



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Subclinical hypothyroidism in community-dwelling older people: consequences and treatment outcomes

Du Puy, R.S.

Citation

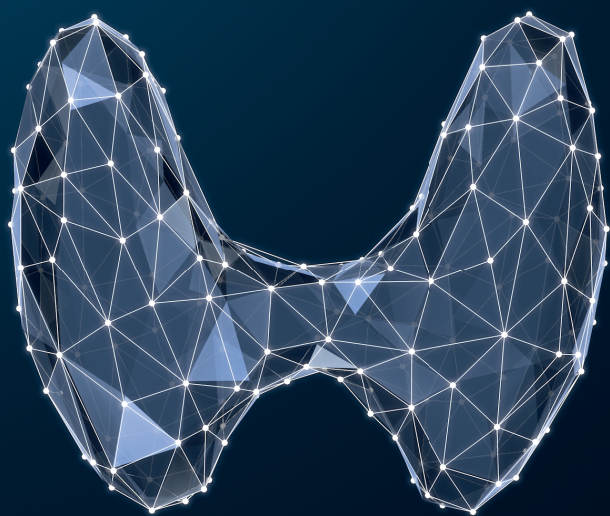
Du Puy, R. S. (2021, September 23). *Subclinical hypothyroidism in community-dwelling older people: consequences and treatment outcomes*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3213499>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3213499>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



Chapter 11

Nederlandse samenvatting

De schildklier speelt een cruciale rol in het reguleren van nagenoeg alle lichamelijke processen. Een specifieke afwijking in schildklierfunctie, genaamd subklinische hypothyreoïdie (met een hoog 'Thyroid Stimulerend Hormoon' [TSH] en normaal 'vrij schildklier hormoon' [fT4] in bloed onderzoek), komt vaak voor zonder, of alleen met aspecifieke, symptomen. Subklinische hypothyreoïdie komt vaker voor bij een toenemende leeftijd en het is onduidelijk hoe deze afwijking moet worden geïnterpreteerd bij thuiswonende ouderen (arbitrair 65 jaar en ouder). De consequenties van, en behandelopties voor, subklinische hypothyreoïdie bij thuiswonende ouderen zijn onderwerpen waar al decennia over gedebatteerd wordt. In de afwezigheid van robuust en eenduidig wetenschappelijk bewijs, en gesteund door tientallen jaren van kleinschalige experimenten met levothyroxine behandeling (kunstmatig schildklier hormoon), zijn de meningen verdeeld over de zin en onzin van diagnostiek en of levothyroxine behandeling nodig is voor subklinische hypothyreoïdie.

Enkele observationele studies hebben associaties gevonden tussen subklinische hypothyreoïdie bij ouderen en afgenomen fysiek en cognitief functioneren, toegenomen risico op depressie, toegenomen risico op ontwikkeling naar ernstigere schildklierziekten en zelfs toegenomen risico op sterfte. Mede op basis van deze mogelijke negatieve uitkomsten worden vele oudere patiënten behandeld met levothyroxine. Tegelijkertijd worden in andere observationele onderzoeken deze associaties niet gevonden, of juist precies tegenovergestelde effecten gevonden. Slechts een handvol experimentele studies hebben onderzocht of het toedienen van schildklierhormoon daadwerkelijk leidt tot enig voordeel. De meeste studies hebben last van enkele methodologische gebreken die verhinderen dat de resultaten kunnen worden toegepast op de meerderheid van de thuiswonende ouderen met subklinische hypothyreoïdie, zoals kleine aantallen deelnemers, verschillende leeftijdscategorieën, verschillende laboratorium referentiewaarden en korte follow-up tijd.

Om de zorg voor subklinische hypothyreoïdie bij ouderen te verbeteren, heeft dit proefschrift twee doelstellingen:

1. vaststellen of subklinische hypothyreoïdie bij ouderen is geassocieerd met klinisch relevante uitkomstmaten en biologisch relevante uitkomstmaten.
2. onderzoeken of behandeling met levothyroxine voor subklinische hypothyreoïdie bij ouderen lange-termijn voordelen oplevert.

Deel 1: De consequenties van subklinische hypothyreoïdie bij ouderen

In het eerste deel van dit proefschrift onderzoeken we of subklinische hypothyreoïdie inderdaad is geassocieerd met negatieve uitkomsten die medisch handelen bij thuiswonende ouderen rechtvaardigen.

In **hoofdstuk 2** onderzoeken we klinisch relevante gezondheidsuitkomsten in 4 prospectieve cohort studies, met in totaal 2,116 deelnemers van 80 jaar en ouder, in Nederland, Nieuw Zeeland, het Verenigd Koninkrijk en Japan. Deelnemers met subklinische hypothyreoïdie behalen dezelfde resultaten in activiteiten in het dagelijks leven, cognitie, stemming en fysieke functie als deelnemers met normale schildklierfunctie. Er is geen sprake van toegenomen sterfte. Tevens zijn na 5 jaar follow-up geen verschillen in functioneren waarneembaar tussen de deelnemers met subklinische hypothyreoïdie en de deelnemers met normale schildklierfunctie. De invloed van subklinische hypothyreoïdie op relevante gezondheidsuitkomsten bij thuiswonende ouderen lijkt daarom beperkt.

Bij auto-immuun schildklierziekten zoals de ziekte van Hashimoto of de ziekte van Graves worden niet zelden antithyroperoxidase antilichamen (TPOAb) gevonden. Antilichamen worden normaal gesproken door het lichaam gevormd om een schadelijk virus of bacterie onschadelijk te maken, maar bij TPOAb richten deze zich (per ongeluk) op de schildklier. Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van TPOAb voorspellend is op de ontwikkeling van subklinische hypothyreoïdie naar klinische hypothyreoïdie en dat bij deze patiënten er mogelijk meer negatieve consequenties zijn dan bij patiënten die de antistoffen niet hebben. Om die reden zijn in **hoofdstuk 3** de associaties tussen TPOAb spiegels en klinische uitkomsten onderzocht bij ouderen in de Leiden 85-plus Studie; een cohortstudie met 488 inwoners uit Leiden die bij aanvang van de studie 85 jaar waren. Hoewel verhoogd TPOAb inderdaad is geassocieerd met hogere waarden van TSH bij aanvang en na 3 jaar follow-up, blijkt er geen verhoogd risico in verandering van schildklierfunctie (bijvoorbeeld progressie van subklinische naar klinische hypothyreoïdie) waarneembaar. Er is geen relatie tussen TPOAB en (veranderingen in) activiteiten in het dagelijkse leven, stemming of fysieke functie. Tegen de verwachtingen in lijkt er juist sprake van een minimaal betere 10-jaars overleving, al is het onwaarschijnlijk dat dit door schildklierhormonen wordt veroorzaakt. De consequenties van verhoogde TPOAb waarden op klinische relevante uitkomsten bij subklinische hypothyreoïdie bij ouderen lijken minimaal.

In observationele studies wordt subklinische hypothyreoïdie vaak samen gevonden met andere biologische afwijkingen zoals bloedarmoede (anemie). In **hoofdstuk 4** analyseren wij de samengevoegde data uit 16 internationale longitudinale cohort studies in de Thyroid Studies Collaboration, bestaande uit 23,000 deelnemers van 65 jaar of ouder met metingen van schildklierfunctie en van bloedarmoede. De kans op het hebben van bloedarmoede is bij aanvang licht verhoogd als ook subklinische hypothyreoïdie aanwezig is, maar er blijkt geen verhoogd risico op het ontwikkelen van bloedarmoede na bijna zes jaar tijd.

De resultaten uit het eerste deel van dit proefschrift wijzen erop dat subklinische hypothyreoïdie bij thuiswonende ouderen niet is geassocieerd met klinisch relevante of biologisch relevante uitkomsten.

Deel 2: De uitkomsten van behandeling voor subklinische hypothyreoïdie bij thuiswonende ouderen.

In het tweede deel van dit proefschrift is de aandacht verlegd van observationele naar experimentele studies, om te achterhalen of behandeling met levothyroxine voor subklinische hypothyreoïdie bij thuiswonende ouderen lange termijn voordelen op klinische of biologisch relevante uitkomstmaten oplevert.

In de TRUST studie, een internationaal opgezette gerandomiseerde gecontroleerde studie met 737 thuiswonende ouderen met subklinische hypothyreoïdie van 65 jaar en ouder, onderzoeken wij of minimaal één jaar behandeling met levothyroxine tabletten klinische voordelen oplevert. In deze studie, beschreven in **hoofdstuk 5**, vinden wij echter geen verbetering in symptomen van hypothyreoïdie, vermoeidheid, bijwerkingen of een reeks aan secundaire klinische uitkomsten na minimaal een jaar behandeling.

Omdat de schildklier functie verandert met de leeftijd kunnen de effecten in de oudste ouderen anders zijn dan in jongere groepen. Om die reden onderzoeken wij in **hoofdstuk 6 en 7** mogelijke klinische voordelen bij ouderen die nog wat ouder zijn; 80 jaar en ouder. In hoofdstuk 6 beschrijven wij de studie opzet van de IEMO 80-plus schildklier studie, die opgezet is als complementaire studie met de TRUST studie, zodat de data gezamenlijk geanalyseerd kunnen worden. In **hoofdstuk 7** laten de resultaten zien dat behandeling met levothyroxine in deelnemers van 80 jaar en ouder niet geassocieerd is met veranderingen in symptomen van hypothyreoïdie, vermoeidheid, bijwerkingen of een reeks aan secundaire klinische uitkomsten na minimaal een jaar behandeling. Dit is in lijn met de bevindingen in **hoofdstuk 5**.

Ten slotte onderzoeken wij in **hoofdstuk 8** of behandeling met levothyroxine geassocieerd is met veranderingen in biologische uitkomsten zoals het optreden of juist verdwijnen van bloedarmoede. Door opnieuw de data van de TRUST en IEMO studies te combineren is duidelijk geworden dat de behandeling met levothyroxine voor subklinische hypothyreoïdie bij ouderen geen invloed heeft op het ontstaan of verdwijnen van bloedarmoede status na minimaal een jaar behandeling.

De resultaten uit het tweede deel van dit proefschrift wijzen erop dat behandeling met levothyroxine niet leidt tot voordelen op klinische of biologisch relevante uitkomstmaten.

Deze resultaten pleitten tegen het routinematig behandelen van alle ouderen personen met subklinische hypothyreoïdie.

Discussie

De bevindingen in dit proefschrift ondersteunen de stelling dat subklinische hypothyreoïdie geen ziekte is, maar een pure laboratorium diagnose die geen negatieve of positieve gezondheidseffecten heeft. Behandeling met levothyroxine levert geen voordelen op. Een kanttekening is dat hoewel deze conclusies van toepassing zijn op de overgrote meerderheid van de thuiswonende ouderen, zij wellicht niet gelden voor bepaalde gespecialiseerde subgroepen van ouderen met subklinische hypothyreoïdie, zoals patiënten die onder behandeling zijn van een medisch specialist.

Artsen kunnen een belangrijke rol vervullen bij het voorkomen van medicalisering, door patiënten met subklinische hypothyreoïdie te ontlasten van regelmatig bloedprikken, door terughoudend te zijn met medicijnen voorschrijven en door potentiële overbehandeling terug te brengen. Screenend laboratorium onderzoek zou wellicht herzien kunnen worden (door bijvoorbeeld TSH-reflex testen om te draaien) en studies moeten worden opgezet om de effecten van het minderen en eventueel stoppen met levothyroxine te onderzoeken. Tevens is verder onderzoek nodig om uit te wijzen of de bevindingen uit dit proefschrift ook mogen worden gegeneraliseerd naar meer 'ongewone' populaties en naar jongere leeftijdsgroepen. Ten slotte zou in toekomstig onderzoek meer aandacht moeten worden besteed aan de waarden, voorkeuren en perspectieven van patiënten met subklinische hypothyreoïdie, naar leeftijdsafhankelijke referentiewaarden en naar de biologie van de verouderende schildklier. Wij moedigen richtlijn commissies aan om de bevindingen, conclusies en aanbevelingen in dit proefschrift in richtlijnen op te nemen.

Tot slot, de bevindingen van dit proefschrift laten zien dat goede medische zorg bestaat uit een meer terughoudend behandelbeleid met minder schildklier diagnostiek en levothyroxine voorschriften, maar dat er nog een heleboel te ontdekken valt.