



INAMI-RIZIV

Consensusvergadering – 24 november 2022

**Aanpak van hypothyroïdie en
rationeel gebruik van schildklierhormonen**



Réunion de consensus – 24 novembre 2022

**La prise en charge de l'hypothyroïdie et l'usage rationnel des
hormones thyroïdiennes**

.be

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury	7
Wetenschappelijk programma	11
Methodologie	19
Teksten van de deskundigen	39

Sommaire

Préface	2
Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury	7
Programme scientifique	11
Méthodologie	19
Textes des experts	39

Voorwoord

Een van de opdrachten van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) is het organiseren van een consensusvergadering, normaal gezien in een frequentie van twee per jaar. Die vergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijkvoering inzake medicamenteuze behandelingen in een bepaald domein te evalueren ten aanzien van andere mogelijke behandelingen en om een synthese te maken van de huidige bewijzen en van de adviezen van deskundigen in dat precieze domein. Deze consensusvergadering is reeds de 43^e in een lange reeks en betreft de aanpak en behandeling van hypothyroïdie en het rationeel gebruik van schildklierhormonen.

Deze consensusvergadering zal zich beperken tot hypothyroïdie. Na lange discussies binnen het organisatiecomité zijn we tot deze aflijning (beperking) gekomen omdat naar onze mening dit onderwerp het grootste belang heeft in de huidige dagelijkse klinische praktijk binnen de 1^e lijn. Er heerst immers nog veel onduidelijkheid rond de diagnostische op puntstelling (subklinisch versus klinisch) en verdere opvolging van hypothyroïdie. Er zal dus ook de nadruk gelegd worden op de globale aanpak van deze aandoening, maar ook op de correcte opvolging van een eventuele medicamenteuze behandeling. Er wordt ook specifiek ingezoomd op de problematiek in specifieke risicopopulaties, zoals zwangeren, personen met obesitas en ouderen. Op basis van een zeer uitgebreid literatuuronderzoek zullen de deskundigen tijdens deze consensusvergadering de meest recente wetenschappelijke richtlijnen rond diagnose, al dan niet aanvatten van een behandeling, en opvolging formuleren.

Zoals het geval was voor de vroegere consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, richt ook deze consensusvergadering zich voornamelijk tot de eerstelijnszorg, de huisartsen. Maar, gelet op het onderwerp, heeft deze consensusvergadering ook betrekking op artsen van andere medische specialismen, zoals o.a. endocrinologen, gerieters, gynaecologen. De problematiek van hypothyroïdie is dermate verspreid dat in feite elke arts baat kan hebben bij de bevindingen van het juryrapport. We kijken dus nu al uit naar de bevindingen van de jury.

Zoals reeds voorheen aangehaald zullen de sprekers tijdens hun respectievelijke uiteenzettingen sommige aspecten niet bespreken. Die beperking is niet hun eigen beslissing, maar die van het organisatiecomité en houdt verband met de haalbaarheid voor de literatuurstudie en het programma van deze consensusvergadering. Ten slotte benadrukken we dat de literatuurstudie minstens twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten zodat de allerrecentste publicaties mogelijk niet in het literatuuroverzicht voorkomen, maar indien nodig worden ze voorgesteld en becommentarieerd door de deskundige sprekers (of aangekondigd als ze op de dag van de vergadering niet zijn gepubliceerd).

Methodologie

De consensusvergaderingen van het CEG worden volgens een welbepaalde methode georganiseerd. Een consensusconferentie is een methode om medische en professionele richtlijnen uit te werken met het oog op de vaststelling van een consensueel standpunt in een controverse over een medische procedure; daarbij is het einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging. Een multidisciplinaire jury stelt consensusbesluiten op die een antwoord geven op bepaalde vragen. Daartoe baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht dat werd opgesteld door een onafhankelijke bibliografiegroep en anderzijds op uiteenzettingen door deskundigen die de literatuur toelichten en vervolledigen. De deskundigen moeten de waaier aan en de diversiteit van de bekende opinies over het onderwerp weergeven.

Ten slotte vindt er een debat plaats waarin elke deelnemer (zowel van de jury als van het publiek) de gelegenheid krijgt om zijn standpunt toe te lichten. Vervolgens trekt de jury zich terug om in alle onafhankelijkheid een antwoord op de gestelde vragen te formuleren. Binnen een redelijke termijn legt de jury haar antwoorden vast in een verslag waarvan de besluiten “ten aanzien van de klinische implicaties praktisch en direct” moeten zijn.

Die specifieke methode werd gekozen om zoveel mogelijk bewijzen aan te voeren in de consensusbesluiten die de jury heeft opgesteld, rekening houdende met het advies van de deskundige klinici in het besproken domein. De multidisciplinaire samenstelling en de onafhankelijkheid van de jury bieden bovendien een garantie op relevante besluiten voor de klinische praktijkvoering in het kader van de gekozen aanpak. Die werkwijze kan leiden tot een verschil tussen de besluiten die uit die consensusconferenties voortvloeien en de richtlijnen of aanbevelingen die bij een andere methodologische aanpak worden geformuleerd.

Dankbetuigingen

Het organisatiecomité van deze consensusvergadering heeft met de efficiënte samenwerking van alle leden, deze vergadering zo goed mogelijk voorbereid, zodat een antwoord kan worden geboden op de vragen betreffende de dagelijkse praktijkvoering.

Bedankt aan iedereen voor de enorme geleverde inspanningen om deze consensusvergadering tot een geslaagd einde te brengen in nog steeds moeilijke externe omstandigheden! Zonder de flexibiliteit van eenieder zou dit nooit mogelijk zijn geweest.

Prof. Dr. Guy Hans
Voorzitter van het organisatiecomité

Préface

Une des missions du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM) est d'organiser une réunion de consensus normalement à une fréquence de deux par an. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres traitements possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis. Cette réunion de consensus est déjà la 43^e d'une longue série et traite de la prise en charge et du traitement de l'hypothyroïdie et de l'usage rationnel des hormones thyroïdiennes.

Cette réunion de consensus sera limitée à l'hypothyroïdie. Après de longues discussions au sein du comité d'organisation, nous en sommes arrivés à cette délimitation (limitation) car, à notre avis, ce sujet est de la plus haute importance dans la pratique clinique quotidienne actuelle de première ligne. En effet, il y a encore beaucoup d'incertitude concernant le point de vue du diagnostic (subclinique versus clinique) et le suivi ultérieur de l'hypothyroïdie. L'accent sera donc également mis sur l'approche globale de cette affection, mais aussi sur le bon suivi de tout traitement médicamenteux éventuel. L'accent sera également mis sur la problématique des populations à risque spécifiques, telles que les femmes enceintes, les personnes obèses et les personnes âgées. Lors de cette réunion de consensus, sur base d'une recherche bibliographique très poussée, les experts formuleront les recommandations scientifiques les plus récentes sur le diagnostic, la mise en route ou non d'un traitement et le suivi.

Comme ce fut le cas pour les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et le CEM, la présente réunion de consensus porte aussi essentiellement sur les soins de première ligne, à savoir les soins par les médecins généralistes. Toutefois, vu la nature du sujet, cette réunion de consensus concerne également de nombreux médecins d'autres spécialités médicales tels qu'entre autres les endocrinologues, les gériatres, les gynécologues. Le problème de l'hypothyroïdie est si répandu qu'en fait, tout médecin peut bénéficier des conclusions du rapport du jury. Nous attendons donc déjà avec impatience les conclusions du jury.

Comme mentionné précédemment, certains aspects ne seront pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur propre décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de cette réunion de consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que les publications les plus récentes puissent ne pas apparaître dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).

Méthodologie

Les réunions de consensus de la CEM sont organisées selon une méthodologie bien précise. Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé. Un jury multidisciplinaire rédige des conclusions de consensus en réponse à certaines questions. À cet effet, le jury se base d'une part sur une large revue de la littérature effectuée par un groupe bibliographique indépendant et d'autre part, sur des exposés faits par des experts qui éclairent et complètent la littérature. Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

Finalement, un débat a lieu, durant lequel chaque participant (du jury comme du public) a l'occasion d'exposer son point de vue. Ensuite, le jury se retire afin de formuler, en toute indépendance, une réponse aux questions posées. Dans un délai raisonnable, le jury consigne ses réponses dans un rapport dont les conclusions doivent être « pratiques, directes à l'égard des implications cliniques ».

Cette méthodologie spécifique a été choisie afin de retrouver un maximum de preuves dans les conclusions de consensus rédigées par le jury, tout en prenant en compte l'avis des experts cliniciens dans le domaine débattu. La composition multidisciplinaire et l'indépendance du jury garantissent par ailleurs des conclusions pertinentes pour la pratique clinique dans le cadre de la démarche choisie. Cette méthode de travail peut entraîner une divergence entre les conclusions qui découlent de ces conférences de consensus et les directives ou recommandations formulées à l'issue d'une autre démarche méthodologique.

Remerciements

Le Comité d'organisation de la présente réunion de consensus a, avec la collaboration efficace de tous ses membres, préparé au mieux cette réunion pour qu'elle puisse répondre aux questions de la pratique quotidienne.

Merci à tous pour les efforts énormes consentis afin de mener à bien cette réunion de consensus dans des circonstances externes encore difficiles! Sans la flexibilité de chacun, cela n'aurait jamais été possible.

Prof. Dr Guy Hans
Président du Comité d'organisation

Samenstelling
organisatiecomité,
bibliografiegroep en jury



Composition du comité
d'organisation,
groupe bibliographique et jury

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury

Organisatiecomité

Voorzitter: Guy Hans

Secretaris: Herman Beyers (RIZIV)

Deskundigen: Chantal Daumerie, Frida Peiffer

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: Abdelbari Baitar, Barbara Bosier, Greet Goesaert, Jean-Marie Maloteaux, Natasja Mortier

Juryvoorzitter: Ivan Leunckens

Leden CEG: Peter Dieleman, Kris Van haecht

RIZIV: Lies Grypdonck, Els Soete

Bibliografiegroep

BCFI/CBIP

Jury

Vertegenwoordigers van de artsen

- Virginie Bedoret (huisarts)
- Stefaan Colpaert (specialist)
- Coralie de Groote (huisarts)
- Ivan Leunckens (huisarts) *Voorzitter*
- Angelica Meers (specialist)
- Thibault Richard (specialist) *Vicevoorzitter*

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- Sébastien Pannus
- Jocelijn Stokx

Vertegenwoordigers van de apothekers

- Lena Vandersteen
- Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers van andere gezondheidszorgberoepen

- Haya Boshart
- Pol De Bodt

Vertegenwoordiger van het publiek

- Anne Van der Planken

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury

Comité d'organisation

Président : Guy Hans

Secrétaire : Herman Beyers (INAMI)

Experts : Chantal Daumerie, Frida Peiffer

Représentants du groupe bibliographique : Abdelbari Baitar, Barbara Bosier, Greet Goesart, Jean-Marie Maloteaux, Natasja Mortier

Président du jury : Ivan Leunckens

Membres du CEM : Peter Dieleman, Kris Van haecht

INAMI : Lies Grypdonck, Els Soete

Groupe bibliographique

BCFI/CBIP

Jury

Représentants des médecins

- Virginie Bedoret (médecin généraliste)
- Stefaan Colpaert (spécialiste)
- Coralie de Groote (médecin généraliste)
- Ivan Leunckens (médecin généraliste) *Président*
- Angelica Meers (spécialiste)
- Thibault Richard (spécialiste) *Vice-président*

Représentants des organismes assureurs

- Sébastien Pannus
- Jocelijn Stokx

Représentants des pharmaciens

- Lena Vandersteen
- Charlotte Verrue

Représentants d'autres professionnels de la santé

- Haya Boshart
- Pol De Bodt

Représentant du public

- Anne Van der Planken

Wetenschappelijk programma



Programme scientifique

Wetenschappelijk programma

08u30

Onthaal

09u15

Toespraak

Dr. Lucien Hoekx, Vertegenwoordiger van mijnheer Frank Vandenbroucke, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

09u25

Inleiding en methodologie van de consensusvergaderingen

Prof. Guy Hans, UA, Voorzitter van het Organisatiecomité, Voorzitter van het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

09u35

Methodologie van het bibliografisch onderzoek en kritische bedenkingen

Dr. Griet Goesaert, Bibliografiegroep BCFI

09u45

Cijfermateriaal over verbruik van schildklierhormonen en aantallen uitgevoerde testen voor biochemische parameters

Prof. Marc Van de Casteele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

1. Algemene inleiding

09u55

Commentaar van de deskundige

Prof. Brigitte Decallonne, KUL

10u15

Discussie

2. Subklinische hypothyroïdie

10u30

Samenvatting van het bibliografisch onderzoek

Dr. Barbara Bosier, Bibliografiegroep BCFI

10u45 **Commentaar van de deskundige**
Prof. Damien Gruson, UCL

11u05 **Discussie**

11u20 **Pauze**

3. Hypothyroïdie en ouderen

11u40 **Samenvatting van het bibliografisch onderzoek**
Dr. Natasja Mortier, Bibliografiegroep BCFI

11u55 **Commentaar van de deskundige**
Prof. Benoît Boland, UCL

12u15 **Discussie**

4. Hypothyroïdie en zwangere vrouwen en vrouwen met fertiliteitsproblematiek

12u30 **Samenvatting van het bibliografisch onderzoek**
Dr. Barbara Bosier, Bibliografiegroep BCFI

12u50 **Commentaar van de deskundige**
Prof. David Unuane, VUB

13u10 **Discussie**

13u25 **Lunch**

5. Hypothyroïdie en obesitas

14u20 **Samenvatting van het bibliografisch onderzoek voor delirium**
Dr. Griet Goesart, Bibliografiegroep BCFI

14u30 **Commentaar van de deskundige**
Prof. Bruno Lapauw, UGent

14u50 **Discussie**

6. Aanpak op basis van symptomatologie versus biochemische parameters

15u05 **Samenvatting van het bibliografisch onderzoek**
Dr. Natasja Mortier, Bibliografiegroep BCFI

15u20 **Commentaar van de deskundige**
Dr. Maria-Cristina Burlacu, UCL

15u40 **Discussie**

15u55 **Pauze**

7. Opvolging van medicamenteuze behandeling, ongewenste effecten en eventuele drug-drug interacties

16u15 **Samenvatting van het bibliografisch onderzoek**
Dr. Abdelbari Baitar, Bibliografiegroep BCFI

16u25 **Commentaar van de deskundige**
Prof. Jean-Marc Kaufman, UGent

16u45 **Discussie**

17u00 **Einde**

18u30 **Vergadering van de jury**

Programme scientifique

08h30	Accueil
09h15	Allocution Dr Lucien Hoekx, Représentant de M. Frank Vandenbroucke, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé publique
09h25	Introduction et méthodologie des réunions de consensus Prof. Guy Hans, UA, Président du Comité d'organisation, Président du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
09h35	Méthodologie de la recherche bibliographique et réflexions critiques Dr Griet Goesaert, Groupe bibliographique CBIP
09h45	Chiffres sur la consommation d'hormones thyroïdiennes et nombre de tests effectués pour les paramètres biochimiques Prof. Marc Van de Casteele, Service des soins de santé INAMI

1. Introduction générale

09h55	Commentaires de l'expert Prof. Brigitte Decallonne, KUL
-------	---

10h15	Discussion
-------	------------

2. Hypothyroïdie subclinique

10h30	Résumé de la recherche bibliographique Dr Barbara Bosier, Groupe bibliographique CBIP
-------	---

10h45 Commentaires de l'expert
Prof. Damien Gruson, UCL

11h05 Discussion

11h20 Pause

3. Hypothyroïdie et personnes âgées

11h40 Résumé de la recherche bibliographique
Dr Natasja Mortier, Groupe bibliographique CBIP

11h55 Commentaires de l'expert
Prof. Benoît Boland, UCL

12h15 Discussion

4. Hypothyroïdie et femmes enceintes et femmes ayant des problèmes de fertilité

12h30 Résumé de la recherche bibliographique
Dr Barbara Bosier, Groupe bibliographique CBIP

12h50 Commentaires de l'expert
Prof. David Unuane, VUB

13h10 Discussion

13h25 Lunch

5. Hypothyroïdie et obésité

14h20 Résumé de la recherche bibliographique
Dr Griet Goesart, Groupe bibliographique CBIP

14h30 Commentaires de l'expert
Prof. Bruno Lapauw, UGent

14h50 Discussion

6. Approche basée sur la symptomatologie versus les paramètres biochimiques

15h05 Résumé de la recherche bibliographique
Dr Natasja Mortier, Groupe bibliographique CBIP

15h20 Commentaires de l'expert
Dr Maria-Cristina Burlacu, UCL

15h40 Discussion

15h55 Pause

7. Surveillance du traitement médicamenteux, des effets indésirables et des éventuelles interactions médicamenteuses

16h15 Résumé de la recherche bibliographique
Dr Abdelbari Baitar, Groupe bibliographique CBIP

16h25 Commentaires de l'expert
Prof. Jean-Marc Kaufman, UGent

16h45 Discussion

17h00 Fin

18h30 Réunion du jury

Methodologie



Méthodologie

Methodologie

Het koninklijk besluit van 6 december 1994 houdende oprichting van een Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (Evaluatiecomité) bepaalt in artikel 3 dat het comité regelmatig, minstens twee maal per jaar, consensusvergaderingen moet organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen.

Op 27 april 2000 heeft het Evaluatiecomité beslist om de consensusvergaderingen te organiseren volgens de hierna beschreven methodologie. Die methodologie is in grote mate gebaseerd op de tekst "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Inleiding

Een consensusvergadering is een methode voor het ontwikkelen van geneeskundige en professionele richtlijnen die een op een consensus berustend standpunt willen innemen in een controverse betreffende een geneeskundige procedure, met als einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging.

In de consensusvergaderingmethode stelt een jury zijn richtlijnen op volgens een openbare voorstelling van de rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvat (zie afbeelding). De publieke zitting is zowel een wetenschappelijke conferentie (de wetenschappelijk aangetoonde bewijzen worden voor elk antwoord opgesteld) als een democratisch debat waarin elke deelnemer (de deskundigen en het publiek) de gelegenheid hebben hun standpunt uit te drukken. Tenslotte geeft de interventie van een jury aan de vergadering een gedeeltelijk onpartijdig karakter. De jury stelt achter gesloten deuren de richtlijnen op een zo onafhankelijk en objectief mogelijke manier op door:

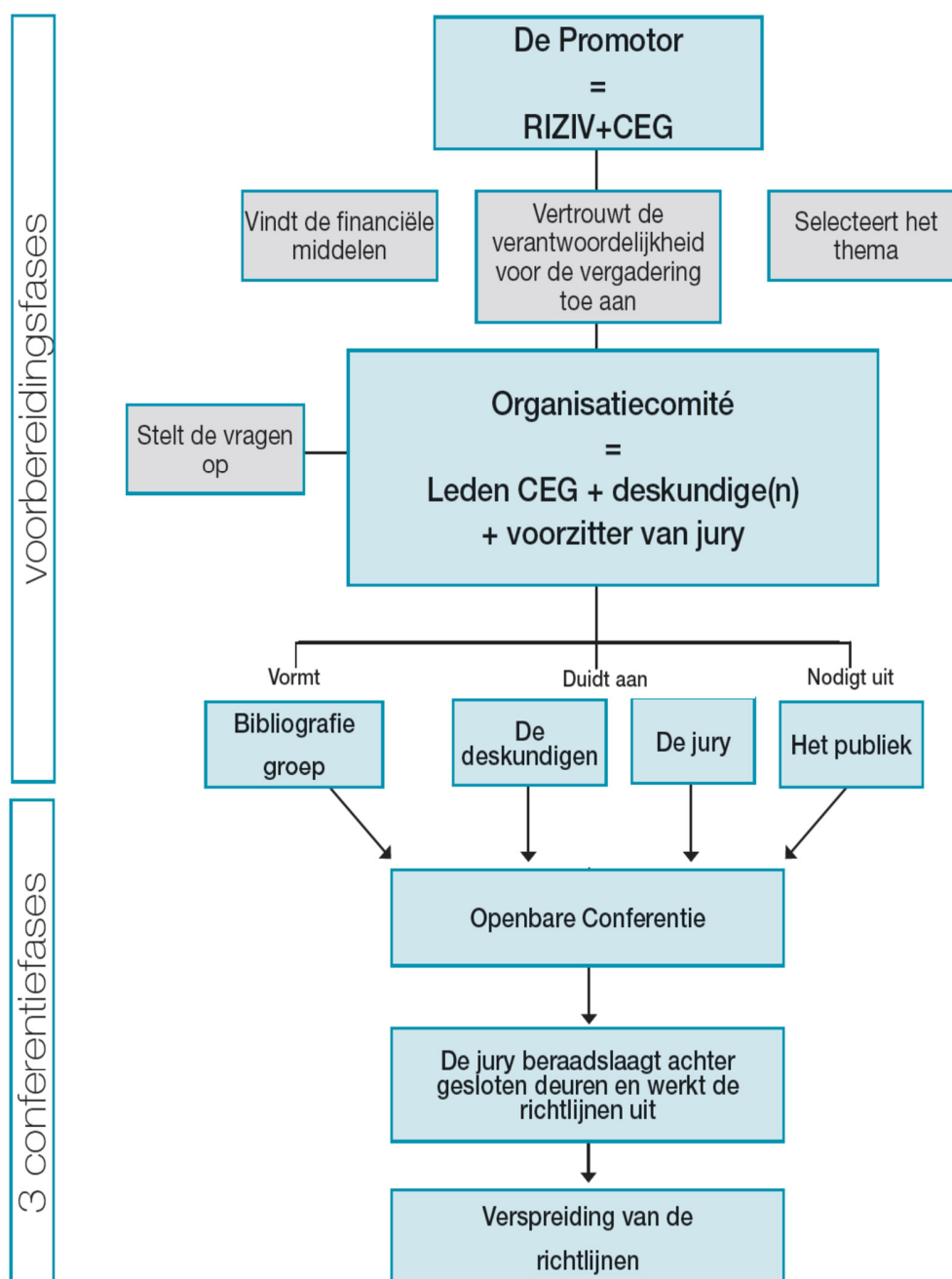
- te onderscheiden wat wetenschappelijk bewezen is
- wat aangenomen wordt
- wat de dagelijkse praktijk vormt (1).

Die richtlijnen worden nadien niet meer betwist.

Wanneer is de consensusvergadering-methode geschikt?

- Er is slechts één te behandelen thema dat in vier tot zes precieze vragen kan worden opgesplitst. In zo'n geval kunnen de richtlijnen worden opgesteld binnen de beperkte periode (24-48 uren) waarover de jury beschikt op het einde van het publieke debat;
- Het te behandelen thema is controversieel. Het vereist een publiek debat over de verschillende meningen van de professionelen en het definiëren van een duidelijk standpunt door de professionele gemeenschap;
- De controverse spruit voort uit beschikbare data, die ofwel tegenstrijdig ofwel gedeeltelijk en onvoldoende zijn, en er kunnen (om technische, ethische of tijdsredenen) geen bijkomende onderzoeken worden uitgevoerd.

Organisatie van een consensusvergadering



II. Wie is hierbij betrokken?

1. De promotor

a. Wie is de promotor?

Het RIZIV fungeert als promotor en wordt daarin bijgestaan door het Evaluatiecomité o.a. wat de keuze van het onderwerp en de bepaling van de doelstellingen betreft.

b. Welke is de rol van de promotor?

- De promotor neemt het initiatief, selecteert het thema en bepaalt de doelstellingen.
- De promotor levert de nodige fondsen voor het uitwerken en verspreiden van de richtlijnen en het meten van hun weerslag. De promotor werkt de agenda uit en in het bijzonder de termijnen voor het publiceren van de richtlijnen. De promotor geeft het Organisatiecomité dan volledige vrijheid, zodat het volledig onafhankelijk kan opereren.

2. Het Organisatiecomité

a. Wie is het Organisatiecomité?

Het comité bestaat uit 5-10 leden, waaronder minstens een methodoloog.

Het is volledig onafhankelijk van de promotor.

De leden nemen geen deel aan het werk van de jury.

De voorzitter van de jury wordt door zijn benoeming ook lid van het Organisatiecomité.

Er wordt een Voorzitter aangeduid om de vergaderingen te organiseren en te coördineren.

Voor elke consensusvergadering zal het Evaluatiecomité een aantal leden afvaardigen om te zetelen in het Organisatiecomité. Er zullen eveneens één of meerdere deskundigen die niet tot Evaluatiecomité behoren, worden uitgenodigd om deel uit te maken van het Organisatiecomité.

b. Welke is de rol van het Organisatiecomité?

Het Organisatiecomité:

- bepaalt het te bespreken thema
- bepaalt de vragen en bijkomende vragen, die door de jury moeten worden beantwoord (maximaal zes vragen)
- identificeert alle mogelijke doelstellingen van de richtlijnen
- selecteert de deskundigen, de leden van de jury en van de bibliografiegroep en brengt hen op de hoogte van hun respectievelijke rol
- draagt bij tot het definiëren van een strategie bij het opzoeken van literatuur. Het Organisatiecomité kan een interpretatiemiddel voor de artikels en het bewijsniveau, dat moet worden gebruikt bij het klasseren van artikels en richtlijnen (2-3), voorstellen of opleggen
- beslist welke bijkomende analyses moeten worden uitgevoerd (meta-analyse, analyse van de economische literatuur, van juridische of ethische gegevens)

- definieert de modaliteiten voor het verspreiden van de richtlijnen (welk doelpubliek, welke documenttypes, welke opleidingsvormen? enz.)
- helpt te definiëren welk type van metingen van de invloed voor de richtlijnen zou moeten worden uitgevoerd
- organiseert de vereiste human resources en materiële middelen (secretariaat, documentatiedienst, communicatiedienst, ateliers, computeruitrusting, enz.)
- organiseert het publieke debat.

3. De Jury

a. Wie?

In principe bestaat de jury uit 8 tot 16 leden die gekozen worden uit de volgende personen:

- geneesheren met verschillende beroepspraktijktypes (privé of openbaar, ziekenhuis of nietziekenhuis, universitair of niet-universitair) en die tot verschillende, bij het thema betrokken disciplines behoren
- onderzoekers, in het bijzonder onderzoekers in de klinische geneeskunde
- niet-geneeskundigen die professioneel in de gezondheidssector werkzaam zijn met verschillende beroepspraktijktypes
- methodologen
- vertegenwoordigers uit het ethische, economische of wetgevende domein
- vertegenwoordigers van het algemene publiek (patiëntenverenigingen of consumentengroepen) of van de media.

De leden van het Evaluatiecomité krijgen de mogelijkheid om juryleden voor te stellen volgens de volgende verdeling:

- 6 artsen
- 2 vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen
- 2 apothekers
- 2 verplegers
- 1 vertegenwoordiger van de patiëntenverenigingen.

Het is uiteindelijk het Organisatiecomité die de jury samenstelt.

Het Organisatiecomité moet ervoor zorgen dat de juryleden:

- ervaring hebben met het werken in groep
- geen enkel persoonlijk voordeel van welke aard ook kunnen halen uit hun deelname aan de conferentie en geen financiële belangen hebben die het verloop zouden kunnen beïnvloeden (belangenconflict)
- niet staan op de lijst van de deskundigen die voor de conferentie zijn aangeduid
- geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen over het thema van de conferentie
- geen leden van het Organisatiecomité (met uitzondering van de voorzitter van de jury) of van het Evaluatiecomité zijn.

Bovendien is er van de juryleden discretie vereist tijdens hun deelname aan het verloop van de consensusvergadering. Zij mogen de voorbereidende teksten, die zij voor de openbare vergadering ontvangen, en de tekst van de richtlijnen, vooraleer zij openbaar worden gemaakt, niet bekend maken (vertrouwelijkheidsclausule).

b. De Voorzitter van de jury

De voorzitter van de jury wordt door het Organisatiecomité benoemd.
De voorzitter coördineert de jury.

Profiel

De menselijke en wetenschappelijke kwaliteiten van de voorzitter moeten erkend zijn en hij moet een goed gekende personaliteit uit de medische wereld zijn of een professioneel beoefenaar die rechtstreeks bij het thema betrokken is. Hij/zij moet ervaring hebben in het voorzitten van openbare wetenschappelijke vergaderingen en over de vereiste kwaliteiten beschikken om een groep te leiden.

Volledig betrokken moet hij/zij belangstelling hebben voor zowel de evaluatie als het thema van de conferentie. Hij kan enige kennis hebben van het domein waarop het thema van de conferentie betrekking heeft, maar moet niet rechtstreeks betrokken zijn bij een onderzoeksdomein dat door de conferentie bevoorrecht zou kunnen worden.

Zoals de andere leden van de jury moet de voorzitter over het thema van de conferentie geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen. Evenmin mag hij een financieel of professioneel belang hebben bij het thema van de conferentie of bij de deelname aan de conferentie (belangenconflict).

c. Welke is de rol van de jury?

De voornaamste functie van de jury is het leveren van een consensustekst - de besluiten en richtlijnen. Deze tekst moet elke vraag op precieze wijze beantwoorden. De jury draagt de rechtstreekse en volledige verantwoordelijkheid voor de inhoud en kwaliteit van de geproduceerde teksten.

Tijdens de voorbereidende vergadering voor de consensusvergadering stelt de jury de procedures op, die de groep voor, tijdens en na de openbare vergadering zal gebruiken:

- **Voor de openbare vergadering** werkt elk jurylid individueel met de teksten die werden uitgewerkt door de bibliografiegroep en de deskundigen. Het Organisatiecomité bezorgt de teksten aan de juryleden.

De juryleden worden uitgenodigd op een contactvergadering om hen in te lichten over de algemene principes van een consensusvergadering en hun rol daarin.

- **Tijdens de openbare vergadering** zit de voorzitter van de jury alle zittingen voor. Hij/zij coördineert de voorstellingen door de deskundigen en hij zit de discussie met de jury en het aanwezige publiek voor, terwijl hij voor het bespreken van de meest controversiële kwesties volop tijd geeft. Gewoonlijk is de tijd voor discussie minstens gelijk aan de tijd besteed aan de voorstellingen.

De deskundigen en juryleden zijn bij de presentaties aanwezig en zij nemen deel aan de discussie met het publiek. De jury verzamelt alle informatiegegevens, die worden bezorgd door de deskundigen en het publiek. Tijdens het debat noteert de jury zowel de verschillende punten van overeenstemming en niet-overeenstemming als andere kwesties, zoals de voornaamste lacunes in de huidige kennis, aangezien dit onderzoeksonderwerpen zou kunnen opleveren.

- **Bij de vergadering “achter gesloten deuren”** produceert de jury een tekst die met de geformuleerde vragen rekening houdt. Deze tekst bestaat uit de besluiten en richtlijnen van de conferentie. Soms wordt hij de “korte tekst” genoemd. De jury schrijft ook een andere tekst, de “lange tekst”, die de informatie samenvat waarop de jury zijn antwoorden heeft gebaseerd. De “korte tekst” en de “lange tekst”

worden soms tot een enkele tekst gecombineerd. De tijd, die aan de jury geven wordt om die teksten te schrijven is beperkt (twee dagen op het einde van de openbare vergadering); het werk is intensief.

- o **Aan het einde van de conferentie** wordt de tekst van de richtlijnen bekend gemaakt.

4. De bibliografiegroep

De taak van de bibliografiegroep is objectief analyseren van de literatuur, zonder de resultaten te interpreteren.

De bibliografiegroep omvat 4-6 leden: ervaren schrijvers die een opleiding hebben gehad inzake het analyseren van de medische literatuur en van op evidentie gebaseerde geneeskunde. Ze worden gekozen door het Organisatiecomité.

In het algemeen wordt elk lid van de bibliografiegroep gevraagd de literatuur omtrent een van de vragen op de conferentie zo volledig mogelijk te analyseren. De overzichtsdocumenten worden dan ter herlezing aan het Organisatiecomité voorgelegd. Ze worden minstens twee maanden voor de openbare vergadering ter beschikking van de jury gesteld en ter informatie eveneens naar de deskundigen verzonden. Het analyserende werk, dat op de principes van de literatuuranalyse is gebaseerd (4-16), maakt het mogelijk het niveau van het wetenschappelijk bewijs dat door de literatuur wordt aangebracht te onderkennen.

5. De deskundigen

a. Wie zijn de deskundigen?

Zij worden geselecteerd door het Organisatiecomité.

Zij moeten in het domein van het conferentiethema een bijzondere bekwaamheid bezitten,

Geruggensteund door werk en recente publicaties.

Zij kunnen ook afkomstig zijn van buiten de wetenschappelijke en medische wereld.

- ➔ De groep deskundigen moet het spectrum en de diversiteit van de gekende opinies terzake weerspiegelen.

b. Welke rol spelen de deskundigen?

Elke deskundige moet een tekst produceren die de informatie verzamelt om een specifieke vraag, geformuleerd door het Organisatiecomité, te beantwoorden.

Die tekst wordt uitgewerkt op basis van eigen ervaringen en van de literatuur.

De teksten moeten minstens een maand voor het openbare debat naar het Organisatiecomité worden teruggestuurd. Het Organisatiecomité verspreidt ze dan onder de juryleden.

De deskundigen stellen hun werk voor tijdens de openbare vergadering en zetten volgens hun opvattingen en overtuigingen hun interpretatie uiteen.

- ➔ De teksten, die werden geproduceerd door de bibliografiegroep, geven een eerste analyse van de gegevens in de literatuur. De teksten van de deskundigen vullen ze aan door een interpretatie te geven van de gegevens, die voortkomt uit praktijk en ervaring

III. De richtlijnen schrijven, verdelen en hun impact meten

1. Het schrijven van de richtlijnen

a. Inhoud van de richtlijnen

Aan het einde van de consensusvergadering schrijft de jury de richtlijnen in antwoord op de gestelde vragen. De consensus weerspiegelt het akkoord, dat werd bereikt door de jury, eenmaal het zijn besluiten en richtlijnen produceert. Het akkoord is niet ipso facto het standpunt van de meerderheid van zij die aan de openbare zitting deelnemen (17-19).

b. Kwaliteitscriteria voor de richtlijnen

De besluiten en richtlijnen moeten:

- o algemeenheden vermijden
- o in korte, eenvoudige zinnen geschreven zijn
- o duidelijk, beknopt, precies, specifiek en goed samengevat zijn
- o praktisch zijn, gericht op klinische toepassingen.

c. Bewijsniveau voor de richtlijnen

De jury is nodig om samen te vatten en, tot in een bepaalde mate, om een aanzienlijke hoeveelheid wetenschappelijke kennis te evalueren. Niet al het werk dat ten grondslag ligt aan die kennis is van dezelfde kwaliteit. Elke beschikbare wetenschappelijke informatie kan worden geassocieerd met een specifiek bewijsniveau (4-16).

2. Het verspreiden van de richtlijnen

Het verspreiden van de richtlijnen behoort tot de specificaties van elke consensusvergadering.

Het communicatieplan is een belangrijk onderdeel van de specificaties van een consensusvergadering. Een accurate identificatie van de doelstellingen en hun verwachtingen is belangrijk. Het is ook belangrijk de initiatieven tot communicatie te vermenigvuldigen en voor de verschillende doelgroepen aangepaste boodschappen te ontwikkelen.

De richtlijnen, die voor het publiek beschikbare documenten worden, worden onmiddellijk en zo ruim mogelijk verspreid. De ontvangers ervan zijn zij die professioneel in de gezondheidssector werken en bij het thema betrokken zijn, “relaisbestemmingen” (instituten, wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties, organisaties voor beginnende of voortgezette medische opleiding, patiëntenverenigingen, enz.) en eveneens de media, die geïnteresseerd zijn om verslag te geven van de conferentie en de richtlijnen zowel aan het medisch korps als aan het brede publiek mede te delen. De wetenschappelijke impact van de conferentieteksten neemt toe wanneer deze in een aantal gespecialiseerde bladen in extenso worden gepubliceerd.

3. Het meten van de impact van de richtlijnen

Een centrale bekommernis van de verschillende actoren die bij de consensusvergadering betrokken zijn (de promotoren, het Organisatiecomité) bestaat erin de impact van de opgestelde richtlijnen te meten.

Op het moment dat de richtlijnen worden verspreid is het te laat om metingen van de impact in te stellen, aangezien het essentieel is een referentiemeting te hebben vooraleer het proces van verspreiding start. Het Organisatiecomité moet maw. een impactmetingsstrategie onmiddellijk bij het begin van het proces bepalen.

Om professionele onderzoeken uit te voeren is het vaak noodzakelijk specialisten te vragen.

Verskillende dimensies moeten worden ontleed - in het bijzonder wijzigingen van de beroepspraktijk.

Een instrument dat ter beschikking staat om de impact van de consensusvergadering te meten is Farmanet. Daarnaast kan bijkomende informatie van de voorschrijvers worden bekomen via vragenlijsten (al dan niet via een steekproef).

IV. Referenties

Deze lijst is overgenomen uit "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, 95 (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, 274 : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, 270 : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, 270 : 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, 271 : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, 271 : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, 271 : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, 271 : 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, 272 : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, 272 : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, 273 : 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, 273 : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, 274 : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, 274 : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, 275 : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, 16 : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, 16 : 341-3.

Méthodologie

L'arrêté royal du 6 décembre 1994 portant création d'un Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments stipule dans son article 3 que le Comité a pour mission d'organiser périodiquement et au moins deux fois par an, des réunions de consensus. Ces réunions de consensus sont destinées à évaluer la pratique médicale en matière de médicaments dans un secteur déterminé et à formuler les recommandations à l'usage de tous les médecins prescripteurs.

Le 27 avril 2000, le Comité d'évaluation a décidé d'organiser les réunions de consensus en suivant la méthodologie décrite ci-après. Cette méthodologie est en grande partie basée sur le texte "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Introduction

Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé.

Dans la méthode de conférence de consensus, un jury élabore ses directives après une présentation publique des rapports d'experts qui résument les connaissances disponibles (voir figure). La session publique est une conférence scientifique (un niveau de preuve scientifique est établi pour chacune des réponses) et un débat démocratique au cours duquel chaque participant (les experts et le public) a l'occasion d'exprimer son point de vue. Finalement, l'intervention d'un jury donne un caractère partiellement judiciaire à la séance. Le jury qui est multidisciplinaire et multi-professionnel élabore les directives à huis clos, de la manière la plus indépendante et objective possible :

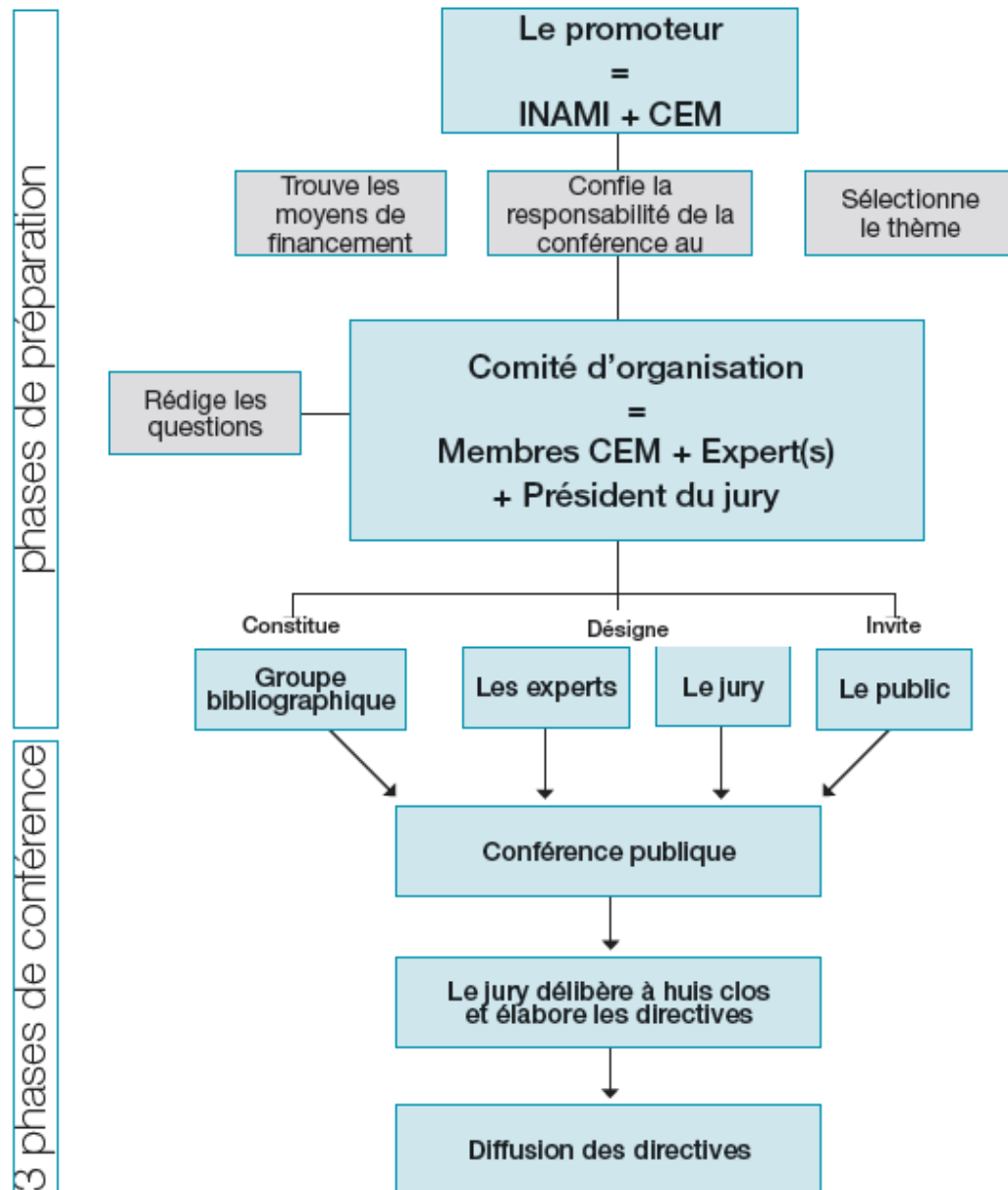
- en opérant une distinction entre ce qui constitue une preuve scientifique
- ce qui est admis
- ce qui est la pratique courante (1).

Ces directives ne sont plus contestées par la suite.

La méthode de "conférence de consensus" est particulièrement appropriée lorsque:

- le thème à traiter est un thème limité qui peut être scindé en quatre à six questions précises. Dans un pareil cas, les directives peuvent être élaborées dans la période limitée (24-48 heures) dont dispose le jury à la fin du débat public
- le thème à traiter est controversé, ce qui requiert un débat public concernant les différences d'opinion parmi les professionnels et la définition d'une position claire par la communauté professionnelle
- la controverse provient de données disponibles qui sont soit contradictoires, soit partiales et insuffisantes et lorsqu'il est impossible d'effectuer des études complémentaires (pour des raisons techniques, éthiques ou par manque de temps).

Organisation d'une conférence de consensus



II. Qui est concerné?

1. Le promoteur

a. Qui est le promoteur?

L'INAMI fait fonction de promoteur et, à cet effet, il est assisté du Comité d'évaluation entre autre en ce qui concerne le choix du sujet et la fixation des objectifs.

b. Quel est le rôle du promoteur?

- Le promoteur prend l'initiative, choisit le thème et fixe les objectifs.
- Le promoteur fournit les moyens financiers nécessaires pour élaborer les directives, pour les diffuser et mesurer leur impact. Le promoteur fixe le calendrier et en particulier les délais de publication des directives. Le Promoteur donne ensuite carte blanche au Comité d'organisation de sorte qu'il puisse agir en toute indépendance.

2. Le Comité d'organisation

a. Qu'est-ce que le Comité d'organisation?

Le Comité se constitue de 5 à 10 membres y compris au moins un méthodologiste.

Le Comité est totalement indépendant du promoteur.

Les membres du Comité ne participent pas aux travaux du jury.

En raison de sa nomination, le président du jury devient membre du Comité d'organisation.

Un Président est désigné pour organiser et coordonner les réunions.

Pour chaque réunion de consensus, le Comité d'évaluation déléguera un certain nombre de membres pour siéger au sein du Comité d'organisation. Un ou plusieurs experts qui ne font pas partie du Comité d'évaluation seront également invités à faire partie du Comité d'organisation.

b. Quel est le rôle du Comité d'organisation?

Le Comité d'organisation :

- définit le thème qui doit être discuté
- définit les questions générales et subsidiaires auxquelles le jury doit répondre (un maximum de six questions)
- identifie tous les objectifs possibles des directives
- choisit les experts, les membres du jury et les membres du groupe bibliographique et les informe de leur rôle respectif
- contribue à la définition d'une stratégie de recherche de la littérature. Le Comité d'organisation peut proposer ou imposer un outil d'interprétation pour les articles et le niveau de preuve à utiliser dans le classement des articles et des directives (2-3)
- décide quelles analyses complémentaires doivent être effectuées (méta-analyse, analyse de la littérature économique, analyse des données juridiques ou éthiques).

- définit les modalités de diffusion des directives (quels objectifs? quels types de documents? quelles approches de formation? Etc.)
- aide à définir quel type de mesures draconiennes devraient être réalisées pour les directives
- organise les ressources humaines et matérielles requises (secrétariat, service de documentation, service de communication, ateliers, matériel informatique etc.).
- organise le débat public

3. Le jury

a. De qui est-il composé?

Le jury se compose en principe de 8 à 16 membres, qui sont choisis parmi les personnes suivantes :

- des médecins ayant différents types de pratique professionnelle (privée ou publique, en hôpital ou non, universitaire ou non universitaire) et qui appartiennent à différentes disciplines concernées par le thème
- des chercheurs, notamment des chercheurs cliniciens
- des professionnels de santé non médecins avec différents types de pratique professionnelle
- des méthodologistes
- des représentants des domaines éthique, économique ou législatif
- des représentants du public (associations de malades ou associations de consommateurs) ou des représentants des médias.

Les membres du Comité d'évaluation ont la possibilité de proposer des membres du jury selon la répartition suivante :

- 6 médecins
- 2 représentants des organismes assureurs
- 2 pharmaciens
- 2 infirmiers
- un représentant des associations de patients.

C'est finalement le Comité d'organisation qui compose le jury.

Le Comité d'organisation doit s'assurer que les membres du jury :

- ont l'expérience du travail en groupe
- ne peuvent pas tirer d'avantages personnels de leur participation à la conférence ni avoir d'intérêts financiers qui pourraient influencer le processus (conflit d'intérêt)
- ne figurent pas sur la liste des experts désignés pour la conférence
- ne doivent pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence
- ne sont pas membres du Comité d'organisation (à l'exception du président du jury) ou du Comité d'Evaluation.

En plus, la discrétion des membres du jury est requise en ce qui concerne leur participation au processus de la conférence de consensus. Ils doivent s'engager à ne pas divulguer les textes préparatoires qu'ils reçoivent avant la réunion publique, ni le texte des directives avant qu'elles ne soient rendues publiques (cas de confidentialité).

b. Le Président du jury

Le président du jury est nommé par la Comité d'organisation.
Le président coordonne le jury.

Profil

Le président doit être reconnu pour ses qualités humaines et scientifiques. Il doit s'agir d'une personnalité du monde médical ou d'un professionnel directement concerné par le thème. Il/elle doit avoir une expérience de la présidence de réunions scientifiques publiques et les qualités nécessaires à l'animation d'un groupe.

Entièrement impliqué(e), il/elle doit être intéressé(e) par l'évaluation et par le thème de la conférence. Il peut prendre connaissance du domaine concerné par le thème de la conférence mais il ne doit pas être directement impliqué dans un domaine de recherche susceptible d'être promu par la conférence.

Tout comme les autres membres du jury, le président ne doit pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence. De même, il ne doit pas avoir d'intérêt financier ou professionnel vis-à-vis du thème de la conférence ou en rapport avec sa participation à la conférence (conflit d'intérêt).

c. Quel est le rôle du jury?

La fonction principale du jury est de fournir à l'issue de la conférence un texte consensuel – les conclusions et directives de la conférence. Ce texte doit comporter une réponse précise à chacune des questions. Le jury seul est directement responsable de la teneur et de la qualité des textes.

Au cours de la réunion préparatoire de la conférence de consensus, le jury fixe les modalités de travail que suivra le groupe avant, pendant et après la réunion publique :

- Avant la conférence publique, chaque membre du jury travaille de façon individuelle sur les textes élaborés par le groupe bibliographique et les experts. Le Comité d'organisation transmet les textes aux membres du jury.

Les membres du jury sont invités à une réunion de contact pour les informer des principes généraux au sujet d'une réunion de consensus et leur rôle à apporter à celle-ci.

- Le président du jury préside toutes les sessions pendant la conférence publique. Il/elle coordonne les présentations des experts et les prises de parole des membres du jury et du public présent, en laissant, au besoin, une large part aux débats portant sur les points les plus controversés. Le temps de la discussion est généralement égal au temps imparti aux présentations.

Les experts et les membres du jury sont présents durant l'ensemble des présentations et participent à la discussion des interventions avec le public. Le jury recueille l'ensemble des éléments d'information fournis par les experts et le public. Durant le débat, le jury répertorie les points d'accord et de désaccord ainsi que d'autres éléments comme les principales lacunes dans les connaissances qui pourraient susciter des thèmes de recherche.

- Lors de la session de "travail à huis clos", le jury procède à la rédaction d'un texte qui traite des questions formulées. Ce texte comprend les conclusions et les directives de la conférence, parfois intitulées "texte court". Le jury rédige aussi un autre texte, généralement appelé "texte long", qui résume les informations sur lesquelles le jury a basé ses réponses. Le "texte court" et le "texte long" sont souvent combinés en un seul texte. Le temps qui est imparti au jury pour rédiger ces textes est limité (deux jours à l'issue de la conférence publique); le travail est intensif.
- A l'issue de la conférence, le texte des directives est rendu public.

4. Le groupe bibliographique

La tâche du groupe bibliographique est de fournir une analyse objective de la littérature sans interpréter les résultats.

Le groupe se compose de 4 à 6 membres: ils doivent être des rédacteurs qualifiés, formés pour l'analyse de la littérature médicale et la médecine basée sur des preuves. Ils sont choisis par le Comité d'organisation.

En général, chaque membre du groupe bibliographique doit pouvoir effectuer une analyse aussi exhaustive que possible de la littérature sur l'une des questions de la conférence. Les documents sommaires sont ensuite transmis au Comité d'organisation pour relecture et mis à la disposition du jury au moins deux mois avant la réunion publique. Ils sont aussi envoyés aux experts à titre d'information. Le travail analytique se base sur des principes d'analyse de littérature (4-16) et permet d'identifier le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature.

5. Les experts

a. Qui sont les experts?

Ils sont choisis par le Comité d'organisation.

Ils doivent avoir une compétence particulière dans le domaine du thème de la conférence, attestée par un travail ou des publications récentes.

Le Comité d'organisation peut faire appel à des experts faisant autorité en dehors du monde scientifique et médical.

- ➔ Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

b. Quel rôle jouent les experts?

Chaque expert doit fournir un texte qui rassemble les informations nécessaires pour répondre à une question précise formulée par le Comité d'organisation.

Ce texte est issu de leur expérience personnelle et de la littérature.

Les textes doivent être renvoyés au Comité d'organisation au moins un mois avant le débat public. Ensuite, le Comité d'organisation les distribue aux membres du jury.

Les experts présentent leur travail en séance publique et expliquent leur interprétation en fonction de leurs affirmations et convictions.

- ➔ Les textes produits par le groupe bibliographique fournissent une première analyse des données dans la littérature. Les textes des experts les complètent en fournissant une interprétation des données fondée sur la pratique et l'expérience.

III. Rédiger, distribuer et mesurer l'impact des directives

1. Rédiger les directives

a. Contenu des directives

A l'issue de la conférence de consensus, le jury rédige les directives en réponse aux questions avancées. Le consensus reflète l'accord réalisé par le jury, obtenu lorsqu'il produit ses conclusions et ses directives. L'accord n'est pas ipso facto le point de vue de la majorité de ceux qui ont pris part à la séance publique (17-19).

b. Critères de qualité des directives

Les conclusions et les directives doivent :

- éviter les généralités
- être rédigées sous forme de phrases courtes, simples
- être claires, concises, précises, spécifiques et bien résumées
- être pratiques, directes à l'égard des implications cliniques.

c. Niveau de preuve des directives

Le jury est requis pour résumer et, dans une certaine mesure, évaluer un nombre considérable de connaissances scientifiques. Tous les travaux à la base de ces connaissances ne sont pas de même qualité. Chaque information scientifique disponible peut être associée à un niveau de preuve particulier (4-16).

2. Diffuser les directives

La diffusion des directives fait partie des caractéristiques de toute conférence de consensus.

Le plan de communication est une composante majeure des caractéristiques d'une conférence de consensus. L'identification exacte des objectifs et de leurs attentes est primordiale. Il importe aussi de multiplier les initiatives de communication et de développer des messages adaptés aux différents groupes-cibles.

Les directives qui deviennent des documents publiquement disponibles sont diffusées immédiatement et à grande échelle. Les destinataires sont des professionnels de la santé concernés par le thème, "des cibles-relais" (institutions, sociétés scientifiques, associations professionnelles, institutions de formation médicale continue ou initiale, associations de patients, etc.) et des médias intéressés par le compte-rendu de la conférence et par la communication des directives à la profession médicale et au public. L'impact scientifique des textes de la conférence augmente lorsqu'ils sont publiés in extenso dans un certain nombre de revues spécialisées.

3. Mesurer l'impact des directives

Un souci principal des différents acteurs concernés par la conférence de consensus (Promoteur, Comité d'organisation) consiste à mesurer l'impact des directives.

Il est trop tard pour commencer à mettre en œuvre les mesures d'impact au moment où les directives sont diffusées étant donné qu'il est essentiel d'avoir une mesure de référence avant le début du processus de diffusion. En d'autres termes, le Comité d'organisation se doit de définir une stratégie visant à mesurer l'impact juste avant le début du processus.

Il est souvent nécessaire de faire appel à des spécialistes pour mener des études professionnelles.

Plusieurs dimensions différentes doivent être analysées - en particulier les modifications apportées à la pratique professionnelle.

Pharmanet est un instrument disponible pour mesurer l'impact de la réunion de consensus. En outre, des informations supplémentaires sur les prescripteurs peuvent être obtenues à l'aide de questionnaires (par voie de sondage ou non).

IV. Références

La présente liste est tirée de "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest, 1989, 95 (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. JAMA, 1995, 274 : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. JAMA, 1993, 270 : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? JAMA, 1993, 270 : 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, 271 : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1994, 271 : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, 271 : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. JAMA, 1994, 271 : 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. JAMA, 1994, 272 : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. JAMA, 1994, 272 : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1995, 273 : 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1995, 273 : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? JAMA, 1995, 274 : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? JAMA, 1995, 274 : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. JAMA, 1996, 275 : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? J. Polit. Policy Law, 1991, 16 : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? Diab. Métab., 1190, 16 : 341-3.

Cijfermateriaal over verbruik van
schildklierhormonen en aantallen
uitgevoerde testen voor biochemische
parameters



Chiffres sur la consommation
d'hormones thyroïdiennes et nombre de
tests effectués pour les paramètres
biochimiques

Prof. Marc Van de Casteele, Dienst voor geneeskundige
verzorging RIZIV

**Cijfers over verbruik van schildklierhormonen en aantallen testen
uitgevoerd voor biochemische parameters**

–

**Chiffres sur la consommation d'hormones thyroïdiennes et nombre de
tests effectués pour les paramètres biochimiques**

Marc VAN DE CASTEELE, arts-internist PhD

Dept. Farmaceutisch Beleid – Dépt. Politique Pharmaceutique

RIZIV-INAMI

&

Dept. Maag-, Darm- en Leverziekten UZ-KU Leuven

Inhoudstafel – Tables de matières

NL		FR	
p. 3 – 5	Tekst in Nederlands	p. 3 – 5	Texte en néerlandais
p. 6 – 9	Figuur en tabellen in Nederlands en Frans	p. 6 – 9	Figure et tableaux en néerlandais et français
p. 10 – 12	Tekst in het Frans	p. 10 – 12	Texte en français

Bronnen cijfermateriaal

→ Farmaceutisch

Het gebruik van levothyroxine als farmaceutische specialiteit van schildklierhormoon - ATC code H03AA01 - in België wordt hier besproken. De afkorting ATC-code is de Anatomische-Therapeutische-Chemische code van farmacologisch actieve principes zoals de Wereldgezondheidsorganisatie ze vastlegt. De data komen uit de RIZIV-databank Farmanet. Deze databank bevat geanonimiseerde data over vergoede medicamenten afgeleverd in de publieke apotheken van dit land. Verbruik in ziekenhuizen is niet vervat in Farmanet.

Dubbeltellingen van patiënten komen niet voor. De aantallen patiënten die opgegeven zijn, slaan daarom op unieke patiënten. Een patiënt die levothyroxine tweemaal in een jaar afhaalt bijvoorbeeld, wordt als één patiënt geteld. Andere parameters in de tabellen zijn dagdoses en uitgaven. Dagdoses zijn afgekort als DDD (*defined daily dose*) en worden door de Wereldgezondheidsorganisatie vastgelegd om als rekeneenheid te gebruiken voor volumes medicamenten. De RIZIV-uitgaven zijn de kosten betaald door de collectieve ziekteverzekering; remgelden, betaald door de patiënten, horen hier niet bij.

Farmaceutisch wordt het jaar 2021 vergeleken met het jaar 2005, het oudste jaar waarvoor Farmanet cijfermateriaal in detail bevat.

→ Schildkliertesten

Voor het verbruik van schildkliertesten die vergoed werden door het RIZIV, werd de databank Librada geconsulteerd. Deze bevat vergoede medische verstrekkingen. Specifiek voor schildkliertesten werd artikels 54 en 55 van de medische nomenclatuur geraadpleegd. Data uit het jaar 2021 werden vergeleken met het jaar 2014, het oudste jaar waarvoor gedetailleerde data beschikbaar zijn.

Bespreking patiëntenaantallen met levothyroxine

Figuur 1 - Tabel 1 – Tabel 2

Het aantal patiënten behandeld met levothyroxine evolueerde van n=333.167 in 2005 naar n=653.092 in 2021. Dit is een verdubbeling. De stijging houdt elk jaar aan, met sommige jaren hogere stijgingen en andere jaren minder hoog. Voor 2021 kunnen we stellen dat $\approx 6\%$ van de Belgische bevolking levothyroxine innam, al dan niet chronisch. Noteer dat het gebruik van NOVOTHYRAL levothyroxine + liothyronine (ATC code H03AA03) buiten dit bestek valt: tot 2010 maakten een ≈ 8.000 -tal patiënten hiervan gebruik.

Er zijn twee commerciële gamma's levothyroxine vandaag vergoed: L-THYROXINE van de firma Orifarm Healthcare (voorheen Christiaens) en EUTHYROX, sinds jaren gecommmercialiseerd door Merck. De meeste patiënten, namelijk 93% , nemen L-THYROXINE en de 7% overigen nemen EUTHYROX. In de cijfers van 2005 was er nog sprake van een derde medicament met levothyroxine: ELTHYRONE van de firma Knoll (vorige eeuw van Christiaens).

Kinderen < 18 jaar nemen een beperkte plaats in: 6 % van de patiëntenpopulatie die levothyroxine inneemt.

Bespreking volumes en RIZIV-uitgaven levothyroxine

Tabel 1 – Tabel 2

Van 2005 tot 2021 is het volume levothyroxine bijna verdubbeld, meer bepaald met 80% toegenomen. De RIZIV-uitgaven zijn verdrievoudigd, gaande van 5,3 miljoen € in 2005 naar 15,3 miljoen € in 2021. Dit wordt verklaard door zowel de volumetoename als een toename in eenheidskost.

L-THYROXINE neemt het grootste volume (92 %) in alsook de grootste proportie in de kosten (91 %) in 2021. In het jaar 2005 waarin er drie spelers waren, werd L-THYROXINE ook het meest gebruikt doch L-THYROXINE bereikte slechts 46 % van het volume en 45% van de uitgaven in 2005.

Bespreking dagdosis levothyroxine

Tabel 3

De WHO neemt als DDD of rekeneenheid van dagdosis 150 µg levothyroxine. Specifiek voor België waren we geïnteresseerd een schatting te maken van aantallen patiënten die lage dagdoses nemen: < 75 µg per dag, en dit voor het meest recente jaar 2021. Deze oefening is een proxy om het gebruik bij subklinische hypothyroïdie in kaart te brengen in dit land. Andere berekenwijzen dan deze hebben zeker ook hun merites.

Uit het totaal aantal patiënten n=653.092 werden de minderjarigen uitgehaald, alsook die patiënten die op jaarbasis minder dan 5.000 µg levothyroxine innamen. De ondergrens van 5.000 µg komt overeen met 200 dagen 25 µg daags. Dit levert n=610.764 volwassen patiënten op. Dit aantal wordt verder als 100 % genomen. Van hen is er bij 3 % één enkele afleverdatum bekend, zodat een berekening van chronisch gebruik tussen 2 afleverdata verder niet mogelijk is. Hierdoor houden we 97 % over bij wie de berekening van chronisch gebruik mogelijk was. Van hen waren er 22 % ofwel n=132.618 patiënten die minder dan 75 µg levothyroxine per dag innamen.

Bespreking schildkliertesten

Tabel 4

In 2014 betaalde het RIZIV voor 22,4 miljoen € aan schildkliertesten en in 2021 voor 27,0 miljoen €. De opdeling ambulanten – gehospitaliseerden qua vergoedingen aan klinische biologen bedroeg in 2014 20,5 – 1,9 miljoen € en in 2021 25,4 – 1,6 miljoen €.

In 2014 betrof het 10,9 miljoen schildkliertesten, en in 2021 was dit toegenomen tot 13,4 miljoen testen, de meeste dus bij ambulante patiënten.

De toename in het aantal testen wordt veroorzaakt door het uitvoeren van méér dosages van thyroïdestimulerend hormoon TSH (+ $\approx$ 1,6 miljoen testen) en méér vrij T4 (+ $\approx$ 1,0 miljoen testen). De enige test in de reeks die recent minder uitgevoerd wordt is vrij T3 ($\approx$ 40.000 testen minder).

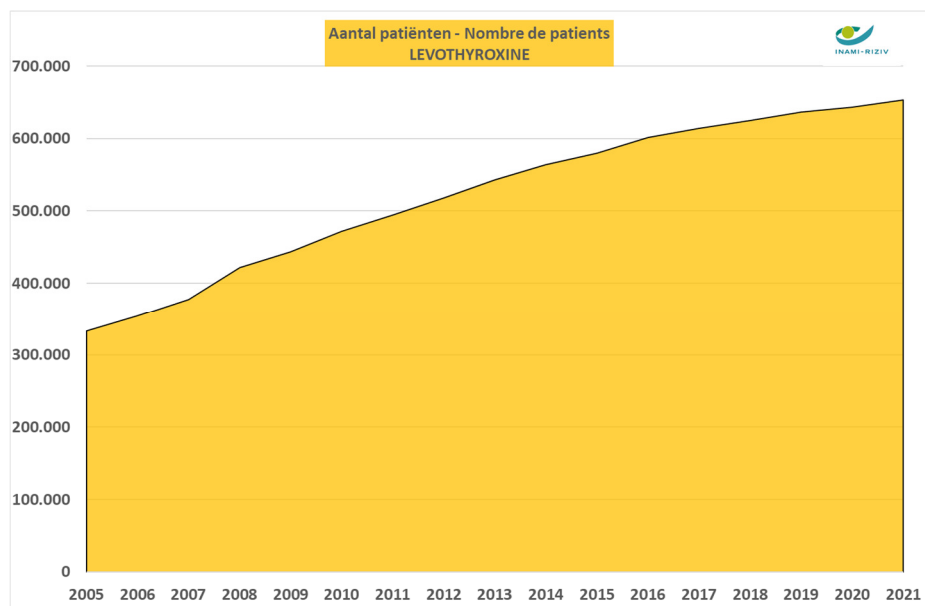
Besluit

Het behandelen van Belgische patiënten met levothyroxine is een belangrijk fenomeen in de volksgezondheid van dit land, vermits circa 6 % der bevolking levothyroxine inneemt. De tendens blijft stijgend. Het vermoedelijke chronisch gebruik van lage doses < 75 µg per dag slaat op 22% van hen, wat gebruik in subklinische hypothyroïdie suggereert. De ‘awareness’ hiervoor¹ vertaalt zich mogelijks in de toename van uitgevoerde schildkliertesten TSH en T4.

¹ Folia Pharmacotherapeutica 2019;46(3):1-2. Moet subklinische hypothyroïdie behandeld worden? Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie.

(NL) (FR)

Fig. 1



Aantallen unieke patiënten met levothyroxine behandeld 2005 – 2021, op basis van Farmanet.

—

Nombre de patients uniques traités par lévothyroxine 2005 – 2021, sur base de Pharmanet.

Tabel 1 – Tableau 1

LEVOTHYROXINE	2005	2021
Aantal unieke patiënten - Nombre de patients uniques	333.167	653.092
Volume (DDD)	68.954.015	126.490.079
RIZIV-uitgaven (€) - Dépenses INAMI (€)	5.298.081	15.260.061

Vergelijking levothyroxine-gebruik 2005 en 2021, op basis van Farmanet

—

Comparaison de l'utilisation de lévothyroxine en 2005 et 2021, sur base de Pharmanet.

DDD = Defined Daily Dose

Tabel 2 – Tableau 2

LEVOTHYROXINE	2005				2021			
	< 18	≥ 18	unknown	TOTAAL - TOTAL	< 18	≥ 18	unknown	TOTAAL - TOTAL
Aantal unieke patiënten - Nombre de patients uniques								
ELTHYRONE	ND	ND	ND	ND				
EUTHYROX	ND	ND	ND	ND	305	53.033	6	53.344
L-THYROXINE	ND	ND	ND	ND	3.719	601.432	35	605.186
TOTAAL - TOTAL	ND	ND	ND	333.167	3.976	649.076	40	653.092
DDD								
ELTHYRONE	223.769	30.790.124	32.184	31.046.077				
EUTHYROX	22.260	6.030.234	6.398	6.058.892	32.242	9.550.556	784	9.583.582
L-THYROXINE	218.549	31.590.330	40.167	31.849.046	474.287	116.425.997	6.213	116.906.497
TOTAAL - TOTAL	464.578	68.410.688	78.749	68.954.015	506.529	125.976.553	6.997	126.490.079
RIZIV-uitgaven (€) - Dépenses INAMI (€)								
ELTHYRONE	18.758	2.408.971	2.652	2.430.382				
EUTHYROX	1.859	469.532	497	471.888	5.768	1.378.738	122	1.384.628
L-THYROXINE	17.651	2.375.025	3.135	2.395.810	73.302	13.801.321	810	13.875.433
TOTAAL - TOTAL	38.268	5.253.528	6.285	5.298.081	79.071	15.180.059	932	15.260.061

Vergelijking meer in detail van het levothyroxine-gebruik 2005 en 2021, op basis van Farmanet. De farmaceutische gamma's en leeftijdsgroepen zijn weergegeven

—

Comparaison plus en détail de l'utilisation de lévothyroxine en 2005 et 2021, sur base de Pharmanet. Les gammes pharmaceutiques et les groupes d'âge sont indiqués.

DDD = Defined Daily Dose ; ND = no data

Tabel 3 – Tableau 3

LEVOTHYROXINE					
Opdeling patiënten 2021 volgens verbruik - Répartition des patients selon consommation en 2021	Aantal - Nombre N	%	Uitgehaald - Ecartés N	Reden	Raison
Totaal - Total	653.092		0		
≥ 18 jaar en ≥ 5.000 µg/jaar - ≥ 18 ans et ≥ 5.000 µg/an	610.764	100	42.328	Minderjarig en/of < 5.000 µg/jaar	Mineur d'âge et/ou < 5.000 µg/an
Dagdosis vastleggen tussen eerste en laatste aflevering - Etablir la dose journalière entre la première et la dernière délivrance	590.541	97	20.223	Slechts één afleveringsdatum in 2021	Uniquement une seule date de délivrance en 2021
Gebruikt < 75 µg/dag chronisch - Utilise < 75 µg/jour chroniquement	132.618	22	457.923	Gebruikt ≥ 75 µg/dag	Utilise ≥ 75 µg/jour

Oefening om de groep patiënten (2021) aan te geven met kleine dagdoses, op basis van Farmanet

-

Exercice afin de cibler les patients (2021) prenant une dose journalière faible, sur base de Pharmanet.

Tabel 4 – Tableau 4

Medische nomenclatuur art - Art. Nomenclature médicale	Nomenclatuur n° - N° de nomenclature	Sleutelwoord libellé - mot-clé libellé	2014	Aantal klinisch biologen - Nombre de biologistes cliniques	Aantal testen - Nombre de tests	RIZIV uitgaven - Dépenses INAMI	RIZIV uitgaven ambulant - Dépenses INAMI ambulatoire	RIZIV uitgaven gehospi- taliseerden - Dépenses INAMI hospitalisés
54	546081 - 546070	T4 + TBG of/ou Sat.Cap.TBG		41	21.885	35.602 €	32.612 €	2.990 €
54	546184 - 546173	TSH		670	6.112.665	12.451.143 €	11.436.083 €	1.015.059 €
54	546280 - 546276	free T4		631	3.791.924	7.723.610 €	7.085.687 €	637.922 €
54	546302 - 546291	free T3		555	865.850	1.763.534 €	1.568.618 €	194.916 €
55	559241 - 559230	TGB		351	151.363	370.171 €	355.881 €	14.290 €
55	559263 - 559252	Total T3 + TBG of/ou Sat.Cap TBG		21	5.239	8.516 €	5.494 €	3.022 €
	TOTAAL - TOTAL				10.948.926	22.352.576 €	20.484.376 €	1.868.200 €

Medische nomenclatuur art - Art. Nomenclature médicale	Nomenclatuur n° - N° de nomenclature	Sleutelwoord libellé - mot-clé libellé	2021	Aantal klinisch biologen - Nombre de biologistes cliniques	Aantal testen - Nombre de tests	RIZIV uitgaven - Dépenses INAMI	RIZIV uitgaven ambulant - Dépenses INAMI ambulatoire	RIZIV uitgaven gehospi- taliseerden - Dépenses INAMI hospitalisés
54	546081 - 546070	T4 + TBG of/ou Sat.Cap.TBG		38	27.673	44.418 €	41.094 €	3.324 €
54	546184 - 546173	TSH		663	7.750.732	15.581.092 €	14.711.646 €	869.446 €
54	546280 - 546276	free T4		647	4.689.698	9.430.239 €	8.871.226 €	559.012 €
54	546302 - 546291	free T3		588	819.232	1.648.027 €	1.502.050 €	145.977 €
55	559241 - 559230	TGB		442	126.315	305.043 €	296.427 €	8.616 €
55	559263 - 559252	Total T3 + TBG of/ou Sat.Cap TBG		21	1.887	3.035 €	1.878 €	1.157 €
	TOTAAL - TOTAL				13.415.537	27.011.853 €	25.424.320 €	1.587.533 €

Data over schildkliertesten : aantal klinische biologen, aantal testen en RIZIV-uitgaven voor ambulanten en gehospitaliseerden; databank Librada Medische Nomenclatuur. Vergelijking 2014 en 2021.

-

Données sur les tests thyroïdiens : nombre de biologistes cliniques, nombre de tests et dépenses INAMI pour patients ambulatoires et hospitalisés ; base de données Librada Nomenclature Médicale. Comparaison année 2014 et année 2021.

Source chiffres

→ Chiffres pharmaceutiques

Cet exposé reprend les chiffres concernant l'utilisation de lévothyroxine en tant que spécialité pharmaceutique en hormone thyroïdienne - code ATC H03AA01 - en Belgique. L'abréviation ATC veut dire Anatomique-Thérapeutique-Chimique et est appliquée pour chaque principe actif en pharmacologie. Le code ATC est établi par l'Organisation Mondiale de la Santé. Les chiffres pharmaceutiques proviennent de la banque de données Pharmanet de l'INAMI qui se base sur les conditionnements remboursés et délivrés par les pharmacies ouvertes au public. La banque de données contient des données anonymisées. L'utilisation à l'hôpital n'est donc pas reprise.

Les patients ne sont pas doublement comptés ce qui donne des nombres de patients uniques. Par exemple, un patient qui a pris lévothyroxine deux fois au cours de l'année, est compté comme un patient. Les autres paramètres sont les doses journalières et les dépenses. Les doses journalières, abrégées DDD (*defined daily dose*), sont établies par l'Organisation Mondiale de la Santé et servent comme unité de calcul de volume. Les dépenses INAMI dans le tableau représentent les coûts payés par l'assurance-maladie collective ; les quotes-parts des patients ne font pas partie de ces dépenses.

Les chiffres pharmaceutiques de 2021 ont été comparés à ceux en 2005, la première année pour laquelle Pharmanet fournit des données détaillées.

→ Tests thyroïdiens

Pour la consommation des tests thyroïdiens remboursés par l'INAMI, la base de données Librada a été consultée. Elle contient les prestations médicales remboursées. Spécifiquement pour les tests thyroïdiens, des données des articles 54 et 55 de la nomenclature médicale ont été recherchées. Les données de l'année 2021 ont été comparées à celles de l'année 2014, la première année pour laquelle Librada fournit des données détaillées.

Discussion des nombres de patients traités par lévothyroxine

Figure 1 - Tableau 1 – Tableau 2

Le nombre de patients traités par lévothyroxine a évolué de n=333.167 en 2005 à n=653.092 en 2021. Ce nombre a donc doublé. L'augmentation s'est poursuivie chaque année, avec des augmentations plus élevées certaines années et d'autres moins élevées. Il s'avère qu'en 2021 ≈ 6 % de la population belge sont traités par lévothyroxine, de manière chronique ou non. A noter que l'utilisation de NOVOTHYRAL lévothyroxine + liothyronine (code ATC H03AA03) sort de ce périmètre ; jusqu'en 2010 environ 8.000 patients l'utilisaient.

Deux gammes commerciales de lévothyroxine sont actuellement remboursées : L-THYROXINE de la firme Orifarm Healthcare (anciennement Christiaens) et EUTHYROX, commercialisé par Merck depuis de nombreuses années. La plupart des patients, c'est-à-dire 93 %, prend L-THYROXINE et les 7 % restants prennent EUTHYROX. Les chiffres de 2005 incluaient encore un troisième médicament : ELTHYRONE de la firme Knoll (au siècle dernier de Christiaens).

Les enfants < 18 ans occupent une place limitée : 6 % de la population de patients sous lévothyroxine.

Discussion de volumes et dépenses INAMI de lévothyroxine

Tableau 1 – Tableau 2

De 2005 à 2021, le volume de lévothyroxine a quasi doublé, plus précisément augmenté de 80 %. Les dépenses INAMI ont triplé, passant de 5,3 million € en 2005 à 15,3 million € en 2021. Ceci s'explique par une augmentation de volume et par une augmentation du coût unitaire.

L-THYROXINE représente le plus grand volume (92%) ainsi que la plus grande proportion en termes de coûts (91 %). Par contre, en 2005 où il y avait encore 3 concurrents, L-THYROXINE était le plus grand mais représentait seulement 46 % du volume et 45 % des dépenses.

Discussion de la dose journalière de lévothyroxine

Tableau 3

Pour l'Organisation Mondiale de la Santé, la DDD ou unité de calcul pour la lévothyroxine est de 150 µg par jour. Spécifiquement pour la Belgique, nous nous sommes intéressés au nombre de patients prenant une faible dose journalière : < 75 µg par jour, et ce pour l'année la plus récente 2021. Cet exercice est un proxy pour quantifier l'utilisation en cas d'hypothyroïdie subclinique dans ce pays. D'autres méthodes de travail que celle-ci ont certainement leurs mérites.

Les mineurs d'âge ont été retirés du nombre total de n=653.092 patients, ainsi que les patients qui prenaient moins de 5.000 µg de lévothyroxine sur une base annuelle. Le seuil inférieur de 5.000 µg correspond à 25 µg par jour pendant 200 jours. Cela donne n=610.764 patients adultes. Ce nombre est considéré comme égal à 100 %. Parmi ceux-ci, une seule date de délivrance est connue pour 3 %, de sorte qu'un calcul d'usage chronique entre deux dates de délivrance n'est pas possible. Cela nous laisse avec 97 % pour qui le calcul de l'usage chronique a été possible. Parmi ceux-ci, 22 % ou n=132.618 patients prenaient moins de 75 µg de lévothyroxine par jour.

Discussion des tests thyroïdiens

Tableau 4

En 2014, l'INAMI a dépensé pour 22,4 million € en tests thyroïdiens et en 2021 27,0 millions €. La répartition patients ambulatoires – hospitalisés en ce qui concerne le remboursement aux biologistes cliniques s'élevait à 20,5 – 1,9 million € et en 2021 25,4 – 1,6 million €.

En 2014, il y avait eu 10,9 million de tests thyroïdiens et en 2021, ce chiffre était passé à 13,4 million de tests, la plupart réalisée chez des patients ambulatoires.

L'augmentation du nombre de tests est causée par la réalisation de plus de dosages de thyroid stimulating hormone TSH (+ ≈ 1,6 million de tests) et de T4 libre (+ ≈ 1,0 million de tests). Le seul test de la série qui a été moins effectué récemment est le T3 libre (≈ 40.000 tests en moins).

Conclusion

Le traitement des patients belges par lévothyroxine est un phénomène important dans la santé publique belge, puisqu'environ 6 % de la population prend lévothyroxine. La tendance continue à augmenter. L'utilisation possible de faibles doses < 75 µg par jour chroniquement concerne 22 % d'entre eux, suggérant une utilisation dans l'hypothyroïdie subclinique. La prise de conscience² de ceci peut se traduire par une augmentation des tests thyroïdiens TSH et T4.

² Folia Pharmacotherapeutica 2019;46(3):1-2. Hypothyroïdie subclinique: faut-il traiter? Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique.

Algemene inleiding



Introduction générale

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Brigitte Decallonne, KUL

1. Algemene inleiding: algemeen concept van hypothyroïdie

Professor Dokter Brigitte DECALLONNE

Kliniekhoofd, Inwendige ziekten-Endocrinologie, UZ Leuven

Hoogleraar, Faculteit Geneeskunde, Departement Chronische Ziekten en Metabolisme, KU Leuven

1. Algemene inleiding: algemeen concept van hypothyroïdie

1.1. Schildklierfysiologie

1.1.1. Schildklierhormoon

De aanleg van de schildklier start vanaf ± 12 weken zwangerschap, maar de schildklierhormoonproductie is pas toereikend vanaf 20 weken zwangerschap. Schildklierhormoon wordt gesynthetiseerd uitgaande van het essentiële micronutriënt jodium en het eiwit thyroglobuline (Tg), gesynthetiseerd in de thyrocyt zelf. Via een aantal enzymatische processen (o.a. gemedieerd door thyroperoxidase of TPO) worden tyrosineresidu's op dit thyroglobuline geïodeerd (organificatie) en vervolgens samengebracht (koppeling) in het colloïd. Selenium vormt een belangrijk micronutriënt in de productie en homeostase van schildklierhormoon.

Schildklierhormoon, een aminozuur(tyrosine)-afgeleid hormoon, wordt gesecreteerd onder de vorm van thyroxine (T4) en trijodothyronine (T3), resp. 4 en 3 jodiumatomen bevattend. De schildklier secreteert in hoofdzaak T4 ($\pm 80\%$) en in mindere mate T3 ($\pm 20\%$), terwijl dit laatste het eigenlijke biologisch actieve schildklierhormoon is, ongeveer 4 x krachtiger dan T4. T4 is dus in feite een **prohormoon** met lage affiniteit voor de schildklierhormoonreceptor, maar wordt via enzymen (deiodinases, aanwezig in alle weefsels doch voornamelijk in lever, nieren, hersenen en schildklier) gemetaboliseerd tot o.a. actief T3 of inactief reverse T3. T3 is dus hoofdzakelijk afkomstig vanuit perifere deïodering van T4. In normale omstandigheden is de T4-serumconcentratie ± 45 maal hoger dan deze van T3 (meer productie en langere halfwaardetijd namelijk 7 dagen voor T4 versus 1 dag voor T3).

Schildklierhormoon heeft effecten op alle weefsels in het lichaam (hart, zenuwstelsel, bot, lever, ...) en in het vroege leven (intra-uterien en neonataal) is schildklierhormoon bovendien essentieel voor een normale neurologische ontwikkeling (o.a. migratie en differentiatie van neuronen).

Schildklierhormoon is gedurende het hele leven een cruciale factor o.a. in de regulatie van het basaal metabolisme (thermogenese, calorigenese), het intermediair metabolisme (eiwitten- o.a. normale spierfunctie- koolhydraten –o.a. gluconeogenese, glycogenolyse, vetten –o.a. lipolyse).

Schildklierhormoon is eveneens betrokken bij andere processen zoals lengtegroei, gonadale functie en aantal/affiniteit van β -adrenerge receptoren.

Schildklierhormoon komt in de circulatie voornamelijk in **eiwitgebonden** vorm voor, waarbij thyroxinebindend globuline (TBG) het belangrijkste transporteiwit vormt. Van T4 komt in normale omstandigheden slechts $\pm 0.02\%$ ongebonden voor, van T3 $\pm 0.2\%$. Het is echter deze **ongebonden of vrije fractie** die fysiologisch actief is.

1.1.2. Regulatie van schildklierhormoon

Zoals weergegeven in figuur 1, staat de productie en secretie van schildklierhormoon onder controle van het centraal zenuwstelsel d.m.v. een klassieke negatieve feedbackregulatie via de hypothalamus/hypofyse (via respectievelijk thyroïd releasing hormoon of TRH/thyroïd-stimulerend hormoon of TSH). Als gevolg hiervan bevindt de serumconcentratie van schildklierhormoon zich in een enge en gecontroleerde. Er bestaat een **omgekeerd logaritmisch-lineair verband tussen serum TSH en serum T4**, waarbij b.v. een halvering van de serumconcentratie van T4 aanleiding geeft tot een >100 -voudige toename in TSH. Dit verband heeft als gevolg dat TSH de meest gevoelige barometer is voor de schildklierfunctie, op voorwaarde van een normale hypofysefunctie. Elk individu heeft een setpoint voor TSH en vrij T4 dat afhankelijk is van meerdere factoren, zoals leeftijd, jodiumstatus, BMI, roken, genetische factoren. (1). TSH vertoont een diurn variatiepatroon gelijkend op dat van ACTH, met de hoogste waarden tussen 21 u en 5 u, en laagste waarden tussen 16 en 19 u.

De schildklier beschikt eveneens over een autoregulatiesysteem dat gestuurd wordt door de jodiumstatus: in een toestand van jodiumdeficiëntie zal de thyrocyt adapteren door verhoogde TSH

gevoeligheid en verhoogde natrium-jodide symporter (NIS)-expressie ter preventie van lage schildklierhormoonspiegels. Omgekeerd, in een toestand van jodiumexcess kan de normale thyrocyt zeer snel adapteren door de gevoeligheid voor TSH te verlagen en tijdelijk de jodiuminflux te inhiberen ('Wolff-Chaikoff effect'), als bescherming tegen hoge schildklierhormoonspiegels.

Intracellulaire T3 concentraties bepalen uiteindelijk de biologische activiteit van schildklierhormoon. Deze complexe intracellulaire regulatie vindt plaats aan de hand van verschillende types membraantransporters, dejodinasen en schildklierhormoonreceptoren.

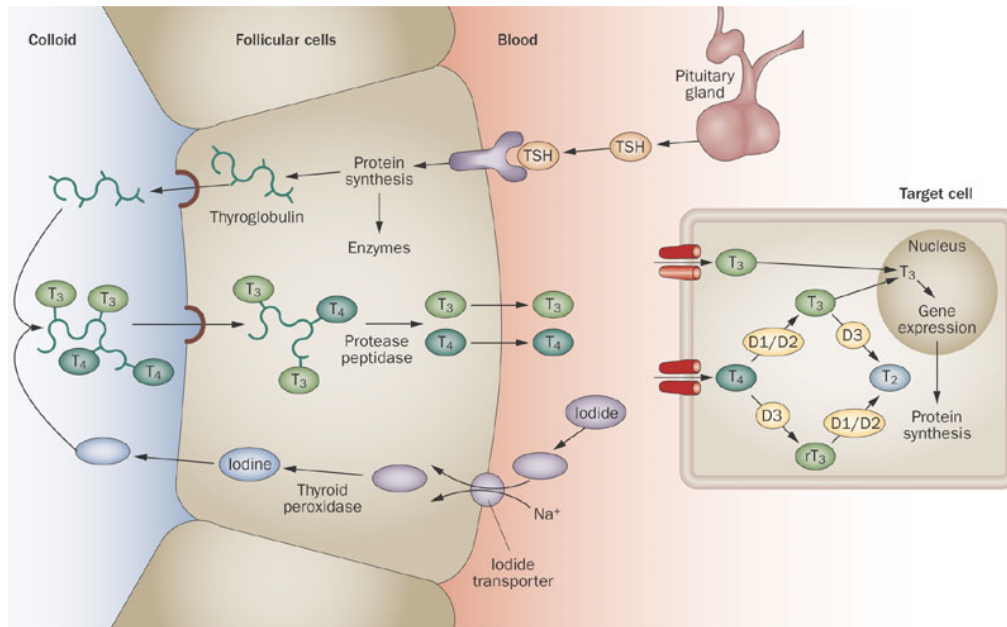


Fig. 1: Regulatie van schildklierhormoon (Cohen-Lehman, Nat Rev Endocrinol, 2009)

1.1.3. Zwangerschap

Bij zwangerschap treden ingrijpende veranderingen op in de schildklierhormoonfysiologie (2). Een verhoging van HCG en TBG is respectievelijk verantwoordelijk voor een TSH-like effect met stimulatie van de thyrocyten en een verhoogde extrathyroïdale serumpool van T₄ en T₃. Tengevolge van de hoge HCG-concentraties, typisch vanaf de 7^e zwangerschapsweek tot het einde van het eerste trimester, kan compensatoir een verlaagd serum TSH worden gezien samen met verhoogde totale T₄- en T₃-serumwaarden. Daarnaast verhoogt de renale klaring van jodium en treden veranderingen op in placentaire dejodinatie. De resultante van deze aanpassingen tijdens zwangerschap is een verhoogde schildklierhormoonproductie (+50%) en een volumetoename van de schildklier (10-15%), met als doel de foetus van voldoende maternel schildklierhormoon te voorzien, hetgeen cruciaal is in de eerste helft van de zwangerschap, wanneer de foetale schildklierhormoonproductie nog absoluut (<12w) of relatief ontoereikend is.

1.1.4. Acute ziekte

Bij ernstige, acute ziekte treden er eveneens veranderingen op in de schildklierhormoonhomeostase. Dit fenomeen wordt **laag T3 syndroom of non-thyroidal illness (NTI)** genoemd en is een verandering in schildklierhormoonstatus bij ernstige ziekte toestand in afwezigheid van een onderliggende schildklierziekte bij een voorheen euthyroïde persoon (3).

NTI wordt gekenmerkt door

- in de acute fase: laag serum T₃ door effect op dejodinasen (inactivatie van dejodinase 1/2 en activatie van dejodinase 3, met reciproke verhoging van het inactief metaboliet reverse T₃); serum T₄ blijft meestal nog normaal.

- bij verlengde ernstige ziekte: bijkomend ontstaan van neuro-endocriene disfunctie met verlaging TRH en TSH (meestal niet volledig gesupprimeerd) en verminderde TSH-pulsatiliteit (o.a. wegvallen van nachtelijke TSH-stijging) ; in deze fase ontstaat meestal ook T4-verlaging.

Na herstel van de ernstige ziekte volgt vaak een episode van transiënte TSH-stijging tot uiteindelijk volledig herstel van de thyrotrope as en normalisatie van de deiodinase-activiteit.

Men dient schildklierfunctie om deze reden niet te screenen bij een kritiek zieke patiënt, tenzij bij ernstige klinische verdenking of gekende voorgeschiedenis van schildklierdisfunctie; immers, TSH- en schildklierhormoonwaarden zijn per definitie zeer moeilijk interpreteerbaar om diverse redenen: NTI, maar ook o.a. gewijzigde bindingseiwitten/kinetiek/invloed geneesmiddelen.

1.2. Definitie hypothyroïdie

Hypothyroïdie wordt gekenmerkt door een tekort aan schildklierhormoon.

1.2.1. Overt versus subklinisch

Overt hypothyroïdie wordt gedefinieerd door TSH-waarden hoger dan de bovenste referentiewaarde, met vrije T4 waarden lager dan de onderste referentiewaarde.

Referentiewaarden worden statistisch gedefinieerd door de 2.5^e en 97.5^e percentiel van de gezonde populatiewaarde. In het geval van subklinische hypothyroïdie is de TSH waarde gestegen, maar is de vrije T4 waarde binnen de referentierange. Het is slechts bij extreme hypothyroïdie dat ook het circulerend T3 zal dalen, dankzij toegenomen conversie (deiodinatie) van T4 naar T3 (figuur 2).

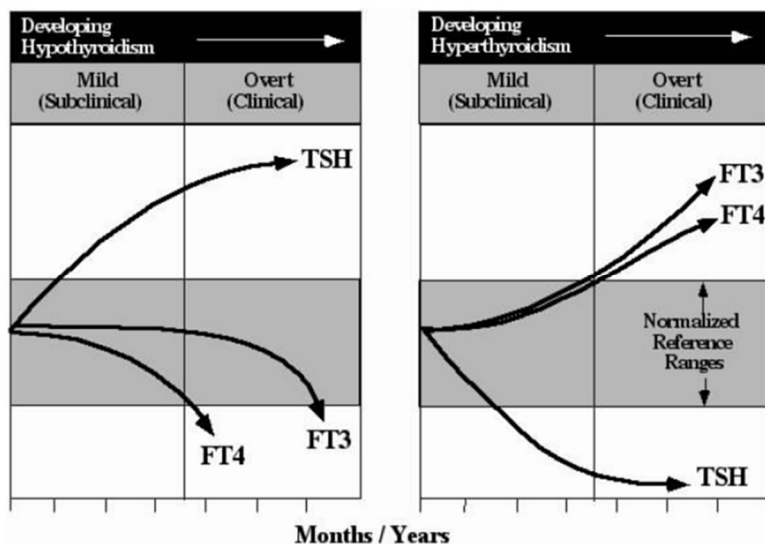


Fig. 2: biochemische handtekening van milde en overte hypo- en hyperthyroïdie (Spencer C.)

1.2.2. Primair (thyroïdaal) versus extra-thyroïdaal

In geval van primaire hypothyroïdie (veruit meest frequent) ligt de oorzaak in de schildklier zelf en zal TSH zeer gevoelig reageren (omgekeerd log-lineair verband). De prevalentie is onbekend in vele landen, zoals België. In een Europese meta-analyse was de prevalentie 0.37% en 3.8% voor respectievelijk overte en subklinische hypothyroidie (4) en was de geschatte incidentie van hypothyroïdie 226 gevallen per 100 000 personen per jaar. De man:vrouw ratio bedraagt 1:5 tot 1:10. Bij ouderen en zeker bij oudere vrouwen kan de prevalentie oplopen tot 20%. De prevalentie

wereldwijd loopt sterk uiteen (2), ondermeer omwille van de gebruikte cut-offs voor TSH, jodiumstatus, leeftijd, al dan niet inclusie van subklinische hypothyroïdie.

In geval van centrale hypothyroïdie (zeldzaam) ligt de oorzaak buiten de schildklier, bijvoorbeeld in de hypofyse (secundair) of hypothalamus (tertiair). Bij een perifere hypothyroïdie (zeer zeldzaam) is sprake van een tekort aan schildklierhormoon op celniveau, b.v. ten gevolge van gewijzigd celmembraantransport of verminderde gevoeligheid aan schildklierhormoon.

1.2.3. Verloop

Al naargelang de oorzaak (zie verder) kan hypothyroïdie insidieus tot (sub)acuut ontwikkelen, en transiënt of irreversibel zijn.

1.3. Pathofysiologie en oorzaken van hypothyroïdie

1.3.1. Pathofysiologie

- centraal: hypofysair/hypothalamisch: tekort aan TRH of TSH (zeldzaam)
- schildklier
 - onvoldoende productie
 - onvoldoende secretie
- perifeer: eindorgaanongevoeligheid (resistentie) of verhoogd verbruik (zeer zeldzaam)

1.3.2. De oorzaken van hypothyroïdie zijn

- autoimmune destructie van schildklierparenchym (ziekte van Hashimoto) (figuur 3); dit is de meest voorkomende oorzaak van hypothyroïdie in jodiumsufficiënte gebieden; men dient extra bedacht te zijn bij familiaal voorkomen, Down- of Turnersyndroom
- niet-autoimmune destructie: na behandeling met radioactief jodium (^{131}I), heelkunde of externe halsbestraling
- chronische ernstige jodiumdeficiëntie
- jodiumexces (meestal reversibel, cfr. Wolff-Chaikoff effect, soms definitieve hypofunctie bij falende autoregulatie, meestal bij onderliggende latente Hashimoto)
- 2e fase thyroïditis (tijdelijke uitputting schildklierhormoonvoorraad)
- centraal (hypothalamo/hypofysair); vrijwel steeds in combinatie met andere hypofysaire deficiënties; massa (meestal hypofyse adenoma), of schade (heelkunde, apoplexie, radiotherapie) of hypofysitis (vroeger zeldzaam, nu frequenter voorkomen als bijwerking van immuuncheckpointinhibitoren, typisch anti-CTLA4)
- geneesmiddelen (via verschillende mechanismen): b.v. lithium, amiodarone, thyrostatica (iatrogeen), interferon α , tyrosine kinase inhibitoren, immuunmodulatoren (anti-CD52, anti-PD1, anti CTLA4, ...)
- zeldzaam:
 - congenitaal: primaire hypothyroïdie door aberrante schildklieraanleg of schildklierhormoonproductie (dysgenese, dyshormonogenese), centrale hypothyroïdie (TRH/TSH, meestal in combinatie met andere hypofysaire deficiënties), schildklierhormoonresistentie (verminderde eindorgaanvoeligheid door inactiverende TR mutatie), TSH-resistentie (verminderde gevoeligheid voor TSH door inactiverende TSH-R mutatie),

verworven: infiltratieve ziekten van schildklier en/of hypofyse (hemochromatose, sarcoidose, tuberculose, IgG4 related disease,...), ziekte van Graves met inactiverende i.p.v. activerende TSH-R antistoffen, ...

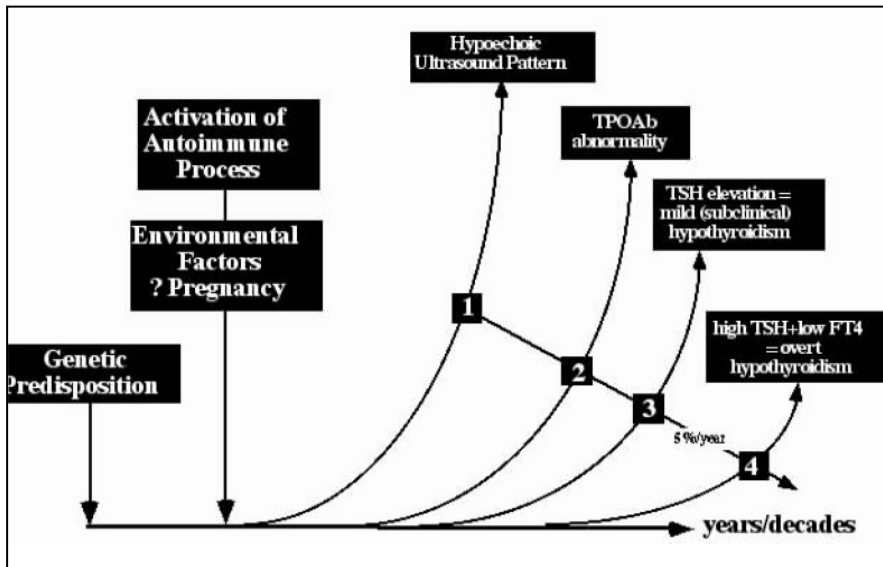


Fig. 3: evolutie van chronische autoimmuune thyroïditis (ziekte van Hashimoto) (NACB: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease Laurence M. Demers, Ph.D., F.A.C.B. and Carole A. Spencer Ph.D., F.A.C.B.)

1.4. Diagnose hypothyroïdie

Voortvloeiend uit het feit dat de definitie van hypothyroïdie **biochemisch** is (zie 1.2.), vormt biochemie de gouden standaard voor de diagnose van hypothyroïdie. **Een klinisch vermoeden van hypothyroïdie dient steeds biochemisch bevestigd te worden. De definitie van hypothyroïdie omvat geen symptomen of gezondheidsrisico's.**

1.4.1. Kliniek

Symptomen en tekens geassocieerd met hypothyroïdie zijn **zeer variabel en weinig specifiek** (b.v. chronische vermoeidheid, gewichtstoename, droge huid, constipatie), **of zelfs afwezig**. De aanwezigheid van symptomen van hypothyroïdie heeft een lage gevoeligheid en lage positieve predictieve waarde.

Bij een autoimmuune hypothyroïdie type Hashimoto, de meest voorkomende oorzaak van hypothyroïdie, treedt het geheel der symptomen/tekens meestal zeer insidieus en traag progressief op, typisch over verloop van maanden tot meerdere jaren. Vooral oudere patiënten met traag ontstane hypothyroïdie kunnen paucisymptomatisch zijn.

Een diepe en/of snel ontstane hypothyroïdie daarentegen kan resulteren in een ernstig klinisch beeld met bijvoorbeeld concentratiestoornissen, slaapapnee, depressie, of (zeer zeldzaam) in multi-orgaanaantasting en (*in extremis*) een myxoedeemcrisis (mortaliteit 50-60%).

Bij kinderen/adolescenten is er een analoge kliniek als bij volwassenen, maar kan er bijkomend en afhankelijk van leeftijd, duur en graad van de hypothyroïdie sprake zijn van groeistoornissen (vertraagde lengtegroei, vertraagde puberteit met achterstand in botleeftijd, vertraagde tandontwikkeling) en gestoorde mentale ontwikkeling.

Overt hypothyroïdie tijdens zwangerschap is geassocieerd met verhoogd risico op obstetrische en foetale. T3 speelt een essentiële rol in normale neurologische ontwikkeling foetaal en neonataal. Laag T4-T3 door maternele (b.v. Hashimoto) of foetale (b.v. schildklieragenese) of gemengd

materneel-foetale (b.v. ernstige jodiumdeficiëntie) hypothyroïdie kan zeer ernstige gevolgen hebben. Laag T3 vroeg intra-uterien kan leiden tot miskraam, doodgeboorte, congenitale afwijkingen. Laag T3 neonataal leidt over verloop van dagen à weken tot slechte eetlust, somnolentie, algemeen myxoedemateus uitzicht, vertraagde sluiting van fontanel, navelbreuk, enz.) en uiteindelijk irreversibele neurologische schade. Indien miskend of onbehandeld ontwikkelt zich cretinisme (dwerggroei, mentale retardatie, spasticiteit, doofheid, ...). Wereldwijd is jodiumdeficiëntie nog steeds de belangrijkste reversibele oorzaak van mentale retardatie.

1.4.2. Screening

Naast een klinische presentatie die aan de mogelijkheid van hypothyroïdie kan doen denken, kan hypothyroïdie ook worden vastgesteld naar aanleiding van biochemische screening, zoals bijvoorbeeld bij de pasgeborene (dried blood spot) of bij een asymptomatische patiënt op basis van risicofactoren, bijvoorbeeld

- vrouwen >60 jaar
- voorgeschiedenis van hyper/hypothyroïdie
- vroegere behandeling met radioactief jood of schildklierheekunde of externe bestraling van de halsregio
- voorkomen van een of meerdere autoimmuunziekten
- familiaal voorkomen van schildklierproblemen
- gebruik van geneesmiddelen b.v. lithium, amiodarone, tyrosine kinase inhibitoren, ...

1.4.3. Essentiële biochemische testen

De diagnose hypothyroïdie is gebaseerd op het biochemisch bewijs van een verhoogd serum TSH samen met een verlaagd vrij T4 (5,6).

- **TSH is de prioritaire parameter** (uitgezonderd hypofysaire dysfunctie, medicatie die TSH secretie wijzigt en herstelfase van NTI)
- In het geval van een gestegen TSH dient een vrij T4 bepaald te worden (hetzij gelijktijdig als 'reflextest', hetzij in een tweede tijd)

Bij vermoeden van (zeldzame) centrale hypothyroïdie (7)

- dient in één tijd TSH en vrij T4 bepaald te worden, waarbij een verlaagd vrij T4 volstaat voor de diagnose en het TSH verlaagd of inadequaat normaal is
- dient ook de hypofyse functie biochemisch gescreend te worden, waarbij de corticotrope as prioritair is.

Bij discrepante schildkliertesten (bijvoorbeeld sterk afwijkend bij asymptomatische patiënt) moet gedacht worden aan lab interferentie, bv door biotine, macro-TSH, ANF, en is overleg met de endocrinoloog en klinisch bioloog aangewezen teneinde misdiagnose te vermijden versus een reële zeldzame diagnose (b.v. TSH-oma, FDH, schildklierhormoonresistentie). Bij inname van biotine supplementen is het aangewezen om deze enkele dagen te stoppen. (8).

1.4.4. Niet-essentiële testen

Biochemische testen

- T3: de betekenis van serum T3-concentraties binnen het referentiebereik of van verlaagd T3 is onbekend.
- TPO-antistoffen: Bij een bevestigde hypothyroïdie is het nuttig om eenmalig TPO-antistoffen te bepalen (5), gezien deze in >90% van de gevallen gestegen zijn bij autoimmune hypothyroïdie, de voornaamste oorzaak van hypothyroïdie; seriële bepaling van TPO-antistoffen bij hypothyroïdie is niet aangewezen, en evenmin de bepaling van TPO-antistoffen in geval van een normaal TSH.

- Thyroglobuline (Tg) antistoffen, TSH receptor (TSHR) antistoffen, thyroglobuline: er is geen indicatie voor de bepaling van deze parameters bij hypothyroïdie.
- Urinaire jodiumconcentratie (staal of bij voorkeur 24uurscollectie): nuttig voor evaluatie jodiumtekort of exces

Beeldvorming:

- Een schildklierechografie is niet routinematig aangewezen bij hypothyroïdie, doch enkel op klinische basis (b.v. nodus, pijnlijke schildklier).
- Een schildklierscintigrafie is niet aangewezen bij hypothyroïdie.
- Bij aanwijzing voor centrale hypothyroïdie is een MR van de hypofyse aangewezen.

1.5. Behandeling hypothyroïdie

Al naargelang de oorzaak kan hypothyroïdie progressief of (sub)acuut ontwikkelen, en een reversibel of irreversibel verloop hebben, weinig of sterk symptomatisch zijn, en biochemisch minder of meer uitgesproken zijn. Deze elementen zijn mede bepalend voor de aanpak. Bij zwangerschap(s) en subfertiliteit gelden specifieke richtlijnen (zie ander hoofdstuk).

1.5.1. Conservatief

Wanneer de patiënt asymptomatisch is, de hypothyroïdie biochemisch niet te uitgesproken is en een verwacht reversibel verloop heeft (b.v. in een tweede fase van een subacute thyroïditis) kan in eerste instantie afgewacht worden met opvolging van de schildklierfunctie (TSH en vrij T4).

1.5.2. Causaal

In het geval van een iatrogene hypothyroïdie en afwezigheid van uitgesproken kliniek of biochemische afwijkingen kan in eerste instantie het thyrostaticum of ander oorzakelijk geneesmiddel gestopt worden (indien mogelijk en verwacht reversibel effect op de schildklierfunctie) met opvolging van de schildklierfunctie (TSH en vrij T4).

1.5.3. Farmacotherapeutisch

In afwezigheid van argumenten voor conservatieve of causale aanpak vormt synthetisch thyroxine, levothyroxine of L-T4, de aanbevolen behandeling van hypothyroïdie. Levothyroxine is het enige geregistreerde schildklierhormoon in België. Het is commercieel beschikbaar in tabletvorm. Bij kinderen en ernstige gastrointestinale malabsorptie kan een vloeibare vorm gegeven worden.

NICE 2019 (5) stelt een specifiek doseringsschema voor:

- 1.6 µg/kg/d (afgerond op dichtstbijzijnde 25 µg) voor volwassenen <65 met primaire hypothyroïdie en zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis
- 25 à 50 µg/d met titratie voor volwassenen ≥65 en volwassenen met cardiovasculaire voorgeschiedenis

Factoren die een rol spelen bij het bepalen van de dosis L-T4 zijn onder meer: etiologie van de hypothyroïdie, graad van residuele schildklierfunctie, lichaamsgewicht (BMI), graad van hypothyroïdie, kliniek, leeftijd, comorbiditeit (cardiovasculair lijden, epilepsie, bariatrische heekunde, nefrotisch syndroom, ...), geneesmiddelen met gekende interactie. Pasgeborenen en jonge kinderen hebben een hogere dosis nodig (5-15µg/kg/d).

Peroraal L-T4 (natriumzout, 1 dagdosis) wordt normaal voor +/-80% gastrointestinaal opgenomen. Inname gebeurt best 's morgens op de lege maag, doch ook inname 's avonds kan worden overwogen. Waarschijnlijk is consistente toediening met betrekking tot maaltijden en timing het belangrijkste, en meest bevorderend voor de therapietrouw in geval chronische behandeling aangewezen is. Inname samen met ijzer, calcium en zuigelingenvoeding op basis van soja moet evenwel worden vermeden. (9)

Er dient rekening gehouden te worden met verschillen tussen L-T4 formuleringen.

L-T4 kan zo nodig intraveneus of intramusculair worden gegeven, in het bijzonder bij (zeldzame) myxoedeemcrisis, of langdurige *nil per os* (NPO)-toestand of ernstige en langdurige gastrointestinale malabsorptie met ernstige hypothyroïdie ondanks hoge dosissen PO L-T4.

Het bereiken van een steady state na opstarten/wijzigen van de dosis L-T4 duurt 6 weken. Doel is (leeftijdsspecifieke) normalisatie van het serum TSH. Serum TSH is dus een surrogaat merker en reflecteert niet noodzakelijk de schildklierhormoonstatus op cellulair niveau. Bij centrale hypothyroïdie kan het TSH niet gebruikt worden om de dosis L-T4 te titreren doch wel het vrij T4, waarbij gestreefd dient te worden naar een concentratie in de hoognormale range (7).

Actueel bestaat er geen indicatie voor de behandeling van hypothyroïdie met:

- Liothyronine (L-T3), kan ingevoerd worden door de apotheker op basis van een artsenverklaring) al dan niet in combinatie met L-T4, met uitzondering van het tijdelijk gebruik van L-T3 in de context van onttrekking voorafgaand aan toediening van radioactief jodium bij een patiënt met schildklierkanker. Tot op heden tonen klinische trials geen consistent voordeel van een combinatietherapie met L-T4 en L-T3 (10).
- Mengpreparaten met vaste dosis L-T4-L-T3 alsook dierlijke ('natuurlijke') schildklierextracten zijn tegenaangewezen.
- TRH en TSH is beperkt tot diagnostisch gebruik.

Specifieke situaties:

In geval van centrale hypothyroïdie of vermoeden primaire bijnierschorsinsufficiëntie dient eerst adequate steroïdendekking gegeven te worden, vooraleer L-T4 gestart wordt, zo niet bestaat het risico tot het uitlokken van een acute bijnierschorsinsufficiëntie.

Gezien er onvoldoende wetenschappelijke evidentie is pro substitutie met T4 en/of T3 dient een laag serum T3 bij NTI niet behandeld te worden. Enkel bij duidelijke argumenten voor hypothyroïdie (voorgeschiedenis, symptomen/tekens, TSH >20mU/L) valt substitutie te overwegen.

1.5.4. Niet-farmacotherapeutisch: supplementen

Er zijn geen RCT's over het gebruik van voedingssupplementen versus placebo of versus geen behandeling voor de behandeling van hypothyroïdie met een follow-up van 6 maanden of langer.

BTA 2016 (6) raadt het gebruik van supplementen af en waarschuwt voor het gebruik van farmacologische dosis jodium vanwege risico op verergering van schildklierdysfunctie. Een optimale jodiuminname is dus vooral van belang in de preventie doch niet in de behandeling van hypothyroïdie. NICE 2019 (5) kon wegens gebrek aan bewijs geen aanbevelingen doen over jodium- of seleniumsupplementen.

Er is één RCT waarbij 50 000 IU vitamine D per week werd vergeleken met placebo bij 201 Iraanse patiënten met hypothyroïdie die een stabiele dosis levothyroxine namen en tussen 20 en 60 jaar oud waren (11). Er was een statistisch significante vermindering van TSH in de vitamine D groep, doch niet van T4 of T3 concentratie. De studie is bovendien van lage methodologische kwaliteit.

Er zijn geen RCT's beschikbaar die ijzer- of omega 3- of seleniumsupplementen versus placebo onderzochten bij patiënten met overte hypothyroïdie.

REFERENTIES

1. Chaker L, Korevaar TI, Medici M, et al. Thyroid Function Characteristics and Determinants: The Rotterdam Study. *Thyroid*. 2016 Sep;26(9):1195-204.
2. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, et al. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 May 19;8(1):30. doi: 10.1038/s41572-022-00357-7. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Jun 10;8(1):39.
3. Langouche L, Jacobs A, Van den Berghe G. Nonthyroidal Illness Syndrome Across the Ages. *J Endocr Soc*. 2019 Oct 16;3(12):2313-2325.
4. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F et al. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;99(3):923-31.
5. National Guideline Centre (UK). Management of hypothyroidism: Thyroid disease: assessment and management: Evidence review E. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Nov.
6. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Jun;84(6):799-808.
7. Persani L, Brabant G, Dattani M et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018 Oct;7(5):225-237.
8. Favresse J, Burlacu MC, Maiter D et al. Interferences With Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm. *Endocr Rev*. 2018 Oct 1;39(5):830-850.
9. Jonklaas J. Optimal Thyroid Hormone Replacement. *Endocr Rev*. 2022 Mar 9;43(2):366-404.
10. Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR et al. Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document. *Eur Thyroid J*. 2021 Mar;10(1):10-38.
11. Talalei, Ghorbani, Asemi et al. The effect of vitamin D Supplementation of Thyroid function in hypothyroid patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian Journal of Endocrinology and metabolism* 2018;22:584-588

Hypothyroïdie subclinique



Subklinische hypothyroïdie

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. Damien Gruson, UCL

Subclinical hypothyroidism.

Damien Gruson ^{1,2}

¹Department of Laboratory Medicine, Cliniques Universitaires St-Luc and Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium.

²Pôle de recherche en Endocrinologie, Diabète et Nutrition, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Cliniques Universitaires St-Luc and Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium.

Correspondence:

Pr. Damien Gruson,

Department of Clinical Biochemistry,

Cliniques Universitaires St-Luc and Université Catholique de Louvain

10 Avenue Hippocrate,

B-1200 Brussels, Belgium

Phone +32-(0)2-7646747, fax +32-(0)2-7646930

Email: damien.gruson@uclouvain.be

1. Preliminary comment

Based on my area of expertise, specialist in laboratory medicine and non-medical doctor, I have decided to focus my comments on the appropriate and rational use of thyroid function tests (TFT). It seems clearly more appropriated that clinicians comment on the appropriateness of treatment and patient management following the diagnosis.

2. Subclinical hypothyroidism

Subclinical hypothyroidism (SCH) is a biologically defined disease and refers to abnormally increased Thyroid Stimulating Hormone (TSH) levels despite normal thyroid hormone levels (1,2). Several guidelines have been published for SCH and discussion still exist about this condition (1,3–6).

The definition of SCH involves therefore that TSH and thyroid function tests (TFT) are reliable and appropriately used but also that the reference intervals and decision limits are clearly established.

3. Adverse clinical consequences associated to SCH

SCH has been associated to different adverse complications such as increased cardiovascular risk, dyslipidemia, diabetes, osteoporosis and altered bone and mineral metabolism, and cognitive decline and dementia (1,7). Adverse outcomes are also documented in pregnancy and childhood (3,8,9). Therefore, a timely and appropriate management of SCH should be considered to avoid these complications and treatment with thyroxin is clearly an option (3–5)

4. SCH grade according to TSH concentrations

According to different guidelines and published reports the intensity of SCH can be related to the circulating concentrations of TSH with at list two grades suggested, mild (Grade 1) and severe (Grade 2) (1,6).

Serum TSH levels in the mild (Grade 1) type are higher than the upper limit and below 10 mIU/L, whereas those in the severe (Grade 2) type are higher than 10 mIU/L.

① Diagnosis of an elevated serum thyrotropin (TSH) level in a nonpregnant adult				
② Confirmation of persistent subclinical hypothyroidism				
- Initial thyrotropin level 4.5-14.9 mU/L, repeat measurement and document normal free thyroxine level in 1-3 months. - Initial thyrotropin level ≥15 mU/L, repeat measurement and document normal free thyroxine level in 1-2 weeks.				
③ Treatment initiation considerations				
Thyrotropin level, mU/L		Patients <65 years	Patients ≥65 years	
0.4-4.4		Normal thyrotropin reference range		
Subclinical hypothyroidism	Grade 1	4.5-6.9	- Measure thyroid peroxidase (TPO) antibodies - Annual follow-up thyrotropin measurement of asymptomatic patients - Consider treatment with levothyroxine (LT₄) in patients with - Multiple symptoms of hypothyroidism - Positive TPO antibodies - Progressively increasing thyrotropin levels - A plan for pregnancy - Goiter	Treatment is not recommended
	Grade 2	7.0-9.9	Treat with LT ₄ to reduce risk of fatal stroke and coronary heart disease (CHD) mortality ^a	Consider treatment with LT ₄ to reduce risk of CHD mortality ^a
		≥10.0	Treat with LT ₄ to reduce risk of progression to overt hypothyroidism, heart failure, CHD events, and CHD mortality ^a	
④ Treatment follow-up				
- If treatment is initiated, measure thyrotropin level in 6 weeks and adjust LT₄ dose if necessary. - Once target thyrotropin level is reached, perform annual measurement to confirm that it remains within the target range.				

Figure 1: General Therapeutic Approach to the Management of Subclinical Hypothyroidism in Nonpregnant Adults (from Biondi et al.; (6)

Even if the standardization of TSH assays is progressing (see section below), the use of decision limit or threshold should be validated for the different methods used by clinical laboratories. It could be better therefore to target thresholds based on multiple of upper reference limits, as multiple of the URL to determine the grade of SCH.

5. Thyroid function tests

A Thyroid function test (TFT) commonly refers to the quantitation of thyroid stimulating hormone (TSH) and circulating thyroid hormones in serum to assess the ability of the thyroid gland to produce and regulate thyroid hormone production. TFTs are used for diagnosis and to monitor treatment of common thyroid gland disorders (10). TSH outperforms T4 testing for detecting delicate differences in thyroid function in an individual and TSH is the more sensitive and accurate index of thyroid function status in the individual patient.

6. Rational use of TFT and screening for SCH

Recommendations for a rational use of TFT have been made and need to be considered in clinical practices (11,12)

Here are some important elements:

- The routine TFT is not recommended in asymptomatic patients.
- When a thyroid dysfunction is suspected, a TSH value within the laboratory reference interval excludes most cases of primary thyroid dysfunction.
- A testing strategy of only using TSH with a FT4 measurement if TSH is above the reference range would be appropriate for most adults.
- The measurement of fT3 is rarely indicated in suspected thyroid disease and could be proposed if signs or symptoms of hyperthyroidism when T4 measurements are normal
- Screening for undiagnosed hyperthyroidism or hypothyroidism should not be performed in hospitalized patients or during acute illness
- If initial TSH testing is normal, repeat testing is unnecessary unless there is a change in clinical condition.
- Repeat testing is often done too soon after diagnosis and that a recommendation considering repeat testing at least 6 weeks after diagnosis can help avoid misinterpretation of test results.

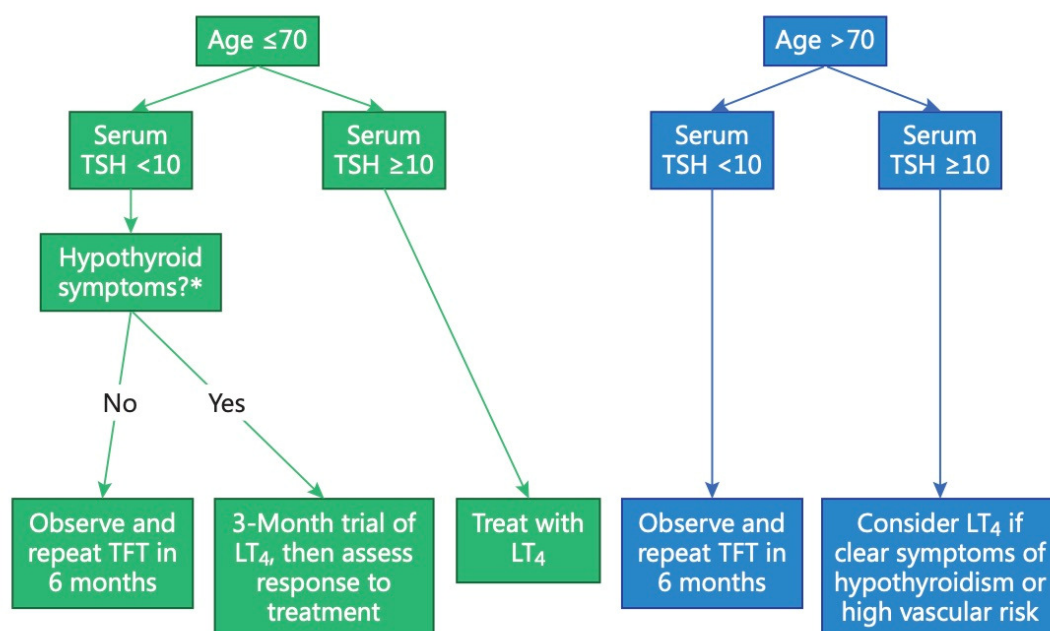


Figure 2: Suggested management algorithm. Initial management of persistent subclinical hypothyroidism in non-pregnant adults (from Pearce et al.; (4))

According to symptoms and considering the different sources of variation (see section below) as well as several confounding factors for TSH/thyroid status (obesity, drugs, non-thyroidal illness..), it seems important to repeat testing within one to three months to confirm the SCH status (1).

Once the SCH is confirmed and if an autoimmune origin of the disease is suspected, testing for anti-Thyroid peroxidase antibody (TPO) is recommended. Screening for thyroid dysfunction and presence of TPO is important in pregnant women, subfertile women and in perinatality (5,13)

Screening for thyroid dysfunction is rational in groups with higher risk such as pregnancy for a timely and efficient management (13)

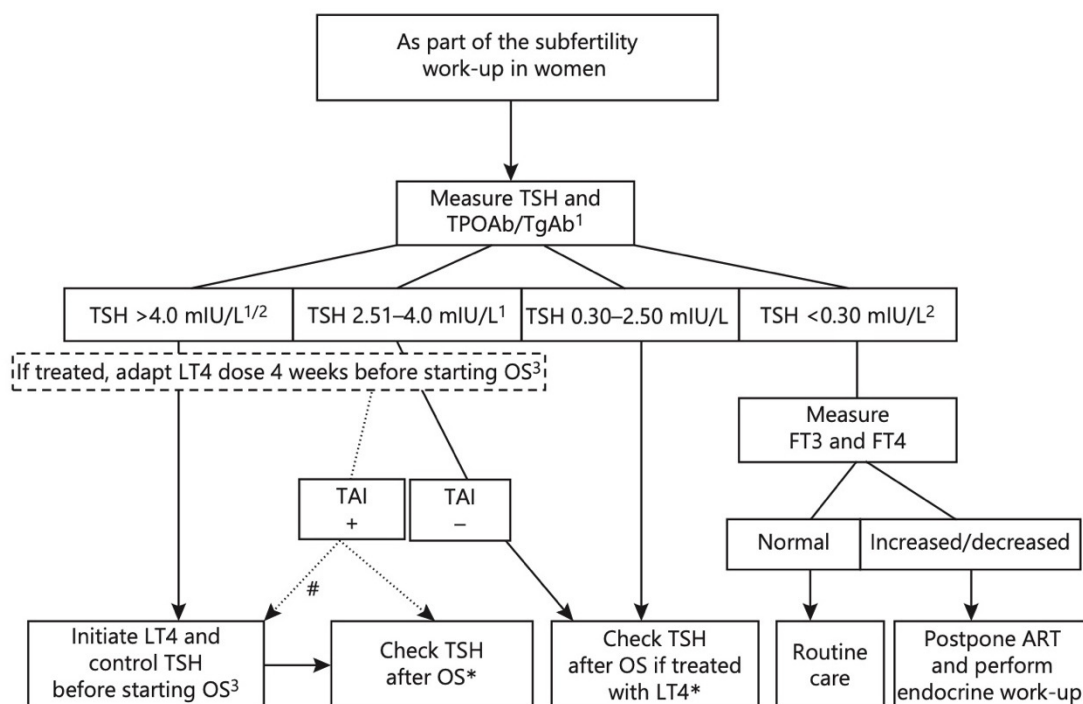


Figure 3: Algorithm for workup and management of thyroid disorders in women of subfertile couples starting an ART procedure (from Poppe et al. (5))

7. Standardization of TFT

The standardization of TFT remains crucial and the IFCC Committee for Standardization of Thyroid Function Tests developed a global harmonization approach for TSH measurements IFCC (14). After recalibration, 14 of 15 TSH assays met the bias specification with 95% confidence; 8 assays complied with the TE specification (15). The CV of the assay means for the harmonization panel was reduced from 9.5% to 4.2%. The RI study showed improved uniformity after recalibration: the ranges (i.e., maximum differences) exhibited by the assay-specific 2.5th, 50th, and 97.5th percentile estimates were reduced from 0.27, 0.89, and 2.13 mIU/L to 0.12, 0.29, and 0.77 mIU/L. Standardization of FT4 immunoassays is also ongoing (16).

Clinical laboratories need to confirm the performances of the TSH assays used according to the current IFCC C-STFT standards (17)

8. A plea for age and sex specific reference values

Even if the progresses of harmonisation are important for TSH immunoassays and if immunoassays correlated among themselves, differences still exist, and assays cannot achieve the same values for clinical decisions for hypothyroidism and SCH. This was recently confirmed around TSH levels that are important for a clinical decision: 2.50 mIU/L, 4.00 mIU/L and 10.00 mIU/L (18). The use of TSH age-specific and sex-specific upper-limit reference values led to the reclassification of a great number of samples, notably among women. This suggests that age-specific TSH upper-limit reference intervals in daily practice should be used to avoid misclassification (19). TSH distribution progressively shifts toward higher concentrations with age and the prevalence of SCH may be significantly overestimated unless an age-specific range for TSH is used (20,21). Adjustment of the screening strategy may be of interest to health policy makers because of potential cost reduction. From a patient perspective, medical concerns and unnecessary biochemical follow-up might be reduced by circumventing the diagnosis SCHT

9. Biological variation

When TFT must be repeated or for the monitoring of patients, the integration of the biological variation is of importance. Biological variation describes the variability of clinically important measurands around homeostatic set points within subjects (CVI) and between subjects (CVG). The availability of well characterised data enables the interpretation of laboratory results in clinical settings and can also be used to define analytical performance specifications (APS). European data base for biological variation has been developed (22)

The within person variation for TSH has been described and has to be taken into account when testing a patient in clinical practice (23). Several factors contribute to the observed within-person fluctuations in TSH and comprise pulsatile secretion, circadian rhythm, seasonality, and

ageing. In clinical practice and clinical research however, such within-person biological variation in serum TSH concentrations is often not considered (23). In euthyroid individuals, the circadian rhythm, with a nocturnal surge around 02:00-04:00 h and a nadir during daytime has the greatest impact on variations in serum TSH concentrations (23). Another source of within-person variation in TSH levels is seasonality, with generally higher levels during the cold winter months (23).

Analyte ^a	Group (n)	Total No. of results	Mean value (95% CI)	CV _A ^b (%) (95% CI)	CV _I (%) (95% CI)	CV _G (%) (95% CI)	II ^d	RCV ^e (%)
TSH	19	190	1.8 (1.7-1.9)	0.9 (0.8-1.1)	19.7 (17.0-23.5)	37.6 (28.0-57.1)	0.5	54.7
FT4	19	190	16.1 (15.8-16.4)	3.6 (3.2-4.2)	4.6 (3.8-5.8)	10.8 (8.0-16.3)	0.4	16.2
FT3	19	190	4.9 (4.8-5)	2.2 (1.9-2.5)	6 (5.1-7.2)	8.6 (6.3-13.3)	0.7	17.7
Tg	19	186	19.5 (17.2-21.8)	0.9 (0.8-1.1)	15.4 (13.3-18.3)	84.9 (75.0-97.7)	0.2	42.8

Table 1: Components of biological variation for TFT (from Mairesse et al. (24))

The different components of biological variation for some TFT have been reported in the literature. CVA, CVI and CVG were 0.9%, 19.7% and 37.6% for TSH; 3.6%, 4.6% and 10.8% for FT4; 2.2%, 6.0% and 8.6% for FT3; and 0.9%, 15.4% and 84.9% for Tg (24). Index of individuality (II) for all parameters was between 0.2 and 0.7. The percentage above which the change between two measures is truly significant (reference change value) was 54.7% for TSH, 16.2% for FT4, 17.7% for FT3 and 42.8% for Tg (24). The integration of reliable BV characteristics, and especially RCV, can facilitate the interpretation of consecutive thyroid function tests in an individual and therefore have the potential to efficiently support clinical decisions regarding thyroid diseases.

References

1. Hashimoto K. Update on subclinical thyroid dysfunction. *Endocr J*. 2022;69(7):725–38.
2. Fatourehchi V. Subclinical hypothyroidism: An update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2022 Nov 5];84(1):65–71. Available from: <http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025619611608094/fulltext>
3. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2022 Nov 5];3(2):76–94. Available from: <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/3/2/ETJ362597.xml>
4. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2022 Nov 5];2(4):215–28. Available from: <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/2/4/ETJ356507.xml>
5. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Nov 5];9(6):281–95. Available from: <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/9/6/ETJ512790.xml>
6. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA* [Internet]. 2019 Jul 9 [cited 2022 Nov 5];322(2):153–60. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2737687>
7. van Vliet NA, Bos MM, Thesing CS, Chaker L, Pietzner M, Houtman E, et al. Higher thyrotropin leads to unfavorable lipid profile and somewhat higher cardiovascular disease risk: evidence from multi-cohort Mendelian randomization and metabolomic profiling. *BMC Med* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Nov 5];19(1):1–13. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-021-02130-1>
8. Furnica RM, Lazarus JH, Gruson D, Daumerie C. Update on a new controversy in endocrinology: Isolated maternal hypothyroxinemia. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(2).
9. Furnica RM, Gruson D, Lazarus JH, Maiter D, Bernard P, Daumerie C. First trimester isolated maternal hypothyroxinaemia: adverse maternal metabolic profile and impact on the obstetrical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(4).
10. Andersen S, Karmisholt J, Bruun NH, Riis J, Noahsen P, Westergaard L, et al. Interpretation of TSH and T4 for diagnosing minor alterations in thyroid function: a comparative analysis of two separate longitudinal cohorts. *Thyroid Res* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2022 Nov 5];15(1):1–8. Available from: <https://thyroidresearchjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13044-022-00137-1>
11. A Quick Reference Guide for Use of Thyroid Function Tests in Primary Care.
12. Recommendations | Thyroid disease: assessment and management | Guidance | NICE.
13. Rotondi M, Chiovato L, Pacini F, Bartalena L, Vitti P. Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Comment from the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association to the 2017 American Thyroid Association Guidelines—“The Italian Way.” <https://home.liebertpub.com/thy> [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Nov 5];28(5):551–5. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2017.0424>
14. Standardization of Thyroid Function Tests (C-STFT) - IFCC [Internet]. [cited 2022 Nov 5]. Available from: <https://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/sd-committees/c-stft/>
15. Thienpont LM, van Uytendange K, de Grande LAC, Reynders D, Das B, Faix JD, et al. Harmonization of Serum Thyroid-Stimulating Hormone Measurements Paves the Way

- for the Adoption of a More Uniform Reference Interval. *Clin Chem* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Sep 10];63(7):1248–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522444/>
16. de Grande LAC, (C-STFT) on behalf of the IC for S of TFT, van Uytfanghe K, (C-STFT) on behalf of the IC for S of TFT, Reynders D, (C-STFT) on behalf of the IC for S of TFT, et al. Standardization of Free Thyroxine Measurements Allows the Adoption of a More Uniform Reference Interval. *Clin Chem* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Nov 1];63(10):1642–52. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/63/10/1642/5612700>
 17. Kratzsch J, Baumann NA, Ceriotti F, Lu ZX, Schott M, van Herwaarden AE, et al. Global FT4 immunoassay standardization: an expert opinion review. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2021 May 26 [cited 2021 Jul 20];59(6):1013–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33554525>
 18. Mirjanic-Azaric B, Jerin A, Radic Z. Thyroid stimulating hormone values of clinical decisions of hypothyroidism measurement by three different automated immunoassays. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 2020 Feb 17 [cited 2022 Nov 5];80(2):151–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31841041/>
 19. Raverot V, Bonjour M, du Payrat JA, Perrin P, Roucher-Boulez F, Lasolle H, et al. Age- and Sex-Specific TSH Upper-Limit Reference Intervals in the General French Population: There Is a Need to Adjust Our Actual Practices. *Journal of Clinical Medicine* 2020, Vol 9, Page 792 [Internet]. 2020 Mar 14 [cited 2022 Nov 1];9(3):792. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/3/792/htm>
 20. Surks MI, Hollowell JG. Age-Specific Distribution of Serum Thyrotropin and Antithyroid Antibodies in the U.S. Population: Implications for the Prevalence of Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2022 Nov 1];92(12):4575–82. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/12/4575/2596923>
 21. Bosma M, du Puy RS, Ballieux BEPB. Screening for thyroid dysfunction with free T4 instead of thyroid stimulating hormone (TSH) improves efficiency in older adults in primary care. *Age Ageing* [Internet]. 2022 Sep 2 [cited 2022 Nov 5];51(9):1–5. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article/51/9/afac215/6730560>
 22. EFLM Biological Variation [Internet]. [cited 2022 Nov 5]. Available from: <https://biologicalvariation.eu/background>
 23. van der Spoel E, Roelfsema F, van Heemst D. Within-Person Variation in Serum Thyrotropin Concentrations: Main Sources, Potential Underlying Biological Mechanisms, and Clinical Implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 24;12:32.
 24. Mairesse A, Wauthier L, Courcelles L, Luyten U, Burlacu MC, Maisin D, et al. Biological variation and analytical goals of four thyroid function biomarkers in healthy European volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Dec 30];94(5):845–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33107075/>

Hypothyroïdie et personnes âgées



Hypothyroïdie en ouderen

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. Benoît Boland, UCL

Réunion de Consensus INAMI/RIZIV
24 novembre 2022

**Prise en charge de l'hypothyroïdie
et usage rationnel des hormones thyroïdiennes**

Nom de l'expert : Professeur Benoit BOLAND
Chef de Clinique, Service de Gériatrie
Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCLouvain
Professeur Ordinaire Clinique, Gériatrie
Faculté de médecine et de médecine dentaire, UCLouvain
benoit.boland@uclouvain.be

3. Hypothyroïdie et personnes âgées

3.a. Quels sont les critères diagnostiques de

1. l'hypothyroïdie subclinique (SCH) chez les personnes âgées ?
2. l'hypothyroïdie (HT) chez les personnes âgées ?

3.b. Quand traiter les personnes âgées ? Quels sont les critères ?

1. hypothyroïdie subclinique (SCH) ?
2. hypothyroïdie clinique (HT)

3.c. Comment traiter les personnes âgées avec

1. hypothyroïdie subclinique (SCH) ?
2. hypothyroïdie clinique (HT)

3.d. Comment assurer le suivi ?

1. hypothyroïdie subclinique (SCH) ?
2. hypothyroïdie clinique (HT)

Préambule : « chez les personnes âgées »

- Définitions : older people (≥ 65 years),
very old people (≥ 80 years)
oldest old people (≥ 80 years), ...
- Hétérogénéité en santé (Cardiovascular Health Study : older people (≥ 65 yrs)
Echelle clinique de fragilité : niveaux 1 à 9

Catégorie		Score clinique de fragilité Description clinique	Dépendances en AVJ Instrum.	Dépendances en AVJ base	Décès probable < 6 mois	Silhouette Posture
Très en forme	1	Energiques, robustes, très en forme Exercice régulièrement.	0	0	0	
Bien en forme	2	Aucun symptôme de maladie active. Exercice régulier ou par période	0	0	0	
Gère bien	3	Problèmes médicaux contrôlés Pas d'exercice régulier (hors marche)	0	0	0	
Vulnérable	4	Symptômes limitant les activités. Pas de dépendances d'autrui en AVJ i	0	0	0	
Légèrement fragile	5	Dépendances pour des AVJ i : finances, transport, médicaments ; <u>Pas de dépendance d'autrui pour les AVJ de base.</u> <i>Ou démence débutante</i>	+	0	0	
Modérément fragile	6	Dépendances d'autrui pour ttes les AVJ i (extérieures et ménage) ; et Dépendances d'autrui pour AVJ de base : escaliers, bain/douche, ± aide minimale pour l'habillement <i>Ou une démence modérée</i>	++	+	0	
Sévèrement fragile	7	Dépendances d'autrui pour ttes les AVJ b (soins personnels), et pas en fin de vie <i>Ou une démence sévère</i>	++	++	0	
Très sévèrement fragile	8	Dépendances d'autrui pour ttes les AVJ b (soins personnels), et en fin de vie	++	++	+	
En phase terminale	9	Personnes en fin de vie et pas de fragilité évidente	0	0	+	

CUSLuc \ Gériatrie \ 2022

- Symptômes aspécifiques et fréquents
Ralentissement, fatigabilité
Constipation, frilosité, somnolence
Troubles cognitifs (concentration, mémoire)
et psychologiques (tristesse, déprime, ...)
...

3.a.1. Quels sont les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie subclinique (SCH) chez les PAgées ?

- **SCH : état biologique** (pas maladie / morbidité) caractérisé par T4L normale (euthyroidie) et TSH majorée de façon persistante (≥ 3 mois)
NB : classification selon TSH < 10 (« 95% ») ou TSH ≥ 10 (« 5% »)
- **Critères « diagnostiques » du SCH dans la population adulte :**
Upper limit of the 95%CI of the distribution of levels in a population without thyroid disease (i.e. Percentile 97.5)
British Thyroid Association (BTA 2016) : TSH > 4.0 mUI/L
TRUST (RCT 2017) TSH > 4.59 mUI/L
- **TSH : sa valeur (normale) augmente avec l'âge**
Right shift toward higher TSH levels with increasing age
 - ❖ Age- ... specific TSH reference limits. L Boucai et al. Thyroid 2011 ; 21 : 5-11 [1]
US data from the NAHNES III (reference population : exclusion AB+ et TSH > 10)

AGE-, GENDER-, AND ETHNICITY-SPECIFIC TSH REFERENCE LIMITS

7

TABLE 1. COMPARISON OF DISEASE-FREE AND REFERENCE POPULATIONS ON THYROTROPIN MEDIAN, AND 2.5TH AND 97.5TH CENTILES FOR ALL SUBJECTS, BLACKS, MEXICAN AMERICANS, AND WHITES
RACIAL/ETHNIC GROUPS BY DECADES OF AGE

All						
Age (years)	Disease free (n = 15,133)			Reference population (n = 13,296)		
	2.5th centile	Median	97.5th centile	2.5th centile	Median	97.5th centile
All ages	0.43	1.41	5.04	0.42	1.40	4.30
13-19	0.41	1.30	3.98	0.41	1.30	3.78
20-29	0.40	1.30	3.98	0.40	1.30	3.60
30-39	0.39	1.30	4.17	0.38	1.25	3.60
40-49	0.44	1.41	4.75	0.44	1.40	3.90
50-59	0.50	1.58	5.07	0.49	1.50	4.20
60-69	0.46	1.70	5.56	0.46	1.66	4.70
70-79	0.47	1.83	7.11	0.47	1.74	5.60
80+	0.44	1.99	6.90	0.44	1.90	6.30

- ❖ Thyrotropin (TSH) reference range should be changed in older patients. A R Cappola. JAMA 2019, 322, 1961-62 (Editorial) [2]
 - The reference range provided by a laboratory test result should align with the threshold for additional medical action.
 - SCH is more likely to be detected in older individuals and is present in 14.5% of individuals aged ≥ 80 yrs (compared to the expected 2.5% in young individuals).
- **Critères pour la population âgée :**
Aucune Guideline internationale sur « SCH et personnes âgées »
(rappel : percentile 97.5 de la TSH = ~ 7 mUI/L)

3.a.2. Quels sont les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie (HT) chez les PAgées ?

- **Hypothyroïdie (HT) : état pathologique** (= maladie / morbidité), caractérisée par T4L basse et (malgré) une TSH majorée
- **Critères diagnostiques de l'HT chez les PAgées**
Les mêmes que pour la population adulte, càd T4L basse et TSH haute

3.b.1 Quand traiter les personnes âgées avec SCH ? Quels sont les critères ?

=> « (presque) jamais »

❖ UpToDate 2018. D S Ross. SCH in non-pregnant adults [3]

➔ « **Watch and wait** » in persons ≥ 65 years with TSH < 10 mIU/L

➔ « **Watch and wait** » in persons ≥ 70 years with TSH > 10 mIU/L

❖ NICE Guidance 2019 on Thyroid disease assessment and management. Summary. M Vasileiou et al. BMJ 2020, 368 : m41 [4]

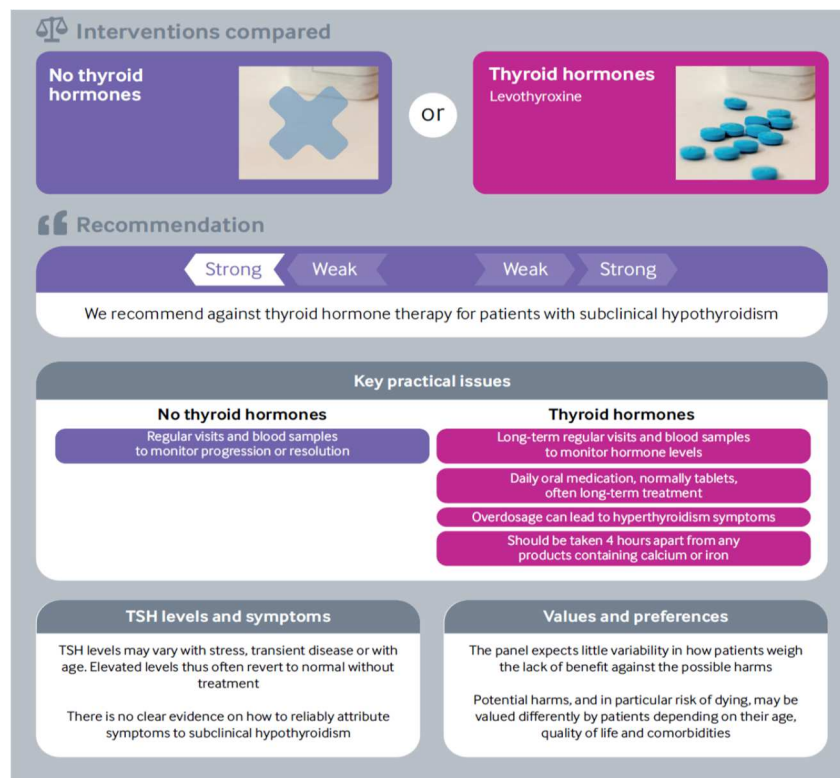
➔ **Ne pas les traiter**, même si TSH > 10

- *In older adults (≥ 65 yrs) with SCH, levothyroxine (T4) is not recommended as the treatment is less likely to result in an improvement of symptoms, and the potential harms of suppressing TSH are greater »
[based on experience & opinion of the Guideline Committee]*

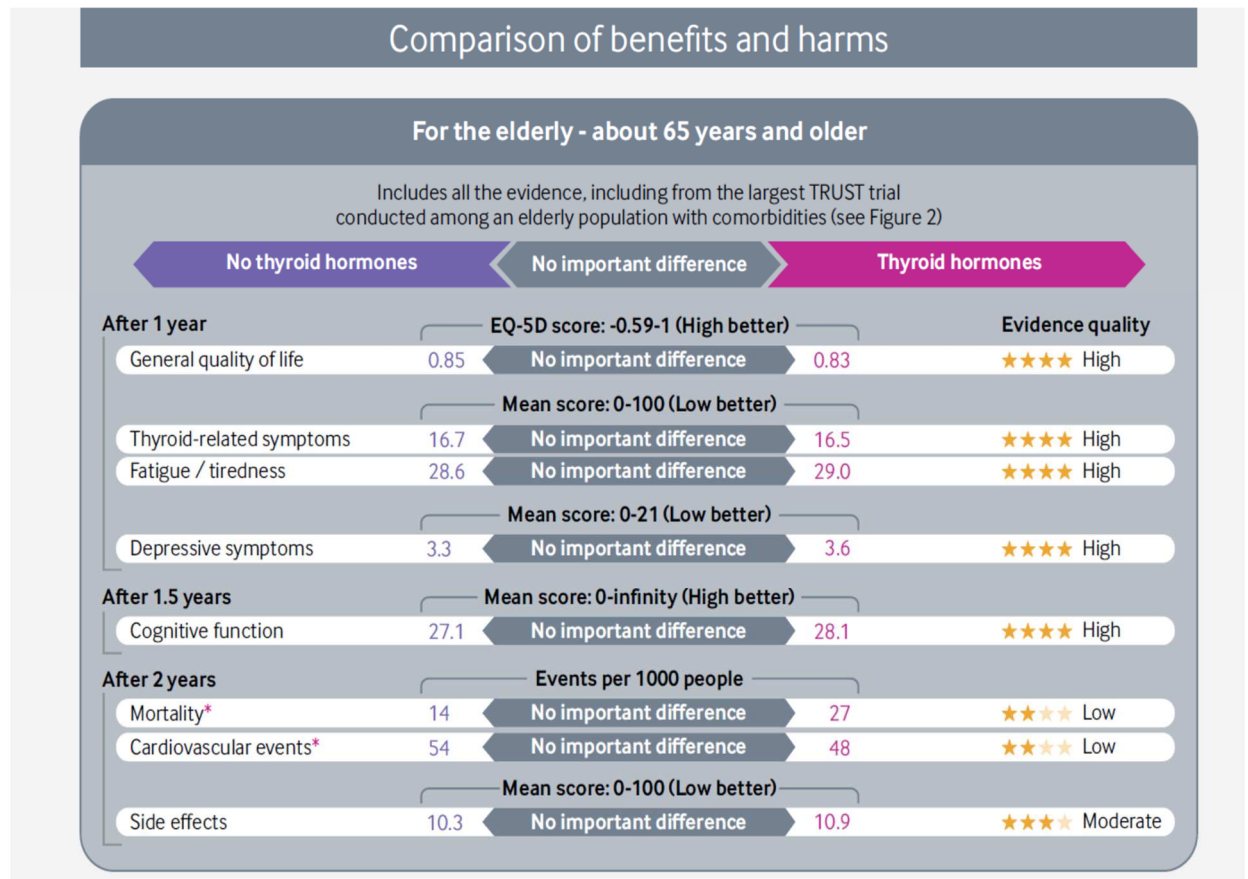
❖ Clinical practice guideline (CPG) on thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism. G E Bekkering ... M Vermandere. BMJ 2019 ; 365 :l2006 [5]

➔ **Strong recommendation against**

(in all adults, unless pregnancy or with TSH > 20)



- In older people (≥ 65 years), there was high certainty that there is little to no difference in general quality of life (QoL), thyroid related symptoms, depressive symptoms, fatigue, cognitive function, muscle strength, and BMI.
- The results are consistent across these outcomes, which strengthens our confidence that there really is a lack of benefit.
- On top of the absence of benefit, the panel is concerned about a signal of harm in those treated.



○ Systematic Review and Meta-Analysis

- ❖ Association of hypothyroidism and mortality in the elderly population. T Y Tsai et al
J Clin Endocrinol Metab 2020 105 :2068-80 [6]

27 cohort studies in patients ≥ 60 years with HT or with SCH :

No higher risk of all-cause mortality in patients with SCH (RR : 1.14 ; 95%CI 0.92-1.41)

- ❖ Effects (metabolic ones) of L-T4 on older patients with SCH. Ch Zhao et al.
Frontiers in Endocrinology 2022 ; 13 : article 913749 [7]

13 RCTs on SCH in patients ≥ 60 years :

No effect on fatigue, hypothyroidism symptoms, quality of life (QoL),
cognitive function, depression, blood pressure, body mass index (BMI),
bone mineral density (BMD), etc.

○ Narrative reviews

- ❖ Subclinical hypothyroidism. B Biondi, A R Coppola, D S Cooper.
JAMA 2019, 322 153-160 [8]
 - *TSH may surpass the upper limit of the traditional reference range of 4 to 5 mU/L in older persons -> overestimation of the prevalence of SCH in the older population.*
 - *There is no evidence of benefit from L-T4 in older persons with SCH.*
 - *L-T4 therapy may be associated with iatrogenic thyrotoxicosis, especially in older persons.*
- ❖ Subclinical hypothyroidism in older individuals. B Biondi, A R Coppola.
Lancet Diabetes Endocrinology 2022, 10 ; 129-141 [9]
 - *Over the past decade, new data have highlighted the difficulty of distinguishing SCH from normal aging in older individuals (≥ 65 years).*
 - *Studies showed no significantly increased incidence in adverse outcomes (cardiovascular, musculoskeletal, cognitive) in older individuals (≥ 65 years) when TSH was 4.5 to 7.0 mIU/L versus a euthyroid group.*
 - *In older individuals (≥ 65 years) with SCH, symptoms of hypothyroidism as well as cardiac and bone parameters did not improve after L-T4 treatment.*

○ Randomized control trial (RCT) :

❖ Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism.

D J Stott, ..., N Rodondi, ... , J Gussekloo, for the TRUST study group

NEJM 2017,376: 2534-44

[10]

➔ **No differences in any outcome** at 12 months

Question : Does levothyroxine provide clinical benefits in older persons with SCH ?

Method : RCT : Follow-up at 12 months : ~ 90%

placebo vs. intervention

At randomisation : 368 vs. 369 persons

Primary-outcome available : 320 vs. 318 persons

P I/C O

Persons : ≥ 65 years, with $4.6 < \text{TSH} < 19.99$ mUI/L

Table 1 75 $\pm$ 6 years

97% living at home

median daily drugs : 4 [IQR: 2 -6]

median Bartel : 20/20 [IQR: 14-20]

median iADL : 14/14 [IQR: 7-14]

median MMSE : 29/30 [IQR: 28-30]

Intervention : 50 μg (or 25 μg if weight < 50 kg or if ischaemic heart disease)

Titration to normal TSH (0.4 – 4.59)

Control : placebo

Outcomes, Primary

(Plannifiés : CV events and QoLife spécifique à la thyroïde)

Modifiés : QoLife spécifique à la thyroïde

Symptoms score, 4 items : 0 – 100 (best - worst)

Tiredness score, 7 items : 0 – 100 (best - worst)

MCID of 9 points (minimum clinically important difference)

At baseline : Symptoms score : 17 $\pm$ 17

Tiredness score : 25 $\pm$ 20

+ secondary outcomes: CV events, adverse events

<u>Results</u> :	Placebo (n= 320)	Levothyroxine (n=318)	Difference (95%CI)	p-value
Thyroid symptoms	16.7 $\pm$ 17.5	16.6 $\pm$ 16.9	0.0 (-2.0 to 2.1)	0.99
Tiredness score	28.6 $\pm$ 19.5	28.7 $\pm$ 20.2	0.4 (-2.1 to 2.9)	0.77

○ Persons ≥ 80 years : pooling of 2 RCTs

- ❖ Association between levothyroxine treatment and thyroid-related symptoms among adults aged 80 years and older with subclinical hypothyroidism

M Mooijaart, ..., D J Stott, ..., N Rodondi, ... J Gussekloo.

JAMA 2019 ; 322 : 1977- 86

[11]

➔ No improvement of hypothyroid symptoms or fatigue

Method : 2 RCTs :

placebo vs. intervention

At randomisation : 139 vs. 112 persons 80+

Primary-outcome available : 122 vs. 90 persons 80+

P I/C O

Persons: ≥ 80 years, with $4.6 < \text{TSH} < 19.99 \text{ mUI/L}$

Table 1 84.0 ± 3.3 years

94 % living at home

median daily drugs : 5 [IQR: 3 - 7]

median Bartel (0-20): 20 [IQR: 19 - 20]

median iADL (0-14) : 14 [IQR: 13 - 14]

median MMSE (0-30) : 28 [IQR: 27-29]

Intervention : levothyroxin, titrated to normal TSH (0.4 – 4.59)

Control : placebo

Outcomes, primary : QoLife spécifique à la thyroïde

Symptoms score, 4 items : 0 – 100 (best - worst)

Tiredness score, 7 items : 0 – 100 (best - worst)

MCID of 9 points (minimum clinically important difference)

At baseline : Symptoms score : 20 ± 19

Tiredness score : 25 ± 21

Secondary : CV events, adverse events

Results :

	Placebo (n= 122)	Levothyroxine (n=90)	Adj.Diff. (95%CI)	p-value
Thyroid symptoms	17.4 ± 18.1	19.3 ± 18.2	1.27 (-2.7 to 5.2)	0.53
Tiredness score	28.7 ± 19.9	28.2 ± 20.0	- 0.10 (-4.5 to 4.3)	0.96

○ Persons ≥ 65 yrs & cardiovascular outcomes: pooling of 2 RCTs (TRUST.65+ & IEMO.80+)

- ❖ Zijlstra et al. Frontiers in Endocrinolgy 2021,12, article 674841

[12]

➔ No difference in all CV events, nor in atrial fibrillation, or heart failure

○ Synthèse belge récente : Folia « Soins aux Personnes Agées »

- ❖ Hypothyroïdie subclinique chez la personne âgée : pas de bénéfice clinique pertinent du traitement de substitution par hormones thyroïdiennes.
Folia Pharmacotherapeutica 2022, 49 www.cbip.be/fr/folias/3830
[13]

Commentaires du CBIP

- Les données présentées ici confirment une **absence d'efficacité** (sur des critères cliniques) du traitement avec de la lévothyroxine chez des patients âgés présentant une hypothyroïdie subclinique persistante (TSH élevée et T4 normale).
- Les études ont inclus des patients avec des taux de TSH jusqu'à 19,99 mUI/l. Les données avec des taux de TSH ≥ 10 mUI/L sont les moins nombreuses, ce qui correspond à la répartition normale au sein de cette population (environ 5 % des patients de 65 ans et plus qui présentent une hypothyroïdie subclinique ont un taux de TSH au-delà de 10 mUI/L, 95 % sont en dessous de ces valeurs*). Ainsi donc, chez les patients âgés, les données pour des valeurs de TSH ≥ 10 mUI/L (qui est le seuil de traitement recommandé le plus souvent dans la population générale) sont limitées, et il n'y a pas de données pour des valeurs de TSH > 20 mUI/L.
- L'impact sur le quotidien du patient âgé d'un traitement avec des hormones thyroïdiennes est important. En effet, la **marge thérapeutique toxique** de la lévothyroxine est étroite (voir [RCM Intro 6.2](#)) et les interactions médicamenteuses potentielles sont nombreuses, avec impact de la polymédication, très fréquente dans cette population.
- Les valeurs de TSH augmentent progressivement avec l'âge, posant la **question du seuil de normalité pour cette valeur**, qui devrait être revue à la hausse chez les patients plus âgés, afin de réduire la pression à médicaliser un problème qui, en définitive, n'en serait pas un. Il n'y a pas de consensus actuel quant à une valeur précise pour ce seuil chez le patient âgé.

Conclusions pour la pratique

Étant donné l'absence de bénéfice clinique démontré, la charge que représente un traitement chronique avec de la lévothyroxine et les risques inhérents à ce traitement à marge thérapeutique-toxique étroite, chez des patients déjà souvent fragilisés et polymédiqués, **la balance bénéfice risque du traitement de substitution par hormones thyroïdiennes en cas d'hypothyroïdie subclinique persistante est défavorable chez la personne âgée (≥ 65 ans)**

3.b.2. Quand traiter les personnes âgées avec hypothyroïdie (HT) ? Quels sont les critères ?

= > « **toujours** » (sauf si toute démence sévère ou/et fin de vie)

Aucun RCT « T4-thyroxine vs. placebo » in adults

- ❖ NICE Guidance 2019 on Thyroid disease assessment and management. Summary.
BMJ 2020, 368 : m41 [4]
Pas de spécificités pour les 65+

3.c.1. Comment traiter les personnes âgées avec hypothyroïdie subclinique (SCH) ?

- Si pas de levothyroxine, ne pas la prescrire (to withhold)
 - ❖ A clinical practice guideline on thyroid hormones treatment for SCHypothyroidism
G E Bekkering ... M Vermandere. BMJ 2019, 365:l 2006 [5]
- Si le patient est sous levothyroxine, (envisager de) la déprescrire (to withdraw)
 - ❖ Successful withdrawal of thyroid hormone therapy in nursing home patients
P P Coll and N N Abourizk. J Am Board Family Practice 2000, 13 :403-407 [14]

Background. Substantial older patients might have thyroid hormone therapy prescribed inappropriately. We wanted to find out whether thyroid hormone therapy in selected nursing home patients could be withdrawn without adverse effect

Methods. All the patients from 4 nursing homes (Connecticut, USA) on L-T4 (n=115/915) Exclusion of those with history of TSH > 10 (n=40), who refused consent (n=31), or with other exclusion criteria, i.e with goiter/nodule, lithium or amiodarone, or TSH < 7 at baseline (n=22). Twenty-two NH residents were included

Intervention.

day 1 : L-T4 : 50% dose reduction

month 1 : TSH check. If TSH < 7, L-T4 withdrawn (stopped)

month 2 : TSH check. If TSH < 7, FT4 measured. If FT4 in reference range, no L-T4

month 4 : TSH check

Results. Successful withdrawal in 11 of the 22 residents (50%)

Conclusions. Success in one half of these NHome residents

Similar findings in studies conducted in community-dwelling persons

Many older patients began thyroid hormone therapy when younger either for inappropriate reason or for what turned out to be transient hypothyroidism

If the findings of this study are generalizable for other NHome residents, there are important implications for health and health care costs

3.c.2. Comment traiter les personnes âgées avec hypothyroïdie (HT) ?

- ❖ NICE Guidance 2019 Thyroid disease assessment and management. BMJ 2020, 368: m41

Levothyroxine (no evidence for l-iothyronin (L-T3)

Standardisation in treatment strategies for people with HT is currently lacking

Recommendation :

For older adults (≥ 65 years), consider starting levothyroxine at dose of 25-50 µg par day with titration [based on experience & opinion of the GC]

Start low, go slow

Empty stomach (30 min before breakfast or bed-time)

Traitements non-pharmacologiques : ? (macrogol, chaleur, ...)

3.d.1 Comment assurer le suivi des personnes âgées avec hypothyroïdie subclinique (SCH)?

❖ A clinical practice guideline on thyroid hormones treatment for SCHypothyroidism
BMJ 2019 ; 365 :l2006 Practical issues (for all adult ages)

	No treatment	Treatment with levothyroxine
 MEDICATION ROUTINE		Daily oral medication, normally tablets, often long term treatment
 TEST & VISIT	Regular visits and blood samples to monitor progression or resolution	Long term regular visits and blood samples to monitor hormone levels
 ADVERSE EFFECTS, INTERACTIONS & ANTIDOTE		Overdosage can lead to hyperthyroidism symptoms (decrease in bone mineral density, atrial fibrillation and other symptoms of drug induced hyperthyroidism) Levothyroxine should be taken 4 hours apart from any supplements that contain calcium or iron
 EMOTIONAL WELL-BEING	Patients may be anxious about the occurrence of overt clinical hypothyroidism Anxiety of taking no treatment for a known condition	Anxiety of taking treatment long term for a known condition
 COSTS & ACCESS	Costs accumulate with regular testing	Costs accumulate with long term treatment and regular testing
 FOOD & DRINKS		Should be taken on empty stomach or 3-4 hours since last meal. Do not eat for 30-60 minutes after taking levothyroxine

Fig 3| Practical issues about the use or non-use of thyroid hormones for subclinical hypothyroidism (SCH)

3.d.2 Comment assurer le suivi des personnes âgées avec hypothyroïdie (HT) ?

❖ NICE Guidance 2019 on Thyroid disease assessment and management. BMJ 2020 [4]
No recommendation specific for older patients. General recommendation :

- For adults who are taking L-T4 for primary HT, consider measuring TSH every 3 months until level has stabilised (2 similar measurements within the reference range three months apart), and then once a year. [experience & opinion of the GC]
- Aim to maintain TSH levels within the reference range when treating HT with L-T4
- If symptoms persist, consider adjusting the L-T4 dose further to achieve optimal well-being but avoid using L-T4 doses that cause TSH suppression. [based on experience & opinion of the Guideline Committee]

REFERENCES

- [1] An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific TSH reference limits. *Thyroid* 2011, 21 : 5-11
- [2] Thyrotropin (TSH) reference range should be changed in older patients. Anne R. Cappola. *JAMA* 2019, 322: 1961-62 (Editorial)
- [3] Subclinical hypothyroidism in non-pregnant adults. D S Ross. UpToDate 2018
- [4] Thyroid disease assessment and management : summary of the NICE Guidance (2019). *BMJ* 2020, 368 : m41
- [5] Clinical practice guideline (CPG) on thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism. *BMJ* 2019, 365: l2006
- [6] Association of hypothyroidism and mortality in the elderly population. *J Clin Endocrinol Metab* 2020, 105: 2068-80
- [7] Effects of levothyroxine on older patients with SCH : a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology* 2022, 13 : 913749
- [8] Subclinical hypothyroidism (narrative review). B Biondi, A R Cappola, D S Cooper. *JAMA* 2019, 322 153-160
- [9] Subclinical hypothyroidism in older individuals (narrative review). B Biondi, A R Cappola *Lancet Diabetes Endocrinology* 2022, 10 ; 129-141
- [10] Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. TRUST study group. *NEJM* 2017, 376 : 2534-44
- [11] Association between levothyroxine treatment and thyroid-related symptoms among adults aged 80 years and older with subclinical hypothyroidism. *JAMA* 2019, 322 : 1977- 86
- [12] Levothyroxine treatment and cardiovascular outcomes in older people with subclinical hypothyroidism. *Frontiers in Endocrinology* 2021,12, article 674841
- [13] Hypothyroïdie subclinique chez la personne âgée : pas de bénéfice clinique pertinent du traitement de substitution par hormones thyroïdiennes. *Folia Pharmacotherapeutica* 2022, 49 (06) www.cbip.be/fr/folias/3830
- [14] Successful withdrawal of thyroid hormone therapy in nursing home patients. *J Am Board Family Practice* 2000, 13 :403-407

Hypothyroïdie en zwangere vrouwen en vrouwen met fertiliteitsproblematiek



Hypothyroïdie et femmes enceintes et femmes ayant des problèmes de fertilité

[Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert](#)
[Prof. David Unuane, VUB](#)

Hypothyroïdie bij zwangerschap en vrouwen met fertiliteitsproblemen

**Prof. Dr. David Unuane
Kliniekhoofd endocrinologie –diabetologie
Universitair ziekenhuis Brussel**

1. Specifieke overwegingen in verband met zwangerschap en vrouwelijke fertiliteit

1.1. Schildklierfunctie tijdens de zwangerschap

Tijdens het eerste trimester is er een door de placenta geïnduceerde tijdelijke verhoging van de concentratie humaan choriongonadotrofine (HCG), die gewoonlijk een piek bereikt tussen 10 en 14 weken zwangerschap. HCG vertoont een sterke thyrotrofe activiteit aangezien de moleculaire structuur van HCG lijkt op die van het thyroid stimulerend hormoon (TSH) die een identieke alfa-subeenheid deelt. Als zodanig verhoogt HCG de productie van schildklierhormoon. Door negatieve feedback wordt serum-TSH bijgevolg verlaagd, wat leidt tot een lagere TSH-concentratie in vergelijking met pre-conceptionele TSH-niveaus (Figuur 1.). Deze verandering van TSH-concentratie kan variëren naargelang de populatie en etnische achtergrond.

Indien de schildklier niet kan voldoen aan de toegenomen vraag van schildklierhormoonproductie, bijvoorbeeld door jodiumtekort of veranderde schildklierintegriteit (auto-immuniteit; na thyreoïdectomie), kan dit leiden tot een (subklinische) hypothyroïdie. In fysiologische omstandigheden wordt schildklierhormoon (TH) voornamelijk gebonden aan serumeiwitten waarvan het meest belangrijke thyroxine bindend globuline (TBG) en in mindere mate albumine en transthyretine (TTR). Eenmaal in omloop zijn vrij en gebonden TH (T4 en T3) in evenwicht, waarbij slechts ongeveer 0,03% van het totale serum T4 en 0,3% van het totale serum T3 in ongebonden vorm aanwezig is. Oestrogeenspiegels stijgen aanzienlijk tijdens de zwangerschap, wat op zijn beurt de TBG-productie in de lever stimuleert. Dit resulteert tot een approximatieve verdubbeling van de TBG-concentratie rond de 16e week van de zwangerschap, die aanwezig blijft tot de bevalling. Bij gevolg is er een toename van het aantal bindingsplaatsen voor TH, wat aanleiding geeft tot een nieuw evenwicht van vrije en gebonden schildklierhormonen. Hierdoor neemt de vrije T4-concentratie (vT4) in de loop van de zwangerschap af, vooral tijdens het 2e en 3e trimester (1, 2, 3).

Naast deze fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap en etnische variaties worden diverse vT4-immunoassays verschillend beïnvloed door de toename van TBG tijdens de zwangerschap, wat leidt tot een significante variabiliteit in vT4-meting.

Daarom wordt geadviseerd om een methode- en zwangerschap specifieke referentiewaarden te gebruiken om de schildklierfunctie (TSH, vT4, vT3) tijdens de zwangerschap te interpreteren. Bovendien hebben populatie specifieke referentiewaarden de voorkeur, aangezien deze representatief zijn voor de bestudeerde populatie in termen van jodium- en auto-immuun status, factoren die de schildklierfunctie kunnen beïnvloeden (4).

De renale klaring van jodium neemt toe tijdens de zwangerschap, wat kan leiden tot jodiumtekort, vooral in jodiumarme gebieden (zoals België). Het gebrek aan voldoende jodium verhoogt het risico op (subklinische) hypothyroïdie bij de moeder (en foetus).

Daarom beveelt de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) een dagelijkse inname van jodium aan van 250 mcg tijdens de zwangerschap (3,4).

1.2. Nadelige effecten van hypothyreodie op de vrouwelijke fertiliteit

Het belang van schildklierhormonen werd benadrukt door de ontdekking van TSH-receptor en schildklierhormoonreceptoren (TR- α 1 en TR- β 1) op het ovariumoppervlak epitheel en in eicellen van de primordiale, primaire en secundaire follikels (5). Schildklierhormonen lijken dus deel te nemen aan de complexe regulatie van de eierstokfunctie. Schildklierhormonen kunnen ook op indirecte wijze de vruchtbaarheidsaspecten beïnvloeden, door hun invloed op de secretie van het gonadotropine-releasing hormoon (GnRH) en prolactine evenals op de niveaus van geslachtshormoonbindend globuline (SHBG). Hypothyroïdie leidt dan ook tot menstruele

afwijkingen in 25% tot 60% bij vrouwen met hypothyreoïdie vergeleken met 10% bij vrouwen met euthyreoïdie. Deze menstruele afwijkingen herstellen in het algemeen bij bereiken van euthyreoïdie onder schildklierhormoon substitutietherapie (6,7,9).

Daarnaast wordt hypothyroïdie met andere vroege en late zwangerschapscomplicaties in verband gebracht, zoals pre-eclampsie en zwangerschapshypertensie, vroegtijdige bevalling, laag geboortegewicht en neuropsychologische en cognitieve stoornis bij het kind (4).

De associatie van subklinische hypothyreoïdie (SCH) met onvruchtbaarheid is niet consistent in de literatuur. Dit kan gedeeltelijk worden verklaard door verschillende afkapwaarden die worden gebruikt om de bovengrens van de normaalwaarde van de TSH-concentratie te bepalen en een gebrek aan goed ontworpen prospectieve studies (7).

1.3. Nadelige effecten van schildklier auto-immuniteit op de vrouwelijke fertiliteit

Het onderliggende causale mechanisme dat een mogelijke negatieve impact van schildklier auto-immuniteit (Thyroid autoimmunity = TAI) op vruchtbaarheidsaspecten kan verklaren, blijft hypothetisch.

Eenzijds verhoogt een positieve TAI-status het risico op het ontwikkelen van (subklinische) hypothyreoïdie. Vrouwen met TAI hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van (sub)klinische hypothyreoïdie tijdens een spontane zwangerschap (8). Aan de andere kant wordt gespeculeerd dat de aanwezigheid van TAI een algemene immuun-dysbalans weerspiegelt die mogelijk kan leiden falen van implantatie. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat schildklierantistoffen direct oorzakelijk zijn, waardoor de aanwezigheid van schildklierantistoffen een ongunstig effect kan hebben op de eicel- en embryokwaliteit. Ook werden andere oorzaken van onvruchtbaarheid in verband gebracht met TAI, zoals polycysteus-ovariumsyndroom en endometriose (7).

1.4. Het mogelijke voordeel van levothyroxine op de vrouwelijke fertiliteit

1.4.1. Hypothyroïdie

Gezien de menstruele stoornissen en andere negatieve zwangerschap uitkomst moeten vrouwen met hypothyreoïdie behandeld worden (4). Behandeling van hypothyreoïdie met levothyroxine herstelt gewoonlijk een normaal menstruatiepatroon, keert hormonale veranderingen om en verbetert de vruchtbaarheid (6,9).

1.4.2. Subklinische hypothyroïdie (SCH)

Er zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) over het voordeel van behandeling met levothyroxine voor SCH op vruchtbaarheid en conceptie bij spontane zwangerschap.

Een meta-analyse van 3 RCT's toonde enig gunstig effect van levothyroxinebehandeling op zwangerschap na ART bij vrouwen met subklinische hypothyreoïdie aan (10). De geïncludeerde studies verschilden echter met betrekking tot de bovengrens van TSH om SCH te definiëren. Een meerwaarde van levothyroxine werd dan ook pas gezien indien de TSH-concentratie het limiet vaak 4 mU/L overschreed. Toch kan een behandeling met levothyroxine bij TAI- positieve vrouwen met een TSH ≥ 2.5 mIU/L in het geval van ART in selectieve gevallen overwogen worden (zie ook punt 1.5) (14)

1.4.3. Euthyroidie

Op dit moment is het voordeel van behandeling met levothyroxine op zwangerschapsuitkomsten bij euthyreoïde vrouwen met TAI, zowel voor spontane zwangerschap als na ART, twijfelachtig.

In het geval van ART lijkt behandeling met levothyroxine geen meerwaarde te hebben bij TAI-positieve euthyreoïde vrouwen. Een behandeling met levothyroxine lijkt dan ook niet in een hoger percentage levendgeborenen of zwangerschappen te resulteren in vergelijking met placebo (7,15,16).

1.5. Impact van ovariële hyperstimulatie op de schildklierfunctie

Kunstmatige voortplantingstechnologie (Assisted reproductive technology= ART) met ovariële hyperstimulatie (OHS) kunnen soms aanleiding geven tot aanzienlijk stijgen TSH-concentraties vóór de zwangerschap, vooral bij vrouwen met TAI (11,12). Dit is te verklaren door de belangrijke stijging van oestrogenen tijdens hyperstimulatie en het effect op TBG-productie in de lever (zie supra). Gedetailleerde informatie over het effect van hypothyreoïdie op gecontroleerde ovariële hyperstimulatie (COH) en ivf-uitkomsten is beperkt, aangezien er geen gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken beschikbaar zijn. Het is waarschijnlijk dat we deze gegevens nooit zullen hebben, aangezien het onethisch lijkt om patiënten met een hypothyreoïdie niet te behandelen.

2. Antwoorden op juryvraag

a. Zwangerschap

i. 1) Welke zijn de criteria om de diagnose “subklinische hypothyroïdie” bij zwangere vrouwen te kunnen stellen?

In het algemeen wordt een subklinische hypothyroïdie (SCH) gedefinieerd door een verhoogd serum TSH (boven de referentiewaarde) samen met normaal vrij T4.

2) Welke zijn de criteria om de diagnose “hypothyroïdie” bij zwangere vrouwen te kunnen stellen?

In het algemeen wordt een hypothyroïdie gedefinieerd door een verhoogd serum TSH (boven de referentiewaarde) samen met laag vrij T4 (lager dan de referentiewaarde).

Het zwangerschap specifieke TSH-referentiebereik moet als volgt worden gedefinieerd:

Indien beschikbaar, moeten populatie- en trimester-specifieke referentie bereiken voor serum-TSH tijdens de zwangerschap worden bepaald door het instituut/laboratorium van een zorgverlener, en moet het de typische populatie vertegenwoordigen voor wie zorg wordt verleend. Referentie bereiken moeten worden gedefinieerd bij gezonde, TPOAb-negatieve zwangere vrouwen met een optimale jodiuminname en zonder schildklierandoeningen.

Wanneer dit niet haalbaar is, kunnen zwangerschap specifieke TSH-referentie bereiken gebruikt worden, verkregen van vergelijkbare patiëntenpopulatie en uitgevoerd met vergelijkbare TSH-assays.

Indien interne of overdraagbare zwangerschap specifieke TSH-referentie bereiken niet beschikbaar zijn, kan een bovengrens van 4.0 mU/L worden gebruikt. Voor de meeste testen betekent dit een verlaging van de niet-zwangere TSH-boven referentielimiet van 0.5 mU/L. Deze referentielimiet moet in het algemeen worden toegepast vanaf het late eerste trimester (week 7-12) met een geleidelijke terugkeer naar het niet-zwangere bereik in het 2e en 3e trimester (4).

Meting van vrij T4 (vT4) -concentratie door geautomatiseerde immunoassays resulteert in een significante en testafhankelijke verlaging van de gemeten serum-vT4-concentraties in het derde trimester. Bovendien wordt deze meting bij zwangere vrouwen gecompliceerd door de toename van TBG en afname van de albumineconcentraties. Het gebruik van populatie gebaseerde, trimester specifieke referentie bereiken voor vT4 bepaald door het instituut/laboratorium van een zorgverlener blijft de beste manier om dit probleem aan te pakken.

Andere methoden voor directe meting, zoals meting door evenwichtsdialyse, ultrafiltratie of vloeistofchromatografie/tandem-massaspectrometrie (LC/MS/MS), worden minder beïnvloed door de zwangerschap gerelateerde veranderingen in serumeiwitten, maar zijn aanzienlijk duurder en worden dus weinig gebruikt (4).

ii. Is een schildklier-screening in deze specifieke populatie aanbevolen?

(Subklinische) hypothyreoïdie wordt geassocieerd met zwangerschapscomplicaties. Schildkliertesten zijn bovendien algemeen beschikbaar en gemakkelijk uit te voeren. Hierdoor is er algemene discussie over het nut van universele screening op schildklierdisfunctie bij asymptomatische zwangere vrouwen. Dit blijft echter controversieel vanwege onvoldoende gegevens die een voordeel van schildklierhormoonvervanging aantonen. Hierop volgend geven de meeste richtlijnen (4) de voorkeur aan een gerichte benadering van screening bij hoog risicogroepen:

Zwangere vrouwen met een van de volgende aandoeningen komen in aanmerking voor screening:

- Wonen in een gebied met matige tot ernstige jodiumtekort
- Symptomen van hypothyreoïdie
- Familie of persoonlijke geschiedenis van schildklierziekte
- Leeftijd >30 jaar
- Persoonlijke geschiedenis van:
 - Schildklierperoxidase (TPO) antilichamen
 - Struma
 - Type 1-diabetes
 - Hoofd-hals bestraling
 - Herhaalde miskraam of vroeggeboorte
 - Meerdere eerdere zwangerschappen (twee of meer)
 - Obesitas klasse 3 (body mass index [BMI] ≥ 40 kg/m²)

- Onvruchtbaarheid
- Voorafgaande schildklieroperaties
- Gebruik van amiodaron, lithium of recente toediening van gejodeerde radiologische contrastmiddelen

iii. Hoe behandelen? Is er hierbij een rol weggelegd voor voeding en nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke?

Rekening houdend met de mogelijke nadelige gevolgen van een maternale **hypothyroïdie** op het verloop van de zwangerschap (zie supra) is een orale substitutietherapie met levothyroxine (LT4) aanbevolen. Bij een **nieuwe diagnose van hypothyroïdie** kan een startdosis van 1.2 -1.6 µg/kg/dag gebruikt worden (4).

Een systematische behandeling **in het geval van SCH** is aanbevolen bij een TSH-waarde boven de 10.0 mU/L onafhankelijk van de auto-immuun status.

Een behandeling lijkt eveneens aanbevolen bij een TSH-waarde boven de zwangerschap specifieke TSH-referentie (of boven een TSH-waarde ≥ 4.0 mU/L indien de zwangerschap specifieke TSH-referentie niet beschikbaar is) bij vrouwen met een verhoogd risico op ontwikkeling van hypothyroïdie tijdens de zwangerschap (TAI+).

Hier kan een startdosis van 1.0 µg/kg/dag gebruikt worden (4).

Een redelijke doelstelling is om een TSH-concentratie in de onderste helft van het trimesterspecifieke referentiebereik te bereiken. Als dit niet beschikbaar is, is het redelijk om te streven naar TSH-concentratie ≤ 2.5 mU/L (4).

Bij vrouwen met **hypothyreoïdie die reeds worden behandeld met levothyroxine** en die een zwangerschap plannen, moet de serum-TSH vóór de conceptie worden geëvalueerd en moet de dosis levothyroxine worden aangepast om een TSH-waarde tussen de onderste referentielimiet en 2.5 mU/L te bereiken (4).

Bij vermoedelijke of **bevestigde zwangerschap bij patiënten met een gekende hypothyreoïdie** onder substitutietherapie moet hun dosis levothyroxine met ~20-30% verhoogd worden (bv door wekelijks 2 extra tabletten van de huidige dagelijkse levothyroxinedosering van de patiënt toe te dienen) (4).

Er zij geen algemene aanbevelingen voor nutritionele supplementen anders dan jodium.

Alle zwangere vrouwen dienen dagelijks ongeveer 250 mcg jodium in te nemen.

Vrouwen die zwanger willen worden of momenteel zwanger zijn, dienen hun dieet aan te vullen met een dagelijks oraal supplement dat 150 mcg jodium bevat in de vorm van kaliumjodide. Hier wordt optimaal 3 maanden voor de geplande zwangerschap mee gestart (4)

iv. Hoe opvolgen?

Tijdens de zwangerschap dienen de schildkliertesten om de 4-6 weken gecontroleerd te worden.

Na de bevalling moet LT4 worden verlaagd tot de dosis vóór de conceptie van de patiënt. Aanvullende schildklierfunctietesten dienen ongeveer 6 weken na de bevalling te worden uitgevoerd (4).

b. Fertiliteitsproblemen

i. 1) Hoe de link leggen tussen fertiliteit en subklinische hypothyroïdie? Welke testen/onderzoeken zijn hierbij zinvol en welke niet?

Een positieve TAI-status verhoogt het risico op het ontwikkelen van (sub)klinische hypothyreoïdie vooral tijdens de zwangerschap (zie supra).

Gezien het mogelijke nadelige effect van schildklierdysfunctie op de vruchtbaarheid lijkt het aangewezen patiënten geconfronteerd met onvruchtbaarheid, te screenen op onderliggende schildklieraandoeningen. De initiële laboratoriumbeoordeling moet ten minste TSH en TPO-abs omvatten (4).

ii. Is een screening in geval van fertiliteitsproblematiek aanbevolen?

Gezien het mogelijke nadelige effect van schildklierdisfunctie op de vruchtbaarheid lijkt het aangewezen patiënten geconfronteerd met onvruchtbaarheid, te screenen op onderliggende schildklieraandoeningen. De initiële laboratoriumbeoordeling moet ten minste TSH en TPO-abs omvatten. De meerwaarde van het bepalen van Tg- abs in deze context is op dit moment nog niet helemaal duidelijk in de literatuur (4, 13)

iii. Hoe behandelen?

Rekening houdend met de mogelijke nadelige gevolgen van een maternale hypothyroïdie op de vrouwelijke fertiliteit (zie supra) is een orale substitutietherapie met levothyroxine (LT4) aanbevolen. Bij een **nieuwe diagnose van hypothyroïdie** kan een startdosis van 1.2 -1.6 µg/kg/dag gebruikt worden (4)

Een systematische behandeling **in het geval van SCH** is aanbevolen bij een TSH-waarde boven de 10.0 mU/L.

Een behandeling lijkt eveneens aanbevolen bij een TSH-waarde boven de zwangerschap specifieke TSH-referentie (of boven een TSH-waarde ≥ 4.0 mU/L indien de zwangerschap specifieke TSH-referentie niet beschikbaar is) bij vrouwen met een verhoogd risico op ontwikkeling van hypothyroïdie tijdens de zwangerschap (TAI+) (4).

Hier kan een startdosis van 1.0 µg/kg/dag gebruikt worden.

Een behandeling kan in sommige gevallen overwogen worden vanaf een TSH-waarde ≥ 2.5 mIU/L bij TAI positieve vrouwen met oog op een hyperstimulatie behandeling in het kader van ART (zie punt 1.5).

Hier kan een startdosis van 1.0 µg/kg/dag gebruikt worden (zie figuur 2), (14)

Een redelijke doelstelling is om een TSH-concentratie in de onderste helft van het trimester-specifieke referentiebereik te bereiken. Als dit niet beschikbaar is, is het redelijk om te streven naar TSH-concentratie ≤ 2.5 mU/L (4)

Bij vrouwen met **hypothyreoïdie die reeds worden behandeld met levothyroxine** en die een zwangerschap plannen, moet de serum-TSH vóór de conceptie worden geëvalueerd en moet de dosis levothyroxine worden aangepast om een TSH-waarde tussen de onderste referentielimiet en 2.5 mU/L te bereiken (4)

Bij vermoedelijke of **bevestigde zwangerschap bij patiënten met een gekende hypothyreoïdie** onder substitutietherapie moet hun dosis levothyroxine met ~20-30% verhoogd worden (bv door wekelijks 2 extra tabletten van de huidige dagelijkse levothyroxinedosering van de patiënt toe te dienen) (4).

Een systematische behandeling bij euthyreoïde, TPO-abs/Tg-abs positieve vrouwen lijkt niet gerechtvaardigd. Hier zou eerder een zorgvuldige longitudinale follow-up van de schildklierfunctie, vooral tijdens de zwangerschap, kunnen worden aanbevolen (7,15,16).

Is er hierbij een rol weggelegd voor voeding en nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke?

Vrouwen die zwanger willen worden of momenteel zwanger zijn, dienen hun dieet aan te vullen met een dagelijks oraal supplement dat 150 mcg jodium bevat in de vorm van kaliumjodide. Hier wordt optimaal 3 maanden voor de geplande zwangerschap mee gestart (4).

iv. Hoe opvolgen?

Op basis van de beschikbare gegevens lijkt het erop dat in het geval van een duidelijke schildklierdisfunctie onmiddellijk een geschikte behandeling moet worden gestart.

Subklinische hypothyreoïdie wordt het best behandeld wanneer TSH-waarden de normale bovenwaarde overschrijden die wordt gedefinieerd door de populatie specifieke niet-zwangere waarden, of bij afwezigheid van deze referentie bereiken met een vaste afkapwaarde van 4 mU/L.

Een initiële controle van de schildkliertesten is aanbevolen na 4- 6 weken (4).

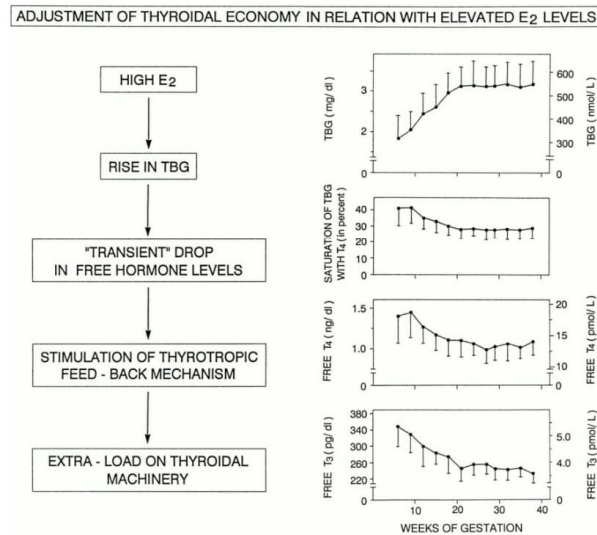
Referenties

1. Glinoe D. 1997. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 18(3):404-33.
2. Weeke J, L. Dybkjær L, Granlie K, Eskjær Jensen S, Kjærulff E, Laurberg P, Magnusson B. 1982. A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrinol.* 101: 531-537.
3. Lazarus JH 2011. Thyroid function in pregnancy. *British Medical Bulletin*. 97: 137-148
4. Alexander EK, Elizabeth N, Pearce EN et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; 27: 315-389.
5. Aghajanova L, Lindeberg M, Carlsson IB, Stavreus-Evers A, Zhang P, Scott JE, Hovatta O, Skjöldebrand-Sparre L. 2009. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue. *Reprod Biomed Online*; 18(3):337-347
6. Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Dec;25(6):861-73.
7. Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020
8. Medici M, Timmermans S, Visser W, De Muinck Keizer-Schrama SM, Jaddoe VW, Hofman A, Hooijkaas H, De Rijke YB, Tiemeier H, Bongers-Schokking JJ, Visser TJ, Peeters RP, Steegers EA. 2013. Maternal thyroid hormone parameters during early pregnancy and birth weight: the Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab* ; 98: 59-66.
9. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D 2010 Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 31:702–755.
10. Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K et al. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update* 2013; 19 :251-258.
11. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H et al. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with – and without thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3808-3812.
12. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, et al. Impact of the ovarian hyperstimulation syndrome on thyroid function. *Thyroid* 2008; 18:801-802.
13. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E et al. Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? *Thyroid* 2013. 23: 1022-1028
14. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J.* 2021,281-295.
15. Wang H, Gao H, Chi H et al. Effect of levothyroxine on miscarriage among women with normal thyroid function and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization and embryo transfer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318:2190–2198.
16. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med.* 2019; 380: 1316-1325.

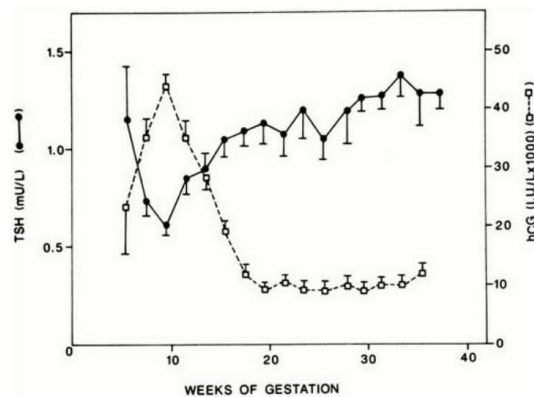
Figuur 1.

Figure 1 . Physiologic adaptations of thyroid function during pregnancy

a.



b.

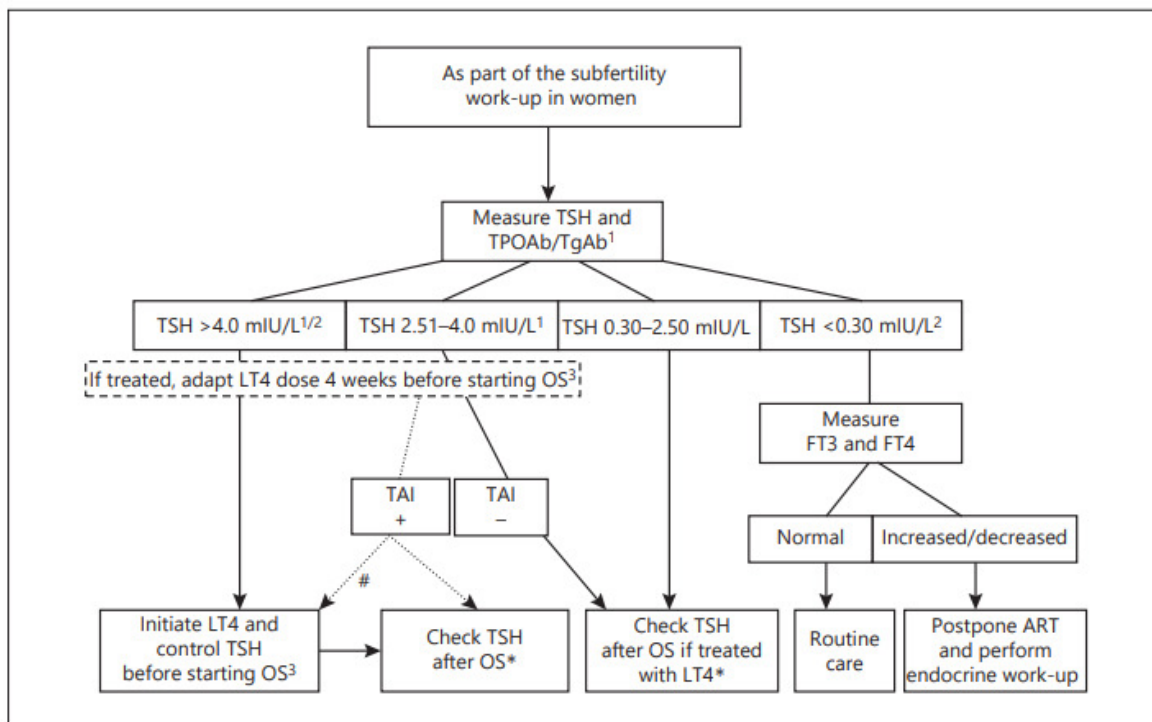


- Schematic representation of the feedback regulatory mechanisms between the rise in TBG levels, the trend toward a reduction in free hormone concentrations, and the stimulation of the pituitary-thyroid axis. In the right part of the figure, data collected in 606 normal pregnancies in Brussels are illustrated, showing the progressive rise in serum TBG during the first part of gestation, accompanied by a progressive decrease in the free T_4 index (saturation level of TBG by T_4), and free T_4 and T_3 concentrations.
- Serum TSH and hCG as a function of gestational age in 606 healthy pregnant women. Between 8 and 14 weeks gestation, the changes in hCG and TSH levels are mirror images of each other, and there is a significant negative correlation between the individual TSH and hCG levels ($P < 0.001$). Each point gives the mean value ($\pm$ se) of individual determinations pooled for 2 weeks

D. Glinier et al. J Clin Endocrinol Metab 1990

Figuur 2.

Algorithm for workup and management of thyroid disorders in women of subfertile couples starting an ART procedure.



2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. Eur Thyroid J. 2021

Hypothyroïdie en obesitas



Hypothyroïdie et obésité

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Bruno Lapauw, UGent

RIZIV/INAMI Consensusvergadering: Aanpak van hypothyroïdie en rationeel gebruik van schildklierhormonen

Hypothyroïdie en lichaamsgewicht

Bruno Lapauw
Kliniekhoofd
Dienst Endocrinologie
Universitair Ziekenhuis Gent
Docent UGent

27 oktober 2022

1. Hypothyroïdie en lichaamsgewicht

1.1. Bestaat er een eventueel (oorzakelijk) verband tussen lichaamsgewicht en hypothyroïdie?

Adequate blootstelling aan schildklierhormoon is van cruciaal belang voor de energiehomeostase en de thermogenese. Anabole effecten van schildklierhormoon met betrekking tot proteïne-aanmaak dragen bij tot groei tijdens kindertijd en adolescentie, en tijdens de volwassenheid tot onderhoud van metabool actieve weefsels. Een teveel of tekort aan blootstelling aan schildklierhormoon (of stoornissen in de weefselgevoeligheid of het metabolisme van schildklierhormoon) zorgt voor veranderingen in basale hartfrequentie, ademhalingsfrequentie, motiliteit van het gastro-intestinaal stelsel en de lichaamstemperatuur (zowel via effecten op de basale als facultatieve thermogenese). Op moleculair vlak zorgt blootstelling aan schildklierhormoon ondermeer voor een ontkoppeling van de oxidatieve fosforylatie, minder efficiënte adenosine trifosfaat (ATP) synthese en op die manier tot inefficiënter gebruik van de beschikbare energie met verhoogde warmteproductie. Daarnaast is aangetoond dat schildklierhormonen verschillende intracellulaire processen van het intermediair metabolisme zoals eiwitombouw, koolhydraat en lipiden metabolisme beïnvloeden. Het belang van al deze effecten op het globale energie-verbruik blijkt o.a. uit de omgekeerde relatie tussen thyroïd stimulerend hormoon (TSH) spiegels en metingen van het rustmetabolisme (RMR) die aangetoond is in meerdere observationele en experimentele studies (2018; Silva, 2003; Mullur *et al.*, 2014; Samuels *et al.*, 2018).

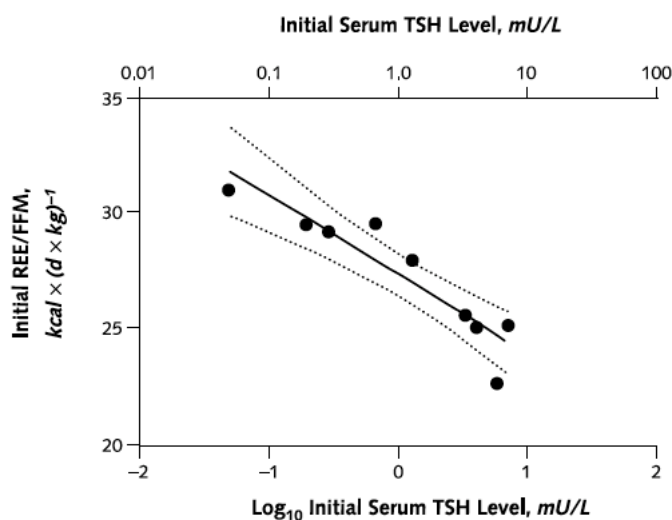


Fig. 1: correlatie tussen RMR en TSH spiegels in patiënten met hypothyroïdie onder levothyroxine behandeling (Silva, 2003)

Vanuit dit theoretisch kader valt bij langdurige en voldoende uitgesproken hypothyroïdie inderdaad een toename van het lichaamsgewicht te verwachten. Hoewel men zou verwachten dat dit bij gedaald energieverbruik met name door een toename in vetmassa zou zijn, werd dit niet eenduidig bevestigd door studies die onderzoek verrichtten naar veranderingen in lichaamssamenstelling bij patiënten die behandeld worden voor overte hypothyroïdie. Meer zelfs, schildklierhormoonsubstitutie bij patiënten met overte hypothyroïdie verminderde met name de lean mass (vetvrije massa), wat grotendeels toegeschreven wordt aan correctie van de toegenomen waterretentie bij personen met hypothyroidie.

Tenslotte heeft schildklierhormoon ook een stimulerend effect op de eetlust en is de eetlust vaak gedaald bij patiënten met overte hypothyroïdie wat natuurlijk een remmend effect kan hebben op de theoretisch verwachte toename in lichaamsgewicht.

In observationele, populatie-gebaseerde studies werden positieve verbanden beschreven tussen TSH-spiegels en de body mass index (BMI) en werden hogere TSH-spiegels gevonden bij personen met obesitas in vergelijkingen met personen met een normaal lichaamsgewicht (Rotondi *et al.*, 2009; Valdes *et al.*, 2017). Een recente meta-analyse (van Hulsteijn *et al.*, 2020) vond 27 studies die bij personen met obesitas de frequentie van (subklinische) hypothyroïdie onderzochten. Hoewel de bekomen resultaten sterk verschilden tussen de geïncludeerde studies werd een gepoolde prevalentie van 14,0% voor overte (net gediagnostiseerde dan wel behandelde) en 14,6% voor subklinische hypothyroïdie bekomen, wat hoger is dan de prevalentie gerapporteerd in de algemene populatie. Er dient hierbij wel opgemerkt dat recruitment bias waarschijnlijk is gezien sommige studies bijvoorbeeld exclusief rapporteerden over patiënten die kandidaat waren voor bariatrische heelkunde.

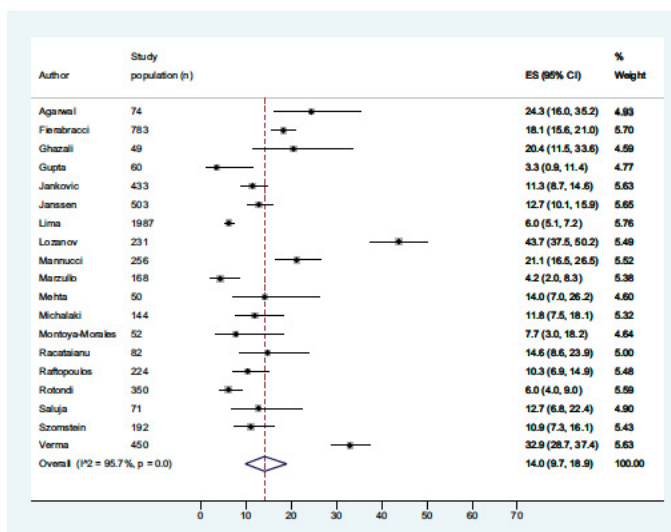


Figure 2: prevalence of overt hypothyroidism in patients with obesity (van Hulsteijn *et al.*, 2020)

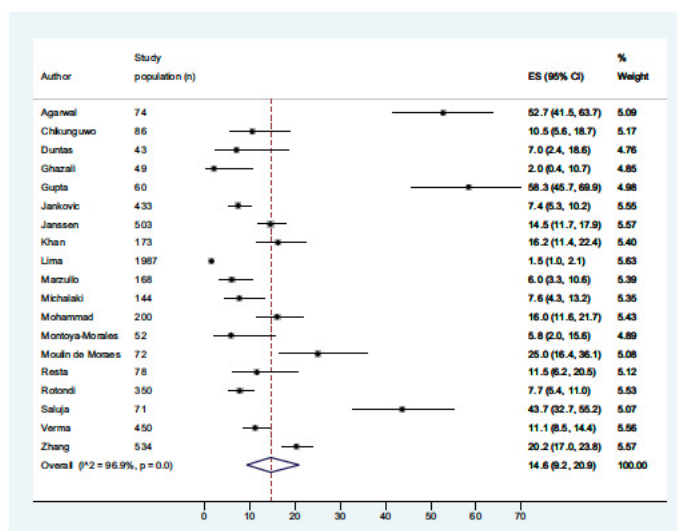
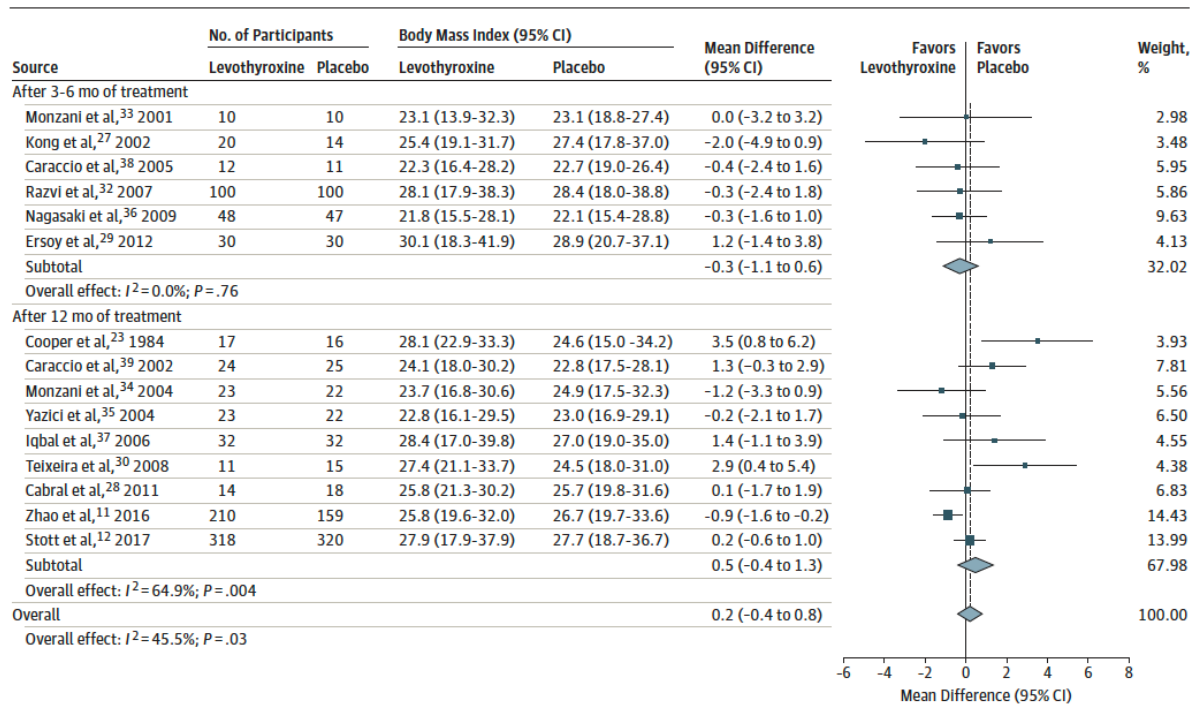


Figure 3: prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with obesity (van Hulsteijn *et al.*, 2020)

Er lijkt dus een relatie te zijn tussen verhoogde TSH spiegels en (over)gewicht en meer frequent van (subklinische) hypothyroïdie bij personen met obesitas. Anderzijds dient - zoals ook vermeld in de ESE2020 richtlijn (Pasquali *et al.*, 2020) - opgemerkt dat obesitas in de overgrote meerderheid van de gevallen niet te wijten is aan een specifieke hormonale stoornis inclusief hypothyroïdie. Bovendien, hoewel overgewicht gerapporteerd werd in iets meer dan de helft van patiënten met overte hypothyroïdie, is de geobserveerde gewichtstoename bij hypothyroïdie meestal eerder beperkt (Salvini *et al.*, 2014). Evenzeer zijn de effecten van opstart van schildklierhormoon bij personen met hypothyroïdie over het algemeen weinig uitgesproken (meestal <10% van het lichaamsgewicht) en wordt enkel bij overte hypothyroïdie een gewichtsverlies van enkele kilogrammen bereikt (wat zoals hoger vermeld tenminste ten dele door correctie van de toegenomen waterretentie verklaard kan worden). Een recente meta-analyse van 15 studies die levothyroxine substitutietherapie versus placebo vergeleek bij patiënten met subklinische hypothyroïdie (maar niet noodzakelijk met overgewicht of obesitas) vond een niet-significant verschil in BMI van 0,2 kg/m² (Feller *et al.*, 2018).

Figure 4. Randomized Clinical Trials of Levothyroxine Therapy in Subclinical Hypothyroidism Outcomes on Body Mass Index



Figuur 4: meta-analyse van gerandomiseerde klinische studies in subklinische hypothyroïdie - uitkomsten op BMI (Feller *et al.*, 2018).

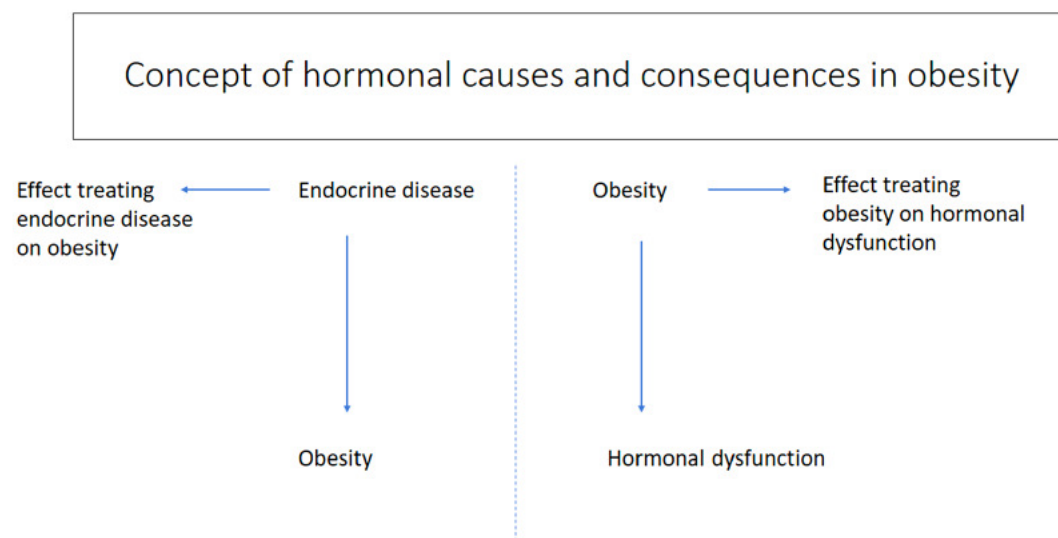
Tenslotte zijn er tot heden weinig verbanden aangetoond tussen prevalentie subklinische hypothyroïdie en incidentie obesitas-gerelateerde aandoeningen zoals diabetes. Een recente individuele participant data-analyse van 1782 personen met subklinische hypothyroïdie kon geen verhoogd risico voor incidentie diabetes mellitus vaststellen ten opzichte van personen met een euthyreote status (Alwan *et al.*, 2022). Hierbij dient opgemerkt dat deze analyse niet beperkt was tot personen met obesitas, de gemiddelde BMI van de ganse studiepopulatie bedroeg 26 kg/m².

Samengenomen is er wel een theoretische grond om een relatie tussen hypothyroïdie en gewichtstoename te vermoeden maar blijkt de effectgrootte hiervan gemiddeld gezien mee te vallen

en bovendien niet enkel verklaard door veranderingen in de vetmassa. Vice versa zijn de effecten van schildklierhormoonsubstitutie op het lichaamsgewicht meestal relatief beperkt.

1.2. Treden er veranderingen op in de schildklierfunctie in geval van obesitas (BMI ≥ 30) ?

Productie, secretie en metabolisme van hormonen wordt strikt gereguleerd op meerdere niveaus. Communicatie tussen de hypothalamus, hypofyse en endocriene organen zoals bijvoorbeeld de schildklier berust op een negatief terugkoppelingssysteem. Hierbij worden verlaagde hormoonconcentraties in de circulatie waargenomen door de hypothalamus die dan via hormonale signalen de hypofyse en vervolgens het endocrien orgaan in kwestie stimuleert met als doel het hormonaal evenwicht te herstellen. Op hypothalaam niveau is er daarnaast ook een integratie van andere perifere en centrale signalen waaronder bijvoorbeeld nutritionele status, lichaams- en omgevingstemperatuur, en stress. Zo zijn afwijkingen in hormoonmetabolisme en dus hormoonconcentraties beschreven bij zowel obesitas als chronische ondervoeding. Onderscheid maken tussen een pathologische verstoring van het schildklierbilan (of van andere hormonale assen) met een mogelijke bijdrage tot het gewichtsprobleem enerzijds, en de mogelijke gevolgen van obesitas op de hormoonbalas anderzijds is vaak een klinische uitdaging. Dit is zeker zo voor obesitas en hypothyroïdie gezien sommige symptomen overlappen (gedaald inspanningsvermogen, futloosheid, cyclusstoornissen).



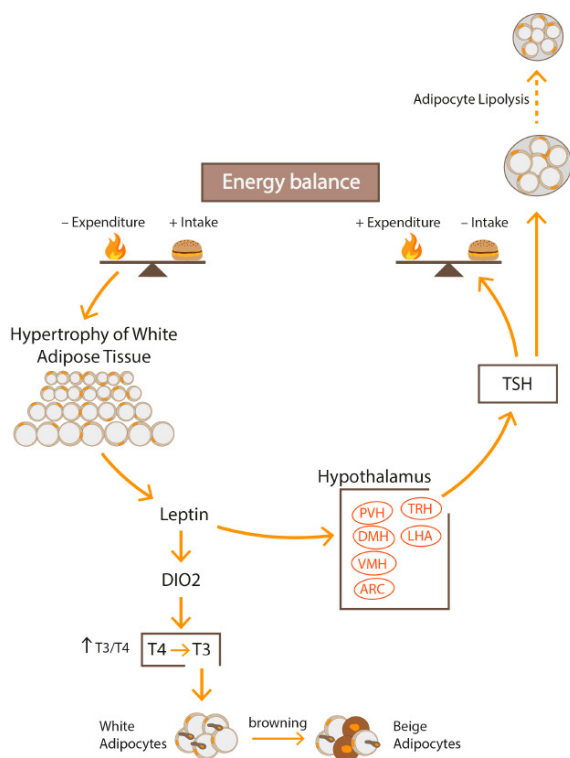
Figuur 5: wederkerige relatie tussen obesitas en endocriene aandoeningen, met potentiële impact van therapie (Pasquali et al., 2020)

Meerdere observationele studies beschreven vaker voorkomen van verhoogde TSH spiegels met vaak nog normale FT4- en FT3-spiegels bij mensen met obesitas. Het is nog onduidelijk of dit van klinische relevantie is en of hierbij effectief sprake is van subklinische hypothyroïdie dan wel of we dit moeten beschouwen als een uiting van schildklierhormoonresistentie.

Ook is het onduidelijk welke de onderliggende mechanismen van dit veranderd schildklierbilan in obesitas zijn. Zo is er in de literatuur bijvoorbeeld geen eenduidigheid of er een verschil is in voorkomen van anti-schildklier autoimmunitet tussen mensen met of zonder obesitas (Rotondi *et al.*, 2009; Salvini *et al.*, 2014). Er wordt voorts gepostuleerd dat lipotoxiciteit, een veranderd adipokine secretiepatroon en obesitas-gerelateerde inflammatie een invloed hebben op het schildklierhormoon

metabolisme. Opvallend is dat bij personen met obesitas en verhoogde TSH spiegels er vaak ook laagnormale FT4-, hoognormale FT3-spiegels en een verlaagde FT4/FT3 ratio opgemerkt worden (Valdes *et al.*, 2017). Dit is mogelijk het gevolg van verhoogde deiodinase type 2 (DIO2) activiteit t.h.v. perifere weefsels (verhoogde T4 disposal) dan wel van een preferentiële T3 secretie vanuit de schildklier. Pleitend voor eerstgenoemde zijn ook de observatie van verhoogde dosissen schildklierhormoonsubstitutie bij personen met obesitas die vaak afgebouwd moeten worden i.g.v. gewichtsverlies (Fierrabracchi *et al.*, 2018; Azran *et al.*, 2021).

Experimenteel werd aangetoond dat leptine, een adipokine dat typisch verhoogd is bij obesitas, de activiteit van DIO2 zowel t.h.v. perifere weefsels als centraal kan beïnvloeden. Daarenboven zou leptine de hypothalamische secretie van thyrotropin releasing factor stimuleren wat dan de adenohipofyse stimuleert tot verhoogde vrijstelling van TSH in de circulatie. Belangrijk is dat bij gewichtsverlies er vaak een spontaan herstel gezien wordt van deze mild afwijkende schildklierfunctietesten (Sergio Neves *et al.*, 2018; Juiz-Valina *et al.*, 2019; Azran *et al.*, 2021), wat suggereert dat het om functionele eerder dan pathologische afwijkingen van het schildklierhormoonmetabolisme gaat, trouwens net zoals beschreven voor afwijkingen in cortisol en testosteron metabolisme. Hieruit volgt dat de biochemische afwijkingen in het schildklierbilan beschreven bij personen met obesitas (verhoogd TSH, laagnormaal FT4 met of zonder hoognormaal FT3) eerder het gevolg dan oorzaak van obesitas zijn (Duntas & Biondi, 2013).



Figuur 6: Schematische weergave van de effecten van excessieve nutriënt inname op het schildklierhormoon metabolisme (Walczak et al., 2021)

1.3. Wat zijn de diagnostische criteria om van een te behandelen hypothyroïdie te spreken bij obese personen?

Hoewel er geen consensus is met betrekking tot opsporing van schildklierfunctiestoornissen in de algemene populatie (universele screening), vinden de meeste richtlijnen het wel aangewezen om naar hypothyroïdie te screenen bij personen met obesitas. Dit niet enkel als screening naar een potentiële onderlinge oorzaak voor het gewichtsprobleem maar ook vanwege de redenering dat een hypothyreote status o.w.v. hoger beschreven redenen de effecten van geleverde inspanningen op vlak van levensstijl zouden kunnen dempen, alsook dat er een potentiële bijdrage tot een verhoogd cardiovasculair risico kan bestaan. Net zoals in de algemene populatie kan deze screening gebeuren met een eenmalige bepaling van de serum TSH spiegel, zo afwijkend te herbevestigen aangevuld met een FT4-bepaling. Als een hypothyroïdie vastgesteld en bevestigd wordt, kan een aanvullende bepaling van anti-thyroperoxidase antilichamen (anti-TPO) de eventuele diagnose aangeven. De ESE2020 richtlijn pleit formeel tegen routinematige bepaling van FT3 bij de endocriene uitwerking van personen met obesitas, ook is er geen evidentie voor routinematige bepaling van anti-thyroglobuline antilichamen (Pasquali *et al.*, 2020).

Hoewel er zoals hoger beschreven argumenten zijn voor een veranderd schildklierbilan (met name verhoogde TSH-spiegels) bij personen met obesitas, is er op vandaag onvoldoende evidentie om verschillende referentiewaarden voor patiënten met obesitas te hanteren. Bijgevolg dienen dezelfde beslisregels voor de diagnose van (subklinische) hypothyreïdie als voor de algemene populatie toegepast te worden. Hierbij is er consensus om opstart van schildklierhormoonsubstitutie aan te raden i.g.v. overte hypothyroïdie (dus verhoogd TSH in combinatie met verlaagde vrije schildklierhormoonwaarden (FT4 en/of FT3)). I.g.v. subklinische hypothyroïdie dient er sprake te zijn van mogelijk geassocieerde symptomen vooraleer een proefbehandeling in te stellen. De ESE2020 richtlijnen pleiten tegen opstart van schildklierhormoonsubstitutie bij geïsoleerde hyperthyrotropinemie (verhoogde TSH met normale FT4-spiegels en afwezigheid van hypothyreote klachten).

De principes van schildklierhormoonsubstitutie bij personen met obesitas zijn eveneens dezelfde als in de algemene populatie waarbij gebruik gemaakt wordt van levothyroxine waarvan de onderhoudsdosis getitreerd dient te worden op een TSH spiegel binnen de referentiewaarden (0.45–4.12 mIU/L in afwezigheid van laboratorium-specifieke referentiewaarden) (Pasquali *et al.*, 2020).

Er zijn geen richtlijnen over periodieke opvolging van afwijkende schildkliertesten bij personen met obesitas. Extrapolerend van observaties in de algemene populaties onderscheid men wel seropositiviteit voor anti-TPO (zeker als de titers hoger zijn als 500 IU/L) en TSH-spiegels > 10 mU/L als risicofactoren voor progressie naar overte hypothyroïdie. In deze personen kan het dus aangewezen zijn om het schildklierbilan periodiek (elke 6-12 maand) op te volgen.

1.4. Zin/onzin van de toediening van schildklierhormoon bij obese personen zonder hypothyroïdie?

Op vandaag is er onvoldoende evidentie om verschillende behandelingsstrategieën voor patiënten met obesitas te hanteren. Opstarten van schildklierhormoonsubstitutie dient dus volgens dezelfde criteria te gebeuren als de bij de algemene populatie, en dit zowel voor subklinische als overte hypothyroïdie. De ESE2020 richtlijn pleit bovendien formeel tegen schildklierhormoonsubstitutie bij

patiënten met obesitas en een euthyreote status, alsook tegen excessieve schildklierhormoonoediening bij patiënten met obesitas (dus gericht op lage al dan niet nog normale TSH spiegels) gezien zij alreeds een verhoogd cardiovasculair risico vertonen (Pasquali *et al.* 2020). Bovendien is het te verwachten effect op het lichaamsgewicht eerder beperkt, deels gemedieerd door verminderde waterretentie, en zijn er argumenten dat schildklierhormoonsubstitutie bij euthyreote personen ook katabolisme van de vetvrije massa stimuleert.

Referenties:

- Alwan *et al.* Subclinical thyroid dysfunction and incident diabetes: a systematic review and an individual participant data analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Endocrinology* (2022) **187**, S35-S46
- Azran *et al.* Hypothyroidism and levothyroxine therapy following bariatric surgery: a systematic review, meta-analysis, network meta-analysis, and meta-regression. *Surg Obes Relat Dis* (2021) **17**, 1206-1217
- Duntas & Biondi. The Interconnections Between Obesity, Thyroid Function, and Autoimmunity: The Multifold Role of Leptin. *Thyroid* (2013) **23**, 646-653
- Feller *et al.* Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* (2018) **320**, 1349-1359
- Fierrabraci *et al.* Weight Loss and Variation of Levothyroxine Requirements in Hypothyroid Obese Patients After Bariatric Surgery. *Thyroid* (2018) **26**, 499-503
- Juiz-Valina *et al.* Effect of Weight Loss after Bariatric Surgery on Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Euthyroid Patients with Morbid Obesity. *Nutrients* (2019) **11**, 1121; doi:10.3390/nu11051121
- Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* (2014) **94**, 355-382. doi:10.1152/physrev.00030.2013
- Pasquali *et al.* European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in Obesity. *European Journal of Endocrinology* (2020) **187**, G1-G32
- Rotondi *et al.* Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *European Journal of Endocrinology* (2009) **160**, 403–408
- Salvini *et al.* The crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *European Journal of Endocrinology* (2014) **171**, R137-R152
- Samuels *et al.* Effects of Altering Levothyroxine Dose on Energy Expenditure and Body Composition in Subjects Treated With LT4. *JCEM* (2018) **103**: 4163–4175
- Silva. The thermogenic effects of thyroid hormone and its clinical implications. *Ann Intern Med* (2003) **139**, 205-213
- Sergio Neves *et al.* Effect of Weight Loss after Bariatric Surgery on Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Patients with Morbid Obesity and Normal Thyroid Function. *Obes Surg* (2018) **28**, 97-103
- Valdes *et al.* Reference values for TSH may be inadequate to define hypothyroidism in persons with morbid obesity: Di@bet.es study. *Obesity* (2017) **25**, 788-793
- van Hulsteijn *et al.*, Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* (2020) **182**, 11-21
- Walczak & Sieminska. Obesity and Thyroid Axis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* (2021) **18**, 9434. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189434>

Approche basée sur la symptomatologie versus les paramètres biochimiques



Aanpak op basis van symptomatologie versus biochemische parameters

[Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige](#)

[Dr Maria-Cristina Burlacu, UCL](#)

Réunion de consensus INAMI/RIZIV

« Prise en charge de l'hypothyroïdie et l'usage rationnel des hormones thyroïdiennes »

Approche basée sur la symptomatologie versus les paramètres biochimiques

Dr. Maria-Cristina Burlacu

Cheffe de Clinique Associée

Service d'Endocrinologie et Nutrition

Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain (UCL), Bruxelles

1. La symptomatologie de l'hypothyroïdie versus les paramètres biochimiques dans le monitoring du traitement.

1.1. Les symptômes et le diagnostic de l'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie (Hypo) est la conséquence de l'action insuffisante des hormones thyroïdiennes (HT) au niveau des tissus cibles. Cinq à dix pourcents de la population européenne souffrent d'une forme plus ou moins marquée d'Hypo et aucun âge n'est épargné. En Belgique en 2012, plus de 500 000 personnes étaient traitées par HT (*Infospot INAMI 2013*), et la tendance était à la hausse, similaire à d'autres pays européens. Une étude britannique d'une cohorte rétrospective de plus de 50 000 patients traités par HT entre 2001 et 2009 a montré qu'au fur et à mesure que le nombre de ces prescriptions augmentait, le seuil de TSH à partir duquel le traitement était initié diminuait de 8,7 à 7,9 mUI/L (1). De plus, 5 à 8% des patients recevaient un traitement alors que leurs tests thyroïdiens initiaux étaient dans les limites normales. Cette proportion atteignait 30% dans une étude plus récente réalisée en 2018 aux Etats-Unis (2). Une des raisons pour l'initiation de plus en plus précoce (et souvent injustifiée) du traitement par HT est l'attribution à l'Hypo de symptômes non-spécifiques et très divers.

Les HT interviennent dans la croissance et le contrôle métabolique de quasi tous les organes et systèmes, et sont essentielles pour le développement fœtal. Malgré ce rôle physiologique majeur, nous ne disposons toujours pas dans la pratique clinique d'une mesure adéquate de l'action des HT et il est compréhensible de vouloir définir l'Hypo à l'aide des symptômes cliniques. Avec l'avènement des dosages sanguins de plus en plus performants de la TSH et des HT, l'utilité et la pertinence d'un score de diagnostic clinique de l'Hypo ont été remises en question. En 1997, Zulewski et al, après avoir revu pour la première fois le score de Billewicz, développé dans les années soixante, ont conclu que la variabilité de la présentation clinique limite l'utilité d'un score clinique par rapport aux tests thyroïdiens dans le diagnostic de l'Hypo (3). Dans l'opinion des auteurs, la sévérité des symptômes reflèterait plutôt la sévérité de l'hypothyroïdie tissulaire et leur quantification pourrait être plus utile pour mesurer la réponse au traitement.

En effet, au début de l'Hypo, dans la phase dite d'Hypo subclinique, le patient peut être asymptomatique ou, en tout cas, ses plaintes ne diffèrent pas des plaintes d'un patient euthyroïdien (4). Il existe une certaine corrélation entre le niveau de TSH et la présence des symptômes, surtout quand ces derniers sont multiples et d'installation récente (5), ou quand le patient est en Hypo franche (3,4). Néanmoins, la sensibilité et la spécificité individuelle de chaque symptôme reste très faible et être asymptomatique n'exclut pas la présence de l'Hypo comme être symptomatique ne confirme pas le diagnostic.

En conséquence, la moindre suspicion clinique doit conduire au contrôle biologique des tests thyroïdiens. Aussi bien les guidelines européennes (ETA 2013) que américaines (ATA 2014) soulignent que l'indication du traitement par HT dépend de l'âge, du contexte clinique et de la TSH initiale, la présence de symptômes pouvant conforter l'indication thérapeutique chez des patients avec anomalies persistantes des tests thyroïdiens liés à une pathologie thyroïdienne avérée.

1.2 Les symptômes lors du traitement de l'hypothyroïdie - considérations générales

Selon les guidelines de l'ATA 2014, l'amélioration des symptômes devrait être un des objectifs du traitement de l'Hypo. Pourtant, en pratique, à cause de la nature non-spécifique des symptômes de l'Hypo, l'euthyroïdie est définie biologiquement, par la normalisation de la TSH et des hormones libres thyroïdiennes. La normalisation de la TSH n'était cependant pas synonyme de « bien-être » chez plus de 10% des patients traité par levothyroxine (LT4) dans une étude réalisée il y a 20 ans déjà en Grande-Bretagne (6).

La cause de la persistance des symptômes malgré l'obtention de l'euthyroïdie biologique fait toujours l'objet de débats, mais plusieurs hypothèses sont privilégiées : l'impact de l'autoimmunité per se (la thyroïdite autoimmune étant la cause la plus fréquente de l'Hypo), la présence des

comorbidités et l'hypothèse de la T3 tissulaire basse. Une étude transversale danoise réalisée entre 1997 et 2005 sur 376 patients avec Hypo subclinique comparés à 7619 individus euthyroïdiens a montré que les symptômes des patients étaient plutôt liés à la présence de comorbidités, ces dernières étant plus fréquentes en cas d'Hypo subclinique (4). Être hypothyroïdien a été associé à un plus grand risque d'être diagnostiqué avec des maladies cardio-vasculaires, pulmonaires, diabète et cancer, peut-être par le biais d'une plus grande prise de conscience vis-à-vis de l'état de santé qui entraîne le diagnostic de l'hypothyroïdie.

Dans la médecine clinique en général, la qualité de vie (QoL) est devenue un paramètre majeur d'évaluation de la réponse aux traitements, dans une approche de plus en plus centrée sur le patient. La QoL peut être mesurée à l'aide des PROs (patient-reported outcomes). Selon la FDA (US Food and Drug Administration), un PRO est une mesure des différents aspects de la santé d'un patient, réalisée par lui-même. Les symptômes, le fonctionnement et la perception qu'un patient a par rapport à une pathologie spécifique peuvent être mesurés à l'aide de « disease-specific PROs » qui, à la différence de PROs génériques, sont plus sensibles pour mettre en évidence des changements cliniques minimes ou des différences entre divers groupes de patients. L'Hypo, par sa nature chronique, l'impact des HT sur potentiellement tous les organes et systèmes et la diminution de la QoL dans une proportion significative des patients, est un sujet particulièrement propice à l'utilisation de PROs. Une revue systématique réalisée en 2016 suggérait le questionnaire « Thyroid-Related Patient-Reported Outcome » (ThyPRO), un outil développé en Danemark, comme le PROs le plus approprié et le mieux validé dans les études cliniques de la pathologie thyroïdienne bénigne, y compris l'Hypo (7). Pourtant, à la différence d'autres pathologies, l'utilisation des PROs dans la pratique clinique en thyroïdologie n'a pas encore été proposée, faute d'études de faisabilité. L'implémentation dans la routine clinique dans tel outil pourrait augmenter les connaissances sur l'impact du traitement sur la QoL, identifier les besoins insatisfaits des patients, améliorer la communication entre le médecin et le patient (8).

1.2.1 Les symptômes lors du traitement de l'hypothyroïdie franche

Les rares études réalisées chez les patients avec Hypo franche montrent une réponse favorable au traitement des symptômes ou de la QoL, en général plus marquée par rapport aux patients avec Hypo subclinique (9,10). L'arrêt du traitement par HT, par exemple lors des tests de suivi d'un cancer thyroïdien, est associé à une détérioration de la QoL (10), constituant une preuve indirecte du bénéfice du traitement par HT. Il n'existe pourtant pas d'essais randomisés (RCT) HT versus placebo dans l'Hypo franche car il est communément accepté que le traitement par HT de cette forme d'Hypo est nécessaire et efficace.

1.2.2 Les symptômes lors du traitement de l'hypothyroïdie subclinique

Plusieurs méta-analyses des RCT, dont la dernière a été publiée en 2018, n'ont pas montré d'association entre le traitement par HT de l'Hypo subclinique et les symptômes des patients ou la QoL (11). Il s'agissait de 21 études incluant 2192 patients, utilisant LT4, LT3 ou les deux versus placebo ou pas de traitement pour une durée de minimum 1 mois et un suivi de minimum 3 mois. Ceci a conduit certains auteurs à ne pas recommander un traitement par HT chez les patients asymptomatiques ou avec des symptômes non-spécifiques et non-sévères et des valeurs de TSH < 20 mUI/L (voir Ref. 6 dans Synthèse de la littérature). Plusieurs représentants des sociétés scientifiques d'études de la thyroïde ont immédiatement pris position contre cette proposition, en soulignant que les études analysées étaient de trop courte durée (3-12 mois) et ont inclus des patients avec des élévations modestes de la TSH (entre 4,4-12,8 mUI/L), seulement deux études ayant inclus des patients avec TSH > 10 mUI/L. Ces limitations ne permettent pas de généraliser les résultats à cette dernière catégorie des patients, les plus susceptibles de présenter des conséquences de l'Hypo (12). De plus, seulement 7 des 21 études avaient évalué les symptômes au début du traitement, en les classant légers à modérés. Par ailleurs, 75-80% de l'effet sur la QoL et les symptômes était dû à

l'étude TRUST qui a inclus des patients de plus de 65 ans, a- ou très peu symptomatiques et avec une Hypo minime (TSH médiane de 5,7 mUI/L) (voir Ref. 4 dans Synthèse de la littérature). D'ailleurs, dû au manque de puissance lié à la normalisation spontanée de la TSH initiale chez 1645/2647 patients initialement inclus, l'objectif primaire cardio-vasculaire de l'étude TRUST a été converti dans l'effet sur la fatigue et la QoL (mesurée par ThyPRO). Des résultats similaires dans d'autres études réalisées dans la population de plus de 65 ans expliquent pourquoi les guidelines actuelles ne sont pas en faveur d'un traitement dans cette population avant que la TSH ne dépasse 10 mUI/L et en l'absence de symptômes.

Les preuves sont quelques peu différentes dans la population plus jeune. Plusieurs études randomisées, revues par Hegedus et al (10) et incluant des patients avec Hypo subclinique et un âge moyen entre 34 et 58 ans, ont montré un effet bénéfique du traitement par LT4, notamment sur la fatigue. Une seule de ces études montrait pourtant une augmentation de l'anxiété chez les patients traités. Bien que les recommandations actuelles soient plutôt en faveur d'un traitement de l'Hypo subclinique chez le patient jeune symptomatique, il faut souligner le manque d'étude large et de longue durée.

1.3 Comment ajuster le traitement de l'hypothyroïdie ?

Une étude randomisée en double aveugle de 138 patients euthyroïdiens sous LT4 a montré que des modifications de la dose substitutive pour obtenir une TSH soit entre 0.34 - 2.50, ou 2.51- 5.60, ou 5.61 -12.0 mUI/L, n'étaient pas associées à des modifications de la QoL (mesurée par SF-36 et Underactive Thyroid-Dependent Quality of Life Questionnaire), de l'humeur ou de la fonction cognitive, malgré des modifications significatives des taux de T4L (13). Néanmoins, les patients préféraient la dose de LT4 qu'ils percevaient comme la plus élevée, indépendamment de la dose reçue réellement. Dans un autre RCT, des variations encore plus subtiles (à l'intérieur de l'intervalle de référence) de la fonction thyroïdienne, liés à des modifications de 20% de la dose de LT4, ne changeaient pas les symptômes ou la QoL (mesurée par GHQ-28 and Thyroid Symptom Questionnaire (TSQ)), alors qu'elles suffisaient à modifier le niveau de LDL cholestérol, un des marqueurs de l'action périphérique des HT (14). Les auteurs de ces deux études ont conclu que l'ajustement des doses de LT4 sur base de symptômes pour des TSH à l'intérieur ou dans l'immédiate proximité de l'intervalle de référence est peu susceptible d'entraîner des améliorations cliniques significatives.

Une étude longitudinale britannique qui a suivi 160 439 patients hypothyroïdiens à partir du diagnostic pendant une durée médiane de 6 ans n'a pas montré des conséquences significatives en termes de mortalité, maladies cardio-vasculaires ou fractures tant que la TSH était maintenue dans l'intervalle de référence (15). Toutes les recommandations actuelles proposent de viser la normalisation de la TSH lors du traitement de l'Hypo. La signification des variations de la TSH à l'intérieur de l'intervalle de référence doit encore être élucidée.

1.3.1 Y a-t-il une place pour le dosage T3 libre versus T4 libre ?

Les patients traités par LT4 et qui atteignent une TSH normale ont un profil des HT qui est différent de celui des patients euthyroïdiens, notamment une T4L plus élevée, une T3 ou T3L plus basse/abaissée et un ratio T4L/T3L élevé. Les patients traités et euthyroïdiens différaient des patients contrôles dans 12/52 paramètres subjectifs et objectifs évalués dans la cohorte US National Health and Nutrition Examination Survey (2001– 2012), mais ces différences n'ont pas pu être attribuées aux différences dans le ratio T4L/T3L, le taux de T4L ou de T3L (16). Malgré le fait que les patients sous LT4 et TSH plus basse que la moyenne de la population traitée avaient des T4L plus élevées et un profil lipidique différent des patients traités avec TSH supérieure à la moyenne, la T3L n'était pas différente entre les deux groupes. Malgré les biais inhérents à une étude transversale comme celle-ci, ces observations ne justifient pas, selon les auteurs, l'obtention d'une T4L et/ou T3L normale chez les patients avec TSH

normale sous LT4 (16). Il n'y avait pas non plus de corrélation entre la T3 plasmatique et les effets de l'administration de LT4 seule ou en association avec LT3 versus des extraits thyroïdiens dans une étude récente randomisée en double aveugle et croisée, suggérant l'influence de la T3 intracellulaire produite localement et qui n'est pas reflétée par les taux plasmatiques (17). La proposition de monitorer l'évolution sous traitement des taux plasmatique de T3L et de viser l'obtention d'un ratio T4L/T3L physiologique a rencontré seulement 50% et 67% d'accord entre les experts, respectivement, lors d'un récent consensus sur les modalités d'étude du traitement combiné LT4+LT3 (18), en sachant que la T3L fluctue beaucoup plus avec ce type de thérapie qu'avec la monothérapie LT4. Au-delà des aspects physiopathologiques, l'utilité du dosage de la T3L est limitée par la moins bonne performance et le manque de standardisation des immuno-essais, et influencée par l'âge du patient, les comorbidités et l'apport nutritionnel en carbohydrates.

2. La place du traitement par T3 (Triiodothyronine) en monothérapie ou associée à la T4 versus T4 (Thyroxine).

Comme déjà discuté ci-dessus, une proportion significative des patients traités par LT4 ont une QoL diminuée, une moins bonne fonction cognitive et des scores d'anxiété et dépression moins bons que les patients non-traités (10). Deux grandes enquêtes publiées en 2018 (USA) et en 2021 (UK) ont montré que le pourcentage des patients insatisfaits avec leur traitement de l'Hypo pouvait atteindre 60% et que les différences étaient minimales entre les types de traitements administrés (LT4 seul, LT3 seul, traitement combiné ou extraits thyroïdiens (DTE)), avec une petite préférence pour les DTE (commenté par Hegedus et al (10).

Il est évident que les informations liées à la satisfaction avec le traitement ont été obtenues de manière transversale et sont sujettes à de nombreux facteurs confondants, en particulier la participation préférentielle des patients symptomatiques qui sont plus enclin à répondre à ce type d'enquête. Néanmoins, l'enjeu de la satisfaction avec le traitement est lié à la prévalence importante de l'Hypo (subclinique) qui entraîne un nombre considérable de prescriptions d'HT. Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer le mécontentement des patients traités pour Hypo, parmi lesquelles l'incapacité de la monothérapie avec LT4 d'aboutir à des taux tissulaires adéquats de T3 (18).

LT4 est le « standard of care » du traitement de l'Hypo depuis les années 70s à cause de sa longue demi-vie qui permet l'administration une fois par jour, sa bonne biodisponibilité et l'obtention des taux stables d'hormones thyroïdiennes au long du nyctémère. T4 est une pro-hormone sécrétée par la glande thyroïde et qui est convertie dans l'hormone active T3 au niveau des tissus cibles grâce aux enzymes appelées les deiodases (DIO). Environ 80% de la T3 plasmatique est produite via la DIO2, mais cette enzyme peut être dégradée sous l'action de la LT4, particulièrement au niveau périphérique. La DIO2 serait moins exposée à ce processus au niveau hypothalamo/hypophysaire et expliquerait la conservation d'un feed-back central normal des HT, à la différence des (certains) tissus périphériques qui présenteraient un état d'hypothyroïdie sous traitement par LT4 (19). Chez l'animal, cette « hypothyroïdie » périphérique est corrigée par l'administration de T3. Chez l'homme, l'importance des mécanismes extra-thyroïdiens qui interviennent dans la métabolisation des HT pourrait être particulièrement pertinente chez les patients qui n'ont plus de réserve thyroïdienne (p.e patients thyroïdectomisés) et qui dépendent entièrement de l'administration exogène d'HT. Dans une étude italienne de 140 patients thyroïdectomisés et ayant sous traitement par LT4 des TSH similaires aux valeurs préopératoires, la présence du polymorphisme Thr92Ala de la DIO2, connu pour réduire l'activité enzymatique d'environ 20%, était associée à une réduction postopératoire significative des taux de T3L (20). Dans une étude randomisée danoise, la présence de polymorphismes des DIO2 ou du transporteur transmembranaire d'hormones thyroïdiennes MCT10 était associée à la préférence des patients avec Hypo autoimmune franche pour le traitement combiné LT4+LT3 (21). Cette préférence n'était pourtant pas reflétée par des différences dans les taux de T3L. La signification des résultats de

ces études et d'autres sur l'impact clinique du polymorphisme des DIO2 dans le traitement combiné reste à clarifier.

La préférence des patients pour les traitements qui contiennent de la T3 ainsi que la capacité de ces traitements à restituer, dans une certaine mesure, les taux plasmatiques de T3L, ont amené les guidelines à proposer, à titre d'essai, chez les patients qui demeurent symptomatiques malgré l'obtention d'une TSH normale sous LT4 et chez qui on a exclu d'autres causes pour leurs symptômes, un traitement combiné LT4+LT3. Ce traitement devrait être administré selon certaines règles, en tenant compte de la demi-vie de la T3 (plus courte) et de la proportion dans laquelle les deux hormones sont normalement secrétées par la thyroïde. Pourtant, l'analyse des résultats de la méta-analyse la plus récente des RCT comparant le traitement combiné versus la monothérapie LT4 a montré que ces règles ont rarement été respectées (18). Cette méta-analyse, qui n'a montré aucune différence en termes de status clinique, QoL, détresse psychologique, fatigue ou symptômes dépressifs entre les deux types de traitements, a inclus des études trop courtes, de puissance insuffisante, administrant la T3 selon un rythme ou à une posologie inadéquate et, surtout, qui ont rarement inclus des patients symptomatiques sous LT4 ou des groupes à risque, comme les porteurs de polymorphismes DIO2 (22). Les patients traités par T3 n'étaient pas plus à risque de maladies cardiovasculaires, fibrillation auriculaire ou fractures par rapport aux patients traités uniquement par T4 dans une étude observationnelle d'une durée moyenne de 9,3 ans réalisée dans la région de Tayside en Ecosse (TEARS study) (23). Les patients traités par T3 ont reçu néanmoins plus de prescriptions pour des anti-psychotiques et il y avait une tendance à l'augmentation du cancer du sein. Ce dernier risque n'a pas été confirmé dans une très grande étude de registre suédois d'une durée médiane de 8,1 ans, qui montrait par ailleurs qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque de cancer en général, de la mortalité par cancer, et il y avait même une diminution de la mortalité générale chez les patients traités par T3 (24).

La question de la place de la T3 dans le traitement de l'Hypo reste donc actuellement ouverte, faute d'un niveau de preuve suffisant pour confirmer ou infirmer sa supériorité par rapport à la T4 et surtout, son innocuité.

3. Indications particulières du traitement par hormones thyroïdiennes

3.1 Le traitement suppressif du goitre multinodulaire euthyroïdien

Une récente enquête réalisée parmi les spécialistes belges au sujet du traitement par HT a montré que 50% d'entre eux recommandent ce type de traitement pour le goitre euthyroïdien (25). Cette habitude de prescription semblait liée à l'adhérence de longue date à des pratiques qui ne sont plus encouragées par le niveau de preuve actuel, et peut-être aussi à la conviction (erronée) que les HT sont une source d'iode. En effet, le goitre est plus fréquent dans les populations avec un apport iodé insuffisant, dont la Belgique fait toujours partie, et évolue du stade de goitre diffus et homogène à l'âge jeune au stade de goitre multinodulaire, souvent à tendance hyperfonctionnel, chez la personne âgée. Un certain nombre d'études, revues dans la méta-analyse de Bandeira-Echtler E et al (Ref. 5 dans Synthèse de la littérature), ont montré un effet minime de réduction de la taille du goitre sous traitement par HT. Pour exemple, dans l'étude la plus récente et la plus grande réalisée en 2011 en Allemagne par Grussendorf et al, une diminution de volume de plus de 50% a été rapportée chez seulement 7,6% des patients qui ont reçu LT4, au prix d'une diminution de la TSH au seuil de l'hyperthyroïdie. Dans la méta-analyse, 25% des patients traités par LT4 pour goitre ont rapporté des symptômes d'hyperthyroïdie. Il est bien connu dans la littérature qu'une diminution de la TSH est associée à l'ostéoporose, à la morbidité cardiovasculaire et la mortalité en général et que ce risque est dose-dépendant (26). La chirurgie ou le traitement par radio-iode sont plus efficace que le traitement suppressif dans la réduction du volume du goitre (27). Néanmoins, dans des pays comme la Belgique qui ont adopté assez récemment des politiques nationales de supplémentation iodée, il est nécessaire d'utiliser des activités plus élevées de radio-iode, à cause d'une captation souvent réduite du goitre. La limitation de l'activité de radio-iode qui peut être administrée en ambulatoire en Belgique à 15 mCi, l'absence de

remboursement de la TSH recombinante pour augmenter la captation du goitre ainsi que la peur des effets secondaires liés au radio-iodé (ex. orbitopathie thyroïdienne) expliquent peut-être le pourcentage élevé des spécialistes belges qui utilisent encore le traitement suppressif, malgré le faible niveau de preuve quant à son efficacité.

3.2 Le traitement de la fatigue par hormones thyroïdiennes

La fatigue est le symptôme le plus fréquent de l'Hypo et celui dont la persistance sous traitement est le plus souvent évoquée par les patients. La fatigue décrite par les patients hypothyroïdiens a plusieurs aspects (générale, physique, mentale) et est possiblement différente de celle ressentie dans d'autres pathologies (ex. cancer), ce qui explique que les questionnaires de QoL génériques souvent ne mesurent pas l'effet du traitement par HT. ThyPRO mesure la fatigue en utilisant 7 items, chacun évalué sur une échelle de 5 points, qui sont ensuite intégrés dans l'échelle de la fatigue. En utilisant cet outil plus spécifique pour la pathologie thyroïdienne, une étude prospective danoise a montré que la fatigue est un des symptômes qui répond le mieux après 6 mois de traitement par LT4 d'un groupe de patients avec Hypo franche et subclinique d'origine autoimmune (28).

L'effet des HT sur la fatigue a été beaucoup moins étudié dans la population sans pathologie thyroïdienne. Dans le seul RCT croisé placebo-contrôle réalisé chez des sujets euthyroïdiens présentant des symptômes suggestifs d'hypothyroïdie (dont la fatigue), l'administration de 100 µg LT4/jour n'a pas montré de bénéfices physiques, psychologiques ou cognitifs, mais elle n'a pas induit de thyrotoxicose non plus (29).

Une situation particulière est celle de l'utilisation de doses thyrotoxiques de LT3 en psychiatrie, comme traitement adjuvant de la dépression sévère, avec un certain succès en ce qui concerne l'humeur. Cela rappelle qu'une minorité de patients exposés à des taux supranormaux d'HT peuvent ressentir une sensation de « bien-être ». Qu'il s'agisse de patients en hyperthyroïdie endogène, ou de patients euthyroïdiens qui reçoivent des HT, ou de patients hypothyroïdiens surdosés, de rares études, en général de petite taille et de type observationnel, ont rapporté des expériences positives sur le plan somatique, cognitif ou de l'humeur de ces patients par rapport à l'état euthyroïdien (30). Les mécanismes qui peuvent expliquer cette réalité clinique sont loin d'être compris et les hypothèses actuelles comprennent la restauration d'un niveau tissulaire adéquat d'HT, l'effet placebo, le sentiment du patient de recevoir des soins « spéciaux » ainsi que l'effet per se de la thyrotoxicose.

3.3 Les hormones thyroïdiennes comme traitement anti-âge

Chez les individus âgés de plus de 80 ans, une TSH plus élevée, dans le rang de l'Hypo infraclinique, a été associée à une diminution de la mortalité générale, alors que chez les hommes euthyroïdiens âgés entre 70-89 ans, les taux plus élevés de T4L étaient associés à une augmentation de la mortalité, indépendamment de facteurs de risque cardiovasculaires et de comorbidités. Des valeurs plus élevées de la TSH ont été rapportées dans les populations de centenaires et chez leurs descendants, associées chez ces derniers à des polymorphismes du récepteur à la TSH. Il semblerait qu'il existe donc un phénotype de la longévité caractérisé par une TSH plus haute mais sans modification de la T4L, signifiant une modification du set-point hypophysaire (31). Les conséquences physiologiques de ces modifications ne sont pas connues, mais il a été suggéré que les HT pourraient intervenir dans les processus de réparation tissulaire, qui sont une des clés de la longévité. Les voies métaboliques des HT, notamment les DIO, sont modifiées dans les modèles de régénération hépatique et du muscle strié. La relevance clinique de ces observations n'est pas encore établie.

D'autres changements dans la fonction thyroïdienne, notamment la diminution de la T3 observée dans des études plus anciennes de la population âgée, seraient en réalité liée à l'inclusion des patients institutionnalisés et/ou avec maladie non-thyroïdienne (« nonthyroidal illness ») et ne confirmeraient pas l'apparition avec l'âge d'un « low T3 syndrome ».

Références:

1. Taylor PN, Iqbal A, Minassian C et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med.* 2014;174:32–9.
2. Brito JP, Ross JS, El Kawkgi OM et al. Levothyroxine Use in the United States, 2008-2018. *JAMA Intern Med.* 2021;181(10):1402-1405.
3. Zulewski H, Müller B, Exer P et al. 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(3):771-6.
4. Carle A, Karmisholt JS, Knudsen N et al. Does subclinical hypothyroidism add on any symptoms? Evidence from a Danish population-based study. *Am J Med.* 2021;S0002-9343(21):00222–9.
5. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160(4):526-34.
6. Saravanan P et al. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin. Endocrinol.* 2002; 57, 577–585.
7. Wong CKH, Lang BHH, Lam CLK et al. A systematic review of quality of thyroid-specific health-related quality-of-life instruments recommends ThyPRO for patients with benign thyroid diseases. *J Clin Epidemiol.* 2016; 78:63–72.
8. Cramon PK, Bjorner JB, Groenvold M et al. Implementation of thyroid-related patient-reported outcomes in routine clinical practice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep 28;13:1000682.
9. Dutta D, Garg A, Khandelwal D et al. Thyroid Symptomatology across the Spectrum of Hypothyroidism and Impact of Levothyroxine Supplementation in Patients with Severe Primary Hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019 May-Jun;23(3):373-378.
10. Hegedüs L, Bianco AC, Jonklaas J et al. Primary hypothyroidism and quality of life. *Nat Rev Endocrinol.* 2022 Apr;18(4):230-242.
11. Feller M, Snel M, Moutzouri E et al. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and metaanalysis. *JAMA.* 2018; 320 1349–1359.
12. Sawka AM, Cappola AR, Peeters RP, Kopp PA, Bianco AC, Jonklaas J. Patient Context and Thyrotropin Levels Are Important When Considering Treatment of Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid.* 2019;29(10):1359-1363.
13. Samuels MH, Kolobova I, Niederhausen M, Janowsky JS, Schuff KG. Effects of Altering Levothyroxine (L-T4) Doses on Quality of Life, Mood, and Cognition in L-T4 Treated Subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 May 1;103(5):1997-2008.
14. Walsh JP, Ward LC, Burke V, Bhagat CI, Shiels L, Henley D, Gillett MJ, Gilbert R, Tanner M, Stuckey BG. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jul;91(7):2624-30.
15. Thayakaran R, Adderley NJ, Sainsbury C et al. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study. *BMJ.* 2019 Sep 3;366:l4892.
16. Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC. Is a Normal TSH Synonymous With "Euthyroidism" in Levothyroxine Monotherapy? *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4964-4973.
17. Shakir MKM et al. Comparative effectiveness of levothyroxine, desiccated thyroid extract, and levothyroxine+liothyronine in hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2021 ; 106, e4400–e4413.
18. Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR et al. Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document. *Thyroid.* 2021;31(2):156-182.
19. Bianco AC, Dumitrescu A, Gereben B et al. Paradigms of Dynamic Control of Thyroid Hormone Signaling. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1000-1047.

20. Castagna MG, Dentice M, Cantara S et al. DIO2 Thr92Ala Reduces Deiodinase-2 Activity and Serum-T3 Levels in Thyroid-Deficient Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 May 1;102(5):1623-1630.
21. Carlé A, Faber J, Steffensen R et al. Hypothyroid Patients Encoding Combined MCT10 and DIO2 Gene Polymorphisms May Prefer L-T3 + L-T4 Combination Treatment - Data Using a Blind, Randomized, Clinical Study. *Eur Thyroid J.* 2017 Jul;6(3):143-151.
22. Millan-Alanis JM, González-González JG, Flores-Rodríguez A et al. Benefits and Harms of Levothyroxine/L-Triiodothyronine Versus Levothyroxine Monotherapy for Adult Patients with Hypothyroidism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2021 Nov;31(11):1613-1625.
23. Leese GP, Soto-Pedre E, Donnelly LA. Liothyronine use in a 17 year observational population-based study - the tears study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Dec;85(6):918-925.
24. Planck T, Hedberg F, Calissendorff J. Liothyronine Use in Hypothyroidism and its Effects on Cancer and Mortality. *Thyroid.* 2021 May;31(5):732-739.
25. Burlacu MC, Attanasio R, Hegedüs L et al. Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients: a THESIS* survey of Belgian specialists *THESIS: treatment of hypothyroidism in Europe by specialists: an international survey. *Thyroid Res.* 2022 Mar 5;15(1):3.
26. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL et al. Excess mortality in treated and untreated hyperthyroidism is related to cumulative periods of low serum TSH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2301–9.
27. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003;24(1):102–32.
28. Winther KH, Cramon P, Watt T et al. Disease-Specific as Well as Generic Quality of Life Is Widely Impacted in Autoimmune Hypothyroidism and Improves during the First Six Months of Levothyroxine Therapy. *PLoS One.* 2016; 11(6):e0156925.
29. Pollock MA, Sturrock A, Marshall K et al. Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function tests within the reference range: randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ.* 2001 Oct 20;323(7318):891-5.
30. Perros P, Hegedus L. Enhanced Well-Being Associated with Thyrotoxicosis: A Neglected Effect of Thyroid Hormones? *Int J Endocrinol Metab.* 2022 May 29;20(2):e127230.
31. Diamanti-Kandarakis E, Dattilo M, Macut D et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Aging and anti-aging: a Combo-Endocrinology overview. *Eur J Endocrinol.* 2017 Jun;176(6):R283-R308.

Opvolging van medicamenteuze
behandeling, ongewenste effecten en
eventuele drug-drug interacties



Surveillance du traitement
médicamenteux, des effets indésirables
et des éventuelles interactions
médicamenteuses

[Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert](#)
[Prof. Jean-Marc Kaufman, UGent](#)

**Aanpak van hypothyreoïdie en rationeel gebruik van schildklierhormonen:
Opvolging van medicamenteuze behandeling, ongewenste effecten en drug-drug interacties**

Emeritus Professor Dokter Jean-Marc Kaufman, Universiteit Gent
Kliniekmedewerker dienst Endocrinologie, Universitair Ziekenhuis Gent

1. Hoe de medicamenteuze behandeling van hypothyreoïdie opvolgen?

1.1. Doelstellingen en algemene context

Dagelijks oraal toegediend levothyroxine is de voorkeursbehandeling van hypothyreoïdie omwille van de bestaande lange ervaring met de gunstige effecten en het efficiënt opheffen van de symptomen van hypothyreoïdie met levothyroxine, van een gunstig profiel van bijwerkingen, van een goede intestinale absorptie, van het lang plasma half-leven, van het bekomen van stabiele T3 bloedspiegels, en van een lage kostprijs (1, 2).

Bij de behandeling met levothyroxine beoogt men: 1) het opheffen van de symptomen en klinische tekenen van hypothyreoïdie, inclusief fysiologische en biochemische merkers van hypothyreoïdie; 2) het bekomen van een normalisatie van de bloedspiegels van het thyreotroop hormoon ('Thyroid Stimulating Hormone' of TSH) met verbetering van de bloedspiegels schildklierhormoon; 3) hierbij vermijden van onder- en voornamelijk van overbehandeling (iatrogene thyreotoxicose) (1, 2).

Hypothyreoïdie is een chronische aandoening, eens opgestart moet de therapie in een meerderheid van de patiënten levenslang worden verdergezet. Onvermijdelijk treden tijdens de levensloop een aantal veranderingen op (co-morbiditeit, nieuwe medicatie, gewichtsveranderingen, ...) met mogelijke implicaties voor de behandeling. Zoals voor alle chronische medicamenteuze behandelingen, is gebrekkige therapietrouw niet uitzonderlijk.

Twee aspecten van de schildklierfysiologie zijn van bijzondere betekenis voor de verdere bespreking. De schildklierfunctie staat onder controle van het hypofysair TSH waarvan de secretie zelf wordt gestimuleerd door het hypothalaam 'Thyropoïin-Releasing Hormone' (TRH). Er bestaat een regulatie door negatieve terugkoppeling ('negative feed-back') van de secretie TSH door de bloedconcentraties schildklierhormoon, waarbij een daling van vrij thyroxine (vrijT4) aanleiding geeft tot een stijging van de TSH spiegels en omgekeerd. Belangrijk is dat een verandering in vrijT4 aanleiding geeft tot een exponentiële verandering van TSH, zodat veranderingen in TSH een zeer gevoelige merker zijn van wijzigingen in schildklierhormoonstatus. Een ander belangrijk fysiologisch gegeven is dat T4 fungeert als pro-hormoon voor het biologisch actieve 3,5,3'- trijodothyronine (liothyronine of T3). In normale omstandigheden bestaat de secretie van schildklierhormoon door de schildklier hoofdzakelijk uit T4 en slechts voor een klein deel uit T3 (verhouding ongeveer 14:1). De dagelijkse secretie van T4 ligt rond 85 – 100µg en van T3 rond 5 -6,5µg. De totale dagelijkse productie van T3 ligt rond de 33µg, waarvan slechts 20% rechtstreeks afkomstig van de schildklier en de overige 80% afkomstig van dejodinatie van T4 in de weefsels door inwerking van de dejodinase-enzymen type 1 (D1) en type 2 (D2) (1, 2).

Deze tekst bespreekt de opvolging van de behandeling van hypothyreoïdie en enkele gerelateerde zaken, maar niet de diagnose of indicatiestelling voor therapie. De algemene principes van de opvolging zijn dezelfde voor alle patiënten met primaire hypothyreoïdie, maar er kunnen minder of meer belangrijke nuances en/of aandachtspunten zijn voor specifieke patiëntgroepen: patiënten met partiële versus totale uitval van schildklierfunctie; kinderen; oudere patiënten; aanwezigheid van specifieke (bijvoorbeeld cardiale) co-morbiditeit; tijdens fertiliteitsbehandeling en zwangerschap; patiënt behandeld voor schildkliercarcinoom; behandelde patiënt met persisterende symptomen. Meer verschillend is de opvolging van de patiënt met secundaire hypothyreoïdie van hypothalamie-hypofysaire oorsprong.

1.2. Opvolging van de behandeling van primaire hypothyreoïdie met levothyroxine

1.2.1. Welke parameters voor de opvolging?

De opvolging van de substitutie met levothyroxine dient te gebeuren aan de hand van bepalingen van de serumspiegel TSH. De inverse relatie tussen vrijT4 en TSH is log-lineair zodat kleine veranderingen in de schildklierhormoonstatus aanleiding geven tot relatief grote veranderingen van de TSH spiegel. Dit maakt TSH de meest gevoelige merker van afwijkend schildklierstatus. Bij routine opvolging volstaat een bepaling van het TSH als enige test (1-6). De voorwaarde is dat de patiënt geen hypothalamie-hypofysaire pathologie heeft met impact op de TSH secretie.

Bij sterk afwijkende waarde van TSH kan bijkomende bepaling van het vrijT4 soms helpen bij de inschatting van de nodige dosisaanpassing, maar bepaling van vrijT4 moet niet systematisch en niet als initiële test worden aangevraagd. Bepaling van totaal of vrijT3 bij de opvolging van primaire hypothyreoïdie heeft slechts nut in uitzonderlijke situaties (bijvoorbeeld in de opvolging van een suppressiebehandeling na thyroïdectomie voor schildkliercarcinoom) en heeft geen plaats in de eerste lijn.

Opvolgen van de symptomen en klinische tekenen van hypothyreoïdie is uiteraard altijd zinvol en wenselijk, maar ze kunnen op zich niet worden gebruikt voor het opvolgen van de therapie met levothyroxine wegens weinig gevoelig en onvoldoende specifiek. De symptomen dienen steeds te worden geïnterpreteerd in de context van de TSH spiegel (1).

1.2.2. Welke parameters hebben geen (of slechts een beperkte) plaats bij de opvolging?

Het **vrijT4** komt niet in aanmerking als initiële test bij de opvolging van de behandeling van primaire hypothyreoïdie met levothyroxine. TSH is immers een meer gevoelige test, is niet betekenisvol beïnvloed door de timing van de laatste dagdosis levothyroxine, en de interpretatie van de bloedspiegel TSH is eenvoudig. Dit laatste is minder zo voor het vrijT4. Onder substitutie van hypothyreoïdie met levothyroxine is het vrijT4 gemiddeld wat hoger en het (vrij)T3 gemiddeld gelijk of lager dan bij gezonde controles (1). Voornamelijk bij volledige substitutie na totale uitval van de endogene productie schildklierhormoon (bijvoorbeeld na totale thyroïdectomie) is bij normaal TSH het vrijT4 niet zelden hoog-normaal tot beperkt verhoogd. Een hoog vrijT4 kan het gevolg zijn van bloedafname in de eerste uren volgend op de inname van de laatste dosis levothyroxine, maar is ook het gevolg van het wegvallen van de rechtstreekse contributie van de schildklier tot het circulerend T3 (20% van de dagproductie T3), waarbij al het circulerend T3 nu afkomstig is van dejodinatie van T4 door de D1 en D2 enzymen in de weefsels. Dosisaanpassingen op basis van een verhoogd vrijT4 bij TSH binnen de referentiewaarden kan resulteren in onderbehandeling.

Bepaling van **totaal of vrij T3** is niet geschikt voor de opvolging van de behandeling met levothyroxine. De klinische betekenis van veranderingen van de serumconcentraties (vrij)T3 binnen het referentiegebied of van een mild verlaagd (vrij)T3 is niet gekend. Patiënten met hypothyreoïdie met genormaliseerd TSH onder behandeling met levothyroxine, kunnen een laagnormaal of licht verlaagd (vrij)T3 hebben ten opzichte van de referentiewaarden. De klinische betekenis hiervan is onbekend (1).

Eénmalige bepaling van **anti-thyreoperoxidase** (anti-TPO) antilichamen, en bij negatief anti-TPO ook van anti-thyreoglobuline antilichamen, is nuttig in de diagnostische uitwerking voor het aantonen van auto-immune pathologie met de hieraan verbonden prognostische implicaties. Occasioneel kan de test worden herhaald, bijvoorbeeld bij de overgang van de pediatrische naar volwassen opvolging of ter gelegenheid van een fertiliteitsbehandeling. Deze bepalingen hebben echter geen nut en geen plaats bij de opvolging van de therapie met levothyroxine (1,2).

Bepaling van **reverseT3** (3,3',5'-trijodothyronine), het inactief product van T4 dejodinatie door het type 3 dejodinase enzyme (D3), is voorgesteld voor het uitwerken van schildklierdysfunctie bij sommige patiënten met niet-thyroidale ziekte, en heeft geen enkele plaats bij de opvolging van de behandeling van primaire hypothyreoïdie met levothyroxine.

In vrijwel alle weefsels is er expressie van T3-responsieve genen en er is een hele reeks **biochemische** parameters, potentiële **weefselmarkers** van schildklierhormoonwerking, waarvan de bloedwaarden wijzigen in functie van de status voor schildklierhormoon. Goed gekende voorbeelden zijn cholesterol en sekshormoon-bindend globuline (SHBG), maar verder bijvoorbeeld ook nog lipoproteïne(a), ferritine, creatine kinase, myoglobine, weefsel plasminogeen, ACE-enzym, glucose 6-fosfaatdehydrogenase. Daarnaast zijn er **fysiologische parameters** waaronder het basaal metabolisme en cardiovasculaire en neurologische fysiologische markers. Geen van deze markers heeft een plaats in de routine opvolging van de behandeling van primaire hypothyreoïdie met levothyroxine wegens onvoldoende gevoeligheid en

specificiteit, en voor sommigen ook beperkte toegankelijkheid en/of onvoldoende standaardisatie (1, 2).

1.2.3. Praktische opvolging van de behandeling van primaire hypothyreoïdie

Het monitoren van de adequaatheid van de behandeling met levothyroxine gebeurt door periodische bepaling van het serum TSH, waarbij wordt gestreefd naar een TSH binnen het labo-specifiek referentiegebied (meestal rond 0.4 – 4.5 mU/L), een te hoge waarde wijst in de richting van onderbehandeling en een te lage waarde op overbehandeling. Richtlijnen over de frequentie van de TSH bepalingen zijn schaars en berusten op ervaring eerder dan op systematische studies; op variaties na zijn de aanbevelingen gelijklopend (1-4).

In de initiatieperiode volgend op de opstart van de behandeling wordt het TSH om de 6 à 8 weken bepaald totdat stabiele TSH-waarden zijn bekomen, bijvoorbeeld totdat tweemaal met een tussentijd van 3 maanden het TSH binnen de streefwaarden ligt. Nadien kan men overschakelen op zesmaandelijks bepaling van TSH, en wanneer hieruit een stabiele toestand blijkt kan men zich na 1 of 2 jaar verder beperken tot een jaarlijkse bepaling van het TSH. Meer frequente controles, om de vier à zes maanden worden aanbevolen bij kinderen (1-4).

Er is geen bewezen voordeel om te streven naar een TSH in de onderste helft van het referentiegebied. Daarentegen streeft men voor oudere patiënten best naar een TSH in de bovenste helft van het referentiegebied of zelfs naar een licht verhoogd TSH. Het is inderdaad zo dat op oudere leeftijd (65+jaar en in het bijzonder 80+ jaar) de referentiewaarden wat hoger liggen dan bij jonge volwassen personen. Voor deze oudere patiënten moet de nadruk liggen op het vermijden van oversubstitutie (iatrogene thyreotoxicose) omdat zij een hoger risico hebben op complicaties. Ook bij patiënten met cardiale aandoeningen (coronair lijden; cardiale ritmestoornissen, in het bijzonder voorkamerfibrillatie) streeft men eerder naar een hoognormaal TSH om het risico op oversubstitutie te beperken (1,2). Voor oudere patiënten en patiënten met (cardiale) comorbiditeit wordt ook aanbevolen de substitutie met levothyroxine initieel traag en progressief in te stellen, te beginnen met een dosis van niet meer dan 25 à 50µg per dag.

Enkele praktische aspecten met implicaties voor de opvolging met TSH:

- Er is een dagritme van TSH, maar de amplitude hiervan is beperkt zodat het TSH op ieder uur van de dag kan worden bepaald; er hoeft ook geen rekening te worden gehouden met de timing van de laatste dosis levothyroxine (2).
- De regulatie van de secretie van TSH is zeer gevoelig en precies, maar het systeem reageert met (soms aanzienlijke) vertraging. Bij een dosisaanpassing wacht men dan ook best zes weken, tot zich een nieuw evenwicht heeft ingesteld, alvorens het TSH te controleren. Bij vooraf zeer hoog TSH of langdurig onbehandelde hypothyreoïdie, kan het tot 6 maanden duren vooraleer een normaal TSH wordt bereikt (1-4).
- Bij nuchtere inname bedraagt de absorptie van levothyroxine 75 à 80%. De absorptie gebeurt voornamelijk ter hoogte van jejunum en ileum, maar wordt bevorderd door dissolutieprocessen in het zuur milieu van de maag. De absorptie wordt op wisselende wijze verlaagd door inname met drank en voedsel (onder meer door koffie, melk, vezels, soja, pompelmoes) of door inname onvoldoende gescheiden van medicaties die interfereren met absorptie van levothyroxine door fysische interactie (bijvoorbeeld calcium en ijzerpreparaten; worden best ≥4uur gescheiden van levothyroxine ingenomen). De meest consistente substitutie met minste variatie in TSH wordt verzekerd door inname van de dagdosis levothyroxine nuchter, 60 minuten voor het ontbijt. Een mogelijk alternatief is inname voor het slapengaan, minstens 3 uur na de laatste maaltijd. Bij inname tijdens of rond de maaltijd is meestal een hogere dosis nodig en is er meer variatie in de TSH waarden (2,7).
- Eens de therapie met levothyroxine is ingesteld, zijn nodige dosisaanpassingen meestal klein. Een verhoging of verlaging van de dosis met 12.5µg komt overeen met een halve tablet van de thans beschikbare, laagst gedoseerde tablet van 25µg; rekening houdend met het lang

plasma-halfleven van T4 (rond 7 dagen) zijn kleinere tussenstappen mogelijk door twee doseringen om de dag af te wisselen of zelfs door één of twee dagen per week een lagere of hogere dosis in te nemen. Hierbij moet het voorgeschreven schema voor de patiënt wel voldoende duidelijk zijn en een ingewikkeld schema kan nadelig zijn voor de therapietrouw. Een andere praktische implicatie van het lang plasma-halfleven van levothyroxine is dat een gemiste dosis in de daaropvolgende dagen kan worden ingehaald.

- Er kunnen kleine verschillen bestaan tussen preparaten levothyroxine, met bijvoorbeeld kleine verschillen in absorptie door verschil in formulering. Daarom wordt aanbevolen dat de patiënt zich zoveel mogelijk houdt aan éénzelfde preparaat, maar ook dit biedt geen garantie. In de voorbije jaren zijn immers voor farmaceutische specialiteiten levothyroxine wijzigingen in fabricatie doorgevoerd met weerslag op de bekomen T4 spiegels en nood aan dosisaanpassingen. Bij wijziging van preparaat, zeker als symptomen optreden, is een extra controle TSH na minstens 6 weken aan te bevelen (2).
- Hoewel niet essentieel verschillend, is de opvolging eenvoudiger bij patiënten met slechts partiële uitval van de schildklierfunctie (partiële thyroïdectomie, auto-immuun thyreoïditis met partiële uitval, onvolledige uitval na behandeling met radioactief jodium) in vergelijking met patiënten zonder residuele endogene schildklierfunctie. Bij de eersten volstaat dikwijls een standaarddosis van 50 à 75µg levothyroxine, voldoende om het tekort aan te vullen, maar minder dan de dagelijkse behoefte, zodat het serum vrijT4 gereguleerd blijft door de fysiologische FT4-TSH negatieve feed-back. In deze situatie hebben, binnen perken, variaties in levothyroxine absorptie, een wijziging van levothyroxine preparaat of occasioneel vergeten dosissen meestal geen merkbaar effect op het TSH.

De behandeling van primaire hypothyreoïdie met levothyroxine dient bij de meeste patiënten levenslang te worden verdergezet en dient dan ook levenslang te worden opgevolgd. Dosisaanpassingen kunnen nodig zijn op oudere leeftijd en bij deze oudere patiënten zijn de risico's verbonden aan verkeerde dosering van levothyroxine ook groter. In de levensloop komen ook onvermijdelijk een aantal situaties voor die potentieel een dosisaanpassing kunnen vereisen. Tabel1 toont een aantal situaties waarbij extra controles van serum TSH wenselijk zijn.

Tabel1 Enkele situaties waarbij bijkomend TSH-controle wenselijk of vereist is bij patiënten met primaire hypothyreoïdie onder behandeling met levothyroxine.

Opstart van behandeling van lange duur met een geneesmiddel dat de vrijT4 spiegels wijzigt: bijvoorbeeld een proton-pomp inhibitor; oestrogeen; thyrosine-kinase inhibitor (zie sectie 3.)
Verandering van levothyroxine preparaat
Maagpathologie met verminderde levothyroxine absorptie: Helicobacter Pylori infectie; atrofische gastritis; gastroparese
Intestinale aandoening met verminderde levothyroxine absorptie: gluten-enteropathie, lactose intolerantie, chronisch inflammatoir darmlijden
Bariatrische heelkunde (verminderde T4 absorptie <i>versus</i> belangrijke gewichtsdeling)
Belangrijke veranderingen in lichaamsgewicht
Opstart fertiliteitsbehandeling bij de vrouw
Preconceptie; tijdens de zwangerschap; in het postpartum
Bij cardiale aritmie, in het bijzonder voorkamer fibrillatie

1.2.4. Wat bij persisterende symptomen?

Een minderheid patiënten met hypothyreoïdie met TSH binnen de referentiewaarden onder behandeling met levothyroxine heeft persisterende symptomen en een perceptie van verminderde levenskwaliteit. De symptomen zijn veelal weinig specifiek zoals vermoeidheid, weinig energie,

stemmingsstoornissen, geheugenstoornissen, overgewicht. Het is belangrijk om de klachten van de patiënt niet te negeren. Andere mogelijke oorzaken voor de klachten dienen zoveel mogelijk te worden uitgesloten. Deze zijn talrijk zoals onder meer: een andere auto-immuun aandoening; een andere comorbiditeit; ijzer- en vitamine deficiënties; medicaties (bijvoorbeeld opiaten, statines); levensstijl-gerelateerde factoren (alcohol, gestoord slaappatroon, stress); slaap apnoe syndroom; menopauze-gerelateerde symptomen; ... Andere gesuggereerde mogelijke verklaringen zijn het bewust zijn te lijden aan een chronische aandoening en een verkeerde toewijzing van klachten aan levothyroxine, dat als enig gebruikte medicatie een voor de patiënt meest voor de hand liggende verklaring is van klachten. Hypothetische verklaringen zijn een mogelijk rechtstreeks effect van de aanwezigheid van anti-TPO antilichamen op zich en de mogelijkheid van een 'weefselhypothyreoïdie' door te laag T3 in de weefsels, bijvoorbeeld door een genetische variant in de transporteiwitten nodig voor het actief transport van schildklierhormoon naar binnen de doelwitcellen (2, 3).

Uit gecontroleerde studies blijkt niet dat het titreren van de dosis levothyroxine naar een laagnormaal TSH een significant verschil maakt op de symptomen. Toch wordt soms voorgesteld (4) en kan worden overwogen om bij een patiënt met persisterende symptomen en een TSH binnen het referentiegebied, bij wijze van proef toch een dosisaanpassing door te voeren om het TSH verder te verlagen. Dit voor zover hiervoor nog ruimte is zonder te resulteren in overbehandeling (vermijden van $TSH < 0.4 \text{ mU/L}$ en zeker van $TSH < 0.1 \text{ mU/L}$). Er is onvoldoende evidentie voor gecombineerde behandelingen met levothyroxine en liothyronine (T3) en nood aan meer studies hierover. Een dergelijke behandeling wordt dan ook niet aanbevolen buiten het kader van een klinische studie. Therapie met schildklierextracten en monotherapie met liothyronine worden afgeraden (1, 2).

1.2.5. Opvolging na behandeling voor gedifferentieerd schildkliercarcinoom

Voor de opvolging van behandeling met levothyroxine na totale thyroïdectomie, al dan niet gevolgd door behandeling met ^{131}I , voor gedifferentieerd papillair of folliculair schildkliercarcinoom gelden specifieke richtlijnen voor wat de streefwaarden voor TSH betreft (8). Hierbij wordt, afhankelijk van het ingeschat risico op recidief of progressie van de ziekte, een eenvoudige substitutie tot euthyreoïdie of ook suppressie van de secretie TSH beoogd. Voor patiënten met excellente initiële respons op de kankerbehandeling (ondetecteerbaar thyreoglobuline) wordt een streefwaarde tussen 0.5 en 2 mU/L voorgesteld, voor een patiënt met ongedetermineerde biochemische respons (laag meetbaar thyreoglobuline) een streefwaarde tussen 0.1 en 0.5 mU/L, en voor een patiënt met onvolledige biochemische of structurele respons een $TSH < 0.1 \text{ mU/L}$. Deze richtlijnen en voornamelijk de wenselijkheid van een streefwaarde $< 0.1 \text{ mU/L}$ dient te worden afgewogen in functie van de specifieke situatie van de individuele patiënt, voor wie suppressiebehandeling mogelijk een verhoogd risico op complicaties kan inhouden (bvb bij hoogbejaarde patiënt, bij cardiale pathologie). Om bij het streven naar een $TSH < 0.1 \text{ mU/L}$ overbehandeling met het induceren van een manifeste thyreotoxicose te kunnen detecteren, moet bij de opvolging naast TSH ook het vrijT4 en totaal of vrij T3 worden gemonitord. Na behandeling voor medullair carcinoom wordt onafgezien het resultaat van de behandeling gewoon gestreefd naar euthyreoïdie (TSH binnen het referentiegebied).

1.2.6. Opvolging in het kader van fertiliteitsbehandeling en zwangerschap

Voor de opstart van een fertiliteitsbehandeling bij een vrouw met hypothyreoïdie onder behandeling met levothyroxine is het aanbevolen TSH te controleren en de dosis eventueel aan te passen om een $TSH < 2.5 \text{ mU/L}$ (maar $>$ ondergrens referentiegebied) te bekomen. Controle van TSH voor het opstarten van de behandeling is eveneens aanbevolen bij onbehandelde patiënten met gekende aanwezigheid van schildklier auto-immuniteit: opstart van levothyroxine wordt aanbevolen bij $TSH > 4 \text{ mU/L}$ (of $>$ bovenste referentiewaarde); behandeling met een lage dosis levothyroxine (25 à 50 µg) kan op individuele basis worden overwogen bij $TSH > 2.5 \text{ mU/L}$ en $< 4.0 \text{ mU/L}$. De hoge oestrogeenspiegels bij ovariële stimulatie in het kader van fertiliteitsbehandelingen resulteert in toegenomen bloedconcentraties thyroxine-bindend globuline (TBG) met als gevolg toegenomen T4 eiwitbinding en daling van vrijT4. Dit effect kan tot 3 maanden aanhouden. Daarom worden bij vrouwen onder substitutiebehandeling met levothyroxine seriële controles van het TSH aanbevolen na ovariële stimulatie met eventuele dosisaanpassingen strevend naar een $TSH < 2.5 \text{ mU/L}$.

Vrouwen behandeld voor hypothyreoïdie in de reproductieve leeftijd moeten worden geïnformeerd over de waarschijnlijke nood aan hogere dosering van levothyroxine tijdens de zwangerschap en dit reeds vanaf vroeg in het eerste trimester. Bij vrouwen onder behandeling met levothyroxine voor hypothyreoïdie, die een zwangerschap plannen is het aanbevolen het TSH te controleren en de dosis levothyroxine eventueel aan te passen naar een streefwaarde TSH tussen de ondergrens van het referentiegebied en 2.5 mU/L. Zodra een positieve zwangerschapstest gekend, kan de patiënte zelfstandig de dosis levothyroxine met 20 à 30% verhogen; dit kan bijvoorbeeld door 2 dagen per week een dubbele dosis te gebruiken. De referentiewaarden voor TSH tijdens de zwangerschap zijn lager dan buiten de zwangerschap met een verlaging van de ondergrens met 0.1 à 0.2 mU/L en van de bovengrens met 0.5 à 1 mU/L. Ideaal gebruikt men referentiewaarden specifiek voor de zwangerschap en het labo; wanneer dit niet beschikbaar is kan men een bovengrens van 4 mU/L hanteren. Voor patiënten met hypothyreoïdie onder behandeling met levothyroxine streeft men tijdens de zwangerschap naar een TSH in de onderste helft van het zwangerschap-specifiek referentiegebied of indien niet voorhanden een TSH <2.5 mU/L (maar > 0.4 mU/L). Het TSH moet zo kort mogelijk na bevestiging van de zwangerschap worden gecontroleerd en verder om de 4 weken tot het midden van de zwangerschap en dan nog minstens éénmaal rond de 30^{ste} week van de zwangerschap. Vrouwen onder behandeling met levothyroxine, moeten geen supplementen jodium innemen tijdens de zwangerschap.

Bij niet behandelde euthyreote vrouwen met positieve anti-TPO of anti-thyreoglobuline antilichamen, en andere euthyreote vrouwen met verhoogd risico voor het ontwikkelen van hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap omwille van een verminderde reservecapaciteit van de schildklier (na partiële thyroïdectomie; na behandeling met radioactief jodium) wordt ook aanbevolen om tijdens de zwangerschap het TSH te controleren om de 4 weken tot midden van de zwangerschap en nog eens rond de 30^{ste} week van de zwangerschap. Opstarten van levothyroxine wordt aanbevolen bij TSH boven de referentiewaarden voor de zwangerschap (of >4.0 mU/L); het opstarten van een lage dosis levothyroxine kan op individuele basis ook worden overwogen bij TSH >2.5 mU/L en <4.0 mU/L (5, 9).

Bij vrouwen behandeld voor hypothyreoïdie, kan in het postpartum worden teruggekeerd naar de dosis levothyroxine gebruikt voor de zwangerschap, gevolgd door een controle van het serum TSH na 6 weken. Soms is dan een dosisverhoging toch nodig, bijvoorbeeld als gevolg van progressie van de auto-immuun thyreoïditis in het postpartum. Wanneer een lage dosis levothyroxine voor het eerst is opgestart tijdens de zwangerschap, kan worden gepoogd de behandeling te stoppen met een eerste controle van TSH na 6 weken; voor het comfort van de patiënte hoeft dit uiteraard niet te gebeuren in het vroege postpartum.

1.2.7. Opvolging van de patiënt met hypothyreoïdie en gebrekkige therapietrouw

Bij consequent dagelijks innemen van de voorgeschreven dosis levothyroxine verwacht men een stabiel serum TSH binnen een relatief nauwe marge. Bij het optreden van onverwachte variaties van serum TSH of bij persisterend te hoog TSH ondanks hoge dosering levothyroxine, kan dit berusten op wisselende therapietrouw of op een meer systematisch gebrekkige therapietrouw, maar andere mogelijke verklaringen moeten worden uitgesloten. Hierbij denkt men aan mogelijke verminderde intestinale absorptie door gastrische of intestinale pathologie of door inname van interfererende medicatie (bvb calciumcarbonaat, ijzersulfaat, orlistat, ...), toegenomen levothyroxine metabolisme en deactivatie onder invloed van medicatie (bvb phenytoïne, thyrosine-kinase inhibitor), problemen met de formulering of bewaring van levothyroxine. Gebrekkige absorptie van levothyroxine als verklaring voor de problemen kan eventueel worden uitgesloten met een levothyroxine absorptietest. Bij vaststellen van een verhoogd TSH met normaal of verhoogd vrijT4 kan het zijn dat patiënt de inname van levothyroxine recent heeft hervat; in zeldzame gevallen kan het gaan om resistentie voor schildklierhormoon, aanwezigheid van een zogenaamd macro-TSH of van een TSH-secreterend hypofysair adenoom (1, 2).

Bij problemen van therapietrouw moeten de mogelijke oorzaken en oplossingen met de patiënt worden besproken. Een ingewikkeld doseringsschema wordt best vermeden. Samen met de patiënt moet worden gezocht naar een voor de patiënt werkbaar timing van inname, al is het eventueel niet een optimale timing. Hulpmiddelen zoals gebruik van een 'zeven dagen pillendoos' kan helpen; patiënt

moet ook worden gewezen op de mogelijkheid en het belang van inhalen van gemiste levothyroxine dosissen. Soms berust het probleem op een psychosociale of psychiatrische problematiek waarvoor specifieke begeleiding vereist kan zijn. Indien uiteindelijk geen voldoende therapietrouw wordt bekomen, kan men overwegen om de 7 dagdosissen toe te dienen als één wekelijkse dosis, of verdeeld in twee dosissen per week, desnoods onder toezicht toegediend (1, 2).

1.3. Opvolging van de behandeling van secundaire hypothyreoïdie met levothyroxine.

Bij de behandeling van secundaire hypothyreoïdie als gevolg van hypothalamische-hypofysaire pathologie met deficiënte secretie van TSH, is bepaling van serum TSH niet bruikbaar voor opvolging van de behandeling met levothyroxine. Bij deze patiënten wordt de therapie opgevolgd aan de hand van het vrijT4, waarbij wordt gestreefd naar een vrijT4 in de bovenste helft van het referentiegebied. De streefwaarde voor vrijT4 wordt eventueel naar beneden gemoduleerd voor oudere patiënten en patiënten met comorbiditeit met verhoogd risico voor complicaties bij blootstelling aan verhoogde concentraties schildklierhormoon (1). Een beperking van monitoring van de substitutiebehandeling aan de hand van het vrijT4 is dat men de ideale serumconcentratie vrijT4 voor de individuele patiënt niet kent. Bijkomende bepaling van (vrij)T3 kan nuttig zijn, voornamelijk om overbehandeling te helpen detecteren. Klinische parameters zijn weinig gevoelig en specifiek, en zijn slechts nuttig als bijkomende informatie. Weefselmarkers van de werking van schildklierhormoon zoals cholesterol en SHBG kunnen occasioneel helpen als aanvullende informatie (1).

2. Mogelijke ongewenste effecten van behandeling met levothyroxine.

Ongewenste effecten van behandeling met levothyroxine zijn het gevolg van overdosering en zijn dan ook de symptomen van thyreotoxicose zoals palpitations, nervositeit, slaapstoornissen, vermagering, zweten. De meest gevreesde complicaties zijn cardiale ritmestoornissen, in het bijzonder voorkamerfibrillatie. Bij risicopatiënten met vooraf bestaand coronair lijden, kunnen angineuze bezwaren optreden. Langdurige overdosering is een risicofactor voor osteoporose en fractures. Er is een verhoogd risico op sterfte. Deze ongewenste effecten kunnen optreden bij overdosering van levothyroxine met een verlaagd TSH, in het bijzonder bij $TSH < 0.1 \text{ mU/L}$. In de praktijk lijkt overdosering frequent voor te komen. Symptomen kunnen ook optreden bij te snel opdrijven van de dosis bij het instellen van de behandeling, voornamelijk bij ernstige of lang bestaande hypothyreoïdie. Hierbij is het traag progressief opdrijven van de dosis levothyroxine, te beginnen met niet meer dan 25 à 50 µg per dag, in het bijzonder belangrijk bij patiënten met hoger risico op complicaties, namelijk oudere patiënten en patiënten met (cardiale) comorbiditeit (1).

Behandeling met levothyroxine bij een patiënt met niet adequaat behandeld insufficiëntie van de bijnierschors kan een Addison-crisis uitlokken (1).

Optreden van allergie op een excipiens in de tablet levothyroxine is anekdotisch. Sommige patiënten ervaren een gevoel van allergie of intolerantie voor levothyroxine en hebben een aantal, meestal specifieke klachten (hoofdpijn, palpitations, angst,...), die soms reeds bij nog hoog TSH en laag vrijT4 optreden. Allergie of intolerantie voor levothyroxine wordt niet verwacht aangezien het toegediend levothyroxine identiek is aan de lichaamseigen thyroxine. Mogelijk gaat het om een probleem van verkeerde toewijzing van klachten aan de effecten van de behandeling. Men kan pogen over te schakelen op een ander preparaat levothyroxine en de dosis zeer traag opdrijven (1).

3. Geneesmiddeleninteracties bij behandeling van hypothyreoïdie met levothyroxine

Geneesmiddelen die de behandeling met levothyroxine kunnen beïnvloeden zijn vrij talrijk. Naar het mechanisme van interferentie kan men een onderscheid maken tussen: 1) geneesmiddelen die de intestinale absorptie van levothyroxine verminderen ofwel door fysische interactie met levothyroxine of door het verlagen van de maagaciditeit, die belangrijk is bij de dissolutie van de tabletten; 2) geneesmiddelen die de eiwitbinding van levothyroxine in het plasma wijzigen door gewijzigde TBG

concentratie of door competitie met de eiwitbinding van levothyroxine; 3) geneesmiddelen die het metabolisme van levothyroxine wijzigen ofwel door P450 inductie en toegenomen hepatisch metabolisme, ofwel door versnelde deactivatie van T4 en T3 door versnelde dejodinatie type 3, ofwel door verminderde activatie van T4 naar T3 door inhibitie van dejodinase D2; 4) geneesmiddelen die centraal inwerken op de TSH secretie, 5) geneesmiddelen die residuale secretiecapaciteit van de schildklier kunnen verminderen bijvoorbeeld via auto-immuniteit of door inhibitie van levothyroxine synthese (2, 10). De belangrijkste voorbeelden worden opgelist in de tabellen 2 tot 6. Bij initiatie van langdurige behandeling met deze geneesmiddelen bij patiënten met hypothyreoïdie behandeld met levothyroxine, is extra controle van TSH wenselijk en kan een dosisaanpassing nodig zijn. Hierbij moet men indachtig blijven dat bij gewijzigde toestand, zowel door medicamenteuze interferentie als na dosisaanpassing, het verschillende weken kan duren vooraleer een nieuw TSH-evenwicht is bereikt.

Tabel 2. Geneesmiddelen die kunnen interfereren met de intestinale absorptie van levothyroxine.

Verminderde intestinale absorptie door fysische interactie met levothyroxine
Calciumzouten
IJzerpreparaten
Aluminium-houdende antacida
Fosfaatbinders
Cholestyramine; colesevelam
Raloxifeen
Orlistat*
Verminderde intestinale absorptie door verhoogd maag pH
Cimetidine
Proton-pomp inhibitoren

*mechanisme nog onzeker

Tabel 3. Geneesmiddelen die de plasma-eiwitbinding van thyroxine beïnvloeden.

Toegenomen eiwitbinding in plasma (= lager vrijT4; verminderde weefselbeschikbaarheid)
Oestrogenen
Tamoxifen
Raloxifeen
Clofibraat
Fluorouracil; capecitabine
Mitotaan
Verminderde eiwitbinding in plasma (= hoger vrijT4; verhoogde weefselbeschikbaarheid)
Androgenen; anabolica
Glucocorticoïden
Furosemide
Heparine
NSAIDs; salicylaten
Nicotinezuur
Fenytoïne; carbamazepine

Tabel 4. Geneesmiddelen die het metabolisme van thyroxine beïnvloeden.

Toegenomen hepatisch metabolisme door P450 inductie
Phenytoïne
Carbamazepine
Fenobarbital
Valproaat
Rifampicine
Bexaroteen
Mitotaan
Antiretrovirale geneesmiddelen (bvb etravirine)
Toegenomen deactivatie door versnelde dejodatie type 3
Thyrosine -kinase inhibitoren: imatinib; motesanib; sorafenib; sunitinib; vandetanib
Verminderde activatie van T4 naar T3 door inhibitie dejodinase D2
Propranolol*
Amiodarone**
Radiologische joodhoudende contrastagens
Toegenomen activerend metabolisme van T4 naar T3
Groeihormoon

*Vergt in de regel geen dosisaanpassing

**Vergt in de regel geen dosisaanpassing tenzij andere effecten zoals door thyreoïditis

Tabel 5. Geneesmiddelen die de secretie van het hypofysair TSH beïnvloeden.

Kunnen het TSH verlagen
Corticosteroïden
Dopamine (≥ 0.4 mcg/kg/min); dopamine-agonisten
Tricyclische antidepressiva
Bexaroteen
Metformine
Octreotide (≥ 100 mcg/dag); somatostatine-analogen
Monoclonaal anti-PD-1 antilichamen (nivolumab; pembrolizumab)*
Monoclonaal anti-CTLA-4 antilichamen (ipilumab; tremelimumab)*
Kunnen het TSH verhogen
Selectieve serotonine heropname remmers (SSRI)

*cfr hypofysitis

Tabel 6. Geneesmiddelen die (residuele) thyroxineproductie kunnen verlagen

Geneesmiddelen die thyreoïditis kunnen induceren
Thyrosine-kinase inhibitoren
Monoclonaal anti-PD-1 antilichamen (nivolumab; pembrolizumab)
Monoclonaal anti-CTLA-4 antilichamen (ipilumab; tremelimumab)
Monoclonaal anti-CD52 antilichamen (alemtuzumab)
Interferonen
Thalidomide; lenalidomide; pomalidomide
Amiodarone
Geneesmiddelen die de synthese en/of secretie van thyroxine inhiberen
Thiamazol
Propylthiouracil
Lithium
Aminoglutethimide
Joodhoudende radiografische contrastagens*

*Tijdelijk effect

1. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 2014;**24**(12):1670-1751.
2. Jonklaas J. Optimal thyroid hormone replacement. *Endocrine reviews* 2022;**43**(2):366-404. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab031>
3. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clinical endocrinology* 2016;**84**: 799-808.
4. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Thyroid disease: assessment and management. Nice Guideline. 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng145
5. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;**27**: 315-89.
6. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *European thyroid journal* 2021;**9**: 281-95.
7. Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*.2009;**94**(10):3905-3912.
8. College of Oncology (Belgium). National Expert-based practice guidelines differentiated thyroid cancer. Guidelines V1.2021
9. Ly SY, Pearce EN. Testing, monitoring and treatment of thyroid dysfunction in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;**106**(3):883-892.
10. Benvenga S L-T4 Therapy in the Presence of Pharmacological Interferents.Front. Endocrinol. 2020;**11**:607446. doi:10.3389/fendo.2020.607446

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV