



NHG-Standaard Schildklierandoeningen

Inhoudsopgave

- [Inleiding](#)
- [Achtergronden](#)
 - [Begrippen](#)
 - [Epidemiologie](#)
 - [Fysiologie](#)
 - [Pathofysiologie](#)
 - [Oorzaken en beloop van hypothyreoïdie](#)
 - [Oorzaken en beloop van hyperthyreoïdie](#)
- [Richtlijnen diagnostiek](#)
 - [Anamnese](#)
 - [Lichamelijk onderzoek](#)
 - [Aanvullend onderzoek](#)
 - [Evaluatie](#)
 - [Hypothyreoïdie](#)
 - [Hyperthyreoïdie](#)
- [Richtlijnen beleid bij hypothyreoïdie](#)
 - [Voorlichting medicamenteuze behandeling](#)
 - [Medicamenteuze behandeling](#)
 - [Controles](#)
 - [Subklinische hypothyreoïdie](#)
- [Richtlijnen beleid bij hyperthyreoïdie](#)
 - [Voorlichting](#)
 - [Medicamenteuze behandeling \(facultatief\)](#)
 - [Controles](#)
 - [Verwijzen](#)
 - [Subklinische hyperthyreoïdie](#)

- [Schildklierandoeningen tijdens zwangerschap en post-partumperiode](#)
 - [Achtergrond](#)
 - [Post-partumthyreoïditis](#)
 - [Richtlijnen diagnostiek en evaluatie](#)
 - [Richtlijnen beleid](#)

NHG-Standaard Schildklierandoeningen (Tweede herziening)

Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM, Boer AM, Burgers JS, Bouma M, Sijbom M.

Huisarts Wet 2013;56(7):320-330. Deze standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie. Wessels P, Van Rijswijk E, Boer AM, Van Lieshout J (Huisarts Wet 2006;49(7):361-73).

Belangrijkste wijzigingen

- Aan patiënten met hypothyreoïdie jonger dan 60 jaar en zonder cardiale comorbiditeit kan direct bij aanvang van de behandeling de volledige substitutiedosis levothyroxine worden gegeven.
- Schildklierandoeningen tijdens zwangerschap en kraamperiode worden apart besproken.
- Het beleid bij subklinische hypo- en hyperthyreoïdie is gericht op vervolgen van de laboratoriumwaarden vanwege de grote kans op normalisatie van het TSH.
- De indicatie voor een schildklierscintigrafie bij hyperthyreoïdie in de eerste lijn is komen te vervallen.
- De termen koude en warme nodus worden niet langer gehanteerd in de standaard.

Kernboodschappen

- De huisarts kan patiënten met hypothyreoïdie vrijwel altijd zelf behandelen.
- De dosering levothyroxine wordt bij aanvang van de zwangerschap direct verhoogd met 25%.
- Bij alle zwangere patiënten met een schildklierandoening (in de voorgeschiedenis) worden bij aanvang van de zwangerschap de TSH-receptorautoantistoffen bepaald.
- De aanbevelingen voor aanvullende diagnostiek en behandeling van hyperthyreoïdie door de huisarts zijn facultatief.
- Patiënten met een solitaire nodus of met een dominante nodus in een multinodulair struma worden verwezen naar een internist-endocrinoloog voor aanvullende diagnostiek.

Inleiding

De NHG-Standaard Schildklierandoeningen geeft de huisarts richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van hypo- en hyperthyreoïdie bij volwassenen en bij veranderingen van de omvang van de schildklier, zoals een struma of een nodus. Door de lage incidentie van hyperthyreoïdie in de huisartsenpraktijk is de behandeling facultatief. De aanbevelingen voor zwangeren met een schildklierfunctiestoornis staan in een aparte paragraaf.

Deze NHG-Standaard en de richtlijn Schildklierfunctiestoornissen van de Nederlandse Internisten Vereniging zijn gelijktijdig herzien en sluiten op elkaar aan.

Achtergronden

Begrippen

TSH: thyroïdstimulerend hormoon. Bepaling van het TSH is dé screeningstest voor de schildklierfunctie.

Vrije T₄ : het deel van het totaal thyroxine (T₄) in het serum dat niet aan dragereiwitten is gebonden.

T₃: tri-jodothyronine is het biologisch actieve schildklierhormoon dat voornamelijk in de weefsels aanwezig is.

Anti-TPO: antistoffen gericht tegen thyreoperoxidase (TPO), een enzym dat betrokken is bij de productie van schildklierhormoon. Anti-TPO zijn vaak aantoonbaar bij een thyreoïditis van Hashimoto, maar ook bij een stille thyreoïditis en euthyreoïdie. De functionele betekenis van anti-TPO is niet opgehelderd.¹⁾

TSH-R-antistoffen: TSH-receptorautoantistoffen hebben dezelfde werking als TSH en stimuleren de aanmaak van T₄.¹⁾ De aanwezigheid van TSH-R-antistoffen is bewijzend voor de ziekte van Graves.

Hypothyreoïdie: aandoening waarbij sprake is van een verminderde schildklierfunctie. Kenmerkend is een verhoogde TSH en een verlaagd vrije T₄.

Hyperthyreoïdie: aandoening waarbij sprake is van een verhoogde schildklierfunctie. Kenmerkend is een verlaagde TSH en een verhoogd vrije T₄.

Subklinische schildklierfunctiestoornis: bevinding bij laboratoriumonderzoek waarbij het TSH te hoog of te laag is en het vrije T₄ een normale waarde heeft. De relatie met eventuele klachten van de patiënt is hierbij niet altijd duidelijk.²⁾

Oftalmopathie: een aandoening van de retrobulbaire weefsels, waardoor ooglidooedeem, pijnklachten, tranenvloed, dubbelzien, proptosis en soms visusstoornissen ontstaan. Het is een auto-immuunstoornis die optreedt bij de ziekte van Graves. Van de patiënten met de ziekte van Graves heeft 5% een ernstige, klinisch manifeste oftalmopathie en 45% (milde) oogklachten. De oogverschijnselen treden meestal tegelijk op met de schildklierklachten. Soms gaan ze er echter aan vooraf of ontstaan ze later.

Schildkliernodus: gelokaliseerde vergroting in de schildklier in de vorm van een knobbel. De aard van de knobbel varieert van benigne vergroting tot schildkliercarcinoom.

Struma: vergroting van de schildklier. Deze vergroting kan diffuus zijn of het gevolg van verscheidene noduli. In dit laatste geval spreekt men van een multinodulair struma.

Dominante nodus: een vergrote nodus (> 1 cm) in een multinodulair struma.

Epidemiologie

De incidentie van hypothyreoïdie in de huisartsenpraktijk varieert tussen de 120 en 170 per 100.000 patiënten per jaar en de incidentie van hyperthyreoïdie tussen de 30 en 50 per 100.000 patiënten per jaar.³⁾ Beide aandoeningen komen circa 5 maal vaker voor bij vrouwen dan bij mannen en nemen toe met de leeftijd. Het voorkomen onder autochtonen en allochtonen is gelijk.

De incidentie van een schildkliernodus en struma samen in de huisartsenpraktijk is 14 per 100.000 patiënten per jaar. Ook hier betreft het vooral vrouwen. Er is geen duidelijke relatie met de leeftijd. De incidentie van maligniteiten van de schildklier is 4,9 per 100.000 vrouwen en 2 per 100.000 mannen per jaar.⁴⁾

Fysiologie

De schildklier neemt een centrale plaats in bij de regulatie van het metabolisme in het lichaam. Als de schildklier te weinig schildklierhormonen produceert, resulteert dit in een verlaagd metabolisme. Bij een toegenomen afgifte van schildklierhormonen is het metabolisme verhoogd.

De schildklierfunctie wordt gereguleerd vanuit de hypothalamus en de hypofyse. TRH (*thyrotropin-releasing hormone*) uit de hypothalamus stimuleert de secretie van TSH in de hypofysevoorkwab, terwijl somatostatine en corticosteroiden de secretie remmen. TSH zet de schildklier aan tot productie van de schildklierhormonen thyroxine (T₄) en tri-jodothyronine (T₃).

Omgekeerd remt T₄ de productie van TSH, waardoor een evenwicht ontstaat. Bij schildklierfunctiestoornissen is dit evenwicht verstoord. Een normale TSH-concentratie sluit een schildklierfunctiestoornis nagenoeg uit. Een afwijkende uitslag is reden voor verdere diagnostiek.

De schildklier produceert ongeveer tien tot twintig keer zo veel T₄ als T₃. T₄ is een overwegend

inactief prohormoon dat in nieren, lever, hersenen, spieren en hypofyse wordt omgezet in het biologisch actieve hormoon T_3 . Het overgrote deel van T_3 en T_4 is gebonden aan eiwitten. Het niet-gebonden (vrije) T_3 en T_4 zijn de actieve hormonen. Aangenomen wordt dat T_3 de synthese van ribonucleïnezuur (RNA) beïnvloedt. Dit induceert de synthese van diverse enzymen, die de koolhydraat-, vet- en eiwitstofwisseling stimuleren.

Pathofysiologie

Schildklierfunctiestoornissen kunnen primair of secundair zijn. In 95% van de gevallen is er sprake van een *primaire* stoornis: de schildklier zelf is aangedaan. Het betreft dan vrijwel altijd een auto-immuunziekte. Patiënten met een schildklierfunctiestoornis als gevolg van een auto-immuunstoornis hebben een verhoogd risico op een andere auto-immuunstoornis, bijvoorbeeld diabetes mellitus type 1, reumatoïde artritis of pernicieuze anemie.⁵⁾ De belangrijkste secundaire oorzaak van hypothyreoïdie is iatrogeen. Bij de andere secundaire vormen ligt de oorzaak centraal, bijvoorbeeld in de hypofyse of hoger in het centrale zenuwstelsel.

Oorzaken en beloop van hypothyreoïdie

Thyreoiditis van Hashimoto is een chronische auto-immuunziekte van de schildklier en de belangrijkste primaire oorzaak van hypothyreoïdie. Anti-TPO zijn vaak aantoonbaar bij een *thyreoiditis van Hashimoto*, maar niet bewijzend voor de aandoening.¹⁾ Thyreoiditis van Hashimoto komt hoofdzakelijk voor bij vrouwen en is in 90 tot 95% van de gevallen de oorzaak van een niet-iatrogene hypothyreoïdie. De ziekte leidt op korte of lange termijn tot totaal functieverlies van de schildklier.

Stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoiditis is een auto-immuunziekte waarbij destructie van schildklierweefsel plaatsvindt, gevolgd door regeneratie. Bij deze vorm van *thyreoiditis* kan ook hyperthyreoïdie voorkomen. De aandoening geneest in één tot vier maanden. Meestal wordt de aandoening niet opgemerkt. Zelden is substitutietherapie nodig.

Iatrogene oorzaken van hypothyreoïdie zijn (hemi)thyreoidectomie of behandeling met radioactief jodium,⁶⁾ bestraling van de hals,⁷⁾ lithium of het gebruik van jodiumbevattende medicatie,⁸⁾ vooral amiodaron.⁹⁾ Wanneer na thyreoidectomie of na behandeling met radioactief jodium hypothyreoïdie ontstaat, is levenslange substitutietherapie nodig. De effecten van lithium- en jodiumbevattende medicatie zijn meestal twaalf weken na staken van deze middelen verdwenen. Door de lange halfwaardetijd van amiodaron kan de stapeling wel tot zes maanden na staken optreden en een aanhoudend effect geven op de schildklier.

Oorzaken en beloop van hyperthyreoïdie

De ziekte van Graves is een auto-immuunziekte van de schildklier. Kenmerkend hierbij is de aanwezigheid van TSH-R-antistoffen, die net zoals TSH op de receptoren van de schildklier werken en de schildklier stimuleren tot productie van T_4 . De aandoening ontwikkelt zich binnen 1 tot enkele maanden en komt vooral voor bij vrouwen op jonge en middelbare leeftijd. Circa 60% van de patiënten heeft een diffuus struma. Bij 70 tot 80% van de patiënten met hyperthyreoïdie is de ziekte van Graves de oorzaak. Bij sommige patiënten met milde klachten treedt binnen een jaar spontaan blijvende remissie op. Rokers hebben meer risico op het ontstaan en verergeren van oftalmopathie.¹⁰⁾

(Multi)nodulair struma is een diffuse knobbelvormige zwelling van de schildklier. Deze kenmerkt zich door de ontwikkeling van haarden die schildklierhormonen produceren, onafhankelijk van sturing door TSH. Het duurt verscheidene jaren voordat een nodulair struma tot volledige ontwikkeling is gekomen. De schildklier wordt langzaam groter, terwijl gelijktijdig de autonomie van de klier toeneemt. Na de ziekte van Graves is het (multi)nodulair struma de meestvoorkomende oorzaak van hyperthyreoïdie (10 tot 15%); bij ouderen is het de meestvoorkomende oorzaak.

Subacute thyreoiditis is een virale ontsteking van de schildklier. Deze kenmerkt zich door hevige pijn in de schildklierregio, koorts, koude rillingen, malaise, een tijdelijke thyreotoxicose (overmaat van schildklierhormoon in het bloed) gedurende enkele weken tot maanden, een verhoging van de bezinking en leukocytose. De aandoening geneest spontaan. Aan het herstel gaat soms een periode van hypothyreoïdie vooraf.

Toxisch adenoom is een autonoom functionerende benigne tumor en komt zelden voor. Kenmerkend hierbij is een solitaire schildkliernodus.

Iatrogene oorzaken van hyperthyreoïdie zijn het gebruik van lithium, jodiumhoudende contrastmiddelen of jodiumhoudende medicatie zoals amiodaron.^{8,9)}

Stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis kan zowel hypo- als hyperthyreoïdie veroorzaken, zie *Oorzaken en beloop van hypothyreoïdie*.

Richtlijnen diagnostiek

Anamnese

Vrijwel alle patiënten met een klinische schildklierfunctiestoornis hebben een aantal klachten en symptomen die kunnen passen bij een te traag dan wel te snel werkende schildklier. De anamnese is gericht op verheldering van de gepresenteerde klachten. Een uitgesproken beeld met klassieke symptomen is in de praktijk zeldzaam.¹¹⁾ De patiënt heeft meestal aspecifieke klachten en symptomen. Hypothyreoïdie kan door een verlaagd metabolisme leiden tot klachten als gewichtstoename, kouwelijkheid, obstipatie, bradycardie, myxoedeem in het gezicht en traagheid. Hyperthyreoïdie kan leiden tot klachten als vermoeidheid, gewichtsverlies ondanks goede eetlust, diarree, nervositeit, oftalmopathie en hartkloppingen. Zowel hypo- als hyperthyreoïdie kan gepaard gaan met moeheid, en menstruatiestoornissen veroorzaken. De voorspellende waarde van klachten die gepaard kunnen gaan met schildklierfunctiestoornissen is laag. Dit geldt zowel voor afzonderlijke klachten als voor combinaties van klachten.¹²⁾ Een uitzondering hierop vormt oftalmopathie: deze aandoening gaat vaak gepaard met de ziekte van Graves. Bij ouderen geldt in nog sterkere mate dat een schildklierfunctiestoornis lastig te herkennen is door het aspecifieke karakter van de klachten.

Bij (het vermoeden van) een schildklierfunctiestoornis gaat de huisarts na of er angineuze klachten, ritmestoornissen of klachten passend bij hartfalen bestaan. Dit is vanwege de consequenties voor de behandeling van hypothyreoïdie en een eventuele verwijzing naar de internist-endocrinoloog (zie ook *Richtlijnen beleid hypothyreoïdie* en *hyperthyreoïdie*).

De huisarts houdt rekening met een grotere kans op een schildklierfunctiestoornis bij:

- behandeling van hyperthyreoïdie met radioactief jodium of een hemithyreoïdectomie in de voorgeschiedenis;
- een positieve familieanamnese voor schildklierziekten;
- een recente partus (korter dan een jaar geleden) of een post-partumthyreoïditis in de voorgeschiedenis;
- gebruik van medicamenten die de schildklier kunnen beïnvloeden (jodiumhoudende contrastmiddelen, lithium en amiodaron);
- radiotherapie van het hoofd-halsgebied in de voorgeschiedenis;
- aanwezigheid van een auto-immuunziekte, zoals pernacieuze anemie;⁵⁾
- het syndroom van Down.¹³⁾

Er is geen onderzoek waaruit blijkt dat het zinvol is om periodiek te screenen bij patiënten met een verhoogd risico op een schildklierfunctiestoornis.

Lichamelijk onderzoek

Lichamelijk onderzoek van de schildklier is geïndiceerd:

- bij (het vermoeden van) een schildklierandoening;
- als de patiënt een zwelling in de hals ziet, een knobbel in de hals voelt, pijnklachten in de schildklierregio heeft of als de huisarts een zwelling ziet.

Voor uitleg over het lichamelijk onderzoek zie *kader*. Bij (verdenking op) een hyperthyreoïdie verricht de huisarts onderzoek naar het hartritme (pols, auscultatie hart) vanwege het verhoogde risico op atriumfibrilleren.¹⁴⁾ Afhankelijk van de gepresenteerde klachten kan de huisarts aanvullend lichamelijk onderzoek uitvoeren.

Aanvullend onderzoek

Bepaal het TSH:

- wanneer op grond van anamnese, lichamelijk onderzoek of voorgeschiedenis van de patiënt een schildklierfunctiestoornis wordt overwogen;¹⁵⁾
- bij onbegrepen klachten en bij problemen als onbegrepen vermagering dan wel onbegrepen gewichtstoename, hartfalen, atriumfibrilleren en dementie (zie de NHG-Standaarden

Hartfalen, Atriumfibrilleren en Dementie);

- bij een vermoeden van familiale hypercholesterolemie (zie het NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie) om een hypothyreoïdie uit te sluiten.

Laboratoria verrichten bij een afwijkende TSH een vrije-T₄-bepaling uit hetzelfde serummonster.

Wordt dit niet gedaan, dan vraagt de huisarts deze bepaling aan. Routinematig bepalen van de schildklierfunctie bij patiënten met een depressie of een angststoornis wordt niet aangeraden.¹⁶⁾

Bepaal op indicatie (zie ook *Evaluatie* en *stroomschema*):

- de TSH-R-antistoffen bij een (vermoeden op) hyperthyreoïdie;
- de bezinking en het aantal leukocyten bij een (vermoeden op) subacute thyreoïditis.

Echografie is geïndiceerd bij de diagnostiek van palpabele afwijkingen van de schildklier zonder functiestoornissen (*kader*). De enige indicatie voor echografie bij functiestoornissen van de schildklier is het vermoeden van een hyperthyreoïdie door een (multi)nodulair struma.¹⁷⁾ Deze is dan gericht op de aanwezigheid van een dominante nodus. De schildklier kan als gevolg van de ziekte van Graves licht gezwollen zijn, echografie is dan niet nodig. Er is geen indicatie voor een schildklierscintigrafie in de eerste lijn.¹⁸⁾

Evaluatie

De schildklierfunctiestoornis wordt vastgesteld op grond van de uitkomsten van laboratoriumdiagnostiek. Uitgegaan wordt van de referentiewaarden voor TSH en vrije T₄ zoals het laboratorium die aangeeft. Doorgaans worden de waarden aangehouden zoals vermeld in *tabel 1*.

Tabel 1 Referentiewaarden

TSH	0,4-4,0 mU/l
Vrije T ₄	9,0-24,0 pmol/l

Het *stroomschema* geeft de interpretatie van de mogelijke uitkomsten van het onderzoek.¹⁹⁾ Voor palpabele afwijkingen: zie *kader*.

Hypothyreoïdie

Voor het stellen van de diagnose hypothyreoïdie volstaat laboratoriumdiagnostiek van TSH en vrije T₄. Anti-TPO heeft onvoldoende onderscheidend vermogen voor differentiatie tussen de verschillende oorzaken van hypothyreoïdie (*stroomschema*).¹⁾ Er wordt onderscheid gemaakt tussen:

- *thyreoïditis van Hashimoto*; in ruim 90% van de gevallen is dit de oorzaak van de hypothyreoïdie;
- *een stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis*; dit gaat vaak onopgemerkt voorbij. Het onderscheid met een thyreoïditis van Hashimoto is soms moeilijk te maken, vaak zijn de klachten en laboratoriumafwijkingen minder ernstig, kenmerkend is het spontane herstel;
- *post-partumthyreoïditis*; bij een vrouw die binnen een jaar na een bevalling een hypothyreoïdie heeft, gaat het vermoedelijk om een post-partumthyreoïditis. Zie verder *Zwangerschap en kraamperiode*;
- *iatrogene oorzaak*; bij een schildklieroperatie, bestraling hals of gebruik van lithium of amiodaron.

Hyperthyreoïdie

Voor het stellen van de diagnose hyperthyreoïdie volstaat laboratoriumdiagnostiek van TSH en vrije T₄ (*stroomschema*). Voor het onderscheiden van de onderliggende diagnoses is lichamelijk onderzoek, aanvullend laboratoriumonderzoek en op indicatie echografisch onderzoek noodzakelijk. Er wordt onderscheid gemaakt tussen:

- *de ziekte van Graves*, bij positieve TSH-R-antistoffen;
- *(multi)nodulair struma*, bij een pijnloze schildklierzwellen en negatieve TSH-R-antistoffen, echografie is noodzakelijk voor het vaststellen van een dominante nodus;
- *subacute thyreoïditis*, bij pijn in de schildklierregio, koorts, koude rillingen, algehele malaise, verhoogde bezinking en leukocytose;
- *toxisch adenoom*, bij een solitaire nodus met hyperthyreoïdie;
- (vermoeden van) *post-partumthyreoïditis*, bij een vrouw die binnen een jaar na een bevalling

een hyperthyreoïdie heeft;

- (vermoeden van) *een iatrogene oorzaak*, bij recent toegediende jodiumhoudende contrastmiddelen of gebruik van lithium of amiodaron;
- *een stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis*, bij hyperthyreoïdie zonder schildklierzwellings of pijn en negatieve TSH-R-antistoffen.

Indicaties voor het direct verwijzen naar de internist-endocrinoloog zijn: multinodulair struma met een dominante nodus, toxisch adenoom en iatrogene hyperthyreoïdie.



(Klik afbeelding om te vergroten)

Stroomschema Diagnostiek bij vermoeden van een schildklierfunctiestoornis

Richtlijnen beleid bij hypothyreoïdie

Bij een *medicamenteus veroorzaakte hypothyreoïdie* gaat de huisarts na dan wel overlegt met de voorschrijvende arts of aanpassing van de behandeling mogelijk is. Na aanpassing van de medicamenteuze behandeling is elke zes weken controle van de schildklierwaarden noodzakelijk, tot normalisatie. Indien de waarden niet normaliseren of aanpassing van de medicamenteuze behandeling niet mogelijk is, wordt een behandeling ingesteld zoals beschreven onder Medicamenteuze behandeling. Bij een *thyreoïditis van Hashimoto* en een *iatrogene oorzaak van hypothyreoïdie* is een levenslange substitutietherapie nodig zoals beschreven onder *Medicamenteuze behandeling*. Een *stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis* wordt niet medicamenteus behandeld. De huisarts vervolgt in dat geval de schildklierwaarden elke zes weken tot normalisatie.

Voorlichting medicamenteuze behandeling

De huisarts licht de patiënt voor over het te verwachten beloop en bereidt de patiënt erop voor dat hij hoogstwaarschijnlijk levenslang substitutietherapie nodig heeft. De huisarts besteedt aandacht aan het motiveren van de patiënt tot therapietrouw en legt uit dat de instelfase, bij patiënten met cardiale comorbiditeit of ouder dan zestig jaar, mogelijk maanden in beslag zal nemen en dat het enkele weken duurt voordat de patiënt het eerste effect merkt van de medicatie. Het kan lang duren, maar meestal knapt de patiënt goed op. Het is belangrijk bij aanvang van de behandeling te benadrukken dat sommige patiënten restklachten blijven houden ondanks een goede medicamenteuze instelling. In aansluiting op de mondelinge voorlichting kan de huisarts de NHG-Patiëntenbrief over hypothyreoïdie meegeven en de patiënt wijzen op www.thuisarts.nl en het bestaan van patiëntenverenigingen.²⁰⁾

De huisarts instrueert vrouwen met een (subklinische) hypothyreoïdie om bij een zwangerschap op korte termijn op het spreekuur te komen. Zie voor verder beleid de paragraaf *Schildklierandoeningen tijdens zwangerschap en post-partumperiode*.

Medicamenteuze behandeling

Het doel van de behandeling van hypothyreoïdie is dat de patiënt klachtenvrij is dan wel zich zo optimaal mogelijk voelt en dat het TSH en vrije T₄ normaal zijn. Het TSH bevindt zich bij goed ingestelde patiënten veelal in het laag-normale gebied (het vrije T₄ is dan meestal hoog-normaal).^{14) 21)} De behandeling van hypothyreoïdie bestaat uit substitutie met levothyroxine. De substitutiedosis is gemiddeld 1,6 microg levothyroxine per kilogram lichaamsgewicht per dag, met een grote individuele variatie. Voor een volwassene komt dit meestal neer op 100 tot 125 microg 1 maal per dag, maar soms heeft een patiënt een hogere dosis nodig, tot wel 300 microg per dag. Met het vorderen van de leeftijd kan de behoefte aan levothyroxine afnemen tot 75% van de eerdere benodigde dosering.

De huisarts maakt bij aanvang van de behandeling onderscheid tussen twee groepen aan de hand van de volgende kenmerken:

- Groep 1: patiënten jonger dan 60 jaar zonder cardiale comorbiditeit.
- Groep 2: patiënten jonger dan 60 jaar met cardiale comorbiditeit, actueel of in de voorgeschiedenis en patiënten ouder dan 60 jaar.

Bij groep 1 kan de huisarts starten met een volledige substitutiedosis.²²⁾ Bij de groep 2 wordt de dosering altijd stapsgewijs verhoogd.

De behandeling in groep 1 is als volgt:

- Start met de volledige substitutiedosis van 1,6 microg levothyroxine per kg lichaamsgewicht. Dit komt voor een volwassene van 65 kg neer op 100 microg. Een veilige maximale startdosis lijkt 150 microg levothyroxine.²³⁾
- Controleer de patiënt na 6 weken met vooraf bepaling van het TSH en vrije T₄. Bespreek bijwerkingen, mogelijke cardiale klachten of eventuele vragen over de medicatie.
- Verhoog de dosis levothyroxine met 12,5 tot 25 microg met intervallen van 6 weken indien er nog klachten zijn en/of als het TSH nog verhoogd is. De mate van ophoging hangt af van de ernst van de klachten en het TSH en vrije T₄.

De behandeling in groep 2 is als volgt:

- Start met 12,5 tot 25 microg levothyroxine, de hoogte van startdosering hangt af van de leeftijd van de patiënt, de ernst van de cardiale comorbiditeit en de duur van de hypothyreoïdie. Verhoog de dosering na ten minste 2 weken steeds met 12,5 microg levothyroxine tot een dagdosering van 50 microg.
- Controleer vervolgens de patiënt 6 weken na de start van de behandeling en bespreek bijwerkingen, in het bijzonder mogelijke cardiale klachten of eventuele vragen over de medicatie.
- Controleer vervolgens na 6 weken met vooraf bepaling van het TSH en vrije T₄.
- Blijf de dosis levothyroxine vervolgens verhogen met 12,5 microg met intervallen van 6 weken tot de patiënt klachtenvrij is, dan wel zich zo optimaal mogelijk voelt en het TSH en vrije T₄ normaal is.

Voor beide groepen geldt:

- **Maak afspraken met de preferente apotheker over het afleveren van steeds hetzelfde geneesmiddelmerk levothyroxine in verband met mogelijke verschillen in resorptie.**²⁴⁾
- Instrueer de patiënt om de tabletten eenmaal daags in te nemen, steeds op hetzelfde tijdstip en op een lege maag met steeds dezelfde tijdsduur voor de maaltijd, bij voorkeur een half uur.²⁵⁾
- Pas de dosering levothyroxine aan op geleide van de klachten van de patiënt en streef daarbij naar een normaal TSH en vrije T₄, met in achtneming dat het TSH en vrije T₄ sneller verbeteren dan de klachten.
- **Een kleine verhoging van de dosering met 12,5 microg levothyroxine, ook al zijn TSH en vrije T₄ al normaal, kan ervoor zorgen dat de patiënt zich beter voelt.**
- Controleer het TSH en vrije T₄ pas 6 weken na elke doseringsverandering, aangezien het TSH dan pas is gestabiliseerd.
- Vermijd een TSH- en/of vrije-T₄-waarde die buiten de referentiewaarden valt, vanwege een verhoogd risico op complicaties zoals atriumfibrilleren.

Een combinatiebehandeling van levothyroxine met liothyronine (T₃) wordt niet aanbevolen. Er zijn geen voordelen aangetoond van de combinatiebehandeling boven behandeling met alleen levothyroxine en data over de veiligheid op lange termijn ontbreken.²⁶⁾

Bijwerkingen

De huisarts let bij de controles op klachten van overdosering of een te snelle verhoging van de dosis, zoals nervositas, hoofdpijn, zweten, pijn op de borst, palpitations, tachycardie, diarree, gewichtsverlies en psychische veranderingen. De patiënt wordt ook geïnstrueerd om in dat geval contact op te nemen. Een zeldzame bijwerking van de medicatie is jeuk door de hulpstoffen. Als dit zich voordoet, kan omzetten naar een preparaat van een andere fabrikant soms uitkomst bieden.

Interacties

Levothyroxine versterkt mogelijk tijdens de instelfase het effect van orale anticoagulantia.

Starten en aanpassen van de dosering moet worden gemeld bij de trombosedienst. Antacida, calciumzouten, magnesiumzouten, sucralfaat en ijzerzouten verminderen de absorptie van levothyroxine. Om die reden moet levothyroxine minstens 2 uur vóór deze geneesmiddelen worden ingenomen. Levothyroxine mag niet binnen 4 uur voor of na inname van colestyramine of colesvelam worden ingenomen. Bij gelijktijdig gebruik van levothyroxine met orale oestrogenen (ook orale anticonceptiva met oestrogenen), fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, rifampicine of ritonavir kan de behoefte aan levothyroxine toenemen (zie ook *Verwijzen*).²⁷⁾

Controles

Ondanks een optimale behandeling kunnen patiënten toch klachten houden, in het bijzonder vermindering van neurocognitieve functies en algemeen welbevinden.²⁸⁾ De huisarts overweegt bij persisterende klachten de mogelijkheid van bijkomende ziekten, in het bijzonder auto-immuunaandoeningen, zoals pernicioze anemie.⁵⁾ De huisarts controleert het TSH en vrije T₄:

- elke 3 maanden in het eerste jaar nadat de patiënt klachtenvrij is en het TSH en vrije T₄ normaal zijn;
- en heroverweegt de behandeling bij het vermoeden van een stille of lymfocyttaire thyreoïditis;²⁹⁾
- vervolgens jaarlijks bij stabiele waarden;
- bij klachten of instabiele waardes, dan vindt de controle eerder plaats.

Verwijzen

De huisarts verwijst patiënten met een hypothyreoïdie naar de internist:

- bij een centrale oorzaak (*stroomschema*);
- bij ernstige cardiale problemen, in ieder geval bij hartfalen en stabiele angina pectoris met klachten in de klasse III-IV van de NYHA (zie de NHG-Standaard Hartfalen en Stabiele Angina Pectoris voor uitleg NYHA-classificatie).³⁰⁾

In de volgende gevallen vindt de behandeling plaats in overleg met de internist:

- bij verschijnselen van een ernstige, langdurig onbehandelde hypothyreoïdie. Bij ouderen geeft dit een verhoogde kans op myxoedeem coma, een levensbedreigende aandoening.³¹⁾ Tevens is de patiënt gevoeliger voor levothyroxine en ontstaan er eerder bijwerkingen;
- bij een moeilijk instelbare diabetes mellitus type 1.³²⁾

Subklinische hypothyreoïdie

Een subklinische hypothyreoïdie verklaart zelden de mogelijke klachten van de patiënt. Indien er klachten bestaan, dient er naar een andere verklaring te worden gezocht; in veel gevallen normaliseert het TSH spontaan. De kans op normalisatie is omgekeerd evenredig met de hoogte van het TSH. Bij een TSH kleiner dan 6 mU/l is de kans op klinische hypothyreoïdie niet verhoogd ten opzichte van euthyreïdie en is de kans groot dat deze spontaan normaliseert.³³⁾ Is het TSH tussen de 6 mU/l en 10 mU/l, dan is de kans om klinische hypothyreoïdie te krijgen licht verhoogd maar de kans op spontane normalisatie van het TSH is groter. Is het TSH hoger dan 10 mU/l, dan is het risico op een klinische hypothyreoïdie iets hoger dan de kans op normalisatie. Bij een TSH < 6 mU/l is er een expectatief beleid.

Het beleid bij een subklinische hypothyreoïdie met TSH > 6 mU/l is als volgt:

- leg de patiënt uit dat er vaak geen relatie is met eventuele klachten en dat de waarden vaak spontaan normaliseren;
- herhaal na 3 maanden het TSH en vrije T₄; na 2 keer een afwijkende TSH is er sprake van een subklinische hypothyreoïdie;
- staak de controles bij normalisatie van het TSH;
- bepaal jaarlijks het TSH bij persisteren van het TSH > 6 mU/l;
- staak de controle na enkele jaren bij stabiele waardes;
- herhaal controle van het TSH bij klachten die wijzen op een hypothyreoïdie.

Behandeling met levothyroxine bij subklinische hypothyreoïdie wordt in het algemeen niet aanbevolen; er zijn geen aanwijzingen dat deze leidt tot verbetering van de klachten.^{34, 35)} Indien de huisarts toch een proefbehandeling met levothyroxine overweegt, alleen indien de patiënt dit wenst, jonger is dan 85 jaar, een TSH hoger dan 6 mU/l heeft en persisterende klachten of symptomen die niet anders verklaard kunnen worden, dan volgt hij het stappenplan zoals bij

patiënten met hypothyreoïdie ouder dan 60 jaar. De huisarts controleert elke 6 weken het TSH en vrije T₄ en de klachten (bijvoorbeeld via een klachtendagboek). Als 6 maanden na het bereiken van een normale TSH geen verbetering van de klachten is opgetreden, staakt de huisarts de behandeling.

Richtlijnen beleid bij hyperthyreoïdie

Deze paragraaf beschrijft alleen het beleid bij een hyperthyreoïdie op basis van de ziekte van Graves, stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis, subacute thyreoïditis en een multinodulair struma zonder dominante nodus. Bij een hyperthyreoïdie is zelden acuut ingrijpen noodzakelijk, behalve in geval van een levensbedreigende thyreotoxische storm; de symptomen zijn naast een hyperthyreoïdie, koorts, hartritmestoornissen, psychose en daling van het bewustzijn.

Voorlichting

De huisarts geeft de patiënt voorlichting over het ziektebeeld en legt uit dat veel verschillende klachten hiermee kunnen samenhangen. In aansluiting aan de mondelinge voorlichting kan de huisarts de NHG-Patiëntenbrief over hyperthyreoïdie meegeven en wijst hij op het bestaan van www.thuisarts.nl en patiëntenverenigingen.²⁰⁾ De huisarts adviseert aan vrouwen met een kinderwens een zwangerschap uit te stellen totdat de hyperthyreoïdie goed gereguleerd is, vanwege de gevaren voor de foetus. De huisarts instrueert vrouwen met de ziekte van Graves met een toekomstige kinderwens zich bij een wens tot zwangerschap te melden voor de bepaling van de TSH-R-antistoffen (zie *Zwangerschap en post-partumperiode*).

Bij de stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis en de subacute thyreoïditis is er geen indicatie voor medicamenteuze remming van de schildklier. Bij klachten zoals hartkloppingen schrijft de huisarts een bètablokker voor; zie *Medicamenteuze behandeling*.

Zowel de ziekte van Graves als het (multi)nodulair struma kunnen op verschillende manieren worden behandeld. De huisarts bespreekt de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties (*tabel 2*) en betreft de patiënt bij de besluitvorming en gaat daarbij na hoe de patiënt denkt over een eventueel levenslange medicamenteuze behandeling.

Tabel 2 Behandelopties bij hyperthyreoïdie op basis van de ziekte van Graves of een multinodulair struma

	<i>Voordeel</i>	<i>Nadeel</i>
Thyreostaticum	Bij de ziekte van Graves 40 tot 50% kans op een langdurige remissie na staken van de behandeling na 12 maanden, zonder risico op het ontstaan van hypothyreoïdie.	Langdurige behandeling met frequente controles; 50% kans op een recidief na staken bij de ziekte van Graves en vrijwel 100% bij (multi)nodulair struma. Bij een groot diffuus struma is langdurige remissie door medicamenteuze behandeling onwaarschijnlijk. Ernstige bijwerkingen: agranulocytose, acute pancreatitis, verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij gebruik in zwangerschap (dosis afhankelijk risico en hoogst in 1 ^e trimester).
Radioactief jodium	Snel resultaat. Veilig en effectief. Geeft verbetering bij obstructie en compressieklachten ten gevolge van een struma.	Na 1 jaar 30 tot 60% kans op hypothyreoïdie bij de ziekte van Graves en na 10 jaar 50 tot 80%. ³⁶⁾ De kans is afhankelijk van de dosis. Mag niet worden gebruikt in de zwangerschap en in de 6 maanden voorafgaand aan een zwangerschap.
Hemithyreoidectomie	Snel resultaat; geeft bij een groot struma cosmetisch een beter resultaat en geeft verbetering bij obstructie en compressieklachten.	Kans op hypothyreoïdie: 3% na een jaar en 30 tot 50% na 10 tot 20 jaar. Operatierisico, waaronder een laesie van de nervus recurrens.

Meestal worden patiënten met de ziekte van Graves behandeld met medicatie; de overige twee behandelingsmogelijkheden zijn even gelijkwaardig. Bij een recidief na staken van de medicatie zijn de drie therapeutische mogelijkheden weer gelijkwaardige keuzes.³⁷⁾ Omdat bij hyperthyreoïdie als gevolg van een multinodulair struma levenslange medicamenteuze behandeling noodzakelijk is, kan de keuze in dit geval eerder op een behandeling met

radioactief jodium vallen. De huisarts wijst rokende patiënten met de ziekte van Graves er op dat roken de kans op het ontstaan en verergeren van de oftalmopathie vergroot.¹⁰⁾

Medicamenteuze behandeling (facultatief)

Gezien de lage incidentie van hyperthyreoïdie in de huisartsenpraktijk is de behandeling hiervan door de huisarts facultatief. Met de patiënt wordt besproken waar de behandeling zal plaatsvinden, in de eerste of tweede lijn.

Hyperthyreoïdie kan medicamenteus worden behandeld volgens de combinatie- of de titratiemethode. Bij de combinatiemethode wordt de schildklier eerst volledig stilgelegd met een thyreostaticum, waarna levothyroxine wordt bijgegeven. Bij de titratiemethode wordt de schildklier partieel geremd met een thyreostaticum. Deze titratiemethode wordt in Nederland vooral toegepast tijdens de zwangerschap (of bij een zwangerschapswens) en de borstvoedingsperiode en wordt hier verder niet besproken. De combinatiemethode is gemakkelijker uitvoerbaar.

- Geef een thyreostaticum, bij voorkeur thiamazol 30 mg 1 maal daags 1 tablet en handhaaf deze dosering van het thyreostaticum gedurende de gehele behandeling. Adviseer vrouwen in de vruchtbare leeftijd om goede anticonceptie te gebruiken vanwege verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.
- Voeg een bètablokker toe gedurende de eerste 6 weken indien er veel klachten bestaan, totdat het effect van het thyreostaticum merkbaar is door een duidelijke afname van de klachten bij de patiënt. Bouw vervolgens de bètablokker af.³⁸⁾ Houd bij de keuze van een bètablokker rekening met de comorbiditeit. De voorkeur gaat uit naar metoprolol met vertraagde afgifte, startdosering 1 maal daags 100 mg.
- Controleer na 6 weken of het vrije T₄ normaal is; het TSH hoeft niet te worden bepaald, deze is pas na 12 weken na aanvang van de behandeling genormaliseerd.³⁹⁾ Herhaal de bepaling na 6 weken indien de vrije-T₄-waarde te hoog is.
- Start als het vrije T₄ genormaliseerd is met levothyroxine in een dosis van 1,6 microg per kilogram lichaamsgewicht per dag: voor een volwassene komt dit meestal neer op 100 tot 125 microg levothyroxine 1 maal daags, in te nemen op een nuchtere maag en elke dag op hetzelfde tijdstip.
- Controleer na 6 weken opnieuw: laat 1 week eerder het TSH en vrije T₄ bepalen en stel de dosering levothyroxine bij op geleide van het TSH en vrije T₄.
- Ga bij een goede instelling over op driemaandelijke controles gedurende het eerste jaar.
- Zet bij een (multi)nodulair struma de behandeling levenslang voort.
- Staak bij de ziekte van Graves de medicatie (thyreostaticum en levothyroxine) in 1 keer 1 jaar na het bereiken van euthyreoïdie. Controleer 6 weken na staken van de medicatie het TSH en vrije T₄.

Bijwerkingen, interacties en contra-indicaties van thyreostatica

Bij 1 tot 5% van de patiënten ontstaat exantheem, koorts, misselijkheid, paresthesieën, gewrichtspijn of voorbijgaande leukopenie. Ook is het risico op een acute pancreatitis verhoogd. Huidreacties verdwijnen soms spontaan bij het voortzetten van de behandeling. In de helft van de gevallen komt kruisovergevoeligheid tussen de verschillende thyreostatica voor.⁴⁰⁾ In de eerste 3 maanden van de behandeling ontstaat bij 0,2 tot 0,5% van de patiënten agranulocytose. De huisarts instrueert elke patiënt om symptomen van agranulocytose (koorts en keelpijn) te herkennen en adviseert dan direct contact op te nemen met de (dienstdoende) arts voor een citobepaling van het bloedbeeld. Routinematig bloedonderzoek is niet zinvol omdat agranulocytose zeer plotseling kan optreden. Na staken van de therapie treedt vrijwel altijd binnen enkele weken herstel op. De werking van cumarinederivaten neemt af bij het instellen op thyreostatica. De trombosedienst moet over het gebruik van thyreostatica worden ingelicht. De huisarts adviseert patiënten direct te stoppen met het gebruik van thiamazol of carbimazol bij verdenking op een pancreatitis. Patiënten die eerder een pancreatitis ontwikkelden tijdens het gebruik van thyreostatica mogen geen thiamazol of carbimazol gebruiken. Ook zwangere patiënten of patiënten met een zwangerschapswens mogen geen thiamazol of carbimazol gebruiken.

Controles

Na staken van de behandeling van de ziekte van Graves is gedurende het eerste jaar driemaandelijke controle van het TSH en bij een afwijkende waarde is controle van het vrije T₄

nodig. Na een jaar voldoet jaarlijkse controle van het TSH, of bij klachten eerder. Bij een recidief beoordeelt de huisarts opnieuw de drie verschillende behandelopties en overleg deze met de patiënt. De huisarts spreekt met patiënten die medicamenteus worden behandeld in verband met een multinodulair struma levenslang een jaarlijkse controle af, inclusief een bepaling van het TSH en vrije T₄. Bij klachten vinden de controles eerder plaats.

Verwijzen

De huisarts die patiënten met hyperthyreoïdie niet zelf behandelt verwijst hen hiervoor naar een internist. Afhankelijk van de klachten start de huisarts eventueel in overleg met een internist alvast een behandeling met een bètablokker of thyreostaticum.

Verwijs naar internist-endocrinoloog in ieder geval patiënten:

- met spoed bij wie een vermoeden bestaat van een thyreotoxische storm;
- met oftalmopathie;⁴¹⁾
- met de ziekte van Graves en een palpabele nodus;
- met een kinderwens of zwangerschap;
- met een secundaire oorzaak van de schildklierfunctiestoornis (*stroomschema*);
- met cardiale problemen, in het bijzonder hartfalen, atriumfibrilleren en angina pectoris;
- met een toxisch adenoom of dominante nodus bij een multinodulair struma;
- die kiezen voor een behandeling met radioactief jodium of voor een chirurgische behandeling;
- die amiodaron gebruiken.⁹⁾

Subklinische hyperthyreoïdie

Bij subklinische hyperthyreoïdie ontbreekt een duidelijke relatie met eventuele klachten. In het eerste jaar na ontdekking is het risico op het krijgen van hyperthyreoïdie licht verhoogd, maar het gebeurt vaker dat de schildklierwaarden spontaan normaliseren.⁴²⁾ Bij een patiënt met een subklinische hyperthyreoïdie is wel eerst nader onderzoek nodig naar een onderliggende oorzaak conform de diagnostiek bij een hyperthyreoïdie (*stroomschema*). Bij een positieve bevinding is er mogelijk sprake van een beginstadium van een van de aandoeningen die hyperthyreoïdie geven en kan al in een vroeg stadium de ziekte worden vastgesteld. Indien het nader onderzoek niet afwijkend is, dient naar een andere verklaring van de eventuele klachten worden gezocht.

Het beleid bij een subklinische hyperthyreoïdie is als volgt:

- verwijs patiënten met atriumfibrilleren naar de internist;⁴³⁾
- licht de patiënt voor dat er geen duidelijke relatie is tussen de bevindingen en eventuele klachten en dat de waarden vaak spontaan normaliseren;
- voer de diagnostiek conform hyperthyreoïdie uit (*stroomschema*);
- controleer daarnaast, ongeacht de uitkomst van de diagnostiek, het TSH en vrije T₄ 1 jaar lang elke 3 maanden;
- controleer na 1 jaar bij een persisterende subklinische hyperthyreoïdie jaarlijks;
- instrueer de patiënt om bij klachten, specifiek bij oftalmopathie, op het spreekuur te komen.

Behandeling wordt in het algemeen niet aanbevolen; er zijn geen aanwijzingen dat deze leidt tot verbetering van de klachten.⁴⁴⁾ Indien de huisarts een proefbehandeling overweegt, verwijst de huisarts of stelt hij in overleg met een internist een aangepaste behandeling in (bijvoorbeeld een lagere dosering thyreostatica). De behandeling hangt af van de onderliggende oorzaak (ziekte van Graves of (multi)nodulair struma) en de ernst van de laboratoriumafwijkingen.

Schildklierandoeningen tijdens zwangerschap en post-partumperiode

Achtergrond

Hypothyreoïdie

Tijdens de zwangerschap neemt de behoefte aan schildklierhormoon toe. Gezonde zwangeren kunnen aan deze extra behoefte voldoen door meer schildklierhormoon te produceren. Bij een maternale hypothyreoïdie lukt dat niet. Hierdoor is een hogere dosering levothyroxine nodig om

ervoor te zorgen dat de zwangere euthyreoot blijft. Euthyreoidie is noodzakelijk voor een goede ontwikkeling van het embryo. On(der)behandelde hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap verhoogt het risico op zwangerschapscomplicaties, zoals miskraam, zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, abruptio placentae, anemie en bloedverlies post partum, en geeft een verminderde cognitieve ontwikkeling van de foetus.

Hyperthyreoïdie

Hyperthyreoïdie geeft een verhoogd risico op een thyreotoxische storm bij de moeder, vooral rond de baring en kraambed. Daarnaast is er een verhoogd risico op intra-uteriene groeivertraging en op vroeggeboorte. Bij de ziekte van Graves zijn TSH-R-antistoffen de oorzaak van de hyperthyreoïdie. Na een succesvolle behandeling van de ziekte kunnen TSH-R-antistoffen soms langdurig aanwezig blijven. Tijdens de zwangerschap geven TSH-R-antistoffen een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties, ook als er geen klachten en/of hyperthyreoïdie aanwezig zijn. De antistoffen passeren de placenta en kunnen een foetale hyperthyreoïdie veroorzaken.

Post-partumthyreoïditis

Post-partumthyreoïditis is een spontaan genezende ontsteking van de schildklier die optreedt binnen het eerste jaar na de bevalling bij ongeveer 7% van de bevallen vrouwen.⁴⁵⁾ Er zijn 3 vormen. De eerste vorm betreft een voorbijgaande hyperthyreoïdie gevolgd door een voorbijgaande hypothyreoïdie waarna herstel van de schildklierwaarden optreedt. Bij de tweede vorm is er alleen een hyperthyreoïdie gevolgd door herstel. De derde vorm is een hypothyreoïdie gevolgd door herstel. De aandoening herstelt vrijwel altijd spontaan binnen een half jaar. In principe behoeft deze aandoening geen behandeling. Bij 25 tot 50% van de vrouwen die een post-partumthyreoïditis hebben doorgemaakt ontstaat in de jaren daarna een hypothyreoïdie.

Richtlijnen diagnostiek en evaluatie

Diagnostiek

De diagnostiek staat beschreven onder *Richtlijnen diagnostiek*.

Evaluatie

Het vaststellen van de diagnose post-partumthyreoïditis staat beschreven bij *Richtlijnen evaluatie*.

Richtlijnen beleid

Bestaande hypothyreoïdie

De huisarts bepaalt bij aanvang van de zwangerschap de TSH-R-antistoffen, indien aanwezig verwijst deze de patiënt naar de internist-endocrinoloog.⁴⁶⁾ Indien er geen TSH-R-antistoffen aanwezig zijn, kan de huisarts ervoor kiezen om de patiënte zelf te begeleiden tijdens de zwangerschap. Bij verwijzing naar de internist-endocrinoloog verhoogt de huisarts alvast de dosering levothyroxine met 25% om adequate maternale schildklierwaardes te behouden.⁴⁷⁾ Bij zwangere patiënten met hypothyreoïdie die de huisarts zelf behandelt is het volgende beleid van toepassing:

- verhoog de dosis levothyroxine met 25% zodra een zwangerschap is aangetoond;
- controleer bij zwangerschap 1 maal per 4 weken, het TSH en vrije T₄;
- streef naar een TSH tussen de 1 tot 2 mU/l;
- verhoog vervolgens de dosering levothyroxine op geleide van het TSH en vrije T₄; de uiteindelijke dosering is 25 tot 50% hoger dan de dosering voor de zwangerschap;
- verlaag direct na de bevalling de dosering naar de dosering van voor de zwangerschap;
- controleer vervolgens na 6 weken het TSH;
- verwijst de patiënte naar de internist-endocrinoloog indien het niet lukt om patiënte goed in te stellen.

Bij een hypothyreoïdie vastgesteld tijdens de zwangerschap overlegt de huisarts met de internist-endocrinoloog over de behandeling en verwijst de patiënt vervolgens indien gewenst naar de internist-endocrinoloog.

Tijdens borstvoeding is de behandeling met levothyroxine veilig en kan deze worden toegepast om fysiologische schildklierhormoonspiegels bij de moeder te bereiken.⁴⁸⁾

Subklinische hypothyreoïdie

Subklinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties.⁴⁹⁾ Behandeling van de subklinische hypothyreoïdie met levothyroxine is veilig tijdens de zwangerschap. Er is echter geen bewijs dat deze behandeling effectief is in het voorkomen van de zwangerschapscomplicaties.⁵⁰⁾

- Bepaal bij aanvang van de zwangerschap opnieuw het TSH en vrije T₄, die als uitgangswaarde dienen voor het verdere beleid. Indien deze normaal zijn of normaliseren tijdens de zwangerschap, volstaat eenmalige controle na 3 maanden.
- Controleer bij persistentie van subklinische hypothyreoïdie het TSH en vrije T₄ elke 4 weken gedurende de gehele zwangerschap.
- Indien een hypothyreoïdie ontstaat, behandel conform hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap.

(Subklinische) hyperthyreoïdie

Maternale hyperthyreoïdie geeft een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties. Verwijzing naar een internist-endocrinoloog is noodzakelijk. Ook een succesvol behandelde ziekte van Graves waarbij de TSH-R-antistoffen nog positief zijn, geeft een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties.⁵¹⁾

Het beleid bij een zwangerschap is als volgt:

- bepaal het TSH, vrije T₄ en TSH-R-antistoffen bij zwangeren met in de voorgeschiedenis de ziekte van Graves;
- verwijs zwangeren naar de gynaecoloog en internist-endocrinoloog met:
 - een (subklinische) hyperthyreoïdie;
 - positieve TSH-R-antistoffen.

Post-partumthyreoïditis

Bij een vrouw die binnen een jaar na een bevalling hyperthyreoïdie dan wel hypothyreoïdie heeft, is het volgende beleid van toepassing:

- bepaal TSH-R-antistoffen om de ziekte van Graves uit te sluiten bij een hyperthyreoïdie;
- overweeg symptoombehandeling bij hinderlijke klachten, bijvoorbeeld met een bètablokker. Zie *Medicamenteuze behandeling hyperthyreoïdie* voor keuze bètablokker;
- controle van de schildklierwaarden elke zes weken volstaat. Indien de waarden tweemaal achtereen normaal zijn, kan de controle worden gestaakt;
- legt uit dat er een verhoogd risico is op het ontstaan van een permanente hypothyreoïdie en instrueer de patiënte contact op te nemen bij klachten die hierop kunnen wijzen.

Bij persistentie van de hypo- of hyperthyreoïdie langer dan een half jaar is er sprake van een andere onderliggende oorzaak dan een post-partumthyreoïditis.

Richtlijnen diagnostiek en beleid bij palpabele afwijkingen van de schildklier

De diagnostiek bij een vergrote schildklier richt zich op het aantonen dan wel uitsluiten van een nodus in een schildklierzweeling; bij een nodus is de kans op een maligniteit vergroot. Maximaal 5% van alle noduli in de huisartsenpraktijk betreft een maligniteit.⁵²⁾ Een vergrote schildklier kan bij palpatie diffuus of nodulair vergroot zijn. Een nodulaire vergroting kan bestaan uit een enkele nodus of uit verscheidene noduli: een multinodulair struma. Een solitaire schildkliernodus is meestal een goedaardige zweeling maar het kan ook een maligniteit betreffen. Een dominante nodus is een nodus groter dan 1 cm in een multinodulair struma. Het risico op een maligniteit bij een palpabele solitaire nodus en bij een palpabele dominante nodus in een multinodulair struma is voor beide aandoeningen even groot.

Een euthyreotisch multinodulair struma kan jarenlang onveranderd aanwezig blijven. Het is ook mogelijk dat het struma geleidelijk in grootte toeneemt. Wanneer het struma klachten veroorzaakt, is behandeling geïndiceerd. Een euthyreotisch multinodulair struma kan zich

ontwikkelen tot een hyperthyreotisch multinodulair doordat autonoom functionerende noduli zich ontwikkelen (zie verder *Richtlijnen bij hyperthyreoïdie*). Wanneer er tevens sprake is van een functiestoornis, bepaalt deze het beleid en worden de richtlijnen gevolgd zoals bij hypo- en hyperthyreoïdie zijn beschreven.

Diagnostiek

- Besteed aandacht aan de klachten: vraag sinds wanneer de zwelling bestaat en of de grootte ervan is veranderd. Ga na of een schildklierziekte in de voorgeschiedenis of in de familie voorkomt. Let op heesheid of andere alarmsymptomen.⁵²⁾
- Palpeer vervolgens de schildklier door plaats te nemen achter de patiënt. Leg de handen losjes op de schildklier waarna de patiënt slikt.⁵³⁾ Stel vast of er sprake is van een diffuse zwelling van de schildklier, van een solitaire nodus of van verscheidene noduli met of zonder dominante nodus. Palpeer tevens de cervicale lymfeklierstations.
- Bepaal bij een patiënt met een vergrote schildklier het TSH en als dat afwijkend is, het vrije T₄. Volg bij een schildklierfunctiestoornis het beleid zoals daar beschreven.

Echografie van de schildklier is geïndiceerd bij:

- twijfel of de afwijking inderdaad in de schildklier gelokaliseerd is;
- twijfel over de aard van de schildklierzwelling bij palpatie;
- een multinodulair struma, ongeacht de schildklierfunctie, tenzij bij palpatie een evidente dominante nodus gevonden wordt.

Echografie met een punctie wordt niet aanbevolen in de eerste lijn.⁵²⁾

Evaluatie

Maak onderscheid tussen een diffuus vergrote schildklier, een multinodulair struma met of zonder dominante nodus en een solitaire nodus.

Beleid

Zie *tabel 3* voor een overzicht van het beleid.

- Controleer de patiënt met een (multinodulair) struma bij toename van de grootte van de zwelling of bij klachten. Bespreek de klachten en beoordeel de schildklier. Bepaal zo nodig opnieuw het TSH. Overleg met de patiënt of behandeling gewenst is.
- Verwijs een patiënt met een solitaire nodus of met een dominante nodus in een multinodulair struma naar de internist voor nadere diagnostiek (naar een eventuele maligniteit).

Tabel 3 Beleid bij een palpabele afwijking in de schildklier

<i>Palpabele afwijking *</i>	<i>Beleid</i>
Solitaire nodus	Verwijzing naar de internist
Diffuus struma	Behandeling bij klachten
Multinodulair struma zonder dominante nodus	Behandeling bij klachten
Multinodulair struma met dominante nodus	Verwijzing naar de internist

Totstandkoming

In maart 2012 startte een werkgroep met de NHG-Standaard Schildklieraandoeningen. De werkgroep bestond uit de volgende leden: dr. J. van Lieshout, huisarts te Arnhem en als onderzoeker verbonden aan het Scientific Institute for Quality of Healthcare, Universitair Medisch Centrum Nijmegen; dr. B. Felix-Schollaart, huisarts te Vught, tevens lid van de klankbordgroep NIV-richtlijn Schildklierfunctiestoornis; E.J.M. Bolsius, huisarts te Den Haag en A.M. Boer, huisarts te Krimpen aan den IJssel. Er werd geen belangenverstrengeling gemeld. De begeleiding van de werkgroep en de eindredactie berustte bij M. Sijbom, huisarts en wetenschappelijk medewerker. Dr. M. Bouma, huisarts

en M.M. Verduijn, apotheker, waren betrokken als senior wetenschappelijk medewerker, allen van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap van het NHG. L. Koch, huisarts, was betrokken als wetenschappelijk medewerker van de afdeling Implementatie van het NHG.

De patiëntenvereniging Schildklier Organisatie Nederland was betrokken bij de herziening.

Op 10 december 2012 werd de conceptstandaard besproken in een focusgroep bijgewoond door 9 huisartsen. In november 2012 werd de ontwerpstandaard voor commentaar verstuurd naar 50 aselect gekozen huisartsen uit het NHG-ledenbestand. Er werden 17 commentaarformulieren retour ontvangen. Tevens werd de ontwerpstandaard voor commentaar aan een aantal referenten gestuurd. Er werd commentaar ontvangen van prof.dr. A. Hermus, internist-endocrinoloog namens de NIV; prof.dr. E. Fliers, internist-endocrinoloog; prof.dr. A. van der Lugt, radioloog namens de NVVR; dr. M.A.M. Frasa, klinisch chemicus namens de NVKC; H.F. Boleij namens de Schildklier Organisatie Nederland; dr. J.A.H. Eekhof, huisarts en hoofdredacteur Huisarts & Wetenschap; J. Oitvoort namens Nefarma; E.M. de Vogel, W.J.M. Kwee-Zuiderwijk, dr. T. Schalekamp en D. Dost, allen apotheker namens het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum; dr. J.J. Duvekot, gynaecoloog namens de NVOG en M. Avonts, huisarts namens de Domus Medica België, de Vlaamse vereniging van huisartsen.

Vermelding als referent betekent overigens niet dat iedere referent de standaard inhoudelijk op elk detail onderschrijft. S. van Vliet en M. Lunter, beiden huisarts, hebben namens de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS) beoordeeld of de ontwerpstandaard antwoord geeft op de door de NAS gestelde vragen.

Noten

Noot 1: TPO, Anti-TPO en TSH-R-antistoffen

Thyreoperoxidase (TPO) is een enzym dat is betrokken bij de productie van schildklierhormoon. Bij de medicamenteuze behandeling van hyperthyreoïdie met propylthiouracil of thiamazol maakt men gebruik van remming van TPO [Drexhage 1998]. Wanneer iemand TPO-antistoffen heeft, is de kans dat hij hypothyreoïdie ontwikkelt vergroot. Door de vorming van deze antilichamen tegen thyreoperoxidase, thyreoglobulinen en andere bestanddelen van de schildklier wordt deze vernietigd. De hoogte van de spiegels van de antilichamen is echter geen maat voor de ernst van de ziekte. Het is niet duidelijk waarom sommige patiënten, bij wie antilichamen kunnen worden aangetoond, hypothyreoïdie krijgen en andere niet [Downs 2008, Longo 2012, McDermott 2009, Pearce 2003]. Vrouwen met TPO-antistoffen hebben een risico van 2 tot 3% per jaar om (subklinische) hypothyreoïdie te ontwikkelen. Hebben zij tevens een subklinische hypothyreoïdie met een TSH > 6 U/l, dan is het risico op de ontwikkeling van hypothyreoïdie 4 tot 5% per jaar. Bij mannen is de kans om hypothyreoïdie te ontwikkelen kleiner, echter de aanwezigheid van TPO-antistoffen verhoogt het risico bij mannen meer dan bij vrouwen, respectievelijke HR 25,0 (95%-BI 10,0-63,0) en 8,0 (95%-BI 5,0-25,0) [Vanderpump 1995]. Een overzichtsartikel van McDermott geeft aan dat bij meerdere oorzaken van een hypothyreoïdie (Hashimoto, post-partumthyreoïditis, stille of lymfocyttaire thyreoïditis en subacute thyreoïditis) TPO-antistoffen aanwezig kunnen zijn [McDermott 2009]. De aanwezigheid van anti-TPO heeft echter geen invloed op het beleid, waardoor er geen indicatie is voor de bepaling ervan.

TSH-receptorautoantistoffen (TSH-R-antistoffen) zijn de oorzaak van de ziekte van Graves. Deze antistoffen kunnen de placenta passeren en ook de foetale TSH-receptoren stimuleren. Hierdoor kan foetale en/of neonatale hyperthyreoïdie ontstaan. TSH-R-antistoffen kunnen ook aanwezig zijn bij zwangeren die in het verleden succesvol behandeld zijn voor hyperthyreoïdie en die een normale of zelfs een verlaagde schildklierfunctie hebben [NVOG 2010]. De TSH-R-antistoffentiter heeft een voorspellende waarde voor het ontstaan van foetale en/of neonatale hyperthyreoïdie. Laboratoria in Nederland gebruiken verschillende tests met verschillende afkapwaarden.

Noot 2: Subklinische schildklierfunctiestoornis

De in de standaard gebruikte definitie van subklinische schildklierfunctiestoornissen is in de internationale literatuur de meest gebruikelijke [Cooper 2012]. Het is een diagnose gebaseerd

op laboratoriumuitslagen. De term 'subklinisch' geeft aan dat de vrije T₄ zich in het normale referentiegebied bevindt met een afwijkende TSH. De relatie met eventuele klachten is niet altijd duidelijk. Subklinische schildklierfunctiestoornissen aan de hand van de laboratoriumuitslagen komen vaker voor dan de klinische vormen [Surks 2004].

↑ *Noot 3: Epidemiologie hypo- en hyperthyreoïdie*

De gegevens over de incidentie van schildklierfunctiestoornissen in de huisartsenpraktijk komen uit de Continue Morbiditeits Registratie (CMR) te Nijmegen [Donker 2012] over het jaar 2011 en uit de Tweede Nationale Studie over de jaren 2000 tot 2002 [Van der Linden 2004]. In de CMR was de prevalentie van hypo- en hyperthyreoïdie respectievelijk 24 en 8 per 1000 patiënten. De prevalentie van hypothyreoïdie nam bij mannen toe van 13 per 1000 in de groep 25- tot 44-jarigen tot 39 per 1000 bij de groep van 75 jaar en ouder; bij vrouwen in dezelfde leeftijdsgroepen nam de prevalentie toe van 25 naar respectievelijk 138 per 1000. De cijfers van de CMR laten in vergelijking met de Tweede Nationale Studie een toename van de prevalentie zien. Zo was de prevalentie van hypo- en hyperthyreoïdie in de Tweede Nationale Studie respectievelijk 5,8 en 1,9 per 1000 patiënten [Van der Linden 2004]. De toename van de prevalentie komt volgens De Jong door bevolkingsgroei, vergrijzing van de bevolking, opzoeken van medische informatie op het internet door patiënten, de publicatie van de NHG-Standaard in 2006 met informatie over subklinische hypothyreoïdie en de toename van bepaling van de schildklierfunctie door de huisarts [De Jong 2012]. In de Tweede Nationale Studie werden voor 25- tot 64-jarigen geen verschillen in prevalentie gevonden tussen autochtonen, westerse en niet-westerse allochtonen [Van der Linden 2004]. In West-Europa zijn er grote verschillen in het voorkomen van schildklierfunctiestoornissen. In een Engels onderzoek komt hypothyreoïdie negenmaal zo veel voor als in een Deens onderzoek [Laurberg 2005]. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn een verschil in jodiuminname met de voeding en genetische verschillen tussen de bevolkingen.

↑ *Noot 4: Epidemiologie knobbel/zwelling, struma/noduli en maligniteit*

In de Tweede Nationale Studie van 2004 was de incidentie van een knobbel/zwelling 0,2 en van struma/noduli 0,3 per 1000 patiënten per jaar. De gegevens in de hoofdtekst over de incidentie van maligniteiten van de schildklier zijn gebaseerd op de registratie van de Vereniging van Integrale Kankercentra in de periode van 2000 tot 2010 [Integraal kankercentrum Nederland 2012]. In 2010 werd bij 570 patiënten in Nederland een maligniteit van de schildklier gediagnosticeerd. In de literatuur bestaat geen eenstemmigheid over de vraag of patiënten met de ziekte van Graves een hoger risico hebben op een schildkliercarcinoom. Stocker en Burch includeerden 23 onderzoeken in hun review [Stocker 2003]. Alle onderzoeken waren retrospectief en vaak zonder controlegroep. De gevonden frequenties van schildkliercarcinoom varieerden van 0 tot bijna 10%. De auteurs concluderen dat het risico verhoogd is en schildkliercarcinoom vooral voorkomt bij patiënten met een palpabele nodus of met een koude nodus op de schildklierscintigrafie. Pazaitou concludeert in een review met 46 onderzoeken (reviews, originele onderzoeken en case reports) dat het verband tussen de ziekte van Graves en de verhoogde kans op schildkliercarcinoom niet bewezen is [Pazaitou-Panayiotou 2012]. De werkgroep concludeert dat onderzoeken naar het risico op schildkliercarcinoom bij patiënten met hyperthyreoïdie geen definitieve conclusies toelaten: de patiëntengroepen zijn geselecteerd en de onderzoeken zijn retrospectief en zonder controlegroep.

↑ *Noot 5: Geassocieerde auto-immuunziekten*

Bij schildklierfunctiestoornissen gaat het in de meeste gevallen om een auto-immuunziekte [Wizemann 2001]. Auto-immuunziekten zoals ziekte van Graves, ziekte van Hashimoto, diabetes mellitus type 1, reumatoïde artritis, ziekte van Addison, vitiligo, SLE, coeliakie, pernecieuze anemie en het syndroom van Sjögren komen regelmatig gecombineerd voor [Boelaert 2010]. Er is geen onderzoek beschikbaar over de incidentie in de eerste lijn van gezamenlijk voorkomen van de auto-immuunziekten, waardoor het niet mogelijk is om een exact verhoogd risico aan te geven. Het is niet bewezen effectief om na vaststellen van een schildklierziekte te screenen op de geassocieerde auto-immuunziekten. Indien er bij een adequate behandeling van een schildklierfunctiestoornis klachten blijven bestaan, is er mogelijk sprake van een tweede auto-immuunziekte en is gericht onderzoek nodig.

↑ *Noot 6: Hypothyreoïdie na radioactief jodium*

Na behandeling van hyperthyreoïdie met radioactief jodium neemt de prevalentie van hypothyreoïdie met de jaren toe. Follow-uponderzoeken laten uiteenlopende getallen zien. De

kans op hypothyreoïdie is na een jaar 30 tot 60%. Na het eerste jaar is er een toename met ongeveer 3% per jaar, tot 50 à 80% na 10 jaar [Kung 1995, Nygaard 1995, Tavintharan 1997]. Patiënten met de ziekte van Graves hebben een grotere kans om hypothyreoïdie te ontwikkelen na een behandeling met radioactief jodium dan patiënten met een multinodulair struma. Bij de ziekte van Graves is dit bijna 100% [McDermott 2012]. Ter vergelijking: na chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie ontwikkelt in de loop van de eerste 2 jaar na de operatie een deel van de patiënten hypothyreoïdie. Dit risico is met ongeveer 40% uiteindelijk kleiner dan na behandeling met radioactief jodium [Gomez 2000].

↑ Noot 7: Radiotherapie

Bij radiotherapie van het hoofd-halsgebied ligt de schildklier soms in het bestralingsveld, waardoor de patiënt het risico loopt hypothyreoïdie te ontwikkelen. In follow-uponderzoeken zijn prevalenties van hypothyreoïdie gevonden van 20 tot 50% na 5 jaar, met een verdere toename van 30 tot 70% na 10 jaar [Kumpulainen 2000, Mercado 2001, Srikantia 2011]. Ook is na radiotherapie van het hoofd-halsgebied het risico op de ontwikkeling van de ziekte van Graves verhoogd [Tell 2004].

↑ Noot 8: Invloed geneesmiddelen op de schildklierfunctie

Van een groot aantal geneesmiddelen is bekend dat ze het metabolisme van de schildklier kunnen beïnvloeden; bij slechts enkele geneesmiddelen is dit van klinische betekenis [Surks 1995]. Lithium remt de secretie van T_3 en T_4 . Na 1 tot 5 jaar lithiumgebruik komt bij 4% van de patiënten hypothyreoïdie voor na meer dan 10 jaar is dit gestegen tot 21% [Perrild 1990]. Lithium kan sporadisch ook tot hyperthyreoïdie leiden [Aronson 2006]. De belangrijkste bron van jodium wordt gevormd door röntgencontrastmiddelen. Andere bronnen zijn oogdruppels met povidonjodium, multivitaminen, jodiumtinctuur en povidonjodium (Betadine) als oplossing, in gazen en wondpoeder. Ook in zeewierpreparaten komt jodium voor [De Smet 1990]. In veel gevallen gaat het om zelfmedicatie. Bij chronische overschrijding van 10 tot 20 maal de dagelijkse behoefte (volgens het WHO-advies 150 tot 250 microg/dag) lijkt het risico op het ontstaan van schildklierfunctiestoornissen verhoogd te zijn [Van der Heide 1998]. Lagere doseringen leiden dankzij aanpassingsmechanismen van de schildklier meestal niet tot schildklierfunctiestoornissen. Schieten deze aanpassingsmechanismen tekort, dan kan een hypo- of hyperthyreoïdie ontstaan. Het effect van jodium is meestal binnen 12 weken na staken van het geneesmiddel verdwenen.

↑ Noot 9: Amiodaron

De grote hoeveelheden jodium in het geneesmiddel (74 mg jodium per tablet van 200 mg) kan tot hyperthyreoïdie leiden, maar door remming van de synthese en afgifte van schildklierhormoon ook tot hypothyreoïdie. De kans op het ontwikkelen van een hyper- of hypothyreoïdie in Nederland is respectievelijk 6,9 en 12,1% over een periode van 54 maanden [Trip 1991]. Amiodaron wordt opgeslagen in vetweefsel en schildklierfunctiestoornissen kunnen nog maanden na het staken ontstaan. De hypothyreoïdie wordt behandeld met levothyroxine. De behandeling van een door amiodaron geïnduceerde hyperthyreoïdie is daarentegen niet eenvoudig en vergt eerst uitgebreide diagnostiek [Bogazzi 2010]. Het optreden van een hyperthyreoïdie gebeurt plotseling en is niet afhankelijk van de duur van de behandeling met amiodaron. Er worden twee typen amiodarongeïnduceerde hyperthyreoïdie onderscheiden. Type I ontstaat door een overmaat aan jodium en type II door destructie van de follikelepitheelcellen. Type II komt verreweg het meeste voor. Om beide ziektes te onderscheiden is uitgebreide diagnostiek, zoals laboratoriumonderzoek, echografie of schildklierscintigrafie, nodig. Het beleid bij type I is staken van de amiodaron en behandeling met thiamazol en kaliumperchloraat. Bij type II kan soms de amiodaron worden gecontinueerd en wordt deze behandeld met prednison. Door de uitgebreide diagnostiek, het soms moeilijk onderscheid tussen beide types en de ingewikkelde behandeling is verwijzing naar de internist-endocrinoloog geïndiceerd.

↑ Noot 10: Het effect van roken op de ziekte van Graves en oftalmopathie

In een onderzoek onder 543 vrouwen met de ziekte van Graves bleek het relatieve risico op de ziekte van Graves onder rooksters 1,93 (95%-BI 1,54-2,43) en onder ex-rooksters 1,27 (95%-BI 1,03-1,56) [Holm 2005]. Kimbal vond in een retrospectief onderzoek onder 221 patiënten met de ziekte van Graves een verwaarloosbaar effect van roken op de remissiekans na een jaar thyreostaticagebruik [Kimball 2002]. Onder mannen was het verschil wel significant. Het relatieve risico op een recidief na staken van de medicatie was 11,1 [95%-BI 1,25-98,5]. Een

overzichtsartikel van Stahn beschrijft een verhoogd risico op oftalmopathie door roken; OR 5,2 (95%-BI 2,4-11,5) [Stan 2010]. Ondanks het gebrek aan bewijs dat stoppen met roken de kans op remissie van de ziekte van Graves en genezing van oftalmopathie vergroot, is het zeer aan te bevelen om te stoppen met roken vanwege de lichamelijke schade door roken.

↑ Noot 11: Klinisch beeld schildklierfunctiestoornis

Als denkraam kan men gebruikmaken van de 'zes H's': habitus, huid, hoofd, hals, hart en handen, zoals vermeld in *tabel 4*. Het is gebaseerd op een overzicht van klachten en verschijnselen bij hyperthyreoïdie zoals beschreven door Wiersinga en Krenning [Wiersinga 1998].

Tabel 4 Klachten en symptomen die kunnen passen bij hypo- en hyperthyreoïdie

	<i>Hypothyreoïdie</i>	<i>Hyperthyreoïdie</i>
habitus	traagheid, gewichtstoename, vermoeidheid	nervositeit, gewichtsverlies ondanks toegenomen eetlust, vermoeidheid en hyperkinesie
huid	droog, koud en bleek, myxoedeem in het gezicht, pasteuze huid	warm, vochtig, overmatig transpireren, pretibiaal myxoedeem
hoofd	opgeblazen gezicht, opgezette oogleden, haaruitval	exoftalmie, pijn in of achter de ogen, lichtschuwheid of verminderde visus
hals	struma, stemverandering	struma
hart	bradycardie	tachycardie, atriumfibrilleren
handen		tremor

Patiënten met een schildklierandoening ervaren uiteenlopende klachten die mogelijk het gevolg zijn van de ziekte. De patiëntenvereniging Schildklier Organisatie Nederland (SON) geeft aan dat, naast de al genoemde symptomen, de volgende klachten bij een hypothyreoïdie kunnen voorkomen:

- hoge en lage bloeddruk;
- psychische klachten zoals nervositeit, depressiviteit, apathie, angst en paniek;
- slaapapneu;
- traagheid in denken en handelen, geheugenverlies (concentratiestoornissen), langzame spraak;
- gewrichtspijn, spierzwakte, spierpijn en -stijfheid, vooral in armen, benen en heupen;
- carpaletunnelsyndroom, knipmesvinger, tintelingen in de handen;
- hartklachten;
- breekbare, brosse nagels;
- kortademigheid (oppervlakkige ademhaling), benauwdheid;
- doofheid;
- libidoverlies;
- oogklachten (exoftalmie bij circa 3% van de Hashimotopatiënten).

Mogelijke klachten bij een hyperthyreoïdie volgens de SON:

- kortademigheid bij inspanning;
- bewegingsonrust;
- spierzwakte (krachtsverlies in de spieren);
- geheugenzwakte;
- instabiliteit, geïrriteerdheid, angst, andere psychisch klachten;
- retractie (terugtrekking) van het bovenooglid.

↑ Noot 12: Symptomen schildklierfunctiestoornis

Canaris et al. bestudeerden in een patiëntcontroleonderzoek de waarde van klachten en bevindingen voor het stellen van de diagnose hypothyreoïdie [Canaris 1997]. Zij includeerden via laboratoria patiënten met een eerste diagnose hypothyreoïdie. De patiënten en een controlegroep kregen vervolgens een vragenlijst waarin gevraagd werd naar (verandering van) symptomen. Rauwe stem, droge huid of spierkramp was geassocieerd met de hypothyreoïdie. Bij 20% van de patiënten met hypothyreoïdie kwam echter geen van deze 3 symptomen voor. Aanwezigheid van alle 3 symptomen kwam weinig voor en niet significant vaker dan bij euthyreotische patiënten. Wanneer patiënten veranderingen in de ervaren klachten aangeven,

leidde dit bij 13 symptomen tot significante verschillen. De meestvoorkomende klacht was 'meer moe'; dit kwam voor bij 54% van de patiënten en bij 26% van de controles. Pas bij aanwezigheid van 7 of meer veranderde symptomen was er een significant verschil in voorkomen van hypothyreoïdie; dit kwam voor bij 35% van de patiënten.

Zulewski voerde een vergelijkbaar onderzoek uit bij patiënten die een polikliniek endocrinologie in Basel bezochten [Zulewski 1997]. De onderzoekers maakten een scorelijst met 12 items. Aanwezigheid van 5 of meer symptomen maakte de diagnose hypothyreoïdie zeer waarschijnlijk, aanwezigheid van 0 tot 2 symptomen zeer onwaarschijnlijk. Ongeveer 40% van de patiënten en de controles zat in het intermediaire gebied.

Indra onderzocht 130 patiënten zonder schildklieraandoeningen in de voorgeschiedenis van de poli interne geneeskunde in een dertiensziekenhuis in India [Indra 2004]. De patiënten waren geselecteerd op basis van een vragenlijst over klachten passend bij een hypothyreoïdie. Bij 1 positief antwoord volgde lichamelijk onderzoek gericht op de volgende punten; droge huid, langzaam bewegen, bradycardie, pretibiaal oedeem, oedeem in het gezicht en vertraagde enkelreflex. Daarna werd de schildklierfunctie bepaald. Bij 23 patiënten werd een hypothyreoïdie vastgesteld op basis van het laboratoriumonderzoek. Gezichtsoedeem had in deze populatie een sensitiviteit van 91,3% en een specificiteit van 20,6%; bradycardie een specificiteit van 88,8% en een sensitiviteit van 43,5%. De combinatie van een vertraagde enkelreflex, bradycardie en dunne huid gaf een specificiteit van 84% en een sensitiviteit van 60,0%.

Dupuits onderzocht de mogelijkheid om hyperthyreoïdie te voorspellen op klinische gronden om op die manier het aantal testaanvragen te beperken [Dupuits 1999]. Zij gingen hiervoor klachten en symptomen na bij 668 patiënten bij wie huisartsen het TSH hadden laten bepalen. Van hen hadden er 37 (5,5%) hyperthyreoïdie. Zeven klachten en symptomen waren voorspellend voor hyperthyreoïdie. Door de indicatie voor een testaanvraag te beperken tot patiënten met een voorafkans op hyperthyreoïdie van ten minste 5% op grond van de vragenlijst, nam het aantal bepalingen met ruim 50% af. De diagnose hyperthyreoïdie zou bij dit beleid bij 4 patiënten (0,60%) worden gemist.

Conclusie: een groot aantal klachten en symptomen is geassocieerd met hypo- of hyperthyreoïdie. Deze zijn afzonderlijk en in combinatie onvoldoende sensitief en specifiek om de diagnose met voldoende zekerheid te stellen of uit te sluiten. Bij klachten die mogelijk het gevolg zijn van een functiestoornis van de schildklier laat de huisarts daarom het TSH bepalen. De diagnose kan alleen worden gesteld op basis van TSH en vrije T₄.

Noot 13: Syndroom van Down

Patiënten met het syndroom van Down hebben een grotere kans op functiestoornissen van de schildklier. In een Zweeds onderzoek bij 85 patiënten met het syndroom van Down kregen tijdens 15 jaar follow-up 28 patiënten hypothyreoïdie op een leeftijd tussen 1 en 25 jaar. Twee patiënten kregen hyperthyreoïdie [Karlsson 1998]. In een Italiaans onderzoek onder 344 patiënten met het syndroom van Down had 35,2% een subklinische hypothyreoïdie [Rubello 1995]. In hetzelfde onderzoek zijn 201 patiënten met het syndroom van Down langer dan 2 jaar gevolgd. Van hen hadden er 14 een subklinische hypothyreoïdie en positieve antistoffen, 3 van hen kregen hypothyreoïdie en 2 hyperthyreoïdie; 13 patiënten waren euthyreotisch met positieve antistoffen, 2 van hen kregen hypothyreoïdie en 1 hyperthyreoïdie. Bij de patiënten zonder antistoffen kwamen tijdens de follow-upperiode geen functiestoornissen voor. Een Spaans onderzoek (n = 1832, waarvan 12 met hyperthyreoïdie) toonde een grotere prevalentie van hyperthyreoïdie aan bij het syndroom van Down (43 per 10.000 patiënten) dan bij de algemene bevolking (2,4 per 10.000 patiënten) [Goday-Arno 2009].

De werkgroep Down Syndroom van de Sectie Erfelijke en Aangeboren Aandoeningen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde adviseert een jaarlijkse screening van de schildklierfunctie tot de volwassen leeftijd [Borstlap 2011]. De kinderarts begeleidt vrijwel alle kinderen met het syndroom van Down en daarom verrichten zij de screening.

Noot 14: Streefwaarde TSH bij de behandeling van hypothyreoïdie

Er verschenen 2 onderzoeken over de streefwaarde van het TSH bij de behandeling van hypothyreoïdie, een onderzoek over het risico op cardiovasculaire aandoeningen en fracturen bij een behandeling met levothyroxine in relatie met de hoogte van het TSH en een onderzoek over de relatie tussen de hoogte van TSH en het optreden van atriumfibrilleren. Walsh bestudeerde in een blind, gerandomiseerd cross-overonderzoek met 56 hypothyreoïdiepatiënten het effect van 3 doseringen: laag (normale dosis), midden (25 microg meer dan de lage dosis) en hoog (50

microg meer dan de lage dosis) [Walsh 2006]. Elke dosering werd 8 weken gebruikt, waarna direct een andere dosering volgde. De volgorde was gerandomiseerd en blind voor de patiënt. Vijftig patiënten maakten het onderzoek af. De gemiddelde TSH-spiegel was 2,8, 1,0 en 0,3 voor respectievelijk de lage, midden en hoge dosering. De eindpunten waren kwaliteit-van-levenscores. Hiervan was alleen sociaal disfunctioneren significant verschillend, waarbij deze verbeterde naarmate de dosering afnam. Een beperking is de korte behandelingsduur, in de praktijk is vaak al 6 weken nodig om een steady state van het TSH te bereiken.

Boeving onderzocht in een prospectieve cross-overtrial met 42 nieuwe hypothyreoïdiepatiënten de TSH-streefwaarde [Boeving 2011]. De behandeling bestond uit levothyroxine gedurende 12 maanden. In groep A was de TSH-streefwaarde laag-normaal (0,4 tot 2,0), in groep B hoog-normaal (2,0 tot 4,0). Het enige significante verschil was een betere *Resting Energy Expenditure* (indirect calorimetriemeting door blazen in canule tijdens rustademhaling) in groep A. De kleine patiëntengroep is een beperking.

Flynn onderzocht in een retrospectief observationeel cohortonderzoek ($n = 17.684$; mediane follow-up 4,5 jaar) het risico op cardiovasculaire aandoeningen en fracturen bij een behandeling met levothyroxine [Flynn 2010]. Patiënten met een gemiddelde TSH tussen de 0,4 en 4,0 mU/l waren de controlegroep. Patiënten met een gemiddelde TSH $> 4,0$ mU/l hebben een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekten, ritmestoornissen en fracturen, respectievelijk gecorrigeerde HR 1,95 (95%-BI 1,73-2,21), 1,80 (95%-BI 1,33-2,44), 1,83 (95%-BI 1,41-2,37). Voor patiënten met een TSH $< 0,04$ mU/l is er een significant verhoogd risico van respectievelijk, gecorrigeerde HR 1,37 (95%-BI 1,17-1,60), 1,60 (95%-BI 1,10-2,33), 2,02 (95%-BI 1,55-2,62). Patiënten met een gemiddelde TSH tussen 0,04 en 0,4 mU/l hebben geen verhoogde kans op deze aandoeningen. Kanttekening bij dit onderzoek is de retrospectieve opzet.

Heeringa onderzocht in een prospectief cohortonderzoek ($n = 1426$; leeftijd > 55 jaar; mediane follow-up 8 jaar) de relatie tussen de hoogte van het TSH en de kans op atriumfibrilleren bij een natuurlijk beloop [Heeringa 2008]. Bij aanvang van het onderzoek werd het TSH bepaald en een ECG uitgevoerd. Er waren in totaal 105 nieuwe gevallen van atriumfibrilleren. De kans op atriumfibrilleren was bijna 2 keer zo hoog bij een TSH $< 1,04$; HR 1,94 (95%-BI 1,13-3,34). Daarnaast nam de kans op atriumfibrilleren toe bij een lager wordende TSH (trend significant, $p = 0,02$). Bij een TSH tussen 1 en 2 is er geen verhoogde kans op atriumfibrilleren vergeleken met hogere TSH-waarden. Een beperking is dat de onderzochte populatie niet bestond uit hypothyreoïdiepatiënten behandeld met levothyroxine.

Veelal voelen patiënten zich het beste bij een TSH in het laag-normale gebied en een vrije T_4 in het hoog-normale gebied [Wiersinga 2004]. Een verklaring hiervoor is dat er extra T_4 nodig is voor de omzetting in T_3 , dat anders door de schildklier geproduceerd wordt. Verder bevinden het TSH van de meeste gezonden zich in het laag-normale gebied (zie *noot 21*).

Door het ontbreken van goede onderzoeken naar de streefwaarde adviseert de werkgroep op basis van consensus om op geleide van de klachten te doseren en te streven naar een normale TSH met strikte controle van de schildklierwaarden vanwege de kans op complicaties zoals cardiovasculaire ziekten en ritmestoornissen bij een afwijkende TSH.

Noot 15: Laboratoriumbepalingen

De nieuwste generaties immunometrische TSH-bepalingen hebben een meetbereik tot 0,01 mU/l. Rege onderzocht de testeigenschappen van een TSH-bepaling bij 357 gerandomiseerde patiënten met een onduidelijke herkomst [Rege 1996]. De diagnose werd gesteld op het klinische beeld en de bepaling van het TSH met een andere methode, het T_4 en bij enkele patiënten het vrije T_3 en antistoffen. Bij het gebruik van een TSH-bepaling van de derde generatie vonden zij een sensitiviteit en specificiteit van 92 en 100% voor euthyreoïdie, van 100 en 93% voor hypothyreoïdie (TSH $> 3,5$ mU/l) en van 100 en 99% voor hyperthyreoïdie (TSH $< 0,15$ mU/l). Een normale TSH is dus praktisch bewijzend voor euthyreoïdie. Bij een afwijkende TSH volgt de bepaling van het vrije T_4 .

D'Herbomez onderzocht de testeigenschappen van 9 verschillende testkits voor de bepaling van het vrije T_4 [d'Herbomez 2003]. Zij gebruikten sera van onder andere 156 euthyreotische bloeddonors, 27 patiënten met de ziekte van Graves en 34 patiënten met een onbehandelde hypothyreoïdie. De diagnose hyper- of hypothyreoïdie was gesteld op grond van het klinisch beeld, de bepaling van TSH en antistoffen en echografie. Door de afkapwaarden zo te kiezen dat de sensitiviteit voor het aantonen van hypothyreoïdie 100% was, vonden de onderzoekers voor de verschillende testmethoden een specificiteit van 91,2 tot 100%. Voor hyperthyreoïdie

varieerde de specificiteit van 97,9 tot 100%.

↑ Noot 16: Associatie met depressie en angststoornis

Er is een aantal onderzoeken gedaan naar de opbrengst van een TSH-bepaling bij patiënten met een depressie of een angststoornis [Fava 1995, Ordas 1995, Carta 2004, Hofmann 2001, Brouwer 2005, Fraser 2004, Mookhoek 1998]. De onderzoeken betroffen zowel de populatie van een psychiatrisch polikliniek als een eerstelijns populatie. Er zijn geen aanwijzingen dat het routinematig screenen op schildklierandoeningen bij patiënten met angst en depressie zinvol is; klinisch relevante afwijkingen werden niet gevonden. Recent is geen nieuw onderzoek verschenen over de screening van de schildklierfunctie bij een depressie dan wel angststoornis.

Conclusie: routinematig screenen op schildklierandoeningen bij patiënten met angst en depressie wordt niet aanbevolen.

↑ Noot 17: Echografie

De toegevoegde waarde van echografie bij de diagnostiek van schildklierfunctiestoornissen is voor de huisarts gering, met uitzondering van hyperthyreoïdie door een (multi)nodulair struma. Afwijkende waarden van TSH en vrije T4 en op indicatie bepaling van antilichamen, bezinking en leukocyten zijn al vaak voldoende voor het vaststellen van de diagnose [Franklyn 2012, McDermott 2009].

↑ Noot 18: Schildklierscintigrafie

De werkgroep oordeelt dat het vervaardigen van een schildklierscintigrafie geen plaats meer heeft in de eerste lijn. De ziekte van Graves is aangetoond bij de aanwezigheid van TSH-R-antistoffen. Post-partumthyreoïditis en subacute thyreoïditis kunnen op basis van anamnese en laboratoriumonderzoek worden vastgesteld. Voor de overige oorzaken van een hyperthyreoïdie, met een mogelijke indicatie voor schildklierscintigrafie, is verwijzing naar de internist geïndiceerd, dan wel vanwege een mogelijke maligniteit dan wel vanwege de behandeling met radioactief jodium of met een operatie. Het wel of niet vervaardigen van een scan heeft dus geen consequenties voor het verdere beleid van de huisarts.

↑ Noot 19: Interpretatie laboratoriumonderzoek

Reviews beschrijven de interpretatie van het laboratoriumonderzoek [Franklyn 2012, Roberts 2004]. De combinaties van de bevindingen en hoe deze geïnterpreteerd moeten worden zijn weergegeven in het *stroomschema*. Deze aandoeningen komen het meest voor. Valkuilen bij de interpretatie zijn uitzonderlijke zaken zoals onbekende of intermitterende inname van levothyroxine of *non-thyroidal illness*. In zeldzame gevallen kan er sprake zijn van een secundaire schildklierfunctiestoornis waarbij de TSH-spiegel zich in het normale gebied bevindt.

↑ Noot 20: Patiëntenbrief en -verenigingen

Zie voor een overzicht van de NHG-Patiëntenbrieven www.thuisarts.nl, rubriek schildklierafwijking. In mei 2011 is een overkoepelende patiëntenvereniging voor alle schildklierpatiënten opgericht: Schildklier Organisatie Nederland (SON). De afzonderlijke patiëntenverenigingen zijn hierin opgegaan. De SON geeft voorlichting en informatie en biedt de mogelijkheid van lotgenotencontact..

Websites:

- NHG-Patiëntenbrieven: www.thuisarts.nl
- Schildklier Organisaties Nederland: www.schildklier.nl

↑ Noot 21: Normaalwaarde TSH

Hollowell bepaalde in een Amerikaans bevolkingsonderzoek onder andere het TSH bij 13.344 personen zonder schildklierziekte of risicofactor hiervoor [Hollowell 2002]. In deze groep had 95% een TSH tussen 0,45 en 4,12 mU/l, waarmee per definitie de referentiewaarden voor deze groep en voor de gebruikte test waren gevonden. De gemiddelde TSH was 1,39 mU/l, dus laag-normaal; ongeveer driekwart van de onderzochten had een TSH tussen 0,5 en 2,0 mU/l.

Kratzsch deed een vergelijkbaar onderzoek bij donoren [Kratzsch 2005]. Exclusiecriteria waren de aanwezigheid van een schildklierziekte of een risicofactor hiervoor, alsmede afwijkingen van de schildklier bij echoscopie. De onderzoekers vonden als referentiewaarden voor TSH 0,40 tot 3,77 mU/l (respectievelijk 2,5^e en 97,5^e percentiel), met als mediane waarde 1,35 mU/l. Er waren

geen significante verschillen tussen vrouwen en mannen. Hamilton komt in een populatieonderzoek onder patiënten zonder schildklierziekte (n = 1861) tot een vergelijkbare conclusie [Hamilton 2008].

De werkgroep concludeert dat het TSH bij mensen zonder schildklierziekten niet normaal zijn verdeeld; er is een duidelijke oververtegenwoordiging van de lagere waarden.

↑ Noot 22: Startdosering en opbouwschema levothyroxine

In de vorige standaard was het advies om geleidelijk te beginnen met de dosering levothyroxine bij aanvang van de therapie vanwege de mogelijk cardiale risico's als direct met een volledige substitutiedosis werd gestart. Bij het opbouwschema met een insluitende dosering is de kans hierop gering. Door de lage startdosering en de geleidelijke verhoging ervan duurt het echter maanden voordat een patiënt voldoende gesubstitueerd is. Dit was tot op heden gebruikelijk beleid onder het motto: *'better safe than sorry'*. Bewijs voor deze aanpak ontbreekt echter. Een voordeel van een direct starten met volledige substitutiedosis is het gebruiksgemak voor de patiënt en de huisarts.

In 2005 vergeleek Roos in een RCT bij 50 patiënten met hypothyreoïdie het effect van een geleidelijke opbouw met direct starten met de volledige dosering [Roos 2005]. Alle patiënten ondergingen een cardiologische evaluatie, waarbij geen afwijkingen werden geconstateerd. Tijdens de follow-upperiode normaliseerden de hormoonspiegels significant sneller in de groep met direct een volledige substitutiedosis. Er was echter geen significant verschil in de afname van symptomen en de uitkomsten van vragenlijsten naar de kwaliteit van leven. In beide groepen kwamen geen complicaties van de behandeling voor.

Na publicatie van de vorige standaard zijn er geen nieuwe onderzoeken over dit onderwerp verschenen. Maar in richtlijnen, leerboeken en overzichtsartikelen wordt tegenwoordig bij aanvang van de behandeling direct een volledige substitutiedosis geadviseerd bij patiënten jonger dan zestig jaar zonder cardiale comorbiditeit [Franklyn 2012, Longo 2012, McDermott 2009, NIV 2013]. De werkgroep oordeelt dat er geen bewijs is om hiervan af te wijken en neemt dit advies over.

↑ Noot 23: Maximale startdosering levothyroxine

Door het ontbreken van een wetenschappelijke onderbouwing is de maximale startdosering gebaseerd op consensus van de KNMP, de NIV en de werkgroep.

↑ Noot 24: Bio-equivalentie levothyroxine

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen hanteert als norm dat producten als bio-equivalent worden beschouwd als het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de *'area under the curve'*-ratio ligt binnen 80 tot 125% van het referentieproduct. Voor middelen met een kleine therapeutische breedte, zoals levothyroxine, wordt een kleinere marge aangehouden, van 90 tot 111,11% [KNMP 2012a]. De KNMP adviseert daarom altijd hetzelfde geneesmiddelenmerk te gebruiken bij levothyroxine om over- of onderdosering te voorkomen.

↑ Noot 25: Tijdstip inname levothyroxine

Het Farmacotherapeutisch Kompas adviseert levothyroxine een half uur voor het ontbijt in te nemen [Commissie Farmaceutische Hulp 2012]. Het is waarschijnlijk vooral belangrijk dat de patiënt het middel op een vast tijdstip en op een lege maag neemt, waarbij rekening wordt gehouden met interacties [Slee 2005]. Bolk vergeleek in een cross-overtrial (n = 105) de TSH-spiegel bij een ochtend- en avondinname van levothyroxine [Bolk 2010]. De avondinname liet een significante daling van de TSH-spiegel zien, de ochtendinname niet. Er was geen verschil in kwaliteit van leven en andere uitkomsten. Een kanttekening bij dit onderzoek zijn de grote verschillen tussen de baseline TSH-spiegels van de ochtend- en avondgroep. De avondgroep had een hogere TSH bij aanvang van het onderzoek. De werkgroep adviseert inname op een lege maag, hetzelfde tijdstip en elke dag op dezelfde wijze, bijvoorbeeld een half uur voor het ontbijt.

↑ Noot 26: Combinatiebehandeling T₄ en T₃

In een meta-analyse (11 onderzoeken; n = 1216) is het effect van behandeling van hypothyreoïdie met levothyroxine plus liothyronine (combinatiebehandeling T₄ + T₃) vergeleken met behandeling met alleen levothyroxine [Grozinsky-Glasberg 2006]. Er was geen verschil tussen beide behandelingen voor de volgende eindpunten: lichaamspijn, depressie, angst,

moeheid, kwaliteit van leven, lichaamsgewicht en lipidspectrum. Gronzinsky concludeert dat monotherapie met levothyroxine nog steeds de voorkeur geniet.

De patiëntenverenigingen bepleiten bij restklachten de mogelijkheid van een proefbehandeling met liothyronine naast de levothyroxine. De werkgroep beveelt de combinatiebehandeling niet aan vanwege het gebrek aan bewijs voor de effectiviteit en het ontbreken van data over de veiligheid op de lange duur. Indien de patiënt vragen blijft houden over de combinatiebehandeling, verwijst de huisarts hem naar een internist-endocrinoloog.

↑ *Noot 27: Overdosering en interactie levothyroxine*

Bij overdosering kunnen tachycardie, palpitaties, hypertensie, (toename van) angina pectoris, tremor, nervositeit, slapeloosheid, hoofdpijn, toegenomen eetlust, gewichtsverlies, zweten, braken, diarree en koorts optreden [KNMP 2012b, Aronson 2006]. Bij een juiste dosering treden in het algemeen geen bijwerkingen op. Zelden worden overgevoelighedsreacties zoals huiduitslag en jeuk gezien. Alleen chronisch gebruik van te veel levothyroxine, blijkend uit te lage of onmeetbaar lage TSH-spiegels, leidt tot verlies van botmassa [Cooper 1994, Schneider 1994]. Bij gebruik van de doseringen die in de standaard worden aanbevolen is daarvan geen sprake.

Levothyroxine mag niet worden ingenomen binnen 4 uur voor of na inname van colestyramine of colestipol, vanwege vermoedelijke absorptie van levothyroxine door deze middelen. Orale oestrogenen kunnen een verlaging van de vrije-T₄-spiegel geven, waardoor in de eerste maanden na start van orale oestrogenen (zoals OAC) een verhoging van de levothyroxine dosis nodig kan zijn. Fenytoïne, carbamazepine en rifampicine veroorzaken leverenzyminductie en daardoor ontstaat een toegenomen behoefte aan levothyroxine [KNMP 2012b, KNMP 2012b, Aronson 2006].

↑ *Noot 28: Kwaliteit van leven bij hypothyreoïdie*

Er is een aantal onderzoeken gedaan naar de kwaliteit van leven van patiënten met hypothyreoïdie en naar hun functioneren en welbevinden tijdens de behandeling. Wekking et al. onderzochten met behulp van gevalideerde scorelijsten het neurocognitief functioneren (met items als aandacht en geheugen) en het welbevinden van behandelde patiënten met hypothyreoïdie (n = 141; leeftijd 48,8 ± 9,8 jaar). Zij concluderen dat ondanks behandeling mogelijk geen volledig herstel wordt bereikt [Wekking 2005]. Saravanan vergeleek het welbevinden van 397 behandelde patiënten met hypothyreoïdie met een normale TSH met dat van 551 gematchte controles. Zij stelden vast dat het welbevinden significant was verminderd [Saravanan 2002]. Na publicatie van de vorige standaard zijn er geen nieuwe onderzoeken over dit onderwerp verschenen.

↑ *Noot 29: Stille of lymfocyttaire thyreoïditis*

Hoewel een stille of lymfocyttaire thyreoïditis (LT) zelden voorkomt, wordt deze volledigheidshalve wel vermeld. Het onderscheid met een thyreoïditis van Hashimoto is soms moeilijk te maken. Bij een LT zijn in vergelijking met een thyreoïditis van Hashimoto de klachten milder en het TSH en vrije T₄ vertonen een kleinere afwijking. De huisarts kan een LT vermoeden als er bijvoorbeeld sprake is van bovengenoemde symptomen of als een zeer lage dosering levothyroxine volstaat. Indien er een vermoeden is van een onderliggende LT, kan de huisarts de behandeling met levothyroxine na een half jaar stoppen. De huisarts spreekt met de patiënt zes weken na staken van de medicamenten een controle af en laat tevoren het TSH en vrije T₄ bepalen. De controle wordt vervolgens elke zes weken herhaald totdat de schildklierwaarden twee keer normaal zijn. Bij een LT zullen de schildklierwaarden normaal blijven.

↑ *Noot 30: Cardiale klachten*

Bij patiënten met cardiale klachten of ischemische hartafwijkingen is er een verhoogd risico op hartkloppingen, angina pectoris of decompensatio cordis en vaak verdragen zij de volledige substitutiedosis niet [Hennemann 1998]. Bij hypothyreoïdie met extreem lage vrije T₄ is er al bij een lage aanvangsdosis een geringe kans op een infarct [Hall 1989, Wiersinga 1986].

↑ *Noot 31: Myxoedeem coma*

Langdurig onbehandelde hypothyreoïdie kan bij een oudere patiënt leiden tot een myxoedeem

coma. Dit is een levensbedreigende aandoening. Symptomen zijn verminderd bewustzijn en vaak hypothermie en verder oedeem, hypoventilatie, hyponatriëmie, hypoglykemie, bradycardie en hypotensie [Longo 2012b, Mathew 2011].

↑ Noot 32: Diabetes mellitus

Patiënten met diabetes mellitus, in het bijzonder type 1, en hypothyreoïdie hebben een verhoogde behoefte aan insuline of orale antidiabetica [Wiersinga 1990].

↑ Noot 33: Beloop subklinische hypothyreoïdie

Subklinische hypothyreoïdie komt veel voor. De relatie met klachten en de kans op complicaties zijn echter onduidelijk. Over het natuurlijke beloop van subklinische hypothyreoïdie zijn enkele onderzoeken verschenen [Diez 2004, Huber 2002, Meyerovitch 2007]. Meyerovitch onderzocht in een retrospectief observationeel onderzoek het natuurlijke beloop van euthyreoïdie en subklinische hypo/hyperthyreoïdie bij 422.242 Israëlische patiënten zonder voorgeschiedenis van schildklierandoeningen bij wie de huisarts op niet nader omschreven indicatie het TSH had bepaald. Na de eerste TSH-bepaling werd 3,6% van de patiënten behandeld voor een schildklierandoening en niet meer meegenomen in de resultaten van het onderzoek. Van de overgebleven patiënten werd bij 346.549 over een periode van 5 jaar opnieuw het TSH bepaald (tabel 5). Bij de tweede meting was bij 93% van de patiënten met een verhoogd TSH het vrije T₄ normaal. Bij groep 1 (TSH > 10 mU/l) en groep 2 (TSH 5,5 tot 10 mU/l) normaliseerde het TSH bij respectievelijk 27,7 en 62,1% van de patiënten. Meyerovitch concludeert dat hoe hoger het TSH bij de eerste bepaling, hoe groter de kans dat het verhoogde TSH persisteert. Een subanalyse van de groep met een TSH van 5,5 tot 10 mU/l liet zien dat bij een TSH < 6,1 mU/l de kans op stijging van het TSH kleiner dan 1% is.

Tabel 5 Beloop TSH [Meyerovitch 2007]

Uitgangswaarde	TSH bij de 2 ^e meting			
	> 10 mU/l	5,5-10 mU/l	0,35-5,5 mU/l	< 0,35 mU/l
Groepen (totaal = 346.549)				
1. 1 TSH > 10 mU/l (n = 669)	35,4%	36,5%	27,7%	0,4%
1. 2 TSH 5,5-10 mU/l (n = 7533)	2,9%	34,6%	62,1%	0,3%
1. 3 TSH 0,35-5,5 mU/l (n = 334.572)	0,1%	1,4%	98,0%	0,6%
1. 4 TSH < 0,35 mU/l (n = 3775)	0,6%	1,2%	51,5%	46,7%

Huber onderzocht prospectief bij 82 vrouwen (gemiddelde leeftijd 50,7 jaar ± 1,4 jaar; 2^e lijn; follow-up 9,2 jaar) het natuurlijke beloop van een subklinische hypothyreoïdie. De onderliggende oorzaken waren de ziekte van Graves (n = 42), thyreoïditis van Hashimoto (n = 29) en struma (n = 11). Tweeënveertig (51%) patiënten waren positief voor anti-TPO, 23 (28%) patiënten ontwikkelden een klinische hypothyreoïdie, 65 (68%) patiënten bleven subklinisch, en 3 (4%) patiënten werden euthyreoot. Huber concludeert dat de hoogte van het TSH en aanwezigheid van anti-TPO onafhankelijke risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van een klinische hypothyreoïdie en dat een TSH vanaf 12 mU/l een klinisch relevante kans geeft om een klinische hypothyreoïdie te ontwikkelen: per jaar is de kans voor vrouwen 11,4% (± 3,0%), deze kans is cumulatief. Leeftijd als risicofactor voor ontwikkeling van een hypothyreoïdie is niet onderzocht.

Diez verrichtte een prospectief cohortonderzoek (n = 107; gemiddelde follow-up 31 maanden) bij tweedelijnspatiënten ouder dan 55 jaar met subklinische hypothyreoïdie. Een TSH tussen de 10 tot 15 mU/l gaf een kans van 19,7% per jaar op het ontwikkelen van een klinische hypothyreoïdie. De aanwezigheid van klinische symptomen gaf een kans van 17,2% per jaar en een laag-normaal vrije T₄ (9,7 tot 12,8 pmol/l) gaf een kans van 18,0% per jaar op het ontwikkelen van een klinische hypothyreoïdie.

Concluderend neemt de kans op het ontwikkelen van een klinische hypothyreoïdie toe bij een hoger TSH. Bij een TSH < 6 blijkt de kans op ontwikkeling van een klinische hypothyreoïdie in één onderzoek klein [Meyerovitch 2007]. Omdat een verhoogde TSH vaak normaliseert, is herhaling van de TSH-bepaling wenselijk. Om die reden is het aanbevolen beleid:

- TSH < 6: expectatief beleid, op indicatie herhalen, niet routinematig herhalen.
- TSH > 6: na 3 maanden herhalen, indien subklinische hypothyreoïdie persisteert controle ieder jaar. Indien de waardes niet veranderen, de controle na enkele jaren stoppen.

↑ Noot 34: Complicaties subklinische hypothyreoïdie

Er zijn meerdere meta-analyses verschenen over het risico op coronaire events, sterfte en sterfte aan coronaire events bij patiënten met een subklinische hypothyreoïdie [Haentjens 2008, Ochs 2008, Razvi 2008, Rodondi 2010, Volzke 2007]. De meta-analyses gebruikten grotendeels dezelfde onderzoeken. Alle meta-analyses includeerden cohortonderzoeken, alleen Razvi includeerde ook cross-sectionele onderzoeken. De meta-analyses onderzochten onderstaande eindpunten, tenzij anders vermeld.

Sterfte aan coronaire events Rodondi (10 onderzoeken; n = 54.301; 2168 events) vond een verhoogd risico op sterfte ten gevolge van een coronair event bij patiënten tussen 65 en 79 jaar, HR 1,32 (95%-BI 1,08-1,62). Het absoluut risico in de controlegroep is 0,39% per jaar versus 0,51% per jaar in de groep met subklinische hypothyreoïdie. Razvi (8 onderzoeken; n = 14.719; onbekend aantal events) vindt een verhoogd risico op sterfte aan een coronaire events bij patiënten jonger dan 65 jaar, HR 1,37 (95%-BI 1,04-1,79). Rodondi onderzocht als enige de relatie tussen de hoogte van het TSH en sterfte aan een coronair event: een TSH > 7 mU/l geeft een significant verhoogd risico op sterfte aan een coronair event in vergelijking tot een TSH ≤ 7 mU/l, HR 1,53 (95%-BI 1,13-2,07). Het absoluut risico in de controlegroep is 0,39% per jaar versus 0,60% per jaar in de groep met subklinische hypothyreoïdie. Ochs vond geen significant verhoogd risico. Volzke deed geen onderzoek naar dit eindpunt.

Totale mortaliteit Volzke (3 onderzoeken; n = 8858; onbekend aantal events) vond een verhoogd risico op sterfte bij een subklinische hypothyreoïdie, HR 1,25 (95%-BI 1,03-1,53). Ochs, Haentjens en Rodondi vonden geen significant verhoogd risico. Razvi deed geen onderzoek naar dit eindpunt.

Coronaire events Rodondi (7 onderzoeken; n = 25.977; > 18 jaar; 4470 events) vond een verhoogd risico op een coronair event bij een TSH > 10 mU/l, HR 1,86 (95%-BI 1,22-2,82). Het absoluut risico in de controlegroep was 1,72% per jaar versus 3,25% per jaar in de groep met subklinische hypothyreoïdie. Razvi (3 onderzoeken; n = 4899; onbekend aantal events) en Ochs (10 onderzoeken; n = 14.021; 2134 events; follow-up 2 tot 20 jaar; onbekend gemiddelde follow-up) vonden bij patiënten jonger dan 65 jaar een verhoogd risico op coronaire events respectievelijk HR 1,68 (95%-BI 1,27-2,23) en HR 1,51 (95%-BI 1,02-2,43). Deze laatste bevinding wordt niet ondersteund door het onderzoek van Rodondi. Haentjens en Volzke deden geen onderzoek naar dit eindpunt.

Concluderend is er geen overtuigend bewijs dat subklinische hypothyreoïdie leidt tot een verhoogd risico op coronaire events of (coronaire) sterfte: de resultaten zijn inconsistent en de klinische relevantie van de verhoogde risico's is twijfelachtig.

Heupfracturen Lee onderzocht in een prospectief onderzoek (3678 patiënten ouder dan 65 jaar; follow-up 13 jaar) het risico op heupfracturen bij subklinische hypothyreoïdie [Lee 2010]. Van de 543 patiënten (m/v: 184/369) met een subklinische hypothyreoïdie kregen 54 een heupfractuur (m/v: 18/36) versus 256 heupfracturen in de controlegroep met 2852 patiënten. Voor mannen was het risico significant verhoogd, HR 1,86 (95%-BI 1,09-3,16); vrouwen hadden een niet-significant verlaagd risico, HR 0,87 (95%-BI 0,61-1,24). Het gevonden hogere risico op heupfracturen bij mannen ouder dan 65 jaar moet nog worden bevestigd in vervolgonderzoek voordat een oordeel mogelijk is.

Hartfalen Over het risico op hartfalen bij een subklinische hypothyreoïdie verschenen 2 onderzoeken [Rodondi 2005, Rodondi 2008]. In het eerste onderzoek van Rodondi werden 2730 patiënten uit de algemene populatie tussen de 70 en 79 jaar 4 jaar lang gevolgd. Er hadden 338 patiënten een subklinische hypothyreoïdie, 178 patiënten ontwikkelden hartfalen, waarvan 27 behoorden tot de groep met subklinische hypothyreoïdie. Het risico op hartfalen was significant verhoogd in de subklinische hypothyreoïdiegroep, HR 1,61 (95%-BI 1,02-2,52). Het absoluut risico in de controlegroep is 1,65% per jaar versus 2,67% per jaar in de groep met subklinische hypothyreoïdie. De subgroepanalyse toonde een significant verhoogd risico aan bij een TSH tussen de 7 en 9,9 mU/l, HR 2,58 (95%-BI 1,19-5,60). Het absoluut risico in de controlegroep is 1,65% per jaar versus 4,26% per jaar in de groep met subklinische hypothyreoïdie met een TSH > 7 mU/l. Bij TSH > 10 mU/l is het risico ook significant verhoogd, HR 3,26 (95%-BI 1,37-7,77). Het absoluut risico in de controlegroep is 1,65% per jaar versus 5,38% per jaar in de groep met subklinische hypothyreoïdie met een TSH > 10 mU/l.

In het tweede onderzoek van Rodondi werden 3044 patiënten ouder dan 65 jaar zonder hartfalen 12 jaar lang gevolgd. Onder de 474 patiënten met een subklinische hypothyreoïdie waren er 105 nieuwe gevallen van hartfalen. Alleen in de groep met een TSH hoger 10 mU/l was het risico op hartfalen significant verhoogd, HR 1,88 (95%-BI 1,05-33,34). Het absoluut risico in

de controlegroep is 2,05% per jaar versus 3,85% per jaar in de groep met subklinische hypothyreoïdie. Rodondi concludeerde in beide onderzoeken dat er een significant verhoogd risico bestaat op hartfalen bij een subklinische hypothyreoïdie bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Concluderend zijn er aanwijzingen voor een verhoogd risico op hartfalen bij patiënten ouder dan 65 jaar, doch gezien het geringe aantal events en de kleine aantallen patiënten, is meer onderzoek nodig voordat een definitieve conclusie mogelijk is.

↑ Noot 35: Effectiviteit behandeling subklinische hypothyreoïdie

Er is onderzoek verricht naar het effect van een behandeling met levothyroxine.

Bron Villar publiceerde een Cochrane review (12 RCT's; n = 360; follow-up 6 tot 14 maanden) over het effect van levothyroxine bij subklinische hypothyreoïdie [Villar 2007]. Van de 12 RCT's vergeleken er 11 levothyroxine met placebo, 1 onderzoek vergeleek levothyroxine met geen behandeling. De onderzochte uitkomstmaten waren onder meer symptoomverbetering, stemming, kwaliteit van leven, cognitief functioneren, en bijwerkingen. Geen van de 12 onderzoeken besteedde aandacht aan (cardiovasculaire) sterfte en morbiditeit.

Kwaliteit van de onderzoeken Bij alle onderzoeken zijn de patiënten gerandomiseerd. Bij 3 van de 12 RCT's ontbreekt duidelijkheid over de *allocation concealment*, bij 8 onderzoeken is deze adequaat. Eén onderzoek heeft een cross-overopzet. Er is getracht alle onderzoeken te blinderen, in 2 onderzoeken is dit niet gelukt. Tien onderzoeken vermelden de blindingprocedures. In 3 onderzoeken was de uitval meer dan 10%.

Effect Symptoomverbetering: 4 onderzoeken onderzochten de verbetering van de symptomen door behandeling met levothyroxine. Na samenvoeging van de resultaten van deze onderzoeken was er een niet-significante verbetering van de symptoomscore in de behandelgroep, *Instrumental Variable* -0,30 (95%-BI -0,62-0,02).

Stemming: één onderzoek onderzocht de stemming en toonde geen verbetering van de angst- en depressiescore aan in de behandelgroep.

Kwaliteit van leven: één onderzoek (n = 36) onderzocht de kwaliteit van leven en toonde geen verbetering aan in de behandelgroep.

Cognitief functioneren: één onderzoek (n = 56 patiënten) onderzocht het cognitief functioneren en toonde een verbetering aan, IV 2,40 (95%-BI 0,30-4,50).

Bijwerkingen: 4 onderzoeken publiceerden over bijwerkingen van levothyroxine. De angstscore nam toe in de levothyroxinegroep, maar deze toename was niet significant: RR 5,60 (95%-BI 0,79-39,89). De depressiescore nam af in de behandelde groep, maar deze afname was niet significant: RR 0,35 (95%-BI 0,07-1,66). Toename van de symptomen was groter in de controlegroep: RR 0,63 (95%-BI 0,22-1,82). In de behandelde groep waren er meer complicaties, maar het verschil was niet significant, 5 events (toename angina pectoris, atriumfibrilleren, jicht, 2 keer palpitations) in de behandelde groep tegen 2 events (beide een CVA) in de controlegroep: RR 2,28 (95%-BI 0,55-9,48).

Overweging De Cochrane review van Villar toont geen duidelijke voordelen aan van de behandeling van subklinische hypothyreoïdie met levothyroxine. Nadelen van een behandeling bij patiënten ouder dan 85 jaar kwamen naar voren in de Leiden 85-plus Studie (n = 599; follow-up 3,7 jaar; sterfte = 162) [Gussekkoo 2004]. Dit onderzoek onderzocht de relatie tussen de schildklierfunctie en het functioneren en de overleving van 85-jarigen in een observationeel onderzoek. De schildklierfunctie was niet gerelateerd aan achteruitgang in functioneren; het sterfterisico was het laagst bij de groep met een onbehandelde (subklinische) hypothyreoïdie. Gussekoo concludeert dat de behandeling van patiënten > 85 jaar met een te hoge TSH waarschijnlijk niet gunstig is.

Bij de overweging van de huisarts om eventueel te gaan behandelen zijn de volgende aspecten van belang:

- persisterende klachten of symptomen die niet anders verklaard kunnen worden;
- wens van de patiënt;
- leeftijd < 85 jaar, bij patiënten boven de 85 jaar lijkt een behandeling ongunstig voor de overleving [Gussekkoo 2004];
- de hoogte van het TSH is ten minste > 6 mU/l (zie noot 33):
 - bij een TSH > 6 mU/l is het risico op het ontwikkelen van een klinische hypothyreoïdie licht vergroot, maar de kans op spontane normalisatie van het TSH is groter;
 - bij een TSH > 10 mU/l is het risico op het ontwikkelen van een klinische hypothyreoïdie

vergroot.

Uit de praktijk blijkt dat de klachten van enkele patiënten met een subklinische hypothyreoïdie verminderen door behandeling met levothyroxine. Het effect is echter niet voorspelbaar dus als het effect uitblijft moet de levothyroxine gestopt worden.

Aanbeveling De werkgroep oordeelt bovenstaand bewijs als zwak negatief voor de behandeling van subklinische hypothyreoïdie. Er is geen bewijs om behandeling bij patiënten met een subklinische hypothyreoïdie in het algemeen aan te bevelen. Als de klachten of symptomen persisteren, kan de huisarts in overleg met de patiënt een proefbehandeling overwegen.

↑ *Noot 36: Radioactief jodium*

Bij de behandeling met radioactief jodium, voor zowel de ziekte van Graves als voor een (multi)nodulair struma, is bij circa 30% van de patiënten een tweede behandeling nodig [Allahabadia 2001, Knapska-Kucharska 2010]. Patiënten met de ziekte van Graves ontwikkelden in vergelijking met patiënten een multinodulair struma vaker hypothyreoïdie na behandeling met radioactief jodium. Allahabadia toonde respectievelijk een risico van 55 versus 31% aan. Knapska-Kucharska toonde respectievelijk een risico van 40 versus 19% aan. Circa 25% van de patiënten met de ziekte van Graves was niet-euthyreotisch na een eenmalige dosering [Leslie 2003, Knapska-Kucharska 2010]. Uiteindelijk ontwikkelde 60 tot 80% een hypothyreoïdie. Er is geen bewijs voor een verhoogd risico op een maligniteit na behandeling met radioactief jodium [Verburg 2011].

↑ *Noot 37: Behandeling hyperthyreoïdie*

Een uitvoerig overzicht van de effecten en bijwerkingen van de drie behandelmethoden van hyperthyreoïdie zoals die in de standaard is opgenomen wordt beschreven in een overzichtsartikel van Franklyn [Franklyn 2012]. In het algemeen wordt een patiënt met de ziekte van Graves in eerste instantie medicamenteus behandeld. Bij het (multi)nodulair struma wordt radioactief jodium als behandeling van eerste keus beschouwd, omdat hiermee levenslange behandeling met andere medicamenten overbodig wordt [Wiersinga 1998]. Overigens bestaat de mogelijkheid van een iatrogene hypothyreoïdie, waardoor alsnog levenslang substitutietherapie nodig is.

↑ *Noot 38: Bètablokkers*

In een overzichtsartikel beschrijft Wiersinga de effecten van bètablokkers bij hyperthyreoïdie [Wiersinga 1991]. Alle bètablokkers verminderen de klachten en er is geen voorkeur; bètablokkers met intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA) hebben het minste effect op tachycardie. Ook de onlangs verschenen Amerikaanse richtlijn geeft geen voorkeur voor een specifieke bètablokker [Bahn Chair 2011]. Met propranolol is de meeste ervaring opgedaan en daarom krijgt propranolol in het algemeen de voorkeur. Propranolol is mogelijk effectiever op eventuele tremor als gevolg van hyperthyreoïdie ten gevolge van de blokkade van bèta-2-receptoren in skeletspieren. Bovendien verlaagt propranolol de omzetting van T_4 in T_3 , wat theoretisch kan bijdragen aan het verminderen van de symptomen van hyperthyreoïdie, hoewel dit in klinisch onderzoek niet bewezen is. Dit laatste is waarschijnlijk een gevolg van het membraanstabiliserende effect van propranolol, wat bijvoorbeeld afwezig is bij metoprolol. Vanwege bèta-1-selectiviteit heeft metoprolol de voorkeur bij patiënten met astma/COPD. Hoewel propranolol effectiever lijkt op theoretische gronden heeft de werkgroep voorkeur voor metoprolol, omdat deze bètablokker geschikt is voor alle patiëntengroepen in het bijzonder ook die met astma/COPD.

↑ *Noot 39: TSH en vrije-T4-waardes tijdens behandeling hyperthyreoïdie*

Bij aanvang van de behandeling van hyperthyreoïdie met een thyreostaticum zal het TSH zeer laag zijn en geen betrouwbaar beeld geven van de schildklierfunctie. Na ongeveer drie maanden herstelt het TSH zich en geeft dan met vrije T_4 een betrouwbaar beeld van de schildklierfunctie.

↑ *Noot 40: Bijwerkingen en interacties thyreostatica*

In de helft van de gevallen treedt kruisovergevoeligheid op tussen enerzijds thiamazol/carbimazol en anderzijds propylthiouracil [KNMP 2012b]. Verder zijn smaakverlies, abnormale haaruitval, cholestatische icterus (vooral thiamazol), toxische hepatitis (vooral propylthiouracil), vasculitis en lupusachtige verschijnselen gemeld. Zelden (minder dan 1%) ontstaan trombopenie en leukopenie, en bij 0,2 tot 0,5% van de patiënten agranulocytose,

meestal in de eerste 3 maanden van de behandeling. Soms begint de agranulocytose symptomeloos. Na staken van de behandeling treedt vrijwel altijd binnen enkele weken herstel op, maar een fatale afloop is ook mogelijk. Jarelang gebruik van thyreostatica heeft voor zover bekend geen nadelige gevolgen. [Krenning 1986]. Doordat de schildklierfunctie weer normaal wordt, kan de behoefte aan cumarineanticoagulantia toenemen [KNMP 2012b]. De huisarts dient de trombosedienst in te lichten over behandeling met thyreostatica. Verder kan de digoxinespiegel stijgen door de combinatie met thyreostatica.

↑ Noot 41: Oftalmopathie

Oftalmopathie is waarschijnlijk het gevolg van een auto-immuunontsteking van de retrobulbaire weefsels [Soeters 2011]. Patiënten met een oftalmopathie worden verwezen naar een internist, omdat hun behandeling vaak moeizaam verloopt, in tegenstelling tot de behandeling van patiënten zonder oogafwijkingen. Het beloop van de oogafwijkingen lijkt bij een adequate behandeling van de schildklierfunctiestoornis gunstig.

↑ Noot 42: Beloop subklinische hyperthyreoïdie

Subklinische hyperthyreoïdie komt met enige regelmaat voor. De relatie met klachten, het beloop en prognose zijn onduidelijk. Meyerovitch onderzocht het natuurlijke beloop van euthyreoïdie en subklinische hyperthyreoïdie in de eerste lijn met retrospectief observationeel onderzoek [Meyerovitch 2007]. Zie noot 33 voor toelichting over de opzet van dit onderzoek. Er was sprake van een subklinische hyperthyreoïdie (TSH < 0,35 mU/l) bij 1,2% van de gehele populatie. Bij 51,5% herstelde het TSH binnen 5 jaar, bij 46,7 % bleef het TSH < 0,35 mU/l.

Vadivelloo onderzocht in een retrospectief observationeel onderzoek in Schotland het natuurlijke beloop van subklinische hyperthyreoïdie in de eerste lijn (n = 2024; follow-up = 51 maanden) [Vadivelloo 2011b]. Tabel 6 toont het beloop van subklinische hyperthyreoïdie. Er was geen relatie tussen leeftijd en de kans op ontwikkeling van een klinische hyperthyreoïdie. Wel bleek uit een subanalyse dat de kans op ontwikkeling van een klinische hyperthyreoïdie het hoogste in het eerste jaar na ontdekking van de subklinische waarden. Bij een TSH van 0,1 tot 0,4 is de kans 4,7% en bij een TSH van < 0,1 mU/l is de kans 10,2% in het eerste jaar.

Tabel 6 Beloop subklinische hyperthyreoïdie [Vadivelloo 2011b]

	Totaal	Baseline categorie		
		TSH 0,1-0,4 mU/l	TSH < 0,1 mU/l	Ongeclassificeerd
Na 2 jaar (n = 1044)				
TSH 0,1-0,4 mU/l	62,7%	71,8%	29,5%	54,5%
TSH < 0,1 mU/l	19,1%	10,7%	51,3%	20,5%
Normaal	17,2%	16,7%	17,1%	25,0%
Hyperthyreoïdie	0,6%	0,5%	1,0%	0%
Overleden	6,7%	7,4%	5,2%	2,3%
Behandeld	6,3%	2,5%	16,5%	17,0%
Na 5 jaar (n = 693)				
TSH 0,1-0,4 mU/l	49,5%	55,0%	29,0%	40,9%
TSH < 0,1 mU/l	18,0%	12,5%	40,2%	18,2%
Normaal	31,5%	31,6%	29,9%	36,4%
Hyperthyreoïdie	0,7%	0,7%	0%	4,5%
Overleden	6,8%	6,2%	8,4%	9,1%
Behandeld	18,9%	11,3%	36,7%	38,9%
Na 7 jaar (n = 495)				
TSH 0,1-0,4 mU/l	45,7%	50,2%	25,0%	47,1%
TSH < 0,1 mU/l	17,3%	12,2%	37,5%	29,4%
Normaal	35,6%	37,6%	29,7%	23,5%
Hyperthyreoïdie	0,5%	0,0%	3,1%	0,0%
Overleden	6,4%	5,8%	7,8%	11,8%

Behandeling	24,0%	17,1%	44,3%	29,2%
-------------	-------	-------	-------	-------

Diez onderzocht retrospectief 75 patiënten in de tweede lijn met subklinische hyperthyreoïdie gedurende 56 maanden [Diez 2009]. De auteurs concludeerden dat er een omgekeerde relatie is tussen de hoogte van het TSH, de aanwezigheid van klinische symptomen en het risico op het ontwikkelen van een klinische hyperthyreoïdie. Hiervan ontwikkelde 45% een klinische hyperthyreoïdie bij een subklinische hyperthyreoïdie, 20% herstelde.

Rosario verrichtte een prospectief onderzoek onder 102 vrouwen ouder dan 60 jaar in de tweede lijn met een gemiddelde follow-up van 41 maanden en concludeert een statistisch significante kans op het ontwikkelen van een hyperthyreoïdie bij een TSH < 0,20 mU/l in vergelijking met TSH > 0,20 mU/l ($p < 0,05$) [Rosario 2010].

Poola verrichtte retrospectief onderzoek bij 116 patiënten met subklinische hyperthyreoïdie in de tweede lijn. Gemiddelde follow-upduur was 38 maanden [Poola 2011], waarbij 7% ontwikkelde een klinische hyperthyreoïdie en 53,5% herstelde. In de analyse werden ook 25 patiënten meegenomen met een stille thyreoïditis, daarbij normaliseert het TSH altijd. Het onderzoek geeft daardoor een onderschatting van de ontwikkeling tot een klinische hyperthyreoïdie.

Schouten onderzocht retrospectief 96 patiënten met subklinische hyperthyreoïdie gedurende 60 maanden [Schouten 2011]. De auteur maakte onderscheid per onderliggende diagnose. Bij de ziekte van Graves is de kans op een klinische hyperthyreoïdie na 5 jaar 9%. Bij een nodus is de kans op een klinische hyperthyreoïdie 61%.

Concluderend is het risico dat een subklinische hypothyreoïdie zich ontwikkelt tot een klinische hyperthyreoïdie 0,5% tot 45%; de kans op herstel varieert van 20% tot 53%.

Belangrijke beperkingen van veel onderzoeken zijn de tweedelijnssetting, kleine aantallen en een retrospectieve opzet. Meyerovitch en Vadiveloo geven een beter beeld van de eerste lijn.

Met inachtneming van de beperkingen van de onderzoeken lijken de volgende conclusies gerechtvaardigd: hoe lager het TSH is, hoe groter de kans is op het ontwikkelen van een hyperthyreoïdie. De kans dat het TSH normaliseert is groter dan de kans op een klinische hyperthyreoïdie. De kans op ontwikkeling tot een klinische hyperthyreoïdie lijkt in het eerste jaar het grootst, daarna neemt de kans af.

De werkgroep adviseert vanwege de grotere kans op manifestatie van de hyperthyreoïdie binnen het eerste jaar een nader onderzoek naar de onderliggende oorzaak, conform *stroomschema*. Bij positieve TSH-R-antistoffen is het waarschijnlijk de ziekte van Graves in wording. Hierdoor kan de patiënt tijdig goed worden voorgelicht. Ongeacht de uitkomst van het ander onderzoek bepaling wordt het TSH en vrije T₄ elke drie maanden herhaald, bij klachten eerder, een jaar lang. Indien er nog steeds een subklinische hyperthyreoïdie aanwezig is, voldoet een jaarlijkse controle met laboratoriumonderzoek.

↑ Noot 43: Complicaties subklinische hyperthyreoïdie

Meerdere meta-analyses en originele onderzoeken verschenen over het verband tussen subklinische hyperthyreoïdie en mogelijke complicaties zoals atriumfibrilleren, coronair event en sterfte.

Collet includeerde 10 cohortonderzoeken met in totaal 52.674 patiënten, onder wie 2188 patiënten met een subklinische hyperthyreoïdie (follow-up 8,8 jaar; gemiddelde leeftijd 59 jaar; 58,5% vrouw). De uitkomstmaten van de onderzoeken waren onder meer sterfte (8527 events), sterfte aan coronair events (1896 events), coronair events (3653 events bij 22.427 patiënten) en atriumfibrilleren (785 events bij 8711 patiënten) [Collet 2012]. Haentjes includeerde 7 cohortonderzoeken met als uitkomstmaat sterfte, $n = 8644$ patiënten [Haentjens 2008]. Ochs includeerde 5 onderzoeken met in totaal 6510 patiënten, waarvan 223 patiënten met een subklinische hyperthyreoïdie. De uitkomstmaten waren coronaire events (1392 events), sterfte (1993 events bij 4721 patiënten), sterfte aan coronaire events (913 events) [Ochs 2008].

Totale mortaliteit Haentjes vond een significant verhoogd risico op sterfte: HR 1,41 (95%-BI 1,12-1,79), waarbij de HR oploopt met de leeftijd. Volzke en Collet vonden geen significant verhoogd risico.

Coronair event Collet vond een verhoogd risico op een coronair event bij vrouwen: HR 1,42 (95%-BI 1,09-1,85) en voor de leeftijdsgroep 65 tot 79 jaar, HR 1,38 (95%-BI 1,09-1,74). Ochs vond geen significant verhoogd risico.

Sterfte aan coronair event Collet vond een verhoogd risico op sterfte aan coronaire event voor

mannen: HR 1,49 (95%-BI 1,07-2,08). In de leeftijdsgroep 18 tot 49 jaar (3 events): HR 4,24 (95%-BI 1,09-16,42). In de leeftijdsgroep 65 tot 79 jaar: HR 1,40 (95%-BI 1,05-1,88). Ochs vond geen significant verhoogd risico.

Atriumfibrilleren De meta-analyse van Collet publiceerde als enige over atriumfibrilleren en toonde een significant risico aan op atriumfibrilleren: HR 1,71 (95%-BI 1,18-2,48).

Ook naar andere mogelijke complicaties van subklinische hyperthyreoïdie is onderzoek verricht.

Dementie Vadiveloo (n = 2004; follow-up, 5,6 jaar) vond in een patiëntcontroleonderzoek naar de kans op dementie een significant verhoogd risico: HR 1,95 (95%-BI 1,35-2,82) [Vadiveloo 2011a].

Heupfracturen Lee toonde in een prospectief cohortonderzoek van 13 jaar bij 3567 patiënten ouder dan 65 jaar een 3 keer verhoogd risico aan op heupfracturen bij mannen: HR 3,07 [95%-BI 1,11-8,46] [Lee 2010]. Vadiveloo vond daarentegen geen verhoogd risico op heupfracturen [Vadiveloo 2011a].

Hartfalen Rodondi vond in prospectief onderzoek (n = 3044; follow-up 12 jaar) geen verband tussen subklinische hyperthyreoïdie en hartfalen: HR 0,94 (95%-BI 0,48-1,83) [Rodondi 2008].

Overweging Samenvattend laten de meta-analyses naar risico op cardiovasculaire complicaties en sterfte inconsistente resultaten zien; alleen bij enkele subgroepen is het risico verhoogd. De meta-analyse van Collet toont voor atriumfibrilleren een verhoogd risico aan.

Er is beperkt onderzoek verricht naar de associatie tussen de bovenstaande complicaties en subklinische hyperthyreoïdie en daarbij zijn de resultaten niet consistent.

Conclusie De werkgroep oordeelt dat vooralsnog alleen het verhoogde risico op atriumfibrilleren bij een subklinische hyperthyreoïdie klinisch relevant is.

↑ *Noot 44: Behandeling subklinische hyperthyreoïdie*

Uit noot 43 blijkt dat de enige mogelijk klinische relevante complicatie atriumfibrilleren is. Echter is er geen bewijs dat de behandeling van subklinische hyperthyreoïdie atriumfibrilleren voorkomt. Door het ontbreken van bewijs voor complicaties en de effectiviteit van een behandeling is er geen indicatie voor behandeling van alle subklinische hyperthyreoïdie patiënten. Indien er sprake is van atriumfibrilleren acht de werkgroep behandeling van subklinische hyperthyreoïdie geïndiceerd, met als doel het bereiken van euthyreoïdie (zie ook de NHG-Standaard Atriumfibrilleren).

↑ *Noot 45: Post-partumthyreoïditis*

Pop et al. onderzochten in Nederland het voorkomen van post-partumthyreoïditis door herhaalde screening van de schildklierfunctie bij 293 vrouwen [Pop 1992]. Bij 21 (7%) vonden zij een tijdelijke hypo- of hyperthyreoïdie. Nog eens 5 vrouwen hadden een tijdelijke subklinische functiestoornis. In buitenlandse onderzoeken zijn vergelijkbare incidentiecijfers gevonden [Lucas 2000, Shahbazian 2001]. Othman bestudeerde in een follow-uponderzoek 43 vrouwen die een post-partumthyreoïditis doormaakten. In de follow-upperiode van 3,5 jaar ontwikkelden 10 (23%) vrouwen een hypothyreoïdie [Othman 1990]. Premawardhana vond na ruim 7 jaar bij 22 van 48 patiënten (46%) een hypothyreoïdie. Dit betrof vooral vrouwen die post partum alleen een hypothyreoïdische fase doormaakten [Premawardhana 2000]. Er zijn geen relevante onderzoekresultaten meer verschenen na bovenstaande.

↑ *Noot 46: Zwangerschap en hypothyreoïdie*

Het beleid bij zwangerschap zoals hier beschreven sluit aan bij de NHG-Standaard Zwangerschap en kraamperiode en bij de Richtlijn Schildklier en zwangerschap van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie [NVOG 2010], zij het dat de marges van ophoging van de dosis iets ruimer zijn geformuleerd. Ook wordt meer nadruk gelegd op bepaling van de TSH-R-antistoffen bij alle zwangeren met hypothyreoïdie, om te voorkomen dat de ziekte van Graves wordt gemist. Alle zwangeren met hyperthyreoïdie of positieve TSH-R-antistoffen worden voor behandeling verwezen naar de internist. De verwijzindicaties zijn in overeenstemming met het Verloskundig Vademecum [Commissie Verloskunde 2003].

↑ *Noot 47: Behandeling hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap*

Levothyroxine passeert de placenta in geringe mate. Dat is nodig voor de ontwikkeling van de foetus. Schildklierfuncties moeten gedurende de zwangerschap vaker worden gecontroleerd en

de dosering moet zo nodig worden aangepast (meestal verhoogd) [Briggs 2005, KNMP 2012b]. Alexander et al. beschrijven een onderzoek onder 20 zwangere vrouwen met hypothyroïdie [Alexander 2004]. Bij 17 van hen moest de dosering levothyroxine in de eerste weken van de zwangerschap worden verhoogd. De gemiddelde dosisverhoging was uiteindelijk 48%. De onderzoekers geven als praktisch advies: zodra een zwangerschap is vastgesteld verhoogt de vrouw de dosering levothyroxine door 2 dagen per week een dagdosis extra in te nemen. Verdere aanpassing van de dosering gebeurt op basis van laboratoriumuitslagen. Direct na de bevalling konden alle vrouwen weer de dosering levothyroxine gebruiken zoals zij dat deden voor de zwangerschap. Wiersinga noemt bij zwangeren een gemiddelde verhoging van de dagdosis van 50 microg, met direct na de bevalling een verlaging naar de dosering van vóór de zwangerschap [Wiersinga 2001].

↑ Noot 48: Borstvoeding

Levothyroxine komt slechts in kleine hoeveelheden in de borstvoeding terecht en dit heeft geen effect op de schildklier van een gezonde zuigeling [Van Buren 2012, Briggs 2005, KNMP 2012b].

↑ Noot 49: Complicaties subklinische hypothyroïdie tijdens zwangerschap

Een inadequate behandeling van hypothyroïdie tijdens de zwangerschap geeft een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties zoals intra-uteriene vruchtdood en vroeggeboorte en kan leiden tot verminderde cognitieve ontwikkeling bij de foetus [Abalovich 2002, Haddow 1999]. Ook bij een subklinische hypothyroïdie zijn er aanwijzingen voor een verhoogde kans op zwangerschapscomplicaties. Van de Bogaard onderzocht 43 artikelen (RCT's, patiëntcontrole- en cohortonderzoeken) over de relatie tussen (sub)klinische hypothyroïdie tijdens de zwangerschap en het optreden van zwangerschapscomplicaties [Van den Boogaard 2011]. Er waren 5 onderzoeken beschikbaar over subklinische hypothyroïdie tijdens de zwangerschap. Bij 1 van deze onderzoeken werd een afwijkende definitie gebruikt, namelijk een normaal TSH met een verlaagd vrije T₄. Bij alle onderzoeken vond de screening van de schildklierfunctie tijdens de zwangerschap plaats. De resultaten staan samengevat in *tabel 7*.

Tabel 7 Risico op zwangerschapscomplicaties bij een subklinische hypothyroïdie (Van den Boogaard 2011)

Complicatie	Hazard Ratio [95%-BI]	Aantal onderzoeken
Pre-eclampsie	1,7 [1,1-2,6]	2 onderzoeken, n = niet vermeld
Perinatale morbiditeit	2,7 [1,6-4,7]	3 onderzoeken, n = 1010
NICU-opname	1,8 [1,2-1,8]	1 onderzoek, n = niet vermeld
Verlaagde intelligentie- en motoriekscore	16 [4,7-52]	1 onderzoek, n = 18

Conclusie: er zijn aanwijzingen dat een subklinische hypothyroïdie een verhoogd risico geeft op preëclampsie, perinatale morbiditeit en een verlaagde intelligentie bij het kind. Het aantal onderzoeken en het aantal deelnemende zwangeren is echter klein, waardoor de werkgroep oordeelt dat het bewijs voor complicaties zwak is.

↑ Noot 50: Behandeling subklinische hypothyroïdie tijdens zwangerschap

Er is slechts één relevant onderzoek naar het effect van levothyroxine bij zwangeren met (sub)klinische hypothyroïdie op het optreden van complicaties. Lazarus onderzocht in een RCT het effect van behandeling met levothyroxine bij 21.846 zwangere vrouwen met (sub)klinische hypothyroïdie op het cognitief functioneren van hun kinderen op 3-jarige leeftijd [Lazarus 2012]. Bij beide groepen werd voor een zwangerschapsduur van 15 weken en 6 dagen bloed afgenomen voor bepaling van TSH en vrije T₄. Bij groep A werd het bloed direct na afname getest, bij groep B (controlegroep) gebeurde dit na de zwangerschap. Van de 10.924 patiënten in groep A hadden 499 vrouwen een afwijking van het TSH dan wel vrije T₄, 242 patiënten hadden een vrije T₄ lager dan de 2,5^e percentiel (< 8,4 pmol/l), bij 232 patiënten was het TSH hoger dan de 97,5^e percentiel (> 3,65 mU/l), 25 patiënten hadden zowel een hoog TSH als laag vrije T₄. Alle 499 patiënten kregen 150 microg levothyroxine. In groep A zijn 390 kinderen op 3-jarige leeftijd getest op het cognitief functioneren. In groep B hadden 551 patiënten een afwijking van het TSH dan wel van vrije T₄. 257 patiënten hadden een laag vrije T₄, 265 patiënten een hoog TSH en 30 patiënten beide. Van deze groep werden 404 kinderen getest op het cognitief functioneren op 3-jarige leeftijd. Resultaten: er was geen verschil tussen de kinderen uit groep A

en B op het gebied van cognitief functioneren. Er werd geen analyse verricht van de verschillende subgroepen binnen groep A. Tijdens het onderzoek werden geen complicaties gemeld. De belangrijkste beperking van dit onderzoek is het late moment van testen in de zwangerschap en het starten van de interventie. De ontwikkeling van de foetale hersenen begint al in het eerste trimester van de zwangerschap. Om die reden wordt bij hypothyreoïdie de dosis meestal al rond week 4 tot 5 van de zwangerschap opgehoogd.

Overweging Er is onvoldoende onderzoek gedaan om te oordelen of de behandeling van subklinische hypothyreoïdie tijdens zwangerschap effectief is. Wel is een behandeling met levothyroxine tijdens de zwangerschap veilig en geeft deze geen bijwerkingen [Briggs 2005, KNMP 2012b]. De Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie adviseert vanwege de associatie met zwangerschapscomplicaties bij een subklinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap om te behandelen met levothyroxine [NVOG 2010].

De NVOG stelt dat indien voor behandeling wordt gekozen, voorlichting over de effectiviteit en veiligheid hiervan noodzakelijk is. De behandeling is dan conform hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap.

Conclusie Er is geen bewijs dat behandeling van subklinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap effectief is ter voorkoming van complicaties, zoals verminderde cognitie.

↑ Noot 51: Hyperthyreoïdie en zwangerschap

Medicamenteuze behandeling van hyperthyreoïdie is een indicatie voor begeleiding van de zwangerschap in de tweede lijn [Commissie Verloskunde 2003]. De behandeling van hyperthyreoïdie moet voor en tijdens de zwangerschap worden aangepast. Tijdens zwangerschap en lactatie heeft behandeling met een zo laag mogelijke dosering propylthiouracil de voorkeur [Briggs 2005, KNMP 2012b, Van Buren 2012]. Daarom wordt in deze situatie de titratiemethode gebruikt. De huisarts verwijst de patiënte hiervoor.

Radioactief jodium is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de borstvoedingsperiode. Kaliumjodide wordt geconcentreerd in de melk uitgescheiden en kan bij de zuigeling schildklierdepressie en struma veroorzaken. Propylthiouracil gaat in geringe mate over in de borstvoeding en heeft nauwelijks effect op de schildklierfunctie van de zuigeling wanneer een lage dosis wordt gebruikt.

↑ Noot 52: Schildkliernodus

De kans op een maligniteit bij een dominante nodus in een multinodulair struma is even groot als bij een solitaire nodus [Bahn 2011]. De CBO-richtlijn Schildklier carcinoom schat de kans op een maligniteit als een patiënt met een schildkliernodus zich bij de huisarts presenteert op maximaal 5% [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2007]. Deze richtlijn analyseert de verschillende aspecten voor het vaststellen of uitsluiten van een schildklier carcinoom. De aspecten zijn anamnese, lichamelijk onderzoek en echografie met geleide cytologische punctie (*Fine Needle Aspiration Cytology* (FNAC)). Aanwijzingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek voor een schildklier carcinoom zijn een nieuwe nodus met een (snelle) duidelijke groei, positieve familieanamnese voor schildklier carcinoom, bestraling van het halsgebied in de voorgeschiedenis, leeftijd < 20 jaar of > 60 jaar in het bijzonder mannen, onverklaarde heesheid en verandering van de stem geassocieerd met een struma, cervicale lymfadenopathie, stridor, nodus > 4 cm, solitaire nodus, vast-hard aspect en fixatie. Bij echografie zijn de volgende aspecten van belang: hypo-echogeniciteit, (micro)calcificaties, irregulaire grens, de afwezigheid van een halo en een vaste zwelling komen vaker voor bij een maligne dan bij een benigne schildkliernodus [Peccin 2002, Consorti 2003, Alexopoulou 2004, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2007]. FNAC geldt in recente specialistische richtlijnen als een accurate test voor het vaststellen of uitsluiten van een maligniteit bij een schildkliernodus [Cooper 2009, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2007]. Hoewel FNAC een hoge mate van zekerheid kan geven over de aard van een nodus, sluit de uitslag 'benigne' een schildklier carcinoom niet met zekerheid uit, likelihood ratio 0,1 (95%-BI 0-0,3). Voor het aantonen dan wel uitsluiten van een schildklier carcinoom is een multidisciplinaire benadering noodzakelijk met beoordeling van alle bovengenoemde aspecten. De werkgroep adviseert daarom een patiënt met een solitaire schildkliernodus of een multinodulair struma met een dominante nodus te verwijzen naar een internist voor nadere diagnostiek.

↑ Noot 53: Lichamelijk onderzoek schildklier

Tijdens het slikken beweegt de schildklier omhoog, waardoor onderscheid kan worden gemaakt tussen de schildklier en ander weefsel. Meestal is de schildklier niet palpabel; indien deze wel

palpabel is, voelt een normale schildklier week aan. Bij palpatie let de huisarts op structuur, grootte en vorm van de schildklier en gaat bij een nodus na of deze los ligt van de onderlaag en huid. Daarnaast palpeert hij de lymfeklieren.

Onderzoek onder schoonmakers van de ramp met de kernreactor in Tsjernobyl (n = 2441) naar de aanwezigheid van een schildklierafwijking door middel van lichamelijk onderzoek toonde een sensitiviteit van 21% en specificiteit van 95% aan in vergelijking met echografie van de hals [Wiest 1998].

Indien de schildklier niet zichtbaar is of vergroot bij palpatie, dan is de kans op aanwezigheid van een struma verlaagd, LR⁻ = 0,4 [De Jongh 2010]. Ook als een schildklier palpabel is, maar alleen zichtbaar bij strekken van de nek, is er geen vergrote kans op een struma. Als de zwelling zichtbaar is bij een normale houding van de nek, is de kans op een struma verhoogd (LR⁺ = 26,3) [De Jongh 2010].

De Jongh beschrijft twee manieren van palpatie van de schildklier. Bij beide onderzoeken staat de onderzoeker achter de zittende patiënt en laat de patiënt slikken, bij voorkeur met een slokje water.

- De symmetrische methode: de onderzoeker palpeert met twee handen met enkele vingers onder het thyroïd en boven het manubrium, daarbij maken ze kleine draaiende bewegingen.
- De asymmetrische methode: hierbij worden enkele vingers voorzichtig tegen de trachea aan gedrukt en maakt kleine ronddraaiende bewegingen. De andere hand pakt aan de andere zijde de m. sternocleidomastoïdeus en drukt voorzichtig de trachea en larynx naar de palperende hand.

De Jongh vond in de literatuur geen voorkeur voor één van de methoden. De werkgroep kiest voor de symmetrische methode omdat deze patiëntvriendelijker is.

Bij verwijzing naar NHG-producten: zie www.nhg.org.

Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63-8.

Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241-9.

Alexopoulou O, Beguin C, Buyschaert M, Squifflet JP, De Burbure C, De Nayer P, et al. Predictive factors of thyroid carcinoma in non-toxic multinodular goitre. *Acta Clin Belg* 2004;59:84-9.

Allahabadi A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3611-7.

Aronson JK. Meyler's side effects of drugs. The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. Vol 6 T-Z. 15 ed. Amsterdam: Elsevier BV, 2006.

Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21:593-646.

Bahn RS, Castro MR. Approach to the patient with nontoxic multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1202-12.

Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med* 2010;123:183-9.

Boeving A, Paz-Filho G, Radominski RB, Graf H, Amaral de Carvalho G. Low-normal or high-normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study. *Thyroid* 2011;21:355-60.

Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2529-35.

Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1996-2003.

NVK. Een update van de multidisciplinaire richtlijn voor de medische begeleiding van kinderen

met Downsyndroom (2011).

<http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen/Downsyn...>

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Brouwer JP, Appelhof BC, Hoogendijk WJ, Huyser J, Endert E, Zuketto C, et al. Thyroid and adrenal axis in major depression: a controlled study in outpatients. *Eur J Endocrinol* 2005;152:185-91.

Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med* 1997;12:544-50.

Carta MG, Loviselli A, Hardoy MC, Massa S, Cadeddu M, Sardu C, et al. The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future. *BMC Psychiatry* 2004;4:25.

Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, Den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med* 2012;172:799-809.

Commissie Farmaceutische Hulp. *Farmacotherapeutisch kompas 2012*. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen, 2012.

Commissie Verloeskunde. *Verloeskundig vademecum*. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen, 2003.

Consorti F, Anello A, Benvenuti C, Boncompagni A, Giovannone G, Moles N, et al. Clinical value of calcifications in thyroid carcinoma and multinodular goiter. *Anticancer Res* 2003;23:3089-92.

Cooper DS. Thyroid hormone, osteoporosis, and estrogen. *JAMA* 1994;271:1283-4.

Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012;379:1142-54.

Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.

d'Herbomez M, Forzy G, Gasser F, Massart C, Beaudonnet A, Sapin R. Clinical evaluation of nine free thyroxine assays: persistent problems in particular populations. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:942-7.

De Jong NW, Baljet GM. Use of T₄, T₄ + T₃, and T₃ in the Dutch Population in the Period 2005–2011. *Eur Thyroid J* 2012;1:135-6.

De Jongh TOH, Buis J, Daelmans HEM, Dekker MJ, De Jong E, Kramer WLM, et al. *Fysische diagnostiek. Uitvoering en betekenis van het lichamelijk onderzoek*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2010.

De Smet PHG, Stricker BH, Wilderink F, Wiersinga WM. Hyperthyreoidie tijdens gebruik van Kelp tabletten. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1990;134:1058-9.

Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4890-7.

Diez JJ, Iglesias P. An analysis of the natural course of subclinical hyperthyroidism. *Am J Med Sci* 2009;337:225-32.

Donker GA. *Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland 2012*. Utrecht: NIVEL, 2012.

Downs H, Meyer AA, Flake D, Solbrig R. Clinical inquiries: How useful are autoantibodies in diagnosing thyroid disorders? *J Fam Pract* 2008;57:615-6.

Drexhage HA. Immunologische aspecten van schildklierziekten. In: Wiersinga WM, Krenning EP, editors. *Schildklierziekten*. Houten/Diemen: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998.

Dupuits FM, Pop P, Hasman A, Schouten HJ. A rational request behavior: the development of prediction instruments regarding thyroid function tests in primary care. *Methods Inf Med* 1999;38:31-6.

Fava M, Labbate LA, Abraham ME, Rosenbaum JF. Hypothyroidism and hyperthyroidism in major depression revisited. *J Clin Psychiatry* 1995;56:186-92.

Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:186-93.

Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet* 2012;379:1155-66.

Fraser SA, Kroenke K, Callahan CM, Hui SL, Williams JW, Jr., Unutzer J. Low yield of thyroid-stimulating hormone testing in elderly patients with depression. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26:302-9.

Goday-Arno A, Cerda-Esteva M, Flores-Le-Roux JA, Chillaron-Jordan JJ, Corretger JM, Cano-Perez JF. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:110-4.

Gomez JM, Gomez N, Amat M, Biondo S, Rafecas A, Jaurrieta E, et al. Hypothyroidism after iodine-131 or surgical therapy for Graves' disease hyperthyroidism. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000;61:184-91.

Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2592-9.

Gusseklou J, Van Exel E, De Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004;292:2591-9.

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.

Haentjens P, Van Meerhaghe A, Poppe K, Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2008;159:329-41.

Hall R, Besser M. *Fundamentals of clinical endocrinology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989.

Hamilton TE, Davis S, Onstad L, Kopecky KJ. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1224-30.

Heeringa J, Hoogendoorn EH, Van der Deure WM, Hofman A, Peeters RP, Hop WC, et al. High-normal thyroid function and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2008;168:2219-24.

Hennemann G. Hypothyreoidie bij volwassenen. In: Wiersinga WM, Krenning EP, editors. *Schildklierziekten*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998.

Hofmann PJ, Nutzinger DO, Kotter MR, Herzog G. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in agoraphobia, panic disorder, major depression and normal controls. *J Affect Disord* 2001;66:75-7.

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

Holm IA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD. Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 2005;165:1606-11.

Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3221-6.

Indra R, Patil SS, Joshi R, Pai M, Kalantri SP. Accuracy of physical examination in the diagnosis of hypothyroidism: a cross-sectional, double-blind study. *J Postgrad Med* 2004;50:7-11.

Integraal kankercentrum Nederland. *Cijfers over Kanker*. Nederland.
<http://www.cijfersoverkanker.nl>.

Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Anneren G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 1998;79:242-5.

Kimball LE, Kulinskaya E, Brown B, Johnston C, Farid NR. Does smoking increase relapse rates

in Graves' disease? *J Endocrinol Invest* 2002;25:152-7.

Knapska-Kucharska M, Oszukowska L, Lewinski A. Analysis of demographic and clinical factors affecting the outcome of radioiodine therapy in patients with hyperthyroidism. *Arch Med Sci* 2010;6:611-6.

KNMP. Handleiding Geneesmiddelssubstitutie (2012a).

<http://www.knmp.nl/downloads/producten-diensten/farmacotherapie/handleid...>

KNMP. Informatorium Medicamentorum 2012. Den Haag: KNMP, 2012b.

Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brugel M, Buchbinder S, Otto L, et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem* 2005;51:1480-6.

Krenning EP, Hennemann G. Thyreostatica. *Geneesmiddelenbulletin* 1986;20:63-8.

Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Virtaniemi JA, Johansson RT, Simonen PM, Terava MT, et al. Hypothyroidism after radiotherapy for laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:97-101.

Kung AW, Yau CC, Cheng AC. The action of methimazole and L-thyroxine in radioiodine therapy: a prospective study on the incidence of hypothyroidism. *Thyroid* 1995;5:7-12.

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Schildklierkarcinoom (2007).

http://www.cbo.nl/Downloads/327/ri_schildkc_08.pdf .

Laurberg P. Global or Gaelic epidemic of hypothyroidism? *Lancet* 2005;365:738-40.

Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012;366:493-501.

Lee JS, Buzkova P, Fink HA, Vu J, Carbone L, Chen Z, et al. Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults. *Arch Intern Med* 2010;170:1876-83.

Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:978-83.

Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18 ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2012.

Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Foz M, Sanmarti A. Postpartum thyroiditis: epidemiology and clinical evolution in a nonselected population. *Thyroid* 2000;10:71-7.

Mathew V, Misgar RA, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Roychowdhury P, Pandit K, et al. Myxedema coma: a new look into an old crisis. *J Thyroid Res* 2011;2011:493462.

McDermott MT. In the clinic. Hypothyroidism. *Ann Intern Med* 2009;151:ITC61.

McDermott MT. Hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 2012;157:ITC1.

Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;92:2892-7.

Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med* 2007;167:1533-8.

Mookhoek EJ, Sterrenburg-vdNieuwegiessen IM. Screening for somatic disease in elderly psychiatric patients. *Gen Hosp Psychiatry* 1998;20:102-7.

NIV. Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen (2012). http://www.internisten.nl/uploads/w-bV/w-bVpfCPHNum_aG3xP6luA/Conceptri...

NVOG. Schildklier en zwangerschap (2010). NVOG. <http://www.nvog-documenten.nl/richtlijn/doc/download.php?id=863>.

Nygaard B, Hegedus L, Gervil M, Hjalgrim H, Hansen BM, Soe-Jensen P, et al. Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. *J Intern Med* 1995;238:491-7.

Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008;148:832-45.

Ordas DM, Labbate LA. Routine screening of thyroid function in patients hospitalized for major

depression or dysthymia? *Ann Clin Psychiatry* 1995;7:161-5.

Othman S, Phillips DI, Parkes AB, Richards CJ, Harris B, Fung H, et al. A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;32:559-64.

Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 2012;44:255-62.

Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646-55.

Peccin S, de Castros JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest* 2002;25:39-43.

Perrild H, Hegedus L, Baastrup PC, Kayser L, Kastberg S. Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1990;147:1518-21.

Poola R, Mathiason MA, Caplan RH. A retrospective study of the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *WMJ* 2011;110:277-80.

Pop VJ, De Rooy HA, Vader HL, Van der Heide D, Essed GG, De Geus CA. Voorkomen van postpartale schildklierfunctiestoornissen in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:917-21.

Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F, John R, Darke C, Adams H, et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:71-5.

Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2998-3007.

Rege V, Mojiminiyi O, Wilcox H, Barron J. Comparison of Kodak Amerlite FT4 and TSH-30 with T4 and TSH as first-line thyroid function tests. *Clin Biochem* 1996;29:1-4.

Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004;363:793-803.

Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1152-9.

Rodondi N, Den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365-74.

Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, De Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005;165:2460-6.

Roos A, Linn-Rasker SP, Van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1714-20.

Rosario PW. Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0.1 and 0.4 mIU/l: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:685-8.

Rubello D, Pozzan GB, Casara D, Girelli ME, Boccato S, Rigon F, et al. Natural course of subclinical hypothyroidism in Down's syndrome: prospective study results and therapeutic considerations. *J Endocrinol Invest* 1995;18:35-40.

Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:577-85.

Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. Effects of estrogen. *JAMA* 1994;271:1245-9.

Schouten BJ, Brownlie BE, Frampton CM, Turner JG. Subclinical thyrotoxicosis in an outpatient population - predictors of outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:257-61.

Shahbazian HB, Sarvghadi F, Azizi F. Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction in Tehran. *Eur J Endocrinol* 2001;145:397-401.

Slee PHThJ, Wiltink EHH. Levothyroxine hoeft niet half uur voor ontbijt. *Pharmaceutisch Weekblad* 2005;140:1288-9.

- Soeters MR, Van Zeijl CJ, Boelen A, Kloos R, Saeed P, Vriesendorp TM, et al. Optimal management of Graves orbitopathy: a multidisciplinary approach. *Neth J Med* 2011;69:302-8.
- Srikantia N, Rishi KS, Janaki MG, Bilimagga RS, Ponni A, Rajeev AG, et al. How common is hypothyroidism after external radiotherapy to neck in head and neck cancer patients? *Indian J Med Paediatr Oncol* 2011;32:143-8.
- Stan MN, Bahn RS. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2010;20:777-83.
- Stocker DJ, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease. *Minerva Endocrinol* 2003;28:205-12.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-38.
- Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 1995;333:1688-94.
- Tavintharan S, Sundram FX, Chew LS. Radioiodine (I-131) therapy and the incidence of hypothyroidism. *Ann Acad Med Singapore* 1997;26:128-31.
- Tell R, Lundell G, Nilsson B, Sjodin H, Lewin F, Lewensohn R. Long-term incidence of hypothyroidism after radiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:395-400.
- Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991;91:507-11.
- Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011a;96:1344-51.
- Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011b;96:E1-E8.
- Van Buren HCS, Colijn CG, Eimermann VM, De Gier JJ, Neutkens SWG. Commentaren medicatiebewaking 2012/2013. 27 ed. Houten: Health Base, 2012.
- Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, Van Wely M, Van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17:605-19.
- Van der Heide D. Jodium en schildklierhormoon. In: Wiersinga WM, Krenning EP, editors. *Schildklierziekten*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998.
- Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2004.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
- Verburg FA, Luster M, Lassmann M, Reiners C. (131)I therapy in patients with benign thyroid disease does not conclusively lead to a higher risk of subsequent malignancies. *Nuklearmedizin* 2011;50:93-9.
- Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003419.
- Volzke H, Schwahn C, Wallaschofski H, Dorr M. Review: The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2421-9.
- Walsh JP, Ward LC, Burke V, Bhagat CI, Shiels L, Henley D, et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2624-30.
- Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005;153:747-53.

Wiersinga WM. Geneesmiddelen bij schildklierandoeningen. Ned Tijdschr Geneeskd 1986;130:2163-6.

Wiersinga WM. Schildklierandoeningen als contra-indicatie. In: De Smet PAGM, Van Loenen AC, Offerhaus L, Van der Does E, editors. Medicatie begeleiding. Houten/Deurne: Bohn Stafleu Van Loghum, 1990.

Wiersinga WM. Propranolol and thyroid hormone metabolism. Thyroid 1991;1:273-7.

Wiersinga WM. Adult Hypothyroidism. <http://www.thyroidmanager.org/Chapter 9>.

Wiersinga WM, Corssmit EP, Boer K, Prummel MF. Tijdige herkenning en behandeling van zwangeren met hypothyreoïdie: het belang voor het kind. Ned Tijdschr Geneeskd 2001;145:713-6.

Wiersinga WM, Krenning EP. Hyperthyroidie. In: Wiersinga WM, Krenning EP, editors. Schildklierziekten. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998.

Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, Crooks LA, Vela BS, Telepak RJ, et al. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. J Ultrasound Med 1998;17:487-96.

Wizemann TM, Pardue M-L. Sex affects health. Exploring the biological contributions to human health. Does sex matter? Washington: National Academy Press, 2001.

Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:771-6.

Deze pagina delen

printDruk op CTRL + P om de pagina te printen

Direct naar

Lid worden
 Expertgroepen
 H&W
 Praktijkaccreditering
 POH
 HAweb.nl
 Vacatures

Winkel

Uitgelicht
 Richtlijnen en Praktijkvoering
 Patiënteninformatie
 Scholing
 Tassen en praktijkinrichting
 Vakbladen

Contact

Contact
 Routebeschrijving
 Stel een vraag
 Pers

Service

Btw-nr.: NL008959560B01
 KvK Uitgeverij BV: 30070930
 KvK NHG: 40530347
 Leveringsvoorwaarden
 Algemene voorwaarden
 Veelgestelde vragen
 Klachten en suggesties



