

## T3 of geen T3 bij de behandeling van hypothyreoidie?

*Prof. Dr. W.M. Wiersinga*

*Afdeling Endocrinologie & Metabolisme, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam*

**E**en tekort aan schildklierhormoon (hypothyreoidie) wordt behandeld door toediening van het ontbrekende hormoon in de vorm van thyroxine (T4) tabletten. De overgrote meerderheid van patiënten is tevreden met het resultaat van de behandeling. Toch blijft zo'n 10% klachten houden. Hoe komt dat? Het zou kunnen dat je ongelukkig wordt bij de gedachte dat je die T4 tabletten levenslang moet blijven slikken en dat je hiervoor jaarlijks op controle moet komen en dat je je dan een chronisch zieke gaat voelen. Een andere verklaring heeft te maken met de manier waarop het tekort aan schildklierhormoon wordt aangevuld, n.l. alleen met T4. T4 moet eerst omgezet worden in T3 om z'n werking te kunnen uitoefenen. Dit gebeurt door afsplitsing van een van de vier jodium atomen in T4, zodat je T3 overhoudt. Deze zogenaamde deiodering vindt voornamelijk plaats buiten de schildklier (bijvoorbeeld in de lever): van de dagelijkse T3 productie komt maar 20% uit de schildklier zelf. Het mooie van de behandeling met T4 is, dat ook als de schildklier zelf niet meer werkt, het lichaam gewoon T3 kan maken uit het T4 tablet. Om een normaal T3 gehalte in het bloed te bereiken zijn wel hogere T4 gehalten in het bloed vereist (ter compensatie van het T3 dat anders uit de schildklier zelf komt), waardoor de verhouding van T4 tot T3 concentraties in het bloed (de T4/T3 ratio) hoger uitvalt dan normaal.

Proefdieronderzoek heeft duidelijk gemaakt dat de behandeling van hypothyreoidie met alleen T4 niet in staat is om te zorgen dat het T3 gehalte in alle doelwitorganen van schildklierhormoon (hersenen, lever, spieren, hart etc.) weer normaal wordt. Dit was wel het geval met de combinatie van T4 en T3. Waarschijnlijk is dit het gevolg van de verschillende manier waarop verschillende organen zorgen voor handhaving van een nor-

maal T3 gehalte in hun weefsels. De opname van schildklierhormoon uit het bloed (via schildklierhormoon-transporters) en de lokale deiodering van T4 naar T3 verschilt sterk per orgaan. Dit biedt een aannemelijke verklaring voor het feit dat 10% van de patiënten klachten blijft houden, ondanks een dankzij de T4 tabletten volledig normaal TSH gehalte in het bloed. Maar een mens is geen rat, en of T4 + T3 therapie beter is dan alleen T4 (T4 monotherapie) is op voorhand geen uitgemaakte zaak.

De beste manier om uit te zoeken of therapie A beter is dan therapie B, is om door loting te beslissen welke patiënt behandeling A en welke patiënt behandeling B krijgt, en dan de uitkomst van behandeling A en B met elkaar te vergelijken. Als de groep groot genoeg is, zal de loting er ook voor zorgen dat beide groepen vergelijkbaar zijn in kenmerken (zoals geslacht, leeftijd, ernst van de ziekte) die mogelijk van invloed zijn op de uitkomst. Inmiddels zijn tussen 1999 en 2005 elf van dergelijke 'randomized clinical trials' uitgevoerd waarbij T4 monotherapie is vergeleken met T4 +

*Prof. W.M. Wiersinga*



T3 combinatietherapie. De uitslagen waren niet eensluidend. Daarom zijn toen de resultaten van alle elf studies (in totaal zo'n 1000 patiënten) bij elkaar genomen en tezamen geanalyseerd. Het resultaat van deze 'meta-analyse' uit 2006 is wel duidelijk: er was geen enkele aanwijzing te vinden dat T4 + T3 beter is dan T4 alleen. Het leek of hiermee de kwestie gesloten was, maar in 2009 werd een Deense onderzoek gepubliceerd waaruit wel een duidelijke voorkeur van de patiënten voor de combinatietherapie blijkt. Ik denk niet dat insluiting van de 59 Deense patiënten de conclusie van de eerder genoemde meta-analyse wezenlijk zal veranderen. Maar hoe nu verder? Gelukkig staat de wetenschap niet stil.

In de eerste plaats is gebleken dat aanhoudende klachten tijdens T4 monotherapie niet het gevolg lijken te zijn van geringe over- of onderbehandeling met T4. Verlaging van de dagelijkse dosering T4 met 25 microgram of verhoging met 25 microgram heeft geen invloed op klachtenpatroon, cognitie, of kwaliteit van leven.

In de tweede plaats is er op vrijwel ieder van de 12 randomized clinical trials deelkritiek mogelijk. Dit is niet verwonderlijk omdat dit soort studies erkend lastig zijn. Mijn belangrijkste bezwaar is dat de meeste studies er niet in slagen met de T4 + T3 combinatie het afgiftepatroon van T4 en T3 door de normale schildklier na te bootsen. De verhouding tussen toegediende doses (in microgrammen) van T4 en T3 in de studies varieert tussen 20 : 1 en 1 : 1; voor de normale schildklier is dit ongeveer 13 : 1. Het gevolg is een verhouding van FT4 tot FT3 concentraties in het bloed die varieert van 2.2 tot 4.8 tijdens combinatietherapie met T4 en T3. Bij T4 monotherapie varieert deze verhouding van 4.0 tot 6.7, hoger dan de normale ratio van ongeveer 3.3. Als het doel van de behandeling is normalisering van de FT4 en FT3 concentraties in het bloed en hun onderlinge verhouding, dan wordt dit doel niet bereikt tijdens T4 monotherapie en lang niet altijd tijdens T4 + T3 combinatietherapie.

Het doel is wel te bereiken door T4 te combineren met een T3 preparaat waaruit het T3 langzaam vrijkomt (slow-release T3). Zo'n preparaat is nog niet verkrijgbaar, en of het persisterende klachten gunstig beïnvloedt, moet worden afgewacht.

In de derde plaats is er meer bekend geworden over de schildklierhormoon-transporters en de jodinasen (enzymen die de de jodering verzorgen); deze eiwitten reguleren hoeveel T3 er uiteindelijk in ieder weefsel terecht komt. Het blijkt dat er kleine genetische variaties bestaan (voor de kenners: single nucleotide polymorphisms, of SNPs) die maken dat deze eiwitten minder of juist meer werkzaam zijn. Een variatie in het de jodinase type 2 (voorkomend bij 16% van de bevolking) is geassocieerd met slechtere scores voor algemene gezondheid, en bij hypothyreoïdie patiënten met een voorkeur voor de combinatietherapie van T4 + T3. Een andere variatie in een schildklierhormoon-transporter is geassocieerd met meer vermoeidheid en depressie bij hypothyreoïdie patiënten op T4 therapie, maar niet met cognitie of een voorkeur voor de T4 + T3 combinatie. Er zijn waarschijnlijk nog veel meer van dit soort variaties te ontdekken. Het zou heel goed kunnen dat patiënten met aanhoudende klachten op T4 monotherapie, frequent dragers zijn van deze genetische variaties, en mogelijk beter reageren op T4 + T3 combinatietherapie. Toekomstig onderzoek zou zich m.i. op deze groep moeten richten. In afwachting hiervan blijft de patiënt toch met zijn klachten zitten. Hopelijk komt de Europese schildkliervereniging eind dit jaar met richtlijnen welke patiënten in aanmerking komen voor T4 + T3 combinatietherapie, en welke dosering T4 en T3 het beste lijkt.

#### Geraadpleegde literatuur:

- Grozinsky-Glasberg S et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2592-2599.
- Nygaard B et al. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 895-902.
- Wiersinga WM. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 955-959.