



NHG-Standaard

Schildklieraandoeningen (M31)

NHG-werkgroep: :

Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM, Boer AM, Burgers JS, Bouma M, Sijbom M.

Versie 2.0, juni 2013

© Nederlands Huisartsen Genootschap



Belangrijkste wijzigingen

- Geef direct bij aanvang van de behandeling de volledige substitutiedosis levothyroxine aan patiënten met hypothyreoïdie jonger dan 60 jaar en zonder cardiale comorbiditeit.
- Schildklieraandoeningen tijdens zwangerschap en kraamperiode worden apart besproken.
- Bij subklinische hypo- en hyperthyreoïdie volstaat regelmatige controle van het TSH en het vrije T4. De kans is groot dat het TSH weer normaal wordt.
- De indicatie voor schildklierscintigrafie bij hyperthyreoïdie in de eerste lijn is vervallen.
- De termen 'koude' en 'warme' nodus worden niet langer gebruikt.



Kernboodschappen

- De huisarts kan patiënten met hypothyreoïdie vrijwel altijd zelf behandelen.
- Verhoog bij aanvang van een zwangerschap de dosering levothyroxine direct met 25%.
- Bepaal bij aanvang van een zwangerschap altijd de TSH-receptorautoantistoffen als de vrouw een schildklierandoening (in de voorgeschiedenis) heeft.
- Bij hyperthyreoïdie zijn aanvullend onderzoek en behandeling door de huisarts facultatief.
- Verwijs patiënten met een solitaire nodus of met een dominante nodus in een multinodulair struma naar een internist-endocrinoloog voor aanvullende diagnostiek.



Inleiding

Scope

- Diagnostiek en behandeling van hypo- en hyperthyreoïdie bij volwassenen.
- Diagnostiek en behandeling bij veranderingen in van de omvang van de schildklier, zoals struma of een nodus.
- Aanbevelingen voor zwangeren met een schildklierfunctiestoornis.

Samenwerking en afstemming

Deze NHG-Standaard sluit aan bij de [Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen](#) van de Nederlandse Internisten Vereniging



Achtergronden

Begrippen

TSH

Thyroïdstimulerend hormoon. Bepaling van het TSH is de belangrijkste screeningstest voor de schildklierfunctie.

Vrije T₄

Het deel van het totale thyroxine (T₄) in het serum dat niet aan dragereiwitten is gebonden.

T₃

Tri-jodothyronine, het biologisch actieve schildklierhormoon dat voornamelijk in de weefsels aanwezig is.

Anti-TPO

Antistoffen gericht tegen thyreoperoxidase (TPO), een enzym dat betrokken is bij de productie van schildklierhormoon. Anti-TPO zijn vaak aantoonbaar bij thyreoïditis van Hashimoto, maar ook bij stille thyreoïditis en bij euthyreotische personen. De functionele betekenis is niet opgehelderd(zie Details).

Zie ook: Detail nr. 1 Anti-TPO

TSH-R-antistoffen

TSH-receptorautoantistoffen hebben dezelfde werking als TSH en stimuleren de aanmaak van T₄ (zie [Anti-TPO](#)). TSH-R-antistoffen zijn bewijzend voor de ziekte van Graves.

Hypothyreoïdie

Verminderde schildklierfunctie, met als kenmerk een verhoogd TSH en een verlaagde vrije T₄.

Hyperthyreoïdie

Verhoogde schildklierfunctie, met als kenmerk een verlaagd TSH en een verhoogde vrije T₄.

Subklinische schildklierfunctiestoornis

Bevinding bij laboratoriumonderzoek waarbij het TSH te hoog of te laag is en het vrije T₄ een normale waarde heeft. De relatie met eventuele klachten is niet altijd duidelijk(zie Details).



Zie ook: Detail nr. 2 Subklinische schildklierfunctiestoornis

Oftalmopathie

Auto-immuunstoornis die optreedt bij de ziekte van Graves. Vanuit de retrobulbaire weefsels ontstaan ooglidooedeem, pijnklachten, tranenvloed, dubbelzien, proptosis en soms visusstoornissen. Van de patiënten met de ziekte van Graves heeft 5% een ernstige, klinisch manifeste oftalmopathie en 45% (milde) oogklachten. De oogverschijnselen treden meestal tegelijk op met de schildklierklachten, maar soms gaan ze eraan vooraf of ontstaan ze later.

Schildkliernodus

Knobbel in de schildklier. De aard varieert van benigne vergroting tot schildkliercarcinoom.

Struma

Vergroting van de schildklier. De vergroting kan diffuus zijn of gevormd worden door verscheidene noduli (multinodulair struma).

Dominante nodus

Vergrote nodus (> 1 cm) in een multinodulair struma.

Epidemiologie

- De incidentie van hypothyreoïdie in de huisartsenpraktijk varieert tussen de 120 en 170 per 100.000 patiënten per jaar.
- De incidentie van hyperthyreoïdie varieert tussen de 30 en 50 per 100.000 patiënten per jaar (zie Details).
- Beide aandoeningen komen circa 5 maal vaker voor bij vrouwen dan bij mannen en nemen toe met de leeftijd. De prevalentie onder autochtonen en allochtonen is gelijk.
- De incidentie van schildkliernodus en struma samen is 14 per 100.000 patiënten per jaar, vooral vrouwen. Er is geen duidelijke relatie met de leeftijd.
- De incidentie van maligniteiten van de schildklier in de algemene bevolking is 4,9 per 100.000 vrouwen en 2 per 100.000 mannen per jaar (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 3 Epidemiologie

Fysiologie

De schildklier heeft een centrale plaats in het metabolisme. Een tekort aan schildklierhormonen resulteert in een verlaagd metabolisme, een overmaat resulteert in een verhoogd metabolisme.

- De schildklierfunctie wordt gereguleerd vanuit de hypothalamus en de hypofyse. Thyreotropine-releasing hormoon (TRH) uit de hypothalamus stimuleert de secretie van TSH in de hypofysevoorkwab, somatostatine en corticosteroiden remmen de secretie van TSH.



- TSH zet de schildklier aan tot productie van de schildklierhormonen thyroxine (T_4) en trijodothyronine (T_3). Omgekeerd remt T_4 de productie van TSH, waardoor een evenwicht ontstaat. Bij schildklierfunctiestoornissen is dit evenwicht verstoord.
- Een normale TSH-concentratie sluit een schildklierfunctiestoornis nagenoeg uit. Een afwijkende uitslag is reden voor verdere diagnostiek.
- De schildklier produceert ongeveer 10-20 keer zoveel T_4 als T_3 .
- T_4 is een overwegend inactief prohormoon dat in nieren, lever, hersenen, spieren en hypofyse wordt omgezet in het biologisch actieve hormoon T_3 .
- Het overgrote deel van T_3 en T_4 is gebonden aan eiwitten en is inactief. De actieve vorm is het niet-gebonden (vrije) T_3 en T_4 .
- Aangenomen wordt dat T_3 de synthese van ribonucleïnezuur (RNA) beïnvloedt. Dit induceert de synthese van diverse enzymen die de koolhydraat-, vet- en eiwitstofwisseling stimuleren.

Pathofysiologie

Schildklierfunctiestoornissen kunnen primair of secundair zijn.

- Bij een primaire stoornis is de schildklier zelf aangedaan. Dit is het geval bij 95% van de patiënten. Het betreft dan vrijwel altijd een auto-immuunziekte. Patiënten met een schildklierfunctiestoornis als gevolg van een auto-immuunstoornis hebben een verhoogd risico op een andere auto-immuunstoornis, bijvoorbeeld diabetes mellitus type 1, reumatoïde artritis of perniciëuze anemie (zie Details).
- De belangrijkste oorzaak van secundaire hypothyreoïdie is iatrogeen. Bij andere vormen van secundaire hypothyreoïdie ligt de oorzaak centraal, bijvoorbeeld in de hypofyse of hoger in het centrale zenuwstelsel.

Zie ook: Detail nr. 4 Pathofysiologie

Hypothyreoïdie

Thyreoïditis van Hashimoto

Chronische auto-immuunziekte van de schildklier en de belangrijkste oorzaak van primaire hypothyreoïdie. Anti-TPO zijn vaak aantoonbaar, maar niet bewijzend voor de aandoening (zie [Anti-TPO](#)). Thyreoïditis van Hashimoto komt hoofdzakelijk voor bij vrouwen en is in 90-95% de oorzaak van niet-iatrogene hypothyreoïdie. De ziekte leidt op korte of lange termijn tot totaal functieverlies van de schildklier.

Stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis

Auto-immuunziekte waarbij destructie van schildklierweefsel plaatsvindt, gevolgd door regeneratie. Bij deze vorm van thyreoïditis kan zowel hypothyreoïdie als hyperthyreoïdie voorkomen. De aandoening verloopt meestal ongemerkt en geneest in 1-4 maanden. Substitutie therapie is zelden nodig.



Iatrogene oorzaken

Iatrogene oorzaken zijn (hemi)thyreoïdectomie, behandeling met radioactief jodium(zie Details), bestraling van de hals(zie Details) en lithium- of jodiumbevattende medicatie(zie Details), vooral amiodaron(zie Details).

- Wanneer na thyreoïdectomie of na behandeling met radioactief jodium hypothyreoïdie ontstaat, is levenslange substitutietherapie nodig.
- De effecten van lithium- en jodiumbevattende medicatie zijn meestal 12 weken na het staken van het middel verdwenen.
- Amiodaron heeft een lange halfwaardetijd, waardoor stapeling kan optreden tot wel 6 maanden na het staken en het effect op de schildklier aanhoudt.

Zie ook: Detail nr. 5 Iatrogene oorzaken

Hyperthyreoïdie

Ziekte van Graves

Auto-immuunziekte van de schildklier, gekenmerkt door de aanwezigheid van TSH-R-antistoffen, die net zoals TSH op de receptoren van de schildklier werken en de schildklier stimuleren tot productie van T_4 . De aandoening ontwikkelt zich binnen 1 tot enkele maanden en komt vooral voor bij vrouwen op jonge en middelbare leeftijd. Circa 60% van de patiënten heeft een diffuus struma. Bij 70 tot 80% van de patiënten met hyperthyreoïdie is de ziekte van Graves de oorzaak. Bij sommige patiënten met milde klachten gaat de ziekte binnen een jaar spontaan blijvend in remissie. Roken vergroot bij de ziekte van Graves het risico op het ontstaan en verergeren van oftalmopathie (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 6 Ziekte van Graves

(Multi)nodulair struma

Diffuse knobbelvormige zwelling van de schildklier, gekenmerkt door de ontwikkeling van haarden die schildklierhormonen produceren, onafhankelijk van sturing door TSH. Het duurt verscheidene jaren voordat een nodulair struma tot volledige ontwikkeling is gekomen. De schildklier wordt langzaam groter, terwijl gelijktijdig de autonomie van de klier toeneemt. (Multi)nodulair struma is na de ziekte van Graves de meest voorkomende oorzaak van hyperthyreoïdie (10-15%); bij ouderen is het de meest voorkomende oorzaak.

Subacute thyreoïditis

Virale ontsteking van de schildklier, gekenmerkt door hevige pijn in de schildklierregio, koorts, koude rillingen, malaise, tijdelijke thyreotoxicose (overmaat van schildklierhormoon) gedurende enkele weken tot maanden, verhoging van de bezinking en leukocytose. De aandoening geneest spontaan. Aan het herstel gaat soms een periode van hypothyreoïdie vooraf.



Toxisch adenoom

Autonoom functionerende benigne tumor in de vorm van een solitaire schildkliernodus. Deze aandoening komt zelden voor.

Iatrogene oorzaken

Mogelijke iatrogene oorzaken zijn jodiumbevattende contrastmiddelen en het gebruik van lithium- of jodiumbevattende medicatie zoals amiodaron (zie [Iatrogene oorzaken](#)).

Stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis

Bij deze aandoening kan zowel hypo- als hyperthyreoïdie voorkomen (zie [Hypothyreoïdie](#)).



Richtlijnen diagnostiek

Anamnese

Een gerichte anamnese ter opsporing van hypo- of hyperthyreoïdie valt niet te geven.

Aspecifieke klachten

- Een uitgesproken beeld met klassieke symptomen is in de praktijk zeldzaam(zie Details). De patiënt heeft meestal aspecifieke klachten en symptomen.
- Vooral bij ouderen is een schildklierfunctiestoornis lastig te herkennen.
- Vrijwel alle patiënten met een klinische schildklierfunctiestoornis hebben klachten en symptomen die kunnen passen bij een te traag dan wel te snel werkende schildklier.
- De klachten bij schildklierfunctiestoornissen hebben weinig voorspellende waarde. Dit geldt zowel voor afzonderlijke klachten als voor combinaties van klachten(zie Details). Oftalmopathie is de uitzondering hierop: deze klacht komt vaak voor bij de ziekte van Graves.

Zie ook: Detail nr. 7 Aspecifieke klachten

Specifieke klachten

- Hypothyreoïdie kan leiden tot klachten als gewichtstoename, kouwelijkheid, obstipatie, bradycardie, myxoedeem in het gezicht en traagheid.
- Hyperthyreoïdie kan leiden tot klachten als vermoeidheid, gewichtverlies ondanks goede eetlust, diarree, nervositeit, oftalmopathie en hartkloppingen.
- Hypo- en hyperthyreoïdie kunnen beide gepaard gaan met moeheid en menstruatiestoornissen.

Hartklachten

Ga bij (het vermoeden van) een schildklierfunctiestoornis na of er angineuze klachten, ritmestoornissen of klachten passend bij hartfalen bestaan. Dit vanwege de consequenties voor de behandeling van hypothyreoïdie en een eventuele verwijzing naar de internist-endocrinoloog (zie ook [Richtlijnen beleid bij hypothyreoïdie](#)).

Factoren die de kans op een schildklierfunctiestoornis vergroten

- Behandeling van hyperthyreoïdie met radioactief jodium of (hemi)thyreoïdectomie in de voorgeschiedenis
- Positieve familieanamnese voor schildklierziekten
- Recente partus (korter dan een jaar geleden) of een postpartumthyreoïditis in de voorgeschiedenis
- Medicatie die de schildklier kan beïnvloeden (jodiumbevattende contrastmiddelen, lithium, amiodaron)
- Radiotherapie van het hoofd-halsgebied in de voorgeschiedenis
- Auto-immuunziekte, zoals pernecieuze anemie (zie [Pathofysiologie](#))
- Syndroom van Down (zie Details)

Er is geen onderzoek waaruit blijkt dat het zinvol is om periodiek te screenen bij patiënten met een verhoogd risico op een schildklierfunctiestoornis.

Zie ook: Detail nr. 8 Factoren die de kans op een schildklierfunctiestoornis vergroten

Lichamelijk onderzoek

Voor uitleg over het lichamelijk onderzoek zie kader [Diagnostiek en beleid bij palpabele afwijkingen van de schildklier](#).

Schildklier

Palpatie van de schildklier is geïndiceerd:

- bij (het vermoeden van) een schildklieraandoening
- als de patiënt een zwelling in de hals ziet, een knobbel in de hals voelt, pijnklachten in de schildklierregio heeft
- als de huisarts een zwelling in de hals ziet.

Hartritme

Bij hyperthyreoïdie is het risico op atriumfibrilleren verhoogd (zie Details).

- Onderzoek het hartritme (pols, auscultatie hart) bij een vermoeden van hyperthyreoïdie.
- Zie [NHG-Standaard Atriumfibrilleren](#) voor verder lichamelijk onderzoek naar de hartfunctie.

Zie ook: Detail nr. 9 Hartritme

Aanvullend onderzoek

TSH

Een TSH-bepaling is geïndiceerd:

- bij een vermoeden van een schildklierfunctiestoornis op grond van anamnese, lichamelijk onderzoek of voorgeschiedenis van de patiënt (zie Details)
- bij onbegrepen klachten
- bij onbegrepen vermagering of gewichtstoename
- bij hartfalen, atriumfibrilleren en dementie (zie [NHG-Standaard Hartfalen](#), [NHG-Standaard Atriumfibrilleren](#) en [NHG-Standaard Dementie](#))
- bij een vermoeden van familiale hypercholesterolemie om hypothyreoïdie uit te sluiten (zie [NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie](#))

Bij patiënten met een depressie of een angststoornis wordt routinematig bepalen van de schildklierfunctie niet aangeraden (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 10 TSH

Vrije T₄

Laat bij een afwijkende TSH-waarde de concentratie vrije T₄ bepalen, als het laboratorium dit niet al gedaan heeft.

Overig laboratoriumonderzoek

Bepaal op indicatie (zie ook [Evaluatie](#) en [Stroomschema](#)):

- TSH-R-antistoffen bij een (vermoeden op) hyperthyreoïdie
- bezinking en aantal leukocyten bij een (vermoeden op) subacute thyreoïditis

Echografie

- Echografie is geïndiceerd bij palpabele afwijkingen van de schildklier zonder functiestoornissen (zie kader [Diagnostiek en beleid bij palpabele afwijkingen van de schildklier](#)).
- Bij functiestoornissen van de schildklier is de enige indicatie voor echografie het vermoeden van hyperthyreoïdie door een (multi)nodulair struma (zie Details). De echografie is dan gericht op de aanwezigheid van een dominante nodus.
- Bij een licht gezwollen schildklier als gevolg van de ziekte van Graves is echografie niet nodig.
- Er is geen indicatie voor een schildklierscintigrafie in de eerste lijn (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 11 Echografie

Evaluatie

- De schildklierfunctiestoornis wordt vastgesteld op grond van de uitkomsten van het laboratoriumonderzoek.
- Ga uit van de referentiewaarden voor TSH en vrije T₄ zoals het laboratorium die aangeeft. Doorgaans worden de waarden aangehouden zoals vermeld in [tabel 1](#).
- Het [Stroomschema](#) geeft de interpretatie van de mogelijke uitkomsten van het onderzoek (zie Details).
- Voor palpabele afwijkingen: zie kader [Diagnostiek en beleid bij palpabele afwijkingen van de schildklier](#).

Tabel 1 Referentiewaarden

TSH	0,4-4,0 mU/l
Vrije T ₄	9,0-24,0 pmol/l



Hyperthyreoïdie

- Voor het stellen van de diagnose 'hyperthyreoïdie' volstaat bepaling van de concentraties TSH en vrije T₄ (zie [Stroomschema](#)).
- Het onderscheid tussen de onderliggende diagnoses wordt gemaakt op basis van lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek en op indicatie echografie.

Differentiatie

- Ziekte van Graves bij positieve TSH-R-antistoffen
- (Multi)nodulair struma bij pijnloze schildklierzwellings en negatieve TSH-R-antistoffen (echografie is geïndiceerd voor het vaststellen van een dominante nodus)
- Subacute thyreoïditis bij pijn in de schildklierregio, koorts, koude rillingen, algehele malaise, verhoogde bezinking en leukocytose
- Toxisch adenoom bij solitaire nodus met hyperthyreoïdie
- Postpartumthyreoïditis wanneer binnen een jaar na een bevalling hyperthyreoïdie optreedt
- Iatrogene oorzaak bij recent toegediende jodiumbevattende contrastmiddelen of gebruik van lithium of amiodaron
- Stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis bij negatieve TSH-R-antistoffen in afwezigheid van schildklierzwellings of pijn

Verwijzing

Indicaties voor onmiddellijke verwijzing naar de internist-endocrinoloog zijn:

- multinodulair struma met een dominante nodus
- toxisch adenoom
- iatrogene hyperthyreoïdie

Richtlijnen beleid bij hypothyreoïdie

Voorlichting

Advies

- Instrueer vrouwen met (subklinische) hypothyreoïdie om zo snel mogelijk naar het spreekuur te komen als zij zwanger worden (zie verder [Schildklieraandoeningen tijdens zwangerschap en postpartumperiode](#)). Voor het overige is de voorlichting afhankelijk van de onderliggende oorzaak.
- Verwijs in aansluiting op de mondelinge voorlichting naar [Thuisarts.nl](#) voor informatie over schildklierafwijkingen. Wijs de patiënt ook op het bestaan van patiëntenverenigingen (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 13 Advies

Voorlichting per ziektebeeld

- Bij stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis is medicamenteuze behandeling niet geïndiceerd. De schildklierwaarden worden elke 6 weken gecontroleerd tot deze weer normaal zijn.
- Bij een medicamenteuze oorzaak is behandeling alleen geïndiceerd als de oorspronkelijke medicatie niet kan worden aangepast of als de schildklierwaarden niet terugkeren naar een normaal niveau. worden de schildklierwaarden elke 6 weken gecontroleerd.
- Bij een andere iatrogene oorzaak is levenslange substitutietherapie nodig.
- Bij thyreoïditis van Hashimoto is levenslange substitutietherapie nodig.

Substitutietherapie

- Substitutietherapie bestaat uit behandeling met levothyroxine.
- Bereid de patiënt erop voor dat substitutietherapie waarschijnlijk levenslang nodig zal zijn.
- Motiveer de patiënt tot therapietrouw. Bij cardiale comorbiditeit of hogere leeftijd (> 60 jaar) kan de instelfase maanden in beslag nemen en het duurt enkele weken voordat het effect merkbaar wordt, maar meestal knapt de patiënt goed op.
- Benadruk bij aanvang van de behandeling dat sommige patiënten restklachten blijven houden, ook als zij goed zijn ingesteld.

Medicamenteuze behandeling

Behandeling per ziektebeeld



- Bij hypothyreoïdie door een medicamenteuze oorzaak:
 - ga na of aanpassing van de medicatie mogelijk is, overleg zo nodig met de voorschrijvende arts
 - controleer na de aanpassing de schildklierwaarden elke 6 weken tot deze weer normaal zijn
 - stel behandeling in als de medicatie niet kan worden aangepast of de schildklierwaarden niet normaliseren
- Bij een andere iatrogene oorzaak is levenslange substitutietherapie nodig.
- Bij thyreoïditis van Hashimoto is levenslange substitutietherapie nodig.

Doel

- Doel van de substitutie met levothyroxine is dat de patiënt klachtenvrij is, dan wel zo min mogelijk klachten ervaart, en dat het TSH en de vrije T_4 normaal zijn.
- Bij goed ingestelde patiënten bevindt het TSH zich veelal in het laag-normale gebied
- Het vrije T_4 is dan meestal hoog-normaal (zie Details en [Hartritme](#)).

Zie ook: Detail nr. 14 Doel

Dosering

- De gemiddelde substitutiedosis is levothyroxine 1,6 microg per kg lichaamsgewicht per dag, maar de individuele variatie is groot.
- De doorsnee dosering voor een volwassene is levothyroxine 100-125 microg 1 dd, maar sommige patiënten hebben meer nodig, tot wel 300 microg.
- Met het vorderen van de leeftijd kan de behoefte aan levothyroxine afnemen tot 75% van de aanvangsdosering.
- Maak bij aanvang van de behandeling onderscheid tussen twee groepen:
 - bij patiënten < 60 jaar zonder cardiale comorbiditeit kan men starten met een volledige substitutiedosis (zie Details).
 - bij patiënten ≥ 60 jaar en bij patiënten < 60 jaar met cardiale comorbiditeit in de voorgeschiedenis wordt de dosering altijd stapsgewijs verhoogd.

Zie ook: Detail nr. 15 Dosering

Patiënten < 60 jaar zonder cardiale comorbiditeit

- Start met levothyroxine 1,6 microg per kg lichaamsgewicht. Dit komt voor een volwassene van 65 kg neer op 100 microg 1 dd.
- De maximale startdosis die veilig gegeven kan worden, lijkt 150 microg per dag (zie Details).
- Controleer de patiënt 6 weken na de start van de behandeling, laat vooraf het TSH en de vrije T_4 bepalen. Bespreek bijwerkingen, mogelijke cardiale klachten en eventuele vragen over de medicatie.
- Verhoog de dosis levothyroxine met 12,5-25 microg als er nog klachten zijn of als het TSH verhoogd blijft. Doe dit met intervallen van 6 weken. De mate van ophoging hangt af van de ernst van de klachten en de gemeten concentraties TSH en vrije T_4 .

Zie ook: Detail nr. 16 Patiënten < 60 jaar zonder cardiale comorbiditeit

Patiënten \geq 60 jaar en patiënten $<$ 60 jaar met cardiale comorbiditeit in de voorgeschiedenis

- Verhoog de dosis levothyroxine altijd stapsgewijs.
- De hoogte van de startdosering hangt af van de leeftijd van de patiënt, de ernst van de cardiale comorbiditeit en de duur van de hypothyreoïdie.
- Start met levothyroxine 12,5-25 microg 1 dd en verhoog de dosis na ten minste 2 weken steeds met 12,5 microg tot een dosis van 50 microg per dag.
- Controleer de patiënt 6 weken na de start van de behandeling, laat vooraf het TSH en de vrije T_4 bepalen. Bespreek bijwerkingen, in het bijzonder mogelijke cardiale klachten en eventuele vragen over de medicatie.
- Laat hierna elke 6 weken het TSH en de vrije T_4 bepalen, gevolgd door een controle.
- Blijf de dosis levothyroxine verhogen met 12,5 microg met intervallen van 6 weken tot de patiënt klachtenvrij is of zo min mogelijk klachten ervaart, en TSH en vrije T_4 normaal zijn.

Alle patiënten

- Spreek met de preferente apotheker af dat deze steeds hetzelfde merk en preparaat levothyroxine aflevert, in verband met mogelijke verschillen in resorptie (zie Details).
- Instrueer de patiënt om de tabletten eenmaal daags in te nemen op een lege maag, steeds op hetzelfde tijdstip en bij voorkeur een half uur voor de maaltijd (zie Details).
- Pas de dosering aan op geleide van de klachten; streef daarbij naar normale concentraties TSH en vrije T_4 , maar houd er rekening mee dat deze serumwaarden sneller verbeteren dan de klachten.
- Een kleine dosisverhoging met 12,5 microg kan ervoor zorgen dat de patiënt zich beter voelt, ook al zijn het TSH en de vrije T_4 al normaal.
- Controleer het TSH en de vrije T_4 niet eerder dan 6 weken na elke dosisverandering, aangezien het TSH dan pas is gestabiliseerd.
- Vermijd dat de serumconcentratie van TSH of vrije T_4 buiten de referentiewaarden valt, vanwege een verhoogd risico op complicaties zoals atriumfibrilleren.

Zie ook: Detail nr. 17 Alle patiënten

Bijwerkingen

- Let bij de controles op klachten van overdosering of een te snelle dosisverhoging, zoals:
 - nervositas
 - hoofdpijn
 - zweten
 - pijn op de borst
 - palpitaties
 - tachycardie
 - diarree
 - gewichtverlies
 - psychische veranderingen
- Instrueer patiënt om contact op te nemen als zulke klachten zich voordoen
- Een zeldzame bijwerking is jeuk door hulpstoffen van de medicatie. Als dit zich voordoet, kan omzetten naar een preparaat van een andere fabrikant soms uitkomst bieden.



Interacties

- Tijdens de instelfase versterkt levothyroxine mogelijk het effect van orale anticoagulantia. Licht daarom de trombosedienst in bij de start van de behandeling en ook bij dosisaanpassingen.
- Levothyroxine mag niet worden ingenomen binnen 2 uur voor de inname van geneesmiddelen die de absorptie van levothyroxine verminderen:
 - antacida
 - calciumzouten
 - magnesiumzouten
 - sucralfaat
 - ijzerzouten
- Levothyroxine mag niet worden ingenomen binnen 4 uur voor of na inname van colestyramine of colesevelam.
- De behoefte aan levothyroxine kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van:
 - orale oestrogenen (ook in orale anticonceptiva)
 - fenytoïne
 - fenobarbital
 - carbamazepine
 - rifampicine
 - ritonavir (zie ook [Verwijzing](#)) (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 18 Interacties

Combinatiebehandeling van levothyroxine met liothyronine

Een combinatiebehandeling van levothyroxine met liothyronine (T_3) wordt niet aanbevolen. Er zijn geen voordelen aangetoond boven behandeling met alleen levothyroxine en gegevens over de veiligheid op lange termijn ontbreken (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 19 Combinatiebehandeling van levothyroxine met liothyronine

Controles

Persisterende klachten

- Ondanks optimale behandeling kunnen patiënten toch klachten houden, in het bijzonder vermindering van neurocognitieve functies en algemeen welbevinden (zie Details).
- Overweeg bij persisterende klachten de mogelijkheid van bijkomende ziekten, in het bijzonder auto-immuunaandoeningen, zoals pernicieuze anemie (zie [Pathofysiologie](#)).

Zie ook: Detail nr. 20 Persisterende klachten

Controle van TSH en vrije T_4

- In het eerste jaar nadat de patiënt klachtenvrij is en TSH en vrije T_4 normaal zijn: elke 3 maanden controle
- Heroverweeg de behandeling bij vermoeden van stille of lymfocyttaire thyreoïditis (zie Details)
- Vervolgens jaarlijkse controle bij stabiele waarden, of eerder bij klachten of instabiele waarden.

Zie ook: Detail nr. 21 Controle van TSH en vrije T4

Verwijzing

Internist

Verwijs patiënten met hypothyreoïdie naar de internist:

- bij een centrale oorzaak (zie [Stroomschema](#))
- bij ernstige cardiale problemen, in ieder geval bij hartfalen en stabiele angina pectoris in NYHA-klasse III-IV (zie [NHG-Standaard Hartfalen](#) en [NHG-Standaard Stabiele angina pectoris](#))(zie Details).

Zie ook: Detail nr. 22 Internist

Tijdens behandeling

Overleg tijdens een behandeling in de volgende gevallen met de internist.

- Bij verschijnselen van een ernstige, langdurig onbehandelde hypothyreoïdie. Deze verhogen bij ouderen de kans op een levensbedreigend myxoedeemcoma (zie Details), maken de patiënt gevoeliger voor levothyroxine en verhogen de kans op bijwerkingen
- bij een moeilijk instelbare diabetes mellitus type 1 (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 23 Tijdens behandeling

Subklinische hypothyreoïdie

Overwegingen

- Een subklinische hypothyreoïdie is zelden de verklaring voor mogelijke klachten. Bij klachten moet naar een andere verklaring worden gezocht.
- Bij veel patiënten herkrijgt het TSH spontaan zijn normale waarde; maar deze kans is kleiner naarmate de TSH-waarden hoger zijn.
- Bij een TSH < 6 mU/l is de kans op klinische hypothyreoïdie niet hoger dan bij euthyreotische personen; de kans is groot dat het TSH spontaan normaliseert (zie Details).
- Bij een TSH 6-10 mU/l is de kans op klinische hypothyreoïdie licht verhoogd, maar de kans op spontane normalisatie van het TSH is groter.
- Bij een TSH ≥ 10 mU/l is het risico op klinische hypothyreoïdie iets hoger dan de kans op normalisatie.

Zie ook: Detail nr. 24 Overwegingen

Beleid

- Voer afwachtend beleid bij een TSH ≤ 6 mU/l.



- Bij TSH ≥ 6 mU/l is het beleid als volgt:
 - leg de patiënt uit dat er vaak geen relatie is met eventuele klachten en dat de waarden vaak spontaan normaliseren
 - bepaal na 3 maanden het TSH en vrije T₄ opnieuw; na 2 keer een afwijkende uitslag kan men spreken van subklinische hypothyreoïdie
 - staak de controles wanneer het TSH weer normaal is
 - bepaal jaarlijks het TSH bij een persisterend TSH > 6 mU/l
 - staak de controle na enkele jaren als de TSH-waarden stabiel zijn
 - herhaal de controle bij klachten die wijzen op hypothyreoïdie
- Behandeling met levothyroxine wordt in het algemeen niet aanbevolen, er zijn geen aanwijzingen dat dit leidt tot verbetering van de klachten (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 25 Beleid

Proefbehandeling

- Overweeg een proefbehandeling met levothyroxine alleen bij indien de patiënt dit wenst en aan de volgende voorwaarden voldoet:
 - < 85 jaar
 - TSH ≥ 6 mU/l
 - persisterende klachten of symptomen die niet anders verklaard kunnen worden
- Pas stapsgewijze dosisverhoging toe zoals bij patiënten ≥ 60 jaar (zie [Medicamenteuze behandeling](#)), controleer TSH en vrije T₄ elke 6 weken en houd de klachten bij (bijvoorbeeld via een klachtendagboek).
- Staak de proefbehandeling als 6 maanden na het bereiken van een normale TSH geen verbetering van de klachten is opgetreden.

Richtlijnen beleid bij hyperthyreoïdie

Deze paragraaf beschrijft alleen het beleid bij de ziekte van Graves, stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis, subacute thyreoïditis en multinodulair struma zonder dominante nodus.

- Bij hyperthyreoïdie is acuut ingrijpen zelden noodzakelijk.
- Ingrijpen is wel noodzakelijk in geval van een levensbedreigende thyreotoxische storm, met als symptomen:
 - hyperthyreoïdie
 - koorts
 - hartritmestoornissen
 - psychose
 - daling van het bewustzijn

Voorlichting

Advies

- Geef voorlichting over het ziektebeeld en leg uit dat veel verschillende klachten ermee kunnen samenhangen.
- Adviseer vrouwen met kinderwens een zwangerschap uit te stellen totdat de hyperthyreoïdie goed gereguleerd is, vanwege de gevaren voor de foetus.
- Instrueer vrouwen met de ziekte van Graves zich bij een wens tot zwangerschap te melden voor de bepaling van de TSH-R-antistoffen (zie [Zwangerschap en postpartumperiode](#)).
- Verwijs in aansluiting op de mondelinge voorlichting naar [Thuisarts.nl](#) voor informatie over schildklierafwijkingen. Wijs de patiënt ook op het bestaan van patiëntenverenigingen (zie [Advies](#)).

Behandeling per ziektebeeld

- Stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis en subacute thyreoïditis vormen geen indicatie voor medicamenteuze remming van de schildklier. Schrijf bij klachten zoals hartkloppingen een bètablokker voor (zie [Medicamenteuze behandeling](#)).
- Zowel de ziekte van Graves als (multi)nodulair struma kunnen op verschillende manieren worden behandeld (zie [tabel 2](#)).
- Bespreek de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties en betrek de patiënt bij de besluitvorming
- Ga daarbij na hoe de patiënt denkt over eventueel levenslange medicamenteuze behandeling.

Tabel 2 Behandelopties bij hyperthyreoïdie op basis van de ziekte van Graves of een multinodulair struma



	Voordeel	Nadeel
Thyreostaticum	Bij de ziekte van Graves 40-50% kans op langdurige remissie na 12 maanden behandeling, zonder risico op het ontstaan van hypothyreoïdie	Langdurige behandeling met frequente controles. Na staken 50% kans op recidief bij de ziekte van Graves en vrijwel 100% bij multinodulair struma. Bij een groot diffuus struma is langdurige remissie door medicamenteuze behandeling onwaarschijnlijk. Ernstige bijwerkingen: agranulocytose, acute pancreatitis, Bij zwangerschap verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Dit risico is dosisafhankelijk en het hoogst in het 1e trimester.
Radioactief jodium	Snel resultaat, veilig en effectief, geeft verbetering bij obstructie en compressie ten gevolge van een struma	Bij de ziekte van Graves is de kans op hypothyreoïdie na 1 jaar 30-60% en na 10 jaar 50-80% (zie Details). De kans is dosisafhankelijk. Mag niet worden gebruikt in de zwangerschap en in de 6 maanden voorafgaand aan een zwangerschap.
Hemithyreoïdectomie	Snel resultaat, geeft bij een groot struma een beter cosmetisch resultaat en geeft verbetering bij obstructie en compressie	Kans op hypothyreoïdie 3% na 1 jaar en 30-50% na 10-20 jaar. Operatierisico, waaronder laesie van de nervus recurrens.

Zie ook: Detail nr. 26 Behandeling per ziektebeeld

Ziekte van Graves

- Een thyreostaticum, radioactief jodium en hemithyreoïdectomie zijn gelijkwaardige behandelopties.
- Een thyreostaticum is de meest toegepaste behandeling.
- Bij een recidief na het staken van de medicatie zijn de 3 behandelopties weer gelijkwaardig (zie Details).
- Wijs rokende patiënten met de ziekte van Graves erop dat roken de kans op het ontstaan en verergeren van oftalmopathie vergroot (zie [Ziekte van Graves](#)).

Zie ook: Detail nr. 27 Ziekte van Graves

Multinodulair struma

Medicatie zal levenslang moeten worden gebruikt. Daarom zal de keuze bij hyperthyreoïdie als gevolg van multinodulair struma eerder op radioactief jodium vallen.

Medicamenteuze behandeling (facultatief)

Gezien de lage incidentie van hyperthyreoïdie in de huisartsenpraktijk is behandeling door de huisarts facultatief. Bespreek met de patiënt waar de behandeling zal plaatsvinden, in de eerste of tweede lijn.

Combinatie of titratie

- Hyperthyreoïdie kan medicamenteus worden behandeld volgens de combinatie- of de titratiemethode.
 - Bij de combinatiemethode wordt de schildklier eerst volledig stilgelegd met een thyreostaticum, waarna levothyroxine wordt bijgegeven.
 - Bij de titratiemethode wordt de schildklier partieel geremd met een thyreostaticum.
- De titratiemethode wordt in Nederland vooral toegepast tijdens zwangerschap en lactatie (of bij een zwangerschapswens); zij wordt hier verder niet besproken.
- De combinatiemethode is gemakkelijker uitvoerbaar dan de titratiemethode.

Combinatiemethode

- Adviseer vrouwen in de vruchtbare leeftijd om goede anticonceptie te gebruiken vanwege een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.
- Geef een thyreostaticum, bij voorkeur thiamazol tablet 30 mg 1 dd, en handhaaf deze dosering gedurende de gehele behandeling.
- Voeg een bètablokker toe gedurende de eerste 6 weken indien er veel klachten bestaan, totdat het effect van het thyreostaticum merkbaar is door duidelijke afname van de klachten. Bouw vervolgens de bètablokker af (zie Details).
- Houd bij de keuze van de bètablokker rekening met comorbiditeit. De voorkeur gaat uit naar metoprolol met vertraagde afgifte, startdosering 100 mg 1 dd.
- Controleer na 6 weken of de vrije T_4 normaal is. Het TSH hoeft niet te worden bepaald want dit wordt pas normaal 12 weken na aanvang van de behandeling (zie Details).
- Herhaal de bepaling na 6 weken indien de vrije T_4 te hoog is.
- Start, als de vrije T_4 normaal is, met levothyroxine 1,6 microg per kg lichaamsgewicht per dag. Voor een volwassene komt dit meestal neer levothyroxine 100-125 microg 1 dd, in te nemen op een nuchtere maag en elke dag op hetzelfde tijdstip.
- Controleer na 6 weken opnieuw: laat 1 week tevoren het TSH en vrije T_4 bepalen en stel de dosering levothyroxine bij op geleide van de uitslag.
- Controleer een goed ingestelde patiënt gedurende het eerste jaar elke 3 maanden.

Zie ook: Detail nr. 28 Combinatiemethode

(Multi)nodulair struma

Zet de behandeling levenslang voort.

Ziekte van Graves

Staak 1 jaar na het bereiken van euthyreoïdie de medicatie (thyreostaticum en levothyroxine) in 1 keer. Controleer 6 weken daarna TSH en vrije T_4 .

Bijwerkingen, interacties en contra-indicaties

- Bij 1-5% van de patiënten ontstaat exantheem, koorts, misselijkheid, paresthesiën, gewrichtspijn of voorbijgaande leukopenie.



- Bij voortzetten van de behandeling verdwijnen huidreacties soms spontaan.
- De helft van de patiënten vertoont kruisovergevoeligheid tussen de verschillende thyreostatica (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 29 Bijwerkingen, interacties en contra-indicaties

Acute pancreatitis

- Thyreostatica verhogen het risico op acute pancreatitis.
- Adviseer de patiënt bij een vermoeden van pancreatitis direct te stoppen met thiamazol of carbimazol.
- Patiënten die eerder een pancreatitis ontwikkelden tijdens het gebruik van thyreostatica mogen geen thiamazol of carbimazol gebruiken.
- Ook zwangere patiënten of patiënten met een zwangerschapswens mogen geen thiamazol of carbimazol gebruiken.

Agranulocytose

- In de eerste 3 maanden van een behandeling met thyreostatica ontstaat bij 0,2-0,5% van de patiënten agranulocytose.
- Leer elke patiënt de symptomen van agranulocytose (koorts en keelpijn) te herkennen en dan direct contact op te nemen met de dienstdoende arts voor een spoedbepaling van het bloedbeeld.
- Routinematig bloedonderzoek is niet zinvol omdat agranulocytose zeer plotseling kan optreden.
- Na staken van de thyreostatica treedt vrijwel altijd binnen enkele weken herstel op.

Gebruik van cumarinederivaten

De werking van cumarinederivaten neemt af bij het instellen op thyreostatica. De trombosedienst moet over het gebruik van thyreostatica worden ingelicht.

Controles

Ziekte van Graves

- Controleer gedurende een jaar na het staken van de thyreostatica elke 3 maanden het TSH, en bij een afwijkende waarde ook de vrije T₄.
- Na een jaar volstaat jaarlijkse controle van het TSH, of bij klachten eerder.
- Overweeg bij een recidief opnieuw de 3 behandelopties en overleg daarover met de patiënt.

Multinodulair struma

Spreek met patiënten die worden behandeld met thyreostatica levenslang een jaarlijkse controle af, inclusief bepaling van TSH en vrije T₄. Bij klachten vinden de controles eerder plaats.

Verwijzing

Internist-endocrinoloog

- Verwijs patiënten met hyperthyreoïdie naar een internist, tenzij de huisarts de behandeling zelf uitvoert.
- Verwijs ook patiënten die kiezen voor een behandeling met radioactief jodium of voor een chirurgische behandeling
- Start, afhankelijk van de klachten en eventueel in overleg met de specialist, alvast een bètablokker of thyreostaticum.

Indicatie voor spoedverwijzing

Vermoeden van een thyreotoxische storm

Andere indicaties voor verwijzing

- Oftalmopathie (zie Details)
- Ziekte van Graves met palpabele nodus
- Kinderwens of zwangerschap
- Secundaire schildklierfunctiestoornis (zie [Stroomschema](#))
- Cardiale problemen, in het bijzonder hartfalen, atriumfibrilleren en angina pectoris
- Toxisch adenoom of multinodulair struma met dominante nodus
- Gebruik van amiodaron (zie [Iatrogene oorzaken](#))

Zie ook: Detail nr. 30 Andere indicaties voor verwijzing

Subklinische hyperthyreoïdie

Overwegingen

- Bij subklinische hyperthyreoïdie ontbreekt een duidelijke relatie met eventuele klachten.
- In het eerste jaar na ontdekking is het risico op hyperthyreoïdie licht verhoogd, maar meestal herstellen de serumwaarden voor TSH en vrije T₄ zich spontaan (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 31 Overwegingen

Controle en verwijzing

- Verwijs patiënten met atriumfibrilleren naar de internist (zie Details).
- Vertel patiënten zonder atriumfibrilleren dat er geen duidelijke relatie is tussen de bevindingen en eventuele klachten, en dat de schildklierwaarden vaak spontaan normaliseren.



- Start nader onderzoek naar een onderliggende oorzaak, conform de diagnostiek bij hyperthyreoïdie (zie [Stroomschema](#)):
 - bij een positieve bevinding kan de onderliggende aandoening in een vroeg stadium worden vastgesteld
 - bij een niet-afwijkende uitslag moet worden gezocht naar een andere verklaring van de eventuele klachten
- Controleer het TSH en de vrije T₄ 1 jaar lang elke 3 maanden, ongeacht de uitkomst van de diagnostiek
- Blijf patiënten bij wie de subklinische hyperthyreoïdie na het 1e jaar persisteert jaarlijks controleren
- Instrueer de patiënt om contact op te nemen bij klachten, met name oftalmopathie.

Zie ook: Detail nr. 32 Controle en verwijzing

Proefbehandeling

- Behandeling wordt in het algemeen niet aanbevolen; er zijn geen aanwijzingen dat deze leidt tot verbetering van de klachten (zie Details).
- Verwijs de patiënt naar de internist als een proefbehandeling toch overwogen wordt, of stel na overleg met de internist de proefbehandeling in.
- De medicatie hangt af van de onderliggende oorzaak (ziekte van Graves of multinodulair struma) en de ernst van de laboratoriumafwijkingen.

Zie ook: Detail nr. 33 Proefbehandeling



Schildklieraandoeningen tijdens zwangerschap en postpartumperiode

Achtergrond

Hypothyreoïdie

- Tijdens de zwangerschap neemt de behoefte aan schildklierhormoon toe. Gezonde zwangeren produceren daarom meer schildklierhormoon, maar zwangeren met hypothyreoïdie lukt dat niet. Om te zorgen dat de patiënt euthyreotisch blijft, moet de dosis levothyroxine verhoogd worden wanneer zij zwanger wordt.
- Euthyreïdie is noodzakelijk voor een goede ontwikkeling van het embryo. Onderbehandelde hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap verhoogt het risico op zwangerschapscomplicaties, zoals miskraam, zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, abruptio placentae, anemie en bloedverlies post partum, en geeft een verminderde cognitieve ontwikkeling van de foetus.

Hyperthyreoïdie

- Hyperthyreoïdie geeft een verhoogd risico op een thyreotoxische storm bij de moeder, vooral rond de partus en het kraambed.
- Hyperthyreoïdie geeft ook een verhoogd risico op intra-uteriene groeivertraging en op vroeggeboorte.
- Bij de ziekte van Graves veroorzaken TSH-R-antistoffen hyperthyreoïdie, deze antistoffen blijven soms langdurig aanwezig, ook na een succesvolle behandeling.
- TSH-R-antistoffen verhogen het risico op zwangerschapscomplicaties, ook in afwezigheid van klachten en/of hyperthyreoïdie. De antistoffen passeren de placenta en kunnen een foetale hyperthyreoïdie veroorzaken.

Postpartumthyreoïditis

- Postpartumthyreoïditis is een spontaan genezende ontsteking van de schildklier die optreedt binnen een jaar na de bevalling (zie Details). Er zijn 3 vormen:
 - voorbijgaande hyperthyreoïdie, gevolgd door voorbijgaande hypothyreoïdie, waarna herstel optreedt
 - alleen hyperthyreoïdie, gevolgd door herstel
 - alleen hypothyreoïdie, gevolgd door herstel
- Postpartumthyreoïditis herstelt vrijwel altijd spontaan binnen een half jaar; behandeling is in principe niet nodig.
- Postpartumthyreoïditis treedt op bij ongeveer 7% van de vrouwen.
- Bij 25-50% van de vrouwen die een postpartumthyreoïditis hebben doorgemaakt ontstaat in de jaren daarna een hypothyreoïdie.

Zie ook: Detail nr. 34 Postpartumthyreoïditis

Richtlijnen diagnostiek

- Voor de diagnostiek van schildklierfunctiestoornissen, zie [Richtlijnen diagnostiek](#).
- Voor het stellen van de diagnose 'postpartumthyreoïditis' bij hypo- of hyperthyreoïdie, zie aldaar onder [Evaluatie](#).

Richtlijnen beleid

Hypothyreoïdie

Onderzoek

Bepaal bij aanvang van de zwangerschap de TSH-R-antistoffen

Verwijzing

- Verwijs patiënten bij wie TSH-R-antistoffen zijn aangetoond naar de internist-endocrinoloog (zie Details).
- Verhoog bij verwijzing naar de internist-endocrinoloog alvast de dosering levothyroxine met 25% om adequate maternale schildklierwaardes te behouden (zie Details).
- Indien er geen TSH-R-antistoffen aanwezig zijn, kan de huisarts ervoor kiezen om de patiënte zelf te begeleiden tijdens de zwangerschap.

Zie ook: Detail nr. 35 Verwijzing

Medicamenteuze behandeling

Bij zwangere patiënten met hypothyreoïdie die de huisarts zelf behandelt is het volgende beleid van toepassing:

- verhoog de dosis levothyroxine met 25% zodra een zwangerschap is aangetoond
- controleer bij zwangerschap eens in de 4 weken het TSH en de vrije T₄
- streef naar een TSH van 1-2 mU/l
- verhoog vervolgens de dosering levothyroxine op geleide van het TSH en de vrije T₄
- de uiteindelijke dosis levothyroxine is 25-50% hoger dan de dosis voorafgaand aan de zwangerschap
- verlaag direct na de bevalling de dosering levothyroxine naar het niveau van voor de zwangerschap
- controleer vervolgens na 6 weken het TSH
- verwijs patiënte naar de internist-endocrinoloog indien het niet lukt om haar goed in te stellen

Hypothyreoïdie vastgesteld tijdens de zwangerschap

- Overleg met de internist-endocrinoloog over de behandeling
- Verwijs de patiënt vervolgens naar de internist-endocrinoloog als dat wenselijk is.



Borstvoeding

Levothyroxine kan veilig gebruikt worden tijdens de lactatieperiode (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 36 Borstvoeding

Subklinische hypothyreoïdie

- Subklinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties (zie Details).
- Behandeling met levothyroxine is veilig tijdens de zwangerschap. Er is echter geen bewijs dat deze behandeling effectief is in het voorkomen van de zwangerschapscomplicaties (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 37 Subklinische hypothyreoïdie

Beleid

- Bepaal bij aanvang van de zwangerschap opnieuw het TSH en de vrije T_4 als uitgangswaarde voor het verdere beleid.
- Als de waarden normaal zijn, volstaat eenmalige controle na 3 maanden.
- Als de subklinische hypothyreoïdie aanhoudt, controleer dan het TSH en de vrije T_4 elke 4 weken gedurende de gehele zwangerschap.
- Bij het ontstaan van hypothyreoïdie, volg het beleid zoals aangegeven bij Bestaande hypothyreoïdie

(Subklinische) hyperthyreoïdie

- Hyperthyreoïdie verhoogt het risico op zwangerschapscomplicaties. Verwijzing naar een internist-endocrinoloog is noodzakelijk.
- Bij de ziekte van Graves kunnen ook na een succesvolle behandeling nog TSH-R-antistoffen aanwezig zijn. Deze verhogen het risico op zwangerschapscomplicaties (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 38 (Subklinische) hyperthyreoïdie

Beleid

- bepaal het TSH, vrije T_4 en TSH-R-antistoffen bij zwangeren met in de voorgeschiedenis de ziekte van Graves;
- verwijs zwangeren naar de gynaecoloog en internist-endocrinoloog met:
 - een (subklinische) hyperthyreoïdie;
 - positieve TSH-R-antistoffen.

Postpartumthyreoïditis

- Bepaal bij hyperthyreoïdie TSH-R-antistoffen om de ziekte van Graves uit te sluiten.
- Overweeg bij hinderlijke klachten symptoombehandeling, bijvoorbeeld met een bètablokker (zie [Medicamenteuze behandeling \(facultatief\)](#)).
- Controleer TSH en vrije T_4 elke 6 weken.



- Staak de controle als de waarden tweemaal achtereen normaal zijn.
- Leg uit dat het risico op een permanente hypothyreoïdie verhoogd is en instrueer patiënte contact op te nemen bij klachten die hierop kunnen wijzen.
- Bij langer dan 6 maanden persisterende hypo- of hyperthyreoïdie is er sprake van een andere onderliggende oorzaak dan postpartumthyreoïditis.



Diagnostiek en beleid bij palpabele afwijkingen van de schildklier

Diagnostiek

- De diagnostiek bij een vergrote schildklier is gericht op het aantonen dan wel uitsluiten van een nodus in een schildklierzwelling.
- Bij een nodus is de kans op een maligniteit vergroot, $\leq 5\%$ van alle noduli in de huisartsenpraktijk betreft een maligniteit (zie Details).
- Een vergrote schildklier kan bij palpatie diffuus of nodulair vergroot zijn.
- Een nodulaire vergroting kan bestaan uit een enkele nodus of uit verscheidene noduli (multinodulair struma).
 - Een solitaire schildkliernodus is meestal goedaardig, maar kan maligne zijn.
 - Een dominante nodus is een nodus > 1 cm in een multinodulair struma
- Het risico op een maligniteit bij een palpabele solitaire nodus is even groot als bij een palpabele dominante nodus.

Euthyreotisch multinodulair struma

- Een euthyreotisch multinodulair struma kan jarenlang onveranderd aanwezig zijn, het kan ook geleidelijk in grootte toenemen.
- Wanneer het struma klachten veroorzaakt, is behandeling geïndiceerd.
- Het struma kan zich ontwikkelen tot een hyperthyreotisch multinodulair struma door de ontwikkeling van autonoom functionerende noduli.
- Wanneer er tevens sprake is van een functiestoornis, bepaalt deze het beleid. Volg het beleid zoals beschreven onder [Richtlijnen beleid bij hyperthyreoïdie](#) en [Richtlijnen beleid bij hypothyreoïdie](#).

Anamnese

- Besteed aandacht aan de klachten: vraag sinds wanneer de zwelling bestaat en of de grootte ervan is veranderd.
- Ga na of schildklieraandoeningen voorkomen in de voorgeschiedenis of in de familie. Let op heesheid of andere alarmsymptomen (zie Details).

Palpatie

- Neem plaats achter de patiënt.
- Leg de handen losjes op de schildklier en vraag de patiënt te slikken (zie Details).
- Stel vast of er sprake is van een diffuse zwelling van de schildklier, van een solitaire nodus of van verscheidene noduli met of zonder dominante nodus.
- Palpeer tevens de cervicale lymfeklierstations.

Aanvullend onderzoek

- Bepaal bij een patiënt met een vergrote schildklier het TSH en als dat afwijkend is, de vrije T₄.
- Volg bij een schildklierfunctiestoornis het beleid zoals beschreven onder [Richtlijnen beleid bij hyperthyreoïdie](#) en [Richtlijnen beleid bij hypothyreoïdie](#).

Echografie

- Echografie van de schildklier is geïndiceerd bij:
 - twijfel of de afwijking inderdaad in de schildklier gelokaliseerd is
 - twijfel over de aard van de schildklierzwelling bij palpatie
 - multinodulair struma ongeacht de schildklierfunctie, tenzij bij palpatie een evidente dominante nodus gevonden wordt
- Echografie met punctie wordt niet aanbevolen in de eerste lijn (zie Details).

Evaluatie

Maak onderscheid tussen een diffuus vergrote schildklier, een multinodulair struma met of zonder dominante nodus en een solitaire nodus.

Beleid

Zie [tabel 3](#) voor een overzicht.

- Controleer de patiënt met een (multinodulair) struma wanneer er klachten ontstaan of wanneer de zwelling toeneemt.
- Bespreek de klachten en beoordeel de schildklier. Bepaal zo nodig opnieuw het TSH.
- Overleg met de patiënt of behandeling gewenst is.
- Verwijs patiënten met een solitaire of dominante nodus naar de internist voor nadere diagnostiek naar een eventuele maligniteit.

Zie ook: Detail nr. 39 Beleid

Tabel 3 Beleid bij een palpabele afwijking in de schildklier

Palpabele afwijking	Beleid
Solitaire nodus	Verwijzing naar de internist
Diffuus struma	Behandeling bij klachten
Multinodulair struma zonder dominante nodus	Behandeling bij klachten
Multinodulair struma met dominante nodus	Verwijzing naar de internist

Detail nr. 1 Anti-TPO

TPO, Anti-TPO en TSH-R-antistoffen

Thyreoperoxidase (TPO) is een enzym dat is betrokken bij de productie van schildklierhormoon. Bij de medicamenteuze behandeling van hyperthyreoïdie met propylthiouracil of thiamazol maakt men gebruik van remming van TPO. [1](#) Wanneer iemand TPO-antistoffen heeft, is de kans dat hij hypothyreoïdie ontwikkelt vergroot. Door de vorming van deze antilichamen tegen thyreoperoxidase, thyreoglobulinen en andere bestanddelen van de schildklier wordt deze vernietigd. De hoogte van de spiegels van de antilichamen is echter geen maat voor de ernst van de ziekte. Het is niet duidelijk waarom sommige patiënten, bij wie antilichamen kunnen worden aangetoond, hypothyreoïdie krijgen en andere niet. [2](#) [3](#) [4](#) [5](#) Vrouwen met TPO-antistoffen hebben een risico van 2 tot 3% per jaar om (subklinische) hypothyreoïdie te ontwikkelen. Hebben zij tevens een subklinische hypothyreoïdie met een TSH > 6 U/l, dan is het risico op de ontwikkeling van hypothyreoïdie 4 tot 5% per jaar. Bij mannen is de kans om hypothyreoïdie te ontwikkelen kleiner, echter de aanwezigheid van TPO-antistoffen verhoogt het risico bij mannen meer dan bij vrouwen, respectievelijke HR 25,0 (95%-BI 10,0-63,0) en 8,0 (95%-BI 5,0-25,0). [6](#) Een overzichtartikel van McDermott geeft aan dat bij meerdere oorzaken van een hypothyreoïdie (Hashimoto, post-partumthyreoïditis, stille of lymfocyttaire thyreoïditis en subacute thyreoïditis) TPO-antistoffen aanwezig kunnen zijn. [4](#) De aanwezigheid van anti-TPO heeft echter geen invloed op het beleid, waardoor er geen indicatie is voor de bepaling ervan.

TSH-receptorautoantistoffen (TSH-R-antistoffen) zijn de oorzaak van de ziekte van Graves. Deze antistoffen kunnen de placenta passeren en ook de foetale TSH-receptoren stimuleren. Hierdoor kan foetale en/of neonatale hyperthyreoïdie ontstaan. TSH-R-antistoffen kunnen ook aanwezig zijn bij zwangeren die in het verleden succesvol behandeld zijn voor hyperthyreoïdie en die een normale of zelfs een verlaagde schildklierfunctie hebben. [7](#) De TSH-R-antistoffentiter heeft een voorspellende waarde voor het ontstaan van foetale en/of neonatale hyperthyreoïdie. Laboratoria in Nederland gebruiken verschillende tests met verschillende afkapwaarden.



Detail nr. 2 Subklinische schildklierfunctiestoornis

Subklinische schildklierfunctiestoornis

De in de standaard gebruikte definitie van subklinische schildklierfunctiestoornissen is in de internationale literatuur de meest gebruikelijke. [8](#) Het is een diagnose gebaseerd op laboratoriumuitslagen. De term 'subklinisch' geeft aan dat de vrije T_4 zich in het normale referentiegebied bevindt met een afwijkende TSH. De relatie met eventuele klachten is niet altijd duidelijk. Subklinische schildklierfunctiestoornissen aan de hand van de laboratoriumuitslagen komen vaker voor dan de klinische vormen. [9](#)

Detail nr. 3 Epidemiologie

Epidemiologie hypo- en hyperthyreoïdie

De gegevens over de incidentie van schildklierfunctiestoornissen in de huisartsenpraktijk komen uit de Continue Morbiditeits Registratie (CMR) te Nijmegen [10](#) over het jaar 2011 en uit de Tweede Nationale Studie over de jaren 2000 tot 2002. [11](#) In de CMR was de prevalentie van hypo- en hyperthyreoïdie respectievelijk 24 en 8 per 1000 patiënten. De prevalentie van hypothyreoïdie nam bij mannen toe van 13 per 1000 in de groep 25- tot 44-jarigen tot 39 per 1000 bij de groep van 75 jaar en ouder; bij vrouwen in dezelfde leeftijdsgroepen nam de prevalentie toe van 25 naar respectievelijk 138 per 1000. De cijfers van de CMR laten in vergelijking met de Tweede Nationale Studie een toename van de prevalentie zien. Zo was de prevalentie van hypo- en hyperthyreoïdie in de Tweede Nationale Studie respectievelijk 5,8 en 1,9 per 1000 patiënten. [11](#) De toename van de prevalentie komt volgens De Jong door bevolkingsgroei, vergrijzing van de bevolking, opzoeken van medische informatie op het internet door patiënten, de publicatie van de NHG-Standaard in 2006 met informatie over subklinische hypothyreoïdie en de toename van bepaling van de schildklierfunctie door de huisarts. [12](#) In de Tweede Nationale Studie werden voor 25- tot 64-jarigen geen verschillen in prevalentie gevonden tussen autochtonen, westerse en niet-westerse allochtonen. [11](#) In West-Europa zijn er grote verschillen in het voorkomen van schildklierfunctiestoornissen. In een Engels onderzoek komt hypothyreoïdie negenmaal zo veel voor als in een Deens onderzoek. [13](#) Mogelijke verklaringen hiervoor zijn een verschil in jodiuminname met de voeding en genetische verschillen tussen de bevolkingen.

Epidemiologie knobbel/zwelling, struma/noduli en maligniteit

In de Tweede Nationale Studie van 2004 was de incidentie van een knobbel/zwelling 0,2 en van struma/noduli 0,3 per 1000 patiënten per jaar. De gegevens in de hoofdstuktekst over de incidentie van maligniteiten van de schildklier zijn gebaseerd op de registratie van de Vereniging van Integrale Kankercentra in de periode van 2000 tot 2010. [14](#) In 2010 werd bij 570 patiënten in Nederland een maligniteit van de schildklier gediagnosticeerd. In de literatuur bestaat geen eenstemmigheid over de vraag of patiënten met de ziekte van Graves een hoger risico hebben op een schildkliercarcinoom. Stocker en Burch includeerden 23 onderzoeken in hun review. [15](#) Alle onderzoeken waren retrospectief en vaak zonder controlegroep. De gevonden frequenties van schildkliercarcinoom varieerden van 0 tot bijna 10%. De auteurs concluderen dat het risico verhoogd is en schildkliercarcinoom vooral voorkomt bij patiënten met een palpabele nodus of met een koude nodus op de schildklierscintigrafie. Pazaitou concludeert in een review met 46 onderzoeken (reviews, originele onderzoeken en case reports) dat het verband tussen de ziekte van Graves en de verhoogde kans op schildkliercarcinoom niet bewezen is. [16](#) De werkgroep concludeert dat onderzoeken naar het risico op schildkliercarcinoom bij patiënten met hyperthyreoïdie geen definitieve conclusies toelaten: de patiëntengroepen zijn geselecteerd en de onderzoeken zijn retrospectief en zonder controlegroep.



Detail nr. 4 Pathofysiologie

Geassocieerde auto-immuunziekten

Bij schildklierfunctiestoornissen gaat het in de meeste gevallen om een auto-immuunziekte. [17](#) Auto-immuunziekten zoals ziekte van Graves, ziekte van Hashimoto, diabetes mellitus type 1, reumatoïde artritis, ziekte van Addison, vitiligo, SLE, coeliakie, pernicieuze anemie en het syndroom van Sjögren komen regelmatig gecombineerd voor. [18](#) Er is geen onderzoek beschikbaar over de incidentie in de eerste lijn van gezamenlijk voorkomen van de auto-immuunziekten, waardoor het niet mogelijk is om een exact verhoogd risico aan te geven. Het is niet bewezen effectief om na vaststellen van een schildklierziekte te screenen op de geassocieerde auto-immuunziekten. Indien er bij een adequate behandeling van een schildklierfunctiestoornis klachten blijven bestaan, is er mogelijk sprake van een tweede auto-immuunziekte en is gericht onderzoek nodig.

Detail nr. 5 Iatrogene oorzaken

Hypothyreoïdie na radioactief jodium

Na behandeling van hyperthyreoïdie met radioactief jodium neemt de prevalentie van hypothyreoïdie met de jaren toe. Follow-uponderzoeken laten uiteenlopende getallen zien. De kans op hypothyreoïdie is na een jaar 30 tot 60%. Na het eerste jaar is er een toename met ongeveer 3% per jaar, tot 50 à 80% na 10 jaar. [19](#) [20](#) [21](#) Patiënten met de ziekte van Graves hebben een grotere kans om hypothyreoïdie te ontwikkelen na een behandeling met radioactief jodium dan patiënten met een multinodulair struma. Bij de ziekte van Graves is dit bijna 100%. [22](#) Ter vergelijking: na chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie ontwikkelt in de loop van de eerste 2 jaar na de operatie een deel van de patiënten hypothyreoïdie. Dit risico is met ongeveer 40% uiteindelijk kleiner dan na behandeling met radioactief jodium. [23](#)

Radiotherapie


Bij radiotherapie van het hoofd-halsgebied ligt de schildklier soms in het bestralingsveld, waardoor de patiënt het risico loopt hypothyreoïdie te ontwikkelen. In follow-uponderzoeken zijn prevalenties van hypothyreoïdie gevonden van 20 tot 50% na 5 jaar, met een verdere toename van 30 tot 70% na 10 jaar. [24](#) [25](#) [26](#) Ook is na radiotherapie van het hoofd-halsgebied het risico op de ontwikkeling van de ziekte van Graves verhoogd. [27](#)

Invloed geneesmiddelen op de schildklierfunctie

Van een groot aantal geneesmiddelen is bekend dat ze het metabolisme van de schildklier kunnen beïnvloeden; bij slechts enkele geneesmiddelen is dit van klinische betekenis. [28](#) Lithium remt de secretie van T_3 en T_4 . Na 1 tot 5 jaar lithiumgebruik komt bij 4% van de patiënten hypothyreoïdie voor na meer dan 10 jaar is dit gestegen tot 21%. [29](#) Lithium kan sporadisch ook tot hyperthyreoïdie leiden. [30](#) De belangrijkste bron van jodium wordt gevormd door röntgencontrastmiddelen. Andere bronnen zijn oogdruppels met povidonjodium, multivitaminen, jodiumtinctuur en povidonjodium (Betadine) als oplossing, in gazen en wondpoeder. Ook in zeewierpreparaten komt jodium voor. [31](#) In veel gevallen gaat het om zelfmedicatie. Bij chronische overschrijding van 10 tot 20 maal de dagelijkse behoefte (volgens het WHO-advies 150 tot 250 microg/dag) lijkt het risico op het ontstaan van schildklierfunctiestoornissen verhoogd te zijn. [32](#) Lagere doseringen leiden dankzij aanpassingsmechanismen van de schildklier meestal niet tot schildklierfunctiestoornissen. Schieten deze aanpassingsmechanismen tekort, dan kan een hypo- of hyperthyreoïdie ontstaan. Het effect van jodium is meestal binnen 12 weken na staken van het geneesmiddel verdwenen.

Amiodaron

De grote hoeveelheden jodium in het geneesmiddel (74 mg jodium per tablet van 200 mg) kan tot hyperthyreoïdie leiden, maar door remming van de synthese en afgifte van schildklierhormoon ook



tot hypothyreoïdie. De kans op het ontwikkelen van een hyper- of hypothyreoïdie in Nederland is respectievelijk 6,9 en 12,1% over een periode van 54 maanden. [33](#) Amiodaron wordt opgeslagen in vetweefsel en schildklierfunctiestoornissen kunnen nog maanden na het staken ontstaan. De hypothyreoïdie wordt behandeld met levothyroxine. De behandeling van een door amiodaron geïnduceerde hyperthyreoïdie is daarentegen niet eenvoudig en vergt eerst uitgebreide diagnostiek. [34](#) Het optreden van een hyperthyreoïdie gebeurt plotseling en is niet afhankelijk van de duur van de behandeling met amiodaron. Er worden twee typen amiodarongeïnduceerde hyperthyreoïdie onderscheiden. Type I ontstaat door een overmaat aan jodium en type II door destructie van de follikelepitheelcellen. Type II komt verreweg het meeste voor. Om beide ziektes te onderscheiden is uitgebreide diagnostiek, zoals laboratoriumonderzoek, echografie of schildklierscintigrafie, nodig. Het beleid bij type I is staken van de amiodaron en behandeling met thiamazol en kaliumperchloraat. Bij type II kan soms de amiodaron worden gecontinueerd en wordt deze behandeld met prednison. Door de uitgebreide diagnostiek, het soms moeilijk onderscheid tussen beide types en de ingewikkelde behandeling is verwijzing naar de internist-endocrinoloog geïndiceerd.

Detail nr. 6 Ziekte van Graves

Het effect van roken op de ziekte van Graves en oftalmopathie

In een onderzoek onder 543 vrouwen met de ziekte van Graves bleek het relatieve risico op de ziekte van Graves onder rooksters 1,93 (95%-BI 1,54-2,43) en onder ex-rooksters 1,27 (95%-BI 1,03-1,56). [35](#) Kimbal vond in een retrospectief onderzoek onder 221 patiënten met de ziekte van Graves een verwaarloosbaar effect van roken op de remissiekans na een jaar thyreostaticagebruik. [36](#) Onder mannen was het verschil wel significant. Het relatieve risico op een recidief na staken van de medicatie was 11,1 (95%-BI 1,25-98,5). Een overzichtsartikel van Stahn beschrijft een verhoogd risico op oftalmopathie door roken; OR 5,2 (95%-BI 2,4-11,5). [37](#) Ondanks het gebrek aan bewijs dat stoppen met roken de kans op remissie van de ziekte van Graves en genezing van oftalmopathie vergroot, is het zeer aan te bevelen om te stoppen met roken vanwege de lichamelijke schade door roken.

Detail nr. 7 Aspecifieke klachten

Klinisch beeld schildklierfunctiestoornis

Als denkraam kan men gebruikmaken van de 'zes H's': habitus, huid, hoofd, hals, hart en handen, zoals vermeld in [tabel 4](#). Het is gebaseerd op een overzicht van klachten en verschijnselen bij hyperthyreoïdie zoals beschreven door Wiersinga en Krenning. [38](#)

Tabel 4 Klachten en symptomen die kunnen passen bij hypo- en hyperthyreoïdie

	Hypothyreoïdie	Hyperthyreoïdie
habitus	traagheid, gewichtstoename, vermoeidheid	nervositeit, gewichtsverlies ondanks toegenomen eetlust, vermoeidheid en hyperkinesie
huid	droog, koud en bleek, myxoedeem in het gezicht, pasteuze huid	warm, vochtig, overmatig transpireren, pretibiaal myxoedeem
hoofd	opgeblazen gezicht, opgezette oogleden, haaruitval	exoftalmie, pijn in of achter de ogen, lichtschuwheid of verminderde visus
hals	struma, stemverandering	struma
hart	bradycardie	tachycardie, atriumfibrilleren
handen		tremor

Patiënten met een schildklieraandoening ervaren uiteenlopende klachten die mogelijk het gevolg zijn van de ziekte. De patiëntenvereniging Schildklier Organisatie Nederland (SON) geeft aan dat, naast de al genoemde symptomen, de volgende klachten bij een hypothyreoïdie kunnen voorkomen:

- hoge en lage bloeddruk;
- psychische klachten zoals nervositeit, depressiviteit, apathie, angst en paniek;
- slaapapneu;
- traagheid in denken en handelen, geheugenverlies (concentratiestoornissen), langzame spraak;
- gewrichtspijn, spierzwakte, spierpijn en -stijfheid, vooral in armen, benen en heupen;
- carpaletunnelsyndroom, knipmesvinger, tintelingen in de handen;
- hartklachten;
- breekbare, brosse nagels;
- kortademigheid (oppervlakkige ademhaling), benauwdheid;
- doofheid;
- libidoverlies;
- oogklachten (exoftalmie bij circa 3% van de Hashimotopatiënten).

Mogelijke klachten bij een hyperthyreoïdie volgens de SON:

- kortademigheid bij inspanning;

- bewegingsonrust;
- spierzwakte (krachtsverlies in de spieren);
- geheugenzwakte;
- instabiliteit, geïrriteerdheid, angst, andere psychisch klachten;
- retractie (terugtrekking) van het bovenooglid.

Symptomen schildklierfunctiestoornis

Canaris et al. bestudeerden in een patiëntcontroleonderzoek de waarde van klachten en bevindingen voor het stellen van de diagnose hypothyreoïdie. [39](#) Zij includeerden via laboratoria patiënten met een eerste diagnose hypothyreoïdie. De patiënten en een controlegroep kregen vervolgens een vragenlijst waarin gevraagd werd naar (verandering van) symptomen. Rauwe stem, droge huid of spierkramp was geassocieerd met de hypothyreoïdie. Bij 20% van de patiënten met hypothyreoïdie kwam echter geen van deze 3 symptomen voor. Aanwezigheid van alle 3 symptomen kwam weinig voor en niet significant vaker dan bij euthyreotische patiënten. Wanneer patiënten veranderingen in de ervaren klachten aangaven, leidde dit bij 13 symptomen tot significante verschillen. De meestvoorkomende klacht was 'meer moe'; dit kwam voor bij 54% van de patiënten en bij 26% van de controles. Pas bij aanwezigheid van 7 of meer veranderde symptomen was er een significant verschil in voorkomen van hypothyreoïdie; dit kwam voor bij 35% van de patiënten.

Zulewski voerde een vergelijkbaar onderzoek uit bij patiënten die een polikliniek endocrinologie in Basel bezochten. [40](#) De onderzoekers maakten een scorelijst met 12 items. Aanwezigheid van 5 of meer symptomen maakte de diagnose hypothyreoïdie zeer waarschijnlijk, aanwezigheid van 0 tot 2 symptomen zeer onwaarschijnlijk. Ongeveer 40% van de patiënten en de controles zat in het intermediaire gebied.

Indra onderzocht 130 patiënten zonder schildklieraandoeningen in de voorgeschiedenis van de poli interne geneeskunde in een derdelijnsziekenhuis in India. [41](#) De patiënten waren geselecteerd op basis van een vragenlijst over klachten passend bij een hypothyreoïdie. Bij 1 positief antwoord volgde lichamelijk onderzoek gericht op de volgende punten; droge huid, langzaam bewegen, bradycardie, pretibiaal oedeem, oedeem in het gezicht en vertraagde enkelreflex. Daarna werd de schildklierfunctie bepaald. Bij 23 patiënten werd een hypothyreoïdie vastgesteld op basis van het laboratoriumonderzoek. Gezichtsoedeem had in deze populatie een sensitiviteit van 91,3% en een specificiteit van 20,6%; bradycardie een specificiteit van 88,8% en een sensitiviteit van 43,5%. De combinatie van een vertraagde enkelreflex, bradycardie en dunne huid gaf een specificiteit van 84% en een sensitiviteit van 60,0%.

Dupuits onderzocht de mogelijkheid om hyperthyreoïdie te voorspellen op klinische gronden om op die manier het aantal testaanvragen te beperken. [42](#) Zij gingen hiervoor klachten en symptomen na bij 668 patiënten bij wie huisartsen het TSH hadden laten bepalen. Van hen hadden er 37 (5,5%) hyperthyreoïdie. Zeven klachten en symptomen waren voorspellend voor hyperthyreoïdie. Door de indicatie voor een testaanvraag te beperken tot patiënten met een voorafkans op hyperthyreoïdie van ten minste 5% op grond van de vragenlijst, nam het aantal bepalingen met ruim 50% af. De diagnose hyperthyreoïdie zou bij dit beleid bij 4 patiënten (0,60%) worden gemist.



Conclusie

Een groot aantal klachten en symptomen is geassocieerd met hypo- of hyperthyreoïdie. Deze zijn afzonderlijk en in combinatie onvoldoende sensitief en specifiek om de diagnose met voldoende zekerheid te stellen of uit te sluiten. Bij klachten die mogelijk het gevolg zijn van een functiestoornis van de schildklier laat de huisarts daarom het TSH bepalen. De diagnose kan alleen worden gesteld op basis van TSH en vrije T₄.

Detail nr. 8 Factoren die de kans op een schildklierfunctiestoornis vergroten

Syndroom van Down

Patiënten met het syndroom van Down hebben een grotere kans op functiestoornissen van de schildklier. In een Zweeds onderzoek bij 85 patiënten met het syndroom van Down kregen tijdens 15 jaar follow-up 28 patiënten hypothyreoïdie op een leeftijd tussen 1 en 25 jaar. Twee patiënten kregen hyperthyreoïdie. [43](#) In een Italiaans onderzoek onder 344 patiënten met het syndroom van Down had 35,2% een subklinische hypothyreoïdie. [44](#) In hetzelfde onderzoek zijn 201 patiënten met het syndroom van Down langer dan 2 jaar gevolgd. Van hen hadden er 14 een subklinische hypothyreoïdie en positieve antistoffen, 3 van hen kregen hypothyreoïdie en 2 hyperthyreoïdie; 13 patiënten waren euthyreotisch met positieve antistoffen, 2 van hen kregen hypothyreoïdie en 1 hyperthyreoïdie. Bij de patiënten zonder antistoffen kwamen tijdens de follow-upperiode geen functiestoornissen voor. Een Spaans onderzoek (n = 1832, waarvan 12 met hyperthyreoïdie) toonde een grotere prevalentie van hyperthyreoïdie aan bij het syndroom van Down (43 per 10.000 patiënten) dan bij de algemene bevolking (2,4 per 10.000 patiënten). [45](#)

De werkgroep Down Syndroom van de Sectie Erfelijke en Aangeboren Aandoeningen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde adviseert een jaarlijkse screening van de schildklierfunctie tot de volwassen leeftijd. [46](#) De kinderarts begeleidt vrijwel alle kinderen met het syndroom van Down en daarom verrichten zij de screening.

Streefwaarde TSH bij de behandeling van hypothyreoïdie


Er verschenen 2 onderzoeken over de streefwaarde van het TSH bij de behandeling van hypothyreoïdie, een onderzoek over het risico op cardiovasculaire aandoeningen en fracturen bij een behandeling met levothyroxine in relatie met de hoogte van het TSH en een onderzoek over de relatie tussen de hoogte van TSH en het optreden van atriumfibrilleren. Walsh bestudeerde in een blind, gerandomiseerd cross-overonderzoek met 56 hypothyreoïdiepatiënten het effect van 3 doseringen: laag (normale dosis), midden (25 microg meer dan de lage dosis) en hoog (50 microg meer dan de lage dosis). [47](#) Elke dosering werd 8 weken gebruikt, waarna direct een andere dosering volgde. De volgorde was gerandomiseerd en blind voor de patiënt. Vijftig patiënten maakten het onderzoek af. De gemiddelde TSH-spiegel was 2,8, 1,0 en 0,3 voor respectievelijk de lage, midden en hoge dosering. De eindpunten waren kwaliteit-van-levenscores. Hiervan was alleen sociaal disfunctioneren significant verschillend, waarbij deze verbeterde naarmate de dosering afnam. Een beperking is de korte behandelingsduur, in de praktijk is vaak al 6 weken nodig om een steady state van het TSH te bereiken.

Boeving onderzocht in een prospectieve cross-overtrial met 42 nieuwe hypothyreoïdiepatiënten de TSH-streefwaarde. [48](#) De behandeling bestond uit levothyroxine gedurende 12 maanden. In groep A was de TSH-streefwaarde laag-normaal (0,4 tot 2,0), in groep B hoog-normaal (2,0 tot 4,0). Het enige significante verschil was een betere *Resting Energy Expenditure* (indirect calorimetriemeting door blazen in canule tijdens rustademhaling) in groep A. De kleine patiëntengroep is een beperking.

Flynn onderzocht in een retrospectief observationeel cohortonderzoek ($n = 17.684$; mediane follow-up 4,5 jaar) het risico op cardiovasculaire aandoeningen en fracturen bij een behandeling met levothyroxine. [49](#) Patiënten met een gemiddelde TSH tussen de 0,4 en 4,0 mU/l waren de controlegroep. Patiënten met een gemiddelde TSH $> 4,0$ mU/l hebben een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekten, ritmestoornissen en fracturen, respectievelijk gecorrigeerde HR 1,95 (95%-BI 1,73-2,21), 1,80 (95%-BI 1,33-2,44), 1,83 (95%-BI 1,41-2,37). Voor patiënten met een TSH $< 0,04$ mU/l is er een significant verhoogd risico van respectievelijk, gecorrigeerde HR 1,37 (95%-BI 1,17-1,60), 1,60 (95%-BI 1,10-2,33), 2,02 (95%-BI 1,55-2,62). Patiënten met een gemiddelde TSH tussen 0,04 en 0,4 mU/l hebben geen verhoogde kans op deze aandoeningen. Kanttekening bij dit onderzoek is de retrospectieve opzet.

Heeringa onderzocht in een prospectief cohortonderzoek ($n = 1426$; leeftijd > 55 jaar; mediane follow-up 8 jaar) de relatie tussen de hoogte van het TSH en de kans op atriumfibrilleren bij een natuurlijk beloop. [50](#) Bij aanvang van het onderzoek werd het TSH bepaald en een ECG uitgevoerd. Er waren in totaal 105 nieuwe gevallen van atriumfibrilleren. De kans op atriumfibrilleren was bijna 2 keer zo hoog bij een TSH $< 1,04$; HR 1,94 (95%-BI 1,13-3,34). Daarnaast nam de kans op atriumfibrilleren toe bij een lager wordende TSH (trend significant, $p = 0,02$). Bij een TSH tussen 1 en 2 is er geen verhoogde kans op atriumfibrilleren vergeleken met hogere TSH-waarden. Een beperking is dat de onderzochte populatie niet bestond uit hypothyreoïdiepatiënten behandeld met levothyroxine.

Veelal voelen patiënten zich het beste bij een TSH in het laag-normale gebied en een vrije T_4 in het



hoog-normale gebied. [51](#) Een verklaring hiervoor is dat er extra T_4 nodig is voor de omzetting in T_3 , dat anders door de schildklier geproduceerd wordt. Verder bevinden het TSH van de meeste gezonden zich in het laag-normale gebied (zie [Doel](#)).

Door het ontbreken van goede onderzoeken naar de streefwaarde adviseert de werkgroep op basis van consensus om op geleide van de klachten te doseren en te streven naar een normale TSH met strikte controle van de schildklierwaarden vanwege de kans op complicaties zoals cardiovasculaire ziekten en ritmestoornissen bij een afwijkende TSH

Detail nr. 10 TSH

Laboratoriumbepalingen

De nieuwste generaties immunometrische TSH-bepalingen hebben een meetbereik tot 0,01 mU/l. Rege onderzocht de testeigenschappen van een TSH-bepaling bij 357 gerandomiseerde patiënten met een onduidelijke herkomst. [52](#) De diagnose werd gesteld op het klinische beeld en de bepaling van het TSH met een andere methode, het T_4 en bij enkele patiënten het vrije T_3 en antistoffen. Bij het gebruik van een TSH-bepaling van de derde generatie vonden zij een sensitiviteit en specificiteit van 92 en 100% voor euthyreoidie, van 100 en 93% voor hypothyreoidie ($TSH > 3,5$ mU/l) en van 100 en 99% voor hyperthyreoidie ($TSH < 0,15$ mU/l). Een normale TSH is dus praktisch bewijzend voor euthyreoidie. Bij een afwijkende TSH volgt de bepaling van het vrije T_4 .

D'Herbomez onderzocht de testeigenschappen van 9 verschillende testkits voor de bepaling van het vrije T_4 . [53](#) Zij gebruikten sera van onder andere 156 euthyreotische bloeddonors, 27 patiënten met de ziekte van Graves en 34 patiënten met een onbehandelde hypothyreoidie. De diagnose hyper- of hypothyreoidie was gesteld op grond van het klinisch beeld, de bepaling van TSH en antistoffen en echografie. Door de afkapwaarden zo te kiezen dat de sensitiviteit voor het aantonen van hypothyreoidie 100% was, vonden de onderzoekers voor de verschillende testmethoden een specificiteit van 91,2 tot 100%. Voor hyperthyreoidie varieerde de specificiteit van 97,9 tot 100%.

Associatie met depressie en angststoornis

Er is een aantal onderzoeken gedaan naar de opbrengst van een TSH-bepaling bij patiënten met een depressie of een angststoornis. [54](#) [55](#) [56](#) [57](#) [58](#) [59](#) [60](#) De onderzoeken betroffen zowel de populatie van een psychiatrisch polikliniek als een eerstelijns populatie. Er zijn geen aanwijzingen dat het routinematig screenen op schildklierandoeningen bij patiënten met angst en depressie zinvol is; klinisch relevante afwijkingen werden niet gevonden. Recent is geen nieuw onderzoek verschenen over de screening van de schildklierfunctie bij een depressie dan wel angststoornis.

Conclusie

Routinematig screenen op schildklierandoeningen bij patiënten met angst en depressie wordt niet aanbevolen.

Detail nr. 11 Echografie

Echografie

De toegevoegde waarde van echografie bij de diagnostiek van schildklierfunctiestoornissen is voor de huisarts gering, met uitzondering van hyperthyreoïdie door een (multi)nodulair struma. Afwijkende waarden van TSH en vrije T4 en op indicatie bepaling van antilichamen, bezinking en leukocyten zijn al vaak voldoende voor het vaststellen van de diagnose. [61](#) [4](#)

Schildklierscintigrafie

De werkgroep oordeelt dat het vervaardigen van een schildklierscintigrafie geen plaats meer heeft in de eerste lijn. De ziekte van Graves is aangetoond bij de aanwezigheid van TSH-R-antistoffen. Post-partumthyreoïditis en subacute thyreoïditis kunnen op basis van anamnese en laboratoriumonderzoek worden vastgesteld. Voor de overige oorzaken van een hyperthyreoïdie, met een mogelijke indicatie voor schildklierscintigrafie, is verwijzing naar de internist geïndiceerd, dan wel vanwege een mogelijke maligniteit dan wel vanwege de behandeling met radioactief jodium of met een operatie. Het wel of niet vervaardigen van een scan heeft dus geen consequenties voor het verdere beleid van de huisarts.



Detail nr. 12 Evaluatie

Interpretatie laboratoriumonderzoek

Reviews beschrijven de interpretatie van het laboratoriumonderzoek. [61](#) [62](#) De combinaties van de bevindingen en hoe deze geïnterpreteerd moeten worden zijn weergegeven in het [stroomschema](#). Deze aandoeningen komen het meest voor. Valkuilen bij de interpretatie zijn uitzonderlijke zaken zoals onbekende of intermitterende inname van levothyroxine of *non-thyroidal illness*. In zeldzame gevallen kan er sprake zijn van een secundaire schildklierfunctiestoornis waarbij de TSH-spiegel zich in het normale gebied bevindt.



Detail nr. 13 Advies

Patiëntenbrief en -verenigingen

Zie voor een overzicht van de NHG-Patiëntenbrieven www.thuisarts.nl, rubriek schildklierafwijking. In mei 2011 is een overkoepelende patiëntenvereniging voor alle schildklierpatiënten opgericht: Schildklier Organisatie Nederland (SON). De afzonderlijke patiëntenverenigingen zijn hierin opgegaan. De SON geeft voorlichting en informatie en biedt de mogelijkheid van lotgenotencontact..

Websites:

- NHG-Patiëntenbrieven: www.thuisarts.nl
- Schildklier Organisaties Nederland: www.schildklier.nl

Detail nr. 14 Doel

Normaalwaarde TSH

Hollowell bepaalde in een Amerikaans bevolkingsonderzoek onder andere het TSH bij 13.344 personen zonder schildklierziekte of risicofactor hiervoor. [63](#) In deze groep had 95% een TSH tussen 0,45 en 4,12 mU/l, waarmee per definitie de referentiewaarden voor deze groep en voor de gebruikte test waren gevonden. De gemiddelde TSH was 1,39 mU/l, dus laag-normaal; ongeveer driekwart van de onderzochten had een TSH tussen 0,5 en 2,0 mU/l.

Kratzsch deed een vergelijkbaar onderzoek bij donoren. [64](#) Exclusiecriteria waren de aanwezigheid van een schildklierziekte of een risicofactor hiervoor, alsmede afwijkingen van de schildklier bij echoscopie. De onderzoekers vonden als referentiewaarden voor TSH 0,40 tot 3,77 mU/l (respectievelijk 2,5^e en 97,5^e percentiel), met als mediane waarde 1,35 mU/l. Er waren geen significante verschillen tussen vrouwen en mannen. Hamilton komt in een populatieonderzoek onder patiënten zonder schildklierziekte (n = 1861) tot een vergelijkbare conclusie. [65](#)

De werkgroep concludeert dat het TSH bij mensen zonder schildklierziekten niet normaal zijn verdeeld; er is een duidelijke oververtegenwoordiging van de lagere waarden.

Detail nr. 15 Dosering

Startdosering en opbouwschema levothyroxine

In de vorige standaard was het advies om geleidelijk te beginnen met de dosering levothyroxine bij aanvang van de therapie vanwege de mogelijk cardiale risico's als direct met een volledige substitutiedosis werd gestart. Bij het opbouwschema met een insluipende dosering is de kans hierop gering. Door de lage startdosering en de geleidelijke verhoging ervan duurt het echter maanden voordat een patiënt voldoende gesubstitueerd is. Dit was tot op heden gebruikelijk beleid onder het motto: *'better safe than sorry'*. Bewijs voor deze aanpak ontbreekt echter. Een voordeel van een direct starten met volledige substitutiedosis is het gebruiksgemak voor de patiënt en de huisarts.

In 2005 vergeleek Roos in een RCT bij 50 patiënten met hypothyreoïdie het effect van een geleidelijke opbouw met direct starten met de volledige dosering. [66](#) Alle patiënten ondergingen een cardiologische evaluatie, waarbij geen afwijkingen werden geconstateerd. Tijdens de follow-upperiode normaliseerden de hormoonspiegels significant sneller in de groep met direct een volledige substitutiedosis. Er was echter geen significant verschil in de afname van symptomen en de uitkomsten van vragenlijsten naar de kwaliteit van leven. In beide groepen kwamen geen complicaties van de behandeling voor.

Na publicatie van de vorige standaard zijn er geen nieuwe onderzoeken over dit onderwerp verschenen. Maar in richtlijnen, leerboeken en overzichtsartikelen wordt tegenwoordig bij aanvang van de behandeling direct een volledige substitutiedosis geadviseerd bij patiënten jonger dan zestig jaar zonder cardiale comorbiditeit. [61](#) [3](#) [4](#) [67](#) De werkgroep oordeelt dat er geen bewijs is om hiervan af te wijken en neemt dit advies over.



Detail nr. 16 Patiënten < 60 jaar zonder cardiale comorbiditeit

Maximale startdosering levothyroxine

Door het ontbreken van een wetenschappelijke onderbouwing is de maximale startdosering gebaseerd op consensus van de KNMP, de NIV en de werkgroep.

Detail nr. 17 Alle patiënten

Bio-equivalentie levothyroxine

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen hanteert als norm dat producten als bio-equivalent worden beschouwd als het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de '*area under the curve*'-ratio ligt binnen 80 tot 125% van het referentieproduct. Voor middelen met een kleine therapeutische breedte, zoals levothyroxine, wordt een kleinere marge aangehouden, van 90 tot 111,11%. [68](#) De KNMP adviseert daarom altijd hetzelfde geneesmiddelenmerk te gebruiken bij levothyroxine om over- of onderdosering te voorkomen.

Tijdstip inname levothyroxine

Het Farmacotherapeutisch Kompas adviseert levothyroxine een half uur voor het ontbijt in te nemen. [69](#) Het is waarschijnlijk vooral belangrijk dat de patiënt het middel op een vast tijdstip en op een lege maag neemt, waarbij rekening wordt gehouden met interacties. [70](#) Bolk vergeleek in een cross-overtrial (n = 105) de TSH-spiegel bij een ochtend- en avondinname van levothyroxine. [71](#) De avondinname liet een significante daling van de TSH-spiegel zien, de ochtendinname niet. Er was geen verschil in kwaliteit van leven en andere uitkomsten. Een kanttekening bij dit onderzoek zijn de grote verschillen tussen de baseline TSH-spiegels van de ochtend- en avondgroep. De avondgroep had een hogere TSH bij aanvang van het onderzoek. De werkgroep adviseert inname op een lege maag, hetzelfde tijdstip en elke dag op dezelfde wijze, bijvoorbeeld een half uur voor het ontbijt.

Detail nr. 18 Interacties

Overdosering en interactie levothyroxine

Bij overdosering kunnen tachycardie, palpitaties, hypertensie, (toename van) angina pectoris, tremor, nervositeit, slapeloosheid, hoofdpijn, toegenomen eetlust, gewichtsverlies, zweten, braken, diarree en koorts optreden. [72](#) [30](#) Bij een juiste dosering treden in het algemeen geen bijwerkingen op. Zelden worden overgevoelighedsreacties zoals huiduitslag en jeuk gezien. Alleen chronisch gebruik van te veel levothyroxine, blijkend uit te lage of onmeetbaar lage TSH-spiegels, leidt tot verlies van botmassa. [73](#) [74](#) Bij gebruik van de doseringen die in de standaard worden aanbevolen is daarvan geen sprake.

Levothyroxine mag niet worden ingenomen binnen 4 uur voor of na inname van colestyramine of colestipol, vanwege vermoedelijke absorptie van levothyroxine door deze middelen. Orale oestrogenen kunnen een verlaging van de vrije-T₄-spiegel geven, waardoor in de eerste maanden na start van orale oestrogenen (zoals OAC) een verhoging van de levothyroxine dosis nodig kan zijn. Fenytoïne, carbamazepine en rifampicine veroorzaken leverenzyminductie en daardoor ontstaat een toegenomen behoefte aan levothyroxine. [72](#) [72](#) [30](#)



Detail nr. 19 Combinatiebehandeling van levothyroxine met liothyronine

Combinatiebehandeling T4 en T3

In een meta-analyse (11 onderzoeken; n = 1216) is het effect van behandeling van hypothyreoïdie met levothyroxine plus liothyronine (combinatiebehandeling T₄ + T₃) vergeleken met behandeling met alleen levothyroxine. [75](#) Er was geen verschil tussen beide behandelingen voor de volgende eindpunten: lichaamspijn, depressie, angst, moeheid, kwaliteit van leven, lichaamsgewicht en lipidspectrum. Gronzinsky concludeert dat monotherapie met levothyroxine nog steeds de voorkeur geniet.

De patiëntenverenigingen bepleiten bij restklachten de mogelijkheid van een proefbehandeling met liothyronine naast de levothyroxine. De werkgroep beveelt de combinatiebehandeling niet aan vanwege het gebrek aan bewijs voor de effectiviteit en het ontbreken van data over de veiligheid op de lange duur. Indien de patiënt vragen blijft houden over de combinatiebehandeling, verwijst de huisarts hem naar een internist-endocrinoloog.



Detail nr. 20 Persisterende klachten

Kwaliteit van leven bij hypothyreoïdie

Er is een aantal onderzoeken gedaan naar de kwaliteit van leven van patiënten met hypothyreoïdie en naar hun functioneren en welbevinden tijdens de behandeling. Wekking et al. onderzochten met behulp van gevalideerde scorelijsten het neurocognitief functioneren (met items als aandacht en geheugen) en het welbevinden van behandelde patiënten met hypothyreoïdie ($n = 141$; leeftijd $48,8 \pm 9,8$ jaar). Zij concluderen dat ondanks behandeling mogelijk geen volledig herstel wordt bereikt. [76](#) Saravanan vergeleek het welbevinden van 397 behandelde patiënten met hypothyreoïdie met een normale TSH met dat van 551 gematchte controles. Zij stelden vast dat het welbevinden significant was verminderd. [77](#) Na publicatie van de vorige standaard zijn er geen nieuwe onderzoeken over dit onderwerp verschenen.



Detail nr. 21 Controle van TSH en vrije T4

Stille of lymfocyttaire thyreoïditis

Hoewel een stille of lymfocyttaire thyreoïditis (LT) zelden voorkomt, wordt deze volledigheidshalve wel vermeld. Het onderscheid met een thyreoïditis van Hashimoto is soms moeilijk te maken. Bij een LT zijn in vergelijking met een thyreoïditis van Hashimoto de klachten milder en het TSH en vrije T₄ vertonen een kleinere afwijking. De huisarts kan een LT vermoeden als er bijvoorbeeld sprake is van bovengenoemde symptomen of als een zeer lage dosering levothyroxine volstaat. Indien er een vermoeden is van een onderliggende LT, kan de huisarts de behandeling met levothyroxine na een half jaar stoppen. De huisarts spreekt met de patiënt zes weken na staken van de medicamenten een controle af en laat tevoren het TSH en vrije T₄ bepalen. De controle wordt vervolgens elke zes weken herhaald totdat de schildklierwaarden twee keer normaal zijn. Bij een LT zullen de schildklierwaarden normaal blijven.



Detail nr. 22 Internist

Cardiale klachten

Bij patiënten met cardiale klachten of ischemische hartafwijkingen is er een verhoogd risico op hartkloppingen, angina pectoris of decompensatio cordis en vaak verdragen zij de volledige substitutiedosis niet. [78](#) Bij hypothyreoïdie met extreem lage vrije T₄ is er al bij een lage aanvangsdosis een geringe kans op een infarct. [79](#) [80](#)



Detail nr. 23 Tijdens behandeling

Myxoedeem coma

Langdurig onbehandelde hypothyreoïdie kan bij een oudere patiënt leiden tot een myxoedeem coma. Dit is een levensbedreigende aandoening. Symptomen zijn verminderd bewustzijn en vaak hypothermie en verder oedeem, hypoventilatie, hyponatriëmie, hypoglykemie, bradycardie en hypotensie. [3](#) [81](#)

Diabetes mellitus

Patiënten met diabetes mellitus, in het bijzonder type 1, en hypothyreoïdie hebben een verhoogde behoefte aan insuline of orale antidiabetica. [82](#)

Detail nr. 24 Overwegingen

Beloop subklinische hypothyreoïdie

Subklinische hypothyreoïdie komt veel voor. De relatie met klachten en de kans op complicaties zijn echter onduidelijk. Over het natuurlijke beloop van subklinische hypothyreoïdie zijn enkele onderzoeken verschenen. [83](#) [84](#) [85](#) 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 [85](#)

Uitgangswaarde	TSH bij de 2 ^e 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; 2^e 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.

Concluderend neemt de kans op het ontwikkelen van een klinische hypothyreoïdie toe bij een hoger TSH. Bij een TSH < 6 blijkt de kans op ontwikkeling van een klinische hypothyreoïdie in één onderzoek klein. [85](#) Omdat een verhoogde TSH vaak normaliseert, is herhaling van de TSH-bepaling wenselijk. Om die reden is het aanbevolen beleid:

- TSH < 6: expectatief beleid, op indicatie herhalen, niet routinematig herhalen.
- TSH > 6: na 3 maanden herhalen, indien subklinische hypothyreoïdie persisteert controle ieder jaar. Indien de waardes niet veranderen, de controle na enkele jaren stoppen.

Complicaties subklinische hypothyreoïdie

Er zijn meerdere meta-analyses verschenen over het risico op coronaire events, sterfte en sterfte aan coronaire events bij patiënten met een subklinische hypothyreoïdie. [86](#) [87](#) [88](#) [89](#) [90](#) De meta-analyses gebruikten grotendeels dezelfde onderzoeken. Alle meta-analyses includeerden cohortonderzoeken, alleen Razvi includeerde ook cross-sectionele onderzoeken. De meta-analyses onderzochten onderstaande eindpunten, tenzij anders vermeld.

Sterfte aan coronaire events

Rodondi (10 onderzoeken; n = 54.301; 2168 events) vond een verhoogd risico op sterfte ten gevolge van een coronair event bij patiënten tussen 65 en 79 jaar, HR 1,32 (95%-BI 1,08-1,62). Het absoluut risico in de controlegroep is 0,39% per jaar versus 0,51% per jaar in de groep met subklinische hypothyreoïdie. Razvi (8 onderzoeken; n = 14.719; onbekend aantal events) vindt een verhoogd risico op sterfte aan een coronaire events bij patiënten jonger dan 65 jaar, HR 1,37 (95%-BI 1,04-1,79). Rodondi onderzocht als enige de relatie tussen de hoogte van het TSH en sterfte aan een coronair event: een TSH > 7 mU/l geeft een significant verhoogd risico op sterfte aan een coronair event in vergelijking tot een TSH ≤ 7 mU/l, HR 1,53 (95%-BI 1,13-2,07). Het absoluut risico in de controlegroep is 0,39% per jaar versus 0,60% per jaar in de groep met subklinische hypothyreoïdie. Ochs vond geen significant verhoogd risico. Volzke deed geen onderzoek naar dit eindpunt.

Totale mortaliteit

Volzke (3 onderzoeken; n = 8858; onbekend aantal events) vond een verhoogd risico op sterfte bij een subklinische hypothyreoïdie, HR 1,25 (95%-BI 1,03-1,53). Ochs, Haentjes en Rodondi vonden geen significant verhoogd risico. Razvi deed geen onderzoek naar dit eindpunt.

Coronaire events

Rodondi (7 onderzoeken; n = 25.977; > 18 jaar; 4470 events) vond een verhoogd risico op een coronair event bij een TSH > 10 mU/l, HR 1,86 (95%-BI 1,22-2,82). Het absoluut risico in de controlegroep was 1,72% per jaar versus 3,25% per jaar in de groep met subklinische hypothyreoïdie. Razvi (3 onderzoeken; n = 4899; onbekend aantal events) en Ochs (10 onderzoeken; n = 14.021; 2134 events; follow-up 2 tot 20 jaar; onbekend gemiddelde follow-up) vonden bij patiënten jonger dan 65 jaar een verhoogd risico op coronaire events respectievelijk HR 1,68 (95%-BI 1,27-2,23) en HR 1,51 (95%-BI 1,02-2,43). Deze laatste bevinding wordt niet ondersteund door het onderzoek van Rodondi. Haentjes en Volke deden geen onderzoek naar dit eindpunt.

Concluderend is er geen overtuigend bewijs dat subklinische hypothyreoïdie leidt tot een verhoogd risico op coronaire events of (coronaire) sterfte: de resultaten zijn inconsistent en de klinische relevantie van de verhoogde risico's is twijfelachtig.

Heupfracturen

Lee onderzocht in een prospectief onderzoek (3678 patiënten ouder dan 65 jaar; follow-up 13 jaar) het risico op heupfracturen bij subklinische hypothyreoïdie. [91](#) Van de 543 patiënten (m/v: 184/369) met een subklinische hypothyreoïdie kregen 54 een heupfractuur (m/v: 18/36) versus 256 heupfracturen in de controlegroep met 2852 patiënten. Voor mannen was het risico significant verhoogd, HR 1,86 (95%-BI 1,09-3,16); vrouwen hadden een niet-significant verlaagd risico, HR 0,87 (95%-BI 0,61-1,24). Het gevonden hogere risico op heupfracturen bij mannen ouder dan 65 jaar moet nog worden bevestigd in vervolgonderzoek voordat een oordeel mogelijk is.

Hartfalen

Over het risico op hartfalen bij een subklinische hypothyreoïdie verschenen 2 onderzoeken. [92](#) [93](#) In het eerste onderzoek van Rodondi werden 2730 patiënten uit de algemene populatie tussen de 70 en 79 jaar 4 jaar lang gevolgd. Er hadden 338 patiënten een subklinische hypothyreoïdie, 178 patiënten ontwikkelden hartfalen, waarvan 27 behoorden tot de groep met subklinische hypothyreoïdie. Het risico op hartfalen was significant verhoogd in de subklinische hypothyreoïdiegroep, HR 1,61 (95%-BI 1,02-2,52). Het absoluut risico in de controlegroep is 1,65% per jaar versus 2,67% per jaar in de groep met subklinische hypothyreoïdie. De subgroepanalyse toonde een significant verhoogd risico aan bij een TSH tussen de 7 en 9,9 mU/l, HR 2,58 (95%-BI 1,19-5,60). Het absoluut risico in de controlegroep is 1,65% per jaar versus 4,26% per jaar in de groep met subklinische hypothyreoïdie met een TSH > 7mU/l. Bij TSH >10 mU/l is het risico ook significant verhoogd, HR 3,26 (95%-BI 1,37-7,77). Het absoluut risico in de controlegroep is 1,65% per jaar versus 5,38% per jaar in de groep met subklinische hypothyreoïdie met een TSH > 10 mU/l.

In het tweede onderzoek van Rodondi werden 3044 patiënten ouder dan 65 jaar zonder hartfalen 12 jaar lang gevolgd. Onder de 474 patiënten met een subklinische hypothyreoïdie waren er 105 nieuwe gevallen van hartfalen. Alleen in de groep met een TSH hoger 10 mU/l was het risico op hartfalen significant verhoogd, HR 1,88 (95%-BI 1,05-33,34). Het absoluut risico in de controlegroep is 2,05% per jaar versus 3,85% per jaar in de groep met subklinische hypothyreoïdie. Rodondi concludeerde in beide onderzoeken dat er een significant verhoogd risico bestaat op hartfalen bij een subklinische hypothyreoïdie bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Concluderend zijn er aanwijzingen voor een verhoogd risico op hartfalen bij patiënten ouder dan 65 jaar, doch gezien het geringe aantal events en de kleine aantallen patiënten, is meer onderzoek nodig voordat een definitieve conclusie mogelijk is.

Effectiviteit behandeling subklinische hypothyreoïdie

Er is onderzoek verricht naar het effect van een behandeling met levothyroxine.

Bron

Villar publiceerde een Cochrane review (12 RCT's; n = 360; follow-up 6 tot 14 maanden) over het effect van levothyroxine bij subklinische hypothyreoïdie. [94](#) Van de 12 RCT's vergeleken er 11 levothyroxine met placebo, 1 onderzoek vergeleek levothyroxine met geen behandeling. De onderzochte uitkomstmaten waren onder meer symptoomverbetering, stemming, kwaliteit van

leven, cognitief functioneren, en bijwerkingen. Geen van de 12 onderzoeken besteedde aandacht aan (cardiovasculaire) sterfte en morbiditeit.

Kwaliteit van de onderzoeken

Bij alle onderzoeken zijn de patiënten gerandomiseerd. Bij 3 van de 12 RCT's ontbreekt duidelijkheid over de *allocation concealment*, bij 8 onderzoeken is deze adequaat. Eén onderzoek heeft een cross-overopzet. Er is getracht alle onderzoeken te blinderen, in 2 onderzoeken is dit niet gelukt. Tien onderzoeken vermelden de blindingprocedures. In 3 onderzoeken was de uitval meer dan 10%.

Effect Symptoomverbetering: 4 onderzoeken onderzochten de verbetering van de symptomen door behandeling met levothyroxine. Na samenvoeging van de resultaten van deze onderzoeken was er een niet-significante verbetering van de symptoomscore in de behandelgroep, *Instrumental Variable* -0,30 (95%-BI -0,62-0,02).

Stemming: één onderzoek onderzocht de stemming en toonde geen verbetering van de angst- en depressiescore aan in de behandelgroep.

Kwaliteit van leven: één onderzoek (n = 36) onderzocht de kwaliteit van leven en toonde geen verbetering aan in de behandelgroep.

Cognitief functioneren: één onderzoek (n = 56 patiënten) onderzocht het cognitief functioneren en toonde een verbetering aan, IV 2,40 (95%-BI 0,30-4,50).


Bijwerkingen: 4 onderzoeken publiceerden over bijwerkingen van levothyroxine. De angstscore nam toe in de levothyroxinegroep, maar deze toename was niet significant: RR 5,60 (95%-BI 0,79-39,89). De depressiescore nam af in de behandelde groep, maar deze afname was niet significant: RR 0,35 (95%-BI 0,07-1,66). Toename van de symptomen was groter in de controlegroep: RR 0,63 (95%-BI 0,22-1,82). In de behandelde groep waren er meer complicaties, maar het verschil was niet significant, 5 events (toename angina pectoris, atriumfibrilleren, jicht, 2 keer palpaties) in de behandelde groep tegen 2 events (beide een CVA) in de controlegroep: RR 2,28 (95%-BI 0,55-9,48).

Overweging

De Cochrane review van Villar toont geen duidelijke voordelen aan van de behandeling van subklinische hypothyreoïdie met levothyroxine. Nadelen van een behandeling bij patiënten ouder dan 85 jaar kwamen naar voren in de Leiden 85-plus Studie (n = 599; follow-up 3,7 jaar; sterfte = 162). [95](#) Dit onderzoek onderzocht de relatie tussen de schildklierfunctie en het functioneren en de overleving van 85-jarigen in een observationeel onderzoek. De schildklierfunctie was niet gerelateerd aan achteruitgang in functioneren; het sterfterisico was het laagst bij de groep met een onbehandelde (subklinische) hypothyreoïdie. Gussekloo concludeert dat de behandeling van patiënten > 85 jaar met een te hoge TSH waarschijnlijk niet gunstig is.

Bij de overweging van de huisarts om eventueel te gaan behandelen zijn de volgende aspecten van belang:

- persisterende klachten of symptomen die niet anders verklaard kunnen worden;
- wens van de patiënt;

- 
- leeftijd < 85 jaar, bij patiënten boven de 85 jaar lijkt een behandeling ongunstig voor de overleving; [95](#)
 - de hoogte van het TSH is ten minste > 6 mU/l (zie [Overwegingen](#)):
 - bij een TSH > 6 mU/l is het risico op het ontwikkelen van een klinische hypothyreoïdie licht vergroot, maar de kans op spontane normalisatie van het TSH is groter;
 - bij een TSH > 10 mU/l is het risico op het ontwikkelen van een klinische hypothyreoïdie vergroot.

Uit de praktijk blijkt dat de klachten van enkele patiënten met een subklinische hypothyreoïdie verminderen door behandeling met levothyroxine. Het effect is echter niet voorspelbaar dus als het effect uitblijft moet de levothyroxine gestopt worden.

Aanbeveling

De werkgroep oordeelt bovenstaand bewijs als zwak negatief voor de behandeling van subklinische hypothyreoïdie. Er is geen bewijs om behandeling bij patiënten met een subklinische hypothyreoïdie in het algemeen aan te bevelen. Als de klachten of symptomen persisteren, kan de huisarts in overleg met de patiënt een proefbehandeling overwegen.



Detail nr. 26 Behandeling per ziektebeeld

Radioactief jodium

Bij de behandeling met radioactief jodium, voor zowel de ziekte van Graves als voor een (multi)nodulair struma, is bij circa 30% van de patiënten een tweede behandeling nodig. [96](#) [97](#) Patiënten met de ziekte van Graves ontwikkelden in vergelijking met patiënten een multinodulair struma vaker hypothyreoïdie na behandeling met radioactief jodium. Allahabadia toonde respectievelijk een risico van 55 versus 31% aan. Knapska-Kucharska toonde respectievelijk een risico van 40 versus 19% aan. Circa 25% van de patiënten met de ziekte van Graves was niet-euthyreotisch na een eenmalige dosering. [98](#) [97](#) Uiteindelijk ontwikkelde 60 tot 80% een hypothyreoïdie. Er is geen bewijs voor een verhoogd risico op een maligniteit na behandeling met radioactief jodium. [99](#)



Detail nr. 27 Ziekte van Graves

Behandeling hyperthyreoïdie

Een uitvoerig overzicht van de effecten en bijwerkingen van de drie behandelmethoden van hyperthyreoïdie zoals die in de standaard is opgenomen wordt beschreven in een overzichtsartikel van Franklyn. [61](#) In het algemeen wordt een patiënt met de ziekte van Graves in eerste instantie medicamenteus behandeld. Bij het (multi)nodulair struma wordt radioactief jodium als behandeling van eerste keus beschouwd, omdat hiermee levenslange behandeling met andere medicamenten overbodig wordt. [38](#) Overigens bestaat de mogelijkheid van een iatrogene hypothyreoïdie, waardoor alsnog levenslang substitutietherapie nodig is.

Detail nr. 28 Combinatiemethode

Bètablokkers

In een overzichtsartikel beschrijft Wiersinga de effecten van bètablokkers bij hyperthyreoïdie. [100](#) Alle bètablokkers verminderen de klachten en er is geen voorkeur; bètablokkers met intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA) hebben het minste effect op tachycardie. Ook de onlangs verschenen Amerikaanse richtlijn geeft geen voorkeur voor een specifieke bètablokker. [101](#) Met propranolol is de meeste ervaring opgedaan en daarom krijgt propranolol in het algemeen de voorkeur. Propranolol is mogelijk effectiever op eventuele tremor als gevolg van hyperthyreoïdie ten gevolge van de blokkade van bèta-2-receptoren in skeletspieren. Bovendien verlaagt propranolol de omzetting van T_4 in T_3 , wat theoretisch kan bijdragen aan het verminderen van de symptomen van hyperthyreoïdie, hoewel dit in klinisch onderzoek niet bewezen is. Dit laatste is waarschijnlijk een gevolg van het membraanstabiliserende effect van propranolol, wat bijvoorbeeld afwezig is bij metoprolol. Vanwege bèta-1-selectiviteit heeft metoprolol de voorkeur bij patiënten met astma/COPD. Hoewel propranolol effectiever lijkt op theoretische gronden heeft de werkgroep voorkeur voor metoprolol, omdat deze bètablokker geschikt is voor alle patiëntengroepen in het bijzonder ook die met astma/COPD.

TSH en vrije-T4-waardes tijdens behandeling hyperthyreoïdie

Bij aanvang van de behandeling van hyperthyreoïdie met een thyreostaticum zal het TSH zeer laag zijn en geen betrouwbaar beeld geven van de schildklierfunctie. Na ongeveer drie maanden herstelt het TSH zich en geeft dan met vrije T_4 een betrouwbaar beeld van de schildklierfunctie.



Detail nr. 29 Bijwerkingen, interacties en contra-indicaties

Bijwerkingen en interacties thyreostatica

In de helft van de gevallen treedt kruisovergevoeligheid op tussen enerzijds thiamazol/carbimazol en anderzijds propylthiouracil. [72](#) Verder zijn smaakverlies, abnormale haaruitval, cholestatische icterus (vooral thiamazol), toxische hepatitis (vooral propylthiouracil), vasculitis en lupusachtige verschijnselen gemeld. Zelden (minder dan 1%) ontstaan trombopenie en leukopenie, en bij 0,2 tot 0,5% van de patiënten agranulocytose, meestal in de eerste 3 maanden van de behandeling. Soms begint de agranulocytose symptoomloos. Na staken van de behandeling treedt vrijwel altijd binnen enkele weken herstel op, maar een fatale afloop is ook mogelijk. Jarenlang gebruik van thyreostatica heeft voor zover bekend geen nadelige gevolgen. [102](#) Doordat de schildklierfunctie weer normaal wordt, kan de behoefte aan cumarineanticoagulantia toenemen. [72](#) De huisarts dient de trombosedienst in te lichten over behandeling met thyreostatica. Verder kan de digoxinespiegel stijgen door de combinatie met thyreostatica.



Detail nr. 30 Andere indicaties voor verwijzing

Oftalmopathie

Oftalmopathie is waarschijnlijk het gevolg van een auto-immuunontsteking van de retrobulbaire weefsels. [103](#) Patiënten met een oftalmopathie worden verwezen naar een internist, omdat hun behandeling vaak moeizaam verloopt, in tegenstelling tot de behandeling van patiënten zonder oogafwijkingen. Het beloop van de oogafwijkingen lijkt bij een adequate behandeling van de schildklierfunctiestoornis gunstig.

Detail nr. 31 Overwegingen

Beloop subklinische hyperthyreoïdie

Subklinische hyperthyreoïdie komt met enige regelmaat voor. De relatie met klachten, het beloop en prognose zijn onduidelijk. Meyerovitch onderzocht het natuurlijke beloop van euthyreoïdie en subklinische hyperthyreoïdie in de eerste lijn met retrospectief observationeel onderzoek. [85](#) Zie [Overwegingen](#) voor toelichting over de opzet van dit onderzoek. Er was sprake van een subklinische hyperthyreoïdie (TSH < 0,35 mU/l) bij 1,2% van de gehele populatie. Bij 51,5% herstelde het TSH binnen 5 jaar, bij 46,7 % bleef het TSH < 0,35 mU/l.

Vadiveloo onderzocht in een retrospectief observationeel onderzoek in Schotland het natuurlijke beloop van subklinische hyperthyreoïdie in de eerste lijn (n = 2024; follow-up = 51 maanden). [104](#) [Tabel 6](#) toont het beloop van subklinische hyperthyreoïdie. Er was geen relatie tussen leeftijd en de kans op ontwikkeling van een klinische hyperthyreoïdie. Wel bleek uit een subanalyse dat de kans op ontwikkeling van een klinische hyperthyreoïdie het hoogste in het eerste jaar na ontdekking van de subklinische waarden. Bij een TSH van 0,1 tot 0,4 is de kans 4,7% en bij een TSH van < 0,1 mU/l is de kans 10,2% in het eerste jaar.

Tabel 6 Beloop subklinische hyperthyreoïdie [104](#)

		Baseline categorie		
	Totaal	TSH 0,1-0,4 mU/l	TSH < 0,1 mU/l	Ongeclassificeerd
Na 2 jaar (n = 1044)				
TSH 0,1-0,4 mU/l	62,7%	71,8%	29,5%	54,5%
TSH < 0,1 mU/l	19,1%	10,7%	51,3%	20,5%
Normaal	17,2%	16,7%	17,1%	25,0%
Hyperthyreoïdie	0,6%	0,5%	1,0%	0%
Overleden	6,7%	7,4%	5,2%	2,3%
Behandeld	6,3%	2,5%	16,5%	17,0%
Na 5 jaar (n = 693)				
TSH 0,1-0,4 mU/l	49,5%	55,0%	29,0%	40,9%
TSH < 0,1 mU/l	18,0%	12,5%	40,2%	18,2%
Normaal	31,5%	31,6%	29,9%	36,4%
Hyperthyreoïdie	0,7%	0,7%	0%	4,5%
Overleden	6,8%	6,2%	8,4%	9,1%
Behandeld	18,9%	11,3%	36,7%	38,9%
Na 7 jaar (n = 495)				
TSH 0,1-0,4 mU/l	45,7%	50,2%	25,0%	47,1%
TSH < 0,1 mU/l	17,3%	12,2%	37,5%	29,4%
Normaal	35,6%	37,6%	29,7%	23,5%
Hyperthyreoïdie	0,5%	0,0%	3,1%	0,0%
Overleden	6,4%	5,8%	7,8%	11,8%
Behandeling	24,0%	17,1%	44,3%	29,2%

Diez onderzocht retrospectief 75 patiënten in de tweede lijn met subklinische hyperthyreoïdie gedurende 56 maanden. [105](#) De auteurs concludeerden dat er een omgekeerde relatie is tussen de hoogte van het TSH, de aanwezigheid van klinische symptomen en het risico op het ontwikkelen van een klinische hyperthyreoïdie. Hiervan ontwikkelde 45% een klinische hyperthyreoïdie bij een subklinische hyperthyreoïdie, 20% herstelde.

Rosario verrichtte een prospectief onderzoek onder 102 vrouwen ouder dan 60 jaar in de tweede lijn met een gemiddelde follow-up van 41 maanden en concludeert een statistisch significante kans op het ontwikkelen van een hyperthyreoïdie bij een TSH < 0,20 mU/l in vergelijking met TSH > 0,20 mU/l ($p < 0,05$). [106](#)

Poola verrichtte retrospectief onderzoek bij 116 patiënten met subklinische hyperthyreoïdie in de tweede lijn. Gemiddelde follow-upduur was 38 maanden, [107](#) waarbij 7% ontwikkelde een klinische hyperthyreoïdie en 53,5% herstelde. In de analyse werden ook 25 patiënten meegenomen met een stille thyreoïditis, daarbij normaliseert het TSH altijd. Het onderzoek geeft daardoor een onderschatting van de ontwikkeling tot een klinische hyperthyreoïdie.

Schouten onderzocht retrospectief 96 patiënten met subklinische hyperthyreoïdie gedurende 60 maanden. [108](#) De auteur maakte onderscheid per onderliggende diagnose. Bij de ziekte van Graves is de kans op een klinische hyperthyreoïdie na 5 jaar 9%. Bij een nodus is de kans op een klinische hyperthyreoïdie 61%.

Concluderend is het risico dat een subklinische hypothyreoïdie zich ontwikkelt tot een klinische hyperthyreoïdie 0,5% tot 45%; de kans op herstel varieert van 20% tot 53%.

Belangrijke beperkingen van veel onderzoeken zijn de tweedelijssetting, kleine aantallen en een retrospectieve opzet. Meyerovitch en Vadiveloo geven een beter beeld van de eerste lijn.

Met inachtneming van de beperkingen van de onderzoeken lijken de volgende conclusies gerechtvaardigd: hoe lager het TSH is, hoe groter de kans is op het ontwikkelen van een hyperthyreoïdie. De kans dat het TSH normaliseert is groter dan de kans op een klinische hyperthyreoïdie. De kans op ontwikkeling tot een klinische hyperthyreoïdie lijkt in het eerste jaar het grootst, daarna neemt de kans af.

De werkgroep adviseert vanwege de grotere kans op manifestatie van de hyperthyreoïdie binnen het eerste jaar een nader onderzoek naar de onderliggende oorzaak, conform [stroomschema](#). Bij positieve TSH-R-antistoffen is het waarschijnlijk de ziekte van Graves in wording. Hierdoor kan de patiënt tijdig goed worden voorgelicht. Ongeacht de uitkomst van het ander onderzoek bepaling wordt het TSH en vrije T_4 elke drie maanden herhaald, bij klachten eerder, een jaar lang. Indien er nog steeds een subklinische hyperthyreoïdie aanwezig is, voldoet een jaarlijkse controle met laboratoriumonderzoek.

Detail nr. 32 Controle en verwijzing

Complicaties subklinische hyperthyreoïdie

Meerdere meta-analyses en originele onderzoeken verschenen over het verband tussen subklinische hyperthyreoïdie en mogelijke complicaties zoals atriumfibrilleren, coronair event en sterfte.

Collet includeerde 10 cohortonderzoeken met in totaal 52.674 patiënten, onder wie 2188 patiënten met een subklinische hyperthyreoïdie (follow-up 8,8 jaar; gemiddelde leeftijd 59 jaar; 58,5% vrouw). De uitkomstmaten van de onderzoeken waren onder meer sterfte (8527 events), sterfte aan coronair events (1896 events), coronair events (3653 events bij 22.427 patiënten) en atriumfibrilleren (785 events bij 8711 patiënten). [109](#) Haentjes includeerde 7 cohortonderzoeken met als uitkomstmaat sterfte, n = 8644 patiënten. [86](#) Ochs includeerde 5 onderzoeken met in totaal 6510 patiënten, waarvan 223 patiënten met een subklinische hyperthyreoïdie. De uitkomstmaten waren coronaire events (1392 events), sterfte (1993 events bij 4721 patiënten), sterfte aan coronaire events (913 events). [87](#)

Totale mortaliteit

Haentjes vond een significant verhoogd risico op sterfte: HR 1,41 (95%-BI 1,12-1,79), waarbij de HR oploopt met de leeftijd. Volzke en Collet vonden geen significant verhoogd risico.

Coronair event

Collet vond een verhoogd risico op een coronair event bij vrouwen: HR 1,42 (95%-BI 1,09-1,85) en voor de leeftijdsgroep 65 tot 79 jaar, HR 1,38 (95%-BI 1,09-1,74). Ochs vond geen significant verhoogd risico.

Sterfte aan coronair event

Collet vond een verhoogd risico op sterfte aan coronaire event voor mannen: HR 1,49 (95%-BI 1,07-2,08). In de leeftijdsgroep 18 tot 49 jaar (3 events): HR 4,24 (95%-BI 1,09-16,42). In de leeftijdsgroep 65 tot 79 jaar: HR 1,40 (95%-BI 1,05-1,88). Ochs vond geen significant verhoogd risico.

Atriumfibrilleren

De meta-analyse van Collet publiceerde als enige over atriumfibrilleren en toonde een significant risico aan op atriumfibrilleren: HR 1,71 (95%-BI 1,18-2,48).

Ook naar andere mogelijke complicaties van subklinische hyperthyreoïdie is onderzoek verricht.

Dementie

Vadiveloo (n = 2004; follow-up, 5,6 jaar) vond in een patiëntcontroleonderzoek naar de kans op dementie een significant verhoogd risico: HR 1,95 (95%-BI 1,35-2,82). [110](#)



Heupfracturen

Lee toonde in een prospectief cohortonderzoek van 13 jaar bij 3567 patiënten ouder dan 65 jaar een 3 keer verhoogd risico aan op heupfracturen bij mannen: HR 3,07 (95%-BI 1,11-8,46). [91](#)
Vadiveloo vond daarentegen geen verhoogd risico op heupfracturen. [110](#)

Hartfalen

Rodondi vond in prospectief onderzoek (n = 3044; follow-up 12 jaar) geen verband tussen subklinische hyperthyreoïdie en hartfalen: HR 0,94 (95%-BI 0,48-1,83). [93](#)

Overweging

Samenvattend laten de meta-analyses naar risico op cardiovasculaire complicaties en sterfte inconsistente resultaten zien; alleen bij enkele subgroepen is het risico verhoogd. De meta-analyse van Collet toont voor atriumfibrilleren een verhoogd risico aan.

Er is beperkt onderzoek verricht naar de associatie tussen de bovenstaande complicaties en subklinische hyperthyreoïdie en daarbij zijn de resultaten niet consistent.

Conclusie

De werkgroep oordeelt dat vooralsnog alleen het verhoogde risico op atriumfibrilleren bij een subklinische hyperthyreoïdie klinisch relevant is.



Detail nr. 33 Proefbehandeling

Behandeling subklinische hyperthyreoïdie

Uit noot 43 blijkt dat de enige mogelijk klinische relevante complicatie atriumfibrilleren is. Echter is er geen bewijs dat de behandeling van subklinische hyperthyreoïdie atriumfibrilleren voorkomt. Door het ontbreken van bewijs voor complicaties en de effectiviteit van een behandeling is er geen indicatie voor behandeling van alle subklinische hyperthyreoïdie patiënten. Indien er sprake is van atriumfibrilleren acht de werkgroep behandeling van subklinische hyperthyreoïdie geïndiceerd, met als doel het bereiken van euthyreoïdie (zie ook de [NHG-Standaard Atriumfibrilleren](#)).



Detail nr. 34 Postpartumthyreoïditis

Post-partumthyreoïditis

Pop et al. onderzochten in Nederland het voorkomen van post-partumthyreoïditis door herhaalde screening van de schildklierfunctie bij 293 vrouwen. [111](#) Bij 21 (7%) vonden zij een tijdelijke hypo- of hyperthyreoïdie. Nog eens 5 vrouwen hadden een tijdelijke subklinische functiestoornis. In buitenlandse onderzoeken zijn vergelijkbare incidentiecijfers gevonden. [112](#) [113](#) Othman bestudeerde in een follow-uponderzoek 43 vrouwen die een post-partumthyreoïditis doormaakten. In de follow-upperiode van 3,5 jaar ontwikkelden 10 (23%) vrouwen een hypothyreoïdie. [114](#) Premawardhana vond na ruim 7 jaar bij 22 van 48 patiënten (46%) een hypothyreoïdie. Dit betrof vooral vrouwen die post partum alleen een hypothyreotische fase doormaakten. [115](#) Er zijn geen relevante onderzoekresultaten meer verschenen na bovenstaande.

Zwangerschap en hypothyreoïdie

Het beleid bij zwangerschap zoals hier beschreven sluit aan bij de [NHG-Standaard Zwangerschap en kraamperiode](#) en bij de Richtlijn Schildklier en zwangerschap van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, [7](#) zij het dat de marges van ophoging van de dosis iets ruimer zijn geformuleerd. Ook wordt meer nadruk gelegd op bepaling van de TSH-R-antistoffen bij alle zwangeren met hypothyreoïdie, om te voorkomen dat de ziekte van Graves wordt gemist. Alle zwangeren met hyperthyreoïdie of positieve TSH-R-antistoffen worden voor behandeling verwezen naar de internist. De verwijfsindicaties zijn in overeenstemming met het Verloskundig Vademecum. [116](#)

Behandeling hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap

Levothyroxine passeert de placenta in geringe mate. Dat is nodig voor de ontwikkeling van de foetus. Schildklierfuncties moeten gedurende de zwangerschap vaker worden gecontroleerd en de dosering moet zo nodig worden aangepast (meestal verhoogd). [117](#) [72](#) Alexander et al. beschrijven een onderzoek onder 20 zwangere vrouwen met hypothyreoïdie. [118](#) Bij 17 van hen moest de dosering levothyroxine in de eerste weken van de zwangerschap worden verhoogd. De gemiddelde dosisverhoging was uiteindelijk 48%. De onderzoekers geven als praktisch advies: zodra een zwangerschap is vastgesteld verhoogt de vrouw de dosering levothyroxine door 2 dagen per week een dagdosis extra in te nemen. Verdere aanpassing van de dosering gebeurt op basis van laboratoriumuitslagen. Direct na de bevalling konden alle vrouwen weer de dosering levothyroxine gebruiken zoals zij dat deden voor de zwangerschap. Wiersinga noemt bij zwangeren een gemiddelde verhoging van de dagdosis van 50 microg, met direct na de bevalling een verlaging naar de dosering van vóór de zwangerschap. [119](#)



Detail nr. 36 Borstvoeding

Borstvoeding

Levothyroxine komt slechts in kleine hoeveelheden in de borstvoeding terecht en dit heeft geen effect op de schildklier van een gezonde zuigeling. [120](#) [117](#) [72](#)

Detail nr. 37 Subklinische hypothyreoïdie

Complicaties subklinische hypothyreoïdie tijdens zwangerschap

Een inadequate behandeling van hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap geeft een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties zoals intra-uteriene vruchtdood en vroeggeboorte en kan leiden tot verminderde cognitieve ontwikkeling bij de foetus. [121](#) [122](#) Ook bij een subklinische hypothyreoïdie zijn er aanwijzingen voor een verhoogde kans op zwangerschapscomplicaties. Van de Bogaard onderzocht 43 artikelen (RCT's, patiëntcontrole- en cohortonderzoeken) over de relatie tussen (sub)klinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap en het optreden van zwangerschapscomplicaties. [123](#) Er waren 5 onderzoeken beschikbaar over subklinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap. Bij 1 van deze onderzoeken werd een afwijkende definitie gebruikt, namelijk een normaal TSH met een verlaagd vrije T₄. Bij alle onderzoeken vond de screening van de schildklierfunctie tijdens de zwangerschap plaats. De resultaten staan samengevat in [tabel 7](#).

Tabel 7 Risico op zwangerschapscomplicaties bij een subklinische hypothyreoïdie (Van den Boogaard 2011)

Complicatie	Hazard Ratio (95%-BI)	Aantal onderzoeken
Pre-eclampsie	1,7 (1,1-2,6)	2 onderzoeken, n = niet vermeld
Perinatale morbiditeit	2,7 (1,6-4,7)	3 onderzoeken, n = 1010
NICU-opname	1,8 (1,2-1,8)	1 onderzoek, n = niet vermeld
Verlaagde intelligentie- en motoriekscore	16 (4,7-52)	1 onderzoek, n = 18

Conclusie

Er zijn aanwijzingen dat een subklinische hypothyreoïdie een verhoogd risico geeft op preëclampsie, perinatale morbiditeit en een verlaagde intelligentie bij het kind. Het aantal onderzoeken en het aantal deelnemende zwangeren is echter klein, waardoor de werkgroep oordeelt dat het bewijs voor complicaties zwak is.

Behandeling subklinische hypothyreoïdie tijdens zwangerschap

Er is slechts één relevant onderzoek naar het effect van levothyroxine bij zwangeren met (sub)klinische hypothyreoïdie op het optreden van complicaties. Lazarus onderzocht in een RCT het effect van behandeling met levothyroxine bij 21.846 zwangere vrouwen met (sub)klinische hypothyreoïdie op het cognitief functioneren van hun kinderen op 3-jarige leeftijd. [124](#) Bij beide

groepen werd voor een zwangerschapsduur van 15 weken en 6 dagen bloed afgenomen voor bepaling van TSH en vrije T₄. Bij groep A werd het bloed direct na afname getest, bij groep B (controlegroep) gebeurde dit na de zwangerschap. Van de 10.924 patiënten in groep A hadden 499 vrouwen een afwijking van het TSH dan wel vrije T₄, 242 patiënten hadden een vrije T₄ lager dan de 2,5^e percentiel (< 8,4 pmol/l), bij 232 patiënten was het TSH hoger dan de 97,5^e percentiel (> 3,65 mU/l), 25 patiënten hadden zowel een hoog TSH als laag vrije T₄. Alle 499 patiënten kregen 150 microg levothyroxine. In groep A zijn 390 kinderen op 3-jarige leeftijd getest op het cognitief functioneren. In groep B hadden 551 patiënten een afwijking van het TSH dan wel van vrije T₄. 257 patiënten hadden een laag vrije T₄, 265 patiënten een hoog TSH en 30 patiënten beide. Van deze groep werden 404 kinderen getest op het cognitief functioneren op 3-jarige leeftijd. Resultaten: er was geen verschil tussen de kinderen uit groep A en B op het gebied van cognitief functioneren. Er werd geen analyse verricht van de verschillende subgroepen binnen groep A. Tijdens het onderzoek werden geen complicaties gemeld. De belangrijkste beperking van dit onderzoek is het late moment van testen in de zwangerschap en het starten van de interventie. De ontwikkeling van de foetale hersenen begint al in het eerste trimester van de zwangerschap. Om die reden wordt bij hypothyreoïdie de dosis meestal al rond week 4 tot 5 van de zwangerschap opgehoogd.

Overweging

Er is onvoldoende onderzoek gedaan om te oordelen of de behandeling van subklinische hypothyreoïdie tijdens zwangerschap effectief is. Wel is een behandeling met levothyroxine tijdens de zwangerschap veilig en geeft deze geen bijwerkingen. [117 72](#) De Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie adviseert vanwege de associatie met zwangerschapscomplicaties bij een subklinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap om te behandelen met levothyroxine. [7](#)

De NVOG stelt dat indien voor behandeling wordt gekozen, voorlichting over de effectiviteit en veiligheid hiervan noodzakelijk is. De behandeling is dan conform hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap.

Conclusie

Er is geen bewijs dat behandeling van subklinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap effectief is ter voorkoming van complicaties, zoals verminderde cognitie.

Detail nr. 38 (Subklinische) hyperthyreoïdie

Hyperthyreoïdie en zwangerschap

Medicamenteuze behandeling van hyperthyreoïdie is een indicatie voor begeleiding van de zwangerschap in de tweede lijn. [116](#) De behandeling van hyperthyreoïdie moet voor en tijdens de zwangerschap worden aangepast. Tijdens zwangerschap en lactatie heeft behandeling met een zo laag mogelijke dosering propylthiouracil de voorkeur. [117](#) [72](#) [120](#) Daarom wordt in deze situatie de titratiemethode gebruikt. De huisarts verwijst de patiënte hiervoor.

Radioactief jodium is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de borstvoedingsperiode. Kaliumjodide wordt geconcentreerd in de melk uitgescheiden en kan bij de zuigeling schildklierdepressie en struma veroorzaken. Propylthiouracil gaat in geringe mate over in de borstvoeding en heeft nauwelijks effect op de schildklierfunctie van de zuigeling wanneer een lage dosis wordt gebruikt.

Schildkliernodus

De kans op een maligniteit bij een dominante nodus in een multinodulair struma is even groot als bij een solitaire nodus. [125](#) De CBO-richtlijn Schildkliercarcinoom schat de kans op een maligniteit als een patiënt met een schildkliernodus zich bij de huisarts presenteert op maximaal 5%. [126](#) Deze richtlijn analyseert de verschillende aspecten voor het vaststellen of uitsluiten van een schildkliercarcinoom. De aspecten zijn anamnese, lichamelijk onderzoek en echografie met geleide cytologische punctie (*Fine Needle Aspiration Cytology* (FNAC)). Aanwijzingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek voor een schildkliercarcinoom zijn een nieuwe nodus met een (snelle) duidelijke groei, positieve familieanamnese voor schildkliercarcinoom, bestraling van het halsgebied in de voorgeschiedenis, leeftijd < 20 jaar of > 60 jaar in het bijzonder mannen, onverklaarde heesheid en verandering van de stem geassocieerd met een struma, cervicale lymfadenopathie, stridor, nodus > 4 cm, solitaire nodus, vast-hard aspect en fixatie. Bij echografie zijn de volgende aspecten van belang: hypo-echogeniciteit, (micro)calcificaties, irregulaire grens, de afwezigheid van een halo en een vaste zwelling komen vaker voor bij een maligne dan bij een benigne schildkliernodus. [127](#) [128](#) [129](#) [126](#) FNAC geldt in recente specialistische richtlijnen als een accurate test voor het vaststellen of uitsluiten van een maligniteit bij een schildkliernodus. [130](#) [126](#) Hoewel FNAC een hoge mate van zekerheid kan geven over de aard van een nodus, sluit de uitslag 'benigne' een schildkliercarcinoom niet met zekerheid uit, likelihood ratio 0,1 (95%-BI 0-0,3). Voor het aantonen dan wel uitsluiten van een schildkliercarcinoom is een multidisciplinaire benadering noodzakelijk met beoordeling van alle bovengenoemde aspecten. De werkgroep adviseert daarom een patiënt met een solitaire schildkliernodus of een multinodulair struma met een dominante nodus te verwijzen naar een internist voor nadere diagnostiek.

Lichamelijk onderzoek schildklier

Tijdens het slikken beweegt de schildklier omhoog, waardoor onderscheid kan worden gemaakt tussen de schildklier en ander weefsel. Meestal is de schildklier niet palpabel; indien deze wel palpabel is, voelt een normale schildklier week aan. Bij palpatie let de huisarts op structuur, grootte en vorm van de schildklier en gaat bij een nodus na of deze los ligt van de onderlaag en huid. Daarnaast palpeert hij de lymfeklieren.

Onderzoek onder schoonmakers van de ramp met de kernreactor in Tsjernobyl (n = 2441) naar de aanwezigheid van een schildklierafwijking door middel van lichamelijk onderzoek toonde een sensitiviteit van 21% en specificiteit van 95% aan in vergelijking met echografie van de hals. [131](#)

Indien de schildklier niet zichtbaar is of vergroot bij palpatie, dan is de kans op aanwezigheid van een struma verlaagd, LR- = 0,4. [132](#) Ook als een schildklier palpabel is, maar alleen zichtbaar bij strekken van de nek, is er geen vergrote kans op een struma. Als de zwelling zichtbaar is bij een normale houding van de nek, is de kans op een struma verhoogd (LR+ = 26,3). [132](#)

De Jongh beschrijft twee manieren van palpatie van de schildklier. Bij beide onderzoeken staat de onderzoeker achter de zittende patiënt en laat de patiënt slikken, bij voorkeur met een slokje water.



- De symmetrische methode: de onderzoeker palpeert met twee handen met enkele vingers onder het thyroïd en boven het manubrium, daarbij maken ze kleine draaiende bewegingen.
- De asymmetrische methode: hierbij worden enkele vingers voorzichtig tegen de trachea aan gedrukt en maakt kleine ronddraaiende bewegingen. De andere hand pakt aan de andere zijde de m. sternocleidomastoideus en drukt voorzichtig de trachea en larynx naar de palperende hand.

De Jongh vond in de literatuur geen voorkeur voor één van de methoden. De werkgroep kiest voor de symmetrische methode omdat deze patiëntvriendelijker is.

Referenties

1. Drexhage HA. Immunologische aspecten van schildklierziekten. In: Wiersinga WM, Krenning EP, editors. Schildklierziekten. Houten/Diemen: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998.
2. Downs H, Meyer AA, Flake D, Solbrig R. Clinical inquiries: How useful are autoantibodies in diagnosing thyroid disorders? J Fam Pract 2008;57:615-6.
3. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18 ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2012.
4. McDermott MT. In the clinic. Hypothyroidism. Ann Intern Med 2009;151:ITC61.
5. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med 2003;348:2646-55.
6. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1995;43:55-68.
7. NVOG. Schildklier en zwangerschap (2010). NVOG. [Ga naar bron: NVOG. Schildklier en zwangerschap \(2010\). NVOG.](#)
8. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet 2012;379:1142-54.
9. 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.
10. Donker GA. Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland 2012. Utrecht: NIVEL, 2012.
11. Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2004.
12. De Jong NW, Baljet GM. Use of T4, T4 + T3, and T3 in the Dutch Population in the Period 2005-2011. Eur Thyroid J 2012;1:135-6.
13. Laurberg P. Global or Gaelic epidemic of hypothyroidism? Lancet 2005;365:738-40.
14. Integraal kankercentrum Nederland. Cijfers over Kanker. Nederland. [Ga naar bron: Integraal kankercentrum Nederland. Cijfers over Kanker. Nederland.](#)
15. Stocker DJ, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease. Minerva Endocrinol 2003;28:205-12.
16. Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. Horm Metab Res 2012;44:255-62.
17. Witzemann TM, Pardue M-L. Sex affects health. Exploring the biological contributions to human health. Does sex matter? Washington: National Academy Press, 2001.
18. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. Am J Med 2010;123:183-9.
19. Kung AW, Yau CC, Cheng AC. The action of methimazole and L-thyroxine in radioiodine therapy: a prospective study on the incidence of hypothyroidism. Thyroid 1995;5:7-12.
20. Nygaard B, Hegedus L, Gervil M, Hjalgrim H, Hansen BM, Soe-Jensen P, et al. Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. J Intern Med 1995;238:491-7.
21. Tavintharan S, Sundram FX, Chew LS. Radioiodine (I-131) therapy and the incidence of hypothyroidism. Ann Acad Med Singapore 1997;26:128-31.
22. McDermott MT. Hyperthyroidism. Ann Intern Med 2012;157:ITC1.
23. Gomez JM, Gomez N, Amat M, Biondo S, Rafecas A, Jaurrieta E, et al. Hypothyroidism after iodine-131 or surgical therapy for Graves' disease hyperthyroidism. Ann Endocrinol (Paris) 2000;61:184-91.
24. Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Virtaniemi JA, Johansson RT, Simonen PM, Terava MT, et al. Hypothyroidism after radiotherapy for laryngeal cancer. Radiother Oncol 2000;57:97-101.
25. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. Cancer 2001;92:2892-7.
26. Srikantia N, Rishi KS, Janaki MG, Bilimappa RS, Ponni A, Rajeev AG, et al. How common is hypothyroidism after external radiotherapy to neck in head and neck cancer patients? Indian J Med Paediatr Oncol 2011;32:143-8.
27. Tell R, Lundell G, Nilsson B, Sjodin H, Lewin F, Lewensohn R. Long-term incidence of hypothyroidism after radiotherapy in patients with head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:395-400.
28. Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. N Engl J Med 1995;333:1688-94.
29. Perrild H, Hegedus L, Baastrup PC, Kayser L, Kastberg S. Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment. Am J Psychiatry 1990;147:1518-21.
30. Aronson JK. Meyler's side effects of drugs. The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. Vol 6 T-Z. 15 ed. Amsterdam: Elsevier BV, 2006.
31. De Smet PHG, Stricker BH, Wilderink F, Wiersinga WM. Hyperthyreoidie tijdens gebruik van Kelp tabletten. Ned Tijdschr Geneesk 1990;134:1058-9.
32. Van der Heide D. Jodium en schildklierhormoon. In: Wiersinga WM, Krenning EP, editors. Schildklierziekten. Houten/Diemen: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998.
33. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis




- and hypothyroidism. *Am J Med* 1991;91:507-11.
34. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2529-35.
 35. Holm IA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD. Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 2005;165:1606-11.
 36. Kimball LE, Kulinskaya E, Brown B, Johnston C, Farid NR. Does smoking increase relapse rates in Graves' disease? *J Endocrinol Invest* 2002;25:152-7.
 37. Stan MN, Bahn RS. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2010;20:777-83.
 38. Wiersinga WM, Krenning EP. Hyperthyroidie. In: Wiersinga WM, Krenning EP, editors. *Schildklierziekten*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998.
 39. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med* 1997;12:544-50.
 40. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:771-6.
 41. Indra R, Patil SS, Joshi R, Pai M, Kalantri SP. Accuracy of physical examination in the diagnosis of hypothyroidism: a cross-sectional, double-blind study. *J Postgrad Med* 2004;50:7-11.
 42. Dupuits FM, Pop P, Hasman A, Schouten HJ. A rational request behavior: the development of prediction instruments regarding thyroid function tests in primary care. *Methods Inf Med* 1999;38:31-6.
 43. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Anneren G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 1998;79:242-5.
 44. Rubello D, Pozzan GB, Casara D, Girelli ME, Boccato S, Rigon F, et al. Natural course of subclinical hypothyroidism in Down's syndrome: prospective study results and therapeutic considerations. *J Endocrinol Invest* 1995;18:35-40.
 45. Goday-Arno A, Cerda-Esteva M, Flores-Le-Roux JA, Chillaron-Jordan JJ, Corretger JM, Cano-Perez JF. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:110-4.
 46. Borstlap R, van Gameren-Oosterom HBM, Lincke C, Weijerman ME, van Wieringen H, van Wouwe JP. Een update van de multidisciplinaire richtlijn voor de medische begeleiding van kinderen met Downsyndroom (2011). [Ga naar bron: Borstlap R, van Gameren-Oosterom HBM, Lincke C, Weijerman ME, van Wieringen H, van Wouwe JP. Een update van de multidisciplinaire richtlijn voor de medische begeleiding van kinderen met Downsyndroom \(2011\).](#)
 47. Walsh JP, Ward LC, Burke V, Bhagat CI, Shiels L, Henley D, et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2624-30.
 48. Boeving A, Paz-Filho G, Radominski RB, Graf H, Amaral de Carvalho G. Low-normal or high-normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study. *Thyroid* 2011;21:355-60.
 49. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:186-93.
 50. Heeringa J, Hoogendoorn EH, Van der Deure WM, Hofman A, Peeters RP, Hop WC, et al. High-normal thyroid function and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2008;168:2219-24.
 51. Wiersinga WM. Adult Hypothyroidism.
 52. Rege V, Mojiminiyi O, Wilcox H, Barron J. Comparison of Kodak Amerlite FT4 and TSH-30 with T4 and TSH as first-line thyroid function tests. *Clin Biochem* 1996;29:1-4.
 53. d'Herbomez M, Forzy G, Gasser F, Massart C, Beaudonnet A, Sapin R. Clinical evaluation of nine free thyroxine assays: persistent problems in particular populations. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:942-7.
 54. Fava M, Labbate LA, Abraham ME, Rosenbaum JF. Hypothyroidism and hyperthyroidism in major depression revisited. *J Clin Psychiatry* 1995;56:186-92.
 55. Ordas DM, Labbate LA. Routine screening of thyroid function in patients hospitalized for major depression or dysthymia? *Ann Clin Psychiatry* 1995;7:161-5.
 56. Carta MG, Loviselli A, Hardoy MC, Massa S, Cadeddu M, Sardu C, et al. The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future. *BMC Psychiatry* 2004;4:25.
 57. Hofmann PJ, Nutzinger DO, Kotter MR, Herzog G. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in agoraphobia, panic disorder, major depression and normal controls. *J Affect Disord* 2001;66:75-7.
 58. Brouwer JP, Appelhof BC, Hoogendijk WJ, Huyser J, Endert E, Zuketto C, et al. Thyroid and adrenal axis in major depression: a controlled study in outpatients. *Eur J Endocrinol* 2005;152:185-91.
 59. Fraser SA, Kroenke K, Callahan CM, Hui SL, Williams JW, Jr., Unutzer J. Low yield of thyroid-stimulating hormone testing in elderly patients with depression. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26:302-9.
 60. Mookhoek EJ, Sterrenburg-vdNieuwegiessen IM. Screening for somatic disease in elderly psychiatric patients. *Gen Hosp Psychiatry* 1998;20:102-7.
 61. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet* 2012;379:1155-66.
 62. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004;363:793-803.
 63. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, 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.

64. Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brugel M, Buchbinder S, Otto L, et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. Clin Chem 2005;51:1480-6.
65. Hamilton TE, Davis S, Onstad L, Kopecky KJ. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1224-30.
66. Roos A, Linn-Rasker SP, Van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. Arch Intern Med 2005;165:1714-20.
67. NIV. Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen (2012). [Ga naar bron: NIV. Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen \(2012\).](#)
68. KNMP. Handleiding Geneesmiddelssubstitutie (2012a). [Ga naar bron: KNMP. Handleiding Geneesmiddelssubstitutie \(2012a\).](#)
69. Commissie Farmaceutische Hulp. Farmacotherapeutisch kompas 2012. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen, 2012.
70. Slee PHTJ, Wiltink EHH. Levothyroxine hoeft niet half uur voor ontbijt. Pharmaceutisch Weekblad 2005;140:1288-9.
71. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. Arch Intern Med 2010;170:1996-2003.
72. KNMP. Informatorium Medicamentorum 2012. Den Haag: KNMP, 2012b.
73. Cooper DS. Thyroid hormone, osteoporosis, and estrogen. JAMA 1994;271:1283-4.
74. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. Effects of estrogen. JAMA 1994;271:1245-9.
75. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2592-9.
76. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. Eur J Endocrinol 2005;153:747-53.
77. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. Clin Endocrinol (Oxf) 2002;57:577-85.
78. Hennemann G. Hypothyreoidie bij volwassenen. In: Wiersinga WM, Krenning EP, editors. Schildklierziekten. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998.
79. Hall R, Besser M. Fundamentals of clinical endocrinology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989.
80. Wiersinga WM. Geneesmiddelen bij schildklieraandoeningen. Ned Tijdschr Geneesk 1986;130:2163-6.
81. Mathew V, Misgar RA, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Roychowdhury P, Pandit K, et al. Myxedema coma: a new look into an old crisis. J Thyroid Res 2011;2011:493462.
82. Wiersinga WM. Schildklieraandoeningen als contra-indicatie. In: De Smet PAGM, Van Loenen AC, Offerhaus L, Van der Does E, editors. Medicatie begeleiding. Houten/Deurne: Bohn Stafleu Van Loghum, 1990.
83. Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4890-7.
84. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3221-6.
85. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. Arch Intern Med 2007;167:1533-8.
86. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. Eur J Endocrinol 2008;159:329-41.
87. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. Ann Intern Med 2008;148:832-45.
88. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2998-3007.
89. Rodondi N, Den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA 2010;304:1365-74.
90. Volzke H, Schwahn C, Wallaschofski H, Dorr M. Review: The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2421-9.
91. Lee JS, Buzkova P, Fink HA, Vu J, Carbone L, Chen Z, et al. Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults. Arch Intern Med 2010;170:1876-83.
92. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, De Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. Arch Intern Med 2005;165:2460-6.
93. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac

- function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1152-9.
94. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003419.
 95. Gussekloo J, Van Exel E, De Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004;292:2591-9.
 96. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3611-7.
 97. Knapska-Kucharska M, Oszkowska L, Lewinski A. Analysis of demographic and clinical factors affecting the outcome of radioiodine therapy in patients with hyperthyroidism. *Arch Med Sci* 2010;6:611-6.
 98. Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:978-83.
 99. Verburg FA, Luster M, Lassmann M, Reiners C. (131)I therapy in patients with benign thyroid disease does not conclusively lead to a higher risk of subsequent malignancies. *Nuklearmedizin* 2011;50:93-9.
 100. Wiersinga WM. Propranolol and thyroid hormone metabolism. *Thyroid* 1991;1:273-7.
 101. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21:593-646.
 102. Krenning EP, Hennemann G. Thyreostatica. *Geneesmiddelenbulletin* 1986;20:63-8.
 103. Soeters MR, Van Zeijl CJ, Boelen A, Kloos R, Saeed P, Vriesendorp TM, et al. Optimal management of Graves orbitopathy: a multidisciplinary approach. *Neth J Med* 2011;69:302-8.
 104. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011b;96:E1-E8.
 105. Diez JJ, Iglesias P. An analysis of the natural course of subclinical hyperthyroidism. *Am J Med Sci* 2009;337:225-32.
 106. Rosario PW. Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0.1 and 0.4 mIU/L: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:685-8.
 107. Poola R, Mathiason MA, Caplan RH. A retrospective study of the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *WMJ* 2011;110:277-80.
 108. Schouten BJ, Brownlie BE, Frampton CM, Turner JG. Subclinical thyrotoxicosis in an outpatient population - predictors of outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:257-61.
 109. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, Den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med* 2012;172:799-809.
 110. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011a;96:1344-51.
 111. Pop VJ, De Rooy HA, Vader HL, Van der Heide D, Essed GG, De Geus CA. Voorkomen van postpartale schildklierfunctiestoornissen in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:917-21.
 112. Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Foz M, Sanmarti A. Postpartum thyroiditis: epidemiology and clinical evolution in a nonselected population. *Thyroid* 2000;10:71-7.
 113. Shahbazian HB, Sarvghadi F, Azizi F. Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction in Tehran. *Eur J Endocrinol* 2001;145:397-401.
 114. Othman S, Phillips DI, Parkes AB, Richards CJ, Harris B, Fung H, et al. A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;32:559-64.
 115. Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F, John R, Darke C, Adams H, et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:71-5.
 116. Commissie Verloskunde. Verloskundig vademecum. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen, 2003.
 117. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
 118. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241-9.
 119. Wiersinga WM, Corssmit EP, Boer K, Prummel MF. Tijdige herkenning en behandeling van zwangeren met hypothyreoïdie: het belang voor het kind. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:713-6.
 120. Van Buren HCS, Colijn CG, Eimermann VM, De Gier JJ, Neutkens SWG. Commentaren medicatiebewaking 2012/2013. 27 ed. Houten: Health Base, 2012.
 121. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63-8.
 122. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.
 123. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, Van Wely M, Van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17:605-19.
 124. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012;366:493-501.

- 
125. Bahn RS, Castro MR. Approach to the patient with nontoxic multinodular goiter. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1202-12.
 126. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Schildkliercarcinoom (2007). [Ga naar bron: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Schildkliercarcinoom \(2007\).](#)
 127. Peccin S, de Castros JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? J Endocrinol Invest 2002;25:39-43.
 128. Consorti F, Anello A, Benvenuti C, Boncompagni A, Giovannone G, Moles N, et al. Clinical value of calcifications in thyroid carcinoma and multinodular goiter. Anticancer Res 2003;23:3089-92.
 129. Alexopoulou O, Beguin C, Buysschaert M, Squifflet JP, De Burbure C, De Nayer P, et al. Predictive factors of thyroid carcinoma in non-toxic multinodular goitre. Acta Clin Belg 2004;59:84-9.
 130. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1167-214.
 131. Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, Crooks LA, Vela BS, Telepak RJ, et al. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. J Ultrasound Med 1998;17:487-96.
 132. De Jongh TOH, Buis J, Daelmans HEM, Dekker MJ, De Jong E, Kramer WLM, et al. Fysische diagnostiek. Uitvoering en betekenis van het lichamelijk onderzoek. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2010.