

# Subklinische hypothyreoïdie behandelen?

## Referentie

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. JAMA 2018;320:1349-59. DOI: 10.1001/jama.2018.13770

## Duiding

Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent

## Klinische vraag

Wat is het effect van substitutietherapie met schildklierhormoon op de levenskwaliteit en op schildkliergerelateerde symptomen bij patiënten met subklinische hypothyreoïdie?

## Achtergrond

Subklinische hypothyreoïdie wordt gedefinieerd als de combinatie van een gestegen TSH en een normaal vrij T4 in het bloed (1). De prevalentie van subklinische hypothyreoïdie wordt geschat op 4% (2). Vaak wordt subklinische hypothyreoïdie gesubstitueerd met levothyroxine, vooral wanneer er ook symptomen aanwezig zijn die men kan toeschrijven aan hypothyreoïdie, zoals vermoeidheid, constipatie en onverklaarde gewichtstoename (3). Eerder uitgevoerde systematische reviews konden het nut van substitutietherapie in deze context niet onderbouwen (4,5).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- PubMed, EMBASE, ClinicalTrials.gov, Web of Science, Cochrane Library, CENTRAL, Emcare, Academic Search Premier, tot 4 juli 2018
- referentielijsten van gevonden artikels, reviews en richtlijnen.

### Geselecteerde studies

- 21 RCT's die een minstens 1 maand (gemiddeld 3 tot 18 maanden) durende substitutietherapie met schildklierhormoon vergelijken met placebo (N=18 studies) of geen behandeling (N=3 studies) bij volwassenen met subklinische hypothyreoïdie; follow-up van minstens 3 maanden
- exclusie van studies met pseudorandomisatie.

### Bestudeerde populatie

- 2 192 volwassenen (20 tot 737 per studie), 46% tot 100% vrouwen, met een gemiddelde leeftijd van 32 tot 74 jaar en een gemiddelde TSH van 4,4 tot 12,8 mIU/l vóór randomisatie (in 2 studies met samen 99 deelnemers was de gemiddelde TSH >10 mIU/l)
- exclusie van studies met alleen patiënten die ook aan een andere aandoening lijden of van studies met uitsluitend zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger wensen te worden.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: globale levenskwaliteit, symptomen van hypothyreoïdie
- secundaire uitkomstmaten: depressieve symptomen, moeheid, cognitieve functie, pijn, spierkracht, bloeddruk, BMI, cardiovasculaire gebeurtenissen, mortaliteit, ongewenste effecten
- analyse volgens **random effect model**.

## Resultaten

- op het einde van de follow-up daalde het TSH in de interventiegroep naar een gemiddelde waarde tussen 0,5 en 3,7 mIU/l versus 4,6 tot 14,7 mIU/l in de controlegroep
- tussen de interventie- en de controlegroep kon geen verschil in globale levenskwaliteit (SMD -0,11 met 95% BI van -0,25 tot 0,03;  $I^2$  66,7%; N=4 studies met n=796 deelnemers), noch in symptomen van hypothyreoïdie (SMD 0,01 met 95% BI van -0,12 tot 0,14;  $I^2$ =0%; N=4 studies met n=858 deelnemers) vastgesteld worden
- tussen beide groepen kon men evenmin een statistisch significant verschil in depressieve symptomen (N=4 studies; n=278 deelnemers), cognitieve functie (N=4 studies; n=859 deelnemers), spierkracht (N=2 studies; n=695 deelnemers), systolische bloeddruk (N=8 studies; n=1372 deelnemers), BMI (N=15 studies; n=1633 deelnemers), moeheid, cardiovasculaire gebeurtenissen, mortaliteit en ongewenste effecten (N=1 studie; n=737 deelnemers) aantonen.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat substitutietherapie met schildklierhormoon bij volwassenen met subklinische hypothyreoïdie niet gepaard gaat met een verbetering van de algemene levenskwaliteit of van schildkliergerelateerde symptomen. Deze bevindingen weerleggen een routinematig gebruik van substitutietherapie met schildklierhormoon bij volwassenen met subklinische hypothyreoïdie.

## Financiering van de studie

De Swiss National Science Foundation die in geen enkel stadium van de studie of de totstandkoming van het artikel is tussengekomen.

## Belangenconflicten van de auteurs

Eén auteur meldt onderzoeker te zijn van een studie uit deze review en te hebben meegewerkt aan een studie waarvan de studiemedicatie werd geleverd door de firma Merck. De anderen melden geen belangenconflicten.

# Bespreking

## Methodologische beschouwingen

In deze systematische review beoordeelden 2 onafhankelijke onderzoekers de geschiktheid van de gevonden artikels voor inclusie. Eveneens 2 auteurs extraheerden de gegevens, beoordeelden het risico van bias met de Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias en evalueerden de kwaliteit van de evidentie met de **GRADE-tool**. De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies was globaal genomen goed. Twee studies, waaronder de meest recente en tevens grootste studie (6), hadden een laag risico van **bias** voor alle domeinen. Slechts 1 studie had een hoog risico van bias voor 3 van de 6 domeinen. Tussen de studies bestond er veel klinische heterogeniteit in behandelingsduur en meting van de uitkomstmaten. Nochtans kon er weinig statistische heterogeniteit vastgesteld worden, behalve voor algemene levenskwaliteit en BMI. Een **post-hoc** sensitiviteitsanalyse, die studies met een statistisch significant voordeel versus placebo uitsloot, kon de afwezigheid van een voordeel met substitutietherapie echter bevestigen.

## Interpretatie van de resultaten

Deze systematische review toont dus aan dat een behandeling van subklinische hypothyreoïdie met schildklierhormoon bij niet-zwangere patiënten niet resulteert in een verbetering van de algemene levenskwaliteit (GRADE hoog), symptomen van hypothyreoïdie (GRADE hoog), depressieve symptomen (GRADE matig), moeheid (GRADE matig), cognitieve functie (GRADE matig), spierkracht (GRADE hoog), bloeddruk (GRADE hoog), BMI (GRADE hoog), cardiovasculaire gebeurtenissen (GRADE laag) en mortaliteit (GRADE laag). Na inclusie van 2 recente RCT's (6,7) kon men de negatieve resultaten van 2 oudere systematische reviews (4,5) alleen maar bevestigen.

In ongeveer de helft van de geïncludeerde studies was de gemiddelde TSH lager dan 7 mIU/l en in slechts 2 studies was de gemiddelde TSH hoger dan 10 mIU/l. Hierbij ging het om 2 kleine studies die

het effect van substitutietherapie op een symptoomscore voor hypothyreoïdie (8) en op BMI (9) onderzochten. Een statistisch significant verschil versus placebo kon voor geen van beide aangetoond worden. Daardoor is het momenteel nog steeds niet duidelijk of substitutietherapie een klinisch effect heeft bij ernstige subklinische hypothyreoïdie (TSH >10mIU/l) waarvoor recente richtlijnen een behandeling aanbevelen (3). Daarnaast rapporteerden slechts 7 van de 21 studies de symptomen van hypothyreoïdie bij aanvang van de interventie. Het ging hierbij telkens om milde tot matige symptomen van hypothyreoïdie. Het is bovendien mogelijk dat men in heel wat studies patiënten met ernstige symptomen moest uitsluiten omdat ze reeds onder behandeling waren met schildklierhormoon. Op basis van deze systematische review kunnen we dus niet uitsluiten dat er mogelijk wel een effect is van substitutietherapie met schildklierhormoon bij patiënten met ernstige subklinische hypothyreoïdie en meer ernstige symptomen van hypothyreoïdie. Tot slot moeten we vermelden dat de follow-up van de geïncludeerde studies globaal genomen te kort was ( $\leq 12$  maanden) om een uitspraak te kunnen doen over relevante secundaire uitkomstmaten zoals cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit. Daarnaast zou onderzoek op langere termijn ook best rekening houden met uitkomstmaten zoals de ontwikkeling van een goiter en schildklierkanker.

## Besluit van Minerva

Deze methodologisch goed opgezette systematische review met meta-analyse van gecontroleerde gerandomiseerde studies met een globaal laag risico van bias toont aan dat substitutietherapie met schildklierhormoon bij niet-zwangere patiënten met subklinische hypothyreoïdie en milde tot matige symptomen van hypothyreoïdie niet leidt tot een verbetering van algemene levenskwaliteit of een vermindering van schildkliergerelateerde symptomen.

## Voor de praktijk

De diagnose van subklinische hypothyreoïdie is gebaseerd op laboratoriumuitslagen. De term 'subklinisch' geeft aan dat de vrije T<sub>4</sub> zich in het normale referentiegebied bevindt maar dat de waarde van TSH verhoogd is. De relatie met eventuele klachten is niet altijd duidelijk (10). Momenteel is het onduidelijk of screening naar hypothyreoïdie bij asymptomatische patiënten zinvol is (1). Bij een toevallige vondst van subklinische hypothyreoïdie is het aanbevolen om TSH en vrije T<sub>4</sub> na 3 tot 6 maanden opnieuw te bepalen (1). Na bevestiging van subklinische hypothyreoïdie wordt een behandeling aanbevolen wanneer TSH >10 bedraagt (1,11) of wanneer de patiënte zwanger is (11). Bij een aanhoudende kleine toename van TSH (>3,6 tot 4 mE/l) kan een behandeling overwogen worden bij milde symptomen van hypothyreoïdie, jonge leeftijd, zwangerschap, verhoogde concentratie van TPO-antilichamen, goiter en hypercholesterolemie. Het is vaak wenselijk om te beginnen met een therapeutische proefperiode van 3 tot 6 maanden (11). Uit onderzoek bij zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie bleek echter dat de toediening van schildklierhormoon in vergelijking met placebo geen significant effect had op het verloop van de zwangerschap, noch op de psychomotorische en cognitieve ontwikkeling van het kind na 5 jaar (12,13). De hoger beschreven systematische review met meta-analyse toont aan dat substitutietherapie met schildklierhormoon bij niet-zwangere patiënten met subklinische hypothyreoïdie en milde tot matige symptomen niet leidt tot een verbetering van algemene levenskwaliteit of een vermindering van schildkliergerelateerde symptomen.

## Referenties

1. Avonts M, Cloetens H, Leyns C, et al. Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Huisarts Nu 2011;40:S1-S55.
2. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002;87:489-99. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8182

3. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215-28. DOI: 10.1159/000356507
4. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD003419.pub2
5. Ruge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;162:35-45. DOI: 10.7326/M14-1456
6. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al; TRUST Study Group. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017;376:2534-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1603825
7. Zhao M, Liu L, Wang F, et al. A worthy finding: decrease in total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in treated mild subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2016;26:1019-29. DOI: 10.1089/thy.2016.0010
8. Meier C, Staub JJ, Roth CB, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4860-6. DOI: 10.1210/jcem.86.10.7973
9. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, et al. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984;101:18-24. DOI: 10.7326/0003-4819-101-1-18
10. Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM, et al. NHG-Standaard Schildklierandoeningen (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2013;56:320-30.
11. Hypothyreoïdie. *Duodecim Medical Publications* 2000. Laatste update: 08/08/2017. Laatste contextnazicht: 21/12/2017.
12. Kang T, Henrard G. Subklinische hypothyreoïdie behandelen bij zwangere vrouwen. *Minerva bondig* 15/06/2018.
13. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med* 2017;376:815-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1606205