



# De ziekte van Graves

De ziekte van Graves is in Nederland de meest voorkomende oorzaak van hyperthyreoïdie. Welke behandelmethoden zijn er? Wat zijn de verschillen? Welke behandeling kies je wanneer? En wat zijn de nieuwste ontwikkelingen?

TEKST: MATHÉ VAN BALKUM, DR. EDWARD VISSER EN PROF. DR. ROBIN PEETERS





Mathé van Balkum

**G**raves' hyperthyreoïdie is een auto-immuunziekte die wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van antistoffen tegen de TSH-receptor. Deze antistoffen activeren de TSH-receptor op de schildklier en leiden zo tot een overproductie van schildklierhormoon. In dit artikel richten we ons op de behandeling van Graves' hyperthyreoïdie, een andere ziekte dan de oogziekte Graves' orbitopathie (GO). In het afgelopen maartnummer van Schild las je meer over de behandeling van GO.

maar vanwege een hoger risico op leverproblemen heeft het niet de voorkeur.

Er zijn twee behandelmogelijkheden: 'Block & Replace (B&R)'-therapie versus titratietherapie (monotherapie). Bij B&R wordt je schildklier geblokkeerd (block) met het thyreostaticum en vervolgens het schildklierhormoon vervangen (replace) met levothyroxine. Bij titratietherapie wordt alleen het thyreostaticum gegeven in een lagere dosis (monotherapie), waarbij je arts de dosis aanpast op geleide van je bloedsuikerslagen.

B&R heeft als voordeel dat met name in de beginfase minder schommelingen ontstaan in de schildklierfunctie en dat je doorgaans minder bloedonderzoek nodig hebt voor een



Edward Visser

#### **Drie behandelopties**

Voor de ziekte van Graves bestaan drie soorten behandelingen: medicamenteus, radioactief jodium (de slok) en een operatie (schildklierverwijdering). In Europa kiezen artsen meestal voor de medicamen-

*'Ongeveer 25-50 procent van de patiënten blijft na deze periode langere tijd in remissie'*



Robin Peeters

teuze behandeling met thyreostatica, terwijl artsen in de Verenigde Staten vaker direct kiezen voor de slok. In specifieke gevallen is een operatie een optie als meer definitieve therapie. Vooral in de beginfase van de behandeling is aandacht nodig voor het bestrijden van symptomen die ontstaan door de hoge schildklierhormoonwaarden. Zo kan de arts bètablokkers voorschrijven tegen hartkloppingen, die ontstaan door een te snel werkende schildklier.

goede instelling. Het voordeel van titratietherapie is dat je slechts één medicijn slikt.

In Nederland hebben artsen bij de behandeling van de ziekte van Graves de meeste ervaring met B&R-therapie. Echter, verschillende studies tonen geen verschil aan in effectiviteit of kans op een recidief tussen de twee methoden.<sup>1-3</sup> Geadviseerd wordt de medicatie in ieder geval 12-18 maanden te gebruiken. Ongeveer 25-50 procent van de patiënten blijft na deze periode langere tijd in remissie, bij de rest komt de ziekte terug (recidief).<sup>1</sup>

#### **Medicamenteuze behandeling**

Bij de ziekte van Graves geeft de arts in eerste instantie meestal het thyreostaticum Strumazol (werkzame stof: thiamazol). Dit heeft als doel de productie van schildklierhormoon te remmen. PTU is een alternatief,

#### **Bijwerkingen**

In 1-5 procent van de gevallen treden milde bijwerkingen op<sup>1-3</sup>, zoals

huiduitslag, maag-darmbezwaren, gewrichtspijnen en smaakverlies, zonder duidelijk verschil tussen thiamazol of PTU. Bij milde huidreacties kan een antihistaminicum uitkomst bieden, vaak zonder dat het thyreostaticum gestaakt hoeft te worden.

Een ernstige bijwerking die kan optreden is agranulocytose (0,1 procent). Hierbij is een bepaald soort witte bloedcellen (granulocyten) sterk verlaagd, waardoor de afweer ernstig gestoord is. Kenmerkend voor agranulocytose zijn koorts en keelpijn. Patiënten worden geadviseerd om bij klachten de witte bloedcellen te laten controleren.

Routinematig bloedonderzoek heeft hierbij geen meerwaarde, omdat de bijwerking vaak plotseling optreedt. Andere zeldzame, ernstige bijwerkingen, zoals het optreden van een ontsteking van de lever of de bloedvaten, worden meer bij PTU gezien.<sup>1</sup> Daarnaast zijn er enkele meldingen over het optreden van een acute alveoleklierontsteking bij gebruik van thiamazol.<sup>4</sup> Treden deze ernstige bijwerkingen op? Dan wordt het medicijn direct gestaakt.

#### Wat te doen bij een recidief?

Een aantal factoren geeft een verhoogd risico op herhaling van de ziekte (recidief). Een recidief komt meer voor op jongere leeftijd, bij een ernstige hyperthyreoïdie, een groot struma of blijvend verhoogde antistoffen.<sup>5</sup> Het risico is het grootst in de eerste 6-12 maanden na het staken van de medicatie, maar het kan ook nog jaren later optreden. Bij een recidief blijven dezelfde behandel mogelijkheden voor handen. Dat de ziekte wel wegblijft (remissie) na een tweede behandelperiode met medicatie is veel minder waarschijnlijk. Daarom gaat de arts bij een recidief meestal over op een definitieve therapie: behandeling met radioactief jodium (I-131) of een operatie. Ook bij intolerantie voor medicijnen of een therapieresistente hyper-

## Onderzoek: waar gaat de voorkeur van patiënten naar uit?

Wat vinden we belangrijk bij het maken van een keuze tussen verschillende behandelingen? Dit willen we onderzoeken voor de ziekte van Graves en voor een schildklierknobbel (nodus). Het doel van het onderzoek is dat artsen patiënten beter kunnen ondersteunen bij het maken van deze belangrijke keuze.

Jij kunt meedoen met het onderzoek als bij jou in het afgelopen jaar de ziekte van Graves is ontdekt of in het afgelopen jaar is teruggekeerd. Of als je nu of in het verleden een schildkliernodus hebt (gehad).

We vragen je eenmalig een online vragenlijst in te vullen. Dit duurt ongeveer 15 minuten. Deelname is anoniem. Via de website [www.schildklierkeuze.nl](http://www.schildklierkeuze.nl) kun je meedoen met het onderzoek.

thyreoïdie kan de arts voor een dergelijke behandeling kiezen. In samenspraak met de arts kan je in specifieke gevallen echter ook kiezen voor herstarten van de medicatie.

#### Behandeling met radioactief jodium

Radioactief jodium (de slok) passen artsen in Nederland met name toe bij een recidief. Indien mogelijk start je in afwachting van de slok weer met de medicatie. Afgezien van een korte onderbreking rondom de jodiumbehandeling, slik je die in principe door tot drie maanden na

## 'Bij een recidief gaat de arts meestal over op een definitieve therapie'

de slok. Zo voorkom je klachten van hyperthyreoïdie als gevolg van het relatief trage werken van het radioactief jodium.

De belangrijkste bijwerking van de slok is het ontstaan van hypothyreoïdie. Dit ontstaat in het eerste jaar in 5-50 procent van de patiënten en is geassocieerd met de hoogte van de toegediende dosis.<sup>2</sup> Er kan ook een tijdelijke hypothyreoïdie ontstaan (ca. 10 procent) die binnen twee maanden herstelt.<sup>1</sup>

Lees meer  
over de verschil-  
lende behandelingen  
en keuzes op  
[www.schildklier.nl](http://www.schildklier.nl) →  
hyperthyreoïdie →  
behandeling





Voor de behandeling beoordeelt de arts of het nodig is een korte prednisonkuur te starten, bijvoorbeeld in het geval van roken, oogklachten of hoge antistoffen. De slok gaat name-

nisten. Deze medicijnen hebben als doel aan te grijpen op de TSH-receptor om zo de stimulerende werking van antistoffen op deze receptor te blokkeren.<sup>6-7-8</sup> Deze middelen wor-

werd in een recente fase-I-studie een klein aantal patiënten behandeld met tien huidinjecties over achttien weken.<sup>9</sup> Na deze periode werden goede uitkomsten gezien in zowel het T3 als T4 en de antistoffen. Er is echter nog veel onderzoek nodig naar de cellen die hierbij betrokken zijn.

## *‘Er lopen onderzoeken naar nieuwe behandelingen voor Graves’ hyperthyreoïdie’*

lijk gepaard met een verhoogd risico op het ontstaan of verergeren van oogklachten (GO). De prednisonkuur verlaagt dit risico.

### **Medicatie en zwangerschap**

Het advies luidt een zwangerschap uit te stellen tot er sprake is van een stabiele schildklierfunctie. Daarnaast zijn er verschillende aandachtspunten in de behandeling rondom zwangerschap. De belangrijkste is dat thyreostatica de placenta passeren en zo een verhoogd risico kunnen geven op aangeboren afwijkingen van het kind. Daarom adviseert een arts bij een actieve zwangerschapswens vaak eerder een definitieve therapie.

Indien nodig wordt tijdens de zwangerschap titratie therapie gegeven, met een zo laag mogelijke dosering thiamazol of PTU.<sup>1</sup> In het eerste trimester heeft PTU de voorkeur gezien de minder ernstige risico's voor het kind. B&R-therapie mag tijdens de zwangerschap niet gegeven worden, de slok evenmin bij zwangerschap of borstvoeding. Daarnaast wordt conceptie binnen zes maanden na de slok afgeraden voor zowel vrouwen als mannen.<sup>2</sup>

### **Nieuwe ontwikkelingen**

Er lopen nog steeds onderzoeken naar nieuwe behandelingen voor Graves' hyperthyreoïdie. Meerdere studies onderzochten het gebruik van zogenaamde *TSH-receptor-antago-*

den echter nog niet toegepast in de praktijk.

Ook antigeen-specifieke immunotherapie is veelbelovend. Het toedienen van kleine hoeveelheden van een specifiek antigeen (de stof die het immuunsysteem activeert) moet hierbij leiden tot immuuntolerantie. Zo

Tot slot onderzochten verschillende studies het positieve effect van immunosuppressieve medicatie op het ontwikkelen van een recidief. Zo zou het gebruik van Rituximab vooral een rol kunnen spelen bij het optreden van een recidief.<sup>9</sup> Dit middel speelt een rol bij de tijdelijke uit-schakeling van een bepaald soort witte bloedcellen (B-lymfocyt) betrokken bij de afweer. Dit medicijn is echter erg duur en wordt momenteel nog alleen gebruikt bij een therapie-resistente oogziekte van Graves.

### **Bronnen**

- 1 Nederlandse Internisten Vereniging (NIV). Richtlijn schildklierfunctiestoornissen. Revisie 2012.
- 2 Khahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7:167-86
- 3 Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343-421
- 4 Hegedus L, Brix TH, Lund L, et al. The risk of acute pancreatitis is increased in users of antithyroid drugs, but differs between methimazole and propylthiouracil. Evidence from AF nationwide case-crossover study. Presented at: American Thyroid Association 2019 Annual Meeting; October 30-November 3, 2019; Chicago, IL. Short Call Oral 6.
- 5 Vos XG, Ender E, Zwinderman AH, Tijssen JG, Wiersinga WM. Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1381-9
- 6 Furmuniak J, Sanders J, Nunez Miguel R, Rees Smith B: Mechanisms of action of TSHR autoantibodies. *Horm Metab Res* 2015; 47-735-752
- 7 Gershengorn MC, Neumann S: Update in TSH receptor agonists and antagonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:4287-4292
- 8 Gomez-Saez J-M. Investigational drugs in early stage clinical trials for thyrotoxicosis with hyperthyroidism.
- 9 Pearce SHS, Dayan C, Wraith DC et al. Antigen-specific immunotherapy with thyrotropin receptor peptides in Graves' hyperthyroidism: A phase I study. *Thyroid* 2019 Jul;29(7):1003-1011
- 10 Heemsta KA, Toes RE, Sepers J, et al. Rituximab in relapsing Graves' disease, a phase II study. *Eur J Endocrinol*, 2008; 159:609-615