

COMMENTAAR

Cardiovasculaire risico's bij subklinische schildklierafwijkingen

Wilmar M. Wiersinga

Gerelateerd artikel: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A5094 en A5163

Subklinische schildklierfunctiestoornissen blijven de gemoederen bezighouden, zoals mag blijken uit 2 artikelen elders in dit tijdschrift (www.ntvg.nl, zoeken op A5094 en A5163).^{1,2} Dit komt vooral door aanhoudende onzekerheid over de vraag of behandeling zinvol is. Bovendien worden veel artsen met het probleem 'wel of niet behandelen' geconfronteerd, zoals Den Elzen et al. aangeven.¹ Er bestaat geen gerandomiseerd klinisch onderzoek dat uitsluitsel geeft over de vraag of behandeling een relevante verbetering van de gezondheid geeft. De resultaten van placebogecontroleerde therapeutische interventies zullen nog jaren op zich laten wachten.²

Recent zijn een aantal meta-analyses gepubliceerd over cardiovasculaire uitkomsten van subklinische schildklierfunctiestoornissen, verkregen uit bevolkingsonderzoek met langdurige follow-up. Hieruit blijkt dat er een statistisch significant verband is tussen subklinische schildklierfunctiestoornissen enerzijds en cardiovasculaire morbiditeit en sterfte anderzijds. Op grond van deze analyses zou ik subklinische hyperthyreoïdie – ongeacht de leeftijd van de patiënt – behandelen bij een TSH-waarde < 0,1 mU/l, en de beslissing bij TSH-waarden van 0,1-0,39 mU/l laten afhangen van andere risicofactoren, zoals botdichtheid. Voor patiënten met subklinische hypothyreoïdie luidt mijn advies om te behandelen bij een TSH-waarde > 10 mU/l. Bij TSH-waarden van 4-10 mU/l speelt de leeftijd een rol in de overwegingen: patiënten van 65 jaar of ouder hoeven mijns inziens niet behandeld te worden; patiënten jonger dan 65 jaar komen alleen in aanmerking voor behandeling als er andere risicofactoren zijn.

SUBKLINISCHE HYPERTHYREOÏDIE

Subklinische hyperthyreoïdie wordt gedefinieerd als een TSH-waarde lager dan de ondergrens van de referentie-

waarden – meestal 0,4 mU/l – bij niet-afwijkende concentraties van vrij thyroxine (FT₄) en trijodothyronine (T₃). De aanbeveling uit de richtlijn 'Schildklierfunctiestoornissen' om de TSH-bepaling na 3-6 maanden te herhalen, wordt ondersteund door een recente studie over het natuurlijk beloop.³ Daarin was de TSH-waarde na 32 maanden genormaliseerd bij 31,6% van de deelnemers en onveranderd bij 56,7%; bij 11,8% was er progressie naar manifeste hyperthyreoïdie. Deze progressie trad vaker op bij een TSH-waarde < 0,1 mU/l dan bij een waarde van 0,1-0,39 mU/l (20,3 vs. 6,8%).

In de grootste meta-analyse tot nu toe is gebruikgemaakt van individuele gegevens van 52.674 deelnemers aan 10 cohortstudies (50,5% vrouwen; mediane leeftijd: 59 jaar, uitersten: 18-100). Endogene subklinische hyperthyreoïdie was aanwezig bij 4,2%; de follow-upduur bedroeg 8,8 jaar.⁴ Personen met subklinische hyperthyreoïdie hadden een toegenomen kans op cardiovasculaire morbiditeit (hazardratio (HR): 1,21; 95%-BI: 0,99-1,46) en sterfte (HR: 1,29; 95%-BI: 1,02-1,62), en boezemfibrilleren (HR: 1,68; 95%-BI: 1,16-2,43). De risico's waren niet verschillend voor leeftijd, geslacht of pre-existente cardiovasculaire ziekte, en veranderden niet na correctie voor cardiovasculaire risicofactoren. De risico's waren hoger voor patiënten met een TSH-waarde < 0,1 mU/l dan voor degenen met een TSH-waarde van 0,1-0,44 mU/l.

Een andere meta-analyse van 17 cohortstudies vermeldt een relatief risico (95%-BI's tussen haakjes) van 1,52 (1,08-2,13) voor cardiovasculaire sterfte, en van 1,19 (1,10-1,28) voor cardiovasculaire ziekte.⁵ Deze uitkomsten komen goed overeen met een Schots bevolkingsonderzoek onder 17.684 patiënten ouder dan 18 jaar die thyroxine als medicatie gebruikten (follow-upduur: 4,5 jaar).⁶ Bij een TSH-waarde ≤ 0,03 mU/l was de HR 1,37 voor cardiovasculaire ziekte en 1,60 voor hartritme stoornissen; voor TSH-waarden van 0,04-0,4 mU/l waren deze getallen respectievelijk 1,10 en 1,13. Ten slotte blijkt uit het 'Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease' (PROSPER)-onderzoek dat subklinische hyperthyreoïdie verband houdt met hartfalen (HR: 3,27), vooral bij TSH-waarden < 0,1 mU/l.⁷ Dit onderzoek vond plaats bij 5316 patiënten in de leeftijd van 70-82 jaar met bekende cardiovasculaire risicofactoren of ziekte; zij werden gedurende 3,2 jaar gevolgd.

Academisch Medisch Centrum,

afdeling Inwendige Geneeskunde – Endocrinologie en Metabolisme, Amsterdam.

Prof.dr. W.M. Wiersinga, internist-endocrinoloog (w.m.wiersinga@amc.uva.nl).

De verbanden die in deze observationele studies zijn beschreven, kunnen niet de vraag beantwoorden of het risico op cardiovasculaire ziekte vermindert door behandeling van subklinische hyperthyreoïdie. Biologisch gezien is een gunstig effect van de behandeling plausibel,⁸ wat nog versterkt wordt door de dosis-responserelatie tussen de TSH-waarde en het risico: hoe lager de TSH-waarde, des te hoger het risico op cardiovasculaire ziekte. Op grond hiervan kwam ik tot mijn eerder genoemde advies om de behandeling van subklinische hyperthyreoïdie af te laten hangen van de TSH-waarde.

SUBKLINISCHE HYPOTHYREÏDIE

Van subklinische hypothyreoïdie spreekt men bij een TSH-waarde boven de bovengrens van de referentiewaarde – meestal 4,0 mU/l – en een niet-afwijkende FT₄-waarde. Ook bij deze conditie is het zinvol de TSH-bepaling na 3-6 maanden te herhalen, gezien de resultaten van recent onderzoek: na 2 jaar was de TSH-waarde bij 35% van de patiënten genormaliseerd.⁹

Een meta-analyse uit 2008 rapporteert een verband tussen subklinische hypothyreoïdie enerzijds en een verhoogde prevalentie en incidentie van ischemische hartziekten en verhoogde cardiovasculaire sterfte anderzijds bij personen jonger dan 65 jaar, maar niet bij 65-jarigen en ouderen.¹⁰ Ook een recente meta-analyse, besproken door Den Elzen et al.,¹ laat zien dat subklinische hypothyreoïdie het risico op coronaire hartziekte en coronaire sterfte verhoogt, maar dan onafhankelijk van leeftijd.¹¹ Het PROSPER-onderzoek (70-82-jarigen) laat alleen bij personen met een TSH-waarde > 10 mU/l een verhoogde kans op hartfalen zien.⁷ Uit het Schotse bevolkingsonderzoek blijkt dat 11,2% van de patiënten die levothyroxine gebruikten een gemiddelde TSH-waarde hoger dan 4,0 mU/l had; dit ging gepaard met een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekte (HR: 1,95) en hartritmestoornissen (HR: 1,80).⁶

Tot slot is er een recente studie die gebruikmaakte van de database van Engelse huisartsen.¹² Van de patiënten met subklinische hypothyreoïdie (gedefinieerd als een TSH-waarde 5-10 mU/l) werd ongeveer de helft behandeld met levothyroxine. In de leeftijdscategorie 40-70-jarigen was de incidentie van fatale en niet-fatale ischemische hartziekten lager bij patiënten die behandeld waren met levothyroxine dan bij degenen die geen behandeling hadden gekregen (4,2 vs. 6,6%; HR: 0,61; 95%-BI: 0,39-0,95). Bij personen ouder dan 70 jaar was er geen verschil tussen behandelde en onbehandelde patiënten.

Deelname aan het klinische gerandomiseerde onderzoek bij 65-plussers dat elders in dit tijdschrift wordt aangekondigd, lijkt mij van groot belang.¹ In afwachting daarvan kunnen op grond van de observationele studies toch aanbevelingen gedaan worden over het al dan niet behandelen van patiënten met een subklinische hypothyreoïdie, al doen auteurs elders in dit tijdschrift geen specifieke aanbevelingen wegens gebrek aan bewijs van effectiviteit.¹ Op grond van de dosis-responsrelatie tussen de TSH-waarde en het cardiovasculaire risico zou ik toch behandeling aanbevelen bij een TSH-waarde > 10 mU/l, ongeacht de leeftijd. Zoals gezegd hoeven personen van 65 jaar en ouder mijns inziens niet behandeld te worden bij TSH-waarden van 4-10 mU/l.

Belangenconflict: er zijn belangen gemeld (zie www.ntvg.nl, zoeken op A5477; klik op 'Belangenverstrengeling'). Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 7 oktober 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A5477

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

LITERATUUR

- Den Elzen WPJ, Smit JWA, Mooijaart SP, Gussekloo J. Subklinische hypothyreoïdie bij ouderen behandelen? Nog geen duidelijk bewijs van effect. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2012;156:A5094.
- Vissenberg R, Goddijn M, Mol BW, van der Post J, Fliers E, Bisschop PH. Schildklierdisfunctie bij zwangeren: klinische dilemma's. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2012;156:A5163.
- Das G, Ojewuyi TA, Baglioni P, Geen J, Premawardhana LD, Okosieme OE. Serum thyrotropin at baseline predicts the natural course of subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:146-51.
- Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172:799-809.
- Yang L, Jiang D, Qi W, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:75-84.
- 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.
- Nanthen D, Gussekloo J, Westendorp RGJ, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:852-61.
- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379:1142-54.

- 9 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.
- 10 Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SHS. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2998-3007.
- 11 Rodondi N, den Elzen WPJ, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010;304:1365-74.
- 12 Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SHS. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172:811-7.