

Subklinische hyperthyreoïdie; start van klinische trial naar het nut van behandeling met radioactief jood

E.H.HOOGENDOORN, W.M.WIERSINGA, M.F.PRUMMEL, M.DEN HEIJER, F.H.CORSTENS EN A.R.HERMUS

Sinds de beschikbaarheid van gevoelige bepalingen voor het thyroïdstimulerend hormoon (TSH) worden regelmatig subklinische schildklierfunctiestoornissen gevonden. Subklinische hyperthyreoïdie wordt gedefinieerd als de combinatie van een onderdrukte TSH-serumconcentratie en een serumconcentratie vrij T₄ en T₃ in het normale gebied, ten gevolge van ofwel behandeling met schildklierhormoon ofwel een overproductie van T₄ en/of T₃. Geringe symptomen van hyperthyreoïdie kunnen al dan niet aanwezig zijn.

Andere oorzaken van onderdrukking van de TSH-concentratie dienen te zijn uitgesloten, zoals medicatiegebruik (dopamine, orale glucocorticoiden), 'non thyroidal illness', hypofysaire of hypothalamische insufficiëntie en zwangerschap.¹ De oorzaken van endogene subklinische hyperthyreoïdie zijn gelijk aan die van manifeste hyperthyreoïdie, te weten multinodulair struma, autonome toxische nodus, ziekte van Graves of thyroïditis. De prevalentie van endogene subklinische hyperthyreoïdie bedraagt 0,7-1,9%, die van exogene subklinische hyperthyreoïdie 1,3-2,0%.^{2,3} Bij een aanzienlijk deel van de patiënten met subklinische hyperthyreoïdie normaliseert de TSH-spiegel na enige tijd, daarom wordt aangeraden om het laboratoriumonderzoek na enkele maanden te herhalen. Een afwijkende TSH-waarde betekent dat de serumwaarde vrij T₄ voor dat individu niet normaal is, ook al ligt deze in het normale referentiegebied. Er zijn aanwijzingen dat subklinische hyperthyreoïdie een ongunstige invloed op morbiditeit en mogelijk ook sterfte heeft.^{4,5}

EFFECTEN VAN SUBKLINISCHE HYPERTHYREOÏDIE
Subklinische hyperthyreoïdie hangt statistisch significant samen met boezemfibrilleren.⁶ Onderzoekers van de Framingham-cohort stelden vast dat bij mensen ouder dan 60 jaar met een TSH-spiegel < 0,1 mU/l na 10 jaar de cumulatieve incidentie van atriumfibrilleren

28% was, vergeleken met 11% in de groep met een normale TSH-concentratie. Van de groep met een TSH < 0,1 mU/l en atriumfibrilleren had 15% een manifeste hyperthyreoïdie en 85% een subklinische. Daarnaast lijken de vorm en de functie van het hart ongunstig beïnvloed te worden door subklinische hyperthyreoïdie.⁷ Kleine studies laten een daling van de polsfrequentie en verbetering van echografische parameters (zoals de linker-ventrikelmassa-index) na behandeling zien.^{8,9}

Verder hangt subklinische hyperthyreoïdie statistisch significant samen met osteoporose bij postmenopauzale vrouwen.¹⁰ Er zijn aanwijzingen dat de fractuurincidentie verhoogd is. In een grote studie hadden vrouwen boven de 65 jaar met een TSH-spiegel < 0,1 mU/l een ruim 3 maal zo grote kans op heupfracturen (95%-BI: 1,0-12,9) en een ruim 4 maal zo grote kans op wervelfracturen (95%-BI: 1,3-15,6) dan vrouwen met een normale TSH-spiegel (vrij-T₄- en T₃-waarden werden in deze studie niet gemeten).¹¹

Kleine studies laten een verbetering van de botdichtheid na behandeling van endogene subklinische hyperthyreoïdie zien.^{12,13}

Tot slot lijkt het cognitief functioneren negatief beïnvloed te worden: een grote prospectieve studie laat een meer dan drievoudig verhoogd risico op dementie zien bij patiënten met subklinische hyperthyreoïdie (95%-BI: 1,2-10,0).¹⁴ Het mechanisme hierachter is nog onduidelijk.

BEHANDELING VAN SUBKLINISCHE HYPERTHYREOÏDIE

De richtlijnen voor behandeling adviseren om, indien er bij herhaling een TSH-spiegel van < 0,1 mU/l wordt gevonden, na te gaan wat de oorzaak is.⁷ Met een schildklierscintigram kan worden gedifferentieerd tussen thyroïditis of de ziekte van Graves, een multinodulair struma en een autonome toxische nodus. Behandeling lijkt geïndiceerd als er atriumfibrilleren, angina pectoris of osteoporose bestaat. Indien er geen klachten of symptomen zijn die een behandeling van subklinische hyperthyreoïdie noodzakelijk maken, is het onduidelijk wat de beste strategie is. Atriumfibrilleren veroorzaakt aanzienlijke morbiditeit en sterfte. Hoewel er een duidelijke samenhang bestaat met subklinische hyperthyreoïdie, is er geen bewijs dat behandeling een gunstig effect heeft op het voorkomen van atriumfibrilleren. Hetzelfde geldt voor osteoporose. Een grote gerandomiseerde studie is noodzakelijk om het effect van behandelen van subklinische hyperthyreoïdie te evalueren.

Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Afd. Endocriene Ziekten: mw.E.H.Hoogendoorn, internist; hr.dr.M.den Heijer en hr.prof.dr.A.R.Hermus, internisten-endocrinologen.

Afd. Nucleaire Geneeskunde: hr.prof.dr.F.H.Corstens, nucleair-geneeskundige.

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Endocrinologie en Stofwisselingsziekten, Amsterdam.

Hr.prof.dr.W.M.Wiersinga en hr.dr.M.F.Prummel, internisten-endocrinologen.

Correspondentieadres: mw.E.H.Hoogendoorn (e.hoogendoorn@endo.umcn.nl).

GERANDOMISEERD ONDERZOEK: DE SUBSTUDIE

In 2004 is een gerandomiseerd onderzoek onder de naam 'SUBstudie' begonnen ('Subclinical hyperthyroidism, to treat or not to treat, a Dutch multicenter trial'). Deze studie, die 5 jaar zal duren en 200 patiënten zal betreffen, heeft als doel bij patiënten met endogene subklinische hyperthyreoïdie ten gevolge van een multinodulair struma of autonome toxische nodus het effect van een behandeling met radioactief jood te onderzoeken.

De primaire onderzoeksuitkomst is het ontstaan van atriumfibrilleren en de secundaire onderzoeksuitkomsten zijn de verslechtering van botdichtheid en scores op vragenlijsten, gericht op kwaliteit van leven en klachten ten gevolge van hyperthyreoïdie.

Door loting wordt de helft van de deelnemers geselecteerd voor radioactiefjoodbehandeling, gericht op het verkrijgen van euthyreoïdie en bij de overige deelnemers wordt afgewacht. Indien patiënten in de niet-behandelde groep atriumfibrilleren of manifeste hyperthyreoïdie krijgen, wordt alsnog behandeling gegeven.

Bij inclusie, na 2 jaar en na 5 jaar wordt een beperkt aantal onderzoeken verricht, te weten TSH-, vrij T₄- en T₃-bepaling, een Holter-onderzoek en een botdensitometrie. Verder wordt de patiënten gevraagd de vragenlijsten in te vullen.

Alle academische en een aantal algemene ziekenhuizen zullen patiënten gaan includeren. Gezocht worden patiënten met een subklinische hyperthyreoïdie, die om welke reden dan ook onder de aandacht van een arts komen. Patiënten bij wie een duidelijke indicatie voor behandeling bestaat, zoals patiënten met subklinische hyperthyreoïdie en atriumfibrilleren, osteoporotische fracturen of mechanische bezwaren ten gevolge van het struma, komen natuurlijk niet in aanmerking voor deelname en randomisatie.

Internisten kunnen patiënten aanmelden indien zij via de onderzoekscoördinator zijn geregistreerd als gebruiker van de website. Huisartsen kunnen patiënten doorsturen naar een internist in de regio die deelneemt aan de trial, bij de onderzoekscoördinator zijn de centra op te vragen.

De trial wordt geleid vanuit het Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen en het Academisch Medisch Centrum, Amsterdam. De coördinator is mw. E.H. Hoogendoorn; haar adres staat in de adresnoot van dit artikel (tel. 024-3614599, fax 024-3618809). Op de webpagina www.randomisatie.com staan het studieprotocol en aanvullende informatie. Toegang tot de webpagina kan men verkrijgen door een wachtwoord aan te vragen bij de onderzoekscoördinator (via het e-mailadres: substudie@randomisatie.com).

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Subclinical hyperthyroidism; the start of a clinical trial into the usefulness of treatment with radioactive iodine. – Subclinical hyperthyroidism is defined as the presence of serum free thyroxine (T₄) and triiodothyronine (T₃) levels within the reference range and a reduced serum thyrotrophin (TSH) level. Evidence is accumulating that it has important clinical effects. Randomised clinical trials are needed to answer the question whether or not treatment of subclinical hyperthyroidism prevents cardiac problems, especially atrial fibrillation, and preserves bone mineral density. A randomised, Dutch multicentre trial has recently been started. Its goal is to study whether radioiodine treatment prevents the development of atrial fibrillation and prevents decreases in bone mineral density.

LITERATUUR

- 1 Corssmit EPM, Wiersinga WM. Subklinische hyperthyreoïdie: niet per se een schildklieraandoening. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2003;147:1153-5.
- 2 Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34.
- 3 Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PW, Hershman JM. Low serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1991;151:165-8.
- 4 Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-38.
- 5 Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001;358:861-5.
- 6 Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249-52.
- 7 Surks MI, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 1996;100:217-23.
- 8 Sgarbi JA, Villaca FG, Garbeline B, Villar HE, Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1672-7.
- 9 Faber J, Wiinberg N, Schifter S, Mehlsen J. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001;145:391-6.
- 10 Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994;130:350-6.
- 11 Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 2001;134:561-8.
- 12 Mudde AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:421-4.
- 13 Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedus L, Siersbaek-Nielsen K. Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:285-90.
- 14 Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:733-7.

Aanvaard op 11 maart 2004