

T4 en T3 combinatietherapie

VOOR, TEGEN OF IETS ER TUSSENIN?

Combinatietherapie voor mensen met een traag werkende schildklier. Kan dat? En werkt dat? Voor veel patiënten een belangrijke vraag. Maar zo makkelijk is het antwoord niet.

TEKST, PROF. DR. E. FLIERS, INTERNIST-ENDOCRINOLOOG AMC,
AFDELING ENDOCRINOLOGIE EN METABOLISME



Sommige schildklierpatiënten met een te langzaam werkende schildklier (hypothyroïdie) hebben het idee dat hun behandeling met het medicijn levothyroxine (ook wel T4 genoemd) niet optimaal is, en beter vervangen zou kunnen worden door een combinatie van T4 en het biologisch actieve schildklierhormoon triiodothyronine (ook wel T3 genoemd).

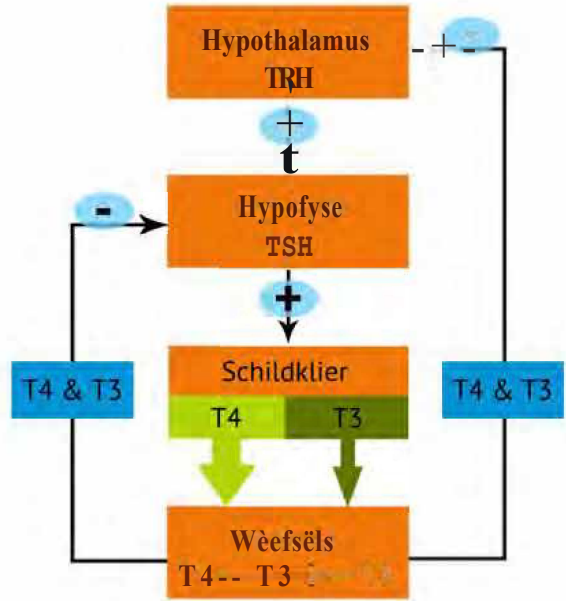
Het probleem

Vroeger werden patiënten met hypothyroïdie behandeld met dierlijk schildklierhormoon. De sterkte hiervan was niet eenvoudig te bepalen, en ook aan de zuiverheid moest veel aandacht worden besteed. Deze middelen op dierlijke basis, zoals Thyronon[®], bevatten zowel T4 als T3. De schildklier geeft namelijk schildklierhormoon af aan het bloed in twee vormen. Het merendeel wordt afgegeven in de biologisch inactieve vorm T4, en een kleiner deel wordt afgegeven in de vorm van het biologisch actieve schildklierhormoon T3.

T4 wordt in een aantal organen (zoals de lever, de hersenen, en de nieren) omgezet in T3. Toen het eenmaal mogelijk werd om kunstmatig T4 te produceren en de bepaling van de TSH-waarde beschikbaar kwam, dacht men dat de behandeling van h_yp othyroïdie voorgoed was opgelost. Toch blijken sommige patiënten ondanks behandeling met T4 en een goede TSH-waarde klachten te houden.

Afwijkende resultaten

Enkele jaren geleden verrichtten dr. E. Wekking en anderen neuropsychologisch onderzoek bij een groep patiënten met h_yp othyroïdie die T4 kregen. De resultaten werden vergeleken met de gemiddelde waarde in de algemene bevolking. Inderdaad bleken de patiënten met hypothyroïdie zich minder vitaal te voelen. Zij gaven zichzelf een lagere score voor hun welbevinden dan gemiddeld. Ook waren aandacht en sommige geheugentaken minder goed dan verwacht. Een mogelijke oorzaak is dat mensen zich minder vitaal kunnen voelen als er sprake is van een chronische ziekte. Dit betekent immers regelmatig doktersbezoek,



'Een aantal patiënten voelt zich wel degelijk beter door de combinatietherapie.'

waarschijnlijk ook bloedafname, en meestal ook inname van geneesmiddelen. Maar het zou ook kunnen komen doordat veel schildklierpatiënten met h_yp othyroïdie lijden aan een auto-immuunziekte. Het zou tot slot ook kunnen komen doordat met T4-behandeling de juiste hoeveelheden T4 en T3 in de weefsels niet worden bereikt. Inderdaad gaf dierexperimenteel onderzoek een aantal jaar geleden hier aanwijzingen voor. Het is dan ook niet verbazend dat er pogingen zijn gedaan de kwaliteit van leven van patiënten met h_yp othyroïdie te verbeteren door een combinatiebehandeling met T4 en T3. In 1999 gaf een publicatie van dr. Bunevicius in dit opzicht veel hoop, omdat stemming en cognitieve functies beter waren in de groep patiënten met combinatiebehandeling dan in de groep die met T4 alleen werd behandeld. De behandelperiode was echter heel kort (slechts 5 weken), en de doseringen waren zeer fors. Ook was de diagnose bij lang niet alle patiënten h_yp othyroïdie door een auto-immuunziekte, zodat er nog veel vragen overbleven. In de jaren na deze publicatie zijn diverse andere studies gerapporteerd,

die globaal genomen geen duidelijk voordeel van de combinatiebehandeling aantoonde. Ook een meta-analyse uit 2006, waarin alle kwalitatief goede studies samen werden geanalyseerd, gaf geen positief resultaat voor de combinatiebehandeling. Merkwaardig is dat de meeste internisten desondanks een aantal patiënten kennen die zich wel degelijk beter voelen met de combinatietherapie. Artsen en patiënten dienen zich dan ook af te vragen wat de argumenten voor en tegen de combinatiebehandeling zijn.



Argumenten voor combinatietherapie

Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat de hoeveelheden T3 en T4 in de weefsels niet volledig hersteld kunnen worden door behandeling met T4 alleen. Hiervoor is de combinatie van T4 en T3 nodig. Toevoegen van T3 bootst mogelijk ook bij de mens de gezonde situatie op weefselniveau beter na. Het feit dat in groepen van patiënten geen voordeel is aangetoond van combinatiebehandeling sluit niet uit dat er individuele patiënten zijn die er wel degelijk baat bij hebben. Hoe zou dat verklaard kunnen worden? Deze individuele patiënten hebben misschien ongunstige genetische variaties in de enzymen die T4 omzetten in T3, of in de schildklierhormoon transporteiwitten, waardoor T3 iets minder makkelijk beschikbaar komt in de doelorganen. Deze variaties hebben geen betekenis zolang er voldoende T3 is uit de eigen schildklier. Ze zouden wel belangrijk kunnen zijn als de eigen schildklier onvoldoende T4 en T3 maakt, en alle T3 volledig verkregen moet worden uit de T4-tabletten. Dit is echter zeer hypothetisch en de variaties kunnen op dit moment nog niet eenvoudig worden aangetoond.



Argumenten tegen combinatietherapie

In de bovengenoemde meta-analyse is geen voordeel van de combinatiebehandeling aangetoond. Het is dan ook niet rationeel (geen "evidence-based medicine") om patiënten met hypothyreoïdie te behandelen met T4 en T3 combinatiebehandeling. Een ander belangrijk tegenargument is dat het bloedonderzoek om de dosis te controleren aan de hand van de TSH-waarde veel minder betrouwbaar is dan bij de behandeling met enkel T4. Daardoor is bijvoorbeeld overbehandeling moeilijker vast te stellen, wat een gevaar zou kunnen opleveren voor de kwaliteit van het skelet of voor het hartritme. Ook onderbehandeling is moeilijker aan te tonen, wat bijvoorbeeld ongemerkt kan leiden tot een hoger cholesterol. Ook is het gebruik van T3 niet zonder gevaren bij patiënten met angina pectoris (drukkend gevoel en/of pijn midden op de borst

bij inspanning, red.). Over de langetermijneffecten van combinatiebehandeling zijn geen goede gegevens voorhanden. Tot slot: de hoeveelheid T3 in het bloed is veel variabler dan die van T4, waardoor kort na inname hartkloppingen of andere ongewenste klachten kunnen ontstaan.

Wat zegt de beroepsgroep?

Onlangs heeft de Nederlandse Internistenvereniging zich over T4 en T3 combinatietherapie uitgesproken (NIV Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen 2012). Het standpunt is dat de combinatietherapie overwogen kan worden bij patiënten met hypothyreoïdie die adequaat zijn behandeld en aanhouden-de klachten hebben. Wel dienen andere oorzaken van deze klachten uitgesloten te zijn. Men kan hierbij onder andere denken aan vitamine B12- of vitamine D-tekort, bloedarmoede of een depressie. De arts dient wel met de patiënt te bespreken dat het een experimentele behandeling betreft en bij voorkeur wordt de combinatietherapie door een internist voorgeschreven. Bij patiënten met **hartritmestoornissen kan de combinatie** beter niet worden toegepast. Tot slot: als er na drie maanden geen verbetering van de klachten is opgetreden, moet de behandeling worden gestaakt.