzienlijke prevalentie van (subklinische) hypothyroïdie, die een groot aantal voorschriften van schildklierhormonen met zich meebrengt. Meerdere hypothesen zijn geopperd ter verklaring van de



ontevredenheid van patiënten die voor hypothyroïdie behandeld worden, waaronder het onvermogen van monotherapie met LT4 om tot adequate T3-niveaus in weefsels te komen (Jonklaas 2021).

LT4 is sinds de jaren 1970 de 'standard of care' van de behandeling van hypothyroïdie, vanwege de lange halfwaardetijd die een eenmalige toediening per dag toelaat, de goede biologische beschikbaarheid en het verkrijgen van stabiele schildklierhormoonniveaus gedurende het etmaal. T4 is een prohormoon dat door de schildklier wordt afgescheiden en in het actieve hormoon T3 wordt omgezet in de doelweefsels, dankzij enzymen die men deiodinasen (DIO) noemt. Ongeveer 80% van het plasmatisch T3 wordt aangemaakt via DIO2, maar dat enzym kan worden afgebroken door de werking van LT4, in het bijzonder in het perifere gebied. DIO2 zou aan dat proces minder blootgesteld zijn in de hypotalamus/hypofyse en zou het behoud van een normale centrale feedback van de schildklierhormonen verklaren, in tegenstelling tot (bepaalde) perifere weefsels, die onder behandeling met LT4 een hypothyroïde toestand zouden vertonen (Bianco 2019). Bij dieren kan die perifere 'hypothyroïdie' worden gecorrigeerd door toediening van T3. Bij mensen zou het belang van de mechanismen buiten de schildklier die een rol spelen bij het metaboliseren van schildklierhormonen, bijzonder relevant kunnen zijn bij patiënten die geen schildklierreserve meer hebben (bijv. bij wie de schildklier is weggenomen) en die helemaal afhankelijk zijn van exogene toediening van schildklierhormonen. In een Italiaanse studie van 140 patiënten bij wie de schildklier was verwijderd en die onder behandeling met LT4 TSH-waarden vertoonden die niet veel afweken van de preoperatieve waarden, ging de aanwezigheid van het polymorfisme Thr92Ala van de DIO2, waarvan bekend is dat het de enzymactiviteit met ongeveer 20% vermindert, gepaard met een significante postoperatieve daling van de vrij T3-niveaus (Castagna 2017). In een gerandomiseerd Deens onderzoek ging de aanwezigheid van polymorfismen van de DIO2's of van de transmembranale schildklierhormoontransporters MCT10 gepaard met de voorkeur van patiënten met een uitgesproken auto-immune hypothyroïdie voor de gecombineerde behandeling LT4+LT3 (Carlé 2017). Deze voorkeur werd evenwel niet weerspiegeld door verschillen in de vrij T3-niveaus. De betekenis van de resultaten van deze en andere studies over de klinische impact van polymorfisme van de DIO2's bij de combinatiebehandeling moet nog verduidelijkt worden.

De voorkeur van patiënten voor behandelingen die T3 bevatten en het vermogen van die behandelingen om in zekere mate de plasmatische niveaus van vrij T3 te herstellen, hebben de richtlijnen er toe gebracht bij wijze van proef een combinatiebehandeling LT4+LT3 voor te stellen bij patiënten die symptomen blijven vertonen ondanks het bereiken van een normaal TSH met LT4 en bij wie andere oorzaken van hun symptomen werden uitgesloten. Die behandeling zou volgens bepaalde regels moeten worden toegediend, rekening houdend met de (kortere) halfwaardetijd van T3 en de verhouding waarin beide hormonen normaal worden afgescheiden door de schildklier. De analyse van de resultaten van de jongste meta-analyse van de RCT's waarbij de combinatiebehandeling werd vergeleken met LT4-monotherapie, heeft aangetoond dat die regels zelden zijn nageleefd (Jonklaas 2021). Deze meta-analyse, die tussen beide soorten behandeling geen enkel verschil aantoonde qua klinische status, QoL, psychologische nood, vermoeidheid of depressiesymptomen, betrof te korte en te zwakke studies, waarbij het T3 in een niet-adequate posologie of ritme werd toegediend en, vooral, zelden patiënten met symptomen die LT4 kregen of risicogroepen waren opgenomen, zoals dragers van DIO2-polymorfismen (Millan-Alanis 2021).

In een observatiestudie met een gemiddelde duur van 9,3 jaar in de Schotse regio Tayside (TEARS Study) was bij met T3 behandelde patiënten het risico van hart- en vaataandoeningen, boezemfibrilleren of fractures niet groter dan bij patiënten die uitsluitend T4 kregen (Leese 2016). De patiënten die met T3 werden behandeld, kregen evenwel minder voorschriften voor antipsychotica en er was een neiging tot toename van borstkanker. Laatstgenoemd risico is niet bevestigd in een zeer grote Zweedse registerstudie met een mediane duur van 8,1 jaar, die overigens aantoonde dat er geen toename was van het kankerrisico in het algemeen en van de mortaliteit door



kanker, en dat de algemene mortaliteit zelfs afnam bij patiënten die met T3 behandeld werden (Planck 2021).

Welke plaats T3 in de behandeling van hypothyroïdie moet krijgen, blijft momenteel dus een open vraag bij gebrek aan afdoend bewijs om de superioriteit ervan in vergelijking met T4 en vooral de onschadelijkheid ervan te bewijzen of te ontcrachten.

### 6.3.3. Wat besluit de jury?

#### **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*)





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

## Juryvragen:

1. Hoe – concreet – de medicamenteuze behandeling van hypothyroïdie opvolgen?  
(Hierbij ligt de nadruk op de opvolging in de 1<sup>e</sup> lijn)
2. Welke zijn mogelijke ongewenste effecten van de medicatie? Hoe ermee omgaan?
3. Kan er zonder problemen worden overgeschakeld van het ene schildklierhormoonpreparaat naar het andere? Dient hierbij een specifieke opvolging ingesteld te worden?
4. Met welke eventuele drug-drug interactie moet er rekening gehouden worden?
  - i. Welke geneesmiddelen beïnvloeden de absorptie van schildklierhormonen?
  - ii. Welke geneesmiddelen beïnvloeden de leverklaring van schildklierhormonen?
  - iii. Welke geneesmiddelen kunnen eventueel leiden tot hypothyroïdie?





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

### 7.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 7.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

NICE 2019 geeft een lijst van informatie die zij aanbevelen te bezorgen aan mensen met een schildklierziekte en hun familie of zorgverleners, over hun ziektebeeld en de medicatie (levothyroxine).

Zowel NICE 2019 als BTA 2016 bevelen TSH-monitoring aan na initiatie van LT4 voor primaire hypothyroïdie tot een stabiel niveau is bereikt.

- NICE 2019 beveelt elke 3 maanden aan (stabiel niveau is 2 vergelijkbare metingen binnen het referentiebereik, met een tussentijd van 3 maanden).
- BTA 2016 adviseert intervallen van 6-8 weken tot stabilisatie en vervolgens 4-6 maanden zonder aanvullende specificaties.

Beiden bevelen een TSH-meting van eenmaal per jaar aan na stabilisatie.

Voor volwassenen die symptomen van hypothyroïdie blijven vertonen na het starten van levothyroxine beveelt NICE 2019 ook aan om vrij T4- en TSH-meting te overwegen.

#### **Subklinische hypothyroïdie**

BMJ 2019 stelt voor om op lange termijn regelmatig bezoeken af te spreken en bloed af te nemen om de hormoonspiegels te controleren, zonder tijdsintervallen te noemen.

#### 7.1.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over studies ter zake.

### 7.1.2. Wat zegt de deskundige? (Kaufman 2022) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

#### 7.1.2.1. Doelstellingen en algemene context

Dagelijks oraal toegediend levothyroxine is de voorkeursbehandeling van hypothyroïdie omwille van de bestaande lange ervaring met de gunstige effecten en het efficiënt opheffen van de symptomen van hypothyroïdie met levothyroxine, van een gunstig profiel van ongewenste effecten, van een



goede intestinale absorptie, van het lang plasma half-leven, van het bekomen van stabiele T3 bloedspiegels, en van een lage kostprijs (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022).

Bij de behandeling met levothyroxine beoogt men:

- 1) het opheffen van de symptomen en klinische tekenen van hypothyroïdie, inclusief fysiologische en biochemische merkers van hypothyroïdie;
- 2) het bekomen van een normalisatie van de bloedspiegels van het thyrotroop hormoon ('Thyroid Stimulating Hormone' of TSH) met verbetering van de bloedspiegels schildklierhormoon;
- 3) hierbij vermijden van onder- en voornamelijk van overbehandeling (iatrogene thyrotoxicose) (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022).

Hypothyroïdie is een chronische aandoening, eens opgestart moet de therapie in een meerderheid van de patiënten levenslang worden verdergezet. Onvermijdelijk treden tijdens de levensloop een aantal veranderingen op (comorbiditeit, nieuwe medicatie, gewichtsveranderingen, ...) met mogelijke implicaties voor de behandeling. Zoals voor alle chronische medicamenteuze behandelingen, is gebrekkige therapietrouw niet uitzonderlijk.

Twee aspecten van de schildklierfysiologie zijn van bijzondere betekenis voor de verdere bespreking. De schildklierfunctie staat onder controle van het hypofysair TSH waarvan de secretie zelf wordt gestimuleerd door het hypothalam 'Thyrotropin-Releasing Hormone' (TRH). Er bestaat een regulatie door negatieve terugkoppeling ('negative feed-back') van de secretie TSH door de bloedconcentraties schildklierhormoon, waarbij een daling van vrij thyroxine (vrij T4) aanleiding geeft tot een stijging van de TSH-spiegels en omgekeerd. Belangrijk is dat een verandering in vrij T4 aanleiding geeft tot een exponentiële verandering van TSH, zodat veranderingen in TSH een zeer gevoelige merker zijn van wijzigingen in schildklierhormoonstatus. Een ander belangrijk fysiologisch gegeven is dat T4 fungeert als pro-hormoon voor het biologisch actieve 3,5,3'- triiodothyronine (liothyronine of T3). In normale omstandigheden bestaat de secretie van schildklierhormoon door de schildklier hoofdzakelijk uit T4 en slechts voor een klein deel uit T3 (verhouding ongeveer 14:1). De dagelijkse secretie van T4 ligt rond 85 – 100 µg en van T3 rond 5 – 6,5 µg. De totale dagelijkse productie van T3 ligt rond de 33 µg, waarvan slechts 20% rechtstreeks afkomstig van de schildklier en de overige 80% afkomstig van dejodinatie van T4 in de weefsels door inwerking van de dejodinase-enzymen type 1 (D1) en type 2 (D2) (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022).

Deze tekst bespreekt de opvolging van de behandeling van hypothyroïdie en enkele gerelateerde zaken, maar niet de diagnose of indicatiestelling voor therapie. De algemene principes van de opvolging zijn dezelfde voor alle patiënten met primaire hypothyroïdie, maar er kunnen minder of meer belangrijke nuances en/of aandachtspunten zijn voor specifieke patiëntgroepen: patiënten met partiële versus totale uitval van schildklierfunctie; kinderen; oudere patiënten; aanwezigheid van specifieke (bijvoorbeeld cardiale) comorbiditeit; tijdens fertiliteitsbehandeling en zwangerschap; patiënt behandeld voor schildkliercarcinoom; behandelde patiënt met persisterende symptomen. Meer verschillend is de opvolging van de patiënt met secundaire hypothyroïdie van hypothalamie-hypofysaire oorsprong.

## 7.1.2.2. Opvolging van de behandeling van primaire hypothyroïdie met levothyroxine

### 7.1.2.2.1. Welke parameters voor de opvolging?

De opvolging van de substitutie met levothyroxine moet gebeuren aan de hand van bepalingen van de serumspiegel TSH. De inverse relatie tussen vrij T4 en TSH is log-lineair zodat kleine veranderingen in de schildklierhormoonstatus aanleiding geven tot relatief grote veranderingen van de TSH-spiegel.



Dit maakt TSH de meest gevoelige merker van een afwijkende schildklierstatus. Bij routine-opvolging volstaat een bepaling van het TSH als enige test (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022, Okosieme 2016, NICE 2019, Alexander 2017, Poppe 2021). De voorwaarde is dat de patiënt geen hypothalame-hypofysaire pathologie heeft met impact op de TSH-secretie.

Bij een sterk afwijkende waarde van het TSH kan bijkomende bepaling van het vrij T4 soms helpen bij de inschatting van de nodige dosisaanpassing, maar bepaling van vrij T4 moet niet systematisch en niet als initiële test worden aangevraagd. Bepaling van totaal of vrij T3 bij de opvolging van primaire hypothyroïdie heeft slechts nut in uitzonderlijke situaties (bijvoorbeeld in de opvolging van een suppressiebehandeling na thyroïdectomie voor schildklier carcinoom) en heeft geen plaats in de eerste lijn.

Opvolgen van de symptomen en klinische tekenen van hypothyroïdie is uiteraard altijd zinvol en wenselijk, maar ze kunnen op zich niet worden gebruikt voor het opvolgen van de therapie met levothyroxine wegens weinig gevoelig en onvoldoende specifiek. De symptomen moeten steeds worden geïnterpreteerd in de context van de TSH-spiegel (Jonklaas 2014).

### 7.1.2.2.2. Welke parameters hebben geen (of slechts een beperkte) plaats bij de opvolging?

Het **vrij T4** komt niet in aanmerking als initiële test bij de opvolging van de behandeling van primaire hypothyroïdie met levothyroxine. TSH is immers een meer gevoelige test, is niet betekenisvol beïnvloed door de timing van de laatste dagdosis levothyroxine, en de interpretatie van de bloedspiegel TSH is eenvoudig. Dit laatste is minder zo voor het vrij T4. Onder substitutie van hypothyroïdie met levothyroxine is het vrij T4 gemiddeld wat hoger en het (vrij) T3 gemiddeld gelijk of lager dan bij gezonde controles (Jonklaas 2014). Voornamelijk bij volledige substitutie na totale uitval van de endogene productie van schildklierhormoon (bijvoorbeeld na totale thyroïdectomie) is bij normaal TSH het vrij T4 niet zelden hoog-normaal tot beperkt verhoogd. Een hoog vrij T4 kan het gevolg zijn van bloedafname in de eerste uren volgend op de inname van de laatste dosis levothyroxine, maar is ook het gevolg van het wegvallen van de rechtstreekse contributie van de schildklier tot het circulerend T3 (20% van de dagproductie T3), waarbij al het circulerend T3 nu afkomstig is van dejodatie van T4 door de D1- en D2-enzymen in de weefsels. Dosisaanpassingen op basis van een verhoogd vrij T4 bij TSH binnen de referentiewaarden kan resulteren in onderbehandeling.

Bepaling van **totaal of vrij T3** is niet geschikt voor de opvolging van de behandeling met levothyroxine. De klinische betekenis van veranderingen van de serumconcentraties (vrij) T3 binnen het referentiegebied of van een mild verlaagd (vrij) T3 is niet gekend. Patiënten met hypothyroïdie met genormaliseerd TSH onder behandeling met levothyroxine, kunnen een laagnormaal of licht verlaagd (vrij) T3 hebben ten opzichte van de referentiewaarden. De klinische betekenis hiervan is onbekend (Jonklaas 2014).

Eénmalige bepaling van **anti-thyroid peroxidase** (anti-TPO) antilichamen, en bij negatieve anti-TPO ook van anti-thyroglobuline antilichamen, is nuttig in de diagnostische uitwerking voor het aantonen van auto-immune pathologie met de hieraan verbonden prognostische implicaties. Occasioneel kan de test worden herhaald, bijvoorbeeld bij de overgang van de pediatrische naar volwassen opvolging of ter gelegenheid van een fertiliteitsbehandeling. Deze bepalingen hebben echter geen nut en geen plaats bij de opvolging van de therapie met levothyroxine (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022).

Bepaling van **reverseT3** (3,3',5'- triiodothyronine), het inactief product van T4 dejodatie door het type 3 dejodinase enzyme (D3), is voorgesteld voor het uitwerken van schildklierdysfunctie bij



sommige patiënten met niet-thyroidale ziekte, en heeft geen enkele plaats bij de opvolging van de behandeling van primaire hypothyroidie met levothyroxine.

In vrijwel alle weefsels is er expressie van T3-responsieve genen en er is een hele reeks **biochemische** parameters, potentiële **weefselmerkers** van schildklierhormoonwerking, waarvan de bloedwaarden wijzigen in functie van de status voor schildklierhormoon. Goed gekende voorbeelden zijn cholesterol en sekshormoon-bindend globuline (SHBG), maar verder bijvoorbeeld ook nog lipoproteïne(a), ferritine, creatine kinase, myoglobine, weefsel plasminogeen, ACE, glucose 6-fosfaatdehydrogenase. Daarnaast zijn er **fysiologische parameters** waaronder het basaal metabolisme en cardiovasculaire en neurologische fysiologische merkers. Geen van deze merkers heeft een plaats in de routine opvolging van de behandeling van primaire hypothyroidie met levothyroxine wegens onvoldoende gevoeligheid en specificiteit, en voor sommigen ook beperkte toegankelijkheid en/of onvoldoende standaardisatie (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022).

### 7.1.2.2.3. Praktische opvolging van de behandeling van primaire hypothyroidie

Het monitoren van de adequaatheid van de behandeling met levothyroxine gebeurt door periodische bepaling van het serum TSH, waarbij wordt gestreefd naar een TSH binnen het labo-specifiek referentiegebied (meestal rond 0,4 – 4,5 mU/L), een te hoge waarde wijst in de richting van onderbehandeling en een te lage waarde op overbehandeling. Richtlijnen over de frequentie van de TSH-bepalingen zijn schaars en berusten op ervaring eerder dan op systematische studies; op variaties na zijn de aanbevelingen gelijklopend (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022, Okosieme 2016, NICE 2019).

In de initiatieperiode volgend op de opstart van de behandeling wordt het TSH om de 6 à 8 weken bepaald totdat stabiele TSH-waarden zijn bekomen, bijvoorbeeld totdat tweemaal met een tussentijd van 3 maanden het TSH binnen de streefwaarden ligt. Nadien kan men overschakelen op zesmaandelijks bepaling van TSH, en wanneer hieruit een stabiele toestand blijkt, kan men zich na 1 of 2 jaar verder beperken tot een jaarlijkse bepaling van het TSH. Meer frequente controles, om de vier à zes maanden worden aanbevolen bij kinderen (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022, Okosieme 2016, NICE 2019).

Er is geen bewezen voordeel om te streven naar een TSH in de onderste helft van het referentiegebied. Daarentegen streeft men voor oudere patiënten best naar een TSH in de bovenste helft van het referentiegebied of zelfs naar een licht verhoogd TSH. Het is inderdaad zo dat op oudere leeftijd (65+ jaar en in het bijzonder 80+ jaar) de referentiewaarden wat hoger liggen dan bij jonge volwassen personen. Voor deze oudere patiënten moet de nadruk liggen op het vermijden van oversubstitutie (iatrogene thyrotoxicose) omdat zij een hoger risico hebben op complicaties. Ook bij patiënten met cardiale aandoeningen (coronair lijden; cardiale ritmestoornissen, in het bijzonder voorkamerfibrillatie) streeft men eerder naar een hoognormaal TSH om het risico op oversubstitutie te beperken (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022). Voor oudere patiënten en patiënten met (cardiale) comorbiditeit wordt ook aanbevolen de substitutie met levothyroxine initieel traag en progressief in te stellen, te beginnen met een dosis van niet meer dan 25 à 50 µg per dag.

Enkele praktische aspecten met implicaties voor de opvolging met TSH:

- Er is een dagritme van TSH, maar de amplitude hiervan is beperkt zodat het TSH op ieder uur van de dag kan worden bepaald; er hoeft ook geen rekening te worden gehouden met de timing van de laatste dosis levothyroxine (Jonklaas 2022).
- De regulatie van de secretie van TSH is zeer gevoelig en precies, maar het systeem reageert met (soms aanzienlijke) vertraging. Bij een dosisaanpassing wacht men dan ook best zes weken, tot zich een nieuw evenwicht heeft ingesteld, alvorens het TSH te controleren. Bij vooraf zeer hoog



TSH of langdurig onbehandelde hypothyroïdie, kan het tot 6 maanden duren vooraleer een normaal TSH wordt bereikt (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022, Okosieme 2016, NICE 2019).

- Bij nuchtere inname bedraagt de absorptie van levothyroxine 75 à 80%. De absorptie gebeurt voornamelijk ter hoogte van jejunum en ileum, maar wordt bevorderd door dissolutieprocessen in het zuur milieu van de maag. De absorptie wordt op wisselende wijze verlaagd door inname met drank en voedsel (onder meer door koffie, melk, vezels, soja, pompelmoes) of door inname onvoldoende gescheiden van medicaties die interfereren met absorptie van levothyroxine door fysische interactie (bijvoorbeeld calcium en ijzerpreparaten; worden best  $\geq 4$  uur gescheiden van levothyroxine ingenomen). De meest consistente substitutie met minste variatie in TSH wordt verzekerd door inname van de dagdosis levothyroxine nuchter, 60 minuten voor het ontbijt. Een mogelijk alternatief is inname voor het slapengaan, minstens 3 uur na de laatste maaltijd. Bij inname tijdens of rond de maaltijd is meestal een hogere dosis nodig en is er meer variatie in de TSH-waarden (Jonklaas 2022, Bach-Huynh 2009).
- Eens de therapie met levothyroxine is ingesteld, zijn nodige dosisaanpassingen meestal klein. Een verhoging of verlaging van de dosis met 12,5  $\mu\text{g}$  komt overeen met een halve tablet van de thans beschikbare, laagst gedoseerde tablet van 25  $\mu\text{g}$ ; rekening houdend met het lang plasma-halfleven van T4 (rond 7 dagen) zijn kleinere tussenstappen mogelijk door twee doseringen om de dag af te wisselen of zelfs door één of twee dagen per week een lagere of hogere dosis in te nemen. Hierbij moet het voorgeschreven schema voor de patiënt wel voldoende duidelijk zijn en een ingewikkeld schema kan nadelig zijn voor de therapietrouw. Een andere praktische implicatie van het lang plasma-halfleven van levothyroxine is dat een gemiste dosis in de daaropvolgende dagen kan worden ingehaald.
- Er kunnen kleine verschillen bestaan tussen preparaten levothyroxine, met bijvoorbeeld kleine verschillen in absorptie door verschil in formulering. Daarom wordt aanbevolen dat de patiënt zich zoveel mogelijk houdt aan éénzelfde preparaat, maar ook dit biedt geen garantie. In de voorbije jaren zijn immers voor farmaceutische specialiteiten levothyroxine wijzigingen in fabricatie doorgevoerd met weerslag op de bekomen T4-spiegels en nood aan dosisaanpassingen. Bij wijziging van preparaat, zeker als symptomen optreden, is een extra controle TSH na minstens 6 weken aan te bevelen (Jonklaas 2022).
- Hoewel niet essentieel verschillend, is de opvolging eenvoudiger bij patiënten met slechts partiële uitval van de schildklierfunctie (partiële thyroïdectomie, auto-immuun thyroïditis met partiële uitval, onvolledige uitval na behandeling met radioactief jodium) in vergelijking met patiënten zonder residuele endogene schildklierfunctie. Bij de eersten volstaat dikwijls een standaarddosis van 50 à 75  $\mu\text{g}$  levothyroxine, voldoende om het tekort aan te vullen, maar minder dan de dagelijkse behoefte, zodat het serum vrij T4 gereguleerd blijft door de fysiologische vrij T4-TSH negatieve feedback. In deze situatie hebben, binnen perken, variaties in levothyroxine-absorptie, een wijziging van levothyroxine-preparaat of occasioneel vergeten dosissen meestal geen merkbaar effect op het TSH.

De behandeling van primaire hypothyroïdie met levothyroxine moet bij de meeste patiënten levenslang worden verdergezet en moet dan ook levenslang worden opgevolgd. Dosisaanpassingen kunnen nodig zijn op oudere leeftijd en bij deze oudere patiënten zijn de risico's verbonden aan verkeerde dosering van levothyroxine ook groter. In de levensloop komen ook onvermijdelijk een aantal situaties voor die potentieel een dosisaanpassing kunnen vereisen. Tabel 1 toont een aantal situaties waarbij extra controles van serum TSH wenselijk zijn.



**Tabel 8.** 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 (zie 7.4.2. )
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

#### 7.1.2.2.4. Wat bij persisterende symptomen?

Een minderheid patiënten met hypothyroïdie met TSH binnen de referentiewaarden onder behandeling met levothyroxine heeft persisterende symptomen en een perceptie van verminderde levenskwaliteit. De symptomen zijn veelal weinig specifiek zoals vermoeidheid, weinig energie, stemmingsstoornissen, geheugenstoornissen, overgewicht. Het is belangrijk om de klachten van de patiënt niet te negeren. Andere mogelijke oorzaken voor de klachten moeten zoveel mogelijk worden uitgesloten. Deze zijn talrijk zoals onder meer: een andere auto-immuun aandoening; een andere comorbiditeit; ijzer- en vitamine deficiënties; medicaties (bijvoorbeeld opiaten, statines); levensstijl-gerelateerde factoren (alcohol, gestoord slaappatroon, stress); slaap apnoe syndroom; menopauze-gerelateerde symptomen; ... Andere gesuggereerde mogelijke verklaringen zijn het bewust zijn te lijden aan een chronische aandoening en een verkeerde toewijzing van klachten aan levothyroxine, dat als enig gebruikte medicatie een voor de patiënt meest voor de hand liggende verklaring is van klachten. Hypothetische verklaringen zijn een mogelijk rechtstreeks effect van de aanwezigheid van anti-TPO antilichamen op zich en de mogelijkheid van een 'weefselhypothyroïdie' door te laag T3 in de weefsels, bijvoorbeeld door een genetische variant in de transporteiwitten nodig voor het actieve transport van schildklierhormoon naar doelcellen (Jonklaas 2022, Okosieme 2016).

Uit gecontroleerde studies blijkt niet dat het titreren van de dosis levothyroxine naar een laagnormaal TSH een significant verschil maakt op de symptomen. Toch wordt soms voorgesteld (NICE 2019) en kan worden overwogen om bij een patiënt met persisterende symptomen en een TSH binnen het referentiegebied, bij wijze van proef toch een dosisaanpassing door te voeren om het TSH verder te verlagen. Dit voor zover hiervoor nog ruimte is zonder te resulteren in overbehandeling (vermijden van TSH <0,4 mU/L en zeker van TSH <0,1 mU/L). Er is onvoldoende evidentie voor gecombineerde behandelingen met levothyroxine en liothyronine (T3) en nood aan meer studies hierover. Een dergelijke behandeling wordt dan ook niet aanbevolen buiten het kader van een klinische studie. Therapie met schildklierextracten en monotherapie met liothyronine worden afgeraden (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022).



### 7.1.2.2.5. Opvolging na behandeling voor gedifferentieerd schildkliercarcinoom

Voor de opvolging van behandeling met levothyroxine na totale thyroïdectomie, al dan niet gevolgd door behandeling met <sup>131</sup>I, voor gedifferentieerd papillair of folliculair schildkliercarcinoom gelden specifieke richtlijnen voor wat de streefwaarden voor TSH betreft (College of Oncology 2021). Hierbij wordt, afhankelijk van het ingeschat risico op recidief of progressie van de ziekte, een eenvoudige substitutie tot euthyroidie of ook suppressie van de secretie TSH beoogd. Voor patiënten met excellente initiële respons op de kankerbehandeling (ondetecteerbaar thyroglobuline) wordt een streefwaarde tussen 0,5 en 2 mU/L voorgesteld, voor een patiënt met ongedetermineerde biochemische respons (laag meetbaar thyroglobuline) een streefwaarde tussen 0,1 en 0,5 mU/L, en voor een patiënt met onvolledige biochemische of structurele respons een TSH <0,1 mU/L. Deze richtlijnen en voornamelijk de wenselijkheid van een streefwaarde <0,1 mU/L moet worden afgewogen in functie van de specifieke situatie van de individuele patiënt, voor wie suppressiebehandeling mogelijk een verhoogd risico op complicaties kan inhouden (bijv. bij hoogbejaarde patiënt, bij cardiale pathologie). Om bij het streven naar een TSH <0,1 mU/L overbehandeling met het induceren van een manifeste thyrotoxicose te kunnen detecteren, moet bij de opvolging naast TSH ook het vrij T4 en totaal of vrij T3 worden gemonitord. Na behandeling voor medullair carcinoom wordt onafgezien het resultaat van de behandeling gewoon gestreefd naar euthyroidie (TSH binnen het referentiegebied).

### 7.1.2.2.6. Opvolging in het kader van fertiliteitsbehandeling en zwangerschap

Voor de opstart van een fertiliteitsbehandeling bij een vrouw met hypothyroidie onder behandeling met levothyroxine is het aanbevolen TSH te controleren en de dosis eventueel aan te passen om een TSH <2,5 mU/L (maar > ondergrens referentiegebied) te bekomen. Controle van TSH voor het opstarten van de behandeling is eveneens aanbevolen bij onbehandelde patiënten met gekende aanwezigheid van schildklier auto-immuniteit: opstart van levothyroxine wordt aanbevolen bij TSH >4 mU/L (of > bovenste referentiewaarde); behandeling met een lage dosis levothyroxine (25 à 50 µg) kan op individuele basis worden overwogen bij TSH >2,5 mU/L en <4,0 mU/L. De hoge oestrogenspiegels bij ovariële stimulatie in het kader van fertiliteitsbehandelingen resulteert in toegenomen bloedconcentraties thyroxine-bindend globuline (TBG) met als gevolg toegenomen T4 eiwitbinding en daling van vrij T4. Dit effect kan tot 3 maanden aanhouden. Daarom worden bij vrouwen onder substitutiebehandeling met levothyroxine seriële controles van het TSH aanbevolen na ovariële stimulatie met eventuele dosisaanpassingen strevend naar een TSH <2,5 mU/L.

Vrouwen behandeld voor hypothyroidie in de reproductieve leeftijd moeten worden geïnformeerd over de waarschijnlijke nood aan hogere dosering van levothyroxine tijdens de zwangerschap en dit reeds vanaf vroeg in het eerste trimester. Bij vrouwen onder behandeling met levothyroxine voor hypothyroidie, die een zwangerschap plannen is het aanbevolen het TSH te controleren en de dosis levothyroxine eventueel aan te passen naar een streefwaarde TSH tussen de ondergrens van het referentiegebied en 2,5 mU/L. Zodra een positieve zwangerschapstest gekend, kan de patiënte zelfstandig de dosis levothyroxine met 20 à 30% verhogen; dit kan bijvoorbeeld door 2 dagen per week een dubbele dosis te gebruiken. De referentiewaarden voor TSH tijdens de zwangerschap zijn lager dan buiten de zwangerschap met een verlaging van de ondergrens met 0,1 à 0,2 mU/L en van de bovengrens met 0,5 à 1 mU/L. Ideaal gebruikt men referentiewaarden specifiek voor de zwangerschap en het labo; wanneer dit niet beschikbaar is kan men een bovengrens van 4 mU/L hanteren. Voor patiënten met hypothyroidie onder behandeling met levothyroxine streeft men tijdens de zwangerschap naar een TSH in de onderste helft van het zwangerschapsspecifiek referentiegebied of indien niet voorhanden een TSH <2,5 mU/L (maar > 0,4 mU/L). Het TSH moet zo





kort mogelijk na bevestiging van de zwangerschap worden gecontroleerd en verder om de 4 weken tot het midden van de zwangerschap en dan nog minstens éénmaal rond de 30<sup>e</sup> week van de zwangerschap. Vrouwen onder behandeling met levothyroxine, moeten geen supplementen jodium innemen tijdens de zwangerschap.

Bij niet behandelde euthyroïde vrouwen met positieve anti-TPO of anti-thyroglobuline antilichamen, en andere euthyroïde vrouwen met verhoogd risico voor het ontwikkelen van hypothyroïdie tijdens de zwangerschap omwille van een verminderde reservecapaciteit van de schildklier (na partiële thyroïdectomie; na behandeling met radioactief jodium) wordt ook aanbevolen om tijdens de zwangerschap het TSH te controleren om de 4 weken tot het midden van de zwangerschap en nog eens rond de 30<sup>e</sup> week van de zwangerschap. Opstarten van levothyroxine wordt aanbevolen bij TSH boven de referentiewaarden voor de zwangerschap (of >4,0 mU/L); het opstarten van een lage dosis levothyroxine kan op individuele basis ook worden overwogen bij TSH >2,5 mU/L en <4,0 mU/L (Alexander 2017, Ly 2021).

Bij vrouwen behandeld voor hypothyroïdie, kan in het postpartum worden teruggekeerd naar de dosis levothyroxine gebruikt voor de zwangerschap, gevolgd door een controle van het serum TSH na 6 weken. Soms is dan een dosisverhoging toch nodig, bijvoorbeeld als gevolg van progressie van de auto-immuun thyroïditis in het postpartum. Wanneer een lage dosis levothyroxine voor het eerst is opgestart tijdens de zwangerschap, kan worden gepoogd de behandeling te stoppen met een eerste controle van TSH na 6 weken; voor het comfort van de patiënte hoeft dit uiteraard niet te gebeuren in het vroege postpartum.

### 7.1.2.2.7. Opvolging van de patiënt met hypothyroïdie en gebrekkige therapietrouw

Bij consequent dagelijks innemen van de voorgeschreven dosis levothyroxine verwacht men een stabiel serum TSH binnen een relatief nauwe marge. Bij het optreden van onverwachte variaties van serum TSH of bij persistent te hoog TSH ondanks hoge dosering levothyroxine, kan dit berusten op wisselende therapietrouw of op een meer systematisch gebrekkige therapietrouw, maar andere mogelijke verklaringen moeten worden uitgesloten. Hierbij denkt men aan mogelijke verminderde intestinale absorptie door gastrische of intestinale pathologie of door inname van interfererende medicatie (bijv. calciumcarbonaat, ijzersulfaat orlistat, ...), toegenomen levothyroxine metabolisme en deactivatie onder invloed van medicatie (bijv. fenytoïne, tyrosine-kinase inhibitor), problemen met de formulering of bewaring van levothyroxine. Gebrekkige absorptie van levothyroxine als verklaring voor de problemen kan eventueel worden uitgesloten met een levothyroxine absorptietest. Bij vaststellen van een verhoogd TSH met normaal of verhoogd vrij T4 kan het zijn dat de patiënt de inname van levothyroxine recent heeft hervat; in zeldzame gevallen kan het gaan om resistentie voor schildklierhormoon, aanwezigheid van een zogenaamd macro-TSH of van een TSH-secreterend hypofysair adenoom (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022).

Bij problemen van therapietrouw moeten de mogelijke oorzaken en oplossingen met de patiënt worden besproken. Een ingewikkeld doseringsschema wordt best vermeden. Samen met de patiënt moet worden gezocht naar een voor de patiënt werkbare timing van inname, al is het eventueel niet een optimale timing. Hulpmiddelen zoals gebruik van een 'zeven dagen pillendoos' kan helpen; patiënt moet ook worden gewezen op de mogelijkheid en het belang van inhalen van gemiste levothyroxine-dosissen. Soms berust het probleem op een psychosociale of psychiatrische problematiek waarvoor specifieke begeleiding vereist kan zijn. Indien uiteindelijk geen voldoende therapietrouw wordt bekomen, kan men overwegen om de 7 dagdosissen toe te dienen als één wekelijkse dosis, of verdeeld in twee dosissen per week, desnoods onder toezicht toegediend (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022).



## 7.1.2.3. Opvolging van de behandeling van secundaire hypothyroïdie met levothyroxine

Bij de behandeling van secundaire hypothyroïdie als gevolg van hypothalamische-hypofysaire pathologie met deficiënte secretie van TSH, is bepaling van serum TSH niet bruikbaar voor opvolging van de behandeling met levothyroxine. Bij deze patiënten wordt de therapie opgevolgd aan de hand van het vrij T4, waarbij wordt gestreefd naar een vrij T4 in de bovenste helft van het referentiegebied. De streefwaarde voor vrij T4 wordt eventueel naar beneden gemoduleerd voor oudere patiënten en patiënten met comorbiditeit met verhoogd risico voor complicaties bij blootstelling aan verhoogde concentraties schildklierhormoon (Jonklaas 2014). Een beperking van monitoring van de substitutiebehandeling aan de hand van het vrij T4 is dat men de ideale serumconcentratie vrij T4 voor de individuele patiënt niet kent. Bijkomende bepaling van (vrij) T3 kan nuttig zijn, voornamelijk om overbehandeling te helpen detecteren. Klinische parameters zijn weinig gevoelig en specifiek, en zijn slechts nuttig als bijkomende informatie. Weefselmerkers van de werking van schildklierhormoon zoals cholesterol en SHBG kunnen occasioneel helpen als aanvullende informatie (Jonklaas 2014).

### 7.1.3. Wat besluit de jury?

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 8. Enkele situaties waarbij bijkomend TSH-controle wenselijk of vereist is bij patiënten met primaire hypothyroïdie onder behandeling met levothyroxine (Kaufman 2022)

Opstart van behandeling van lange duur met een geneesmiddel dat de vrij T4-spiegels wijzigt: bijvoorbeeld een proton-pomp inhibitor; oestrogenen; tyrosine-kinase inhibitor (zie 7.4.2. )
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](#) 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?

### 7.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 7.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

BTA 2016 spreekt zich uit tegen doelbewuste serum TSH-suppressie met hooggedoseerde schildklierhormoonvervangings therapie (serum TSH <0,1 mU/L) omdat dit een risico inhoudt op ongewenste effecten zoals hartritmestoornissen waaronder voorkamerfibrilleren, beroertes, osteoporose en fracturen. Dit geldt vooral voor ouderen en postmenopauzale vrouwen.

In de context van **subklinische hypothyroïdie** was BMJ 2019 voor jongeren bezorgd over mogelijke nadelige cardiovasculaire effecten op lange termijn en het risico op een vertraagde diagnose van een andere aandoening zoals een stemmingsstoornis. Voor ouderen was BMJ 2019 bezorgd over een signaal van schade (mortaliteit). BMJ 2019 noemt het risico op overdosering en symptomen van hyperthyroïdie.

#### 7.2.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over studies ter zake.



### 7.2.1.3. Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium (BCFI 2022a), Folia Pharmacotherapeutica, Martindale: The complete drug reference, 40th edition (Brayfield 2020))

*Wat thyroïdhormonen betreft, zijn in België alleen geneesmiddelen op basis van levothyroxine op de markt geregistreerd. Het is echter mogelijk liothyronine of een combinatie van liothyronine en levothyroxine voor te schrijven. Deze geneesmiddelen zijn in andere landen verkrijgbaar en kunnen met een schriftelijke aanvraag gemakkelijk door de apothekers worden ingevoerd. De generieke term "thyroïdhormonen" is gebruikt, tenzij anders vermeld in de brondocumenten van de bibliografiegroep. Wat jodium en selenium betreft, zijn er geen geregistreerde geneesmiddelen op de Belgische markt, maar zijn er veel voedings-supplementen voor jodium- of seleniumpoppletie. Daarom is de aanvullende veiligheidsinformatie voor liothyronine, jodium en selenium in dit document toegevoegd.*

#### 7.2.1.3.1. Thyroïdhormonen

##### 7.2.1.3.1.1. Contra-indicaties van levothyroxine

- Onbehandelde thyrotoxicose (BCFI 2022a)

##### 7.2.1.3.1.2. Ongewenste effecten van levothyroxine

Levothyroxine is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge (BCFI 2022b).

- Thyrotoxicose, vooral bij te hoge doses of te snelle dosisverhoging: agitatie, angst, slapeloosheid, gewichtsverlies, (BCFI 2022b), tremoren, (BCFI 2018), hypertensie, palpitaties en ritmestoornissen, (BCFI 2022b), angineuze pijn, hoofdpijn, spierzwakte en krampen, warmte-intolerantie, zweten, blozen (Brayfield 2020), hittedslag (BCFI 2022b), koorts, onregelmatige menstruatie, diarree en braken (Brayfield 2020). Deze ongewenste effecten verdwijnen gewoonlijk na verlaging van de dosering of tijdelijke stopzetting van de behandeling. (Brayfield 2020)
- Zelden: daling van de botdensiteit bij langdurig gebruik van hoge doses bij vrouwen na de menopauze. (BCFI 2022b)

Hyperthyroïdie is een bekende risicofactor voor osteoporose en theoretisch kan schildklierhormoontherapie ook een risicofactor zijn. In een overzicht van meer dan 3.000 patiënten uit 63 studies werd het beschikbare bewijsmateriaal samengevat: er werd benadrukt dat de huidige bevindingen complex en verwarrend waren en de slechte methodologische kwaliteit een vergelijking van de resultaten moeilijk maakte. Er werd geconcludeerd dat noch de dosis levothyroxine noch de duur van de therapie enig verband hield met de botmineraaldichtheid. (Brayfield 2020)

Voor **postmenopauzale** vrouwen, met name die met een voorgeschiedenis van hyperthyroïdie, werd in de review aanbevolen de schildklierhormoonspiegels te controleren om klinische hyperthyroïdie te vermijden, en te screenen op risicofactoren van osteoporose; en, indien daartoe aanleiding bestaat, moet een botdensitometrie worden uitgevoerd, en een passende behandeling van elke daling van de BMD.

Een retrospectieve case-control studie vond een significant associatie tussen huidig levothyroxinegebruik en een verhoogd fractuurrisico bij mensen ouder dan 70 jaar, met een



sterk dosis-respons verband. Een verhoogd risico bleef bestaan bij degenen die binnen de voorafgaande 6 maanden met levothyroxinetherapie waren gestopt. (Brayfield 2020)

- Verhoogde leverfunctietests zijn gemeld (Brayfield 2020).
- Overgevoeligheidsreacties kunnen voorkomen (Brayfield 2020).
- Thyrotoxische crisis is soms gemeld na massale of chronische intoxicatie (Brayfield 2020).
- Convulsies, hartritme stoornissen, hartfalen, coma en dood zijn voorgekomen (Brayfield 2020).
- Schildklierhormonen kunnen soms een reeds bestaand myasthenisch syndroom uitlokken of verergeren (Brayfield 2020).

#### 7.2.1.3.1.3. Ongewenste effecten van liothyronine

Zie levothyroxine (volgens Martindale (Brayfield 2020)).

#### 7.2.1.3.1.4. Bijzondere voorzorgen betreffende thyroïdhormonen

- Schildklierhormonen moeten uiterst voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen zoals angina, hartfalen, myocardinfarct en hypertensie. (Brayfield 2020): thyroïdhormonen versnellen het hartritme en verhogen het zuurstofverbruik van het myocard (BCFI 2022b). Zo nodig moeten lagere aanvangsdoses, kleinere verhogingen en langere intervallen tussen verhogingen worden gebruikt. Een ECG uitgevoerd voor aanvang van de behandeling met levothyroxine kan helpen om onderliggende myocardischemie te onderscheiden van veranderingen veroorzaakt door hypothyroïdie (Brayfield 2020).
- Levothyroxine moet ook zeer geleidelijk worden ingevoerd bij oudere patiënten en bij patiënten met langdurige hypothyroïdie (BCFI 2022a, Brayfield 2020) om een plotselinge toename van de metabole eisen te voorkomen (Brayfield 2020).
- Levothyroxine mag niet worden gegeven aan patiënten met adrenale insufficiëntie zonder adequate corticosteroïdendekking, omdat de schildkliervervangingstherapie anders een acute adrenale crisis kan uitlokken. Een snelle diagnose en substitutie van corticosteroïden kan de ontwikkeling van een potentieel fatale crisis voorkomen. Er is op gewezen dat een verhoogde concentratie van thyroïd-stimulerend hormoon alleen niet noodzakelijk hypothyroïdie impliceert bij patiënten met chronische bijnierinsufficiëntie. Zelfs bevestigde hypothyroïdie is bij deze patiënten mogelijk niet permanent. (Brayfield 2020)
- Voorzichtigheid is ook geboden wanneer levothyroxine wordt gegeven aan patiënten met diabetes mellitus of diabetes insipidus (Brayfield 2020).
- Schildklierhormonen kunnen de convulsiedrempel beïnvloeden en voorzichtigheid is geboden wanneer levothyroxine wordt gegeven aan patiënten met epilepsie (Brayfield 2020).

#### 7.2.1.3.1.5. Thyroïdhormonen bij zwangerschap en lactatie

- Van bij het begin van de zwangerschap wordt bij een vrouw met hypothyroïdie een verhoging van de dosis levothyroxine aanbevolen (hogere behoefte aan schildklierhormoon tijdens de zwangerschap; risico's voor moeder en kind in geval van onderdosering). Regelmatige controle van de schildklierfunctie wordt aanbevolen. (BCFI 2022b)



- De meeste autoriteiten zijn van mening dat schildklierhormonen de placenta niet gemakkelijk passeren. Er is melding gemaakt van overdracht via de placenta, maar in zulke beperkte hoeveelheden dat een moeder met fysiologische concentraties van thyroxine en tri-joodthyronine geen normale schildklierhormoonconcentraties zou verschaffen aan een foetus met congenitale hypothyroïdie. (Brayfield 2020)
- Uit een systematische review en meta-analyse bleek dat de aanwezigheid van thyroïd-autoantilichamen bij vrouwen met een normale schildklierfunctie sterk geassocieerd was met een verhoogd risico op miskramen en vroeggeboorte. Er waren aanwijzingen dat behandeling met levothyroxine in lage dosis tijdens de zwangerschap deze risico's zou kunnen verminderen, maar verdere studies waren nodig. (Brayfield 2020)
- Minimale hoeveelheden schildklierhormonen worden verdeeld in de moedermelk. De laatste beschikbare richtlijn van de American Academy of Pediatrics merkte op dat er geen effecten waren waargenomen bij zuigelingen die borstvoeding kregen en waarvan de moeders levothyroxine gebruikten, en beschouwde het gebruik ervan als meestal verenigbaar met borstvoeding. (Brayfield 2020)
- Hoewel levothyroxine in moedermelk onvoldoende zal zijn om eventuele hypothyroïdie bij de zogende pasgeborene te behandelen, is gesuggereerd dat het de detectie van eventuele hypothyroïdie bij een dergelijke pasgeborene kan maskeren. Het BNF (British National Formulary) is echter van mening dat de betrokken hoeveelheden te klein zijn om de tests voor neonatale hypothyroïdie te beïnvloeden. (Brayfield 2020)

#### 7.2.1.3.1.6. Overdosis met thyroïdhormonen

- Symptomen van thyrotoxicose kunnen optreden binnen de eerste 6 uur na inname van liothyronine, maar kunnen na levothyroxine 2 tot 5 dagen uitblijven, vanwege de tijd die nodig is voor de metabole omzetting in liothyronine.
- Gemelde symptomen van thyrotoxicose zijn: koorts, aritmie, tachycardie, verhoogde bloeddruk, verwarring, agitatie, neurologische complicaties en coma. (Brayfield 2020)
- Levothyroxine-overdosering vereist een langere follow-up periode omdat de symptomen tot 6 dagen later kunnen optreden door de geleidelijke perifere omzetting van levothyroxine in tri-joodthyronine; glucocorticoïden kunnen worden gegeven om deze omzetting te verhinderen. (Brayfield 2020)
- Behandeling van een overdosis:
  - is meestal symptomatisch en ondersteunend.
  - Propranolol kan nuttig zijn om de symptomen van sympathische overactiviteit onder controle te houden.
  - De UK National Poisons Information Service stelt dat het nut van maagspoeling bij acute overdosering van levothyroxine onzeker is. Orale actieve kool kan worden overwogen voor een volwassene of een kind dat zich binnen 1 uur na inname van een dosis van meer dan 100 µg/kg meldt.
  - Diurese en hemodialyse verbeteren de eliminatie niet omdat schildklierhormonen sterk eiwitgebonden zijn. Er is ook geconcludeerd dat plasmaferese en hemoperfusie geen significant klinisch voordeel bieden. (Brayfield 2020)

#### 7.2.1.3.1.7. Verkeerd gebruik van thyroïdhormonen

- Schildklierhormonen zijn uitgetoet bij de behandeling van zwaarlijvigheid bij euthyroïde patiënten, maar zij veroorzaken slechts tijdelijk gewichtsverlies, voornamelijk van spiermassa, en kunnen ernstige ongewenste effecten veroorzaken, vooral cardiale complicaties. Er is ook hypothyroïdie gemeld wanneer deze geneesmiddelen werden gestaakt bij voorheen euthyroïde patiënten die werden behandeld voor obesitas.



- Levothyroxine schijnt door sommige atleten te zijn misbruikt om gewichtsverlies te bevorderen; liothyronine is op soortgelijke wijze misbruikt. (Brayfield 2020)

#### 7.2.1.3.1.8. Toediening van thyroïdhormonen

- Het therapeutische piekeffect van gewone orale levothyroxine wordt soms pas na verscheidene weken bereikt en er is een trage reactie op veranderingen in de dosering. Tevens kunnen de effecten nog verscheidene weken aanhouden na ontwenning.
- Levothyroxine wordt gegeven als natriumzout in een enkele dagelijkse dosis. De absorptie ervan kan onregelmatig zijn en het wordt waarschijnlijk het best ingenomen op een lege maag, meestal voor het ontbijt.
- Bij hypothyroïdie kan een initiële orale dosis van 50 tot 100 µg levothyroxine-natrium per dag worden verhoogd met 25 tot 50 µg met tussenpozen van ongeveer 3 tot 4 weken totdat het tekort aan schildklier is gecorrigeerd en een onderhoudsdosis is vastgesteld. De onderhoudsdosis ligt gewoonlijk tussen 100 en 200 µg per dag.
- Bij patiënten ouder dan 50 jaar, bij patiënten met hartaandoeningen of bij patiënten met ernstige en langdurige hypothyroïdie, moet de behandeling geleidelijker worden ingevoerd: een initiële dosis van 12,5 tot 50 µg per dag, verhoogd met stappen van 12,5 tot 25 µg met tussenpozen van ongeveer 2 tot 8 weken, kan geschikt zijn voor de gebruikelijke onderhoudsdoses tussen 50 en 200 µg per dag.
- Hoewel levothyroxine bij hypothyroïdie gewoonlijk 's morgens op een lege maag wordt ingenomen, bleek uit een gecontroleerde studie dat de schildklierhormoonconcentraties verbeterden wanneer de dosis 's avonds werd toegediend. Er werden geen significante veranderingen gezien in de plasma-lipidenconcentraties of de levenskwaliteit van de patiënten.
- De aanbeveling om levothyroxine op een lege maag in te nemen is ook in twijfel getrokken, in het bijzonder omdat het problemen kan veroorzaken met de therapietrouw bij zuigelingen en kinderen. Amerikaanse deskundigen hebben gesuggereerd dat consistente toediening met betrekking tot timing en maaltijden belangrijker is dan de aan- of afwezigheid van voedsel (hoewel het geven met ijzer of calcium moet worden vermeden). Bovendien kunnen zuigelingenvoeding op basis van soja de absorptie van levothyroxine belemmeren, en frequente tests kunnen nodig zijn, vooral wanneer er veranderingen zijn in de voeding.
- Levothyroxine-natrium kan worden toegediend via een intraveneuze injectie. Het is ook intramusculair gegeven. Bij myxoedeem (hypothyroïde) coma kan aanvankelijk een dosis van 300 tot 500 µg via intraveneuze injectie worden gegeven. Verdere doses van 50 tot 100 µg kunnen dagelijks worden gegeven totdat de patiënt klinisch stabiel is en orale doses kan verdragen. (Brayfield 2020)

### 7.2.1.3.2. Jodium en jodiden

#### 7.2.1.3.2.1. Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten zijn een metaalsmaak, toegenomen speekselvorming, een branderige of pijnlijke mond; er kunnen coryza-achtige symptomen optreden en zwelling en inflammatie van de keel en speekselklieren. De ogen kunnen geïrriteerd en gezwollen zijn en er kan een verhoogde traanvorming optreden. Er kan zich longoedeem, dyspneu en bronchospasme ontwikkelen. Huidreacties omvatten milde acneforme erupties of, zeldzamer, ernstige erupties (iododermie).
- Andere gemelde effecten zijn depressie, slapeloosheid, impotentie, hoofdpijn en maag-darmstoornissen. Bijtende effecten op het maag-darmkanaal; braken, buikpijn en bloederige diarree kunnen voorkomen.



- Jodium en jodiden hebben wisselende effecten op de schildklier en kunnen hyperthyroïdie veroorzaken (het Iod-Basedow of Jod-Basedow fenomeen), alsmede struma en hypothyroïdie. Dit laatste is ook voorgekomen bij zuigelingen van moeders die tijdens de zwangerschap jodiden hadden gebruikt. Jodide kan door het lichaam worden geïsoleerd uit verschillende bronnen, waaronder een jodiumrijk dieet, of sommige ontsmettingsmiddelen en geneesmiddelen die jodium bevatten (amiodaron).
- Hoewel jodium nodig is voor de productie van schildklierhormonen, kan een te grote hoeveelheid hyperthyroïdie of zelfs paradoxaal struma en hypothyroïdie veroorzaken.
- Overgevoeligheidsreacties op jodiden kunnen bestaan uit urticaria, angio-oedeem, cutane bloedingen of purpura's, koorts, artralgie, lymfadenopathie en eosinofilie.
- Grote doses of langdurig gebruik van jodiden kunnen leiden tot een reeks ongewenste effecten, vaak "jodisme" genoemd, waarvan sommige lijken op overgevoeligheidsreacties.
- Systemische toxiciteit kan leiden tot hypotensie, tachycardie, koorts, hoofdpijn, delirium, metabole acidose en nierinsufficiëntie. Circulatiestoornissen door shock, longoedeem, aspiratiepneumonie of asfyxie kunnen voorkomen. Dodelijke slachtoffers zijn gemeld. Slokdarmstrictuur is een mogelijke complicatie als de patiënt het acute stadium overleeft.
- Bij overdosering van kaliumjodaat is toxiciteit van het netvlies waargenomen.
- De normale dagelijkse behoefte varieert van 100 tot 300 µg. Hoeveelheden van 500 µg tot 1 mg per dag hebben in de meeste gevallen waarschijnlijk geen schadelijke effecten op de schildklierfunctie.

#### 7.2.1.3.2.2. Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden wanneer preparaten die jodium of jodiden bevatten langdurig worden gebruikt, en dergelijke preparaten mogen tijdens de zwangerschap niet regelmatig worden gebruikt, tenzij jodiumsuppletie noodzakelijk is.
- Voorzichtigheid is ook geboden bij het geven van jodium of jodiden aan kinderen.
- Patiënten ouder dan 45 jaar of met nodulaire struma's zijn bijzonder gevoelig voor hyperthyroïdie wanneer zij jodiumsupplementen krijgen. Daarom moeten lagere doses worden gebruikt en suppletie met jodiumhoudende olie is wellicht niet geschikt. (Brayfield 2020)

#### 7.2.1.3.2.3. Zwangerschap en lactatie

- Jodium wordt door de borstklier geconcentreerd in moedermelk, zodat de zuigeling die borstvoeding krijgt voldoende jodium binnenkrijgt. Aangezien dit afhankelijk is van de voeding van de moeder, beveelt de WHO (World Health Organization) een dagelijkse jodiuminname van 200 µg aan voor vrouwen die borstvoeding geven.
- De BNFC (British National Formulary for Children) beschouwt behandeling met jodium of jodiden als een contra-indicatie voor borstvoeding. In de laatst beschikbare richtlijnen van de American Academy of Pediatrics wordt echter gesteld dat een dergelijke behandeling meestal verenigbaar is met borstvoeding, hoewel wordt opgemerkt dat struma of effecten op de schildklierfunctie zijn gemeld. (Brayfield 2020)

#### 7.2.1.3.2.4. Toediening

- Voor de profylaxe en behandeling van jodiumtekort kan het worden gegeven als kaliumjodide, kaliumjodaat of als gejodeerde olie. Ook natriumjodide is gebruikt.
- In het Verenigd Koninkrijk bedraagt de aanbevolen voedingsinname (reference nutrient intake, RNI) voor volwassenen 140 µg (1,1 micromol) jodium per dag en in de Verenigde Staten bedraagt de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (recommended dietary allowance, RDA) 150 µg.





- De International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, UNICEF en de WHO bevelen de volgende dagelijkse inname van jodium aan:
  - 90 µg voor zuigelingen en kinderen tot 59 maanden oud
  - 120 µg voor kinderen in het 6e tot 12e jaar
  - 150 µg voor adolescenten en volwassenen
  - 200 tot 250 µg voor zwangere en zogende vrouwen.
- Jodium of jodiden kunnen de neonatale schildklierfunctie onderdrukken en in het algemeen wordt aanbevolen jodiumverbindingen tijdens de zwangerschap te vermijden. Wanneer het echter essentieel is om neonatale struma en cretinisme te voorkomen, mag jodiumsuppletie niet aan zwangere vrouwen worden onthouden.
- Gebleken is dat jodiumsuppletie doeltreffend is om hersenschade bij de foetus te voorkomen, mits deze in het eerste of tweede trimester aan de moeder wordt toegediend; behandeling later in de zwangerschap was niet doeltreffend om de neurologische status te verbeteren, hoewel enige verbetering in de ontwikkeling werd gezien en de hypothyroïdie wordt gecorrigeerd.
- De WHO heeft verklaard dat in gebieden met matige tot ernstige jodiumtekorten jodiumhoudende olie die vóór of in elk stadium van de zwangerschap wordt toegediend, heilzaam is. De volgende doses worden aanbevolen tijdens de zwangerschap en gedurende één jaar na de bevalling:
  - 480 mg eenmaal per jaar intramusculair, of
  - 300 tot 480 mg eenmaal per jaar oraal, of
  - 100 tot 300 mg oraal om de 6 maanden
- Niet-zwangere vruchtbare vrouwen mogen het volgende krijgen:
  - 480 mg intramusculair eenmaal per jaar, of
  - 400 tot 960 mg eenmaal per jaar oraal, of
  - 200 tot 480 mg oraal om de 6 maanden (Brayfield 2020)

### 7.2.1.3.3. Selenium

#### 7.2.1.3.3.1. Ongewenste effecten

- Acute overdosering: gastro-intestinale stoornissen, spierspasmen. (BCFI 2022b) Kenmerkende symptomen van seleniumtoxiciteit zijn een knoflookachtige of zure ademgeur, braken en maagdarfstoornissen, rusteloosheid, hypersalivatie, spierspasmen, hemolyse, levernecrose, hersen- en longoedeem, coma en dood. (Brayfield 2020)
- Chronische overdosering: aantasting van huid, nagels en haar, (BCFI 2022b) zoals nagel- en haaruitval en dermatitis (Brayfield 2020), perifere neuropathie (BCFI 2022b), toxische effecten op de endocriene functie, hepatotoxiciteit, gastro-intestinale stoornissen, en dermatologische effecten zoals nagel- en haaruitval en dermatitis (Brayfield 2020). Er zijn ook aanwijzingen voor neurotoxiciteit en een mogelijk verhoogd risico op amyotrofe laterale sclerose (Brayfield 2020).

#### 7.2.1.3.3.2. Bijzondere voorzorgen

- De seleniumserumconcentraties moeten regelmatig worden opgevolgd (BCFI 2022b).

### 7.2.1.3.4. Vitamine D

#### 7.2.1.3.4.1. Contra-indicaties

- Hypercalciëmie; metastatische calcificatie (BCFI 2022b).



#### 7.2.1.3.4.2. Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, obstipatie, dorst, polyurie, stupor en weefselcalcificatie bij intoxicatie (BCFI 2022b).

#### 7.2.1.3.4.3. Bijzondere voorzorgen

- Vitamine D moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij zuigelingen, die een verhoogde gevoeligheid voor hypercalciëmie kunnen hebben, en bij patiënten met nierinsufficiëntie of calculi, of hartaandoeningen, die een verhoogd risico op orgaanschade zouden kunnen lopen indien hypercalciëmie optreedt. (Brayfield 2020).
- Bij behandeling met hogere doses dan 800 IE/dag vitamine D of bij gebruik van calcitriol, calcifediol en alfacalcidol, is controle van de calciëmie aangewezen. Bij gewone profylactische doses is dit overbodig (BCFI 2022b).
- Een soortgelijke controle wordt aanbevolen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen van moeders die farmacologische doses vitamine D krijgen (Brayfield 2020).
- Plasmafosfaatconcentraties moeten worden gecontroleerd tijdens een vitamine D-therapie om het risico van ectopische verkalking te verminderen (Brayfield 2020).

#### 7.2.1.3.4.4. Overdosis

- Overmatige inname van vitamine D leidt tot de ontwikkeling van hyperfosfatemie of hypercalciëmie (Brayfield 2020) met spierzwakte, apathie, hoofdpijn, anorexie, misselijkheid en braken, botpijn, ectopische calcificatie, proteïnurie, hypertensie en hartritmestoornissen (BCFI 2022a, Brayfield 2020). Geassocieerde effecten van hypercalciëmie zijn hypercalciurie, ectopische calcificatie, en nier- en cardiovasculaire schade. Chronische hypercalciëmie kan leiden tot algemene vaatverkalking, nefrocalcinose en snelle achteruitgang van de nierfunctie (BCFI 2022a, Brayfield 2020).
- Symptomen van overdosering zijn: anorexia, lusteloosheid, misselijkheid, braken, constipatie of diarree, polyurie, nocturie, zweten, hoofdpijn, dorst, slaperigheid en duizeligheid. De interindividuele tolerantie voor vitamine D varieert aanzienlijk; zuigelingen en kinderen zijn over het algemeen gevoeliger voor de toxische effecten ervan. In geval van toxiciteit moet het vitamine worden gestaakt. Er is gesteld dat vitamine D-voedingssupplementen schadelijk kunnen zijn voor personen die reeds een adequate inname krijgen via de voeding en blootstelling aan zonlicht, aangezien het verschil tussen therapeutische en toxische concentraties relatief klein is (Brayfield 2020).
- Van de krachtigste vormen van vitamine D, zoals alfacalcidol en calcitriol, kan redelijkerwijs worden verwacht dat zij een groter risico van toxiciteit inhouden; hun effecten worden echter snel ongedaan gemaakt bij stopzetting (Brayfield 2020).

#### 7.2.1.3.4.5. Zwangerschap en lactatie

- In rapporten wordt melding gemaakt van een grotere behoefte aan vitamine D-preparaten tijdens de zwangerschap voor de behandeling van hypoparathyroïdie. De benodigde dosis lijkt in de tweede helft van de zwangerschap toe te nemen.
- Hypercalciëmie tijdens de zwangerschap kan leiden tot aangeboren aandoeningen bij het nageslacht en neonatale hypoparathyroïdie. De risico's van onbehandelde hypoparathyroïdie bij de moeder voor de foetus worden echter groter geacht dan de risico's van hypercalciëmie als gevolg van vitamine D-therapie.
- Vitamine D komt terecht in de moedermelk, en de concentratie ervan lijkt te correleren met de hoeveelheid vitamine D in het serum van zuigelingen die uitsluitend borstvoeding krijgen.



Volgens de American Academy of Pediatrics is het gebruik van vitamine D gewoonlijk verenigbaar met borstvoeding, hoewel zij en anderen aanbevelen dat de zuigeling nauwlettend wordt gecontroleerd op hypercalciëmie of klinische verschijnselen van vitamine D-toxiciteit indien de moeder farmacologische doses vitamine D gebruikt. (Brayfield 2020)

### 7.2.1.3.5. Ijzer

#### 7.2.1.3.5.1. Contra-indicaties

- Hemochromatose, ijzerstapeling, herhaaldelijke bloedtransfusies (BCFI 2022b).
- Ijzerdextraan (I.V.): ernstige leverinsufficiëntie, hepatitis (BCFI 2022b).

#### 7.2.1.3.5.2. Ongewenste effecten

##### *Orale toediening*

- Gastro-intestinale stoornissen (BCFI 2022b), gastro-intestinale irritaties en buikpijn met misselijkheid en braken. Deze irriterende ongewenste effecten houden meestal eerder verband met de hoeveelheid ingenomen elementair ijzer dan met het soort preparaat. (Brayfield 2020)
- Diarree of obstipatie, zwartverkleuring van de feces (BCFI 2022b).
- Vloeibare orale preparaten en bruis-tabletten: ook reversibele verkleuring van de tanden (best innemen met een rietje) (BCFI 2022b).

##### *Intraveneuze toediening*

- Intraveneuze toediening, vooral van ijzerdextraan: hypotensie (vooral bij snelle intraveneuze toediening) gaande tot shock; systemische overgevoeligheidsreacties gaande tot ernstige anafylaxie, met verhoogd risico bij patiënten met allergische aandoeningen zoals astma of eczeem en bij patiënten met immunologische of inflammatoire aandoeningen (BCFI 2022b).
- Intramusculaire toediening: pijn en soms irreversibele bruinverkleuring van de huid op de plaats van injectie (BCFI 2022b).
- Overdosering kan aanleiding geven tot ernstige intoxicaties, vooral bij kinderen (BCFI 2022b).

#### 7.2.1.3.5.3. Bijzondere voorzorgen

- Ijzer toedienen zonder dat de oorzaak van de ferriprievetoestand gekend is, is af te raden.
- Toedienen tijdens of na de maaltijd vermindert de gastro-intestinale stoornissen maar vermindert ook de resorptie.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.
- Orale preparaten kunnen de gastro-intestinale ongemakken bij personen met een inflammatoire darmziekte verergeren.
- Intraveneuze toediening: het gebruik van een testdosis kan een anafylactische reactie niet voorspellen. De patiënt dient tijdens en na de intraveneuze toediening geobserveerd te worden, en reanimatiemateriaal moet voorhanden zijn. (BCFI 2022b)
- Ijzerverbindingen mogen niet worden gegeven aan patiënten die herhaaldelijk bloedtransfusies krijgen (Brayfield 2020).
- Orale en parenterale ijzertherapie mogen niet samen worden gebruikt (Brayfield 2020).

#### 7.2.1.3.5.4. Overdosis

Acute overdosering van ijzer kan worden onderverdeeld in vier stadia.



- eerste fase, tot 6 uur na orale inname: gastro-intestinale toxiciteit, met name braken en diarree. Andere effecten zijn cardiovasculaire stoornissen zoals hypotensie, metabole veranderingen waaronder acidose en hyperglykemie, en depressie van het centraal zenuwstelsel, variërend van lethargie tot coma. Patiënten met slechts een lichte tot matige vergiftiging komen over het algemeen niet verder dan deze eerste fase.
- tweede fase, die niet altijd wordt gezien, 6 tot 24 uur na inname: wordt gekenmerkt door een tijdelijke remissie of klinische stabilisatie.
- derde fase, 12 tot 48 uur na inname: de gastro-intestinale toxiciteit treedt opnieuw op, samen met shock, metabole acidose, ernstige lethargie of coma, levernecrose en geelzucht, hypoglykemie, stollingsstoornissen, oligurie of nierfalen, en mogelijk myocardiale disfunctie.
- De vierde fase kan enkele weken na inname optreden en wordt gekenmerkt door gastro-intestinale obstructie en mogelijk late leverschade.

Relatief kleine hoeveelheden ijzer kunnen symptomen van toxiciteit veroorzaken. Er is gesteld dat meer dan het equivalent van 20 mg/kg ijzer kan leiden tot enkele symptomen van toxiciteit en dat toxiciteit waarschijnlijk is bij doses die meer dan het equivalent van ongeveer 60 mg/kg ijzer bevatten; het equivalent van 200 tot 250 mg/kg ijzer wordt als potentieel dodelijk beschouwd. Serum-ijzerconcentraties zijn ook gebruikt als indicatie voor de ernst van overdosering. (Brayfield 2020)

Overdosering bij zwangerschap: Beperkte gegevens over de behandeling van ijzeroverdosering in de zwangerschap van de UK National Teratology Information Service, suggereerden dat behandeling met desferrioxamine niet moet worden onthouden indien klinisch geïndiceerd. De meeste zwangerschappen hadden een normale afloop. Uit een literatuuronderzoek naar overdosis ijzer bij zwangere vrouwen bleek dat vrouwen met piekserum-ijzerconcentraties groter dan of gelijk aan 4 µg/mL vaker symptomen vertoonden, maar dat er geen verband bestond tussen piekijzergehalte en frequentie van spontane abortus, vroeggeboorte, aangeboren afwijkingen of perinatale of maternale sterfte. Vrouwen met stadium 3 ijzertoxiciteit, gedefinieerd als vrouwen met lever-, nier- of hartfalen, hadden echter meer kans op spontane abortus, vroeggeboorte of overlijden. (Brayfield 2020)

## 7.2.1.3.6. Omega-3 vetzuren

### 7.2.1.3.6.1. Ongewenste effecten

- Dyspepsie en andere gastro-intestinale stoornissen (BCFI 2022b) waaronder misselijkheid, oprispingen, braken, abdominale zwelling, diarree en constipatie (Brayfield 2020)
- Matige verhoging van de leverenzymen (BCFI 2022b).
- Zelden: rash, urticaria, bloedingen (BCFI 2022b).

### 7.2.1.3.6.2. Bijzondere voorzorgen

- De preparaten variëren sterk in concentratie en zuiverheid. Sommige preparaten bevatten aanzienlijke hoeveelheden vitamine A en D en langdurig gebruik zou toxiciteit kunnen veroorzaken.
- Er bestaat een theoretische mogelijkheid van een vitamine E-tekort bij langdurig gebruik, hoewel veel preparaten vitamine E bevatten als antioxidant.
- Er is bezorgdheid geuit over de hoge calorische waarde en het cholesterolgehalte van sommige preparaten.
- Omega-3-vetzuren hebben een antitrombotische werking en moeten met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met hemorragische aandoeningen of aan patiënten die anticoagulantia of andere geneesmiddelen die de stolling beïnvloeden, krijgen.



- De leverfunctie moet worden gecontroleerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis, vooral bij gebruik van hoge doses.
- Voorzichtigheid kan ook geboden zijn bij astmapatiënten die gevoelig zijn voor aspirine, aangezien omega-3-vetzuren de prostaglandinesynthese kunnen beïnvloeden. (Brayfield 2020)

## 7.2.2. Wat zegt de deskundige? (Kaufman 2022) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

### Mogelijke ongewenste effecten van behandeling met levothyroxine

Ongewenste effecten van behandeling met levothyroxine zijn het gevolg van overdosering en zijn dan ook de symptomen van thyrotoxicose zoals palpitaties, nervositeit, slaapstoornissen, vermagering, zweten. De meest gevreesde complicaties zijn cardiale ritmestoornissen, in het bijzonder voorkamerfibrillatie. Bij risicopatiënten met vooraf bestaand coronair lijden, kunnen angineuze bezwaren optreden. Langdurige overdosering is een risicofactor voor osteoporose en fracturen. Er is een verhoogd risico op sterfte. Deze ongewenste effecten kunnen optreden bij overdosering van levothyroxine met een verlaagd TSH, in het bijzonder bij TSH <0,1 mU/L. In de praktijk lijkt overdosering frequent voor te komen. Symptomen kunnen ook optreden bij te snel opdrijven van de dosis bij het instellen van de behandeling, voornamelijk bij ernstige of lang bestaande hypothyroïdie. Hierbij is het traag progressief opdrijven van de dosis levothyroxine, te beginnen met niet meer dan 25 à 50 µg per dag, in het bijzonder belangrijk bij patiënten met hoger risico op complicaties, namelijk oudere patiënten en patiënten met (cardiale) comorbiditeit (Jonklaas 2014).

Behandeling met levothyroxine bij een patiënt met niet adequaat behandeld insufficiëntie van de bijnierschors kan een Addison-crisis uitlokken (Jonklaas 2014).

Optreden van allergie op een excipiëns in de tablet levothyroxine is anekdotisch. Sommige patiënten ervaren een gevoel van allergie of intolerantie voor levothyroxine en hebben een aantal, meestal specifieke klachten (hoofdpijn, palpitaties, angst, ...), die soms reeds bij nog hoog TSH en laag vrij T4 optreden. Allergie of intolerantie voor levothyroxine wordt niet verwacht aangezien het toegediend levothyroxine identiek is aan de lichaamseigen thyroxine. Mogelijk gaat het om een probleem van verkeerde toewijzing van klachten aan de effecten van de behandeling. Men kan pogen over te schakelen op een ander preparaat levothyroxine en de dosis zeer traag opdrijven (Jonklaas 2014).

## 7.2.3. Wat besluit de jury?

### 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. (BCFI 2022b)
- Verhoogde leverfunctietests
- Overgevoelighedsreacties
- 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?

### 7.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

#### 7.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Volgens het BTA 2016 wordt het voorschrijven van een merk of leverancier op naam niet nodig geacht voor de overgrote meerderheid van de patiënten die LT4 gebruiken. Dit werd gemotiveerd door de aanbevelingen van The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency die de kwaliteit en de consistentie van LT4-tabletten **op de Britse markt** waarborgen.

#### 7.3.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over studies ter zake.

### 7.3.2. Wat zegt de deskundige? (Kaufman 2022) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

Er kunnen kleine verschillen bestaan tussen preparaten levothyroxine, met bijvoorbeeld kleine verschillen in absorptie door verschil in formulering. Daarom wordt aanbevolen dat de patiënt zich zoveel mogelijk houdt aan éénzelfde preparaat, maar ook dit biedt geen garantie. In de voorbije jaren zijn immers voor farmaceutische specialiteiten levothyroxine wijzigingen in fabricatie doorgevoerd met weerslag op de bekomen T4 spiegels en nood aan dosisaanpassingen. Bij wijziging



van preparaat, zeker als symptomen optreden, is een extra controle TSH na minstens 6 weken aan te bevelen (Jonklaas 2022).

### 7.3.3. Wat besluit de jury?

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 hypothyroïdie?**

#### 7.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

##### 7.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

In geen van de richtlijnen werden specifieke aanbevelingen of opmerkingen over interacties gegeven.

##### 7.4.1.2. Wat zeggen de studies?

De literatuurstudie bevat geen gegevens over studies ter zake.



### 7.4.1.3. Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen (Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium (BCFI 2022a), Folia Pharmacotherapeutica, Martindale: The complete drug reference, 40th edition (Brayfield 2020))

#### 7.4.1.3.1. Interacties van thyroïdhormonen

- Verminderde resorptie van T4 bij gelijktijdige inname van ijzer, calcium, antacida, sojaproducten en anionenuitwisselaars; een interval van 3 tot 4 uren tussen de innames is aangewezen (BCFI 2022b).
- Verminderde resorptie van T4 (door verandering van de maag-pH) bij chronische behandeling met een PPI (BCFI 2022b).
- Thyroïdhormonen versterken de effecten van orale anticoagulantia (Brayfield 2020). Levothyroxine versterkt het anticoagulerend effect van vitamine K-antagonisten (BCFI 2022b).
- Orale oestrogenen, enzyminductoren (zoals barbituraten, carbamazepine, fenytoïne en rifampicine) en sommige protease-inhibitoren kunnen de vrije thyroxineconcentratie verlagen (BCFI 2022b). Enzyminductie bevordert het metabolisme van schildklierhormonen, wat leidt tot lagere serumconcentraties van schildklierhormonen (Brayfield 2020).
- Androgenen verlagen de concentratie van bindend globuline, wat kan leiden tot klinische hyperthyroïdie bij toediening aan postmenopauzale vrouwen die levothyroxine vervangende therapie krijgen (Brayfield 2020).
- Amiodaron kan de de-jodinerings van thyroxine tot tri-joodthyronine remmen, wat resulteert in een verlaagde concentratie tri-joodthyronine met een stijging van de concentratie inactief reverse tri-joodthyronine (Brayfield 2020).
- Sommige geneesmiddelen zoals lithium werken rechtstreeks in op de schildklier en remmen de afgifte van schildklierhormonen, wat leidt tot klinische hypothyroïdie (Brayfield 2020).
- De effecten van levothyroxine bij hypothyroïde patiënten kunnen verminderen door gebruik van sertraline, en de dosis levothyroxine moet mogelijk worden verhoogd (Brayfield 2020).
- Propranolol kan de de-iodinerings van thyroxine tot tri-iodothyronine remmen, wat resulteert in een verlaagde concentratie van tri-iodothyronine en een stijging van de concentratie van inactief reverse tri-iodothyronine (Brayfield 2020).
- Gevallen van hypothyroïdie en verminderde controle van hypothyroïdie werden gemeld na gelijktijdig gebruik van orlistat en levothyroxine. Dit zou het gevolg kunnen zijn van een verminderde resorptie van jodiumzouten en/of levothyroxine; mogelijk moet de dosis levothyroxine worden aangepast of moeten beide geneesmiddelen op verschillende tijdstippen van de dag worden ingenomen (BCFI 2010). De productinformatie in de Verenigde Staten beveelt aan patiënten te controleren op veranderingen in de schildklierfunctie als zij zowel levothyroxine als orlistat gebruiken; een interval van ten minste 4 uur tussen de toediening van beide geneesmiddelen is aangewezen (Brayfield 2020).

#### 7.4.1.3.2. Interacties van jodium en jodiden

- De effecten van jodium en jodiden op de schildklier kunnen worden gewijzigd door andere stoffen, waaronder amiodaron en lithium (Brayfield 2020).
- Gevallen van hypothyroïdie en verminderde controle van hypothyroïdie werden gemeld na gelijktijdig gebruik van orlistat en levothyroxine. Dit zou het gevolg kunnen zijn van een verminderde resorptie van jodiumzouten en/of levothyroxine; mogelijk moet de dosis





levothyroxine worden aangepast of moeten beide geneesmiddelen op verschillende tijdstippen van de dag worden ingenomen (BCFI 2010).

### 7.4.1.3.3. Interacties van vitamine D

- Verhoogd risico van hypercalciëmie bij associëren van calcium met hoge doses vitamine D (BCFI 2022a, Brayfield 2020), thiazidediuretica of fosfaat (Brayfield 2020).
- Het gebruik van sommige anti-epileptica (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en primidon (Brayfield 2020)) resulteert in hogere vitamine D-behoefte door snellere afbraak (BCFI 2022b).
- Rifampicine en isoniazide kunnen de werking van vitamine D verminderen (Brayfield 2020).
- Corticosteroïden kunnen het effect van vitamine D tegengaan (Brayfield 2020).
- Ketoconazol kan het metabolisme van paricalcitol remmen en deze geneesmiddelen moeten met de nodige voorzichtigheid samen worden gebruikt. Voorzichtigheid is ook geboden bij gebruik van paricalcitol met andere krachtige remmers van het cytochroom P450-iso-enzym CYP3A4 (Brayfield 2020).

### 7.4.1.3.4. Interacties van ijzer

- IJzerzouten worden oraal niet goed geabsorbeerd, en voedsel kan de absorptie ervan nog verder belemmeren (Brayfield 2020).
- Verminderde resorptie van o.a. bisfosfonaten, chinolonen, levodopa, levothyroxine en tetracyclines bij gelijktijdige inname van ijzer (BCFI 2022b).
- Verminderde resorptie van ijzer bij gelijktijdige inname van o.a. antacida, calciumzouten (BCFI 2022b), magnesium, minerale supplementen (Brayfield 2020), tetracyclines, chinolonen, melkproducten, koffie of thee (BCFI 2022b).
- Zinkzouten kunnen ook de opname van ijzer verminderen (Brayfield 2020).
- Een interval van minstens 2 à 3 uur tussen inname van ijzer en inname van andere geneesmiddelen is aangewezen (BCFI 2022b).
- De respons op ijzer kan vertraagd zijn bij patiënten die systemisch chlooramfenicol krijgen (Brayfield 2020).
- Sommige middelen, zoals ascorbinezuur en citroenzuur, kunnen de absorptie van ijzer juist verhogen (Brayfield 2020).

### 7.4.1.3.5. Interacties van omega-3-vetzuren

- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten bij gelijktijdig gebruik met hoge dosissen omega-3-vetzuren (BCFI 2022b).

## 7.4.2. Wat zegt de deskundige? (Kaufman 2022) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

### Geneesmiddeleninteracties bij behandeling van hypothyroïdie met levothyroxine

Geneesmiddelen die de behandeling met levothyroxine kunnen beïnvloeden zijn vrij talrijk. Naar het mechanisme van interferentie kan men een onderscheid maken tussen:

- 1) geneesmiddelen die de intestinale absorptie van levothyroxine verminderen ofwel door fysische interactie met levothyroxine of door het verlagen van de maagaciditeit, die belangrijk is bij de dissolutie van de tabletten;



- 2) geneesmiddelen die de eiwitbinding van levothyroxine in het plasma wijzigen door gewijzigde TBG-concentratie of door competitie met de eiwitbinding van levothyroxine;
- 3) geneesmiddelen die het metabolisme van levothyroxine wijzigen ofwel door P450 inductie en toegenomen hepatisch metabolisme, ofwel door versnelde deactivatie van T4 en T3 door versnelde dejodinatie type 3, ofwel door verminderde activatie van T4 naar T3 door inhibitie van dejodinase D2;
- 4) geneesmiddelen die centraal inwerken op de TSH-secretie,
- 5) geneesmiddelen die residuele secretiecapaciteit van de schildklier kunnen verminderen bijvoorbeeld via auto-immuniteit of door inhibitie van levothyroxine synthese (Jonklaas 2022, Benvenega 2020). De belangrijkste voorbeelden worden opgelijst in de tabellen 9 tot 13. Bij initiatie van langdurige behandeling met deze geneesmiddelen bij patiënten met hypothyroïdie behandeld met levothyroxine, is extra controle van TSH wenselijk en kan een dosisaanpassing nodig zijn. Hierbij moet men indachtig blijven dat bij gewijzigde toestand, zowel door medicamenteuze interferentie als na dosisaanpassing, het verschillende weken kan duren vooraleer een nieuw TSH-evenwicht is bereikt.

**Tabel 9.** Geneesmiddelen die kunnen interfereren met de intestinale absorptie van levothyroxine

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

\*mechanisme nog onzeker

**Tabel 10.** Geneesmiddelen die de plasma-eiwitbinding van thyroxine beïnvloeden

<b>Toegenomen eiwitbinding in plasma (= lager vrij T4; verminderde weefselbeschikbaarheid)</b>
Oestrogenen
Tamoxifen
Raloxifeen
Clofibraat
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 11.** 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 dejodinatie 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 12.** Geneesmiddelen die de secretie van het hypofysair TSH beïnvloeden

<b>Kunnen het TSH verlagen</b>
Corticosteroïden
Dopamine ( $\geq 0,4$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuut}$ ); dopamine-agonisten
Tricyclische antidepressiva
Bexaroteen
Metformine
Octreotide ( $\geq 100$ $\mu\text{g}/\text{dag}$ ); somatostatine-analogen
Monoclaal anti-PD-1 antilichamen (nivolumab; pembrolizumab)*
Monoclaal anti-CTLA-4 antilichamen (ipilumab; tremelimumab)*
<b>Kunnen het TSH verhogen</b>
Selectieve serotonine heropname remmers (SSRI)

\*cfr hypofysitis

**Tabel 13.** Geneesmiddelen die (residuele) thyroxineproductie kunnen verlagen

<b>Geneesmiddelen die thyroïditis kunnen induceren</b>
Tyrosine-kinase inhibitoren
Monoclaal anti-PD-1 antilichamen (nivolumab; pembrolizumab)
Monoclaal anti-CTLA-4 antilichamen (ipilumab; tremelimumab)
Monoclaal 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



## 7.4.3. Wat besluit de jury?

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 9.** 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 10.** Geneesmiddelen die de plasma-eiwitbinding van thyroxine beïnvloeden.

<b>Toegenomen eiwitbinding in plasma (= lager vrij T4; verminderde weefselbeschikbaarheid)</b>
Oestrogenen
Tamoxifen
Raloxifeen
Clofibraat
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 11.** 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 dejodinatie 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 12.** 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
Monoclaal anti-PD-1 antilichamen (nivolumab; pembrolizumab)*
Monoclaal anti-CTLA-4 antilichamen (ipilumab; tremelimumab)*
<b>Kunnen het TSH verhogen</b>
Selectieve serotonine heropname remmers (SSRI)

\*cfr hypofysitis

**Tabel 13.** Geneesmiddelen die (residuele) thyroxineproductie kunnen verlagen

<b>Geneesmiddelen die thyroïditis kunnen induceren</b>
Tyrosine-kinase inhibitoren
Monoclaal anti-PD-1 antilichamen (nivolumab; pembrolizumab)
Monoclaal anti-CTLA-4 antilichamen (ipilumab; tremelimumab)
Monoclaal 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 voedingssupplementen 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 aspecifieke 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.) 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, corticosteroïden, 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, corticosteroïden, tyrosinekinaseremmers, groeihormoon). Sommige geneesmiddelen kunnen een daling van de TSH-spiegel veroorzaken (corticosteroïden, 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 Dosereren van schildklier stimulerend hormoon (TSH) B 250 (Maximum 1) (Cumulregel 218, 311, 322)

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

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

546070 546081 Dosereren 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 Dosereren 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.

# Bibliografie

## Geselecteerde richtlijnen

### Hypothyroïdie en subklinische hypothyroïdie

Abbreviation	Guideline
<b>NICE 2019</b>	Thyroid disease: assessment and management; NICE guideline NG145; 2019.
<b>BMJ 2019</b> (Bekkering 2019)	Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, et al.; Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline; 2019.
<b>BTA 2016</b> (Okosieme 2016)	Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, et al.; Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee; 2016.

### Hypothyroïdie en zwangere vrouwen en vrouwen met infertiliteit

Abbreviation	Guideline
<b>ATA 2017</b> (Alexander 2017)	Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al.; Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum; 2017
<b>ETA 2014</b> (Lazarus 2014)	John Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al.; European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children; 2014
<b>ETA 2021</b> (Poppe 2021)	Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L et al., European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction, 2021
<b>ASRM 2015</b> (Medicine PCotASfR 2015)	Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; 2015

### Hypothyroïdie en obesitas

Abbreviation	Guideline
<b>ESE 2020</b> (Pasquali 2020)	Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, et al. ; European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity; 2020
<b>NHG 2020</b> (Van Binsbergen 2020)	NHG-werkgroep: Van Binsbergen JJ, Langens FNM, Dapper ALM, et al.; NHG-Standaard, Obesitas (M95) ; 2020.
<b>VA/DoD 2020</b> (Group TMOAOaOW 2020)	Department of Veterans Affairs, Department of Defense ; VA/DoD Clinical practice guideline for the management of adult overweight and obesity ; U.S. 2020.

### Symptomatologie: chronische moeheid

Abbreviation	Guideline
<b>NICE Fatigue</b> (NICE 2021)	Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management; NICE guideline; NG206; 2021
<b>DEGAM 2017</b>	Müdigkeit; S3-Leitlinie; DEGAM, AWMF 053-002; 2017.

### Symptomatologie: suppressietherapie bij euthyroid multinodulair struma

Abbreviation	Guideline
<b>AACE/ACE/AME 2016</b> (Gharib 2016)	Gharib H, Papini E, Garber JR, et al.; American association of clinical endocrinologist, American college of endocrinology, and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnostic and the management of thyroid nodules; 2016 update



## Referenties

(A Quick Reference Guide for Use of Thyroid Function Tests in Primary Care)

(Abraham 2019) Abraham P et al. Validation of the clinical frailty score (CFS) in French language. *BMC Geriatrics* 2019 ; 19: 322

(Alexander 2017) Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;27: 315-89.

(Alwan 2022) Alwan et al. Subclinical thyroid dysfunction and incident diabetes: a systematic review and an individual participant data analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Endocrinology* (2022) 187, S35-S46

(Andersen 2022) Andersen S, Karmisholt J, Bruun NH, Riis J, Noahsen P, Westergaard L, et al. Interpretation of TSH and T4 for diagnosing minor alterations in thyroid function: a comparative analysis of two separate longitudinal cohorts. *Thyroid Res [Internet]*. 2022 Dec 1 [cited 2022 Nov 5];15(1):1–8. Available from: <https://thyroidresearchjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13044-022-00137-1>

(Azran 2021) Azran et al. Hypothyroidism and levothyroxine therapy following bariatric surgery: a systematic review, meta-analysis, network meta-analysis, and meta-regression. *Surg Obes Relat Dis* (2021) 17, 1206-1217

(Bach-Huynh 2009) Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab.*2009;94(10):3905-3912.

(Bandeira-Echtler 2014) Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Richter B. Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;2014: Cd004098.

(BCFI 2010) BCFI. Geneesmiddelenbewaking: ongewenste effecten van orlistat. *Folia Pharmacotherapeutica* 2010.

(BCFI 2018) BCFI. Tremor van medicamenteuze oorsprong. *Folia Pharmacotherapeutica* 2018.

(BCFI 2022a) BCFI. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. <https://wwwbcfibe.nl/chapters> [last accessed: 01/06/2022].

(BCFI 2022b) BCFI. Hitteslag en maligne hyperthermie door geneesmiddelen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2022.

(BCFI 2022c). BCFI. Subklinische hypothyreoïdie bij ouderen: geen klinisch relevant voordeel van substitutietherapie met thyroïdhormonen. *Folia Pharmacotherapeutica* juni 2022, 49 <https://www.bcfi.be/nl/folias/3830>

(Bekkering 2019) Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen AF, Feller M, Moutzouri E, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ* 2019;365: l2006.

(Benvenega 2020) Benvenega S L-T4 Therapy in the Presence of Pharmacological Interferents. *Front. Endocrinol.* 2020;11:607446. doi:10.3389/fendo.2020.607446

(Bianco 2019) Bianco AC, Dumitrescu A, Gereben B et al. Paradigms of Dynamic Control of Thyroid Hormone Signaling. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1000-1047.

- (Biondi 2019) Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. JAMA [Internet]. 2019 Jul 9 [cited 2022 Nov 5];322(2):153–60. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2737687>
- (Biondi 2022) B Biondi, A R Coppola. Subclinical hypothyroidism in older individuals (narrative review). Lancet Diabetes Endocrinology 2022, 10 ; 129-141
- (Boland 2022) Boland B. Prise en charge de l’hypothyroïdie et usage rationnel des hormones thyroïdiennes: Hypothyroïdie et personnes âgées. Consensusvergadering RIZIV 24 november 2022
- (Bosma 2022) Bosma M, du Puy RS, Ballieux BEPB. Screening for thyroid dysfunction with free T4 instead of thyroid stimulating hormone (TSH) improves efficiency in older adults in primary care. Age Ageing [Internet]. 2022 Sep 2 [cited 2022 Nov 5];51(9):1–5. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article/51/9/afac215/6730560>
- (Boucai 2011) Boucai L. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific TSH reference limits. Thyroid 2011, 21 : 5-11
- (Brayfield 2020) Brayfield A. Martindale: The Complete Drug Reference (40th ed.). London: Pharmaceutical Press; 2020.
- (Brito 2021) Brito JP, Ross JS, El Kawkgi OM et al. Levothyroxine Use in the United States, 2008-2018. JAMA Intern Med. 2021;181(10):1402-1405.
- (Burlacu 2022a) Burlacu MC. Prise en charge de l’hypothyroïdie et l’usage rationnel des hormones thyroïdiennes : Approche basée sur la symptomatologie versus les paramètres biochimiques. Consensusvergadering RIZIV 24 november 2022
- (Burlacu 2022b) Burlacu MC, Attanasio R, Hegedüs L et al. Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients: a THESIS\* survey of Belgian specialists \*THESIS: treatment of hypothyroidism in Europe by specialists: an international survey. Thyroid Res. 2022 Mar 5;15(1):3.
- (Canaris 2000) Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000;160(4):526-34.
- (Cappola 2019) Anne R. Cappola. Thyrotropin (TSH) reference range should be changed in older patients. JAMA 2019, 322: 1961-62 (Editorial)
- (Carlé 2017) Carlé A, Faber J, Steffensen R et al. Hypothyroid Patients Encoding Combined MCT10 and DIO2 Gene Polymorphisms May Prefer L-T3 + L-T4 Combination Treatment - Data Using a Blind, Randomized, Clinical Study. Eur Thyroid J. 2017 Jul;6(3):143-151.
- (Carle 2021) Carle A, Karmisholt JS, Knudsen N et al. Does subclinical hypothyroidism add on any symptoms? Evidence from a Danish population-based study. Am J Med. 2021;S0002-9343(21):00222–9.
- (Casey 2017) Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. The New England journal of medicine 2017;376: 815-25.
- (Castagna 2017) Castagna MG, Dentice M, Cantara S et al. DIO2 Thr92Ala Reduces Deiodinase-2 Activity and Serum-T3 Levels in Thyroid-Deficient Patients. J Clin Endocrinol Metab. 2017 May 1;102(5):1623-1630.
- (Chaker 2022) Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, et al. Hypothyroidism. Nat Rev Dis Primers. 2022 May 19;8(1):30. doi: 10.1038/s41572-022-00357-7. Erratum in: Nat Rev Dis Primers. 2022 Jun 10;8(1):39.

- (Coll 2000) P P Coll and N N Abourizk. Successful withdrawal of thyroid hormone therapy in nursing home patients. *J Am Board Family Practice* 2000, 13 :403-407
- (College of Oncology 2021) College of Oncology (Belgium). National Expert-based practice guidelines differentiated thyroid cancer. Guidelines V1.2021
- (Costantine 2020) Costantine MM, Smith K, Thom EA, Casey BM, Peaceman AM, Varner MW, et al. Effect of Thyroxine Therapy on Depressive Symptoms Among Women With Subclinical Hypothyroidism. *Obstetrics and gynecology* 2020;135: 812-20.
- (Cramon 2022) Cramon PK, Bjorner JB, Groenvold M et al. Implementation of thyroid-related patient-reported outcomes in routine clinical practice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 28;13:1000682.
- (De Grande 2017) De Grande LAC, (C-STFT) on behalf of the IC for S of TFT, van Uytfanghe K, (C-STFT) on behalf of the IC for S of TFT, Reynders D, (C-STFT) on behalf of the IC for S of TFT, et al. Standardization of Free Thyroxine Measurements Allows the Adoption of a More Uniform Reference Interval. *Clin Chem [Internet]*. 2017 Oct 1 [cited 2022 Nov 1];63(10):1642–52. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/63/10/1642/5612700>
- (Decallonne 2022) Decallonne B. 1. Algemene inleiding: algemeen concept van hypothyroïdie. Consensusvergadering RIZIV 24 november 2022
- (DEGAM 2017) DEGAM. Müdigkeit. AWMF online 2017.
- (Dhillon-Smith 2019) Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *The New England journal of medicine* 2019;380: 1316-25.
- (Diamanti-Kandarakis 2017) Diamanti-Kandarakis E, Dattilo M, Macut D et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Aging and anti-aging: a Combo-Endocrinology overview. *Eur J Endocrinol*. 2017 Jun;176(6):R283-R308.
- (Ding 2021) Ding Z, Liu Y, Maraka S, Abdelouahab N, Huang HF, Fraser WD, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes With Levothyroxine Treatment in Women With Subclinical Hypothyroidism Based on New Diagnostic Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology* 2021;12: 797423.
- (Duntas 2013) Duntas & Biondi. The Interconnections Between Obesity, Thyroid Function, and Autoimmunity: The Multifold Role of Leptin. *Thyroid* (2013) 23, 646-653
- (Dutta 2019) Dutta D, Garg A, Khandelwal D et al. Thyroid Symptomatology across the Spectrum of Hypothyroidism and Impact of Levothyroxine Supplementation in Patients with Severe Primary Hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019 May-Jun;23(3):373-378.
- (EFLM 2022) EFLM Biological Variation [Internet]. [cited 2022 Nov 5]. Available from: <https://biologicalvariation.eu/background>
- (Fatourechi 2009) Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: An update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2009 Jan 1 [cited 2022 Nov 5];84(1):65–71. Available from: <http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025619611608094/fulltext>
- (Favresse 2018) Favresse J, Burlacu MC, Maiter D et al. Interferences With Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm. *Endocr Rev*. 2018 Oct 1;39(5):830-850.





- (Feller 2018) Feller M, Snel M, Moutzouri E et al. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2018; 320 1349–1359.
- (Fierrabraci 2018) Fierrabraci et al. Weight Loss and Variation of Levothyroxine Requirements in Hypothyroid Obese Patients After Bariatric Surgery. *Thyroid* (2018) 26, 499-503
- (Furnica 2015) Furnica RM, Lazarus JH, Gruson D, Daumerie C. Update on a new controversy in endocrinology: Isolated maternal hypothyroxinemia. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(2).
- (Furnica 2017) Furnica RM, Gruson D, Lazarus JH, Maiter D, Bernard P, Daumerie C. First trimester isolated maternal hypothyroxinaemia: adverse maternal metabolic profile and impact on the obstetrical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(4).
- (Garmendia Madariaga 2014) Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F et al. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;99(3):923-31.
- (Gencer 2020) Gencer B, Moutzouri E, Blum MR, Feller M, Collet TH, Delgiovane C, et al. The Impact of Levothyroxine on Cardiac Function in Older Adults With Mild Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Clinical Trial. *The American journal of medicine* 2020;133: 848-56.e5.
- (Gharib 2016) Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules - 2016 Update Appendix. *Endocrine Practice* 2016;22: 1-60.
- (Gonzalez 2020) Gonzalez Rodriguez E, Stuber M, Del Giovane C, Feller M, Collet TH, Löwe AL, et al. Skeletal Effects of Levothyroxine for Subclinical Hypothyroidism in Older Adults: A TRUST Randomized Trial Nested Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2020;105.
- (Group TMOAOaOW 2020) Group TMOAOaOW. VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF ADULT OVERWEIGHT AND OBESITY. Department of Veterans Affairs, Department of Defense 2020.
- (Gruson 2022) Gruson D. Subclinical hypothyroidism. Consensusvergadering RIZIV 24 november 2022
- (Hashimoto 2022) Hashimoto K. Update on subclinical thyroid dysfunction. *Endocr J*. 2022;69(7):725–38.
- (Hegedüs 2003) Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev*. 2003;24(1):102–32.
- (Hegedüs 2022) Hegedüs L, Bianco AC, Jonklaas J et al. Primary hypothyroidism and quality of life. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Apr;18(4):230-242.
- (IFCC 2022) Standardization of Thyroid Function Tests (C-STFT) - IFCC [Internet]. [cited 2022 Nov 5]. Available from: <https://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/sd-committees/c-stft/>
- (Jonklaas 2014) Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-1751.
- (Jonklaas 2021) Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR et al. Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document. *Eur Thyroid J*. 2021 Mar;10(1):10-38.



- (Jonklaas 2022) Jonklaas J. Optimal thyroid hormone replacement. *Endocrine reviews* 2022;43(2):366-404. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab031>
- (Juiz-Valina 2019) Juiz-Valina et al. Effect of Weight Loss after Bariatric Surgery on Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Euthyroid Patients with Morbid Obesity. *Nutrients* (2019) 11, 1121; doi:10.3390/nu11051121
- (Kaptein 2009) Kaptein EM, Beale E, Chan LS. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94: 3663-75.
- (Kaufman 2022) Kaufman JM. Aanpak van hypothyreoïdie en rationeel gebruik van schildklierhormonen: Opvolging van medicamenteuze behandeling, ongewenste effecten en drug-drug interacties. Consensusvergadering RIZIV 24 november 2022
- (Kratzsch 2021) Kratzsch J, Baumann NA, Ceriotti F, Lu ZX, Schott M, van Herwaarden AE, et al. Global FT4 immunoassay standardization: an expert opinion review. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2021 May 26 [cited 2021 Jul 20];59(6):1013–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33554525>
- (Lapauw 2022) Lapauw B. Hypothyroïdie en lichaamsgewicht. Consensusvergadering RIZIV 24 november 2022
- (Lazarus 2014) Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *European thyroid journal* 2014;3: 76-94.
- (Leese 2016) Leese GP, Soto-Pedre E, Donnelly LA. Liothyronine use in a 17 year observational population-based study - the tears study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Dec;85(6):918-925.
- (Leng 2022) Leng T, Li X, Zhang H. Levothyroxine treatment for subclinical hypothyroidism improves the rate of live births in pregnant women with recurrent pregnancy loss: a randomized clinical trial. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2022;38: 488-94.
- (Lillevang-Johansen 2017) Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL et al. Excess mortality in treated and untreated hyperthyroidism is related to cumulative periods of low serum TSH. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2301–9.
- (Ly 2021) Ly SY, Pearce EN. Testing, monitoring and treatment of thyroid dysfunction in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(3):883-892.
- (Mairesse 2021) Mairesse A, Wauthier L, Courcelles L, Luyten U, Burlacu MC, Maisin D, et al. Biological variation and analytical goals of four thyroid function biomarkers in healthy European volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Dec 30];94(5):845–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33107075/>
- (Medicine PCotASfR 2015) Medicine PCotASfR. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertility and sterility* 2015;104: 545-53.
- (Millan-Alanis 2021) Millan-Alanis JM, González-González JG, Flores-Rodríguez A et al. Benefits and Harms of Levothyroxine/L-Triiodothyronine Versus Levothyroxine Monotherapy for Adult Patients with Hypothyroidism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2021 Nov;31(11):1613-1625.



- (Mir 2022) Mir F, Chiti H, Mazloomzadeh S. Short-Term Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Subclinical Hypothyroidism: A Comparative Approach of Iranian and American Guidelines. *Journal of thyroid research* 2022;2022: 9315250.
- (Mirjanic-Azaric 2020) Mirjanic-Azaric B, Jerin A, Radic Z. Thyroid stimulating hormone values of clinical decisions of hypothyroidism measurement by three different automated immunoassays. *Scand J Clin Lab Invest [Internet]*. 2020 Feb 17 [cited 2022 Nov 5];80(2):151–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31841041/>
- (Mooijaart 2019) Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ, Kearney PM, Rodondi N, Westendorp RGJ, et al. Association Between Levothyroxine Treatment and Thyroid-Related Symptoms Among Adults Aged 80 Years and Older With Subclinical Hypothyroidism. *Jama* 2019;322: 1977-86.
- (Mullur 2014) Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* (2014) 94, 355-382. doi:10.1152/physrev.00030.2013
- (Nazarpour 2017) Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, Azizi F. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *European journal of endocrinology* 2017;176: 253-65.
- (Nazarpour 2018) Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Minooe S, Rahmati M, et al. Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2018;103: 926-35.
- (Negro 2005) Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Human reproduction (Oxford, England)* 2005;20: 1529-33.
- (Negro 2006) Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91: 2587-91.
- (Negro 2016) Negro R, Schwartz A, Stagnaro-Green A. Impact of Levothyroxine in Miscarriage and Preterm Delivery Rates in First Trimester Thyroid Antibody-Positive Women With TSH Less Than 2.5 mIU/L. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016;101: 3685-90.
- (NICE 2019) NICE. Thyroid disease: assessment and management. NICE Guideline 2019.
- (NICE 2021) NICE. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. NICE Guideline 2021.
- (Okosieme 2016) Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clinical endocrinology* 2016;84: 799-808.
- (Pasquali 2020) Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *European journal of endocrinology* 2020;182: G1-g32.
- (Pearce 2013) Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J [Internet]*. 2013 Dec 1 [cited 2022 Nov 5];2(4):215–28. Available from: <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/2/4/ETJ356507.xml>



- (Perros 2022) Perros P, Hegedus L. Enhanced Well-Being Associated with Thyrotoxicosis: A Neglected Effect of Thyroid Hormones? *Int J Endocrinol Metab.* 2022 May 29;20(2):e127230.
- (Persani 2018) Persani L, Brabant G, Dattani M et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018 Oct;7(5):225-237.
- (Peterson 2016) Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC. Is a Normal TSH Synonymous With "Euthyroidism" in Levothyroxine Monotherapy? *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4964-4973.
- (Pirola 2016) Pirola I, Gandossi E, Agosti B, Delbarba A, Cappelli C. Selenium supplementation could restore euthyroidism in subclinical hypothyroid patients with autoimmune thyroiditis. *Endokrynologia Polska* 2016;67: 567-71.
- (Planck 2021) Planck T, Hedberg F, Calissendorff J. Liothyronine Use in Hypothyroidism and its Effects on Cancer and Mortality. *Thyroid.* 2021 May;31(5):732-739.
- (Pollock 2001) Pollock MA, Sturrock A, Marshall K et al. Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function tests within the reference range: randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ.* 2001 Oct 20;323(7318):891-5.
- (Poppe 2004) Poppe K, Glinoe D, Tournaye H et al. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with – and without thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3808-3812.
- (Poppe 2008) Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, et l. Impact of the ovarian hyperstimulation syndrome on thyroid function. *Thyroid* 2008; 18:801-802.
- (Poppe 2021) Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *European thyroid journal* 2021;9: 281-95.
- (Raverot 2020) Raverot V, Bonjour M, du Payrat JA, Perrin P, Roucher-Boulez F, Lasolle H, et al. Age- and Sex-Specific TSH Upper-Limit Reference Intervals in the General French Population: There Is a Need to Adjust Our Actual Practices. *Journal of Clinical Medicine* 2020, Vol 9, Page 792 [Internet]. 2020 Mar 14 [cited 2022 Nov 1];9(3):792. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/3/792/htm>
- (Rockwood 2005) Rockwood K et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173(5): 489-95
- (Ross 2018) D S Ross. Subclinical hypothyroidism in non-pregnant adults. *UpToDate* 2018
- (Rotondi 2009) Rotondi et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *European Journal of Endocrinology* (2009) 160, 403–408
- (Rotondi 2018) Rotondi M, Chiovato L, Pacini F, Bartalena L, Vitti P. Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Comment from the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association to the 2017 American Thyroid Association Guidelines—“The Italian Way.” <https://home.liebertpub.com/thy> [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Nov 5];28(5):551–5. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2017.0424>
- (Sackett 1996) Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72
- (Salvini 2014) Salvini et al. The crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *European Journal of Endocrinology* (2014) 171, R137-R152



- (Samuels 2018) Samuels et al. Effects of Altering Levothyroxine Dose on Energy Expenditure and Body Composition in Subjects Treated With LT4. *JCEM* (2018) 103: 4163–4175
- (Samuels 2018) Samuels MH, Kolobova I, Niederhausen M, Janowsky JS, Schuff KG. Effects of Altering Levothyroxine (L-T4) Doses on Quality of Life, Mood, and Cognition in L-T4 Treated Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 May 1;103(5):1997-2008.
- (Saravanan 2002) Saravanan P et al. Psychological well-being in patients on ‘adequate’ doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin. Endocrinol*. 2002; 57, 577–585.
- (Sawka 2019) Sawka AM, Cappola AR, Peeters RP, Kopp PA, Bianco AC, Jonklaas J. Patient Context and Thyrotropin Levels Are Important When Considering Treatment of Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*. 2019;29(10):1359-1363.
- (Sergio Neves 2018) Sergio Neves et al. Effect of Weight Loss after Bariatric Surgery on Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Patients with Morbid Obesity and Normal Thyroid Function. *Obes Surg* (2018) 28, 97-103
- (Shakir 2021) Shakir MKM et al. Comparative effectiveness of levothyroxine, desiccated thyroid extract, and levothyroxine+liothyronine in hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2021 ; 106, e4400–e4413.
- (Silva 2003) Silva. The thermogenic effects of thyroid hormone and its clinical implications. *Ann Intern Med* (2003) 139, 205-213
- (Stott 2017) Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *The New England journal of medicine* 2017;376: 2534-44.
- (Stuber 2020) Stuber MJ, Moutzouri E, Feller M, Del Giovane C, Bauer DC, Blum MR, et al. Effect of Thyroid Hormone Therapy on Fatigability in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism: A Nested Study Within a Randomized Placebo-Controlled Trial. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2020;75: e89-e94.
- (Surks 2007) Surks MI, Hollowell JG. Age-Specific Distribution of Serum Thyrotropin and Antithyroid Antibodies in the U.S. Population: Implications for the Prevalence of Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2022 Nov 1];92(12):4575–82. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/12/4575/2596923>
- (Talaie 2018) Talaie A, Ghorbani F, Asemi Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Thyroid Function in Hypothyroid Patients: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 2018;22: 584-8.
- (Taylor 2014) Taylor PN, Iqbal A, Minassian C et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med*. 2014;174:32–9.
- (Thayakaran 2019) Thayakaran R, Adderley NJ, Sainsbury C et al. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study. *BMJ*. 2019 Sep 3;366:l4892.
- (Thienpont 2017) Thienpont LM, van Uytvanghe K, de Grande LAC, Reynders D, Das B, Faix JD, et al. Harmonization of Serum Thyroid-Stimulating Hormone Measurements Paves the Way for the Adoption of a More Uniform Reference Interval. *Clin Chem* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Sep 10];63(7):1248–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522444/>



- (Tsai 2020) Tsai T-Y. Association of hypothyroidism and mortality in the elderly population. *J Clin Endocrinol Metab* 2020, 105: 2068-80
- (Unuane 2013) Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E et al. Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? *Thyroid* 2013. 23: 1022-1028
- (Unuane 2020) Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020
- (Unuane 2022) Unuane D. Hypothyroïdie bij zwangerschap en vrouwen met fertiliteitsproblemen. Consensusvergadering RIZIV 24 november 2022
- (Valdes 2017) Valdes et al. Reference values for TSH may be inadequate to define hypothyroidism in persons with morbid obesity: Di@bet.es study. *Obesity* (2017) 25, 788-793
- (Van Binsbergen 2020) Van Binsbergen JJ, Langens FNM, Dapper ALM, al e. *Obesitas (M95)*. NHG 2020.
- (Van de Castele 2022) Van de Castele M. Cijfers over verbruik van schildklierhormonen en aantallen testen uitgevoerd voor biochemische parameters. Consensusvergadering RIZIV 24 november 2022
- (van der Spoel 2021) van der Spoel E, Roelfsema F, van Heemst D. Within-Person Variation in Serum Thyrotropin Concentrations: Main Sources, Potential Underlying Biological Mechanisms, and Clinical Implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 24;12:32.
- (Van Dijk 2022) van Dijk MM, Vissenberg R, Fliers E, van der Post JAM, van der Hoorn MP, de Weerd S, et al. Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2022;10: 322-9.
- (van Hulsteijn 2020) van Hulsteijn et al., Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* (2020) 182, 11-21
- (van Vliet 2021) van Vliet NA, Bos MM, Thesing CS, Chaker L, Pietzner M, Houtman E, et al. Higher thyrotropin leads to unfavorable lipid profile and somewhat higher cardiovascular disease risk: evidence from multi-cohort Mendelian randomization and metabolomic profiling. *BMC Med* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Nov 5];19(1):1–13. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-021-02130-1>
- (Vasileiou 2020) Vasileiou M. Thyroid disease assessment and management : summary of the NICE Guidance (2019). *BMJ* 2020, 368 : m41
- (Walczak 2021) Walczak & Sieminska. Obesity and Thyroid Axis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* (2021) 18, 9434. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189434>
- (Walsh 2006) Walsh JP, Ward LC, Burke V, Bhagat CI, Shiels L, Henley D, Gillett MJ, Gilbert R, Tanner M, Stuckey BG. 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 Jul;91(7):2624-30.
- (Wang 2017) Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y, et al. Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2017;318: 2190-8.

(Wang 2020) Wang X, Zhang Y, Tan H, Bai Y, Zhou L, Fang F, et al. Effect of levothyroxine on pregnancy outcomes in women with thyroid autoimmunity: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and sterility* 2020;114: 1306-14.

(Wildisen 2021) Wildisen L, Feller M, Del Giovane C, Moutzouri E, Du Puy RS, Mooijaart SP, et al. Effect of Levothyroxine Therapy on the Development of Depressive Symptoms in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism: An Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial. *JAMA network open* 2021;4: e2036645.

(Winther 2016) Winther KH, Cramon P, Watt T et al. Disease-Specific as Well as Generic Quality of Life Is Widely Impacted in Autoimmune Hypothyroidism and Improves during the First Six Months of Levothyroxine Therapy. *PLoS One*. 2016; 11(6):e0156925.

(Wong 2016) Wong CKH, Lang BHH, Lam CLK et al. A systematic review of quality of thyroid-specific health-related quality-of-life instruments recommends ThyPRO for patients with benign thyroid diseases. *J Clin Epidemiol*. 2016; 78:63–72.

(Zhao 2022) Zhao C. Effects of levothyroxine on older patients with SCH : a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology* 2022, 13 : 913749

(Zijlstra 2021) Zijlstra LE, Jukema JW, Westendorp RGJ, Du Puy RS, Poortvliet RKE, Kearney PM, et al. Levothyroxine Treatment and Cardiovascular Outcomes in Older People With Subclinical Hypothyroidism: Pooled Individual Results of Two Randomised Controlled Trials. *Frontiers in endocrinology* 2021;12: 674841.

(Zulewski 1997) Zulewski H, Müller B, Exer P et al. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 ;82(3):771-6.