

NHG-Standaard Schildklierandoeningen

Eerste herziening

Wessels P, Van Rijswijk E, Boer AM, Van Lieshout J. *Huisarts Wet* 2006;49(7):361-73.

Deze standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie (Pop V, Boer AM, Winants Y, Van Bemmel-Uittenhout AM, De Voogd van der Straaten I, Smeele IJM, Felix-Schollaart B, et al. In: Thomas S, Geijer RMM, Van der Laan JR, Wiersma Tj, redactie. *NHG-Standaarden voor de huisarts deel II*. Utrecht: Bunge, 1996).

Inleiding

De NHG-Standaard Schildklierandoeningen geeft richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van hypo- en hyperthyreoïdie bij volwassenen in de huisartsenpraktijk. Hypo- en hyperthyreoïdie kunnen optreden met of zonder veranderingen van de omvang van de schildklier. De standaard geeft in een aparte paragraaf ook richtlijnen voor het beleid bij veranderingen van de omvang van de schildklier, zoals een struma of een nodus zonder functiestoornis.

Aanvullende diagnostiek bij en behandeling van hyperthyreoïdie kunnen goed worden uitgevoerd door de huisarts met specifieke belangstelling voor dit ziektebeeld. Deze handelingen zijn als facultatieve activiteiten in de standaard opgenomen, omdat de huisarts de schildklierscan die daarvoor meestal nodig is niet overal als diagnostische verrichting kan aanvragen en vaak onvoldoende expertise zal hebben.

Achtergronden

Begrippen

TSH: thyroïdstimulerend hormoon. Bepaling van het TSH is dé screeningstest voor de schildklierfunctie. Een normale TSH-concentratie sluit een schildklierfunctiestoornis praktisch uit. Een afwijkende uitslag is reden voor verdere diagnostiek.

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

Vrij T₄: dit is het deel van het totaal-thyroxine (T₄) in het serum dat niet aan drager-eiwitten gebonden is.

Antistoffen: bij auto-immuunstoornissen van de schildklier kunnen verschillende autoantistoffen aantoonbaar zijn. Bij de ziekte van Graves zijn TSH-receptorstimulerende antistoffen (TSI) aantoonbaar; zij stimuleren de schildklier. Bij een thyroïditis van Hashimoto zijn vaak thyroïdperoxidaseantistoffen (TPO-Ab) aantoonbaar. De functionele betekenis van de antistoffen is niet opgehelderd.¹

Hypo- en hyperthyreoïdie: klinische beelden gekenmerkt door klachten en aan te tonen door bepaling van de concentratie van TSH en vrij T₄. Bij hypothyreoïdie is de TSH-waarde verhoogd en de vrije-T₄-waarde verlaagd. Het omgekeerde is het geval bij hyperthyreoïdie.

Subklinische schildklierfunctiestoornis: toestand waarbij het TSH afwijkt en het vrije T₄ een normale waarde heeft. De relatie met eventuele klachten van de patiënt is hierbij niet altijd duidelijk.²

Oftalmopathie: een auto-immuunziekte van de retrobulbare weefsels, waardoor ooglid-oedeem, pijnklachten, tranenvloed, dubbelzien, proptose en soms visusstoornissen kunnen ontstaan. Van de patiënten met de ziekte van Graves heeft 5% een klinisch manifeste oftalmopathie. De oogverschijnselen treden meestal tegelijk op met de schildklierklachten. Soms gaan ze er echter aan vooraf of ontstaan ze later.

Myxoedeem: een deegachtige zwelling van de huid, waarin geen putjes kunnen worden gedrukt. Myxoedeem kan zowel bij hypo- als bij hyperthyreoïdie voorkomen. Bij hyperthyreoïdie is de voorkeurslocatie pretibiaal, terwijl het oedeem bij hypothyreoïdie in het gezicht, en dan vooral rond de ogen voorkomt.

Schildkliernodus: gelokaliseerde vergroting in de schildklier, knobbel.

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. **Thyreotoxische crisis of storm:** ernstige hyperthyreoïdie, in combinatie met koorts, hartrit-mestoornissen, psychose en daling van het bewustzijn. Dit is een levensbedreigende aandoening.

Epidemiologie

De incidentie van hypothyreoïdie in de huisartsenpraktijk is 1,2 per 1000 per jaar, terwijl de incidentie van hyperthyreoïdie 0,5 per 1000 per jaar is.³ Beide aandoeningen komen circa vijfmaal zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen, met een toename met de leeftijd. Het voorkomen onder autochtonen en allochtonen is gelijk.

Prevalentiecijfers in de open bevolking zijn hoger dan die in de huisartsenpraktijk, omdat slechts een deel van de patiënten met een schildklierfunctiestoornis naar de huisarts gaat of wordt herkend.

De prevalentie van een schildkliernodus en

struma in de huisartsenpraktijk is respectievelijk 0,4 en 0,7 per 1000 patiënten. Ook hier betreft het vooral vrouwen; er is geen duidelijke relatie met de leeftijd. De incidentie van maligniteiten van de schildklier is 2,8 per 100.000 vrouwen en 1,3 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-joodthyronine (T₃). Omgekeerd remt T₄ de productie van TSH, waardoor een evenwicht ontstaat. Bij schildklierfunctiestoornissen is dit evenwicht verstoord.

De schildklier produceert ongeveer vier keer zoveel T₄ als T₃. T₄ is een overwegend inactief prohormoon dat in nieren, lever, her-

Belangrijkste wijzigingen

- De NHG-Standaard Functiestoornissen van de schildklier is vervangen door de NHG-Standaard Schildklierandoeningen. De standaard is geactualiseerd en uitgebreid met een paragraaf over het beleid bij palpabele afwijkingen van de schildklier.

Kernboodschappen

- De huisarts kan patiënten met hypothyreoïdie vrijwel altijd zelf behandelen.
- Streef bij de behandeling van een patiënt met hypothyreoïdie naar een normale TSH-waarde en stel de medicatie verder bij op grond van klachten.
- Nadere diagnostiek bij en behandeling van hyperthyreoïdie door de huisarts zijn facultatief.
- De huisarts verwijst patiënten met een solitaire nodus of met een dominante nodus in een multinodulair struma naar een internist voor aanvullende diagnostiek.

senen, 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, waardoor de koolhydraat-, vet- en eiwitstofwisseling worden gestimuleerd.

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 meestal een auto-immuunziekte.⁵ Schildklierfunctiestoornissen kunnen gepaard gaan met een verhoogd risico op een andere auto-immuunstoornis. De tweede belangrijke oorzaak is hypothyreoïdie na een operatie of na een behandeling

Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk zijn beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits ondersteund door duidelijke werkafspraken waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

met radioactief jodium. Bij de centrale – of secundaire – vormen ligt de oorzaak in de hypofyse of hoger in het centrale zenuwstelsel.

Op grond van de beschikbare gegevens kan er geen uitspraak over worden gedaan of patiënten met hyperthyreoïdie een verhoogd risico hebben op (het ontstaan van) een maligniteit van de schildklier.⁶

Oorzaken van hypothyreoïdie

Thyreoiditis van Hashimoto is een chronische auto-immuunziekte van de schildklier. De autoantistoffen die hierbij kunnen worden aangetoond (anti-TPO), zijn tegen thyroïdperoxidase gericht. 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 totale uitval van de schildklier.⁷

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. In het eerste jaar na een bevalling krijgt 7% van de vrouwen deze aandoening. Men spreekt dan van postpartum thyreoiditis.⁸ Bij de vrouwen die een postpartum thyreoiditis hebben doorgemaakt, ontstaat bij 25 tot 50% in de jaren daarna een hypothyreoïdie.

Iatrogene oorzaken van hypothyreoïdie betreffen operatieve (subtotale) verwijdering van de schildklier of behandeling met radioactief jodium,⁹ bestraling van de hals,¹⁰ en het gebruik van lithium of jodiumbevattende medicatie, vooral amiodaron.¹¹ Wanneer na operatieve verwijdering van de schildklier 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. Bij amiodaron kan het effect door sterke stapeling wel zes maanden aanhouden.

Patiënten met het *syndroom van Down* hebben een grotere kans op functiestoornissen van de schildklier, in het bijzonder hypothyreoïdie.¹²

Oorzaken van hyperthyreoïdie

De *ziekte van Graves* is een auto-immuunziekte van de schildklier. Hierbij werken TSH-receptorstimulerende antistoffen (TSI) op de receptoren als TSH. De aandoening ontwikkelt zich binnen één 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 ongeveer 50% van hen treedt binnen een jaar spontaan blijvende remissie op. Rokers hebben minder kans op herstel van de ziekte van Graves en meer kans op het ontstaan van oftalmopathie.¹³

(Multi)nodulair struma 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 meest voorkomende oorzaak van hyperthyreoïdie (10 tot 15%); bij ouderen is het de meest voorkomende oorzaak. Na medicamenteuze behandeling ontstaat vrijwel altijd een recidief.

Stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoiditis zie bij *Oorzaken van hypothyreoïdie*.

Toxisch adenoom is een autonoom functionerende benigne tumor en komt zelden voor. *Subacute thyreoiditis* (ziekte van De Quervain) kenmerkt zich door meestal hevige pijn in de schildklierregio, koorts, koude rillingen, malaise, een tijdelijke hyperthyreoïdie gedurende enkele weken tot maanden, een verhoging van de BSE en leukocytose. De aandoening heeft een virale oorzaak en is 'self-limiting'. Aan het herstel gaat soms een periode van hypothyreoïdie vooraf. *Iatrogene oorzaken* van hyperthyreoïdie betreffen lithium en jodiumhoudende medicatie zoals amiodaron.

Richtlijnen diagnostiek van schildklierfunctiestoornissen

Anamnese en lichamelijk onderzoek

Vrijwel alle patiënten met een schildklierfunctiestoornis hebben een aantal klachten en symptomen die kunnen passen bij een te traag of te snel werkende schildklier. Hypothyreoïdie kan door een verlaagd metabolisme leiden tot klachten als gewichtstoename, koudelijkheid, obstipatie en traagheid. Hyperthyreoïdie daarentegen kan juist leiden tot klachten als gewichtsverlies, ondanks goede eetlust, diarree en hartkloppingen. Zowel hypo- als hyperthyreoïdie kan moeheid en menstruatiestoornissen veroorzaken. Een uitgesproken beeld met klassieke symptomen is in de praktijk echter zeldzaam.¹⁴ De patiënt heeft meestal specifieke klachten en symptomen. De voorspellende waarde van klachten die met schildklierfunctiestoornissen geassocieerd zijn is laag. Dit geldt zowel voor afzonderlijke klachten als voor combinaties van klachten.¹⁵ Een uitzondering hierop vormt oftalmopathie: deze aandoening wijst sterk in de richting van de ziekte van Graves. Bij

ouderen geldt in nog sterkere mate dat een schildklierfunctiestoornis gemaskeerd kan zijn door het specifieke karakter van de klachten.

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

- behandeling van hyperthyreoïdie met radioactief jodium of een subtotaal thyroïdectomie in de voorgeschiedenis;
- radiotherapie van het hoofd-halsgebied in de voorgeschiedenis;
- een recente partus (korter dan een jaar geleden) of een postpartum thyreoïditis in de voorgeschiedenis;
- aanwezigheid van een auto-immuunziekte, in het bijzonder diabetes mellitus type 1;
- het syndroom van Down;
- gebruik van medicamenten die de schildklier kunnen beïnvloeden (bijvoorbeeld lithium of jodiumhoudende medicamenten als amiodaron);
- een positieve familieanamnese voor schildklierziekten.

In deze situaties is er een verhoogd risico dat de patiënt hypothyreoïdie ontwikkelt. Er is geen onderzoek waaruit blijkt dat het zinvol is door – bijvoorbeeld jaarlijkse – screening hypothyreoïdie op te sporen voordat de patiënt hulp zoekt in verband met klachten. De patiënt moet gewezen worden op het verhoogde risico en moet bij klachten contact opnemen.

Bij onbegrepen klachten en bij problemen als vermagering en gewichtstoename, hartfalen, atriumfibrilleren en dementie is onderzoek naar schildklierfunctiestoornissen geïndiceerd (zie NHG-Standaarden Bloedonderzoek, Hartfalen, Atriumfibrilleren en Dementiesyndroom). Hypothyreoïdie moet worden uitgesloten bij een vermoeden van familiale hypercholesterolemie (zie NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie). Er is geen indicatie voor het routinematig bepalen van de schildklierfunctie bij patiënten met een depressie of een angststoornis.¹⁶

Denk bij sommige specifieke klachten aan de mogelijkheid van bijwerkingen van medicamenten zoals bètablokkers en bèta-2-sympathomimetica. Deze bijwerkingen kunnen ten onrechte doen denken aan een hypo- of hyperthyreoïdie.

Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek

Bepaal het TSH wanneer op grond van anamnese, lichamelijk onderzoek en voorgeschiedenis van de patiënt een schildklierfunctiestoornis wordt overwogen.¹⁷ Veel

Tabel 1 Interpretatie van de resultaten van het laboratoriumonderzoek

TSH	Vrij T ₄	Conclusie
Normaal		schildklierfunctiestoornissen vrijwel uitgesloten, euthyreoidie
Verhoogd	verlaagd	hypothyreoïdie
Verhoogd	normaal	subklinische hypothyreoïdie
Verlaagd	verhoogd	hyperthyreoïdie
Verlaagd	normaal	subklinische hyperthyreoïdie
Verlaagd	verlaagd	zeldzaam, secundaire of centrale hypothyreoïdie
Verhoogd	verhoogd	zeldzaam, TSH-producerend adenoom van de hypofyse of perifere resistentie schildklierhormoon

laboratoria verrichten bij een afwijkende TSH-waarde een vrije-T₄-bepaling uit hetzelfde serummonster. Wordt dit niet gedaan, dan vraagt de huisarts deze bepaling aan.

Bepaal ook de bezinking en het aantal leukocyten bij een patiënt met pijn in de schildklierregio, koorts en malaise, vanwege een vermoeden van een subacute thyreoïditis.

Bepaal bij een vermoeden van de ziekte van Graves (zie *Evaluatie*) de TSH-stimulerende immunoglobulinen (TSI).

Bepaal de TSI ook bij zwangeren die in het verleden een hyperthyreoïdie hebben gehad.

Schildklierscan

Wanneer de patiënt opteert voor een medicamenteuze behandeling en de huisarts patiënten met hyperthyreoïdie zelf behandelt, laat de huisarts een schildklierscan maken. Hiermee is differentiatie mogelijk tussen de ziekte van Graves, het (multi)nodulair struma, de stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis en het toxisch adenoom.¹⁸ Is de diagnose ziekte van Graves voldoende zeker, dat wil zeggen bij hyperthyreoïdie met een licht struma en de aanwezigheid van TSI, dan is een scan niet noodzakelijk.

Verder laat een scan zien of er een zogenaamde koude nodus aanwezig is. Een koude nodus bij nucleair-geneeskundig onderzoek van de schildklier is een gebied waar geen opname van het radiofarmaca plaatsvindt en waar dus geen activiteit is. Dit kan een aanwezigheid zijn voor een maligniteit.

Omdat de huisarts een schildklierscan meestal niet in eigen beheer kan laten maken, zijn voor de aanvraag en de interpretatie samenwerkingsafspraken met een internist of nucleair geneeskundige nodig.

Echografie

Echografie draagt niet bij aan de diagnostiek van functiestoornissen van de schildklier.¹⁹ Echografie heeft wel een plaats bij de diagnostiek van palpabele afwijkingen van de schildklier die niet gepaard gaan met een functiestoornis.

Evaluatie

Gegevens uit de anamnese en de resultaten van het lichamelijk onderzoek kunnen doen

denken aan een schildklierfunctiestoornis. De diagnose wordt uiteindelijk gesteld op grond van de uitkomsten van laboratoriumdiagnostiek.

Uitgegaan wordt van de referentiewaarden voor TSH en vrij T₄ zoals het laboratorium die aangeeft.

Tabel 1 geeft de interpretatie van de mogelijke uitkomsten van het onderzoek.²⁰ Voor palpabele afwijkingen: zie *kader* op pag. 366.

Opmerkingen bij hypothyreoïdie

Voor het stellen van de diagnose hypothyreoïdie volstaat laboratoriumdiagnostiek. In ruim 90% van de gevallen is de oorzaak van de hypothyreoïdie een thyreoïditis van Hashimoto, waarbij levenslange substitutietherapie nodig is. Bij een stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis is zelden substitutietherapie nodig. Bij een medicamenteus veroorzaakte hypothyreoïdie overlegt de huisarts met de voorschrijvende arts of de behandeling kan worden aangepast. Indien dat niet mogelijk is, wordt een behandeling ingesteld zoals beschreven in *Richtlijnen beleid*.

Opmerkingen bij hyperthyreoïdie

Stel op grond van de anamnese vast of er sprake is van een subacute thyreoïditis of van een iatrogene oorzaak van de hyperthyreoïdie. Bij het vermoeden van een subacute thyreoïditis bevestigen een verhoogde bezinking en leukocytose de diagnose.

Bij een vrouw die binnen een jaar na een bevalling een hyperthyreoïdie heeft, gaat het vermoedelijk om een stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis en is een schildklierscan in eerste instantie niet noodzakelijk. Laat bij een persisterende hyperthyreoïdie alsnog een schildklierscan maken.

Stel de diagnose ziekte van Graves bij een patiënt met hyperthyreoïdie met een diffuus struma en de aanwezigheid van TSI. Differentieer in de overige gevallen op grond van de uitslag van de scan tussen de ziekte van Graves, het (multi)nodulair struma, de stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis en het toxisch adenoom.

Richtlijnen beleid bij hypothyreoïdie

Een hypothyreoïdie vereist geen acuut ingrijpen.

Een patiënt met een subklinische hypothyreoïdie hoeft niet te worden behandeld. Er moet naar een andere verklaring van de klachten worden gezocht. Overweeg een proefbehandeling met levothyroxine wanneer de klachten persistenten en andere oorzaken onwaarschijnlijk zijn.²¹

Voorlichting

De huisarts licht de patiënt voor over het te verwachten beloop. De kans dat de hypothyreoïdie een thyreoïditis van Hashimoto betreft is 90 tot 95%; bereid de patiënt erop voor dat hij of zij waarschijnlijk levenslang substitutietherapie nodig heeft. Besteed de nodige aandacht aan het motiveren van de patiënt tot therapietrouw. Leg uit dat de instelfase maanden in beslag zal nemen en dat het weken duurt voordat de patiënt het eerste effect merkt. Het kan lang duren, maar waarschijnlijk knapt de patiënt goed op. Sommige patiënten blijven restklachten houden. In aansluiting aan de mondelinge voorlichting kan de huisarts de NHG-Patiëntenbrief over hypothyreoïdie meegeven. Wijs de patiënt op het bestaan van patiëntenverenigingen.²²

Het doseringsschema is eenvoudig: eenmaal daags. Symptomen als pijn op de borst, hartkloppingen of een snelle hartslag, en andere klachten als zweten, hoofdpijn en diarree, kunnen wijzen op overdosering of een te snelle verhoging van de dosis. Instrueer de patiënt in dat geval contact op te nemen.

Vertel vrouwen in de vruchtbare levensfase dat tijdens de zwangerschap een 20 tot 50% hogere dosis levothyroxine nodig is. Deze hogere dosering is nodig om ervoor te zorgen dat de zwangere euthyreotisch blijft, hetgeen noodzakelijk is voor een goede ontwikkeling van de vrucht. De patiënte krijgt het advies bij kinderwens op het spreekuur te komen en hierover te overleggen. Zodra met een positieve zwangerschapstest een zwangerschap is aangetoond, wordt de dosis levothyroxine verhoogd.

Leg een patiënt met een subklinische hypothyreoïdie uit dat het risico op het krijgen van hypothyreoïdie licht verhoogd is. Bij klachten die hierop kunnen wijzen is controle van het TSH-gehalte nodig.

Medicamenteuze behandeling

De behandeling van hypothyreoïdie bestaat uit substitutie met levothyroxine. In verband met mogelijke verschillen in opname moet de patiënt bij voorkeur steeds hetzelfde merk gebruiken.²³ De dosering wordt stapsgewijs verhoogd. Bij een totale uitval van de schildklier is de substitutiedosis gemiddeld ongeveer 1,6 µg levothyroxine per kilogram lichaamsgewicht per dag, met

een grote individuele variatie. Voor een volwassene komt dit meestal neer op 100 tot 125 µg eenmaal per dag, maar soms heeft een patiënt een veel hogere dosis nodig, tot wel 300 µg per dag. Met het vorderen van de leeftijd kan de behoefte aan levothyroxine afnemen tot 75% van de behoefte van jongvolwassenen.

- Start met 25 µg levothyroxine, in te nemen op een lege maag en elke dag op dezelfde wijze; start bij ouderen met 12,5 µg levothyroxine.²⁴
- Verhoog de dosering na ten minste twee weken steeds met respectievelijk 25 of 12,5 µg levothyroxine tot een dagdosering van respectievelijk 75 of – bij ouderen – 50 µg.²⁵
- Spreek zes weken na de start van de behandeling een consult af en bespreek eventuele onduidelijkheden over bijvoorbeeld het doseringsvoorschrift. Spreek zes weken na de laatste doseringsverandering een laboratoriumcontrole af. Eerdere controle is niet zinvol; de TSH-waarde is pas zes weken na een aanpassing van de dosering gestabiliseerd.
- Verhoog de dosis levothyroxine als de TSH-waarde nog verhoogd is. Handhaaf de dosis als de TSH-waarde normaal is en de patiënt klachtenvrij is. Verhoog de dosis levothyroxine met 12,5 µg als de patiënt een normaal TSH heeft maar niet klachtenvrij is.
- Controleer de patiënt na zes weken opnieuw. Herhaal deze procedure tot het TSH normaal is en de patiënt klachtenvrij is.
- Streef naar normale waarden voor zowel TSH als vrij T₄ en streef ernaar dat de patiënt klachtenvrij wordt. De TSH-waarde bevindt zich bij goed ingestelde patiënten veelal in het laag-normale gebied (het vrije T₄ is dan meestal hoog normaal).^{26,27} Een kleine verhoging van de dosering met 12,5 µg levothyroxine, ook al zijn TSH en vrij T₄ al normaal, kan ervoor zorgen dat de patiënt zich beter voelt.
- Een combinatiebehandeling van levothyroxine met liothyronine heeft geen voordelen boven behandeling met alleen levothyroxine.²⁸ De combinatiebehandeling wordt niet aanbevolen.

Zwangerschap en borstvoeding

Controleer bij zwangerschap eenmaal per vier weken: verhoog vanaf het begin van de zwangerschap de dosering levothyroxine met 25 tot 50% op geleide van de uitslagen van de TSH- en vrije-T₄-bepaling.²⁹ Direct na de bevalling kan de dosering weer worden verlaagd naar de dosering van voor de zwangerschap.

Ook tijdens de borstvoeding kan levothyroxine zonder problemen als suppletie worden toegepast om fysiologische schildklierhormoonspiegels bij de moeder te bereiken.³⁰

Bijwerkingen en interacties van thyreomimetica

De huisarts let bij de controles op klachten van overdosering, zoals nervositas, palpitaties, diarree, gewichtsverlies en psychische veranderingen. 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.

Levothyroxine versterkt tijdens de instelfase het effect van orale anticoagulantia. Starten en aanpassen van de dosering moeten worden gemeld bij de trombosedienst. Verder kan het instellen op levothyroxine de behoefte aan bloedglucoseverlagende middelen verhogen en de werking van sympathicomimetica versterken. Antacida, calciumzouten, sucralfaat en ijzerzouten verminderen de absorptie van levothyroxine, daarom moet levothyroxine minstens 2 uur vóór deze geneesmiddelen worden ingenomen. Levothyroxine mag niet binnen 4 uur voor of na inname van colestyramine worden ingenomen. Bij gelijktijdig gebruik van fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, rifampicine of ritonavir kan de behoefte aan levothyroxine toenemen (zie *Verwijzen*).³¹

Controles

Vraag tijdens controles of de patiënt klachten heeft. Ondanks een optimale behandeling kunnen patiënten toch klachten blijven houden, in het bijzonder vermindering van neurocognitieve functies en algemeen welbevinden.³²

In het eerste jaar nadat de patiënt klachtenvrij is geworden en het TSH en vrije T₄ door medicatie zijn genormaliseerd, vinden de controles elke drie maanden plaats. Spreek vervolgens een jaarlijkse controle af, inclusief een TSH- en vrije-T₄-bepaling. Heeft de patiënt klachten, dan moeten de controles eerder plaatsvinden. Zet de controles levenslang voort.

Bij de behandeling van een hypothyreoïdie die waarschijnlijk berust op een stille of lymfocytair thyreoïditis, kan de patiënt de levothyroxine na een half jaar stoppen. Spreek met de patiënt na zes weken een controle af en laat tevoren het TSH en vrije T₄ bepalen.

Leg de patiënte in geval van een postpartum thyreoïditis uit dat er een verhoogd risico is op het ontstaan van hypothyreoïdie. Bij klachten die hierop kunnen wijzen, neemt de patiënte weer contact op.

Verwijzen

De huisarts verwijst patiënten met een hypothyreoïdie naar de internist:

- bij een centrale oorzaak;
- bij cardiale problemen, in het bijzonder bij hartfalen en angina pectoris.³³

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

- bij verschijnselen van een ernstige, langdurig bestaande hypothyreoïdie. De patiënt is dan gevoeliger voor levothyroxine en er ontstaan eerder bijwerkingen;
- wanneer de patiënt tevens diabetes mellitus heeft en deze moeilijk instelbaar is;³⁴
- bij gelijktijdig gebruik van fenytoïne, carbamazepine of ritonavir. In dat geval is de behoefte aan levothyroxine toegenomen.³⁵

De huisarts verwijst een zwangere vrouw voor begeleiding in de tweede lijn naar een gynaecoloog als zij hypothyreoïdie heeft die is ontstaan na de behandeling van hyperthyreoïdie en er bovendien TSH-receptorstimulerende antistoffen zijn aangetoond.²⁹ Daarnaast is verwijzing naar een internist noodzakelijk voor een eventuele behandeling met thyreostatica van een foetale hyperthyreoïdie.

Richtlijnen beleid bij hyperthyreoïdie

Bij een hyperthyreoïdie is zelden acuut ingrijpen noodzakelijk, behalve in geval van een thyreotoxische storm.

Bij de stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis is geen medicamenteuze remming van de schildklier nodig. Voor klachten zoals hartkloppingen schrijft de huisarts een bètablokker voor.

Zoek bij een subklinische hyperthyreoïdie eerst naar een andere verklaring van de klachten. Overweeg bij aanhoudende klachten een proefbehandeling als andere oorzaken onwaarschijnlijk zijn.³⁶ Cardiale problemen, in het bijzonder atriumfibrilleren, zijn redenen voor behandeling van een subklinische hyperthyreoïdie.

Voorlichting

De huisarts geeft de patiënt voorlichting over het ziektebeeld en legt uit dat veel verschillende klachten kunnen samenhangen met de hyperthyreoïdie. In aansluiting aan de mondelinge voorlichting kan de huisarts de NHG-Patiëntenbrief over hyperthyreoïdie meegeven. Wijs op het bestaan van patiëntenverenigingen.²²

Zowel de ziekte van Graves als het (multi)nodulair struma kan op drie verschillende manieren worden behandeld.

Tabel 2 Behandelopties bij hyperthyreoïdie

	Voordeel	Nadeel
<i>Medicamenteus</i>	Bij de ziekte van Graves 40 tot 50% kans op een langdurige remissie na staken van de behandeling na twaalf maanden, zonder dat daardoor een kans bestaat op het ontstaan van hypothyreoïdie.	Langdurige behandeling met frequente controles noodzakelijk; vrij grote kans op een recidief na staken van de medicamenteuze behandeling (50% bij de ziekte van Graves en vrijwel 100% bij (multi)nodulair struma). Bij een groot diffuus struma is langdurige remissie door medicamenteuze behandeling onwaarschijnlijk.
<i>Radioactief jodium</i>	Snel resultaat. Veilig en effectief. Geïndiceerd bij een recidief na medicamenteuze behandeling of bij onvoldoende effect van medicatie. Geeft verbetering bij obstructie en compressieklachten.	Afhankelijk van de dosis bestaat vooral bij de ziekte van Graves kans op hypothyreoïdie: 30 tot 60% na een jaar en 50 tot 80% na tien jaar. ³⁷ Mag niet in de zwangerschap worden gebruikt.
<i>Subtotale thyroidectomie</i>	Snel resultaat; geeft bij een groot struma cosmetisch een beter resultaat en geeft verbetering bij obstructie en compressieklachten. Geïndiceerd bij een recidief na medicamenteuze behandeling of bij onvoldoende effect van medicatie en bij allergie voor thyreostatica.	Kans op hypothyreoïdie: 3% na een jaar en 30 tot 50% na tien tot twintig jaar. Operatierisico, waaronder een laesie van de nervus recurrens.

Besprek de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties (tabel 2) met de patiënt en betrek hem of haar bij de besluitvorming. Ga daarbij ook na hoe de patiënt denkt over een eventueel levenslange medicamenteuze behandeling.

Na een chirurgische behandeling of een behandeling met radioactief jodium kan hypothyreoïdie ontstaan waarvoor de patiënt dan ook levenslang geneesmiddelen moet gebruiken.

Het ligt voor de hand bij patiënten met de ziekte van Graves te beginnen met medicamenteuze behandeling en bij een recidief na staken van de medicatie te kiezen voor een behandeling met radioactief jodium of chirurgie.³⁸ Omdat een patiënt met hyperthyreoïdie als gevolg van een multinodulair struma een medicamenteuze behandeling levenslang zal moeten voortzetten, kan in dit geval de keuze eerder op een behandeling met radioactief jodium vallen.

Wijs patiënten met de ziekte van Graves erop dat – naast de algemeen geldende nadelen – voor hen nog specifiek geldt dat roken de kans op een complete remissie verkleint.

Medicamenteuze behandeling (facultatief)

De behandeling van hyperthyreoïdie in de huisartsenpraktijk vereist van de huisarts specifieke belangstelling en kennis.

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 borstvoedings-

periode en wordt hier verder niet besproken. De combinatiemethode is gemakkelijker uitvoerbaar.

- Geef een thyreostaticum, op grond van het doseringsgemak bij volwassenen bij voorkeur thiamazol 30 mg 1 dd 1 tablet.
- Handhaaf deze dosering van het thyreostaticum gedurende de gehele behandeling.
- Voeg bij veel klachten gedurende de eerste zes weken een bètablokker toe totdat het effect van het thyreostaticum merkbaar is. Sluip de bètablokker na zes weken uit.³⁹
- Controleer na zes weken of het vrije T₄ normaal is; het TSH hoeft niet te worden bepaald. Herhaal dit zo nodig na nog eens zes weken.
- Start als het vrije T₄ genormaliseerd is levothyroxine in een dosis van 1,6 µg per kilogram lichaamsgewicht per dag: voor een volwassene komt dit meestal neer op 100 tot 125 µg levothyroxine 1 dd, ingenomen op een nuchtere maag en elke dag op dezelfde wijze.
- Controleer na zes weken opnieuw: laat één week eerder het vrije T₄ bepalen en stel de dosering levothyroxine bij op geleide van de vrije-T₄-waarde.
- 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 alle medicatie in één keer één jaar na het bereiken van euthyreoïdie.

Bijwerkingen en interacties van thyreostatica

Bij 1 tot 5% van de patiënten ontstaat exanthem, koorts, misselijkheid, paresthesieën, gewrichtspijn of voorbijgaande leukopenie.

Huidreacties verdwijnen soms spontaan bij het voortzetten van de behandeling. In de helft van de gevallen komt kruisovergevoeligheid voor.⁴⁰ In de eerste drie maanden van de behandeling ontstaat bij 0,2 tot 0,5% van de patiënten agranulocytose. Instrueer elke patiënt goed om symptomen van agranulocytose (koorts en keelpijn) te herkennen en adviseer dan direct contact op te nemen met de (dienstdoende) arts. Laat in dat geval cito het bloedbeeld bepalen. 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 cumarineanticoagulantia neemt af bij het instellen op thyreostatica. De trombosedienst moet over het gebruik van thyreostatica worden ingelicht.

Controles

Controleer bij patiënten met de ziekte van Graves gedurende het eerste jaar na staken driemaandelijks het TSH en bepaal bij een afwijkend TSH-gehalte het vrije T₄. Controleer de patiënt na dit jaar jaarlijks, of bij klachten eerder.

Beoordeel bij een recidief opnieuw de verschillende behandelopties. De medicamenteuze behandeling zou nu levenslang moe-

ten worden voortgezet, zonder curatieve vooruitzichten. Net als bij een multinodulair struma kan men nu eerder kiezen voor een definitieve behandeling met radioactief jodium.

Spreek met patiënten die medicamenteus worden behandeld in verband met een multinodulair struma een jaarlijkse controle af, inclusief een bepaling van het vrije T₄. Bij klachten vinden de controles eerder plaats. Zet de controles levenslang voort.

Verwijzen

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

In ieder geval verwijst hij:

- patiënten met een koude nodus op de schildklierscan;
- patiënten met de ziekte van Graves met een palpabele nodus;
- patiënten met een centrale oorzaak van de schildklierfunctiestoornis;
- patiënten met cardiale problemen, in het bijzonder hartfalen en angina pectoris;
- vrouwen die zwanger zijn of dat binnen afzienbare tijd willen worden, en vrouwen die borstvoeding geven;⁴¹
- patiënten met een oftalmopathie;⁴²
- met spoed patiënten bij wie een vermoeden bestaat van een thyreotoxische storm;
- patiënten met een toxisch adenoom;
- patiënten die kiezen voor een behandeling met radioactief jodium of voor een chirurgische behandeling.

Wanneer bij een patiënt met een subklinische hyperthyreoïdie behandeling gewenst is, verwijst de huisarts hem of haar of stelt hij in overleg met een internist een behandeling in.

Zwangeren met hyperthyreoïdie in de voorgeschiedenis en bij wie TSH-receptorantistoffen zijn aangetoond, worden voor begeleiding van de zwangerschap verwezen naar de tweede lijn.⁴¹

Totstandkoming

In december 2004 is begonnen met het opstellen van de ontwerpstandaard Schildklierandoeningen. Dit gebeurde in samenspraak met een werkgroep van huisartsen.

Eind 2005 werd de ontwerpstandaard voor commentaar naar vijftig aselect gekozen huisartsen uit het NHG-ledenbestand gestuurd. Er werden 22 commentaarformulieren retour ontvangen. Tevens werd commentaar ontvangen van een aantal referenten, te weten dr. A. Berghout, internist, prof. dr. A.R.M.M. Hermus, internist-endocrinoloog, prof. dr. W.M. Wiersinga, internist-endocrinoloog, dr. A. Kooy, internist-vasculair geneeskundige, dr. J.W. van Isselt, nucleair geneeskundige, A.C. van Loenen, ziekenhuisapotheker/klinisch farmaco-

Richtlijnen diagnostiek en beleid bij palpabele afwijkingen van de schildklier

Een vergrote schildklier kan bij palpatie diffuus of nodulair zijn. Een nodulaire vergroting kan bestaan uit een enkele nodus of uit verscheidene noduli: een multinodulair struma. Wanneer er tevens sprake is van een functiestoornis, bepaalt deze het beleid en worden de richtlijnen gevolgd zoals bij hypo- en hyperthyreoïdie zijn beschreven.

Een multinodulair struma kan jarenlang onveranderd aanwezig blijven. De grootte kan echter ook toenemen en er kan hyperthyreoïdie ontstaan doordat zich in deze noduli autonomie ontwikkelt (zie verder *Richtlijnen bij hyperthyreoïdie*). Een solitaire schildkliernodus kan bestaan uit een cyste of een solide zwelling. Deze laatste kan goedaardig zijn of kan een schildkliercarcinoom betreffen.

Diagnostiek

Vraag naar klachten, en vraag sinds wanneer de zwelling bestaat en of de grootte ervan is veranderd. Ga na of er een schildklierziekte in de voorgeschiedenis en in de familie voorkomt. Let op heesheid. Palpeer vervolgens de schildklier en stel vast of er sprake is van een solitaire nodus of van verscheidene noduli, dan wel van een diffuse zwelling van de schildklier. Palpeer tevens de cervicale lymfeklierstations.

Bepaal bij een patiënt met een vergrote schildklier het TSH-gehalte en als dat afwijkend is, het vrije-T₄-gehalte. Volg bij een schildklierfunctiestoornis het beleid zoals daar beschreven.

Laat verder een echo van de schildklier maken. De echo dient om vast te stellen of de afwijking inderdaad in de schildklier gelokaliseerd is en om in dat geval de aard ervan vast te stellen.⁴³

De huisarts stelt zich op de hoogte van het beleid in het ziekenhuis waarmee hij samenwerkt. Er kunnen lokale afspraken bestaan zodat bij bepaalde echoscopische bevindingen direct nadere diagnostiek volgt, zoals een punctie bij een cysteme nodus.

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

Beleid

Bespreek met de patiënt dat een euthyreotisch struma jarenlang onveranderd aanwezig kan blijven. Het is ook mogelijk dat het struma geleidelijk in grootte toeneemt. Wanneer het struma klachten veroorzaakt is behandeling mogelijk. Die bestaat in het algemeen uit behandeling met radioactief jodium, maar ook medicamenteuze of chirurgische behandeling is mogelijk. Een euthyreotisch multinodulair struma kan zich ontwikkelen tot een hyperthyreotisch multinodulair struma.

Controleer de patiënt alleen bij een toename van de grootte van de zwelling of bij klachten. Bespreek de klachten en beoordeel de schildklier. Overleg met de patiënt of behandeling gewenst is.

De huisarts verwijst patiënten met een solitaire nodus of een dominante nodus in een multinodulair struma naar een internist voor aanvullende diagnostiek.

Tabel 3 Beleid bij een palpabele afwijking in de schildklier

Palpabele afwijking	Beleid
Solitaire nodus	verwijzing voor aanvullende diagnostiek
Diffuus struma	behandeling bij klachten
Multinodulair struma zonder dominante nodus	behandeling bij klachten
Multinodulair struma met dominante nodus	verwijzing voor aanvullende diagnostiek

loog en hoofdredacteur van het *Farmacotherapeutisch Kompas*, M. le Comte, apotheker en dr. A.L.M. Kerremans, internist, beide namens het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers, dr. C.J. Moerman, arts-epidemioloog en genderconsulent, drs. N.W. de Jong, P.F. Lakwijk, drs. L. van Starckenburg, L.A. van Reijen en M.H. Zwolsman-Offenberg, ervaringsdeskundigen, namens de Commissie RichtlijnOntwikkeling van Samenwerkende Schilddklierpatiëntenorganisaties.

Vermelding als referent betekent overigens niet dat de referent de standaard inhoudelijk op elk detail onderschrijft.

In maart 2006 werd de standaard door de NHG-Autorisatiecommissie becommentarieerd en geautoriseerd.

De werkgroep bestond uit P. Wessels, huisarts te Hilversum, dr. E. van Rijswijk, huisarts te Den Dungen en senior-onderzoeker afdeling huisartsgeneeskunde UMC St Radboud Nijmegen en A.M. Boer, huisarts te Krimpen aan den IJssel. Er werd geen belangenverstrengeling gemeld.

M.M. Verduijn, apotheker, werkte mee aan de totstandkoming van deze standaard. De begeleiding van de werkgroep en de redactie berustte bij J. van Lieshout, huisarts. Beiden zijn wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap van het NHG.

© 2006 Nederlands Huisartsen Genootschap

Noot 1

Thyroidperoxidase (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. Vrouwen met TPO-antistoffen hebben een risico van 2 tot 3% per jaar om (subklinische) hypothyreoïdie te krijgen. Hebben zij een subklinische hypothyreoïdie met een TSH >6 U/l, dan is het risico 4 tot 5% per jaar. Mannen hebben een kleinere kans hypothyreoïdie te ontwikkelen. De aanwezigheid van TPO-antistoffen verhoogt het risico bij mannen meer dan bij vrouwen [Vanderpump 1995]. Hoewel de aanwezigheid van TPO-antistoffen de kans op hypothyreoïdie vergroot, blijft het risico per jaar zo klein dat hier geen consequenties aan worden verbonden. Er is daarom voor de eerste lijn geen indicatie TPO-antistoffen te bepalen.

TSH-receptorstimulerende immunoglobulinen (TSI) 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. Deze TSI kunnen ook aanwezig zijn bij zwangeren die in het verleden succesvol behandeld zijn voor hyperthyreoïdie en die een normale of zelfs verlaagde schildklierfunctie hebben [Bekedam 2001]. De TSI-titer heeft een voor-spellende waarde voor het ontstaan van foetale en/of neonatale hyperthyreoïdie. Laboratoria in Nederland gebruiken verschillende tests met verschillende afkapwaarden.

Noot 2

De in de standaard gebruikte definitie van subklinische schildklierfunctiestoornissen is in de internationale literatuur de meest gebruikelijke [Surks 2004]. Dit is dus een diagnose die is gebaseerd op laboratoriumuitslagen. De term subklinisch geeft aan dat de T_4 -waarde zich in het normale referentiegebied bevindt en er dus geen klinische schildklierfunctiestoornis bestaat met zowel een afwijkende TSH- als vrije- T_4 -waarde. De relatie met eventuele klachten is niet altijd duidelijk. Subklinische schildklierfunctiestoornissen komen vaker voor dan de klinische vormen.

De klinische relevantie ervan is onduidelijk; wel is het risico verhoogd dat er later een klinische functiestoornis ontstaat.

Kabadi onderzocht het natuurlijke beloop van subklinische hypothyreoïdie [Kabadi 1993]. Tijdens een follow-upperiode van gemiddeld acht jaar ontwikkelden 16 van 30 patiënten een klinische hypothyreoïdie; 14 patiënten hielden een subklinische hypothyreoïdie. In een follow-up-onderzoek in Wickham werd een jaarlijkse incidentie van hypothyreoïdie van 4 tot 5% gevonden bij vrouwen met een subklinische hypothyreoïdie [Vanderpump 1995].

Noot 3

De gegevens in de hoofdtekst over het voorkomen van schildklierfunctiestoornissen in de huisartsenpraktijk komen uit de Tweede Nationale Studie [Van der Linden 2004]. De prevalentie van hypo- en hyperthyreoïdie was respectievelijk 5,8 en 1,9 per 1000 patiënten. De prevalentie van hypothyreoïdie nam bij mannen toe van 0,8 per 1000 in de groep 25- tot 44-jarigen, tot 7,9 per 1000 bij 75-jarigen en ouderen; bij vrouwen in dezelfde leeftijdsgroepen nam de prevalentie toe van 7,0 naar respectievelijk 22,5.

In deze registratie werden voor 25- tot 64-jarigen geen verschillen in prevalentie gevonden tussen autochtonen, westerse en niet-westerse allochtonen. In de oudere leeftijdsgroepen zijn de absolute getallen te klein om eventuele verschillen aan te tonen.

De prevalentie van schildklierfunctiestoornissen in de algemene bevolking is hoger. Wessels et al. onderzochten de incidentie en prevalentie van schildklierandoeningen in de huisartsenpraktijk. Zij analyseerden de dossiers van 15.689 patiënten uit zes praktijken en vonden een prevalentie van hypothyreoïdie van 14 per 1000 patiënten en van hyperthyreoïdie van 2 per 1000 patiënten [Wessels 2000].

Hak et al. onderzochten de schildklierfunctie in een steekproef van 1149 vrouwen van 55 jaar en ouder in Ommoord [Hak 2000]. Zij stelden bij 13 (1,1%) vrouwen hypothyreoïdie vast en bij nog eens 124 (10,8%) vrouwen een subklinische hypothyreoïdie. Verder bleken 73 (6,4%) vrouwen hyperthyreoïdie of een subklinische hyperthyreoïdie te hebben.

Gussekloo et al. deden een cohortonderzoek bij 85-jarigen [Gussekloo 2004]. Er waren 558 deelnemers. Van hen gebruikten 17 (3%) personen levothyroxine en nog eens 37 (7%) personen bleken hypothyreoïdie te hebben. Vier deelnemers gebruikten thyreostatica en levothyroxine; 2 (0,4%) deelnemers bleken een onbehandelde hyperthyreoïdie te hebben.

In West-Europa zijn er grote verschillen in het voorkomen van schildklierfunctiestoornissen. In een Engels onderzoek komt hypothyreoïdie negenmaal zoveel 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

In de Tweede Nationale Studie was de incidentie van een knobbel/zwelling 0,2 en van struma/noduli 0,3 per 1000 patiënten per jaar (in absolute zin betrof het respectievelijk 80 en 123 patiënten). Gedurende een registratieperiode van een jaar werd bij 7 van de ongeveer 400.000 patiënten een maligniteit van de schildklier gediagnosticeerd [Van der Linden 2004].

De gegevens over de incidentie van maligniteiten van de schildklier zijn gebaseerd op de registratie van de Vereniging van Integrale Kankercentra in de periode van 1989 tot 2003 [Vereniging van Integrale Kankercentra 2003].

Noot 5

Bij schildklierfunctiestoornissen gaat het in de meeste gevallen om een auto-immuunziekte [Wizemann 2001]. Auto-immuunziekten zoals coeliakie, pernecieuze anemie en het syndroom

van Sjögren hebben bij mannen en vrouwen vaak een verschillende prevalentie en ze komen dikwijls gecombineerd voor.

Noot 6

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 schildklier-scan. Kim et al. vonden in een prospectief onderzoek schildkliercarcinoom bij 3,3% van 245 patiënten met de ziekte van Graves [Kim 2004]. Gabriele et al. voerden een retrospectief onderzoek uit naar het voorkomen van schildkliercarcinoom bij 425 patiënten met hyperthyreoïdie die een thyroïdectomie ondergingen. Operatie-indicaties waren een groot struma met compressie, geen effect of niet verdragen van medicatie en een vermoeden van maligniteit. Schildkliercarcinoom kwam in deze geselecteerde groep voor bij 7 patiënten (1,65%). Bij 3 van hen was de maligniteit al histologisch vastgesteld na onderzoek van een biopsie. Het betrof 4 van de 241 patiënten met een toxisch multinodulair struma en 3 van de 120 patiënten met een solitaire nodus. De 64 patiënten met de ziekte van Graves hadden geen van allen een maligniteit [Gabriele 2003]. 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. Bij een patiënt met de ziekte van Graves zijn een palpabele nodus en een koude nodus op de schildklier-scan redenen hem of haar te verwijzen voor nadere diagnostiek.

Noot 7

Door de vorming van antilichamen tegen thyroïdperoxidase, 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 [Braunwald 2001, Pearce 2003].

Noot 8

Pop et al. onderzochten in Nederland het voorkomen van postpartum thyroïditis door herhaalde screening van de schildklierfunctie bij 293 vrouwen [Pop 1992]. Bij 21 van hen (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]. Een postpartum thyroïditis kan zich uiten als een hyperthyreoïdie, als een hypothyreoïdie, of als een hyperthyreoïdie gevolgd door een hypothyreotische fase. Othman et al. bestudeerden in een follow-up-onderzoek 43 vrouwen die een postpartum thyroïditis doormaakten. In de follow-upperiode van drieënhalve jaar ontwikkelden 10 (23%) vrouwen een hypothyreoïdie [Othman 1990]. Premawardhana et al. vonden na ruim zeven jaar bij 22 van 48 patiënten (46%) een hypothyreoïdie. Dit betrof vooral vrouwen die postpartum alleen een hypothyreotische fase doormaakten [Premawardhana 2000].

Noot 9

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 tien jaar [Nygaard 1995, Tavintharan 1997, Kung 1995]. Patiënten met de ziekte van Graves hebben een grotere kans hypothyreoïdie te ontwikkelen na een behandeling met radioactief jodium dan patiënten met een multinodulair struma. Na chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie wordt in de loop van de eerste twee jaar na de operatie een deel van de patiënten hypothyreoïsch. Dit risico is met ongeveer 40% uiteindelijk kleiner dan na behandeling met radioactief jodium [Gomez 2000].

Noot 10

Bij radiotherapie van het hoofd-halsgebied ligt de schildklier soms in het bestralingsveld. Daardoor neemt de kans op het ontwikkelen van hypothyreoïdie toe. In follow-uponderzoeken zijn prevalenties van hypothyreoïdie gevonden van 20 tot 50% na vijf jaar, met een verdere toename van 30 tot 70% na tien jaar. Ook het risico op de ontwikkeling van de ziekte van Graves is na radiotherapie van het hoofd-halsgebied verhoogd [Tell 2004, Kumpulainen 2000, Mercado 2001].

Noot 11

Van een groot aantal medicamenten 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 één tot vijf jaar lithiumgebruik komt bij 4% van de patiënten hypothyreoïdie voor; na meer dan tien jaar is dit gestegen tot 21% [Perrild 1990]. Lithium kan ook tot hyperthyreoïdie leiden. Amiodaron wordt opgeslagen in vetweefsel en kan zowel hypo- als hyperthyreoïdie veroorzaken [Wiersinga 1998b]. De pathogenese is complex en omvat onder andere de volgende mechanismen. De grote hoeveelheden jodium in het medicament (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. Schildklierfunctiestoornissen kunnen nog maanden na het staken van amiodaron ontstaan. De belangrijkste bron van jodium wordt gevormd door röntgencontrastmiddelen. Andere bronnen zijn oogdruppels met povidonjood, multivitaminen, jodiumtinctuur en povidonjood (Betadine) als oplossing, gazen en wondpoeder. Ook in zeewierpreparaten komt jodium voor [De Smet 1990]. In veel gevallen gaat het om zelfmedicatie. Bij chronische overschrijding van tien- tot twintigmaal de dagelijkse behoefte (volgens het WHO-advies 150 tot 300 $\mu\text{g}/\text{dag}$) lijkt het risico op het ontstaan van schildklierfunctiestoornissen verhoogd te zijn [Van der Heide 1998]. Lagere doseringen leiden meestal niet tot schildklierfunctiestoornissen dankzij aanpassingsmechanismen van de schildklier. Schieten deze aanpassingsmechanismen tekort, dan kan een hypo- of hyperthyreoïdie ontstaan. Het effect van jodium is meestal binnen twaalf weken na staken van het geneesmiddel verdwenen. Milieu-invloeden en roken zijn mogelijk geassocieerd met schildklierfunctiestoornissen [Safran 1987, Verstergaard 2002]. Een oorzakelijk verband is echter onvoldoende aangetoond.

Noot 12

Patiënten met het syndroom van Down hebben een grotere kans op functiestoornissen van de schildklier. In een Zweeds onderzoek kregen tijdens vijftien jaar follow-up 28 van de 85 patiënten met het syndroom van Down op een leeftijd tussen 1 en 25 jaar hypothyreoïdie. Twee van hen kregen hyperthyreoïdie [Karlsson 1998]. In een Italiaans onderzoek onder 344 patiënten met het syndroom van Down had 35,2% een subklinische hypothyreoïdie. Gedurende twee jaar werden 201 patiënten met het syndroom van Down 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 antistofnegatieve patiënten kwamen tijdens de follow-upperiode geen functiestoornissen voor [Rubello 1995]. 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 2000].

Noot 13

Wiersinga en Bartalena beschrijven in een overzichtartikel de effecten van roken op de ziekte van Graves en oftalmopathie [Wiersinga 2002]. Stoppen met roken verhoogt de kans op herstel van de ziekte van Graves, zodat na een jaar thyreostaticagebruik euthyreotie ontstaat. 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 et al. vonden 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).

Noot 14

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

Noot 15

Canaris et al. bestudeerden in een casecontrol-onderzoek 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. Rauwe stem, droge huid of spierkramp was geassocieerd met de casussen. In 20% van de casussen kwam echter geen van deze drie symptomen voor. Aanwezigheid van alle drie symptomen kwam weinig voor en niet significant vaker dan bij euthyreotische patiënten. Verandering in symptomatologie leidde bij dertien symptomen tot significante verschillen. De meest voorkomende klacht was 'meer moe'; dit kwam voor bij 54% van de patiënten en bij 26% van de controles. Pas bij aanwezigheid van zeven of meer veranderde symptomen was er een significant verschil in voorkomen van hypothyreoïdie; dit kwam voor bij 35% van de patiënten. Zulewski et al. voerden een vergelijkbaar onderzoek uit bij patiënten die een polikliniek endocrinologie in Basel bezochten [Zulewski 1997]. De onderzoekers maakten een scorelijst met twaalf items. Aanwezigheid van vijf of meer symptomen maakte de diagnose hypothyreoïdie zeer waarschijnlijk, aanwezigheid van nul tot twee symptomen zeer onwaarschijnlijk. Ongeveer 40% van de patiënten en de controles zat echter in het intermediaire gebied.

Dupuits et al. onderzochten de mogelijkheid om hyperthyreoïdie te voorspellen op klinische gronden en op die manier het aantal testaanvragen te beperken [Dupuits 1999]. Zij gingen hiervoor klachten en symptomen na bij 668 patiënten bij wie huisartsen de TSH-waarde hadden laten bepalen. Van hen hadden er 37 (5,5%) hyperthyreoïdie. Door rekening te houden met zeven verschijnselen, waardoor de voorafkans op hyperthyreoïdie minstens 5% was, kon het aantal bepalingen afnemen tot minder dan de helft. Bij dit beleid zou de huisarts bij vier patiënten de diagnose niet stellen.

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 de TSH-waarde bepalen.

Noot 16

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]. Er zijn geen aanwijzingen dat het routinematig screenen op schildklieraandoeningen zinvol is. Bij sommige patiënten werd een licht verhoogde TSH-waarde gevonden bij een normale T_4 -waarde: een subklinische hypothyreoïdie. Klinisch relevante afwijkingen werden niet gevonden. De onderzoeken betroffen zowel de populatie van een psychiatrisch polikliniek als in de eerste lijn.

Noot 17

De TSH-waarde wordt in serum bepaald. De nieuwste generaties immunometrische TSH-bepalingen hebben een meetbereik tot 0,1 mU/l. Rege et al. onderzochten de test eigenschappen van een TSH-bepaling bij 357 patiënten [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 euthyreotie, 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-waarde is dus praktisch bewijzend voor euthyreotie. Bij een afwijkende TSH-waarde volgt de bepaling van het vrije T_4 . d'Herbomez et al. onderzochten de test eigenschappen van negen verschillende testkits voor de bepaling van vrij 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 klinische 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%. Bij

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

	Hypothyreoïdie	Hyperthyreoïdie
Habitus	traagheid, gewichtstoename, vermoeidheid	nervositeit, gewichtsverlies ondanks toegenomen eetlust, vermoeidheid en hyperkinesie
Huid	droog, koud en bleek, myxoedeem, pasteuze huid	warm, vochtig, overmatig transpireren, pretibiale myxoedeem
Hoofd	opgeblazen gezicht, opgezette oogleden, haaruitval	exofthalmie, pijn in of achter de ogen, lichtschuwheid of verminderde visus
Hals	struma, stemverandering	struma
Hart	bradycardie	tachycardie, atriumfibrilleren
Handen		tremor

zwangeren in het derde trimester van de zwangerschap en bij patiënten die hemodialyse ondergaan zijn de uitslagen van de vrije- T_4 -bepaling lager.

Noot 18

Bij schildklier-scintigrafie of bij het vervaardigen van een scan krijgt de patiënt radionucliden toegediend die in actieve delen van de schildklier worden opgenomen. De schildklier scan geeft informatie over de grootte, de vorm en de ligging van de schildklier, over de aanwezigheid van aberrant schildklierweefsel en over zones met verhoogde of verlaagde activiteit. Bij de ziekte van Graves ziet men op de scan een diffuus verhoogde opname van radioactiviteit, in tegenstelling tot bij het (multi)nodulair struma, waarbij meerdere haarden met verhoogde activiteit zichtbaar zijn. Bij het toxisch adenoom ziet men op de scan één 'hot spot'. Bij een stille of pijnloze lymfocytaire thyreoïditis, bij de ziekte van De Quervain, bij overmatig gebruik van schildklierhormoon of bij jodiumgeïnduceerde hyperthyreoïdie neemt de schildklier geen radioactief jodium of technetium op [Wiersinga 1998a]. De waarde van de scan is dat de oorzaak van hyperthyreoïdie met zekerheid kan worden gesteld. Alleen bij een klinisch duidelijk beeld van de ziekte van Graves met de aanwezigheid van TSI heeft de schildklier scan geen toegevoegde waarde.

Noot 19

Echografisch gevonden volumeveranderingen correleren vaak niet met schildklierfunctiestoornissen, terwijl functionele noduli echografisch niet van normaal schildklierweefsel te onderscheiden zijn [Rasmussen 1990]. De waarde van echografie bij de diagnostiek van schildklierfunctiestoornissen is gering.

Noot 20

Dayan beschrijft in een review de interpretatie van het laboratoriumonderzoek bij het vermoeden van schildklierfunctiestoornissen [Dayan 2001]. De combinaties van de bevindingen en hun interpretatie zoals weergegeven in tabel 1 komen het meest voor. Hiermee kan de huisarts een correct beleid voeren. Enkele 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 21

Surks et al. onderzochten in een review de mate van bewijs voor het bestaan van gevolgen van een subklinische hypothyreoïdie en de voordelen van behandeling [Surks 2004]. Bij een subklinische hypothyreoïdie is het risico op de ontwikkeling van een klinische hypothyreoïdie verhoogd en er is enig bewijs dat de aandoening leidt tot een verhoging van het totaal en het LDL-cholesterol. Onderzoeken naar het effect van de behandeling van een subklinische hypothyreoïdie laten zien dat hiermee de ontwikkeling van een klinische hypothyreoïdie wordt voorkomen. Op andere eindpunten is er geen of onvoldoende bewijs dat behandeling van patiënten met een subklinische hypothyreoïdie voordelen biedt. Cappola et al. onderzochten de relatie tussen de schildklierstatus en cardiovasculaire ziekte en sterfte bij ouderen [Cappola 2006]. Zij bepaalden bij 3233 mensen van 65 jaar en ouder de schildklierstatus. De gemiddelde follow-upperiode was 12,5 jaar. Uitkomstmaten waren coronair hartziekte, CVA, cardiovasculaire en totale mortaliteit. Na correctie voor geslacht en leeftijd werden geen significante verschillen gevonden tussen mensen met een subklinische of een klinische hypothyreoïdie ten opzichte van mensen met euthyreoïdie. In de 'Leiden 85-plus Studie' is gekeken naar de relatie tussen de schildklierfunctie en het

functioneren en de overleving van 85-jarigen [Gussekklo 2006]. De schildklierfunctie was niet gerelateerd aan achteruitgang in functioneren; het sterfterisico was het laagst bij een al of niet subklinische hypothyreoïdie. Behandeling van ouderen met een hoge TSH-waarde is waarschijnlijk niet gunstig, en mogelijk zelfs schadelijk. Sommige auteurs adviseren toch behandeling, afhankelijk van de bevindingen [Wiersinga 2006]. Wiersinga stelt voor een patiënt met een blijvend verhoogde TSH-waarde te behandelen als deze >10 mU/l is. Bij een TSH-waarde tussen 5 en 10 mU/l volgt een bepaling van TPO-antistoffen. Bij aanwezigheid van anti-TPO is er sprake van een auto-immuunproces en volgt ook behandeling. Wilson et al. adviseren te behandelen bij een TSH >10 mU/l omdat de patiënt per jaar 5% kans heeft een klinisch manifeste hypothyreoïdie te ontwikkelen [Wilson 2005]. De werkgroep meent dat een patiënt met een subklinische hypothyreoïdie geen behandeling nodig heeft. De 'evidence' om wel te behandelen ontbreekt. Men kan een proefbehandeling overwegen bij klachten of symptomen die niet anders verklaard kunnen worden.

Noot 22

Zie voor een overzicht van de NHG-Patiëntenbrieven de NHG-website: <http://nhg.artsennet.nl>, rubriek patiëntenvoorlichting. In Nederland zijn verschillende patiëntenverenigingen voor patiënten met schildklierziekten. Specifiek voor patiënten met hypothyreoïdie is dat de vereniging Hypo maar niet Happy en voor patiënten met de ziekte van Graves de Nederlandse Vereniging van Graves Patiënten. De Schildklierstichting Nederland richt zich op alle patiëntengroepen. Deze verenigingen geven voorlichting en informatie en bieden de mogelijkheid van lotgenotencontact. Adressen: Algemene informatie over schildklier-aandoeningen: <http://www.schildklierwijzer.nl>. Hypo maar niet Happy: www.hypomaarniethappy.nl. Nederlandse Vereniging van Graves Patiënten: Stationsplein 6, 3818 LE Amersfoort; www.graves-patiënten.nl. Schildklierstichting Nederland: Stationsplein 6, 3818 LE Amersfoort; www.schildklier.nl.

Noot 23

Verschillende preparaten zijn getest op biologische beschikbaarheid. In Amerika hanteert de Food and Drug Administration als criterium voor relatieve bio-equivalentie bij de vergelijking van twee producten dat de bereikte spiegels van een dosis met een factor 0,8 tot 1,25 mogen verschillen. Een viertal producten op de Amerikaanse markt voldoet aan dit criterium [Dong 1997]. Bij individuele patiënten kunnen er echter verschillen optreden in eigenschappen als oplosbaarheid en opname [Klein 2003]. Geringe veranderingen in opname kunnen de instelling aanzienlijk verstoren. Dat is de reden dat patiënten steeds hetzelfde product moeten gebruiken.

Noot 24

In het *Farmacotherapeutisch Kompas* staat het advies de levothyroxine een half uur voor het ontbijt in te nemen [Commissie Farmaceutische Hulp 2004]. 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]. Goed onderzoek naar het beste moment van inname ontbreekt. De werkgroep adviseert daarom inname op een lege maag en elke dag op dezelfde wijze, bijvoorbeeld een half uur voor het ontbijt.

Noot 25

De substitutiedosis bij een totale uitval van de schildklier is gemiddeld 1,6 µg levothyroxine/kg lichaamsgewicht/dag [Toft 1994]. Bij een hypothyreoïdie die al lang bestaat, is er

een grotere kans op cardiale problemen of een snelle bloeddrukstijging bij een substitutiebehandeling met een hoge startdosering. Bij het hier genoemde schema met een insluitende dosering is de kans hierop echter gering. Door de lage startdosering en de geleidelijke verhoging ervan duurt het maanden voordat een patiënt voldoende gesubstitueerd is. Roos et al. vergeleken in een RCT bij 50 patiënten met hypothyreoïdie het effect van een geleidelijke opbouw met een start 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. 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. Wartofsky wijst in zijn 'editorial' op de mogelijke gevaren van de behandeling van cardiale problemen met thyroxine, zoals die in diverse tekstboeken zijn beschreven. Hij adviseert de voorzichtige opbouw: 'better safe than sorry' [Wartofsky 2005]. De geleidelijke opbouw van thyroxine is de algemeen gebruikelijke aanpak. Eén onderzoek, waarin de patiënten eerst uitgebreid cardiologisch werden geëvalueerd, is voor de huisarts geen reden dit beleid te veranderen.

Noot 26

Hollowell et al. bepaalden in een Amerikaans bevolkingsonderzoek onder andere de TSH-waarden bij 13.344 personen zonder schildklierziekte of risicofactor hiervoor [Hollowell 2002]. In deze groep had 95% een TSH-waarde 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-waarde was 1,39 mU/l, dus laag normaal; ongeveer driekwart van de onderzochten had een TSH-waarde tussen 0,5 en 2,0 mU/l. Kratzsch et al. deden een vergelijkbaar onderzoek bij donors [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 0,40-3,77 mU/l (respectievelijk 2,5 en 97,5^e percentiel), met als mediane waarde 1,35 mU/l. Er waren geen significante verschillen tussen vrouwen en mannen. De werkgroep concludeert dat de TSH-waarden bij mensen zonder schildklierziekten niet normaal zijn verdeeld; er is een duidelijke oververtegenwoordiging van de lagere waarden.

Noot 27

Het instellen van de substitutiebehandeling van hypothyreoïdie gebeurt op geleide van de laboratoriumuitslagen en de klachten. Doel van de behandeling is een zo goed mogelijke regulatie van het metabolisme te verkrijgen. Veelal voelen patiënten zich het beste bij een TSH-waarde in het laag-normale gebied en een vrije- T_4 -waarde 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 de TSH-waarden van de meeste gezonden zich in het laag-normale gebied (zie noot 26).

Noot 28

In een aantal trials is het effect van behandeling van hypothyreoïdie met levothyroxine plus liothyronine (combinatiebehandeling $T_4 + T_3$) vergeleken met behandeling met alleen levothyroxine. In een cross-overonderzoek van tweemaal vijf weken vonden Bunevicius et al. bij 33 patiënten significante voordelen van de combinatiebehandeling op een aantal parameters zoals stemming en neuropsychologische functies. Deze voordelen werden alleen gevonden bij de subgroep met hypothyreoïdie die was ontstaan na behandeling in verband met een schildklier carcinoom, niet bij patiënten met een thyreoïditis [Bunevicius

1999, Bunevicius 2000]. In een soortgelijk onderzoek onder 10 patiënten die waren behandeld in verband met de ziekte van Graves vonden de onderzoekers geen significante verschillen [Bunevicius 2002].

In twee cross-overonderzoeken (Walsh et al.: tweemaal tien weken, $n=110$; Siegmund et al.: tweemaal twaalf weken, $n=23$) en een RCT (Sawka et al.: follow-up vijftien weken, 40 patiënten met hypothyreoïdie en depressieve klachten) konden de onderzoekers geen voordelen aantonen van de combinatietherapie [Walsh 2003, Siegmund 2004, Sawka 2003].

Appelhof et al. voerden een dubbelblinde RCT uit met 141 patiënten die allen langer dan zes maanden levothyroxine gebruikten [Appelhof 2005]. Zij kregen alleen levothyroxine of levothyroxine in combinatie met liothyronine in de verhouding 1:10 of 1:5. De primaire uitkomstmaat was tevredenheid van de patiënt vergeleken met de oorspronkelijke medicatie. De testmedicatie werd significant beter gewaardeerd, door respectievelijk 30, 40 en 50% van de patiënten. Deze voorkeur was gerelateerd aan gewichtsdaling. Bij de secundaire uitkomstmaten (stemming, moeheid, psychologische symptomen, neurocognitieve tests) werden geen verschillen gevonden.

Ook Escobar et al. vonden in hun trial dat de patiënten een voorkeur hadden voor de combinatietherapie [Escobar-Morreale 2005a]. In een systematische review concluderen zij dat de voorkeursbehandeling alleen levothyroxine moet blijven, tot voordelen van de combinatietherapie zijn aangetoond [Escobar-Morreale 2005b].

De conclusie luidt dat de standaardbehandeling van hypothyreoïdie bestaat uit levothyroxine. In de verschillende onderzoeken is onvoldoende bewijs gevonden voor een gunstiger effect van de combinatietherapie vergeleken met alleen levothyroxine. Patiënten hebben in een aantal onderzoeken voorkeur voor de combinatie $T_4 + T_3$. Vanwege deze bevindingen wordt door de patiëntenverenigingen bij restklachten de mogelijkheid van een proefbehandeling bepleit.

Noot 29

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 [Bekedam 2001]. De verwijsindicaties volgen het *Verloskundig Vademecum* [Commissie Verloskunde 2003]. 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) [Schaefer 2001, De Gier 2005, Briggs 2005].

Alexander et al. beschrijven een onderzoek onder 20 zwangere vrouwen met hypothyreoïdie [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 twee 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 et al. noemen bij zwangeren een gemiddelde verhoging van de dagdosis van 50 μg , met direct na de bevalling een verlaging naar de dosering van vóór de zwangerschap [Wiersinga 2001].

Noot 30

Levothyroxine komt slechts in kleine hoeveelheden in de borstvoeding terecht en dit heeft geen effect op de schildklier van een gezonde zuigeling [De Gier 2005, Schaefer 2001, Briggs 2005].

Noot 31

Bij overdosering kunnen tachycardie, palpitations, hypertensie, (toename van) angina pectoris, tremor, nervositeit, slapeloosheid, hoofdpijn, toegenomen eetlust, gewichtsverlies, zweten, braken, diarree en koorts optreden [Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie 2005, Commissie Farmaceutische Hulp 2005, De Gier 2005, Stockley 2005]. Bij een juiste dosering treden in het algemeen geen bijwerkingen op. Zelden worden overgevoelheidsreacties zoals huiduitslag en jeuk gezien.

Alleen chronisch gebruik van te veel levothyroxine, hetgeen blijkt 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.

Antacida, calciumzouten, sucralfaat en ijzerzouten verminderen de absorptie van thyreomimetica zodat het thyreomimeticum ten minste 2 uur vóór deze geneesmiddelen moet worden ingenomen. Levothyroxine mag niet worden ingenomen binnen 4 uur voor of na inname van colestyramine of colestipol, omdat niet-resorbeerbare complexen worden gevormd.

Verder kan de werking van cumarinderivaten worden versterkt bij het instellen of thyreomimetica. Overleg dit met de trombosedienst. Bij het instellen of levothyroxine kan de behoefte aan bloedglucoseverlagende medicatie toenemen en kan de werking van sympathicomimetica worden versterkt.

Noot 32

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. Zij concluderen dat er ondanks behandeling mogelijk geen volledig herstel wordt bereikt [Wekking 2005].

Saravanan et al. vergeleken het welbevinden van 397 behandelde patiënten met hypothyreoïdie met een normale TSH-waarde met dat van 551 gematchte controles. Zij stelden vast dat het welbevinden significant was verminderd [Saravanan 2002].

Tijdens de behandeling streeft men ernaar de klachten te verminderen en normale waarden van TSH en vrij T_4 te bereiken. Ondanks een optimale behandeling worden niet alle patiënten volledig klachtenvrij. Het hebben van een chronische ziekte vermindert het welbevinden.

Noot 33

Bij patiënten met cardiale klachten, ischemische hartafwijkingen of ECG-afwijkingen 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- T_4 -waarden is er al bij een lage aanvangsdosis een geringe kans op een infarct [Wiersinga 1986, Hall 1989].

Noot 34

Patiënten met diabetes mellitus en hypothyreoïdie hebben een verhoogde behoefte aan insuline of orale antidiabetica [Wiersinga 1990].

Noot 35

Bij gelijktijdig gebruik van fenytoïne en carbamazepine is de behoefte aan levothyroxine toegenomen [Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie 2005, Stockley 2005]. Fenytoïne en carbamazepine veroorzaken leverenzyminductie en daardoor ontstaat een toegenomen behoefte aan levothyroxine. Ook ritonavir kan het metabolisme van levothyroxine versnellen.

Noot 36

Surks et al. beschrijven in hun review waarmee een subklinische hyperthyreoïdie geassocieerd is en de mate van bewijs die hiervoor aanwezig is [Surks 2004]. Vast staat dat de kans op een klinische hyperthyreoïdie en atriumfibrilleren vergroot is. De beschikbare gegevens maken een verhoogd risico op hartfalen en een verminderde botdichtheid zeer aannemelijk. Voor andere associaties bestaat geen of onvoldoende bewijs. Er is enig bewijs dat behandeling van een subklinische hyperthyreoïdie leidt tot behoud van de botdichtheid. Er is onvoldoende of geen bewijs voor effecten op andere eindpunten.

Cappola et al. onderzochten de relatie tussen de schildklierstatus en cardiovasculaire ziekte en sterfte bij 3233 mensen van 65 jaar en ouder gedurende een follow-upperiode van 12,5 jaar [Cappola 2006]. Na correctie voor andere risicofactoren voor atriumfibrilleren was de incidentie van atriumfibrilleren in de groep met een subklinische hyperthyreoïdie significant toegenomen in vergelijking met de euthyreotische groep (OR 1,98; 95%-BI 1,29-3,03). Op de andere uitkomstmaten (coronaire hartziekte, CVA, cardiovasculaire en totale mortaliteit) werden na correctie voor geslacht en leeftijd geen significante verschillen gevonden.

In 2004 is in Nederland een multicentrische trial gestart met als doel het effect van een behandeling met radioactief jodium te onderzoeken [Hoogendoorn 2004]. Uitkomstmaten zijn het ontstaan van atriumfibrilleren, vermindering van de botdichtheid en scores op vragenlijsten naar kwaliteit van leven en klachten.

Noot 37

Bij de behandeling met radioactief jodium is bij circa 30% van de patiënten een tweede behandeling nodig [Allahabadia 2001]. Dit is in gelijke mate het geval bij patiënten met de ziekte van Graves en met een toxisch multinodulair struma. Patiënten met de ziekte van Graves ontwikkelden vaker hypothyreoïdie (55 versus 31%). In een ander onderzoek naar de effecten van verschillende doseringsregimes bij patiënten met de ziekte van Graves bleek in alle groepen circa 25% niet euthyreotisch na een eenmalig dosering [Leslie 2003]. Uiteindelijk ontwikkelde 60 tot 80% een hypothyreoïdie.

Noot 38

Een uitvoerig overzicht van de effecten en bijwerkingen van de drie behandelmethoden van hyperthyreoïdie geeft de informatie zoals die in de standaard is opgenomen [Franklyn 1994]. 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 1998b]. Overigens bestaat de mogelijkheid van een iatrogene hypothyreoïdie, waardoor alsnog levenslange substitutietherapie nodig is.

Noot 39

In een overzichtsartikel beschrijft Wiersinga de effecten van bètablokkers bij hyperthyreoïdie [Wiersinga 1991]. Alle bètablokkers hebben een klinisch effect op de klachten; bètablokkers met intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA) hebben het minste effect op tachycardie. Vooral propranolol, maar in mindere mate ook metoprolol, vermindert de omzetting van T_4 naar T_3 . In het algemeen heeft propranolol daarom de voorkeur. Vanwege bèta-1-selectiviteit heeft metoprolol de voorkeur bij patiënten met COPD.

Noot 40

In de helft van de gevallen treedt kruisovergevoeligheid op tussen enerzijds thiamazol/carbimazol en anderzijds propylthiouracil [Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der

Pharmacie 2005]. 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 drie maanden van de behandeling. Soms begint de agranulocytose symptomloos. Na staken van de therapie treedt vrijwel altijd binnen enkele weken herstel op, maar een fatale afloop is ook mogelijk.

Jarenlang gebruik van thyreostatica heeft voor zover bekend geen nadelige gevolgen [Krenning 1986].

Doordat de schildklierfunctie weer normaal wordt, kan de behoefte aan cumarineanticoagulantia toenemen. Licht de trombose dienst hierover in [Stockley 2005]. Verder kan de digoxinespiegel stijgen door de combinatie met thyreostatica.

Noot 41

Medicamenteuze behandeling van hyperthyreoïdie is in het *Verloskundig Vademecum* een C-indicatie: 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 (maternale schildklierfuncties bij voorkeur in het hoog-normale gebied) [De Gier 2005, Schaefer 2001, Briggs 2005]. Daarom wordt in deze situatie de titratiemethode gebruikt. De huisarts verwijst de patiënte hiervoor.

Jodium mag zowel tijdens de zwangerschap als tijdens de borstvoedingsperiode niet worden gebruikt. Kaliumjodide wordt geconcentreerd in de melk uitgescheiden en kan bij de zuigeling schildklierdepressie en struma veroorzaken. Propylthiouracil gaat in de kleinste hoeveelheden over in de borstvoeding en heeft nauwelijks effect op de schildklierfunctie van de zuigeling wanneer een lage dosis wordt gebruikt.

Noot 42

Oftalmopathie is waarschijnlijk het gevolg van een auto-immuunontsteking van de retrobulbaire weefsels [Prummel 1998]. Patiënten met een oftalmopathie worden verwezen naar een internist, omdat hun behandeling vaak moeizaam verloopt, in tegenstelling tot de behandeling van patiënten zonder oogafwijkingen. De oogafwijkingen zelf lijken bij een adequate behandeling van de schildklierfunctiestoornis overwegend een

gunstig beloop te hebben.

Noot 43

In een aantal onderzoeken is de voorspellende waarde van verschillende bevindingen voor het vaststellen of uitsluiten van een schildklier-carcinoom geanalyseerd. Hypo-echogeniciteit, (micro)calcificaties, 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]. 'Fine needle aspiration' cytologisch onderzoek (FNAC) geldt in recente specialistische richtlijnen als de meest accurate en kosteneffectieve test voor het vaststellen of uitsluiten van een maligniteit bij een schildkliernodus [British Thyroid Association 2002, The American Thyroid Association Taskforce 2005].

De werkgroep adviseert een patiënt met een solitaire schildkliernodus of een dominante nodus in een multinodulair struma te verwijzen naar een internist voor nadere diagnostiek.

Literatuur

Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie <http://nhg.artsennet.nl>.

- 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, Buysschaert 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.
- Allahabadia 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.
- Anonymus. Commentaren Medicatiebewaking. Houten: Stichting Health Base, 2005.
- Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2666-74.
- Bekedam DJ. Schildklier en zwangerschap. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 2001.
- Borstlap R, Nijenhuis ThA, Siderius EJ, Van Wouwe JP. Optimale medische begeleiding van kinderen met het syndroom van Down. *Tijdschr Kindergeneesk* 2000;68:189-93.
- Braunwald E. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, 2001.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. London: Royal College of Physicians, 2002.
- Brouwer JP, Appelhof BC, Hoogendijk WJ, Huyser J, Ender E, Zuketto C, et al. Thyroid and adrenal axis in major depression: a controlled study in outpatients. *Eur J Endocrinol* 2005;152:185-91.
- Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999;340:424-9.

- Bunevicius R, Prange AJ. Mental improvement after replacement therapy with thyroxine plus triiodothyronine: relationship to cause of hypothyroidism. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3:167-74.
- Bunevicius R, Jakubonien N, Jurkevicius R, Cernicait J, Lasas L, Prange AJ Jr. Thyroxine vs thyroxine plus triiodothyronine in treatment of hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease. *Endocrine* 2002;18:129-33.
- Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med* 1997;12:544-50.
- Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006;295:1033-41.
- 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.
- Commissie Farmaceutische Hulp. Farmacotherapeutisch Kompas 2005. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen, 2005.
- Commissie Verloskunde. *Verloskundig 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.
- 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.
- Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet* 2001;357:619-24.
- De Gier JJ. Commentaren Medicatiebewaking Pharmacom Medicom 2005/2006. Houten: Stichting Health Base, 2005.
- De Smet PHG, Stricker BH, Wilderink F, Wiersinga WM. Hyperthyreoïdie tijdens

- gebruik van Kelp tabletten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:1058-9.
- Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG, Gee L, White JR, Bubp JL, et al. Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. *JAMA* 1997;277:1205-13.
- Drexhage HA. Immunologische aspecten van schildklierziekten. In: Wiersinga WM, Krenning EP, redactie. *Schildklierziekten*. Houten/Diegem: 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.
- Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Gomez-Bueno M, Galan JM, Barrios V, Sancho J. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. *Ann Intern Med* 2005a;142:412-24.
- Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Del Escobar RF, De Morreale EG. Review: Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005b;90:4946-54.
- Fava M, Labbate LA, Abraham ME, Rosenbaum JF. Hypothyroidism and hyperthyroidism in major depression revisited. *J Clin Psychiatry* 1995;56:186-92.
- Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994;330:1731-8.
- 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.
- Gabriele R, Letizia C, Borghese M, De Toma G, Celi M, Izzo L, et al. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Res* 2003;60:79-83.
- 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.
- Gussekkloo 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.
- Gussekloo J, Van Exel E, De Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Schildklierfunctie, dagelijks functioneren en overleving van de oudste ouderen; de 'Leiden 85-plus Studie'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:90-6.
- Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-8.
- Hall R, Besser M, redactie. *Fundamentals of clinical endocrinology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989.
- Hennemann G. Hypothyreoïdie bij volwassenen. In: Wiersinga WM, Krenning EP, redactie. *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.
- Hoogendoorn EH, Wiersinga WM, Prummel MF, Den Heijer M, Corstens FH, Hermus AR. Subklinische hyperthyreoïdie; start van klinische trial naar het nut van behandeling met radioactief jood. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:953-4.
- Kabadi UM. 'Subclinical hypothyroidism'. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch Intern Med* 1993;153:957-61.
- 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.
- Kim WB, Han SM, Kim TY, Nam-Goong IS, Gong G, Lee HK et al. Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:719-25.
- 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.
- Klein I, Danzi S. Evaluation of the therapeutic efficacy of different levothyroxine preparations in the treatment of human thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:1127-32.
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. *Informatorium Medicamentorum*. Den Haag: KNMP, 2005.
- 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.
- Laurberg P. Global or Gaelic epidemic of hypothyroidism? *Lancet* 2005;365:738-40.
- 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.
- 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.
- Mclver B, Rae P, Beckett G, Wilkinson E, Gold A, Toft A. Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with an antithyroid drug. *N Engl J Med* 1996;334:220-4.
- 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.
- Mookhoek EJ, Sterrenburg-van der Nieuwegiessen IM. Screening for somatic disease in elderly psychiatric patients. *Gen Hosp Psychiatry* 1998;20:102-7.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Prummel MF, Wiersinga WM, Krenning EP. Hyperthyreoïdie. In: Wiersinga WM, Krenning EP, redactie. *Schildklierziekten*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998.
- Rasmussen NG, Hornnes PJ, Hoier-Madsen M, Feldt-Rasmussen U, Hegedus L. Thyroid size and function in healthy pregnant women with thyroid autoantibodies. Relation to development of postpartum thyroiditis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990;123:395-401.
- 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.
- 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.
- 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.
- Safran M, Paul TL, Roti E, Braverman LE. Environmental factors affecting autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;16:327-42.
- 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.
- Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, MacQueen GM, Joffe RT. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4551-5.
- Schaefer C. *Drugs during pregnancy and lactation, handbook of prescription drugs and comparative risk assessment*. Amsterdam: Elsevier Science, 2001.
- 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.
- Shahbazian HB, Sarvghadi F, Azizi F. Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction in Tehran. *Eur J Endocrinol* 2001;145:397-401.
- Siegmund W, Spieker K, Weike AI, Giessmann T, Modess C, Dabers T, et al. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14 : 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:750-7.
- Slee PHTJ, Wiltink EHH. Levothyroxine hoeft niet half uur voor ontbijt. *Pharmaceutisch Weekblad* 2005;140:1288-9.
- Stocker DJ, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease. *Minerva Endocrinol* 2003;28:205-12.
- Stockley IH. *Drugs interactions*. 6^e druk. London: Blackwell Scientific Publications, 2005.
- Surks MI, Sievert R. *Drugs and thyroid function*. *N Engl J Med* 1995;333:1688-94.
- 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.
- 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.
- The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Falls Church: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce, 2005.
- Toft AD. Thyroxine therapy. *N Engl J Med* 1994;331:174-80.
- Van der Heide D. Jodium en schildklierhormoon. In: Wiersinga WM, Krenning EP, redactie. *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 Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
- Vereniging van Integrale Kankercentra. Age standardized incidence rates (ESR) for inva-

- sive tumours according to site in females and to site in males and females 1989-2003. <http://www.ikcnet.nl>.
- Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders – a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2002;146:153-61.
- Walsh JP, Shiels L, Lim EM, Bhagat CI, Ward LC, Stuckey BG, et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4543-50.
- Wartofsky L. Levothyroxine therapy for hypothyroidism: should we abandon conservative dosage titration? *Arch Intern Med* 2005;165:1683-4.
- 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.
- Wessels P, Grundmeijer HGLM. Schildklieraandoeningen in zes huisartspraktijken. *Huisarts Wet* 2000;43:203-6.
- Wiersinga WM. Geneesmiddelen bij schildklieraandoeningen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986;130:2163-6.
- Wiersinga WM. Schildklieraandoeningen als contra-indicatie. In: De Smet PAGM, Van Loenen AC, Offerhaus L, Van der Does E, redactie. *Medicatie begeleiding*. Houten/Deurne: Bohn Stafleu Van Loghum, 1990.
- Wiersinga WM. Propranolol and thyroid hormone metabolism. *Thyroid* 1991;1:273-7.
- Wiersinga WM, Krenning EP. Hyperthyroidie. In: Wiersinga WM, Krenning EP, redactie. *Schildklierziekten*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998a.
- Wiersinga WM, Krenning EP. Thyreotoxicosis. In: Wiersinga WM, Krenning EP, redactie. *Schildklierziekten*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998b.
- Wiersinga WM, Corssmit EP, Boer K, Prummel MF. Tijdige herkenning en behandeling van zwangeren met hypothyreoïdie: het belang voor het kind. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:713-6.
- Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12:855-60.
- Wiersinga WM. Adult hypothyroidism. The thyroid and its diseases (2004). <http://www.thyroidmanager.org/Chapter9>.
- Wiersinga WM. Onzekerheden over het nut van behandeling van subklinische schildklierfunctiestoornissen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:71-4.
- Wilson GR, Curry RW Jr. Subclinical thyroid disease. *Am Fam Physician* 2005;72:1517-24.
- 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.

Rectificatie NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (tweede herziening)

Helaas zijn er in de noten van de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (tweede herziening) twee fouten geslopen.

1.

In noot 12 is een fout geslopen in de definitie van de begrippen micro- en macroalbuminurie. Er staat nu: 'Albuminurie kan worden onderverdeeld in microalbuminurie, in deze standaard gedefinieerd als albumineverlies van 20-200 mg/24 uur, en macroalbuminurie, albumineverlies van >200 mg/24 uur.' Dit moet zijn: Albuminurie kan worden onderverdeeld in microalbuminurie en

macroalbuminurie. Van microalbuminurie wordt gesproken bij een albumine/creatinine-ratio van 2,5-25 g/mol bij mannen en van 3,5-35 g/mol bij vrouwen of een albumineconcentratie 20-200 mg/l in ochtend of willekeurige urine. Van macroalbuminurie wordt gesproken bij een albumine/creatinine-ratio ≥ 25 g/mol bij mannen en ≥ 35 g/mol bij vrouwen of een albumineconcentratie ≥ 200 mg/l in ochtend of willekeurige urine.

2.

In noot 56 staat dat de te gebruiken bloedglucosemeter TNO-goedgekeurd dient te

zijn. Deze informatie is achterhaald. Elke draagbare bloedglucosemeter (BGM) dient sinds 7 december 2003 op grond van de Europese Richtlijn 98/79/EG betreffende medische hulpmiddelen voor in vitro diagnostiek (IVD) een CE-markering te hebben. Voor de gebruiker houdt de CE-markering in dat deze ervan mag uitgaan dat het IVD voldoet aan de essentiële eisen voor veiligheid, doelmatigheid en gezondheid.

Margriet Bouma, huisarts,
wetenschappelijk medewerker NHG