

## TER DISCUSSIE

# Behandelen van subklinische hypothyreoïdie bij ouderen?

## NOG GEEN DUIDELIJK BEWIJS VOOR EFFECT

Wendy P.J. den Elzen, Jan W.A. Smit, Simon P. Mooijaart en Jacobijn Gussekloo\*

Gerelateerde artikelen: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A5163 en A5477

Bij diverse klachten en symptomen, zoals hartritme-stoornissen, vermoeidheid of cognitieve achteruitgang, is screening op schildklierfunctiestoornissen een onderdeel van de klinische analyse. Met enige regelmaat wordt dan subklinische hypothyreoïdie gevonden, omdat deze conditie bij ouderen veel voorkomt (8-18% van de 65-plus-sers).<sup>1-3</sup> Maar wat ermee te doen: behandelen of niet?

Subklinische hypothyreoïdie wordt gedefinieerd als 'een verhoogde concentratie van TSH in het serum terwijl de concentratie schildklierhormoon in het serum niet-afwijkend is'.<sup>4</sup> Richtlijnen zijn niet eenduidig over het wel of niet behandelen van subklinische hypothyreoïdie; de richtlijnen over behandeling bij ouderen lopen nog meer uiteen. Zo adviseren richtlijnen van de American Thyroid Association behandeling als de TSH-concentratie hoger is dan 10 mU/l, zonder specifiek advies voor ouderen.<sup>5</sup> In de Nederlandse 'Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen' voor internisten wordt opgemerkt dat bij oudste ouderen

(> 85 jaar) behandelen mogelijk schadelijk kan zijn. In de NHG-standaard 'Schildklierandoeningen' van het Nederlands Huisarts Genootschap staat dat subklinische hypothyreoïdie niet behandeld hoeft te worden, ongeacht leeftijd en TSH-waarde. Een proefbehandeling met levothyroxine kan volgens de NHG-standaard overwogen worden wanneer de klachten persisteren en andere oorzaken onwaarschijnlijk zijn.<sup>6</sup>

Deze richtlijnen beginnen echter gedateerd te raken. In een recente publicatie in *Lancet* beschrijven Cooper en Biondi de definities, epidemiologie, gevolgen en behandelstrategie voor subklinische hypo- en hyperthyreoïdie.<sup>7</sup> Zij raden aan om lichte subklinische hypothyreoïdie (TSH: 5-9 mU/l) alleen te behandelen bij patiënten jonger dan 75 jaar. Wanneer de TSH-waarde > 10 mU/l is luidt het advies om iedereen te behandelen, maar bij ouderen een gematigde behandelstrategie aan te houden.

Wij zijn van mening dat voor dit advies van Cooper en Biondi voor de handelwijze bij ouderen onvoldoende ondersteuning in de literatuur bestaat; het huidige beschikbare bewijs interpreteren wij op een andere wijze dan deze auteurs.

### GEVOLGEN VAN SUBKLINISCHE HYPOTHYREOÏDIE

Schildklierhormoon heeft pleiotrope effecten en is essentieel voor een aantal fysiologische systemen, zoals harten vaatstelsel, hersenen – inclusief cognitief functioneren en stemming, spieren en botten. Manifeste hypothyreoïdie heeft dan ook negatieve effecten op vrijwel alle lichaamsfuncties. Het kan klachten veroorzaken variërend van vermoeidheid,<sup>8</sup> met mogelijk een negatief effect op de kwaliteit van leven, tot verergering van coronaire hartziekten. Personen met manifeste hypothyreoïdie hebben dikwijls te kampen met haarproblemen, gewichtstoename, depressie en vermoeidheid; zij hebben het bovendien vaak koud.

Subklinische hypothyreoïdie is een diagnose die op basis van biochemische bevindingen gesteld wordt. Bij de individuele patiënt is moeilijk vast te stellen of eventuele klachten samenhangen met deze biochemische afwijking.

*\*Namens de Nederlandse TRUST-groep en de 'IEMO 80-plus schildklier trial'-groep, waarvan de leden aan het einde van dit artikel staan vermeld.*

*Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Public Health en Eerstelijngeneeskunde, Leiden.*

*Dr. W.P.J. den Elzen, onderzoeker; prof.dr. J. Gussekloo, huisarts.*

*Radboud Universitair Medisch Centrum, afd. Algemene Interne Geneeskunde, Nijmegen.*

*Prof.dr. J.W.A. Smit, internist-endocrinoloog (tevens: LUMC, afd. Endocrinologie).*

*Instituut voor Evidence-Based Medicine voor Ouderen (IEMO), Leiden.*

*Dr. S.P. Mooijaart, internist (tevens: LUMC, afd. Ouderengeneeskunde)*

*Contactpersoon: prof.dr. J. Gussekloo (j.gussekloo@lumc.nl).*

Vaak is een medische klacht de aanleiding geweest de schildklierfunctie te laten bepalen, maar het naast elkaar voorkomen van klachten en biochemische afwijkingen is geen bewijs voor een oorzakelijk verband. In grote associatiestudies waarin niet op leeftijd was geselecteerd, rapporteerden personen met subklinische hypothyreoïdie vaak specifieke klachten zoals vermoeidheid, droge huid, koude-intolerantie, hartritme stoornissen en constipatie.<sup>4</sup> In deze studies hadden personen met subklinische hypothyreoïdie ook vaak een verminderde kwaliteit van leven in vergelijking met personen met euthyreoïdie,<sup>9</sup> en hadden zij vaker kramp, spierzwakte, spierpijn,<sup>10</sup> cognitieve problemen en stemmingswisselingen.<sup>11</sup>

### RESULTATEN VAN OBSERVATIONELE STUDIES

Observationele studies bevatten sterke aanwijzingen dat coronaire hartziekten en sterfte gevolgen zijn van subklinische hypothyreoïdie. Wij hebben een meta-analyse van individuele patiëntendata (IPD) uitgevoerd, waarin we gegevens gebruikten van meer dan 50.000 personen van 18 jaar en ouder uit 11 prospectieve cohortstudies.<sup>2</sup> Een TSH-waarde van 4,5-6,9 mU/l was geassocieerd met een hazardratio (HR) voor sterfte aan coronaire hartziekten van 1,1 (95%-BI: 0,9-1,3; gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht); bij een TSH-waarde van 7,0-9,9 mU/l was de HR 1,4 (95%-BI: 1,0-2,0) en bij een TSH-waarde van 10,0-19,9 mU/l was de HR 1,6 (95%-BI: 1,1-2,3). De HR's voor coronaire hartziekten bij de genoemde TSH-waarden waren respectievelijk 1,0 (0,9-1,2), 1,2 (1,0-1,4) en 1,9 (1,3-2,8). Kortom, voor de patiëntengroepen met de hoogste TSH-waarde was het risico op coronaire hartziekten en sterfte aan coronaire hartziekten het hoogst. Deze risico's bleken voor ouderen minder groot, maar verschilden niet significant van de risico's voor jongeren.<sup>2</sup> Een relatie met totale sterfte werd niet gevonden, ook niet bij ouderen.<sup>2</sup> In een recente retrospectieve cohortstudie onder patiënten die verwezen waren naar een cardiovasculaire preventiekliniek, was het sterfterisico verhoogd bij patiënten met hypothyreoïdie of matige subklinische hypothyreoïdie, maar niet bij de personen met lichte subklinische hypothyreoïdie. Dit gold zowel voor personen onder als boven de 65 jaar.<sup>12</sup>

Mogelijk zijn de gevolgen van subklinische hypothyreoïdie Cooper en Biondi aangeven,<sup>7</sup> wél anders bij de oudste ouderen (personen vanaf 85 jaar) dan bij jongeren. In tegenstelling tot genoemde associaties beschreven wij eerder in de Leiden 85-plus Studie dat een klinisch of subklinisch traag werkende schildklier bij oudste ouderen geassocieerd is met een betere gezondheid en een overlevingsvoordeel ten opzichte van leeftijdsgenoten met een normaal werkende schildklier, zonder dat zij nadelige effecten ondervonden op het functioneren en de kwaliteit van leven.<sup>13</sup> In een recente, niet-gerandomi-

seerde observationele studie bleken ouderen van 70 jaar en ouder met subklinische hypothyreoïdie die behandeld werden met levothyroxine geen verlaagd risico te hebben op het optreden van hartziekten en sterfte, vergeleken met degenen die niet behandeld werden. Bij personen van 40-70 jaar had behandeling wel een positief effect op de incidentie van hartziekten en sterfte.<sup>14</sup>

Op basis van de genoemde bevindingen is er geen eenduidige conclusie te trekken over het nut van behandeling. Van de studies waarin subklinische hypothyreoïdie verband hield met symptomen en incidentie van ziekte, is niet te achterhalen of de schildklierafwijking de oorzaak was van de ziekte of juist een symptoom ervan. Met name TSH-waarden kunnen verhoogd zijn als gevolg van bijvoorbeeld hartfalen, zonder dat de schildklierafwijking de oorzaak is ('non-thyroidal illness').

In observationele studies waarin behandelde en onbehandelde patiënten worden vergeleken, bestaat het risico op 'confounding by indication'. Dat wil zeggen dat de prognose en dus de onderliggende – cardiovasculaire – ziekte van de patiënt meegespeeld heeft bij de beslissing om wel of niet te gaan behandelen, waardoor die keuze waarschijnlijk ook geassocieerd is met de kans op bepaalde uitkomsten, bijvoorbeeld sterfte.

### BEHANDELING: RESULTATEN VAN INTERVENTIESTUDIES

Bovenstaande epidemiologische associaties zijn geen bewijs voor het effect van een eventuele behandeling van subklinische hypothyreoïdie bij ouderen.

De systematische Cochrane-review over levothyroxine als behandeling voor subklinische hypothyreoïdie geeft een samenvatting van het bewijs uit RCT's tot 2006.<sup>3</sup> De meeste studies hadden een beperkt aantal geselecteerde patiënten en de follow-upduur was kort. Er is mogelijk bewijs voor een verbeterde hartfunctie en een gunstiger lipidenprofiel na behandeling met thyroxine van personen met subklinische hypothyreoïdie. Er is echter geen bewijs voor verlaagde sterfte, verminderde cardiovasculaire morbiditeit of verbeterde kwaliteit van leven, ook niet binnen subgroepen met een TSH-waarde hoger dan 10 mU/l of bij ouderen. Van slechts 350 patiënten uit 12 studies waren data beschikbaar en de trials waren vaak van korte duur (uitersten: 6-14 maanden). De conclusie van de review is dat er geen onomstotelijk bewijs is voor de voor- en nadelen van behandelen met levothyroxine, omdat er geen gerandomiseerde trials zijn uitgevoerd van voldoende grootte over de volle breedte van gezondheidsuitkomsten.<sup>3</sup> Over effecten van behandeling bij ouderen is al helemaal weinig bekend.

Behandelen van subklinische hypothyreoïdie bij ouderen heeft dus mogelijk multisystemische voordelen, maar goed en definitief bewijs is niet beschikbaar. Er is bij

ouderen aangetoond dat subklinische hypothyreoïdie bij 35% van de patiënten binnen 2 jaar verdwijnt, maar ook regelmatig kan uitmonden in een manifeste hypothyreoïdie.<sup>15</sup> Dit onderstreept de dringende behoefte aan methodologisch goede trials om de voor- en nadelen van behandeling van persistente subklinische hypothyreoïdie bij ouderen nader te onderzoeken.

Binnenkort gaan 2 grote trials van start. Gesubsidieerd door de EU beginnen wij de 'Thyroid hormone replacement for untreated older adults with subclinical hypothyroidism trial' (TRUST Thyroid Trial, [www.trustthyroidtrial.nl](http://www.trustthyroidtrial.nl)), een multicentrische placebogecontroleerde RCT over thyroxinebehandeling bij 3000 ouderen (65 jaar en ouder) met persistente subklinische hypothyreoïdie; cardiovasculaire gebeurtenissen en kwaliteit van leven zijn de primaire uitkomstmaten. Tegelijkertijd start een door het ministerie van VWS gesubsidieerde, Nederlandse multicentrische trial in 5 Nederlandse UMC's, gecoördineerd door het Instituut voor Evidence-Based Medicine voor Ouderen (IEMO), waarin nog eens 450 Nederlandse ouderen van 80 jaar en ouder met subklinische hypothyreoïdie worden geïncludeerd. De resultaten van beide studies zijn over 5 jaar bekend.

## CONCLUSIE

Op dit moment worden aanbevelingen voor de behandeling van subklinische hypothyreoïdie bij ouderen niet

door bewijs ondersteund. Dit verklaart de verschillen tussen de huidige nationale en internationale richtlijnen. Wij achten het niet opportuun daar nog stellige aanbevelingen aan toe te voegen. Om definitieve aanbevelingen voor behandeling van subklinische hypothyreoïdie bij ouderen te kunnen doen, moeten we de resultaten van grote trials zoals TRUST en de 'IEMO 80-plus schildklier trial' afwachten. Wij adviseren collega's die een behandeling overwegen om met de patiënt het gebrek aan bewijs te bespreken. Eventueel kan een proefbehandeling ingezet worden om te bezien of de klachten van patiënt verdwijnen.

Namens de Nederlandse TRUST-groep (Anton J.M. de Craen, Olaf M. Dekkers, J. Wouter Jukema, Eugenie C.F. Polman-van Stratum, Rudi G.J. Westendorp) en de 'IEMO 80-plus schildklier trial'-groep (Barbara C. van Munster, Robin Peeters, Marcel Olde-Rikkert, Oscar J. de Vries, Bruce H.R. Wolffenbutter).

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 7 oktober 2012

Citeer als: *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2012;156:A5094

[Meer op www.ntvg.nl/opinie](http://www.ntvg.nl/opinie)

## LITERATUUR

- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, 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.
- Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010;304:1365-74.
- Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD003419.
- Jones DD, May KE, Geraci SA. Subclinical thyroid disease. *Am J Med.* 2010;123:502-504.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291:228-38.
- Wessels P, Van Rijswijk E, Boer AM, Van Lieshout J. NHG-Standaard Schildklierandoeningen (Eerste herziening). *Huisarts Wet.* 2006;49:361-73.
- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379:1142-54.
- Razvi S, Ingole L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1715-23.
- Vigário P, Teixeira P, Reuters V, et al. Perceived health status of women with overt and subclinical hypothyroidism. *Med Princ Pract.* 2009;18:317-22.
- Reuters VS, Teixeira PF, Vigario PS, et al. Functional capacity and muscular abnormalities in subclinical hypothyroidism. *Am J Med Sci.* 2009;338:259-63.
- Valenti G, Fabbo A. Subclinical hypothyroidism in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 1996;22 Suppl 1585-92.
- McQuade C, Skugor M, Brennan DM, Hoar B, Stevenson C, Hoogwerf BJ. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid.* 2011;21:837-43.
- Gussekloo J, van EE, 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.
- Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism, Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events, and Mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172:811-7.
- Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1962-9.