

Folia Pharmacotherapeutica juni 2022

Folia Ouderenzorg

Subklinische hypothyreoïdie bij ouderen: geen klinisch relevant voordeel van substitutietherapie met thyroïdhormonen

De risico-batenverhouding van een substitutiebehandeling met thyroïdhormonen bij personen ≥ 65 jaar met persisterende subklinische hypothyreoïdie is ongunstig: er is geen bewezen klinisch voordeel, een chronische behandeling met levothyroxine is belastend en er zijn de risico's verbonden aan deze behandeling (die een nauwe therapeutisch-toxische marge heeft) bij deze vaak reeds kwetsbare patiënten die ook vaak reeds meerdere geneesmiddelen nemen. Het nut van substitutiebehandeling werd goed onderzocht bij ouderen met TSH-waarden tot 20 mIE/L, maar de gegevens zijn het talrijkst bij ouderen met TSH-waarden < 10 mIE/L.

Subklinische hypothyreoïdie is eerder een biologische dan een klinische entiteit. Subklinische hypothyreoïdie wordt gekenmerkt door verhoogde TSH-spiegels ($> 4,5$ mIE/L) bij normale T3- en T4-waarden. De aanwezigheid van symptomen die gezien worden bij een tekort aan schildklierhormoon, is bij deze patiënten moeilijk vast te stellen [zie Folia maart 2019]. Heel wat patiënten evolueren spontaan naar een normalisering van de TSH-spiegels (in 40-80% van de gevallen na 2 jaar, naargelang de bron - zie Formularium Ouderenzorg).

Er is sprake van persisterende subklinische hypothyreoïdie als de patiënt binnen een bepaalde tijdspanne minstens 2 keer abnormale waarden heeft. Het TSH-gehalte varieert immers in belangrijke mate, afhankelijk van de omstandigheden (circadiane variatie, tijdelijke verhoging in geval van stress of voorbijgaande ziekte enz.). Een abnormale waarde moet dus altijd bevestigd worden via een tweede meting, meestal na 2 tot 3 maanden. Over het algemeen zijn het patiënten met persisterende subklinische hypothyreoïdie die opgenomen worden in klinische studies naar subklinische hypothyreoïdie.

We spreken van subklinische hypothyreoïdie van graad I als het TSH-gehalte hoger is dan normaal, maar lager dan de drempelwaarde van 10 mIE/L, en van subklinische hypothyreoïdie van graad II als het TSH-gehalte ≥ 10 mIE/L is.¹

Er is controverse over de vraag of subklinische hypothyreoïdie behandeld moet worden, en dat is nog meer het geval bij oudere patiënten. Bij die patiënten is het immers nog belangrijker dat de belasting van een dagelijkse behandeling, vaak in te nemen op een nuchtere maag en met bovendien een nauwe therapeutisch-toxische marge (zie Inl.6.2. i.v.m. geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge) niet groter is dan het verwachte nut. Daar komt nog bij dat veroudering op zich de TSH-waarden beïnvloedt (de TSH-waarde stijgt geleidelijk met de leeftijd), zodat we ons kunnen afvragen wat bij ouderen "normale" drempelwaarden zijn². Algemeen wordt aangenomen dat bij ouderen een hogere drempelwaarde kan aangenomen worden, ook al is er geen consensus over de exacte waarde. Bij hoogbejaarden (≥ 80 jaar) tenslotte is het verband tussen de afwijkende biologische parameters enerzijds en een eventuele impact op functioneren of optreden van klinische events niet duidelijk.³ Recentelijk zijn er meerdere studies gepubliceerd naar de voordelen en de risico's van een substitutietherapie met levothyroxine bij ouderen met persisterende subklinische hypothyreoïdie.

Is substitutietherapie met thyroïdhormonen werkzaam (is er een relevant klinisch voordeel) bij oudere patiënten?

In de Folia van november 2017 kwam de TRUST-studie⁴ reeds aan bod. Deze grote gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie, gepubliceerd in 2017, werd specifiek uitgevoerd bij patiënten van 65 jaar of ouder met persisterende subklinische hypothyreoïdie. Uit de resultaten bleek dat substitutietherapie (met levothyroxine) niet leidde tot een verbetering van de symptomen die algemeen met hypothyreoïdie in verband gebracht worden.

Sindsdien zijn er meerdere substudies van deze TRUST-studie gepubliceerd^{5,6,7}, waarin enkele aanvullende vragen over deze populatie van 65 jaar en ouder onderzocht zijn:

- Is het voordeel van de behandeling groter bij patiënten met een hogere symptoomlast? (en zou het verschil statistisch significant zijn in het voordeel van de behandeling in die subgroep van patiënten?)⁵
- Is er een (statistisch significant) voordeel op de andere symptomen die vaak toegeschreven worden aan een tekort aan schildklierhormonen, zoals hartfalen⁶ of depressieve symptomen⁷?

Geen van die hypothesen kon in deze studies bevestigd worden, maar methodologische beperkingen rechtvaardigen verder onderzoek voor we conclusies trekken op basis van deze gegevens.

De meeste patiënten hadden een normale hartfunctie en vertoonden geen depressieve symptomen. Aangezien het om dezelfde patiënten ging (TRUST-studie), geldt dezelfde opmerking over het lage aandeel patiënten met een TSH-spiegel hoger dan 10 mIE/L [zie Folia van november 2017], de drempel waarboven bij jongere patiënten meestal aanbevolen wordt om te behandelen (zie verder *Wat zeggen de aanbevelingen?*).

Er is een meta-analyse¹ uitgevoerd naar het effect van de behandeling van subklinische hypothyreoïdie (met levothyroxine) op de mortaliteit, met een vooraf gespecificeerde analyse in functie van de leeftijd. In de meta-analyse werden zowel observationele als interventiestudies opgenomen. Er was geen verschil in totale of cardiovasculaire mortaliteit tussen de groep die met levothyroxine behandeld werd en de placebogroep. Uit de subgroepanalyse volgens leeftijd bleek een gunstig effect van levothyroxine (ten opzichte van placebo) op zowel de totale als de cardiovasculaire mortaliteit bij jongere patiënten (jonger dan 65-70 jaar), maar niet in de subgroep van oudere patiënten. Deze informatie is afkomstig uit twee retrospectieve studies op basis van nationale registers (met belangrijk risico van bias). De subgroepanalyse volgens de graad van subklinische hypothyreoïdie (graad I versus graad II) toont geen verschil in de resultaten.

En bij hoogbejaarde patiënten?

Het nut van een behandeling (levothyroxine versus placebo) is specifiek onderzocht in een populatie van 80 jaar of ouder met persisterende subklinische hypothyreoïdie⁸. De patiënten van 80 jaar en ouder die opgenomen waren in de TRUST-studie (n = 146) werden samen geanalyseerd met de patiënten van de IEMO-studie bij 80-plussers (n = 105). Net zoals in de afzonderlijke studies waren de primaire eindpunten in deze studie de symptomen van hypothyreoïdie (geëvalueerd met de *Hypothyroid Symptoms score*) en van vermoeidheid (geëvalueerd met de *Tiredness score*). Ook hier waren er voor die twee criteria geen verschillen tussen de groepen.

Wat zeggen de aanbevelingen?

- Volgens de richtlijn van het NHG⁹ uit 2013 hoeft subklinische hypothyreoïdie over het algemeen niet behandeld te worden, ongeacht de leeftijd van de patiënt. Volgens de auteurs zijn er onvoldoende bewijzen dat subklinische hypothyreoïdie een risico vormt enerzijds, en dat een behandeling een klinisch relevant voordeel heeft anderzijds.
- De meeste aanbevelingen (Europa^{10,11}, VK¹² en VS¹³) bevelen aan om een substitutietherapie voor te schrijven aan volwassen patiënten met een persisterende subklinische hypothyreoïdie van graad II (TSH aanhoudend ≥ 10 mIE/L), gezien het hogere risico op hartfalen en cardiale mortaliteit bij die waarden (epidemiologische gegevens). De bewijskracht voor deze aanbevelingen is in het algemeen zwak tot matig, en deze aanbevelingen gelden over het algemeen niet voor oudere patiënten (>65-70 jaar) met een persisterende subklinische hypothyreoïdie, omdat het nut van een behandeling bij hen minder duidelijk is. In de richtlijn van de *European Thyroid Association*¹¹ (die evenwel niet meer aangepast is sinds 2013) wordt aanbevolen om patiënten ouder dan 65-70 jaar alleen te behandelen als ze TSH-waarden ≥ 10 mIE/L hebben en klachten hebben die wijzen op een verstoorde schildklierwerking of een verhoogd cardiovasculair risico. De NICE-richtlijn (VK) die in 2019 gepubliceerd is¹², stelt dat hun aanbeveling niet geldt voor mensen van 65 jaar en ouder, omdat de voordelen van behandeling in die leeftijdsgroep minder duidelijk zijn, terwijl de risico's (van de behandeling) hoger zijn (niveau *expert opinion*).
- Een *BMJ rapid recommendation* die in 2019 gepubliceerd is¹⁴, stelt voor om subklinische hypothyreoïdie bij de meeste patiënten niet te behandelen (opm.: die aanbeveling is niet van

toepassing bij patiënten <30 jaar en vrouwen met een mogelijke zwangerschapswens). Na een zorgvuldige analyse van de beschikbare gegevens concluderen de onderzoekers dat de behandeling geen bewezen voordeel heeft, terwijl de behandeling wel een niet te verwaarlozen impact heeft op het dagelijkse leven van de patiënt en met risico's gepaard gaat. Ze wijzen erop dat er in de TRUST-studie, de grootste gerandomiseerde, gecontroleerde studie naar het nut van levothyroxine bij subklinische hypothyreoïdie en uitgevoerd bij patiënten van 65 jaar en ouder, enkele sterfgevallen gerapporteerd zijn. De auteurs preciseren dat de aanbeveling niet geldt voor situaties waarin de TSH-waarde ≥ 20 mIE/L is, omdat er daarvoor geen gegevens beschikbaar zijn, en dit zelden geassocieerd is met normale T4-waarden.

Commentaren van het BCF

- Ten opzichte van ons artikel in de Folia van november 2017 blijkt uit de hier gepresenteerde gegevens nog altijd een gebrek aan werkzaamheid (op klinische criteria) van een behandeling met levothyroxine bij oudere patiënten met persisterende subklinische hypothyreoïdie (verhoogde TSH-waarden en normale T4-waarden).
- In de studies waren patiënten opgenomen met TSH-waarden tot 19,99 mIE/L. Over TSH-waarden ≥ 10 mIE/L zijn de gegevens het minst talrijk, wat overeenkomt met de normale verdeling in deze populatie (ongeveer 5% van de patiënten van 65 jaar of ouder met een subklinische hypothyreoïdie heeft een TSH-waarde van meer dan 10 mIE/L ; 95% heeft een lagere waarde⁶). Er zijn bij ouderen dus slechts beperkte gegevens voor TSH-waarden ≥ 10 mIE/L (de vaakst aanbevolen drempelwaarde voor behandeling in de algemene populatie), en er zijn geen gegevens voor TSH-waarden > 20 mIE/L.
- Een behandeling met schildklierhormonen heeft een belangrijke impact op het dagelijkse leven van oudere patiënten. Levothyroxine heeft immers een nauwe therapeutisch-toxische marge (zie Repertorium, InL.6.2.) en er zijn tal van geneesmiddeleninteracties mogelijk, vooral in deze populatie, die vaak meerdere geneesmiddelen inneemt.
- Bovendien stijgen de TSH-waarden geleidelijk met de leeftijd, waardoor zich de vraag stelt of de drempel voor normale waarden niet verhoogd moet worden voor oudere patiënten. Dat zou de medicalisering kunnen vermijden van een probleem dat er in werkelijkheid misschien geen is. Er bestaat op dit ogenblik geen eensgezindheid over de drempelwaarde bij de oudere patiënt.

Conclusies voor de praktijk

De risicobaten-verhouding van een substitutiebehandeling met thyroïdhormonen bij personen ≥ 65 jaar met persisterende subklinische hypothyreoïdie is ongunstig: er is geen bewezen klinisch voordeel, een chronische behandeling met levothyroxine is belastend en er zijn de risico's verbonden aan deze behandeling (die een nauwe therapeutisch-toxische marge heeft) bij deze vaak reeds kwetsbare patiënten die ook vaak reeds meerdere geneesmiddelen nemen.

Bronnen

- 1 Chiung-Hui Peng C, Huang HK, Bo-Chang B, et al. Association of Thyroid Hormone Therapy with Mortality in Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021, Vol. 106, No. 1, 292–303. doi:10.1210/clinem/dgaa777
- 2 Cappola AR. The Thyrotropin Reference Range Should Be Changed in Older Patients. *JAMA* 2019, Nov 26;322(20):1961-1962. doi: 10.1001/jama.2019.14728.
- 3 Du Puy RS, Poortvliet RKE, Mooijaart SP, et al. Outcomes of Thyroid Dysfunction in People Aged Eighty Years and Older: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Four Prospective Studies (Towards Understanding Longitudinal International Older People Studies Consortium). *Thyroid* 2021;31(4):552-562. doi: 10.1089/thy.2020.0567. Epub 2020 Nov 2.
- 4 Stott DJ, Rodondi N, PM Kearney PM, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017, Jun 29;376(26):2534-2544. doi: 10.1056/NEJMoa1603825.
- 5 de Montmollin M, Feller M, Beglinger S, et al. L-Thyroxine Therapy for Older Adults With Subclinical Hypothyroidism and Hypothyroid Symptoms - Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020 Jun 2;172(11):709-716. doi: 10.7326/M19-3193.
- 6 Gencer B, Moutzouri E, Blum MR, et al. The Impact of Levothyroxine on Cardiac Function in Older Adults With Mild Subclinical

- Hypothyroidism: A Randomized Clinical Trial. *Am J Med* 2020 Jul;133(7):848-856.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.01.018.
- 7 Wildisen L, Feller M, Del Giovane C, et al. Effect of Levothyroxine Therapy on the Development of Depressive Symptoms in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism - An Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*. 2021;4(2):e2036645. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.36645.
- 8 Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ, et al. Association Between Levothyroxine Treatment and Thyroid-Related Symptoms Among Adults Aged 80 Years and Older With Subclinical Hypothyroidism. *JAMA* 2019 Nov 26;322(20):1977-1986. doi: 10.1001/jama.2019.17274.
- 9 NHG-werkgroep: Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM, et al. NHG-STANDAARD Schildklieraandoeningen (Gepubliceerd : juni 2013 Laatste aanpassing: juni 2013) <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/schildklieraandoeningen>
- 10 Haute Autorité de Santé. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge Avril 2007 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/hypothyroidie_fruste_-_synthese_vf.pdf
- 11 Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline : Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215–228. DOI: 10.1159/000356507.
- 12 Vasileiou M, Gilbert J, Fishburn S et al. Thyroid disease assessment and management - summary of NICE guidance. *BMJ* 2020;368:m41 doi: 10.1136/bmj.m41 (Published 29 January 2020).
- 13 Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults : cosponsored by the american association of clinical endocrinologists and the american thyroid association (ATA-AACE 2012).
- 14 Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ* 2019 May 14;365:l2006. doi: 10.1136/bmj.l2006.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.