**Casuïstiek Schildklieraandoeningen**

**Alle antwoorden staan in de ppt in de slides of in de notitiepagina’s**

1. Lieke Visser heeft een hypothyreoïdie: TSH 15, FT4 3. Je wil bij haar starten met levothyroxine. Ze weegt ruim 100 kg.

**-Met welke startdosering begin je?**

De startdosering is 1,6 ugr per kg lichaamsgewicht. Met een maximum van 150 ugr.

Lieke zou dus met het maximum van 150 ugr kunnen starten en daarna op geleide van de TSH verder doseren.

**-Wat is de streefwaarde van TSH bij Lieke?**

De meeste mensen voelen zich het prettigst bij laag normale TSH (1-2), dan is de FT4 meestal hoog normaal.

Er zijn verschillende onderzoeken gedaan naar de optimale streefwaarde, maar geen duidelijke conclusie. Bij een te laag TSH zou mogelijk de kans op atriumfibrilleren verhoogd zijn. De meeste mensen voelen zich het prettigst bij laag normale TSH (1- 2), dan is de FT4 meestal hoog normaal. Dit is ook te verklaren dat er extra T4 nodig is voor de omzetting naar T3, dat anders door de schildklier geproduceerd wordt.

**-Lieke heeft nog klachten, terwijl de TSH 2 is en de vrij T4 15. Wat doe je?**

Je zou de dosering nog iets kunnen verhogen met 12,5 ugram. Soms gaan patiënten zich dan toch beter voelen.

**-Ze komt uiteindelijk uit op 175 ugram thyrax duotab. Deze tablet is alleen verkrijgbaar in de hoeveel heden 25, 100 en 150 ugr. Ze vindt het echter onhandig om 2 tabletjes in te moeten nemen en vraagt of ze niet de euthyrox 175 ugram kan krijgen?**

NHG: maak afspraak preferente apotheker over afleveren zelfde merk.

De KNMP adviseert altijd hetzelfde merk te gebruiken i.v.m. de kleine therapeutische breedte, om over en onder dosering te voorkomen. Het advies van het NHG is ook om afspraken te maken met de preferente apotheker over het afleveren van steeds hetzelfde merk, i.v.m. verschillen in resorptie. Als mevrouw echter langdurig stabiel is op de 175 ugram, dan zou je kunnen overwegen om wel eenmalig te switchen van merk en weer extra te controleren. Het risico is dan echter dat ze weer op een andere dosering uitkomt.

Dus beter van niet. Met uitleg mag het natuurlijk wel, maar dan moet ze weten dat ze mogelijk alsnog op een andere dosering uitkomt en weer wat instabiel zou kunnen worden.

1. Mevrouw L heeft een druk gezinsleven en het lukt haar vaak niet goed om een half uur te wachten met ontbijten nadat ze de thyrax heeft ingenomen. Haar TSH waarde blijft ook hoog normaal**. Wat adviseer je haar?**

Je advies is om te overwegen de thyrax ‘s avonds in te nemen. Mw moet dan wel 3 uur voor inname nuchter blijven. ‘S nachts blijkt de opname van thyrax beter te zijn dan overdag. Dit blijkt voor mevrouw toch ook lastig, omdat ze vaak laat eet en vroeg naar bed gaat. Zijn er nog alternatieven? Als ze kleine kinderen heeft zou het kunnen dat ze regelmatig ‘s nachts eruit moet, of misschien moet ze ‘s nachts meestal wel een keer naar het toilet. Ze zou de thyrax ook op die momenten s nachts in kunnen nemen.

**-Mevrouw vraagt zich af of het zou kunnen dat ze het merkt als de thyrax een keer niet goed opgenomen wordt, omdat ze te snel gaat eten na inname. Zou dit kunnen?**  
Die kans is klein. De halfwaardetijd van thyrax is 7 dagen, dus 1x een dosering overslaan zul je klinisch niet snel merken. Pas na 35 dagen helemaal stoppen is de thyrax uit het lichaam verdwenen. Dit verklaart ook waarom je pas minimaal een maand na een dosisverandering bloed moet laten prikken. De steady state is ook pas na 35 dagen aanwezig.

1. Mevrouw H is wat lastig in te stellen voor haar hypothyreoïdie. Ze heeft op een forum gelezen dat het beter is om ook T3 hormoon erbij te slikken. Dan ga ik me veel beter voelen, dokter.

**-Wat vind je hiervan en wat zou je met haar bespreken?**

Als ze evidente klachten blijft houden ondanks goede instelling, dan is verwijzing voor een eventuele proefbehandeling T3 aangewezen. (cytomel=liothyronine) Groot nadeel is dat T3 kortere T1/2 heeft, dus moeilijker goed in te stellen en sneller teveel.

Internisten richtlijn: Bij persisterende klachten kan, na uitsluiting van alternatieve oorzaken, de combinatie levothyroxine met liothyronine worden overwogen. Deze behandeling dient als experimenteel te worden beschouwd en bij voorkeur door de internist te worden toegepast. Voor patiënten met hart-ritmestoornissen is combinatietherapie gecontraïndiceerd. Indien na 3 maanden geen verbetering optreedt dient combinatietherapie te worden gestaakt. Voor een nadere toelichting op het bepalen van de juiste dosering en de te gebruiken preparaten zij verwezen naar Wiersinga et al, 2012.

1. Mw V is al jaren erg moe en probeert af te vallen, maar dit lukt niet goed. Bij onderzoek blijkt er bij herhaling sprake van een subklinische hypothyreoidie: TSH 10 en FT4 11.

**-Wat kun je mw. vertellen over de kans dat ze een klinische hypo ontwikkeld?**

Noot 33 van de standaard:

Meyerovitch onderzocht in een retrospectief observationeel onderzoek het natuurlijke beloop van euthyreoïdie en subklinische hypo/hyperthyreoïdie bij **422.242 Israëlische** patiënten zonder voorgeschiedenis van schildklieraandoeningen bij wie de huisarts op niet nader omschreven indicatie het TSH had bepaald. Na de eerste TSH-bepaling werd 3,6% van de patiënten behandeld voor een schildklieraandoening en niet meer meegenomen in de resultaten van het onderzoek. Van de overgebleven patiënten werd bij 346.549 over een **periode van 5** jaar opnieuw het TSH bepaald (*tabel 5*). Bij de tweede meting was **bij 93% van de patiënten met een verhoogd TSH het vrije T4** normaal. Bij groep 1 (TSH > 10 mU/l) en groep 2 (TSH 5,5 tot 10 mU/l) normaliseerde het TSH bij respectievelijk **27,7 en 62,1%** van de patiënten. Meyerovitch concludeert dat hoe hoger het TSH bij de eerste bepaling, hoe groter de kans dat het verhoogde TSH persisteert. Een subanalyse van de groep met een TSH van 5,5 tot 10 mU/l liet zien dat bij een **TSH < 6,1 mU/l de kans op stijging van het TSH kleiner dan 1% is.**

Tabel 5 Beloop TSH [Meyerovitch 2007]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Uitgangswaarde* | *TSH bij de 2e meting* | | | |
| Groepen (totaal = 346.549) | > 10 mU/l | 5,5-10 mU/l | 0,35-5,5 mU/l | < 0,35 mU/l |
| 1. 1 TSH > 10 mU/l (n = 669) | 35,4% | 36,5% | 27,7% | 0,4% |
| 1. 2 TSH 5,5-10 mU/l (n = 7533) | **2,9%** | **34,6%** | 62,1% | 0,3% |
| 1. 3 TSH 0,35-5,5 mU/l (n = 334.572) | 0,1% | 1,4% | 98,0% | 0,6% |
| 1. 4 TSH < 0,35 mU/l (n = 3775) | 0,6% | 1,2% | 51,5% | 46,7% |

Huber onderzocht prospectief bij **82 vrouwen** (gemiddelde leeftijd 50,7 jaar ± 1,4 jaar; 2e lijn; follow-**up 9,2 jaar**) het natuurlijke beloop van een subklinische hypothyreoïdie. De onderliggende oorzaken waren de ziekte van Graves (n = 42), thyreoïditis van Hashimoto (n = 29) en struma (n = 11). Tweeënveertig **(51%) patiënten waren positief voor anti-TPO,** 23 (28%) patiënten ontwikkelden een klinische hypothyreoïdie, 65 (**68%) patiënten bleven subklinisch**, en 3 (4%) patiënten werden euthyreoot. **Huber concludeert dat de hoogte van het TSH en aanwezigheid van anti-TPO onafhankelijke risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van een klinische hypothyreoïdie** en dat een TSH vanaf 12 mU/l een klinisch relevante kans geeft om een klinische hypothyreoïdie te ontwikkelen: per jaar is de kans voor vrouwen 11,4% (± 3,0%), deze kans is cumulatief. Leeftijd als risicofactor voor ontwikkeling van een hypothyreoïdie is niet onderzocht.

Diez verrichtte een prospectief cohortonderzoek (n = 107; gemiddelde follow-up 31 maanden) bij **tweedelijnspatiënten ouder dan 55 jaar met subklinische hypothyreoïdie**. Een TSH tussen de **10 tot 15 mU/l gaf een kans van 19,7% per** jaar op het ontwikkelen van een klinische hypothyreoïdie. De aanwezigheid van klinische symptomen gaf een kans van 17,2% per jaar en een laag-normaal vrije T4 (9,7 tot 12,8 pmol/l) gaf een kans van 18,0% per jaar op het ontwikkelen van een klinische hypothyreoïdie.

**Internistenrichtlijn is redelijk vergelijkbaar:**

Hangt af van hoogte TSH en aanwezigheid anti-TPO:

* TSH <6: risico gelijk aan normale bevolking
* TSH 6-12: 43%
* TSH >12: 77%

Internisten richtlijn: TSH >6 alles bij elkaar 33 % na 10 jr hypothyreodie, en als er ook nog anti-TPO antistoffen waren dan 55 %.

**-Hoe leg je mw. uit wat een subklinische hypothyreoidie is? Schrijf een aantal proefzinnen voor jezelf op en vraag aan je collega aios hoe zij dit doen.**

**-In overleg ga je een proefbehandeling starten. Hoe pak je dit aan?**   
Alleen bij TSH > 6 en leeftijd <85 jr

*Gezien het ontbreken van bewijs voor positieve effecten van toediening van levothyroxine op belangrijke klinische uitkomstmaten (cardiovasculaire events, mortaliteit), wordt geadviseerd om personen met subklinische hypothyreoïdie niet routinematig te behandelen.*

*Gegeven het fluctueren van TSH wordt geadviseerd om bij een subklinische hypothyreoïdie deze waarde eenmalig opnieuw te bepalen,*

*Bij persisterende subklinische hypothyreoïdie en klachten kan in samenspraak met de patiënt een proefbehandeling van minimaal drie maanden worden gestart; een dergelijke behandeling dient alleen in geval van verbetering van klachten te worden gecontinueerd.*

*Je gaat mw . behandelen maar laat haar vooraf en na het starten een klachtendagboek bijhouden. Alleen bij ptn <88 jr en TSH hoger dan 6 met persisterende klachten die niet anders verklaard kunnen worden. Dan rustig starten zoals stappenplan bij 6o+. Als 6 mnd na bereiken normale TSH geen verbetering? stoppen.*

1. Mw. N is bekend met een Hashimoto hypothyreoïdie, waarvoor ze 150 ugr. levothyroxine per dag gebruikt. Ze heeft een zwangerschapswens en heeft al met haar huisarts besproken dat ze de eerste werkdag na een positieve zwangerschapstest bloed moet laten prikken en direct de dag erna alvast haar dosering levothyroxine moet verhogen . Mw. N doet op vrijdagmiddag een zwangerschapstest en blijkt zwanger te zijn. Ze kan nog net voor 17:00 uur bloed laten prikken, maar bedenkt zich dan dat ze niet goed weet hoeveel meer levothyroxine ze moet gaan nemen in het weekend, 175 of 200 Ugr.

-Ze belt de huisartsenpost met die vraag. **Wat is je antwoord?**

In de zwangerschap neemt de behoefte aan schildklierhormoon toe. Er is dus een hogere dosering nodig om ervoor te zorgen dat de zwangere euthyreoot blijft. Uiteindelijk is er in het eerste trimester meestal 30-50% meer levothyroxine nodig. Het advies van de standaard is om vast te verhogen met 25%, maar dit is dus wat aan de lage kant. Bij mw. N is het verstandig om vast 200 ugr te gaan slikken (33 % meer).

-**Wat zijn de risico’s als ze de thyrax dosering niet zou verhogen?**

Verhoging is noodzakelijk voor een goede ontwikkeling van het embryo.

Onderbehandelde hypothyreoïdie verhoogt het risico op zwangerschapscomplicaties, zoals miskraam, HT, pre-eclampsie, anemie en bloedverlies post- partum en geeft een verminderde cognitieve ontwikkeling van de foetus.

-**Wat moet mw. nog meer laten prikken behalve de TSH en FT4?**

De TSH-R-antistoffen. Indien aanwezig moet mw. verwezen worden naar de internist. TSH receptor antistoffen zijn meestal aanwezig bij de ziekte van Graves. Bij de ziekte van Hashimoto is er echter ook een verhoogde kans op de aanwezigheid van TSH receptor antistoffen. Deze antistoffen passeren de placenta en kunnen zo hyperthyreoïdie bij de foetus veroorzaken. Daarom moet ook bij patiënten met alleen een hypothyreoïdie (die nooit een klinische hyperthyreoïdie gehad hebben ) gekeken worden of de TSH receptor antistoffen aanwezig zijn. NB. De anti-TPO antistoffen zijn juist bij patiënten met Hashimoto bijna altijd aanwezig en bij Graves veel minder. Deze antistoffen passeren echter de placenta niet en hebben dus ook geen invloed op de foetus.

-**Hoe verloopt de begeleiding van de hypothyreoïdie in de zwangerschap?**

Elke 4 weken co TSH en T4. Streefwaarde van TSH is tussen de 1 en 2 en vaker wat dichter bij 1. (iets lager dan niet-zwangeren)

**-Wat vertel je mw N over de dosering na de bevalling en tijdens de borstvoeding?**

Direct na de bevalling terug naar de dosering van voor de zwangerschap. Tijdens de lactatie kan mw haar gewone dosering thyrax slikken. Er komt iets in de moedermelk, maar er is veel ervaring mee en er blijkt geen invloed op de baby te zijn.

**-Hoe lang na de partus moet mw weer haar TSH laten controleren?**  
6 weken. Het blijkt dat meer dan 50 % van de vrouwen met een pre-existente Hashimoto postpartum meer thyrax nodig hebben, waarschijnlijk door een toename van het auto-immuun proces.