



INAMI-RIZIV

Consensusvergadering – 24 november 2022

**Aanpak van hypothyroidie en rationeel gebruik van
schildklierhormonen**



SAMENVATTING VAN HET
LITERATUURONDERZOEK

.be

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE
MALADIE-INVALIDITÉ
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**
Comité d'évaluation des pratiques
médicales en matière de médicaments

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-
EN INVALIDITEITSVERZEKERING
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**
Comité voor de evaluatie van de
medische praktijk inzake geneesmiddelen

Aanpak van hypothyroïdie en rationeel gebruik van schildklierhormonen

Literatuuronderzoek:
syntheserapport

Consensusvergadering

24 november 2022

Auditorium Lippens (Koninklijke Bibliotheek)

Brussel

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd door BCFI.

Onderzoekers

Hoofdonderzoeker:

Natasja Mortier, MD (BCFI/CBIP)

Co-onderzoekers:

Barbara Bosier, PharmD, PHD (BCFI/CBIP)

Griet Goesaert, MD (BCFI/CBIP)

Abdelbari Baitar, MSc., PHD (BCFI/CBIP)

Inhoudstafel

INHOUDSTAFEL	1
1 AFKORTINGEN	4
2 METHODOLOGIE	5
2.1 INTRODUCTIE	5
2.2 JURYVRAGEN	5
2.3 OPDRACHT VAN DE LITERATUURGROEP	7
2.3.1 <i>Richtlijnen</i>	9
2.3.2 <i>Studietyes</i>	10
2.3.3 <i>Specifieke zoekcriteria</i>	12
2.4 ZOEKSTRATEGIE	20
2.4.1 <i>Principes van de systematische zoekstrategie</i>	20
2.4.2 <i>Brondocumenten</i>	20
2.4.3 <i>Details zoekstrategie</i>	20
2.5 SELECTIEPROCEDURE	20
2.6 BEOORDELING VAN DE KWALITEIT VAN DE BESCHIKBARE EVIDENTIE	21
2.7 SAMENVATTINGEN VAN DE STUDIERESULTATEN	24
3 KRITISCHE REFLECTIES VAN DE LITERATUURGROEP	25
3.1 SCOPE VAN DE REVIEW	25
3.1.1 <i>Populaties</i>	25
3.1.2 <i>Interventies</i>	25
3.1.3 <i>Uitkomsten</i>	26
3.2 ALGEMENE OPMERKINGEN	26
3.2.1 <i>Niet statistisch significante resultaten</i>	26
3.2.2 <i>Schildklierantilichamen</i>	27
3.3 OPMERKINGEN BIJ SPECIEKE HOOFDSTUKKEN	27
3.3.1 <i>Richtlijnen</i>	27
3.3.2 <i>Voedingssupplementen</i>	27
3.3.3 <i>Oudere personen</i>	27
3.3.4 <i>Zwangerschap en infertiliteit</i>	28
3.3.5 <i>Euthyreoot multinodulair struma</i>	29
3.3.6 <i>Chronische vermoeidheid en anti-aging</i>	29
3.3.7 <i>Obesitas</i>	30
4 ALGEMENE INFORMATIE OVER GESELECTEERDE RICHTLIJNEN	31
4.1 GESELECTEERDE RICHTLIJNEN	31
4.1.1 <i>Hypothyreoïdie en subklinische hypothyreoïdie</i>	31
4.1.2 <i>Hypothyreoïdie en zwangere vrouwen en vrouwen met infertiliteit</i>	31
4.1.3 <i>Hypothyreoïdie en obesitas</i>	31
4.1.4 <i>Symptomatologie: chronische moeheid</i>	32
4.1.5 <i>Symptomatologie: suppressietherapie bij euthyreoid multinodulair struma</i>	32
5 AANBEVELINGEN UIT RICHTLIJNEN	33
5.1 MANIFESTE HYPOTHYREOÏDIE	33
5.2 SUBKLINISCHE HYPOTHYREOÏDIE.....	34

5.3	HYPOTHYREÏDEN BIJ OUDEREN	36
5.4	HYPOTHYREÏDIE BIJ ZWANGERE VROUWEN EN VROUWEN MET FERTILITEITSPROBLEMEN	37
5.4.1	<i>Zwangere vrouwen</i>	37
5.4.2	<i>Vrouwen met fertiliteitsproblemen</i>	42
5.5	HYPOTHYREÏDIE EN LICHAAMSGEWICHT.....	45
5.6	AANPAK OP BASIS VAN SYMPTOMATOLOGIE VERSUS BIOCHEMISCHE PARAMETERS	46
5.6.1	<i>Symptomatologie of biochemische parameters</i>	46
5.6.2	<i>Vermoeidheid</i>	47
5.6.3	<i>Anti-aging</i>	48
5.6.4	<i>Suppressietherapie bij euthyreoot multinodulair struma</i>	48
5.6.5	<i>T3 versus T4</i>	48
5.7	OPVOLGING, ONGEWENSTE EFFECTEN EN DRUG-DRUG-INTERACTIES	50
6	SUPPLEMENTEN. SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUURONDERZOEK.	51
6.1	JODIUM VS PLACEBO VOOR MANIFESTE HYPOTHYREÏDIE	51
6.2	JODIUM VS PLACEBO VOOR SUBKLINISCHE HYPOTHYREÏDIE	51
6.3	SELENIUM VS PLACEBO VOOR MANIFESTE HYPOTHYREÏDIE	51
6.4	SELENIUM VS GEEN BEHANDELING VOOR SUBKLINISCHE HYPOTHYREÏDIE	52
6.5	IJZER VS PLACEBO VOOR MANIFESTE OF SUBKLINISCHE HYPOTHYREÏDIE	53
6.6	OMEGA 3 VS PLACEBO VOOR MANIFESTE OF SUBKLINISCHE HYPOTHYREÏDIE.....	53
6.7	VITAMIN D IN HYPOTHYROIDISM OR SUBCLINICAL HYPOTHYREÏDIE.	53
7	OUDEREN. SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUURONDERZOEK.	56
7.1	LEVOTHYROXINE VS PLACEBO VOOR OUDERE VOLWASSENEN (65+) MET SUBKLINISCHE HYPOTHYREÏDIE	56
7.2	LEVOTHYROXINE VS PLACEBO VOOR OUDERE VOLWASSENEN (80+) MET SUBKLINISCHE HYPOTHYREÏDIE	63
7.3	LEVOTHYROXINE VS PLACEBO VOOR OUDERE VOLWASSENEN (65+) MET SUBKLINISCHE HYPOTHYREÏDIE EN EEN CARDIOVASCULAIRE VOORGESCHIEDENIS.....	68
7.4	LEVOTHYROXINE VS PLACEBO VOOR OUDERE VOLWASSENEN (65+) MET SUBKLINISCHE HYPOTHYREÏDIE EN ZONDER EEN CARDIOVASCULAIRE VOORGESCHIEDENIS.....	70
8	ZWANGERSCHAP. SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUURONDERZOEK.	73
8.1	LEVOTHYROXINE VERSUS PLACEBO OF GEEN BEHANDELING BIJ ZWANGERE VROUWEN MET SUBKLINISCHE HYPOTHYREÏDIE 73	
8.2	LEVOTHYROXINE VERSUS PLACEBO OF GEEN BEHANDELING BIJ ZWANGERE VROUWEN MET SUBKLINISCHE HYPOTHYREÏDIE EN EEN VOORGESCHIEDENIS VAN HERHAALDELIJK ZWANGERSCHAPSVERLIES	78
8.3	LEVOTHYROXINE VERSUS PLACEBO OF GEEN BEHANDELING BIJ EUTHYREÏDE TPO-AB-POSITIEVE ZWANGERE VROUWEN	81
8.4	LEVOTHYROXINE VERSUS PLACEBO OF GEEN BEHANDELING BIJ EUTHYREÏDE TPO-AB-POSITIEVE ZWANGERE VROUWEN MET EEN VOORGESCHIEDENIS VAN HERHAALDELIJK ZWANGERSCHAPSVERLIES.....	86
9	INFERTILITEIT. SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUURONDERZOEK.	92
9.1	LEVOTHYROXINE VERSUS PLACEBO BIJ VROUWEN MET INFERTILITEIT EN EUTHYREÏDE AUTO-IMMUNE SCHILDKLIERZIEKTE	92
9.2	LEVOTHYROXINE VERSUS PLACEBO VOOR VROUWEN MET SUBFERTILITEIT, EUTHYREÏDE AUTO-IMMUNE SCHILDKLIERZIEKTE EN SUBKLINISCHE HYPOTHYREÏDIE.....	94
10	OBESITAS. SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUURONDERZOEK.	96
10.1	LEVOTHYROXINE VERSUS PLACEBO VOOR OBESITAS	96
11	ANTI-AGING. SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUURONDERZOEK.	97
11.1	LEVOTHYROXINE VERSUS PLACEBO VOOR ANTI-AGING	97

12	CHRONISCH VERMOEIDHEIDSSYNDROOM. SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUURONDERZOEK.	98
12.1	LEVOTHYROXINE VERSUS PLACEBO FOR CHRONISCH VERMOEIDHEIDSSYNDROOM	98
13	EUTHYREOÏDE MULTINODULAIRE GOITER. SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUURONDERZOEK.	99
13.1	LEVOTHYROXINE VERSUS PLACEBO OF GEEN BEHANDELING VOOR EUTHYREOÏDE MULTINODULAIRE GOITER	99
14	BIJKOMENDE VEILIGHEIDSINFORMATIE UIT ANDERE BRONNEN	102
14.1	THYROÏDHORMONEN	102
14.1.1	<i>Contra-indicaties van levothyroxine</i>	102
14.1.2	<i>Ongewenste effecten van levothyroxine</i>	102
14.1.3	<i>Ongewenste effecten van liothyronine</i>	103
14.1.4	<i>Interacties van thyroïdhormonen</i>	103
14.1.5	<i>Bijzondere voorzorgen betreffende thyroïdhormonen</i>	104
14.1.6	<i>Thyroïdhormonen bij zwangerschap en lactatie</i>	104
14.1.7	<i>Overdosis met thyroïdhormonen</i>	105
14.1.8	<i>Verkeerd gebruik van thyroïdhormonen</i>	105
14.1.9	<i>Toediening van thyroïdhormonen</i>	105
14.2	JODIUM EN JODIDEN	106
14.2.1	<i>Ongewenste effecten</i>	106
14.2.2	<i>Interacties</i>	107
14.2.3	<i>Bijzondere voorzorgen</i>	107
14.2.4	<i>Zwangerschap en lactatie</i>	107
14.2.5	<i>Toediening</i>	108
14.3	SELENIUM	108
14.3.1	<i>Ongewenste effecten</i>	108
14.3.2	<i>Bijzondere voorzorgen</i>	109
14.4	VITAMINE D	109
14.4.1	<i>Contra-indicaties</i>	109
14.4.2	<i>Ongewenste effecten</i>	109
14.4.3	<i>Bijzondere voorzorgen</i>	109
14.4.4	<i>Interacties</i>	109
14.4.5	<i>Overdosis</i>	110
14.4.6	<i>Zwangerschap en lactatie</i>	110
14.5	IJZER	111
14.5.1	<i>Contra-indicaties</i>	111
14.5.2	<i>Ongewenste effecten</i>	111
14.5.3	<i>Interacties</i>	111
14.5.4	<i>Bijzondere voorzorgen</i>	112
14.5.5	<i>Overdosis</i>	112
14.6	OMEGA-3 VETZUREN	113
14.6.1	<i>Ongewenste effecten</i>	113
14.6.2	<i>Interacties</i>	113
14.6.3	<i>Bijzondere voorzorgen</i>	113
15	REFERENTIES	114

1 Afkortingen

ART assisted reproductive technology

BMD: Bone Mineral Densitometry

CI: confidence interval

CO: crossover RCT

CVD: cardiovascular disease

DB: double blind

EQ-5D: EuroQol 5 dimensions

fT4: free T4

HR: hazard ratio

HRQoL: Health Related Quality of Life

ITT: intention-to-treat analysis

MA: meta-analysis

MD: mean difference

MID: minimally important difference

n: number of patients

N: number of studies

NR: not reported

NS: not statistically significant

NT: no statistical test

OL: open label

PG: parallel group

PO: primary outcome

QoL: Quality of life

RPL: recurrent pregnancy loss

SAE: Serious adverse event: Serious adverse event was defined as any untoward medical occurrence that resulted in death, was life-threatening, required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, or resulted in persistent or significant disability/incapacity.

SB: single blind

SCH: subclinical hypothyroidism

SD: standard deviation

SS: statistically significant

T4: levothyroxine

TAI thyroid antibodies

Tg-Ab: thyroglobulin antibody

TPO-Ab: thyroid peroxidase antibodies

TSH: thyroid stimulating hormone

VAS: Visual Analogue Scale

2 Methodologie

2.1 Introductie

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd ter voorbereiding op de consensusvergadering “**Aanpak van hypothyroïdie en rationeel gebruik van schildklierhormonen**”, die op 24 november 2022 zal plaatsvinden.

2.2 Juryvragen

De juryvragen zijn als volgt geformuleerd door het organiserend comité van het RIZIV:

1. Algemene inleiding: algemeen concept van hypothyroïdie

- a. Welke zijn de criteria om de diagnose hypothyroïdie te kunnen stellen?
- b. Welke zijn de mogelijke oorzaken van hypothyroïdie?
- c. Hoe wordt de diagnose gesteld? Welke zijn essentiële testen/onderzoeken? En welke testen zijn niet noodzakelijk?
- d. Welke zijn de farmacotherapeutische mogelijkheden (therapeutische klassen)?
- e. Is er een rol weggelegd voor voeding en/of nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke?

2. Subklinische hypothyroïdie

- a. Welke zijn de criteria om de diagnose subklinische hypothyroïdie te kunnen stellen?
 - i. Zijn deze criteria geldig in alle patiëntenpopulaties of zijn er aanpassingen noodzakelijk voor bepaalde patiëntenpopulaties (buiten deze die aan bod komen in 3.a.i. en 4.a.i.)?
 - ii. Is er een verschillende TSH-drempelwaarde naargelang leeftijd, geslacht, ethniciteit? Zo ja, welk is deze drempelwaarde?
- b. Welke andere testen/onderzoeken kunnen bij deze diagnose zinvol zijn?
- c. Wat is het preventief en therapeutisch belang van voeding en nutritionele supplementen?
- d. Is er een plaats voor farmacotherapie bij subklinische hypothyroïdie, en zo ja, voor welke?

3. Hypothyroïdie en ouderen

- a.
 - i. Welke zijn de criteria om de diagnose “subklinische hypothyroïdie” bij ouderen te kunnen stellen?
 - ii. Welke zijn de criteria om de diagnose “hypothyroïdie” bij ouderen te kunnen stellen?
- b. Wanneer moeten ouderen behandeld worden? Welke zijn hiervoor de criteria?
- c. Hoe behandelen?
 - i. Farmacologisch
 - ii. Niet-farmacologisch

- d. Hoe opvolgen?

4. Hypothyroïdie bij zwangeren en vrouwen met fertiliteitsproblemen

- a. Zwangerschap
 - i. 1) Welke zijn de criteria om de diagnose “subklinische hypothyroïdie” bij zwangere vrouwen te kunnen stellen?
2) Welke zijn de criteria om de diagnose “hypothyroïdie” bij zwangere vrouwen te kunnen stellen?
 - ii. Is een schildklier-screening in deze specifieke populatie aanbevolen?
 - iii. Hoe behandelen? Is er hierbij een rol weggelegd voor voeding en nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke?
 - iv. Hoe opvolgen?
- b. Fertiliteitsproblemen
 - i. 1) Hoe de link leggen tussen fertiliteit en subklinische hypothyroïdie? Welke testen/onderzoeken zijn hierbij zinvol en welke niet?
2) Hoe de link leggen tussen fertiliteit en hypothyroïdie? Welke testen/onderzoeken zijn zinvol en welke niet?
 - ii. Is een screening in geval van fertiliteitsproblematiek aanbevolen?
 - iii. Hoe behandelen? Is er hierbij een rol weggelegd voor voeding en nutritionele supplementen, en zo ja, voor welke?
 - iv. Hoe opvolgen?

5. Hypothyroïdie en lichaamsgewicht

- a. Bestaat er een eventueel (oorzakelijk) verband tussen lichaamsgewicht en hypothyroïdie?
- b. Treden er veranderingen op in de schildklierfunctie in geval van obesitas (BMI \geq 30) ?
- c. Wat zijn de diagnostische criteria om van een te behandelen hypothyroïdie te spreken bij obese personen?
- d. Zin/onzin van de toediening van schildklierhormoon bij obese personen zonder hypothyroïdie?

6. Aanpak op basis van symptomatologie versus biochemische parameters

- a. Wat primeert om de behandeling van hypothyroïdie bij te sturen: de symptomatologie of de biochemische parameters? Is er een plaats voor de dosage van vrij T3 versus vrij T4?
- b. Wat is, buiten een bewezen hypothyroïdie, het nut van schildklierhormoonbehandeling in volgende klinische entiteiten:
 - i. In het kader van de aanpak van ‘vermoeidheid’?
 - ii. In het kader van anti-aging?
 - iii. In het kader van suppressietherapie bij euthyroïde multinodulaire goiter?
- c. Is er in de behandeling een plaats voor T3 (Triiodothyronine) versus T4 (Thyroxine) ? Is er plaats voor een combinatiebehandeling bestaande uit T4 en T3?

7. Opvolging van medicamenteuze behandeling, ongewenste effecten en eventuele drug-drug interacties

- a. Hoe - concreet - de medicamenteuze behandeling van hypothyroïdie opvolgen?
(Hierbij ligt de nadruk op de opvolging in de 1^e lijn)
- b. Welke zijn mogelijke ongewenste effecten van de medicatie? Hoe ermee omgaan?
- c. Kan er zonder problemen worden overgeschakeld van het ene schildklierhormoonpreparaat naar het andere? Dient hierbij een specifieke opvolging ingesteld te worden?
- d. Met welke eventuele drug-drug interactie moet er rekening gehouden worden?
 - i. Welke geneesmiddelen beïnvloeden de absorptie van schildklierhormonen?
 - ii. Welke geneesmiddelen beïnvloeden de leverklaring van schildklierhormonen?
 - iii. Welke geneesmiddelen kunnen eventueel leiden tot hypothyroïdie?

2.3 Opdracht van de literatuurgroep

Het organiserend comité heeft de opdracht voor het literatuuronderzoek als volgt afgelijnd:

- De **geselecteerde richtlijnen** bespreken.
 - Zie 2.3.1 voor de inclusiecriteria van de richtlijnen.
- Een literatuuronderzoek uitvoeren:
 - Om relevante **RCT's of systematische reviews/meta-analyses van RCT's** op te zoeken en te rapporteren om een antwoord te geven op bepaalde onderzoeksvragen.
Zie 2.3.2 voor informatie over inclusiecriteria per studietype en 2.3.3 voor zoekdetails.
 - Om informatie te bespreken van **bijkomende bronnen** voor informatie over veiligheid, contra-indicaties, specifieke subgroepen, voorzorgsmaatregelen en monitoring.
Zie hoofdstuk 14 voor informatie over **bijkomende bronnen**.

In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven van de zoekopdracht van de literatuurgroep per juryvraag. Er wordt ook aangegeven in welk hoofdstuk de resultaten kunnen worden gevonden.

Vraag 1 – algemeen concept van hypothyroïdie
<ul style="list-style-type: none"> • Deze vraag wordt beantwoord door een expert-spreker. • Alhoewel het geen deel uitmaakte van onze zoekopdracht, kan een overzicht van aanbevelingen uit geselecteerde richtlijnen gevonden worden in hoofdstuk 5.1. • RCTs die het therapeutisch gebruik van voedingssupplementen voor hypothyroïdie evalueren worden besproken in hoofdstuk 6. Details van de studies kunnen gevonden worden in hoofdstuk 15 in de appendix van het volledig document.
Vraag 2 – Subklinische hypothyroïdie
<ul style="list-style-type: none"> • De literatuurgroep zal de geselecteerde richtlijnen bespreken in hoofdstuk 5.2. • De literatuurgroep zal een zoektocht in de literatuur uitvoeren voor RCT's of systematische reviews/meta-analyses die de behandeling van subklinische hypothyroïdie met voedingssupplementen evalueren in hoofdstuk 6. Details van de studies kunnen gevonden worden in hoofdstuk 15 van de appendix van het volledige document. • Bijkomende informatie over de veiligheid van voedingssupplementen kan in hoofdstuk 14 gevonden worden. • Een expert-spreker zal bijkomende opmerkingen en informatie brengen.
Vraag 3 – Hypothyroïdie en ouderen
<ul style="list-style-type: none"> • De literatuurgroep zal de geselecteerde richtlijnen bespreken. Deze bespreking kan gevonden worden in hoofdstuk 5.3.

<ul style="list-style-type: none"> • De literatuurgroep zal een zoektocht in de literatuur uitvoeren voor RCT's of systematische reviews/meta-analyses die de behandeling met levothyroxine evalueren. De resultaten van dit literatuuronderzoek kunnen gevonden worden in hoofdstuk 7. Details van de studies kunnen gevonden worden in hoofdstuk 16 van de appendix van het volledige document. • Bijkomende informatie over de veiligheid van levothyroxine kan in hoofdstuk 14 gevonden worden. • Een expert-spreker zal bijkomende opmerkingen en informatie brengen.
Vraag 4 – Hypothyroïdie bij zwangeren en vrouwen met fertiliteitsproblemen
<ul style="list-style-type: none"> • De literatuurgroep zal de geselecteerde richtlijnen bespreken. Deze bespreking kan gevonden worden in hoofdstuk 5.4. • De literatuurgroep zal een zoektocht in de literatuur uitvoeren voor RCT's of systematische reviews/meta-analyses die de behandeling met levothyroxine evalueren. De resultaten van dit literatuuronderzoek kunnen gevonden worden in hoofdstuk 8 en 9. Details van de studies kunnen gevonden worden in hoofdstuk 17 en 18 van de appendix van het volledige document. • Bijkomende informatie over de veiligheid van levothyroxine kan in hoofdstuk 14 gevonden worden. • Een expert-spreker zal bijkomende opmerkingen en informatie brengen.
Vraag 5 – Hypothyroïdie en lichaamsgewicht
<ul style="list-style-type: none"> • De literatuurgroep zal de geselecteerde richtlijnen bespreken. Deze bespreking kan gevonden worden in hoofdstuk 5.5. • De literatuurgroep zal een zoektocht in de literatuur uitvoeren voor RCT's of systematische reviews/meta-analyses die de behandeling met levothyroxine evalueren. De resultaten van dit literatuuronderzoek kunnen gevonden worden in hoofdstuk 10. Details van de studies kunnen gevonden worden in hoofdstuk 19 van de appendix van het volledige document. • Bijkomende informatie over de veiligheid van levothyroxine kan in hoofdstuk 14 gevonden worden. • Een expert-spreker zal bijkomende opmerkingen en informatie brengen.
Vraag 6 – Aanpak op basis van symptomatologie versus biochemische parameters
<ul style="list-style-type: none"> • De literatuurgroep zal de geselecteerde richtlijnen bespreken. Deze bespreking kan gevonden worden in hoofdstuk 5.6. • De literatuurgroep zal een zoektocht in de literatuur uitvoeren voor RCT's of systematische reviews/meta-analyses die de behandeling met levothyroxine evalueren. De resultaten van dit literatuuronderzoek kunnen gevonden worden in hoofdstuk 11-13. Details van de studies kunnen gevonden worden in hoofdstuk 20-22 van de appendix van het volledige document. • Bijkomende informatie over de veiligheid van levothyroxine kan in hoofdstuk 14 gevonden worden. • Een expert-spreker zal bijkomende opmerkingen en informatie brengen.
Vraag 7 – Opgvolging van medicamenteuze behandeling, ongewenste effecten en interacties
<ul style="list-style-type: none"> • De literatuurgroep zal de geselecteerde richtlijnen bespreken. Deze bespreking kan gevonden worden in hoofdstuk 5.7 • Bijkomende informatie over de veiligheid van levothyroxine kan in hoofdstuk 14 gevonden worden. • Een expert-spreker zal bijkomende opmerkingen en informatie brengen.

2.3.1 Richtlijnen

Richtlijnen werden in samenspraak met het organiserend comité geselecteerd en goedgekeurd op basis van relevantie voor de Belgische situatie en bepaalde kwaliteitscriteria:

- Publicatiedatum: enkel richtlijnen vanaf 2017 komen in aanmerking. Uitzonderingen konden worden gemaakt wanneer enkel oudere richtlijnen beschikbaar waren over een bepaald onderwerp.
- Kwaliteitsbeoordeling: enkel richtlijnen die niveaus van evidentie en sterkte van aanbeveling geven (Levels of Evidence/Recommendation) worden in aanmerking genomen.
- Systematische review: de richtlijn moet gebaseerd zijn op een goede systematische search en bespreking van de literatuur.

Om een beoordeling te maken van de striktheid waarmee de richtlijnen ontwikkeld zijn, werden de richtlijnen gescoord voor het domein "Rigour of development". Meer informatie hierover kan op <http://www.agreetrust.org/> worden gevonden.

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de items die beoordeeld worden in de Agree II-score voor dit domein.

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Table: Items assessed by the domain "Rigour of development" in Agree II score.

Domeinscores worden berekend door de scores op elk individueel item in een domein op te tellen en door dit totaal vervolgens uit te drukken als percentage van de maximum mogelijke score voor dit domein. De domeinscore "Rigour of development" kan worden gebruikt om het proces te beoordelen dat toegepast is om de evidentie te verzamelen en samen te vatten, de methodes om de aanbevelingen te formuleren, en om ze te updaten, maar voorzichtigheid is geboden gezien deze score ook een subjectieve factor bevat en dus betwistbaar is.

In het hoofdstuk over de richtlijnen worden de domeinscores voor elke richtlijn weergegeven, zoals ze beoordeeld worden door de literatuurgroep.

De literatuurgroep zal ook rapporteren of de richtlijnen mee ontwikkeld zijn door andere stakeholders (andere gezondheidswerkers: apothekers, verpleegkundigen... of vertegenwoordigers van de patiënten), en of deze richtlijnen ook bestemd zijn voor deze groepen.

Een overzicht van overeenkomsten en tegenstrijdigheden dient te worden weergegeven.

2.3.2 Studietypes

Wij onderzoeken meta-analyses (MA's), systematische reviews (SR's), RCT's en observationele (cohort)studies.

Om in ons literatuuroverzicht te worden geïncludeerd, moeten de geselecteerde studies aan bepaalde criteria voldoen.

Meta-analyses en systematische reviews

- Onderzoeksvraag stemt overeen met een onderzoeksvraag voor deze literatuurstudie
- Systematische zoekstrategie in meerdere databanken
- Systematische rapportering van resultaten
- Inclusie van gerandomiseerde gecontroleerde studies
- Rapportering van klinisch relevante eindpunten (die overeenstemmen met onze geselecteerde eindpunten)
- Enkel rechtstreekse vergelijkingen (geen netwerkmeta-analyses)

Indien een meta-analyse niet overeenstemt met alle inclusiecriteria van het literatuuronderzoek voor onze Consensusvergadering (bijvoorbeeld: ze kan studies met een kleine sample size includeren, of studies met geneesmiddelen die niet op de Belgische markt beschikbaar zijn), kan deze meta-analyse in ons onderzoek worden geïncludeerd indien ze voldoende relevant wordt beoordeeld. In dat geval zullen de tegenstrijdigheden met onze inclusiecriteria duidelijk besproken worden.

RCT's

- Onderzoeksvraag komt overeen met de onderzoeksvraag voor deze literatuurstudie
- Blindering: niet-geblindeerde (open-label) studies zullen niet worden geïncludeerd.
- Minimum aantal deelnemers: 40 per studiegroep (arm). Voor studies met meerdere studiegroepen zullen we het aantal deelnemers in vergelijkingen die relevant zijn voor onze search in beschouwing nemen.
- Fase III-trials (geen fase II-trials)
- Post-hoc (subgroep)analyses zijn geëxcludeerd

Andere bronnen voor veiligheid, contra-indicaties, specifieke subgroepen, voorzorgsmaatregelen en monitoring

- *Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium/ Répertoire Commenté des Médicaments(1)*
- *Folia Pharmacotherapeutica*
- Martindale: The complete drug reference, 40th edition(2)

Sommige publicaties worden om praktische redenen uitgesloten:

- Publicaties die niet beschikbaar zijn in Belgische bibliotheken
- Publicaties in andere talen dan het Nederlands, Frans, Duits en Engels
- Ongepubliceerde studies

2.3.3 Specifieke zoekcriteria

2.3.3.1 (Subklinische) hypothyroïdie, voedingssupplementen

Populatie	Personen met (subklinische) hypothyreoïdie <u>Exclusiecriteria</u> preoperatieve suppletie bij patiënten die een thyroïdectomie ondergaan
Interventies	jodium, selenium, ijzer, omega 3, vitamine D Placebo / geen behandeling
Vergelijkingen	Supplement vs placebo of geen behandeling
Eindpunten	<ul style="list-style-type: none">● Mortaliteit● Kwaliteit van leven● Cardiovasculaire morbiditeit -ischemische hartziekte, hartfalen● Aritmie● CVA● TSH/T4 (bereikte waarden)● Symptomen (symptoomscores)● Ongewenste effecten<ul style="list-style-type: none">○ Totaal aantal gebeurtenissen○ Ernstige ongewenste effecten○ osteoporose, aritmie
Studie-ontwerp	RCT Geen post hoc analyses Minimale behandelperiode 3M Minimaal 40 deelnemers per behandelarm

2.3.3.2 Ouderen

Populatie	Ouderen (65+) met hypothyreoïdie Ouderen met subklinische hypothyreoïdie
Interventies	Levothyroxine (T4) Placebo/geen behandeling
Vergelijkingen	T4 vs placebo / geen behandeling Streefwaarde TSH/ft4 A vs streefwaarde TSH/ft4 B (bij een behandeling met T4)
Eindpunten	<ul style="list-style-type: none">● Mortaliteit● Kwaliteit van leven● Cardiovasculaire morbiditeit -ischemische hartziekte, hartfalen● Aritmie● CVA● TSH/T4 (bereikte waarden)● Symptomen (symptoomscores)● Ongewenste effecten<ul style="list-style-type: none">○ Totaal aantal gebeurtenissen○ Ernstige ongewenste effecten○ osteoporose, aritmie
Studie-ontwerp	RCT Geblindeerd (voor subjectieve uitkomsten) Geen post hoc analyses Minimale behandelperiode 6 maanden Minimaal 40 deelnemers per behandelarm

2.3.3.3 Zwangerschap

Populatie	Zwangere vrouwen met hypothyreoïdie Zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie (definitie kan euthyreoïdie met auto-immuniteit omvatten)
Interventies	Levothyroxine (T4) Placebo/geen behandeling
Vergelijkingen	T4 vs placebo / geen behandeling Streefwaarde TSH/ft4 A vs streefwaarde TSH/ft4 B (bij een behandeling met T4)
Eindpunten	<ul style="list-style-type: none">● Mortaliteit● Kwaliteit van leven● Verloskundige eindpunten● Eindpunten met betrekking tot gezondheid van de zuigeling● Ongewenste effecten<ul style="list-style-type: none">○ Totaal aantal gebeurtenissen○ Ernstige ongewenste effecten○ osteoporose, aritmie
Studie-ontwerp	RCT Geen post hoc analyses Geen minimale behandeling/ follow-up periode Minimaal 40 deelnemers per behandelarm

2.3.3.4 Infertiliteit

Populatie	Vrouwen met infertiliteit en hypothyreoïdie Vrouwen met infertiliteit en subklinische hypothyreoïdie Vrouwen met infertiliteit en TPO-antilichamen (euthyreoïdie)
Interventies	Levothyroxine (T4) Placebo/geen behandeling
Vergelijkingen	T4 vs placebo / geen behandeling Streefwaarde TSH/ft4 A vs streefwaarde TSH/ft4 B (bij een behandeling met T4)
Eindpunten	<ul style="list-style-type: none"> ● Mortaliteit ● Kwaliteit van leven ● Eindpunten met betrekking tot zwangerschap ● Verloskundige eindpunten ● Eindpunten met betrekking tot gezondheid van de zuigeling ● Ongewenste effecten <ul style="list-style-type: none"> ○ Totaal aantal gebeurtenissen ○ Ernstige ongewenste effecten ○ osteoporose, aritmie
Studie-ontwerp	RCT Geen post hoc analyses Geen minimale behandeling/ follow-up periode Minimaal 40 deelnemers per behandelarm

2.3.3.5 Obesitas

Populatie	Personen met obesitas en subklinische hypothyreoïdie Personen met obesitas, zonder hypothyreoïdie
Interventies	Levothyroxine (T4) Placebo/geen behandeling
Vergelijkingen	T4 vs placebo / geen behandeling
Eindpunten	<ul style="list-style-type: none">● Gewichtsverlies● Mortaliteit● Kwaliteit van leven● Cardiovasculaire morbiditeit -ischemische hartziekte, hartfalen● Aritmie● CVA● Symptomen (symptoomscores)● Ongewenste effecten<ul style="list-style-type: none">○ Totaal aantal gebeurtenissen○ Ernstige ongewenste effecten○ osteoporose, aritmie●
Studie-ontwerp	RCT Geblindeerd Geen post hoc analyses Minimaal 40 deelnemers per behandelarm

2.3.3.6 Vermoeidheid

Populatie	Chronisch vermoeidheidssyndroom met of zonder verhoogd TSH of andere abnormale schildklierfunctieparameter
Interventies	Levothyroxine (T4) Triiodothyronine (T3) Combinatietherapie van T3 en T4 Placebo/geen behandeling
Vergelijkingen	Schildklierhormoonbehandeling vs Placebo / geen behandeling
Eindpunten	<ul style="list-style-type: none">● Mortaliteit● Kwaliteit van leven● Symptoomscores (vermoeidheid)● Ongewenste effecten<ul style="list-style-type: none">○ Totaal aantal gebeurtenissen○ Ernstige ongewenste effecten○ osteoporose, aritmie
Studie-ontwerp	RCT Geblindeerd Geen post hoc analyses Minimale behandelperiode 6 maanden Minimaal 40 deelnemers per behandelarm

2.3.3.7 Anti-aging

Populatie	Geen beperkingen.
Interventies	Levothyroxine (T4) Triiodothyronine (T3) Combinatietherapie van T3 en T4 Placebo/geen behandeling
Vergelijkingen	Schildklierhormoonbehandeling vs Placebo / geen behandeling
Eindpunten	<ul style="list-style-type: none">● Mortaliteit● Kwaliteit van leven● Symptoomscores (vermoeidheid) ● Ongewenste effecten<ul style="list-style-type: none">○ Totaal aantal gebeurtenissen○ Ernstige ongewenste effecten○ osteoporose, aritmie
Studie-ontwerp	RCT Geblindeerd Geen post hoc analyses Minimale behandelperiode 6 maanden Minimaal 40 deelnemers per behandelarm

2.3.3.8 Euthyreoot multinodulair struma

Populatie	Niet-toxisch multinodulaire struma <u>Exclusiecriteria</u> Profylactisch gebruik van schildklierhormoon om terugkeer van struma na chirurgie te voorkomen
Interventies	Levothyroxine (T4) Placebo/geen behandeling
Vergelijkingen	T4 vs placebo/geen behandeling
Eindpunten	<ul style="list-style-type: none"> ● Mortaliteit ● Kwaliteit van leven ● Vermindering van de grootte van de struma ● Verlichting van symptomen (globus, dysfonie, dysfagie, ademnood...) ● Ongewenste effecten <ul style="list-style-type: none"> ○ Totaal aantal gebeurtenissen ○ Ernstige ongewenste effecten ○ osteoporose, aritmie
Studie-ontwerp	RCT Geblindeerd (voor subjectieve uitkomsten) Geen post hoc analyses Minimaal 40 deelnemers per behandelarm

2.4 Zoekstrategie

2.4.1 Principes van de systematische zoekstrategie

Relevante RCT's, meta-analyses en systematische reviews werden gezocht met behulp van een getrapte zoekstrategie.

- In een eerste stap is gezocht naar grote systematisch reviews van betrouwbare EBM-producenten (NICE, AHRQ, the Cochrane Library, systematische reviews voor geïncorporeerde richtlijnen) die een antwoord bieden op sommige of al onze onderzoeksvragen. Eén of meerdere systematische reviews werden geselecteerd als basisdocument. Hieruit werden alle referenties van relevante publicaties handmatig gescreend.
- In een tweede stap is in de Medline (PubMed) elektronische database systematisch gezocht naar gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), meta-analyses en systematische reviews (en soms observationele studies) die verschenen na de zoekdatum van de geselecteerde systematische reviews.

Richtlijnen werden opgezocht via de link naar "evidence-based guidelines" beschikbaar op de website van CEBAM (www.cebam.be). Deze bevatten links naar de nationale en frequentst geconsulteerde internationale richtlijnen, alsook links naar zoekmotoren voor richtlijnen, zoals G-I-N.

2.4.2 Brondocumenten

De volgende systematische reviews werden geselecteerd als brondocumenten en uitgangspunten om relevante publicaties voor onze literatuurstudie te vinden:

Onderwerp	Brondocument
Ouderen	NICE 2019(3) Thyroid disease: assessment and management
Euthyreoot multinodulair struma	NICE 2019(3) Thyroid disease: assessment and management
Voedingssupplementen: selenium	NICE 2019(3) Thyroid disease: assessment and management
Voedingssupplementen: jodium	NICE 2019(3) Thyroid disease: assessment and management

Voor al deze onderzoeksvragen werd een zoekstring ontwikkeld om Medline via Pubmed te doorzoeken vanaf de zoekdatum van het geselecteerde brondocument tot 1 juni 2022.

Voor de andere onderwerpen werd geen brondocument gevonden, en werd een search zonder startdatum uitgevoerd.

2.4.3 Details zoekstrategie

Alle details van de zoekstrategieën zijn in hoofdstuk 23 van het volledige rapport beschreven.

2.5 Selectieprocedure

De selectie van relevante referenties is uitgevoerd door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. Verschillen zijn na discussie in consensus opgelost. Een eerste selectie van referenties gebeurde op basis van titel en abstract. Wanneer de titel of het abstract onvoldoende uitsluitel konden geven om een beslissing te nemen, werd het volledige artikel gelezen om te besluiten tot in- of exclusie.

In- en exclusiecriteria van de verschillende soorten studies zijn te vinden in hoofdstuk 2.3.3 met de relevante populaties, interventies, eindpunten en studiecriteriën

De selectie van de te bestuderen geneesmiddelen en voedingssupplementen werd gemaakt op basis van overleg met experts van het Organisatiecomité.

De lijst van geëxcludeerde studies na lectuur van de volledige tekst is in hoofdstuk 24 van het volledig document te vinden.

2.6 Beoordeling van de kwaliteit van de beschikbare evidentie

Het GRADE-systeem werd gebruikt om de kwaliteit van de beschikbare evidentie te beoordelen. In andere systemen die "levels of evidence" toekennen, wordt een meta-analyse vaak beschouwd als het hoogste niveau van evidentie. In GRADE daarentegen wordt enkel de kwaliteit van het oorspronkelijke studiemateriaal beoordeeld. Of de resultaten van oorspronkelijke studies gepoold werden in een meta-analyse is niet van belang voor de kwaliteit van de evidentie.

Het GRADE-systeem is outcome-gericht. De kwaliteit van de evidentie wordt dus voor elk eindpunt beoordeeld, over alle studies heen.

Het GRADE-systeem beoordeelt volgende items:

Study design		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
Study quality		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency		- 1	Important inconsistency
Directness		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision		- 1	Imprecise or sparse data
Publication bias		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Table. Items assessed by the GRADE system

In dit literatuuronderzoek werd het item "publication bias" niet beoordeeld.

Bij de beoordeling van de verschillende items hebben we volgende werkwijze gevolgd:

Studiedesign (Study design)

In dit literatuuronderzoek werden RCT's en observationele studies opgenomen. RCT's starten als HOGE kwaliteit van evidentie (4 punten). Observationele studies starten als LAGE kwaliteit van evidentie (2 punten). Punten kunnen worden afgetrokken voor items die als "hoog risico op bias" worden beoordeeld.

Studiekwaliteit (Study quality)

Om de methodologische kwaliteit van de RCT's te beoordelen, hanteerden we de volgende criteria:

Randomisatie: als er een beschrijving bestaat van de methode om de randomisatievolgorde te genereren, voldoet die dan (tabel met aselechte getallen, computergegenereerd, opgooien van een munt, enz.) of niet (alternerend, geboortedatum, ziekenhuisnummer...)?

Afscherming van de toewijzing (allocation concealment): als er een beschrijving van de toewijzingsmethode bestaat, werd die dan voldoende afgeschermd (centrale toewijzing...) of niet (open schema, niet-verzegelde enveloppen...)?

Blinding: Wie werd geblindeerd? Proefpersonen/personeel/beoordelaars. Als er een beschrijving van de blinderingsmethode bestaat, voldoet die dan (identiek placebo, actief placebo...) of niet (vergelijking van tablet versus injectie zonder dubbel placebo)?

Ontbrekende uitkomstgegevens: Follow-up, beschrijving van uitsluitingen en drop-outs, ITT.

Selectieve uitkomstrapportering

Bij gebruik van een meta-analyse of een systematische review werd de kwaliteit van de ingesloten studies beoordeeld. Het GRADE-systeem beoordeelt niet de kwaliteit van de meta-analyse of de systematische review, maar enkel de kwaliteit van de RCT's die in de meta-analyse/systematische review werden opgenomen.

Toepassing in GRADE:

Als geoordeeld werd dat één van de bovenvermelde criteria voor een specifiek eindpunt een groot risico op bias inhield, werden punten afgetrokken.

Bijvoorbeeld:

Niet-blinding van proefpersonen zal de validiteit van de resultaten niet verminderen voor het eindpunt "mortaliteit", maar wel voor een subjectief eindpunt zoals pijn. Daarom wordt voor het eindpunt "pijn" een punt afgetrokken.

Een slechte follow-up zonder ITT-analyse zal het risico op bias verhogen. Daarom wordt in dat geval een punt afgetrokken.

Consistentie (Consistency)

Goede "consistentie" betekent dat meerdere studies een vergelijkbaar of consistent resultaat hebben. Indien slechts 1 studie beschikbaar is, kan de "consistentie" niet beoordeeld worden. Dit wordt in het syntheserapport geformuleerd als "NA" (not applicable, niet toepasbaar).

Deze "consistency" is beoordeeld door de literatuurgroep en het leescomité op basis van het geheel aan beschikbare studies. Hierbij werd rekening gehouden met:

- Statistische significantie
- De richting van het effect als er geen statistische significantie bereikt werd. Bijvoorbeeld, indien een statistisch significant resultaat werd vastgesteld in 3 studies, en niet in 2 andere studies, maar met een niet-significant resultaat die in dezelfde richting wijst als de andere studies, werden deze resultaten als consistent beoordeeld.

- Klinische relevantie: indien 3 studies een niet-significant resultaat vinden, terwijl een vierde studie wel een statistisch significant resultaat vindt dat niet klinisch relevant is, werden deze resultaten als consistent beoordeeld.
- Voor meta-analyses: statistisch aangetoonde heterogeniteit

Directheid (Directness)

Dit gaat over de generaliseerbaarheid van de gegevens van een studie naar de werkelijke populatie (externe validiteit). Als dus de studiebevolking, de bestudeerde interventie en de controlegroep of de bestudeerde eindpunten niet relevant zijn, kunnen hier punten worden afgetrokken. Ook wanneer indirecte vergelijkingen worden gemaakt, wordt een punt afgetrokken.

Onnauwkeurigheid (Imprecision)

Een punt wordt afgetrokken voor "imprecision" of onnauwkeurigheid als het 95% betrouwbaarheidsinterval ZOWEL het punt van merkbaar nadeel ALS het punt van merkbaar voordeel overschrijdt (bv. RR = 95% BI $\leq 0,5$ tot $\geq 1,5$).

Bijkomende overwegingen voor observationele studies

Wanneer bij observationele studies geen punten worden afgetrokken voor risico op bias in één van bovenstaande categorieën, kan een punt worden toegekend wanneer het effect erg groot is (hoge odds ratio), wanneer er aanwijzingen zijn van een dosis-responsgradiënt of (zeldzaam) wanneer alle waarschijnlijke confounders of andere biasrisico's ons vertrouwen in het geschatte effect doen toenemen.

Toepassen van GRADE wanneer er veel studies zijn voor één eindpunt:

Punten worden enkel afgetrokken als de methodologische problemen in belangrijke mate bijdragen tot het resultaat. Als bv. 1 kleine studie van slechte kwaliteit bevestigt wat 2 grote studies van goede kwaliteit al vonden, worden er geen punten afgetrokken.

Meer informatie is te vinden op de website van de GRADE Working Group:

<http://www.gradeworkinggroup.org>

2.7 Samenvattingen van de studieresultaten

Het volledige rapport bevat:

- (Uitgebreide) samenvatting van geselecteerde richtlijnen.
- De evidentietabellen (in het Engels) van de systematische reviews of RCT's waarop de antwoorden op de onderzoeksvragen gebaseerd zijn.
- Een korte samenvatting in tabel- en tekstvorm van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE-systeem (in het Engels).

Het syntheserapport bevat:

- Een (korte) samenvatting van geselecteerde richtlijnen.
- Een korte samenvatting in tabel- en tekstvorm van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE-systeem.

De conclusies van dit rapport werden besproken en aangepast door overleg tussen de auteurs van het literatuuronderzoek.

3 Kritische reflecties van de literatuurgroep

3.1 Scope van de review

Het Organisatiecomité richtte zich op vragen rond manifeste of subklinische hypothyreoïdie en het gebruik van levothyroxine, gezien de bestaande controverses over dit onderwerp en de vele onbeantwoorde vragen in de klinische praktijk. Dit gebrek aan duidelijkheid is meestal te wijten aan een gebrek aan voldoende bewijs. Gezien deze omstandigheden verwachtten wij dat ons literatuuronderzoek niet veel relevante studies zou opleveren, hetgeen inderdaad het geval was.

Bij gebrek aan bewijs voor werkzaamheid geldt het voorzichtigheidsbeginsel. Dit geldt met name voor populaties die kwetsbaarder zijn voor ongewenste effecten en interacties, zoals ouderen en zwangere vrouwen.

In overleg met het Organisatiecomité hebben wij de specifieke populaties, interventies, vergelijkingen en uitkomsten bepaald waarover gerapporteerd moest worden en waarvoor een literatuuronderzoek moest worden uitgevoerd. De bestudeerde populaties, interventies en uitkomsten worden hier kort besproken. Meer details over de bestudeerde populaties, interventies, vergelijkingen en uitkomsten zijn te vinden in 2.3.3. Specifieke zoekcriteria.

3.1.1 Populaties

De meeste zoekvragen hadden geen betrekking op de algemene bevolking met (subklinische) hypothyreoïdie.

De volgende specifieke populaties werden bestudeerd:

- ouderen
- zwangere vrouwen
- vrouwen met infertiliteit
- personen met euthyreoot multinodulair struma
- personen met het chronisch vermoeidheidssyndroom
- personen die worden behandeld in het kader van anti-aging
- personen met obesitas (en euthyreoïdie)

3.1.2 Interventies

Ons verslag had hoofdzakelijk betrekking op levothyroxine (T4), het enige schildklierhormoon dat in België als geneesmiddel is geregistreerd.

T3 wordt in de praktijk echter soms gebruikt of door patiënten aangevraagd, en het kan door de apotheker worden ingevoerd na een schriftelijk verzoek. Daarom hebben we ook gezocht naar bewijsmateriaal over de werkzaamheid en veiligheid van T3 bij beperkte indicaties (zie hoofdstuk

5.6.5: aanbevelingen over T3 vs T4 uit richtlijnen; hoofdstuk 11: anti-aging; hoofdstuk 12: chronisch vermoeidheidssyndroom; en hoofdstuk 13: euthyreoot multinodulair struma). Het nut van deze behandeling moet zeker in twijfel worden getrokken, gezien het gebrek aan bewijs voor de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn.

Wij hebben ook gezocht naar evidence voor de werkzaamheid en veiligheid van sommige voedingssupplementen bij de behandeling van (subklinische) hypothyreoïdie.

3.1.3 Uitkomsten

Wij hebben ons vooral gericht op harde eindpunten. Dat zijn eindpunten die er voor de patiënt echt toe doen, zoals mortaliteit, levenskwaliteit, symptoomlast.

We hebben ook TSH en T4 gerapporteerd. Merk op dat dit geen harde eindpunten zijn. Normalisatie van TSH zou niet het enige doel van de behandeling mogen zijn.

Kwaliteit van leven en symptoomlast zijn harde eindpunten, maar ze zijn subjectief en dus moeilijker te meten en vatbaarder voor vertekening, vooral als er geen of onvolledige blindering van de behandeling was. Om subjectieve symptomen en levenskwaliteit te evalueren, gebruiken studies gewoonlijk symptoomschalen.

Een betrouwbare schaal is gevalideerd en een Minimaal Belangrijk Verschil (MID) is gedefinieerd: het kleinste verschil waarbij de patiënt daadwerkelijk een verbetering merkt.

Wij rapporteerden ook ongewenste effecten uit de studies. RCT's zijn gewoonlijk niet ontworpen om ongewenste effecten op te sporen. Sommige ongewenste effecten treden pas na geruime tijd op. De studieduur is vaak niet lang genoeg om ze op te sporen. Sommige ongewenste effecten zijn zeldzaam en er zijn vaak te weinig deelnemers aan het onderzoek om ze op te sporen.

3.2 Algemene opmerkingen

3.2.1 Niet statistisch significante resultaten

Een grote meerderheid van de resultaten in dit rapport was niet statistisch significant. Betekent dit altijd dat er echt geen verschil is tussen levothyroxine en controle voor werkzaamheid?

Als het gaat om een onderzoek van hoge kwaliteit en met een smal betrouwbaarheidsinterval, dan is het zeer waarschijnlijk dat er echt geen verschil is voor werkzaamheid.

Het is echter ook mogelijk dat er in werkelijkheid wel een verschil is, maar dat de studie niet groot genoeg was (underpowered) om dat aan te tonen. Een breed betrouwbaarheidsinterval is vaak een teken dat een onderzoek te weinig power heeft om een verschil in een bepaald resultaat te detecteren. Het werkelijke verschil kan overal binnen dat betrouwbaarheidsinterval liggen.

Bovendien is het mogelijk dat er wel een verschil is, maar dat het onderzoek niet de juiste populatie, interventie of uitkomst heeft bestudeerd, of methodologisch niet adequaat is opgezet.

Wij hebben voor elk resultaat een GRADE gerapporteerd die een schatting geeft van de betrouwbaarheid van het resultaat. Het is ook belangrijk hiermee rekening te houden bij resultaten die niet statistisch significant zijn.

3.2.2 Schildklierantilichamen

De rol van schildklierantilichamen (zoals TPO-Ab en Tg-Ab) werd in dit verslag alleen onderzocht voor het onderwerp "zwangerschap en infertiliteit".

Sommige auteurs suggereerden dat schildklierantilichamen ook bij andere populaties een rol zouden kunnen spelen. De aanwezigheid van schildklierantistoffen zou het risico op toekomstige hypothyreoïdie kunnen verhogen(4). De vraag is of er een subpopulatie is van individuen met deze autoantilichamen die baat zou hebben bij behandeling met levothyroxine. Dit is echter nog onvoldoende onderzocht.

3.3 Opmerkingen bij specifieke hoofdstukken

3.3.1 Richtlijnen

We zochten naar richtlijnen, gepubliceerd in de afgelopen 5 jaar, die aanbevelingen deden over de behandeling van (subklinische) hypothyreoïdie in verschillende populaties. We selecteerden richtlijnen die niveaus van bewijs in hun aanbevelingen vermeldden en die gebaseerd waren op een goede systematische search en review.

Uitzonderingen werden gemaakt voor deze richtlijnen die veelvuldig in de praktijk worden gebruikt, zoals de ATA-richtlijn, die niet op alle gebieden aan onze selectiecriteria voldeed maar wereldwijd door specialisten wordt gevolgd, of voor richtlijnen die meer dan 5 jaar geleden werden gepubliceerd indien wij voor bepaalde onderwerpen geen recentere richtlijnen vonden.

Wij hebben de aanbevelingen van verschillende richtlijnen gegroepeerd en vergeleken om overeenkomsten en verschillen te belichten. Het was echter niet altijd duidelijk of de aanbevelingen op precies dezelfde patiëntenpopulatie van toepassing waren. Zo was de definitie van subklinische hypothyreoïdie niet in alle richtlijnen en populaties dezelfde. Daardoor is het mogelijk dat bepaalde aanbevelingen werden vergeleken die eigenlijk betrekking hebben op (licht) verschillende populaties. Sommige richtlijnen (vooral die over schildklierproblemen bij zwangerschap en infertiliteit) zijn vrij gespecialiseerd van aard. Wij vragen dat de jury rekening houdt met de taken van een eerstelijnszorgverlener op het gebied van diagnose, behandeling en opvolging.

3.3.2 Voedingssupplementen

Wij vonden geen RCT's over het gebruik van voedingssupplementen versus placebo of geen behandeling voor de behandeling van manifeste of subklinische hypothyreoïdie met een follow-up van 6 maanden of langer.

Daarom hebben wij studies opgenomen met een kortere duur dan deze vooropgestelde minimumduur.

Wij konden één RCT opnemen waarin vitamine D bij hypothyreoïdie werd geëvalueerd en één waarin selenium bij subklinische hypothyreoïdie werd geëvalueerd.

Deze studies rapporteerden enkel biochemische eindpunten en geen harde eindpunten. Zoals eerder besproken, moeten harde eindpunten worden bestudeerd om de werkelijke klinische impact bij patiënten in te schatten.

3.3.3 Oudere personen

Wij vonden geen RCT's die de werkzaamheid of veiligheid van levothyroxine beoordeelden bij ouderen met manifeste hypothyreoïdie.

De studies beoordeelden levothyroxine als behandeling voor subklinische hypothyreoïdie zoals bepaald door de TSH-waarde.

Uitkomsten zoals depressieve symptomen, vermoeidheid en hartfunctie werden geëvalueerd. Dit zijn inderdaad belangrijke klinische eindpunten.

Gemiddeld hadden de deelnemers aan de studie echter geen significante symptoomlast bij aanvang van de studie. In de praktijk zou men waarschijnlijk niet overwegen een behandeling met levothyroxine te starten bij deze patiënten met subklinische hypothyreoïdie die alleen op basis van biochemische resultaten werd gediagnosticeerd.

In de praktijk is het waarschijnlijker dat een patiënt zich presenteert met bepaalde klachten van vermoeidheid of depressieve symptomen, waarop na onderzoek subklinische hypothyreoïdie wordt gediagnosticeerd.

Het zou nuttig zijn te onderzoeken of levothyroxine effectief is in een populatie met subklinische hypothyreoïdie EN met uitgesproken symptomen (zoals depressieve klachten of vermoeidheid). Er zijn nog geen studies verricht bij (oudere) personen met een grotere symptoomlast.

Eén studie analyseerde cardiovasculaire eindpunten in een oudere populatie met een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten; zeer brede betrouwbaarheidsintervallen suggereren echter dat de studie te weinig power had om een verschil te detecteren.

Tenslotte includeerden de studies zeer weinig patiënten met een initiële TSH-spiegel hoger dan 10 mIU/L, zodat we geen conclusies kunnen trekken over de werkzaamheid of veiligheid van levothyroxine bij deze patiënten. Het zijn echter juist de patiënten met een TSH-spiegel hoger dan 10 mIU/L bij wie, volgens de NICE 2019-richtlijn, behandeling met levothyroxine moet worden overwogen (ongeacht de leeftijd).

3.3.4 Zwangerschap en infertiliteit

Wij vonden geen RCT's die levothyroxine behandeling versus geen behandeling of placebo evalueerden bij zwangere vrouwen met manifeste hypothyreoïdie, wellicht om ethische redenen. Er waren verschillende moeilijkheden bij het selecteren en rapporteren van de trials betreffende levothyroxine behandeling bij zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie:

- 1) **De definitie van (subklinische) hypothyreoïdie bij zwangere vrouwen is niet consistent tussen verschillende richtlijnen en studies, en is in de loop der tijd veranderd.**
 - Cut-offs voor de diagnose van subklinische hypothyreoïdie verschillen tussen studies
 - Auto-immuniteit (TPO-Ab-status) wordt soms gebruikt als criterium voor het starten van een behandeling met levothyroxine, ook bij euthyroïde vrouwen met TPO-Ab positiviteit

- 2) **De meeste trials en SR's evalueerden levothyroxine bij zwangere vrouwen met (combinaties van) aanvullende specifieke kenmerken**
 - TSH-waarde
 - TPO-Ab status
 - herhaaldelijk zwangerschapsverlies (RPL)
 - infertiliteit, al dan niet met geassisteerde reproductie

Er waren geen SR's van voldoende kwaliteit die alle zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie groepeerden. De meeste SR's waren het erover eens dat de hierboven beschreven kenmerken verschillende populaties vertegenwoordigden en dat levothyroxine in al deze populaties een verschillend effect zou kunnen hebben. Het is twijfelachtig of de resultaten van deze studies geëxtrapoleerd kunnen worden naar alle zwangere vrouwen (of alle vrouwen met infertiliteitsproblemen).

In dit document hebben wij besloten twee SR's te rapporteren die populaties omvatten die het meest overeenkwamen met de juryvragen:

- Zwangere euthyroïde vrouwen met TPO-Ab-positiviteit (ongeacht RPL-status, natuurlijke of geassisteerde reproductie)
- Zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie (ongeacht TPO-status, RPL-status, natuurlijke of geassisteerde reproductie)

Hierdoor is er enige overlapping met studies die zijn opgenomen in het hoofdstuk over infertilititeit.

3) De behandeling verschilde tussen de studies wat betreft:

- Dosisregime: sommige studies gebruikten een vaste dosering, sommige een dosis volgens lichaamsgewicht, terwijl andere de dosis titreerden om een TSH-streefwaarde te bereiken.
- De zwangerschapsduur bij aanvang van de behandeling met levothyroxine.

Bijkomende moeilijkheden waren aanzienlijke methodologische problemen in veel van de studies, met name in de studies naar levothyroxine bij zwangerschap.

3.3.5 Euthyreoot multinodulair struma

We vonden geen RCT's die specifiek deelnemers met een diagnose euthyreoot multinodulair struma includeerden.

We rapporteerden een systematische review (Bandeira-Echtler 2014(5)) die RCT's van levothyroxine voor goedaardige schildkliernodules includeerde. De RCT's in deze systematische review includeerden vooral deelnemers met een diagnose van een solitaire goedaardige nodule. De meeste specificerden dat de deelnemers ook euthyroïde moesten zijn. Geen enkele specificerde de diagnose "euthyreoot multinodulair struma". Wij hebben er echter voor gekozen deze systematische review te rapporteren omdat in de inleiding van de review het volgende staat:

*Citaat: "Een klinisch solitaire schildkliernodule is een discrete zwelling binnen een verder palpabele normale schildklier. De overgrote meerderheid van deze nodules bestaat uit onregelmatig vergrote follikels die overvloedig colloïd bevatten (goedaardige adenomateuze nodules). **Ongeveer de helft van de personen met klinisch zichtbare solitaire knobbels blijken bij een operatie multinodulaire struma's te hebben.**"(5).*

Het blijft echter onduidelijk of de resultaten van deze systematische review kunnen worden toegepast op alle patiënten met de diagnose euthyreoot multinodulair struma.

3.3.6 Chronische vermoeidheid en anti-aging

Wij vonden geen RCT's die het gebruik van levothyroxine, triiodothyronine (T3), of een combinatie van T4 en T3 bij personen met het chronisch vermoeidheidssyndroom of bij anti-aging onderzochten. Het gebruik van T4 en/of T3 bij het chronisch vermoeidheidssyndroom of bij anti-aging wordt dus niet ondersteund door enig bewijs uit klinische studies.

Het effect van levothyroxine op vermoeidheid bij ouderen met subklinische hypothyreoïdie (d.w.z. niet chronisch vermoeidheidssyndroom) werd ook onderzocht, maar hier moet worden opgemerkt dat dit personen waren met weinig symptoomlast bij aanvang van de studie. We kunnen daarom geen conclusies trekken over de werkzaamheid van levothyroxine bij ouderen met vermoeidheid als voornaamste klacht.

3.3.7 Obesitas

Wij vonden geen RCT's die voldeden aan onze inclusiecriteria en die de werkzaamheid of veiligheid van levothyroxine bij obesitas (zonder manifeste of subklinische hypothyreoïdie) onderzochten. Het gebruik van levothyroxine om gewichtsvermindering te bereiken wordt niet ondersteund door enig bewijs uit klinische studies.

Wij citeerden aanbevelingen uit richtlijnen rond de behandeling van hypothyreoïdie met levothyroxine bij obese patiënten .

4 Algemene informatie over geselecteerde richtlijnen

4.1 Geselecteerde richtlijnen

Onderstaande tabel toont de geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen, zoals gebruikt in dit rapport.

4.1.1 Hypothyreoïdie en subklinische hypothyreoïdie

Abbreviation	Guideline
NICE 2019(3)	Thyroid disease: assessment and management; NICE guideline NG145; 2019.
BMJ 2019(6)	Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, et al.; Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline; 2019.
BTA 2016(7)	Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, et al.; Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee; 2016.

Tabel 1: Geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen, zoals gebruikt in dit rapport.

4.1.2 Hypothyreoïdie en zwangere vrouwen en vrouwen met infertiliteit

Abbreviation	Guideline
ATA 2017(8)	Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al.; Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum; 2017
ETA 2014(9)	John Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al.; European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children; 2014
ETA 2021(10)	Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L et al., European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction, 2021
ASRM 2015(11)	Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; 2015

Tabel 2: Geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen, zoals gebruikt in dit rapport.

4.1.3 Hypothyreoïdie en obesitas

Abbreviation	Guideline
--------------	-----------

ESE 2020(12)	Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, et al. ; European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity; 2020
NHG 2020(13)	NHG-werkgroep: Van Binsbergen JJ, Langens FNM, Dapper ALM, et al.; NHG-Standaard, Obesitas (M95) ; 2020.
VA/DoD 2020(14)	Department of Veterans Affairs, Department of Defense ; VA/DoD Clinical practice guideline for the management of adult overweight and obesity ; U.S. 2020.

Tabel 3: Geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen, zoals gebruikt in dit rapport.

4.1.4 Symptomatologie: chronische moeheid

Abbreviation	Guideline
NICE Fatigue(15)	Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management; NICE guideline; NG206; 2021
DEGAM 2017(16)	Müdigkeit; S3-Leitlinie; DEGAM, AWMF 053-002; 2017.

Tabel 4: Geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen, zoals gebruikt in dit rapport.

4.1.5 Symptomatologie: suppressietherapie bij euthyreïd multinodulair struma

Abbreviation	Guideline
AACE/ACE/AME 2016(17)	Gharib H, Papini E, Garber JR, et al.; American association of clinical endocrinologist, American college of endocrinology, and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnostic and the management of thyroid nodules; 2016 update

Tabel 5: Geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen, zoals gebruikt in dit rapport.

5 Aanbevelingen uit richtlijnen

5.1 Manifeste hypothyreoïdie

De literatuurgroep werd niet gevraagd aanbevelingen te doen over de diagnose van hypothyreoïdie, maar voor de context wordt enige informatie over de diagnose die in de geselecteerde richtlijnen werd aangetroffen, in dit document vermeld.

Diagnose van manifeste hypothyreoïdie: criteria and tests

Beide richtlijnen (NICE 2019 en BTA 2016) stellen dat de diagnose hypothyreoïdie is gebaseerd op biochemisch bewijs van verhoogd serum TSH samen met laag vrij T4.

BTA 2016 voegt daaraan toe dat primaire hypothyreoïdie niet moet worden gediagnosticeerd bij personen met een normaal serum TSH die verder een intacte hypofysefunctie hebben. BTA vermeldt ook dat de betekenis van verstoringen in serum T3-concentraties binnen het referentiebereik, of van mild verlaagd serum T3, onbekend is.

NICE 2019 adviseert verder bij volwassenen wanneer een schildklierafwijking wordt vermoed maar geen secundaire schildklierafwijking (hypofysaire aandoening), om:

- eerst alleen TSH te meten.
DAN
- als de TSH boven het referentiebereik ligt, in hetzelfde monster vrij T4 (FT4) te meten
- als de TSH onder het referentiebereik ligt, FT4 en FT3 in hetzelfde monster te meten.

Wanneer hypothyreoïdie is bevestigd, beveelt alleen NICE 2019 aan om het meten van TPO-Abs te overwegen voor volwassenen met TSH-waarden boven het referentiebereik, maar niet om TPO-Abs-testen te herhalen.

Wanneer secundaire schildklierdisfunctie wordt vermoed beveelt NICE 2019 aan om het meten van zowel TSH als FT4 te overwegen.

Volgens NICE 2019 moeten deze tests worden herhaald (niet eerder dan 6 weken na de meest recente test) als de symptomen verergeren of nieuwe symptomen ontstaan.

Behandeling van hypothyreoïdie

Beide richtlijnen (NICE 2019 en BTA 2016) zijn het erover eens dat levothyroxine de aanbevolen behandeling van hypothyreoïdie is.

Volgens NICE 2019 moet levothyroxine worden overwogen in een dosering van:

- 1,6 µg/kg/dag (afgerond op de dichtstbijzijnde 25 µg) voor volwassenen < 65 met primaire hypothyreoïdie en zonder voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten.
- 25 tot 50 µg/dag met titratie voor volwassenen ≥ 65 en volwassenen met een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten.

De BTA 2016-richtlijn noemde geen specifiek doseringsschema.

Dietary supplements

BTA 2016 (from ATA) recommends against the use of dietary supplements, nutraceuticals or other over the counter products in euthyroid individuals as well as for hypothyroidism and particularly warns against the use of pharmacologic doses of iodine because of the risk of thyrotoxicosis and hypothyroidism (intact thyroid glands susceptible to becoming further dysregulated).

NICE 2019 was unable to make recommendations on iodine or selenium supplements because of a lack of evidence.

Voedingssupplementen

BTA 2016 (van ATA) raadt het gebruik van voedingssupplementen, nutraceuticals of andere vrij verkrijgbare producten af bij zowel euthyreoïdie als bij hypothyreoïdie en waarschuwt met name voor het gebruik van farmacologische doses jodium vanwege het risico op thyreotoxicose en hypothyreoïdie (intacte schildklier die vatbaar is voor verdere ontregeling).

NICE 2019 kon wegens gebrek aan bewijs geen aanbevelingen doen over jodium- of seleniumsupplementen.

5.2 Subklinische hypothyreoïdie

Diagnose van subklinische hypothyreoïdie: criteria, tests, verschillende patiëntenpopulaties, drempelwaarden

Definitie: in alle richtlijnen: verhoogd serum TSH samen met normaal vrij T4.

In sommige richtlijnen wordt een referentiebereik voor normale TSH-waarden genoemd:

- ASRM 2015: bovengrens van het normale bereik 4,5-5,0 mIU/L.
- ASRM 2015: serum TSH-referentiebereik tussen 0,41 en 6,10 mIU/L.
- BTA 2016: serum referentiewaarden tussen 0,4 en 4,0 mIU/L.

Beide richtlijnen stellen dat het bewijs voor een vernauwing van het serum TSH-referentiebereik niet overtuigend is.

TPOAbs:

- NICE 2019 en BTA 2016: de aanwezigheid van antilichamen kan wijzen op een onderliggende schildklierziekte en kan de kans op herstel van TSH na behandeling beïnvloeden.
- NICE 2019 beveelt aan te overwegen TPOAbs te meten bij volwassenen met TSH-niveaus boven het referentiebereik, maar de TPOAbs-tests niet te herhalen.

T3:

- BTA 2016: de betekenis van verstoringen in serum T3-concentraties binnen het referentiebereik, of van mild verlaagd serum T3, is onbekend.

Verschillende patiëntenpopulaties:

- NICE 2019: de meeste studies gebruikten 65 jaar als cut-off. Daarom heeft NICE 2019 besloten oudere volwassenen te definiëren als ouder dan 65 jaar en voor deze groep aparte aanbevelingen te doen.
- BMJ 2019: hun aanbevelingen gelden niet voor vrouwen die proberen zwanger te worden of patiënten met TSH >20 mIU/L en gelden mogelijk niet voor patiënten met ernstige symptomen of jonge volwassenen (zoals deze ≤30 jaar).

TSH-drempel:

- BTA 2016: spontaan herstel bij proefpersonen met subklinische hypothyreoïdie is waarschijnlijker bij degenen met negatieve antithyroïde antilichamen, serum TSH niveaus lager dan 10 mU/l, en binnen de eerste 2 jaar na de diagnose. De TSH-verdeling verschuift geleidelijk naar een hogere concentratie met de leeftijd.
- BTA 2016 en ASRM 2015: het referentiebereik varieert in verschillende etnische gemeenschappen, in de zwangerschap en naar leeftijd.

Pharmacotherapy for subclinical hypothyroidism

Farmacotherapie voor subklinische hypothyreoïdie

NICE 2019 beveelt aan om:

- levothyroxine te overwegen voor volwassenen met subklinische hypothyreoïdie die een TSH van 10 mIU/l of hoger hebben bij 2 afzonderlijke gelegenheden met een tussentijd van 3 maanden,
- een proef van 6 maanden levothyroxine te overwegen bij volwassenen jonger dan 65 jaar met subklinische hypothyreoïdie met TSH boven het referentiebereik maar lager dan 10 mIU/l op 2 afzonderlijke testgelegenheden met een tussentijd van 3 maanden **EN** symptomen van hypothyreoïdie.
- als de symptomen niet verbeteren, TSH opnieuw te meten en de dosis aan te passen; als de symptomen aanhouden wanneer het serum TSH binnen het referentiebereik ligt, overwegen om te stoppen met levothyroxine.

BMJ 2019 doet daarentegen een sterke aanbeveling tégen schildklierhormonen bij volwassenen met SCH. In plaats daarvan moeten klinici de progressie of resolutie van de schildklierdisfunctie bij deze volwassenen monitoren. BMJ 2019 merkt ook op dat richtlijnen in het algemeen schildklierhormonen aanbevelen voor volwassenen met TSH-niveaus boven 10 mIU/L en stelt een samenvatting voor van de huidige richtlijnen van verschillende organisaties.

ASRM 2015 merkt op dat er geen voordeel (lipidenprofiel en/of cardiovasculair risico) is van behandeling bij een TSH-niveau tussen 5 en 10 mIU/L en meldt dat de positief voorspellende waarde voor hypothyreoïdie van een TSH tussen 2,5 en 5 mIU/L klein is, terwijl er een potentieel risico is (botverlies bij vrouwen).

Bij onbehandelde subklinische hypothyreoïdie of volwassenen die gestopt zijn met levothyroxinebehandeling voor subklinische hypothyreoïdie, adviseert NICE 2019 om TSH en FT4 te controleren: eenmaal per jaar (als patiënten kenmerken hebben die wijzen op een onderliggende schildklierziekte) of eenmaal per 2 tot 3 jaar (als patiënten geen kenmerken hebben die wijzen op een onderliggende schildklierziekte). BMJ 2019 stelt ook regelmatige controlebezoeken en bloedafnames voor om progressie of resolutie te monitoren, zonder verder te specificeren.

BTA 2016 formuleert geen aanbevelingen of opmerkingen over de aanpak van subklinische hypothyreoïdie.

Voedingssupplementen

Geen van de richtlijnen formuleerde specifieke aanbevelingen over het gebruik van voedingssupplementen bij subklinische hypothyreoïdie.

5.3 Hypothyreoïden bij ouderen

Diagnose van subklinische en manifeste hypothyreoïdie bij ouderen

Geen van de richtlijnen formuleerde specifieke aanbevelingen betreffende criteria voor de diagnose van subklinische of manifeste hypothyreoïdie bij ouderen.

Aanpak van hypothyreoïdie bij ouderen

NICE 2019 beveelt aan te overwegen levothyroxine te starten in een dosering van 25 tot 50 microgram per dag met titratie voor volwassenen van 65 jaar en ouder en volwassenen met een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten.

Aanpak van subklinische hypothyreoïdie bij ouderen

Zowel BMJ 2019 als NICE 2019 bevelen geen routinematige behandeling met levothyroxine aan voor subklinische hypothyreoïdie bij oudere volwassenen.

NICE 2019 stelt dat levothyroxine moet worden overwogen voor (alle) volwassenen met een TSH-niveau van 10 IU/L of meer, maar niet voor oudere volwassenen van 65 jaar en ouder met een TSH boven het referentiebereik maar lager dan 10 mIU/liter.

Het BMJ 2019-panel was het erover eens dat de mogelijkheid van schade bijdraagt aan een sterke aanbeveling tegen routinematige behandeling met levothyroxine. BMJ 2019 meldt ook dat er hoge zekerheid is dat er weinig tot geen verschil is in algemene kwaliteit van leven, schildkliergerelateerde symptomen, depressieve symptomen, vermoeidheid, cognitieve functie, spierkracht en body mass index.

BTA 2016 suggereert dat bij ouderen hogere serum TSH en lagere vrije T4 concentraties, beide binnen het euthyroïde bereik, geassocieerd zijn met een lager risico op meerdere adverse events waaronder mortaliteit.

Opvolging van hypothyreoïdie bij ouderen

Geen van de richtlijnen formuleerde specifieke aanbevelingen betreffende de follow-up van subklinische of manifeste hypothyreoïdie bij ouderen.

5.4 Hypothyreoïdie bij zwangere vrouwen en vrouwen met fertiliteitsproblemen

5.4.1 Zwangere vrouwen

Er werden geen specifieke opmerkingen of aanbevelingen gegeven in de richtlijnen van NICE 2019 of BMJ 2019 met betrekking tot zwangerschap, met uitzondering van een algemene aanbeveling in NICE 2019 om de patiënt te informeren over hoe schildklierandoeningen en geneesmiddelen de zwangerschap en vruchtbaarheid kunnen beïnvloeden.

Diagnosing subclinical and overt hypothyroidism : criteria, screening

BTA 2016, ATA 2017 en ETA 2014 bevelen de bepaling van trimesterspecifieke referentiebereiken voor serum TSH op populatieniveau aan. Bepalingen van referentiewaarden, door beoordeling van lokale populatiegegevens die representatief zijn voor de praktijk van een zorgverlener, mogen alleen zwangere vrouwen omvatten zonder bekende schildklierziekte, met optimale jodiuminname en negatieve TPO-Ab-status (ATA 2017).

Als interne of overdraagbare zwangerschapsspecifieke TSH-referentiebereiken niet beschikbaar zijn,

- Stelt BTA 2016 volgende serum TSH-referentiewaarden voor:
 - 0,4-2,5 mU/l in het eerste trimester
 - 0,4-3,0 mU/l in het tweede en derde trimester.
- Stelt ATA 2017 een bovengrens voor van $\pm 4,0$ mU/l.
- Stelt ETA 2014 een bovengrens voor van
 - eerste trimester, 2,5 mU/l;
 - tweede trimester, 3,0 mU/l;
 - derde trimester, 3,5 mU/l.

Voor serum FT4-meting moeten methode- en trimesterspecifieke zwangerschapsreferentiebereiken worden toegepast (ATA 2017, ETA 2014).

Screening

Zowel ATA 2017 als ETA 2014 noemen de gunstige effecten van levothyroxinebehandeling op de obstetrische uitkomst, maar ze melden ook onvoldoende bewijs met betrekking tot screening op abnormale TSH-concentraties in de vroege zwangerschap dus:

ATA 2017 formuleert geen aanbeveling, noch voor noch tegen, maar beveelt aan om te testen op serum TSH als een van de volgende risicofactoren aanwezig is:

1. voorgeschiedenis van hypothyreoïdie/hyperthyreoïdie of huidige symptomen/tekenen van schildklierdysfunctie
2. Bekende positiviteit voor schildklierantilichamen of aanwezigheid van een struma
3. Voorgeschiedenis van bestraling van hoofd of nek of eerdere schildklieroperaties
4. Leeftijd >30 jaar
5. Type 1 diabetes of andere auto-immuunziekten
6. Geschiedenis van zwangerschapsverlies, vroeggeboorte of onvruchtbaarheid
7. Meerdere eerdere zwangerschappen (≥ 2)
8. Familiegeschiedenis van auto-immune schildklierziekte of schildklier dysfunctie
9. Morbide obesitas ($BMI \geq 40$ kg/m²)
10. Gebruik van amiodaron of lithium, of recente toediening van jodiumhoudend radiologisch contrast.
11. Woonachtig in een gebied met bekende matige tot ernstige jodiuminsufficiëntie

ETA 2014 beveelt geen universele screening op SCH aan, maar voegt eraan toe dat de meerderheid van de auteurs (C.D., A.H.-D., J.L., R.N.) universele screening aanbeveelt vanwege de gunstige

effecten van levothyroxinebehandeling op onbekende manifeste hypothyreoïdie, op de obstetrische uitkomst en het feit dat de gerichte aanpak een groot percentage vrouwen met SCH zal missen, vooral bij vrouwen met een mild jodiumtekort.

De ATA 2017 beveelt geen universele screening aan om lage FT4-concentraties bij zwangere vrouwen op te sporen. In plaats daarvan moeten zwangere vrouwen bij het eerste prenatale bezoek mondeling worden gescreend op een voorgeschiedenis van schildklierafwijkingen.

ASRM 2015 beveelt niet routinematig testen op anti-TPO-antilichamen aan, maar geeft toe dat testen kunnen worden overwogen als herhaalde TSH-waarden $>2,5$ mIU/L of als er andere risicofactoren voor schildklierandoeningen aanwezig zijn. Als anti-TPO-antilichamen worden aangetoond, moeten de TSH-waarden worden gecontroleerd en moet behandeling worden overwogen als de TSH-waarde meer dan 2,5 mIU/L bedraagt.

Diagnose

ETA 2014 raadt aan TSH te meten aan het begin van de zwangerschap. Als TSH verhoogd is, moeten FT4 en TPO-Ab worden bepaald. Bij verhoogd TSH en negatief TPO-Ab moet Tg-Ab worden gemeten. ATA 2017 beveelt aan om bij zwangere vrouwen met TSH-concentraties $>2,5$ mU/L de TPO-Ab-status te evalueren.

Totaal T4 (TT4) en FT4-tests zijn beide geschikt voor schildklierfunctietesten in de zwangerschap (ETA 2014).

TT4-meting (met een voor zwangerschap gecorrigeerd referentiebereik) is een zeer betrouwbare manier om de hormoonconcentratie tijdens het laatste deel van de zwangerschap te schatten. Een nauwkeurige schatting van de FT4-concentraties kan ook worden gedaan door een FT4-index te berekenen (ATA 2017).

Managing hypothyroidism

Overt hypothyroidism

BTA 2016, ATA 2017 and ETA 2014 recommend treatment of overt hypothyroidism preconception and during pregnancy with T4 to achieve the reference range. It is reasonable to target TSH level in the lower half of the trimester-specific reference range (ATA 2017) or below 2.5 mU/L (ATA 2017 and ETA 2014).

Aanpak van hypothyreoïdie

Manifeste hypothyreoïdie

BTA 2016, ATA 2017 en ETA 2014 adviseren manifeste hypothyreoïdie vóór de conceptie en tijdens de zwangerschap te behandelen met T4, met streefwaarde binnen het referentiebereik. Het is redelijk om te streven naar een TSH-niveau in de onderste helft van het trimesterspecifieke referentiebereik (ATA 2017) of lager dan 2,5 mU/L (ATA 2017 en ETA 2014).

Hypothyreoïde vrouwen die vóór de conceptie al met levothyroxine werden behandeld

De verhoging van levothyroxine mag variëren van 25 tot 50%, afhankelijk van de etiologie van de hypothyreoïdie en het TSH-niveau vóór de zwangerschap (ETA 2014).

De ATA 2017 beveelt aan de dosis LT4 met \pm 20%-30% te verhogen (d.w.z. wekelijks twee extra tabletten van de huidige dagelijkse dosering van de patiënt) en de zorgverlener dringend te verwittigen voor onmiddellijke tests en verdere evaluatie.

Manifeste hypothyreoïdie na de bevalling

ATA 2017 beveelt aan LT4 te verlagen tot de preconceptionele dosis van de patiënt. Aanvullende schildklierfunctietesten moeten ongeveer 6 weken post-partum worden uitgevoerd.

Vrouwen bij wie LT4 is gestart tijdens de zwangerschap zijn kandidaten voor het staken van LT4, vooral wanneer de LT4-dosis \leq 50 μ g/d is. Als LT4 wordt gestaakt, moet het serum TSH na ongeveer 6 weken worden geëvalueerd.

Subklinische hypothyreoïdie

De ETA 2014 beveelt in het algemeen de behandeling met levothyroxine aan van SCH die ontstaat vóór de conceptie of tijdens de zwangerschap.

- LT4 moet zorgen voor normalisatie van maternale serum TSH-waarden binnen het trimesterspecifieke zwangerschapsreferentiebereik of TSH-niveau $<2,5$ mU/l voor vrouwen met een zwangerschapswens.
- Voor nieuw gediagnosticeerde patiënten met SCH in de zwangerschap wordt een startdosis van 1,20 μ g/kg/dag aanbevolen (ETA 2014).

ARSM 2015 adviseert te behandelen wanneer de TSH $>2,5$ mIU/L is tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

ATA 2017 formuleert bereik-specifieke aanbevelingen:

- LT4-therapie wordt aanbevolen voor
 - TPO-Ab-positieve vrouwen met een TSH groter dan het zwangerschapsspecifieke referentiebereik.
 - TPO-Ab-negatieve vrouwen met een TSH groter dan 10,0 mU/L.
- LT4-therapie kan worden overwogen voor
 - TPO-Ab-positieve vrouwen met TSH-concentraties $>2,5$ mU/L en onder de bovengrens van het zwangerschapsspecifieke referentiebereik.
 - TPO-Ab-negatieve vrouwen en TPO-Ab-negatieve vrouwen met TSH-concentraties hoger dan het zwangerschapsspecifieke referentiebereik en lager dan 10,0 mU/L.
- LT4-therapie wordt niet aanbevolen voor TPO-Ab-negatieve vrouwen met een normaal TSH (TSH binnen het zwangerschapsspecifieke referentiebereik of $<4,0$ mU/L indien niet beschikbaar).

Subklinische hypothyreoïdie na de bevalling

ETA 2014 beveelt aan de LT4-dosis te verlagen tot de preconceptionele dosis.

Vrouwen bij wie tijdens de zwangerschap SCH wordt vastgesteld met TSH lager dan 5 mU/l en negatief TPO-Ab kunnen na de bevalling stoppen met levothyroxine en 6 weken na de bevalling de schildklierfunctie laten controleren.

Vrouwen bij wie tijdens de zwangerschap SCH wordt vastgesteld, moeten 6 maanden en 1 jaar na de bevalling opnieuw worden beoordeeld om na te gaan of levothyroxine nodig blijft (ETA 2014).

Andere schildklierhormoonpreparaten

De BTA 2016 doet een specifieke aanbeveling tegen LT4 + LT3 combinatietherapie in de zwangerschap. Zowel ATA 2017 als ETA 2014 bevelen andere schildklierpreparaten dan T4, zoals T3 of schildklierextract, niet aan.

Een rol voor voedingssupplementen?

Jodium

Zowel ATA 2017 en ETA 2014 als de WHO (zoals gerapporteerd in ATA 2017) adviseren een dagelijkse jodiuminname tijdens zwangerschap en borstvoeding van 250 µg. Dit mag niet meer zijn dan 500 µg/d. Zij merken beide op dat dit gewoonlijk wordt verstrekt door aanvulling met formules die 150 µg jodium/dag bevatten, idealiter beginnend vóór de conceptie.

ATA 2017 beveelt kaliumjodide als jodiumvorm aan, 3 maanden voor de geplande zwangerschap, en stelt dat strategieën mogelijk zullen moeten verschillen naargelang het land van herkomst.

ATA 2017 waarschuwt met name voor voedingssupplementen zoals kelp en sommige jodiumpreparaten die zeer grote hoeveelheden jodium kunnen bevatten (enkele duizenden keren hoger dan de dagelijkse bovengrens).

Het Institute of Medicine (zoals gerapporteerd in ATA 2017) beveelt als doelen voor individuele totale dagelijkse jodiuminname (uit dieet en supplementen):

- 150 µg/d voor vrouwen die een zwangerschap plannen,
- 220 µg/d voor zwangere vrouwen,
- 290 µg/d voor vrouwen die borstvoeding geven,
- de toelaatbare bovengrens voor dagelijkse jodiuminname is 1100 µg/d bij alle volwassenen, inclusief zwangere vrouwen.

ATA 2017 merkt op dat in Europa veel landen, **waaronder België**, Tsjechië, Denemarken, Frankrijk, Letland, Noorwegen, Spanje en het Verenigd Koninkrijk, een aanzienlijk jodiumtekort bij hun zwangere bevolking hebben vastgesteld.

In landen en regio's met weinig middelen waar noch de jodisatie van zout noch dagelijkse jodiumsupplementen haalbaar zijn, kan een eenmalige jaarlijkse dosis van ± 400 mg jodiumhoudende olie voor zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden gebruikt als tijdelijke maatregel om kwetsbare bevolkingsgroepen te beschermen. Dit mag niet

worden gebruikt als langetermijnstrategie of in regio's waar andere opties beschikbaar zijn (ATA 2017)

ATA 2017 stelt dat het niet nodig is jodiumsuppletie te starten **bij zwangere vrouwen die worden behandeld voor hyperthyreoïdie** of die LT4 gebruiken.

ETA 2014 specificeert ook dat de effectiviteit en ongewenste effecten van jodiumprofylaxe samen met of zonder levothyroxinetherapie bij **subklinisch hypothyroïde vrouwen** moeten worden beoordeeld.

Selenium

ATA 2017 beveelt geen seleniumpuppletie aan voor de behandeling van TPO-Ab-positieve vrouwen tijdens de zwangerschap.

Opvolging van schildklierhypofunctie bij zwangere vrouwen

ATA 2017 beveelt aan om **vrouwen met manifeste en subklinische hypothyreoïdie** (behandeld of onbehandeld) of vrouwen met een **risico op hypothyreoïdie** (bijv. patiënten die euthyreoïdie zijn maar TPO-Ab of TgAb positief, post-hemithyroidectomie, of behandeld met radioactief jodium) te controleren aan de hand van:

- serum TSH-meting om de 4 weken tot halverwege de zwangerschap
- ten minste eenmaal rond 30 weken zwangerschap.

ETA 2014 adviseert om **subklinische hypothyreoïdie** tijdens de zwangerschap te controleren door:

- elke 4-6 weken TSH-waarden te controleren tijdens het eerste trimester
- eenmaal tijdens de tweede en derde trimesters

Voor vrouwen met adequaat behandelde hypothyreoïdie beveelt de ATA 2017 geen andere maternale of foetale testen aan (zoals seriële foetale echo's, prenatale testen, en/of umbilical blood sampling) dan het meten van de maternale schildklierfunctie, tenzij dit nodig is vanwege andere omstandigheden van de zwangerschap. Een uitzondering hierop vormen vrouwen met de ziekte van Graves die doeltreffend worden behandeld met ¹³¹I-ablatie of chirurgische resectie, bij wie monitoring van TSH-receptorantilichamen (TR-Ab) noodzakelijk is.

Voor **hypothyroïde vrouwen** die behandeld worden met LT4 en die een **zwangerschap plannen**, beveelt de ATA 2017 aan het serum TSH vóór de conceptie te evalueren en de LT4-dosis aan te passen om een TSH-waarde tussen de onderste referentiegrens en 2,5 mU/L te bereiken.

5.4.2 Vrouwen met fertiliteitsproblemen

Relatie tussen schildklierhypofunctie en fertiliteitsproblemen

Manifeste hypothyreoïdie

ETA 2021 suggereert dat manifeste hypothyreoïdie in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op ongewenste effecten op de vruchtbaarheid en op vroege en late complicaties van de zwangerschap.

Subklinische hypothyreoïdie

ASRM 2015 meldt dat er onvoldoende bewijs is dat SCH (gedefinieerd als TSH > 2,5 mIU/L met een normale FT4) geassocieerd is met infertiliteit. Hetzelfde wordt gesuggereerd door ETA 2021. ETA 2021 merkt echter op dat de associatie met ongunstige fertiliteitsuitkomsten naar boven lijkt te komen bij TSH-niveaus > 4,0 mIU/L.

Auto-immuniteit

Volgens ASRM 2015 is er goede onderbouwing dat schildklierautoimmuniteit geassocieerd is met miskraam en is het redelijk onderbouwd dat het geassocieerd is met infertiliteit. ETA 2021 meldt een verhoogde prevalentie van schildklierantilichamen (TAI) (voornamelijk TPO-Ab) bij vrouwen met herhaaldelijk zwangerschapsverlies en subfertiliteit en geassocieerd met lagere anti-mullerian hormoon (AMH)-waarden.

Screening op schildklierhypofunctie bij vrouwen met fertiliteitsproblemen

ATA 2017 stelt dat er onvoldoende bewijs is om te adviseren voor of tegen universele screening op abnormale TSH-concentraties vóór de conceptie, met uitzondering van vrouwen die geassisteerde reproductie plannen of die gekend zijn met TPO-Ab positiviteit.

Zowel ATA 2017 als ETA 2021 bevelen evaluatie van serum TSH aan voor alle vrouwen die zorg zoeken voor infertiliteit. Hetzelfde wordt redelijk geacht door ASRM 2015.

ETA 2021 beveelt ook screening op TPO-Ab aan en vermeldt dat Tg-Ab systematisch kan worden toegevoegd naargelang de regels van de lokale regelgevende instantie. ETA 2021 stelt voor te screenen op verhoogd Tg-Ab bij subfertiele vrouwen met TSH-waarden > 2,5 mIU/L en zonder verhoogde TPO-Ab-waarden.

ETA 2021 beveelt ook aan te screenen op serum TSH en auto-immuniteit bij

- vrouwen met primaire ovariële insufficiëntie (POI) en verminderde ovariële reserve (DOR),
- subfertiele vrouwen met onverklaarde subfertiliteit,
- subfertiele vrouwen in hun latere reproductieve jaren (d.w.z. ≥ 35 jaar).

ASRM 2015 beveelt niet routinematig TPO-Ab testen aan, maar stelt voor dit te overwegen bij herhaalde TSH-waarden > 2,5 mIU/L of wanneer andere risicofactoren voor schildklierandoeningen aanwezig zijn.

ASRM stelt ook dat als anti-TPO-antilichamen worden gedetecteerd, de TSH-waarden moeten worden gecontroleerd.

Aanpak van schildklierhypofunctie

Manifeste hypothyreoïdie

ATA 2017 en ETA 2021 zijn het erover eens om LT4-behandeling aan te bevelen voor vrouwen met infertiliteit en manifeste hypothyreoïdie die zwanger willen worden.

Subklinische hypothyreoïdie

ATA 2017 stelt dat er onvoldoende bewijs is om te bepalen of LT4-therapie de fertiliteit verbetert bij vrouwen met subklinische hypothyreoïdie die thyroïd auto-antilichaam-negatief zijn en die streven naar natuurlijke conceptie (die geen geassisteerde voortplantingstechnieken ondergaan). Maar het kan opnieuw worden overwogen gezien het vermogen om progressie naar meer significante hypothyreoïdie te voorkomen zodra zwangerschap is bereikt en het minimale risico dat lage doses (25-50 µg/d) met zich meebrengen.

ETA 2021 en ARSM 2015 bevelen eerder LT4-behandeling aan wanneer TSH-waarden boven 4,0 mIU/L liggen om de niveaus onder 2,5 mIU/L te houden.

ASRM 2015 voegt hieraan toe dat als de TSH-waarden vóór de zwangerschap tussen 2,5 en 4 mIU/L liggen, de behandelingsopties bestaan uit monitoring van de waarden en behandeling wanneer TSH >4 mIU/L, of behandeling met levothyroxine om TSH <2,5 mIU/L te handhaven.

Auto-immuniteit

ATA 2017 formuleert geen aanbevelingen met betrekking tot LT4-therapie voor niet-zwangere, thyroïd auto-antilichaam-positieve euthyroïde vrouwen die een natuurlijke conceptie nastreven (en geen ART ondergaan) omdat er onvoldoende bewijs is om te bepalen of het de vruchtbaarheid verbetert.

ETA 2021:

- beveelt LT4-behandeling aan bij vrouwen met TAI en **TSH-spiegels >4,0 mIU/L** om TSH-spiegels <2,5 mIU//L te houden.
- stelt LT4-behandeling voor bij subfertiele vrouwen met TAI en **serum TSH >2,5 mIU/L** op individuele basis om optimale ovariële reserve en optimale embryo-ontwikkeling mogelijk te maken.

ARSM 2015 stelt behandeling te overwegen als **TPO-Ab** wordt gedetecteerd en **TSH-niveau hoger is dan 2,5 mIU/L**.

Rol van voedingssupplementen

Geen van de richtlijnen formuleerde specifieke aanbevelingen betreffende het gebruik van voedingssupplementen voor schildklierhypofunctie bij vrouwen met fertiliteitsproblemen.

Opvolging van schildklierhypofunctie bij vrouwen met fertiliteitsproblemen

Geen van de richtlijnen formuleerde specifieke aanbevelingen betreffende de opvolging van de schildklierfunctie bij vrouwen met fertiliteitsproblemen.

5.5 Hypothyreoïdie en lichaamsgewicht

Verband tussen hypothyreoïdie en lichaamsgewicht/wijziging van schildklierfunctie bij obesitas

Er waren geen specifieke aanbevelingen of opmerkingen in NICE 2019 en BMJ 2019.

ESE 2020 is een richtlijn betreffende endocrinologisch onderzoek bij obesitas waarin specifiek het verband tussen schildklierfunctie en lichaamsgewicht is besproken. Andere richtlijnen waren meer algemeen over obesitas en hebben niet over dit verband gerapporteerd.

ESE 2020 beveelt aan dat gewichtsverlies bij obesitas wordt benadrukt als sleutel tot het herstel van hormonale onevenwichtigheden.

Bij obesitas is een hogere prevalentie van subklinische hypothyreoïdie aangetoond.

- Obesitas wordt niet veroorzaakt door andere endocriene ziekten of hormonale verstoringen.
- Voor de meeste hormonen (TSH, cortisol, testosteron) wordt het juiste evenwicht hersteld na gewichtsvermindering.
- Hypothyreoïdie draagt bij tot een ongunstig lipidenprofiel en verhoogt dus mogelijk het vasculair risico.
- Behandeling van manifeste hypothyreoïdie leidt slechts tot een bescheiden gewichtsverlies (gewoonlijk van minder dan 10%), hetgeen erop wijst dat ernstige obesitas meestal niet secundair is aan hypothyreoïdie.
- Longitudinale studies suggereren dat veranderingen in schildklierhormonen eerder neveneffecten zijn van een toenemend lichaamsgewicht dan de oorzaak. Dit suggereert dat bij obesitas de stijging van serum TSH (bij afwezigheid van schildklier auto-antilichamen) waarschijnlijk eerder een adaptieve reactie is dan de primaire gebeurtenis.

Screening

ESE 2020 beveelt aan dat alle patiënten met obesitas worden getest op schildklierfunctie, rekening houdend met geneesmiddelen en voedingssupplementen die interfereren met hormoonmetingen. Soortgelijke adviezen werden geformuleerd door VA/DoD 2020 en NHG 2020.

Behandeling van hypothyreoïdie bij patiënten met obesitas

ESE 2020 adviseert dat manifeste hypothyreoïdie (verhoogd TSH en verlaagd FT4) wordt behandeld bij obesitas, ongeacht antilichamen.

ESE 2020: voor obese patiënten worden dezelfde normale hormonale waarden toegepast als voor niet-obese patiënten.

VA/DoD 2020: normalisatie van de hypothyroïde toestand gaat gepaard met kleine gewichtsverliezen (meestal minder dan 1 kg), die niet duurzaam zijn na 12 - 24 maanden.

BTA 2016 (van ATA) is van mening dat er onvoldoende bewijs van voordeel is om aan te bevelen dat behandeling met L-T4 gericht is op het bereiken van laag-normale serum TSH-waarden of hoog-normale serum T3-waarden bij patiënten met hypothyreoïdie, inclusief patiënten met overgewicht.

In NICE 2019 en BMJ 2019 zijn geen specifieke aanbevelingen of opmerkingen opgenomen.

Thyroid hormones for obese patients without hypothyroidism

BTA 2016 (from ATA) and ESE 2020 recommend against the treatment of obesity with LT4 or LT3 in euthyroid individuals.

Va/DoD 2020 while not making formal recommendations warns against the risks associated with hyperthyroidism (particularly cardiac, ocular, bone, and neuropsychiatric) and mentions that intentional creation of a hyperthyroid state is highly inadvisable for weight loss.

No specific recommendations or comments were provided in NICE 2019 and BMJ 2019.

Schildklierhormonen voor obese patiënten zonder hypothyreoïdie

BTA 2016 (van ATA) en ESE 2020 raden de behandeling van obesitas met LT4 of LT3 bij euthyreïden af.

Va/DoD 2020 doet geen formele aanbevelingen, maar waarschuwt voor de risico's van hyperthyreoïdie (met name cardiaal, oculair, op vlak van botmineralisatie en neuropsychiatrisch) en vermeldt dat het opzettelijk creëren van een hyperthyreoïdie zeer af te raden is voor gewichtsverlies.

NICE 2019 en BMJ 2019 bevatten geen specifieke aanbevelingen of opmerkingen.

5.6 Aanpak op basis van symptomatologie versus biochemische parameters

5.6.1 Symptomatologie of biochemische parameters

Symptomatologie en biochemische parameters

Hypothyreoïdie

NICE 2019 en BTA 2016: het doel is om TSH-spiegels binnen het referentiebereik te houden bij de behandeling van primaire hypothyreoïdie. Beide bevelen aan rekening te houden met optimaal welzijn (door aanpassing van de dosis levothyroxine als de symptomen aanhouden-NICE 20191) en overbehandeling te vermijden (iatrogene thyrotoxicose).

NICE 2019: Het kan tot 6 maanden duren voordat de TSH-spiegel terugkeert naar het referentiebereik.

BTA 2016 (van ATA) :

- Symptomen alleen missen gevoeligheid en specificiteit en worden daarom niet aanbevolen voor het beoordelen van adequaatheid van de substitutie bij afwezigheid van

biochemische beoordeling. Symptomen moeten worden gevolgd, maar beschouwd in de context van serum TSH-waarden, relevante comorbiditeiten en andere mogelijke oorzaken.

- Er ontbreken gegevens over de gevestigde instrumenten voor het meten van symptomen van hypothyreoïdie, met betrekking tot hun gevoeligheid en specificiteit in de "dagelijkse" klinische setting om het routinematig klinisch gebruik ervan aan te bevelen.

Als patiënten die worden behandeld voor hypothyreoïdie maar met normale serum TSH-waarden een suboptimale gezondheidsstatus blijven ervaren, beveelt BTA 2016 (van ATA) aan de symptomen van deze patiënten te erkennen, en te evalueren of er alternatieve oorzaken kunnen zijn.

Gesuggereerde verklaringen (van ETA) van persisterende symptomen zijn onder andere het bewustzijn van het hebben van een chronische ziekte, de aanwezigheid van geassocieerde auto-immuunziekten, schildklier auto-immuniteit op zich (onafhankelijk van schildklierfunctie), en ontoereikendheid van L-T4 behandeling om fysiologische T4 en T3 concentraties in serum en weefsel te herstellen als verklaringen voor aanhoudende symptomen.

Volgens BTA 2016 (van ATA) is er onvoldoende bewijs van voordeel om aan te bevelen dat behandeling met L-T4 moet worden gericht op het bereiken van laag-normale serum TSH-waarden of hoog-normale serum T3-waarden bij patiënten met hypothyreoïdie.

BTA 2016 (van ATA) beveelt serum T3 niet aan als therapeutisch doel bij de behandeling van hypothyreoïdie. De betekenis van verstoringen in serum T3-concentraties binnen het referentiebereik, of van mild verlaagd serum T3, is onbekend.

BTA 2016 (van ATA) beveelt geen weefselbiomarkers van schildklierhormoonwerking aan voor routinematig klinisch gebruik, buiten de onderzoekssetting.

Subklinische hypothyreoïdie

NICE 2019 beveelt aan de symptomen te controleren en "Als de symptomen niet verbeteren na het starten van levothyroxine, meet dan opnieuw TSH en pas de dosis aan als het niveau verhoogd blijft. Als de symptomen aanhouden wanneer het serum TSH binnen het referentiebereik ligt, overweeg dan te stoppen met levothyroxine en volg de aanbevelingen over het opvolgen van onbehandelde subklinische hypothyreoïdie en het opvolgen na het stoppen van de behandeling. "

BMJ 2019 raadt behandeling van subklinische hypothyreoïdie af en formuleert daarom geen aanbevelingen of opmerkingen over evaluatie van de behandeling.

5.6.2 Vermoeidheid

Vermoeidheid

BTA 2016 (van ATA) raadt het gebruik van L-T4 behandeling af bij patiënten met aspecifieke symptomen en normale schildklierwaarden, omdat er geen rol bestaat voor gebruik van L-T4 in deze situatie. NICE fatigue beveelt ook aan geen geneesmiddelen of supplementen aan te bieden om het chronisch vermoeidheidssyndroom te genezen.

Zowel NICE fatigue als DEGAM 2017 adviseren om laboratoriumonderzoek inclusief TSH uit te voeren als chronische vermoeidheid primair onverklaard is.

Vanuit NICE 2019 en BMJ 2019 zijn geen specifieke aanbevelingen of opmerkingen gegeven.

5.6.3 Anti-aging

Anti-aging

BTA 2016 (van ATA) raadt het gebruik van L-T4 behandeling af bij patiënten met aspecifieke symptomen en normale schildklierwaarden, omdat er geen rol bestaat voor gebruik van L-T4 in deze situatie.

Vanuit NICE 2019 en BMJ 2019 zijn geen specifieke aanbevelingen of opmerkingen met betrekking tot anti-aging gegeven.

5.6.4 Suppressietherapie bij euthyreoot multinodulair struma

Suppressietherapie bij euthyreoot multinodulair struma

NICE 2019 beveelt geen behandeling aan voor volwassenen met een goedaardige schildkliervergroting, een normale schildklierfunctie en milde of geen symptomen, tenzij zij ademhalingsmoeilijkheden hebben of er klinische bezorgdheid is, bijvoorbeeld vanwege een duidelijke luchtwegvernauwing (NICE 2019).

AACE/ACE/AME 2016 beveelt geen LT4-suppressieve therapie aan voor goedaardige noduli, maar **beveelt niet-suppressieve LT4-ervanging aan** voor jonge patiënten met subklinische hypothyreoïdie en goedaardige noduli. Niet-suppressieve LT4-behandeling of jodiumsuppletie kan worden overwogen voor jonge patiënten met een klein nodulaire struma en hoog-normale TSH-waarden.

Niet-suppressieve LT4-therapie wordt niet aanbevolen om recidief na lobectomie te voorkomen wanneer het serum TSH binnen het normale bereik blijft.

Vanuit NICE 2019 en BTA 2016 zijn geen specifieke aanbevelingen of opmerkingen gegeven.

5.6.5 T3 versus T4

T3 versus T4

NICE 2019 en BTA 2016 (van ATA en ETA) bevelen beide LT4 aan als eerstelijnsbehandeling van hypothyreoïdie.

Andere schildklierhormoonpreparaten

NICE 2019 beveelt aan geen liothyronine (alleen of in combinatie) of natuurlijk schildklierextract aan te bieden voor primaire hypothyreoïdie, omdat er onvoldoende bewijs is dat het voordelen biedt boven levothyroxine monotherapie, en de bijwerkingen op lange termijn onzeker zijn.

Zonder formeel aanbevelingen te formuleren, meldt de BTA 2016 (van ATA) dat er geen overtuigend bewijs is voor het routinematig gebruik van LT3 of schildklierextracten en dat er potentiële veiligheidsproblemen zijn. BTA 2016 voegt hieraan toe (van ATA) dat langer lopende gecontroleerde klinische studies met een langer werkende vorm van L-T3 nodig zijn, alvorens synthetische L-T3 therapie voor routinematig klinisch gebruik te overwegen.

Combinatietherapie L-T4+L-T3

Zowel BTA 2016 als NICE 2019 adviseren om geen L-T4 + L-T3 combinatietherapie te gebruiken bij patiënten met hypothyreoïdie. L-T4 + L-T3 wordt niet aanbevolen bij zwangerschap en bij patiënten met hartritmestoornissen (BTA 2016, van ATA).

BTA 2016 voegt toe:

- Bij een vermoeden van allergie voor een hulpstof van standaard schildklierhormoonpreparaten die niet vermeden kan worden, kan het redelijk zijn om het gebruik van samengestelde producten te overwegen (van ATA).
- L-T4 + L-T3 zou kunnen worden overwogen als experimentele aanpak bij therapietrouwe LT4-behandelde hypothyreoïden die aanhoudende klachten hebben ondanks serum TSH-waarden binnen het referentiebereik (van ETA). Vanuit ATA wordt een routinematige proefbehandeling, buiten de context van een formele klinische trial, niet aangeraden.
- Indien een proef wordt gegeven,
 - moeten de patiënten ondubbelzinnig geen baat hebben gehad bij L-T4,
 - het moet tot stand komen na een open discussie over de onzekere voordelen, de waarschijnlijke risico's van overtollige vervanging en het gebrek aan veiligheidsgegevens op lange termijn, met documentatie van de overeenstemming,
 - het moet onder toezicht staan van erkende endocrinologen.
- Toekomstig onderzoek naar de vraag of er subgroepen zijn van mensen die voor hypothyreoïdie worden behandeld en die baat zouden kunnen hebben bij combinatietherapie, wordt aangemoedigd (van ATA).
- Veel artsen zijn het er misschien niet mee eens dat een proef met een combinatietherapie L-T4/L-T3 gerechtvaardigd is; hun klinisch oordeel moet als geldig worden erkend.
- De voorkeur voor L-T4 + L-T3 combinatietherapie kan worden beïnvloed door polymorfismen in genen voor de schildklierhormoonroute, met name in schildklierhormoontransporters en deiodinases (van ETA). Genetische tests worden echter niet aanbevolen (van ATA) als leidraad voor de keuze van een therapie.

BTA 2016 geeft ook aanbevelingen (van ETA) voor toediening en opvolging van L-T4 + L-T3 combinatietherapie:

- Start L-T4+L-T3 bij een L-T4/L-T3 dosisverhouding tussen 13:1 en 20:1 naar gewicht.
- L-T4 kan eenmaal daags worden gegeven, en de dagelijkse L-T3-dosis moet (indien mogelijk) in twee doses worden verdeeld, één voor het ontbijt en de grootste voor het slapen gaan.
- Beschikbare combinatiepreparaten bevatten een dosisverhouding L-T4/L-T3 die lager is dan 13:1, zodat wordt aanbevolen afzonderlijke L-T4- en L-T3-tabletten te gebruiken.

- L-T4+L-T3 moet worden gecontroleerd met schildklierfunctietests L-T4 en L-T3 in bloedstalen die vóór de ochtenddosering worden afgenomen, waarbij moet worden gestreefd naar normale waarden.
- Als dosisaanpassing van de combinatietherapie L-T4+L-T3 nodig is om normale serumwaarden te bereiken, moet de dosis L-T3 bij voorkeur worden gewijzigd.
- Stop na 3 maanden als er geen verbetering optreedt.

5.7 Opvolging, ongewenste effecten en drug-drug-interacties

Follow-up van de behandeling

NICE 2019 geeft een lijst van informatie die zij aanbevelen te bezorgen aan mensen met een schildklierziekte en hun familie of zorgverleners, over hun ziektebeeld en de medicatie (levothyroxine).

Zowel NICE 2019 als BTA 2016 bevelen TSH-monitoring aan na initiatie van L-T4 voor primaire hypothyreoïdie tot een stabiel niveau is bereikt.

- NICE 2019 beveelt elke 3 maanden aan (stabiel niveau is 2 vergelijkbare metingen binnen het referentiebereik, met een tussentijd van 3 maanden).
- BTA 2016 adviseert intervallen van 6-8 weken tot stabilisatie en vervolgens 4-6 maanden zonder aanvullende specificaties.

Beiden bevelen een TSH-meting van eenmaal per jaar aan na stabilisatie.

Voor volwassenen die symptomen van hypothyreoïdie blijven vertonen na het starten van levothyroxine beveelt NICE 2019 ook aan om FT4- en TSH-meting te overwegen.

Subklinische hypothyreoïdie

BMJ 2019 stelt voor om op lange termijn regelmatig bezoeken af te spreken en bloed af te nemen om de hormoonspiegels te controleren, zonder tijdsintervallen te noemen.

Ongewenste effecten

BTA 2016 spreekt zich uit tegen doelbewuste serum TSH-suppressie met hooggedoseerde schildklierhormoonvervangings therapie (serum TSH < 0,1 mU/L) omdat dit een risico inhoudt op ongewenste effecten zoals hartritmestoornissen waaronder voorkamerfibrilleren, beroertes, osteoporose en fracturen. Dit geldt vooral voor ouderen en postmenopauzale vrouwen.

In de context van subklinische hypothyreoïdie was BMJ 2019 voor jongere bezorgd over mogelijke nadelige cardiovasculaire effecten op lange termijn en het risico op een vertraagde diagnose van een andere aandoening zoals een stemmingsstoornis. Voor ouderen was BMJ 2019 bezorgd over een signaal van schade (mortaliteit). BMJ 2019 noemt het risico op overdosering en symptomen van hyperthyreoïdie.

Overschakelen tussen preparaten

Volgens het BTA 2016 wordt het voorschrijven van een merk of leverancier op naam niet nodig geacht voor de overgrote meerderheid van de patiënten die L-T4 gebruiken. Dit werd gemotiveerd door de aanbevelingen van The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency die de kwaliteit en de consistentie van L-T4-tabletten op de Britse markt waarborgen.

Interacties

In geen van de richtlijnen werden specifieke aanbevelingen of opmerkingen over interacties gegeven.

6 Supplementen. Samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek.

6.1 Jodium vs placebo voor manifeste hypothyreoïdie

Een systematische review (NICE 2019(3)) zocht RCT's die supplementatie met jodium vergeleken met placebo bij (manifeste) hypothyreoïdie.

Er werden geen RCT's gevonden.

We vonden geen bijkomende RCT's die aan onze inclusiecriteria voldeden.

6.2 Jodium vs placebo voor subklinische hypothyreoïdie

Een systematische review (NICE 2019(3)) zocht RCT's die supplementatie met jodium vergeleken met placebo bij subklinische hypothyreoïdie.

Er werden geen RCT's gevonden.

We vonden geen bijkomende RCT's die aan onze inclusiecriteria voldeden.

6.3 Selenium vs placebo voor manifeste hypothyreoïdie

Een systematische review (NICE 2019(3)) zocht RCT's die supplementatie met selenium vergeleken met placebo bij (manifeste) hypothyreoïdie.

Er werden geen RCT's gevonden.

We vonden geen bijkomende RCT's die aan onze inclusiecriteria voldeden.

6.4 Selenium vs geen behandeling voor subklinische hypothyreoïdie

Selenium versus no treatment for subclinical hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis			
Bibliography: Pirola 2016			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Participants with restored euthyroidism (TSH ≤ 4,5 mIU/L)	196 (192 analyzed) 1 study 4 months	Selenium: 30/96 (31,3%) No treatment: 3/96 (3,1%) P<0.0001 SS More participants with restored euthyroidism with selenium	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 high risk of selective reporting, unclear funding, open label Consistency: NA Directness: -1 single center Imprecision: -1 (small number of events)

In de referentielijst van een review vonden we een ongeblindeerde RCT (Pirola 2016) die supplementatie met selenium (83 mcg/dag) vergeleek met geen behandeling bij een populatie van patiënten met subklinische hypothyreoïdie door de ziekte van Hashimoto. De duur van de supplementatiebehandeling was 4 maanden.

Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: er was een hoog risico op bias door selectief rapporteren: ongewenste effecten worden niet vermeld, de primaire uitkomst wordt niet in de tekst gedefinieerd, er wordt enkel een deel van de resultaten van de uitkomsten TSH/vrij T4/TPO-Ab geanalyseerd voor de vergelijking tussen selenium en geen behandeling. De sponsor van deze studie werd niet vermeld. Deze studie was niet geblindeerd; het is onduidelijk in hoeverre dit de meting van de objectieve uitkomstmaat zou kunnen beïnvloed hebben.

In een populatie met **subklinische hypothyreoïdie door Hashimoto-thyreoïditis**, resulteerde een **supplementatie met selenium** in **meer herstelde euthyreoïdie** in vergelijking met geen behandeling.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

6.5 Ijzer vs placebo voor manifeste of subklinische hypothyreoïdie

We vonden geen RCT's die aan onze inclusiecriteria voldeden.

6.6 Omega 3 vs placebo voor manifeste of subklinische hypothyreoïdie

We vonden geen RCT's die aan onze inclusiecriteria voldeden.

6.7 Vitamin D in hypothyroidism or subclinical hypothyreoïdie.

Er zijn niet veel studies over vitamine D bij hypothyreoïdie.

We vonden enkele studies die niet voldeden aan onze inclusiecriteria omwille van steekproefgrootte, duur, of het ontbreken van relevante uitkomstmaten (zie Appendix en lijst van geëxcludeerde studies). Het doel van de meeste van deze studies was om het effect van vitamine D op TPO-antilichamen bij auto-immune thyroïdaandoeningen te evalueren.

We vonden 1 studie die onze zoekvraag beantwoordde en voldeed aan onze inclusiecriteria (zie hieronder).

Vitamine D versus placebo bij patiënten met hypothyreoïdie

Vitamin D 50.000 IU 1x/w versus placebo in hypothyroid patients			
Bibliography: Talaei 2018(18)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
TSH change from baseline (PO)	201 1 study	VIT D $-0.4 \pm 0.6 \mu\text{IU/mL}$ Pla $+0.1 \pm 2.0 \mu\text{IU/mL}$ P = 0.02 SS in favour of vit D	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ LOW Study quality:-1 unclear reporting on exclusion, age..., short study duration Consistency: NA Directness: short duration, see Study quality Imprecision: -1 low number of participants
T4 change from baseline (PO)	201 1 study	Vit D $+0.2 \pm 3.0 \mu\text{g/dL}$ Pla $-0.3 \pm 2.7 \mu\text{g/dL}$	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ LOW Study quality:-1 unclear reporting, short study duration

		P=0.22 NS	Consistency: NA Directness: short duration, see Study quality Imprecision: -1 low number of participants
T3 change from baseline (PO)	201 1 study	Vit D $0.01 \pm 0.6 \mu\text{g/dL}$ Pla $-0.1 \pm 0.5 \mu\text{g/dL}$ P=0.23 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 unclear reporting, short study duration Consistency: NA Directness: short duration, see Study quality Imprecision: -1 low number of participants
Adverse events	201 1 study	<i>'No side effects were reported following the consumption of vitamin D supplements in participants throughout the study'</i>	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 unclear reporting, no short study duration, Consistency: NA Directness: short duration, see Study quality Imprecision: -1 low number of participants

In deze RCT werd 50 000 IU vitamine D per week vergeleken met placebo bij 201 Iraanse patiënten met hypothyreoïdie die een stabiele dosis levothyroxine namen en tussen 20 en 60 jaar oud waren. De studieduur was 12 weken.

Het doel van deze studie was om het effect van vitamine D op de schildklierfunctie te evalueren.

Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken.

- *Dit is één kleine studie met een korte studieduur. Idealiter zouden we een grotere groep patiënten willen bestuderen en hen langer opvolgen, aangezien hypothyreoïdie een chronische aandoening is.*
- *De dosis vitamine D in deze studie is vrij hoog vergeleken met de Europese SKP.*
- *Er zijn problemen met de studiekwaliteit: er worden bijvoorbeeld geen exclusiecriteria vermeld, er werden geen geplande eindpunten met betrekking tot veiligheid geanalyseerd, het geslacht van de deelnemers wordt niet vermeld en er zijn problemen met de blinding.*

Op 12 weken was er een statistisch significante vermindering van het TSH in de vitamine D-groep in vergelijking met de placebo-groep.

Er was geen statistisch significant verschil van T4- of T3-concentratie.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

De auteurs van de studie geven aan dat er geen ongewenste effecten werden gerapporteerd bij de inname van vitamine D tijdens de studie. De auteurs beschrijven echter niet of en op welke manier ongewenste effecten in deze studie werden beoordeeld.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

7 Ouderen. Samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek.

7.1 Levothyroxine vs placebo voor oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyreoïdie

T4 vs placebo for older adults (65+) with subclinical hypothyroidism			
Bibliography: Stott 2017(4); Gencer 2020(19); Gonzalez 2019(20); Stuber 2020(21); Wildisen 2021(22), Zijlstra 2021(23)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Change in the Hypothyroid Symptoms score (PO)* at one year from the ThyPRO (thyroid-specific) questionnaire <i>range of scale is 0 to 100, with higher scores indicating more symptoms; minimum clinically important difference: 9 points</i>	737 (1 study) 12 months	Levothyroxine: 16.6±16.9 Placebo: 16.7±17.5 Difference (95% CI): 0.0 (-2.0 to 2.1) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 primary outcome changed Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok
Tiredness score (PO)* at one year from the ThyPRO (thyroid-specific) questionnaire <i>range of scale is 0 to 100, with higher scores indicating more tiredness; minimum clinically important difference: 9 points</i>	737 (1 study) 12 months	Levothyroxine: 28.7±20.2 Placebo: 28.6±19.5 Difference (95% CI): 0.4 (-2.1 to 2.9) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 primary outcome changed Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok
Health-related quality of life EQ-5D descriptive score	737 (1 study) 12 months	Levothyroxine: 0.833±0.191 Placebo: 0.853±0.212 Difference (95% CI): -0.025 (-0.050 to 0.000)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok

<p>(non-thyroid-specific questionnaire) range from -0.59 to 1.00, with higher scores indicating better quality of life</p>		<p>P=0.05 NS</p>	
<p>Health-related quality of life</p> <p>EQ-5D VAS score (non-thyroid-specific questionnaire)</p> <p>range from 0 to 100, with higher scores indicating better quality of life</p>	<p>737 (1 study) 12 months</p>	<p>Levothyroxine: 77.3±15.6 Placebo: 77.4±13.7 Difference (95% CI): -1.3 (-3.2 to 0.6)</p> <p>NS</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok</p>
<p>TSH (mIU/L)</p>	<p>737 (1 study) 12 months</p>	<p>Levothyroxine: 3.63±2.11 Placebo: 5.48±2.48 Difference (95% CI): -1.92 (-2.24 to -1.59)</p> <p>SS P <0.001</p> <p>Lower TSH with levothyroxine</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok</p>
<p>Hyperthyroid Symptoms score</p> <p>The score on the Hyperthyroid Symptoms scale was recorded as a measure of possible adverse effects (on a scale from 0 to 100, with higher scores indicating more symptoms; minimum clinically important difference has</p>	<p>737 (1 study) 12 months</p>	<p>Levothyroxine: 10.5±10.8 Placebo: 10.3±11.3 Difference (95% CI): 0.6 (-0.7 to 1.3)</p> <p>NS</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok</p>

been estimated as 9 points).			
LVEF (% ±SD) (PO) (systolic function)	217 (185 analysed) (1 study) Median 18,4 months	Levothyroxine: 62,7 ± 7,9 Placebo: 62,5 ± 7,4 Difference (95% CI): 0,4 (-1,8 to 2,5) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 dropout, no ITT Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok
E/e' (mean ±SD) (PO) <i>Ratio between mitral peak velocity of early filling to early diastolic mitral annular velocity</i> (diastolic function)	217 (185 analysed) (1 study) Median 18,4 months	Levothyroxine: 10,6 ± 3,7 Placebo: 10,1 ± 3,3 Difference (95% CI): 0.4 (-0,7 to 1,4) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 dropout, no ITT Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok
All-cause death n (%)	842 (2 studies) Median 17 months	Levothyroxine: 12 (209%) Placebo: 9 (2.1%) HR (95%CI) 1.28 (0.54 – 3.03) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (wide CI)
Serious adverse event Participants with ≥1 SAE N(%)	217 (185 analysed) (1 study) Median 18,4 months	Levothyroxine: 30/109 (27,5%) Placebo: 35/108 (32,4%) <i>No statistical analysis</i>	NA
Serious adverse event Number of events, n	842 (2 studies) Median 17 months	Levothyroxine: 90 (21.4%) Placebo: 116 (27.5%) HR (95%CI) 0.73 (0.55 – 0.96) SS fewer serious adverse events with levothyroxine	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok
Lumbar spine BMD Changes after one year treatment (%) <i>105 analysed</i>	217 (105 analysed) (1 study) 12 months	Levothyroxine: 0,8 Placebo: -0,6 Difference (95% CI): 1,4 (-0,1 to 2,9) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 dropout, no ITT Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok
Total hip BMD Changes after one year treatment (%)	217 (196 analysed) (1 study) 12 months	Levothyroxine: -0,5 Placebo: 0,7 Difference (95% CI): -1,3 (-3,1 to 0,6) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 dropout, no ITT Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok

Femoral neck BMD Changes after one year treatment (%)	217 (113 analysed) (1 study) 12 months	Levothyroxine: -0,6 Placebo: -0,4 Difference (95% CI): -0,2(-1,1 to 0,7)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 dropout, no ITT Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok
<i>113 analysed</i>		NS	
Fatigability - Physical score (PO) <i>(The Pittsburgh Fatigability Scale (PFS) physical and mental subscores range from 0 to 50 with higher scores indicating greater fatigability)</i>	276 (230 analysed) (1 study) 12 months	Levothyroxine: Baseline 14,7 ± 9,3 at 1 year 14,8 ± 9,6 Placebo: Baseline 11,1 ± 9,1 at 1 year 12,4 ± 9,3 Adjusted Between-Group Difference (95% CI): 0,2 (-1,8 to 2,1)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 dropout, no ITT Consistency: NA Directness: -1; 99% white population Imprecision: ok
Fatigability - Mental score (PO) <i>(The Pittsburgh Fatigability Scale (PFS) physical and mental subscores range from 0 to 50 with higher scores indicating greater fatigability)</i>	276 (230 analysed) (1 study) 12 months	Levothyroxine: Baseline 7,4 ± 8,0 at 1 year 6,0 ± 7,8 Placebo: Baseline 5,1 ± 6,9 at 1 year 6,0 ± 8,0 Adjusted Between-Group Difference (95% CI): -1,0 (-2,8 to 0,8)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 dropout, no ITT Consistency: NA Directness: -1; 99% white population Imprecision: ok
Change in GDS-15 score <i>GDS-15, 15-item Geriatric Depression Scale Questionnaire (range, 0-15; higher scores indicate more severe depressive symptoms; minimal clinically important difference, 2 points)</i>	472 (427 analysed) (1 study) 12 months	Levothyroxine mean (SD) Baseline 1,26 (1,85) At 12 months 1,39 (2,13) Placebo mean (SD) Baseline 0,96 (1,58) At 12 months 1,07 (1,67) Unadjusted mean difference at 12 months (95%CI) 0.32 (-0.05 to 0.68)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 dropout, no ITT Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok

		NS	
		Adjusted* mean difference at 12 months (95%CI) 0.15 (-0.15 to 0.46) NS	
		<i>*Adjusted for age, sex, GDS-15 score at baseline, levothyroxine dose at baseline, and country.</i>	
Fatal and non-fatal cardiovascular event	842 (2 studies) Median 17 months	Levothyroxine: 19 (4.5%) Placebo: 25 (5.9%) HR (95%CI) 0.74 (0.41-1.35) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (wide CI)
New-onset atrial fibrillation	842 (2 studies) 12 months	Levothyroxine: 11 (2.6%) Placebo: 15 (3.6%) HR (95%CI) 0.69 (0.32 – 1.52) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (wide CI)
New-onset heart failure	842 (2 studies) 12 months	Levothyroxine: 4 (1.0%) Placebo: 9 (2.1%) HR (95%CI) 0.41 (0.13 – 1.35) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (wide CI)

Stott 2017 (de TRUST-studie) was een dubbelblinde RCT die levothyroxine versus placebo evalueerde bij volwassenen van 65 jaar of ouder met subklinische hypothyreoïdie (gedefinieerd als TSH 4,60 to 19,99 mIU/L en vrij thyroxine binnen de referentiewaarden).

Gencer 2020; Gonzalez 2019; Stuber 2020; Wildisen 2021 waren vier vooraf geplande substudies waarin verschillende eindpunten binnen een subpopulatie van de Stott 2017-studie werden geëvalueerd.

Zijlstra 2021 was een vooraf gespecificeerde gepoolde analyse van individuele resultaten van de TRUST-studie samen met de resultaten van IEMO80+, een studie waarvan het protocol identiek was aan dat van TRUST, met uitzondering van het feit dat enkel personen van 80 jaar of ouder werden geïncludeerd.

Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken.

- *Het primaire eindpunt, dat in het protocol van Stott 2017 werd beschreven, werd later veranderd (Citaat: “We hadden initieel voorzien dat “cardiovasculaire events” en “thyroid-specifiek kwaliteit van leven” de twee primaire eindpunten gingen zijn. Dit plan werd echter gedurende de studie aangepast naar scores op thyroid-specifieke kwaliteit van leven als de*

twee primaire eindpunten en cardiovasculaire events als een secundair eindpunt wanneer het duidelijk werd dat de studie, door vertragingen en moeilijkheden bij het recrutereren, onvoldoende power zou hebben voor cardiovasculaire events.”)

- *De gerecruteerde populatie was zeer homogeen qua afkomst (98% witte populatie), , wat wellicht geen getrouwe afspiegeling is van de werkelijke populatie.*
- *De substudies analyseerden de resultaten niet (volledig) volgens intention-to-treat. De geanalyseerde populatie waren deze personen die bijkomende tests ondergingen tijdens de follow-up, en zij kunnen verschillen van de volledige geïncludeerde populatie.*

There was **no difference** between levothyroxine and placebo for **change in the Hypothyroid Symptoms score (from the ThyPRO thyroid-specific questionnaire) in older adults (65+) with subclinical hypothyroidism.**

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

There was **no difference** between levothyroxine and placebo for **change in Tiredness score (from the ThyPRO thyroid-specific questionnaire) in older adults (65+) with subclinical hypothyroidism.**

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

There was **no difference** between levothyroxine and placebo for **change in health-related quality of life in older adults (65+) with subclinical hypothyroidism.**

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

In older adults (65+) with subclinical hypothyroidism, levothyroxine treatment resulted in a lower level of TSH compared with placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

There was **no difference** between levothyroxine and placebo for **hyperthyroid symptoms (score on the Hyperthyroid Symptoms scale) in older adults (65+) with subclinical hypothyroidism.**

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

There was **no difference** between levothyroxine and placebo for **LVEF (systolic function) in older adults (65+) with subclinical hypothyroidism.**

GRADE: LOW quality of evidence

Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is low.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

There was **no difference** between levothyroxine and placebo for **E'/E (diastolic function) in older adults (65+) with subclinical hypothyroidism.**

GRADE: LOW quality of evidence

Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is low.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

There was **no difference** between levothyroxine and placebo for **all-cause death in older adults (65+) with subclinical hypothyroidism.**

GRADE: LOW quality of evidence

Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is low.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

In **older adults (65+) with subclinical hypothyroidism**, levothyroxine therapy resulted in **fewer serious adverse events** than placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is moderate.

There was **no difference** between levothyroxine and placebo for **changes in Lumbar spine, total hip, or femoral neck bone densitometry (BDM) in older adults (65+) with subclinical hypothyroidism.**

GRADE: LOW quality of evidence

Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is low.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

There was **no difference** between levothyroxine and placebo for **Fatigability (physical or mental score of the Pittsburgh Fatigability Scale) in older adults (65+) with subclinical hypothyroidism.**

GRADE: LOW quality of evidence

Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is low.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

There was **no difference** between levothyroxine and placebo for **changes in the Geriatric Depression Scale Questionnaire score (GDS-15) in older adults (65+) with subclinical hypothyroidism.**

GRADE: LOW quality of evidence

Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is low.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

There was **no difference** between levothyroxine and placebo in number of **fatal or non-fatal cardiovascular events** in **older adults (65+) with subclinical hypothyroidism**.

GRADE: LOW quality of evidence

Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is low.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

There was **no difference** between levothyroxine and placebo of **new-onset atrial fibrillation** in **older adults (65+) with subclinical hypothyroidism**.

GRADE: LOW quality of evidence

Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is low.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

There was **no difference** between levothyroxine and placebo of **new-onset heart failure** in **older adults (65+) with subclinical hypothyroidism**.

GRADE: LOW quality of evidence

Our confidence that the results of the studies reflect the true effect is low.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

7.2 Levothyroxine vs placebo voor oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyreoïdie

T4 vs placebo for older adults (80+) with subclinical hypothyroidism
--

Bibliography: Mooijaart 2019(24)

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<p>Change in the Hypothyroid Symptoms score (PO)* at one year from the ThyPRO (thyroid-specific) questionnaire</p> <p><i>range of scale is 0 to 100, with higher scores indicating more symptoms; minimum clinically important difference: 9 points</i></p>	251 (1 study)	<p>Levothyroxine mean (SD) Baseline 21,7 (19,5) At 12 months 19,3 (18,2)</p> <p>Placebo mean (SD) Baseline 19,8 (19,6) At 12 months 17,4 (18,1)</p> <p>Adjusted* difference at 12 months (95%CI) 1,27 (-2,69 to 5,23)</p> <p>NS</p> <p><i>* Adjusted difference was estimated in linear regression models predicting change from baseline to 12-month visit (95% CI) with study site, sex, and randomization dose as stratification variables and study as random effect.</i></p>	<p>⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:ok Consistency: NA Directness: -1 (99% white population) Imprecision: ok</p>
<p>Tiredness score (PO)* at one year from the ThyPRO (thyroid-specific) questionnaire</p> <p><i>range of scale is 0 to 100, with higher scores indicating more tiredness; minimum clinically important difference: 9 points</i></p>	251 (1 study)	<p>Levothyroxine mean (SD) Baseline 25,2 (21,5) At 12 months 28,2 (20,0)</p> <p>Placebo mean (SD) Baseline 25,1 (19,5) At 12 months 28,7 (19,9)</p> <p>Adjusted* difference at 12 months (95%CI) -0,10 (-4,51 to 4,31)</p> <p>NS</p> <p><i>* Adjusted difference was estimated in linear regression models predicting change from baseline to 12-month visit (95% CI) with study site, sex, and randomization dose as stratification variables and study as random effect.</i></p>	<p>⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:ok Consistency: NA Directness:-1 (99% white population) Imprecision: ok</p>

TSH (mIU/L)	251 (1 study)	<p>Levothyroxine mean (SD) Baseline 6,50 (1,80) At 12 months 3,69 (1,81)</p> <p>Placebo mean (SD) Baseline 6,20 (1,48) At 12 months 5,49 (2,21)</p> <p>Adjusted* difference at 12 months (95%CI) -1,97 (-2,49 to -1,45) P<0.001 SS Lower TSH with levothyroxine</p> <p><i>* Adjusted difference was estimated in linear regression models predicting change from baseline to 12-month visit (95% CI) with study site, sex, and randomization dose as stratification variables and study as random effect.</i></p>	<p>⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (99% white population) Imprecision: ok</p>
Death from any cause	251 (1 study)	<p>Levothyroxine 5/112 (4,5%) Placebo 4/139 (2,9%)</p> <p>Estimated risk difference (95%CI) HR 1,39 (0,37 to 5,19) NS</p>	<p>⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:ok Consistency: NA Directness: -1 (99% white population) Imprecision: -1 (broad CI)</p>
Cardiovascular death	251 (1 study)	<p>Levothyroxine 0/112 (0%) Placebo 1/139 (0,7%)</p> <p><i>No statistical analysis</i></p>	NA
Fatal or nonfatal cardiovascular event	251 (1 study)	<p>Levothyroxine 7/112 (6,3%) Placebo 14/139 (10,1%)</p> <p>Estimated risk difference (95%CI) HR 0,60 (0,24 to 1,50) NS</p>	<p>⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (99% white population) Imprecision: -1 (broad CI)</p>
Serious adverse events Events (n)	251 (1 study)	<p>Levothyroxine 53 Placebo 61</p> <p><i>No statistical analysis</i></p>	NA
Serious adverse events	251 (1 study)	<p>Levothyroxine 33/112 (29,5%) Placebo 40/139 (28,8%)</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA</p>

Participants with >1 serious adverse event		Estimated risk difference (95%CI) -0,01 (-0,04 to 0,01) NS	Directness: -1 (99% white population) Imprecision: ok
New-onset atrial fibrillation	251 (1 study)	Levothyroxine 4/112 (3,6%) Placebo 6/139 (4,3%) Estimated risk difference (95%CI) 0,00 (-0,02 to 0,03) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (99% white population) Imprecision: ok
Heart failure	251 (1 study)	Levothyroxine 3/112 (2,7%) Placebo 6/139 (4,3%) Estimated risk difference (95%CI) 0,01 (-0,03 to 0,05) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (99% white population) Imprecision: ok
Fracture	251 (1 study)	Levothyroxine 4/112 (3,6%) Placebo 5/139 (3,6%) Estimated risk difference (95%CI) 0,00 (-0,04 to 0,03) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (99% white population) Imprecision: ok

Mooijaart 2019 was een prospectief geplande gecombineerde analyse van gegevens uit een RCT bij ouderen (80 jaar+) met subklinische hypothyreoïdie, en een subgroep van deelnemers van 80 jaar of ouder uit een tweede RCT (Stott 2017, zie hierboven), om het effect van levothyroxine versus placebo te evalueren.

Mooijaart 2019 was a prospectively planned combined analysis of data from an RCT in elderly people (80y+) with subclinical hypothyroidism, and a subgroup of participants aged 80 years or older from a second RCT (Stott 2017, see above), to evaluate the effect of levothyroxine versus placebo.

Beide RCT's hanteerden dezelfde definitie van subklinische hypothyreoïdie (verhoogde thyrotropinespiegels (4,6-19,9 mIU/L) en FT4-spiegels binnen de referentiewaarden van het laboratorium).

Levothyroxine werd gestart met 50 µg per dag (of 25 µg als het lichaamsgewicht <50 kg was of de patiënt een coronaire hartziekte had) en getitreerd tot een TSH-doel van 0,40 tot 4,59 mIU/L.

Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken.

- De geworven populatie was zeer homogeen qua afkomst (99% witte populatie), wat wellicht geen getrouwe afspiegeling is van de werkelijke populatie.

- 32% van de deelnemers stopte met de behandeling (de aantallen en redenen voor stopzetting waren vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen), hetgeen de resultaten kan hebben vertekend.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **verandering in de Hypothyroid Symptoms score** (van de ThyPRO schildklier-specifieke vragenlijst) bij **oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyreoïdie**.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **verandering in vermoeidheidsscore** (van de ThyPRO schildklier-specifieke vragenlijst) bij **oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyreoïdie**.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyreoïdie**, resulteerde levothyroxinetherapie in een **lagere TSH-spiegel** dan placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **overlijden door welke oorzaak ook** bij **oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyreoïdie**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

We hadden **onvoldoende evidence** om **cardiovasculair overlijden** of **aantal ernstige ongewenste effecten** te beoordelen bij oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyreoïdie.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **fatale en niet-fatale cardiovasculaire events** bij **oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyreoïdie**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **aantal deelnemers met minstens 1 ernstig ongewenst effect** bij **oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyreoïdie**.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **nieuwe voorkamerfibrillatie bij oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyreoïdie**.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **hartfalen bij oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyreoïdie**.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **fracturen bij oudere volwassenen (80+) met subklinische hypothyreoïdie**.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

7.3 Levothyroxine vs placebo voor oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyreoïdie en een cardiovasculaire voorgeschiedenis

Levothyroxine vs placebo for older adults (65+) with a history of cardiovascular disease			
Bibliography: Zijlstra 2021(23)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Fatal and non-fatal cardiovascular event	302 (2 studies) median 17 months	Levothyroxine: 11 (7.3%) Placebo: 14 (9.3%) HR (95%CI) 0.77 (0.35-1.71) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (broad CI)
Death from any cause	302 (2 studies) median 17 months	Levothyroxine: 7 (4.6%) Placebo: 4 (2.6%) HR (95%CI) 1.60 (0.46 – 5.53) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (broad CI)
Serious adverse event	302 (2 studies) median 17 months	Levothyroxine: 47 (31.1%) Placebo: 56 (37.1%) HR (95%CI) 0.82 (0.55 – 1.20) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (broad CI)

New-onset atrial fibrillation	302 (2 studies) 12 months	Levothyroxine: 2 (1.3%) Placebo: 7 (4.6%) HR (95%CI) 0.29 (0.06 – 1.42) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (broad CI)
New-onset heart failure	302 (2 studies) 12 months	Levothyroxine: 3 (2.0%) Placebo: 5 (3.3%) HR (95%CI) 0.53 (0.13 – 2.24) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (broad CI)

Zijlstra 2021 was een vooraf gespecificeerde pooling van individuele resultaten van de TRUST-trial, samen met de resultaten van IEMO80+ , een trial met een identiek protocol als TRUST, afgezien van de inclusie van enkel personen van 80 jaar of ouder.

Zijlstra maakte gestratificeerde analyses voor patiënten met of zonder voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten bij inclusie.

Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken.

- *De geworven populatie was zeer homogeen qua afkomst (99% witte populatie), wat wellicht geen getrouwe afspiegeling is van de werkelijke populatie.*
- *De resultaten tonen een grote imprecisie voor alle uitkomsten, wat erop wijst dat de studie te weinig power had om een verschil te detecteren.*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **fatale en niet-fatale cardiovasculaire events** bij **oudere volwassenen (65+)** met **subklinische hypothyroïdie** en een **voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **overlijden door welke oorzaak ook** bij **oudere volwassenen (65+)** met **subklinische hypothyroïdie** en een **voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **ernstige ongewenste effecten** bij **oudere volwassenen (65+)** met **subklinische hypothyroïdie** en een **voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **nieuwe voorkamerfibrillatie bij oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie en een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten.**

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **nieuw hartfalen bij oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyroïdie en een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten.**

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

7.4 Levothyroxine vs placebo voor oudere volwassenen (65+) met subklinische hypothyreoïdie en ZONDER een cardiovasculaire voorgeschiedenis

Levothyroxine vs placebo for older adults (65+) without a history of cardiovascular disease			
Bibliography: Zijlstra 2021(23)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Fatal and non-fatal cardiovascular event	540 (2 studies) median 17 months	Levothyroxine: 8 (3.0%) Placebo: 11 (4.1%) HR (95%CI) 0.70 (0.28 -1.74) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (broad CI)
Death from any cause	540 (2 studies) median 17 months	Levothyroxine: 5 (1.9%) Placebo: 5 (1.8%) HR (95%CI) 0.97 (0.27 – 3.52) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (broad CI)
Serious adverse event	540 (2 studies) median 17 months	Levothyroxine: 43 (16.0%) Placebo: 60 (22.1%) HR (95%CI) 0.65 (0.44 – 0.97) SS fewer serious adverse events with levothyroxine	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok
New-onset atrial fibrillation	540 (2 studies) 12 months	Levothyroxine: 9 (3.3%) Placebo: 8 (3.0%) HR (95%CI) 0.97 (0.36 – 2.62) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (broad CI)

New-onset heart failure	540 (2 studies) 12 months	Levothyroxine: 1 (0.4%) Placebo: 4 (1.5%) HR (95%CI) 0.28 (0.03 – 2.25) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (broad CI)
--------------------------------	---------------------------------	---	--

Zijlstra 2021 was een vooraf gespecificeerde pooling van individuele resultaten van de TRUST-trial, samen met de resultaten van IEMO80+ , een trial met een identiek protocol als TRUST, afgezien van de inclusie van enkel personen van 80 jaar of ouder.

Zijlstra maakte gestratificeerde analyses voor patiënten met of zonder voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten bij inclusie.

Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken.

- *De geworven populatie was zeer homogeen qua afkomst (99% witte populatie), wat wellicht geen getrouwe afspiegeling is van de werkelijke populatie.*
- *De resultaten tonen een grote imprecisie voor alle uitkomsten, wat erop wijst dat de studie te weinig power had om een verschil te detecteren.*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **fatale en niet-fatale cardiovasculaire events** bij **oudere volwassenen (65+)** met **subklinische hypothyroïdie zonder voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **overlijden door welke oorzaak ook** bij **oudere volwassenen (65+)** met **subklinische hypothyroïdie zonder voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

Bij **oudere volwassenen (65+)** met **subklinische hypothyroïdie zonder voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten**, resulteerde levothyroxinetherapie in **minder ernstige bijwerkingen** dan placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **nieuwe voorkamerfibrillatie** bij **oudere volwassenen (65+)** met **subklinische hypothyroïdie** zonder **voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **nieuw hartfalen** bij **oudere volwassenen (65+)** met **subklinische hypothyroïdie** zonder **voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven

8 Zwangerschap. Samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek.

8.1 Levothyroxine versus placebo of geen behandeling bij zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie

Levothyroxine versus placebo or no treatment in pregnant women with subclinical hypothyroidism			
Bibliography: Ding 2021(25) including Nazarpour 2018(26), Casey 2017(27), Nazarpour 2017(28) Additional RCT's: Mir 2022(29), Leng 2022(30) and Costantine 2020(31)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Live birth	227 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	78/112 vs 71/115 p value: 0.210 NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-2 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
Preterm birth	895 (3 studies) 8-20 w gestation until delivery	39/464 vs 58/431 OR: 0.40 (95%CI: 0.15 to 1.11) NS I ² : 65 %	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-1 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data reporting in 2 studies, no ITT in these two studies) Consistency:-1 (heterogeneity in the MA) Directness:-1 (1 medium study in China only include TPO-Ab negative women, 1 small study included women with assisted reproduction) Imprecision:-1 (wide CI and low number of events in the studies)
	80 (1 study) 15-18 w gestation until delivery	4/41 vs 4/39 p value 0.941 NS	
	227 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	2/112 vs 7/115 p value: 0.097 NS	
Pregnancy loss	677 (1 study) 8-20 w gestation until delivery	4/339 vs 7/338 OR: 0.56 (95%CI: 0.16 to 1.95) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-1 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data reporting in 2 studies, no ITT in these two studies) Consistency:-1 (1 study with higher % of events) Directness:-1 (1 medium study in China only include TPO-Ab negative women, 1 small study included women with assisted reproduction) Imprecision:-1 (wide CI and low number of events in the studies)
	80 (1 study) 15-18 w gestation until delivery	3/41 vs 2/39 p value 0.686 NS	
	227 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	24/112 vs 22/115 p value: 0.667 NS	

Gestational hypertension	677 (1 study) 8-20 w gestation until delivery	33/339 vs 36/338 OR: 0.90 (95%CI: 0.55 to 1.49) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-1 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data reporting in 1 study, no ITT in this one) Consistency: ok Directness:-1 (1 medium study in China only include TPO-Ab negative women, 1 small study included women with assisted reproduction) Imprecision:-1 (wide CI and low number of events in the studies)
	227 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	5/112 vs 3/115 p value: 0.448 NS	
Preeclampsia	677 (1 study) 8-20 w gestation until delivery	22/339 vs 20/338 p value: 0.76 NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-1 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data reporting in 1 study, no ITT in this one) Consistency: -1 (difference in % of events between studies) Directness:-1 (1 medium study in China only include TPO-Ab negative women, 1 small study included women with assisted reproduction) Imprecision:-1 (no CI but low number of events in the studies)
	227 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	1/112 vs 2/115 p value: 0.577 NS	
Gestational diabetes	677 (1 study) 8-20 w gestation until delivery	25/339 vs 22/338 OR: 1.14 (95%CI: 0.63 to 2.07) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-1 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data reporting in 1 study, no ITT in this one) Consistency: ok Directness:-1 (1 medium study in China only include TPO-Ab negative women, 1 small study included women with assisted reproduction) Imprecision:-1 (wide CI and low number of events in the studies)
	227 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	4/112 vs 7/115 p value: 0.378 NS	
Placental abruption	677 (1 study) 8-20 w gestation until delivery	1/339 vs 5/338 OR: 0.20 (95%CI: 0.02 to 1.70) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-1 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data reporting in 1 study, no ITT in this one) Consistency: ok Directness:-1 (1 medium study in China only include TPO-Ab negative women, 1 small study included women with assisted reproduction) Imprecision:-1 (wide CI and low number of events in the studies)
	227 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/112 vs 1/115 p value: 0.323 NS	
Premature rupture of membrane	677 (1 study) 8-20 w gestation until delivery	33/339 vs 27/338 OR: 1.24 (95%CI: 0.73 to 2.12) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-1 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data

	80 (1 study) 15-18 w gestation until delivery	3/41 vs 1/39 p value 0.330 NS	reporting in 1 study, no ITT in this one Consistency: ok Directness:-1 (1 medium study in China only include TPO-Ab negative women, 1 small study included women with assisted reproduction) Imprecision:-1 (wide CI and low number of events in the studies)
	227 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	6/112 vs 1/115 p value: 0.051 NS	
Small for gestational age	677 (1 study) 8-20 w gestation until delivery	33/339 vs 27/338 OR: 1.24 (95%CI: 0.73 to 2.12) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-1 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data reporting in 1 study, no ITT in this one) Consistency: -1 (difference in % of events between studies) Directness:-1 (1 medium study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI but low number of events in the studies)
	227 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	1/112 vs 2/115 p value: 0.577 NS	
Macrosomia	227 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	2/112 vs 7/115 p value: 0.546 NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-2 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
Asphyxia neonatorum	227 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/112 vs 1/115 p value: 0.323 NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-2 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
Maternal depressive symptom score, third trimester gestation	245 (1 study) 8-20 w gestation, until 1 year post-partum	CES-D score 10 [5, 15] vs 10 [5, 17] p value: 0.46 NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality:-1 (underpowered, unclear concealment, unclear risk of detection bias, unclear risk of attrition bias) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (no CI but low number of events)
(CES-D scale, from 0 to 60, higher scores indicating greater symptoms of depression)			
Maternal depressive	245 (1 study)	6 [3, 11] vs 6 [3, 12] p value: 0.79	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality:-1 (underpowered, unclear concealment, unclear

symptom score ,1 year post-partum (CES-D scale, from 0 to 60, higher scores indicating greater symptoms of depression)	8-20 w gestation, until 1 year post-partum	NS	risk of detection bias, unclear risk of attrition bias) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (no CI but low number of events)
Percentage of women positive for depression, third trimester gestation (CES-D score \geq 16)	245 (1 study) 8-20 w gestation, until 1 year post-partum	24.3% vs 30.1% p value: 0.34 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 (underpowered, unclear concealment, unclear risk of detection bias, unclear risk of attrition bias) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (no CI but low number of events)
Percentage of women positive for depression, 1 year post-partum (CES-D score \geq 16)	245 (1 study) 8-20 w gestation, until 1 year post-partum	9.7% vs 15.8% p value: 0.19 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 (underpowered, unclear concealment, unclear risk of detection bias, unclear risk of attrition bias) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (no CI but low number of events)

SR Ding was een systematische review van de zwangerschaps- en neonatale resultaten van levothyroxine versus placebo of geen behandeling bij vrouwen met subklinische hypothyreoïdie (gedefinieerd als TSH meer dan 4,0mIU/L en minder dan 10,0mIU/L) tijdens de zwangerschap.

De review includeerde RCT's of cohortstudies. Alleen de 3 gevonden RCT's werden in deze synthese in aanmerking genomen.

Eén in de review opgenomen studie betrof TPO-Ab-negatieve zwangere vrouwen met SCH gedefinieerd als TSH tussen 2,5 en 10 mIU/L. Eén studie had betrekking op TPO-Ab-positieve zwangere vrouwen (met euthyreïdie of subklinische hypothyreoïdie). Voor deze twee studies werden gegevens van vrouwen met TSH $>$ 4,0 mIU/L geëxtraheerd en in de meta-analyse opgenomen. De derde studie had betrekking op zwangere vrouwen met SCH, gedefinieerd als een TSH $>$ 4,0 mIU/L; voor deze vrouwen werd geen beschrijving van de TPO-Ab-status gegeven, maar zij werden geacht representatief te zijn voor de populatie.

We vonden bijkomende RCT's:

De Mir RCT evalueerde levothyroxine versus geen behandeling bij zwangere vrouwen met SCH gedefinieerd als TSH-niveaus van 2,5-3,9 mIU/L in het eerste trimester of 3-4,1 mIU/L in het tweede en derde trimester in een Iraans centrum. Deze studie omvatte vrouwen die op natuurlijke wijze, met IVF of met behulp van geneesmiddelen zwanger waren geworden. Deze studie omvatte patiënten in behandelings- en controlegroepen die onevenwichtig waren wat betreft TSH en % natuurlijk verwekte zwangerschappen.

De Leng RCT was een Chinese studie waarin levothyroxine versus placebo werd geëvalueerd bij TPO-Ab-negatieve zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie, die op natuurlijke wijze zwanger werden. Zwangerschappen die nog aan de gang zijn ten tijde van de uitkomstmeting, die mogelijk andere uitkomsten beïnvloedden, waren statistisch hoger in de controlegroep.

De Costantine RCT evalueerde levothyroxine versus geen behandeling bij zwangere vrouwen met SCH. Er werd geen informatie verstrekt over de TPO-status. Vrouwen met een klinische diagnose van depressie, andere psychiatrische stoornissen of die antidepressiva gebruikten bij aanvang werden uitgesloten.

Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken:

- *De 3 in de meta-analyse opgenomen studies waren van goede kwaliteit en werden beoordeeld een laag risico op bias te hebben. Voor de uitkomst vroeggeboorte moesten we echter een lagere waardering geven wegens heterogeniteit tussen de in de MA opgenomen studies. Er was ook een risico op vertekening door onduidelijke follow-up, een onevenwichtige populatie en selectieve rapportage van gegevens in twee RCT's.*
- *De meta-analyse omvatte ook cohortstudies die volgens onze methodologie niet worden opgenomen, daarom rapporteerden wij een subgroepanalyse of gedeeltelijke gegevens afkomstig van enkel RCT's.*
- *De GRADE-score werd verlaagd voor indirectheid vanwege de geïncludeerde populatie in de Leng RCT en de Mir RCT.*
- *We hebben voor de meeste uitkomsten de GRADE-score verlaagd voor imprecisie vanwege het brede betrouwbaarheidsinterval in de gegevens afkomstig van de MA en het lage aantal events in de Leng en Mir RCT's.*
- *De omvang van de geïncludeerde RCT's is over het algemeen klein.*
- *Verschillende confounders die vertekening kunnen veroorzaken zijn niet systematisch gerapporteerd voor behandelings- en controlegroepen, waaronder jodiumstatus, TPO-Ab-status, etniciteit, BMI...*
- *Deze studies verschilden in termen van de SCH-range die gedefinieerd werd om de populatie te includeren, de zwangerschapsduur bij diagnose en start van LT4 behandeling en LT4 dosering en/of behandelingsregime.*
- *In de Costantine RCT werd slechts 82% van de geplande steekproefomvang bereikt, hetgeen de detectie van een effect zou kunnen verhinderen.*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling voor **levendgeborenen bij zwangere vrouwen met SCH**.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling voor **zwangerschapsuitkomsten (vroeggeboorte, zwangerschapsverlies, zwangerschapshypertensie,**

preeclampsie, zwangerschapsdiabetes, placenta-abruptie, vroegtijdige membraanbreuk) bij zwangere vrouwen met SCH.

GRADE voor deze verschillende eindpunten: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling voor **neonatale uitkomsten (klein voor de zwangerschapsduur, macrosomie, asphyxia neonatorum) bij zwangere vrouwen met SCH.**

GRADE voor deze verschillende eindpunten: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **depressieve symptomen bij de moeder en vrouwen die positief scoorden voor depressie bij zwangere vrouwen met SCH.**

GRADE voor deze verschillende eindpunten: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

8.2 Levothyroxine versus placebo of geen behandeling bij zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie en een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies

Levothyroxine versus placebo or no treatment in pregnant women subclinical hypothyroidism and a history of recurrent pregnancy loss			
Bibliography: RCT: Leng 2022(30)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Live birth	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	92/131 vs 64/136 p value <.001 SS in favour of levothyroxine	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-2 (unblinded, unclear allocation concealment, risk of unbalanced treated and control groups and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
Preterm birth	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	11/131 vs 22/136 p value: 0.054 NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-2 (unblinded, unclear allocation concealment, risk of unbalanced treated and control groups and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women)

			Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
Pregnancy loss	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	28/131 vs 54/136 p value <.001 SS in favour of levothyroxine	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-2 (unblinded, unclear allocation concealment, risk of unbalanced treated and control groups and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
Gestational hypertension	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	6/131 vs 3/136 p value: 0.283 NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-2 (unblinded, unclear allocation concealment, risk of unbalanced treated and control groups and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
Preeclampsia	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	Levothyroxine: 0/131 No treatment: 0/136	Insufficient evidence
Gestational diabetes	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	8/131 vs 1/136 p value: 0.015 SS in favour of no treatment	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-2 (unblinded, unclear allocation concealment, risk of unbalanced treated and control groups and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
Placental abruption	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	1/131 vs 1/136 p value: 0.979 NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-2 (unblinded, unclear allocation concealment, risk of unbalanced treated and control groups and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)

Premature rupture of membrane	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/131 vs 0/136	Insufficient evidence
Small for gestational age	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	8/131 vs 3/136 p value: 0.109 NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-2 (unblinded, unclear allocation concealment, risk of unbalanced treated and control groups and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
Macrosomia	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/131 vs 3/136 p value: 0.087 NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-2 (unblinded, unclear allocation concealment, risk of unbalanced treated and control groups and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
Asphyxia neonatorum	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/131 vs 2/136 p value: 0.164 NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-2 (unblinded, unclear allocation concealment, risk of unbalanced treated and control groups and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)

In deze studie, de Leng RCT, werd levothyroxine versus geen behandeling geëvalueerd bij zwangere vrouwen met een geschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies, die op natuurlijke wijze zwanger waren geworden en subklinische hypothyreoïdie hadden (gedefinieerd als TSH tussen 2,5 en 10,0 mIU/L) en negatief waren voor TPO-Ab.

Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken:

- *We verlaagden de GRADE omwille van risico op bias vanwege gebrek aan blindering, onduidelijke allocation concealment, risico van onevenwichtige groepen vanwege het niet*

vooraf gespecificeerde eindpunt “lopende zwangerschap”, onduidelijke follow-up, en onduidelijk risico van selectieve rapportage vanwege ontbrekende informatie over gebrek aan SCH TPO-Ab positieve vrouwen, gebrek aan ITT.

- We verlaagden de GRADE omwille van indirectheid omdat het slechts 2 centra in China betrof en de geselecteerde vrouwen met SCH allemaal TPO-Ab negatief waren, wat niet representatief is voor de populatie van vrouwen met SCH.
- Er werden geen betrouwbaarheidsintervallen gegeven, maar het aantal gevallen was laag, wat resulteerde in onnauwkeurigheid.

Bij vrouwen met SCH en een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies, resulteerde levothyroxine tot **meer levendgeborenen** in vergelijking met geen behandeling.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij vrouwen met SCH en een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies, resulteerde levothyroxine in een **lager risico op zwangerschapsverlies** dan geen behandeling.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij vrouwen met SCH en een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies, resulteerde levothyroxine in een **hoger risico op zwangerschapsdiabetes** dan geen behandeling.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en geen behandeling voor **andere obstetrische uitkomsten (vroeggeboorte, zwangerschapshypertensie, placenta-abruptie)** bij vrouwen met SCH en een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies.

GRADE voor deze eindpunten: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er zijn **onvoldoende gegevens** om het risico van **pre-eclampsie** en **vroegtijdige membraanbreuk** bij vrouwen met SCH en een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies te vergelijken.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en geen behandeling voor **neonatale uitkomsten (klein voor de zwangerschapsduur, macrosomie, asphyxia neonatorum)** bij vrouwen met SCH en een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies.

GRADE voor deze eindpunten: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

8.3 Levothyroxine versus placebo of geen behandeling bij euthyreoïde TPO-Ab-positieve zwangere vrouwen

Levothyroxine versus placebo or no treatment in pregnant euthyroid TPO-Ab+ women			
Bibliography: Wang 2020(32) including Negro 2005(33), Negro 2006(34), Negro 2016(35), Nazarpour 2017(28), Wang 2017(36), Dhillon-Smith 2019(37) Additional RCT: Leng 2022(30)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Live birth	1626 (3 studies) before and/or throughout pregnancy until delivery	287/813 vs 285/813 RR: 1.00 (95% CI: 0.88 to 1.15) NS I ² : 8%	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: OK Directness: -1 (only included women with infertility and assisted reproduction, included some SCH) Imprecision: ok
	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	34/41 vs 35/40 p value: 0.562 NS	
Preterm birth	2179 in total 1354 analysed (live birth or pregnant women) (5 studies) Before and/or throughout pregnancy until 3 days after delivery	69/672 vs 96/682 RR: 0.69 (95% CI: 0.45 to 1.06) NS I ² : 45%	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (risk of bias, risk of unbalance group, comparison, confounding treatment) Consistency: ok Directness: -1 (women with infertility and assisted reproduction, some SCH) Imprecision: -1 (CI)
	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	2/41 vs 6/40 p value: 0.127 NS	
Pregnancy loss	2265 in total 1427 analysed (confirmed pregnancy) (6 studies) before and/or throughout pregnancy until 3 days after delivery	121/708 vs 143/719 RR: 0.87 (95% CI: 0.70 to 1.07) NS I ² : 0%	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (risk of bias, risk of unbalance group, comparison, confounding treatment) Consistency: OK Directness: -1 (women with infertility and assisted reproduction) Imprecision: ok
	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	4/41 vs 3/40 p value: 0.718 NS	

Clinical pregnancy	1626 in total 1226 analysed (total or confirmed pregnancy) (3 studies) before and/or throughout pregnancy until delivery	368/606 vs 382/617 RR: 0.98 (95%CI: 0.93 to 1.04) NS I ² : 0%	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (risk of bias, risk of unbalance group, comparison) Consistency: ok Directness: -1 (only included women with infertility and assisted reproduction, distinct reference group) Imprecision: ok
Ectopic pregnancy	1540 in total 1140 analysed (total or confirmed pregnancy) (2 studies)	3/566 vs 11/574 RR: 0.34 (95%CI: 0.08 to 1.53) NS I ² : 18%	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (risk of bias, risk of unbalance group, comparison) Consistency: OK Directness: -1 (only included women with infertility and assisted reproduction, distinct reference group) Imprecision: -1 (CI)
Gestational hypertension	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	2/41 vs 4/40 p value: 0.379 NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: na Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events < in the studies)
Preeclampsia	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	Levothyroxine: 0/41 No treatment: 0/40	Insufficient evidence
Gestational diabetes	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	2/41 vs 3/40 p value: 0.624, NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: na Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events < in the studies)
Placental abruption	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/41 vs 0/40	Insufficient evidence

Premature rupture of membrane	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/41 vs 2/40 p value: 0.147 NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: na Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events < in the studies)
Small for gestational age	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	2/41 vs 2/40 p value: 0.980 NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: na Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events < in the studies)
Macrosomia	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	3/41 vs 1/40 p value: 0.317 NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: na Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events < in the studies)
Asphyxia neonatorum	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/41 vs 1/40 p value: 0.308 NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: na Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events < in the studies)
Neonatal admission in intensive care unit	1071 in total 493 analysed (total or live birth) (2 studies) before and/or throughout pregnancy until delivery	29/248 vs 36/245 RR: 0.49 (0.08 to 3.07) NS I ² : 83 %	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: OK Consistency: -1 Directness: -1 (mainly women with infertility and assisted reproduction, distinct reference group) Imprecision: -1 (CI and low number of event)
Birth weight	1071 in total	Mean difference: -0.02 (95%CI: -0.12 to 0.08)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Study quality: OK

	493 analysed (total NS or live birth) (2 studies) before and/or throughout pregnancy until delivery	NS I ² : 0%	Consistency: OK Directness: -1 (mainly women with infertility and assisted reproduction, distinct reference group) Imprecision: ok
--	---	---------------------------	--

SR Wang 2020 was een systematische review die zwangerschaps- en neonatale uitkomsten van levothyroxine versus placebo of geen behandeling bij vrouwen met TPO-autoimmunititeit evalueerde. De review omvatte 6 studies, waarvan 3 studies werden uitgevoerd bij vrouwen met infertiliteit die geassisteerde reproductietechnieken ondergingen. In één klein onderzoek werden zowel vrouwen met euthyroidie als vrouwen met SCH geïnccludeerd, in 4 andere onderzoeken werden euthyroidie vrouwen geïnccludeerd op basis van een maximale TSH-drempel van meer dan 2,5mUI/L. Afhankelijk van de in aanmerking genomen drempelwaarden kunnen vrouwen met TSH boven 2,5 mUI/L als SCH worden beschouwd.

Er werd nog een bijkomende RCT gevonden (Leng 2022) waarin levothyroxine versus geen behandeling werd geëvalueerd bij TPO-Ab-positieve Chinese zwangere vrouwen met normale TSH (lager dan 2,5 mIU/L), die op natuurlijke wijze zwanger werden.

Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken:

- *In 3 studies was het gebruik van intention-to-treat niet duidelijk afhankelijk van de uitkomst (soms geanalyseerd onder bevestigde zwangerschap of levendgeborenen), de analyse in de MA werd gedaan op ITT-basis voor alle uitkomsten.*
- *Eén grote studie had een laag risico op bias, één kleine studie had een onduidelijk risico, en vier studies hadden een hoog risico, voornamelijk door het gebrek aan blinding van de interventie.*
- *In één middelgrote studie met een per protocol-analyse, werd levothyroxine verstrekt aan bijna de helft van de controlegroep tijdens de follow-up, wat de resultaten zou kunnen beïnvloeden.*
- *Bij één kleine studie werd de GRADE-score verlaagd wegens gebrek aan blinding, allocation concealment, onduidelijke follow-up en onduidelijk risico van selectieve rapportage wegens ontbrekende informatie over het ontbreken van SCH TPO-Ab positieve vrouwen, gebrek aan ITT.*
- *Onvruchtbare vrouwen die geassisteerde reproductietechnieken ondergaan zijn niet representatief voor de algemene bevolking. Afhankelijk van de gebruikte TSH-drempel kan een deel van de geïnccludeerde vrouwen beschouwd worden als SCH.*

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling voor **levendgeborenen** bij **zwangere euthyroidie TPO-Ab positieve vrouwen**.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling voor **zwangerschapsverlies** bij **zwangere euthyroïde TPO-Ab-positieve vrouwen**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling voor **klinische ectopische zwangerschap** bij **zwangere euthyroïde TPO-Ab-positieve vrouwen**.

GRADE voor deze uitkomsten: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling voor **andere obstetrische uitkomsten (vroeggeboorte, ectopische zwangerschap, zwangerschapshypertensie, zwangerschapsdiabetes, voortijdige membraanbreuk)** bij **zwangere euthyroïde TPO-Ab-positieve vrouwen**.

GRADE voor deze uitkomsten: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er zijn **onvoldoende gegevens** om het risico van **pre-eclampsie** en **placenta-abruptie** te vergelijken bij **zwangere euthyroïde TPO-Ab-positieve vrouwen**.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling voor **neonatale uitkomsten (klein voor zwangerschapsduur, macrosomie, asphyxia neonatorum, neonatale opname)** bij **zwangere euthyroïde TPO-Ab-positieve vrouwen**.

GRADE voor deze uitkomsten: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling voor het **geboortegewicht van de zuigeling** bij **zwangere euthyroïde TPO-Ab-positieve vrouwen**.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

8.4 Levothyroxine versus placebo of geen behandeling bij euthyreoïde TPO-Ab-positieve zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies

Levothyroxine versus placebo or no treatment in euthyroid TPO-Ab positive pregnant women with recurrent pregnancy loss			
Bibliography: RCT's: Leng 2022(30) and Van Dijk 2022(38)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

Live birth	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	38/42 vs 28/41 p value: 0.012 SS in favour of levothyroxine	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, unbalanced group-and follow up, but ITT)
	187 (1 study) Before conception until 28 d post- delivery, maximum 2-year	47/94 vs 45/93 RR (95% CI): 1.03 (0.77 to 1.38) NS	Consistency: -1 (different results) Directness: -1 one study in China and one study using normal conception the other both normal and assisted reproduction, different TSH thresholds. Imprecision: -1 (CI and low number of event)
Preterm birth	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	3/42 vs 3/41 p value: 0.976 NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, un balanced group and follow up, no ITT)
	187 (1 study) Before conception until 28 d post- delivery, maximum 2-year	4/69 vs 3/73 RR (95% CI): 1.41 (0.33 to 6.08) NS	Consistency: ok Directness: :-1 study in China and one study using normal conception the other both normal and assisted reproduction, different TSH thresholds. Imprecision: -1 (CI and total number of events is low)
Pregnancy loss	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	3/42 vs 11/41 p value: 0.017 SS in favour of levothyroxine	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, unbalanced group and follow up, no ITT)
	187 (1 study) Before conception until 28 d post- delivery, maximum 2-year	16/69 vs 24/73 RR (95% CI): 0.71 (0.41 to 1.21) NS	Consistency: -1 (different results) Directness: :-1 study in China and one study using normal conception the other both normal and assisted reproduction, different TSH thresholds. Imprecision: -1 (CI and total number of events is low)
Pregnancy	187 (1 study) Before conception until 28 d post- delivery, maximum 2-year	69/94 vs 73/93 RR (95% CI): 0.94 (0.81 to 1.12) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-1 (unclear risk of selective data reporting, unbalanced group and follow up, no ITT) Consistency: NA Directness: -1 both normal and assisted reproduction, different TSH thresholds. Imprecision: -1 (low number of event)

Ongoing pregnancy at 12 w	187 in total 142 analysed (total pregnancy) (1 study) Before conception until 28 d post-delivery, maximum 2-year	49/69 vs 24/73 RR (95% CI): 1.08 (0.85 to 1.37) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-1 (unclear risk of selective data reporting, unbalanced group and follow up, no ITT) Consistency: NA Directness: -1 both normal and assisted reproduction, different TSH thresholds. Imprecision: -1 (low number of event)
Ectopic pregnancy	187 in total 142 analysed (total pregnancy) (1 study) Before conception until 28 d post-delivery, maximum 2-year	2/69 vs 3/73 (4%) RR (95% CI): 0.71 (0.12 to 4.09) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-1 (unclear risk of selective data reporting, unbalanced group and follow up, no ITT) Consistency: NA Directness: -1 both normal and assisted reproduction, different TSH thresholds. Imprecision: -1 (low number of event)
Pregnancy of unknown location	187 in total 142 analysed (total pregnancy) (1 study) Before conception until 28 d post-delivery, maximum 2-year	4/69 vs 1/73 (1%) RR (95% CI): 4.23 (0.48 to 36.93) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-1 (unclear risk of selective data reporting, unbalanced group and follow up, no ITT) Consistency: NA Directness: -1 both normal and assisted reproduction, different TSH thresholds. Imprecision: -1 (low number of event)
Gestational hypertension	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/42 vs 2/41 p value: 0.147 NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness: :-1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events low)
Preeclampsia	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	Levothyroxine: 0/42 No treatment: 1/41 p value: 0.309, NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness: :-1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events low)
Gestational diabetes	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	4/42 vs 1/41 p value: 0.175 NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT)

			Consistency: NA Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events low)
Placental abruption	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/42 vs 0/41	No enough evidence
Premature rupture of membrane	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	1/42 vs 0/41 p value: 0.320, NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events low)
Small for gestational age	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	3/42 vs 0/41 p value: 0.081 NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events low)
Macrosomia	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/42 vs 1/41 p value: 0.309 NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events low)
Asphyxia neonatorum	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/42 vs 0/41	No enough evidence
Survival 28 days of neonatal life	187 in total 142 analysed (total pregnancy) (1 study) Before conception until 28 d post-delivery, maximum 2-year	49/69 vs 45/73 (62%) RR (95% CI): 1.11 (0.87 to 1.41) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-1 (unclear risk of selective data reporting, unbalanced group and follow up, no ITT) Consistency: NA Directness: -1 both normal and assisted reproduction, different TSH thresholds. Imprecision: -1 (low number of event)
Serious adverse event	187 (1 study) Before conception until 28 d post-	7/94 vs 7/93 (8%) RR (95% CI): 1.00 (0.92 to 1.09) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-1 (unclear risk of selective data reporting, unbalanced group and follow up, no ITT) Consistency: NA

	delivery, maximum 2-year	Directness: -1 both normal and assisted reproduction, different TSH thresholds. Imprecision: -1 (low number of event)
--	-----------------------------	--

De studie van Leng 2022 evalueerde levothyroxine versus geen behandeling bij TPO-Ab positieve zwangere vrouwen met normaal TSH (gedefinieerd als lager dan 2,5 mIU/L) en herhaald zwangerschapsverlies.

De Van Dijk 2022-studie evalueerde levothyroxine versus placebo bij TPO-Ab positieve zwangere vrouwen met normaal TSH en herhaald zwangerschapsverlies. Vrouwen die probeerden zwanger te worden met en zonder gebruik van geassisteerde reproductietechnologie werden geïncludeerd. Voor TSH was het meest gebruikte referentie-interval 0,5-5,0 mIU/L. Afhankelijk van de beschouwde drempelwaarden konden vrouwen met TSH boven 2,5 mIU/L als SCH worden beschouwd.

De geïncludeerde populatie in de twee studies varieerde wat betreft de drempelwaarde van het TSH-niveau voor de status van euthyreoïdie. Een van de studies omvatte ook vrouwen die gebruik maakten van geassisteerde reproductietechnieken. De twee studies verschilden wat betreft de zwangerschapsduur bij inclusie en bij aanvang van de behandeling. De dosering en het behandelingschema van levothyroxine waren verschillend tussen de twee studies.

Andere methodologische overwegingen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken:

- 1 studie had onduidelijke allocation concealment en was ongeblindeerd.
- 1 studie had een onduidelijke follow-up en een risico van onevenwichtige interventie- en controlegroepen, alleen de primaire uitkomst in deze studie werd gerapporteerd op intention-to-treat basis.
- 2 studies werden beoordeeld een risico op bias te hebben door selectieve rapportage.
- De steekproefgroottes zijn klein, wat kan betekenen dat ze te weinig power hebben om een effect te detecteren.

Bij TPO-Ab positieve euthyroïde zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies, resulteerde levothyroxine in **meer levendgeborenen** in vergelijking met geen behandeling in één studie en in **geen verschil** ten opzichte van placebo in een andere studie.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij TPO-Ab positieve euthyroïde zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies, resulteerde levothyroxine in **minder zwangerschapsverlies** in vergelijking met geen behandeling in één studie en in **geen verschil** met placebo in een andere studie.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling **voor andere obstetrische uitkomsten (vroeggeboorte, zwangerschap en huidige zwangerschap, ectopische zwangerschap en zwangerschap van onbekende locatie, zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, zwangerschapsdiabetes, voortijdige membraanbreuk)** bij **TPO-Ab-positieve euthyroïde zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies.**

GRADE voor deze uitkomsten: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo of geen behandeling voor **neonatale uitkomsten (klein voor zwangerschapsduur, macrosomie, overleving op 28 d neonatale leeftijd)** bij **TPO-Ab positieve euthyroïde zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies.**

GRADE voor deze uitkomsten: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er zijn **onvoldoende gegevens** om het risico van **placenta-abruptie en asphyxia neonatorum** te vergelijken bij **TPO-Ab-positieve euthyroïde zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies.**

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **ernstige ongewenste effecten** bij **TPO-Ab positieve euthyroïde zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van herhaaldelijk zwangerschapsverlies.**

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

9 Infertilititeit. Samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek.

9.1 Levothyroxine versus placebo bij vrouwen met infertilititeit en euthyroïde auto-immune schildklierziekte

Levothyroxine vs placebo in women with fertility problems and euthyroid auto-immune thyroid disease			
Bibliography: SR Akhtar 2019 (39), including Negro 2005(33) and Wang 2017(36); Dhillon-Smith 2019(37)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Live birth rate	686 (2 studies)	Levothyroxine 111/343 No levothyroxine 107/343 RR: 1,04 (95%CI 0,83 to 1,29) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (different doses/treatment targets of intervention) Imprecision: ok
	952 (1 study)	Levothyroxine: 176/470 (37,4%) Placebo: 178/470 (37,9%) RR 0,97 (95%CI 0,83 to 1,14) NS	
Miscarriage	686 (2 studies)	Levothyroxine 19/343 No levothyroxine 23/343 RR: 0,83 (95%CI 0,47 to 1,46) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (different doses/treatment targets of intervention) Imprecision: -1 (broad confidence interval)
	952 (1 study)	Levothyroxine: 75/266 (28,2%) Placebo: 81/274 (29,6%) RR 0,95 (95%CI 0,73 to 1,23) NS	
Clinical pregnancy rate	686 (2 studies)	Levothyroxine 131/343 No levothyroxine 134/343 RR: 0,98 (95%CI 0,81 to 1,18) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (different doses/treatment targets of intervention) Imprecision: ok

	952 (1 study)	Levothyroxine: 266/470 (56,6%) Placebo: 274/470 (58,3%) RR 0,97 (95%CI 0,88 to 1,07)	
		NS	
Birth weight (g)	375 (1 study)	Levothyroxine: 3226±660 Placebo: 3262±668 MD -35 (95%CI -168 to 97)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (intervention single dose – not to target) Imprecision: ok
		NS	
Apgar score at 1 minute median (IQR)	375 (1 study)	Levothyroxine: 9 (9-9) Placebo: 9(8-9) MD 0.1 (95%CI -0.2 to 0.4)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (intervention single dose – not to target) Imprecision: ok
		NS	
Apgar score at 5 minutes median (IQR)	375 (1 study)	Levothyroxine: 9 (9-10) Placebo: 9(9-10) MD 0.0 (95%CI -0.2 to 0.2)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (intervention single dose – not to target) Imprecision: ok
		NS	
Serious adverse events Total number of participants experiencing a SAE (either maternal or neonatal)	952 (1 study)	Levothyroxine: 28/470 (6%) Placebo: 18/470 (4%) p-value 0.14 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (intervention single dose – not to target) Imprecision: ok

SR Ahktar was een Cochrane systematische review die het effect evalueerde van levothyroxine versus placebo of geen behandeling bij vrouwen met een voorgeschiedenis van subfertiliteit die een geassisteerde voortplantingsbehandeling ondergingen, en met subklinische hypothyroïdie of met euthyroïde auto-immune schildklierziekte.

De review vond 2 RCT's die zwangerschaps- en neonatale eindpunten rapporteerden bij euthyroïde vrouwen met auto-immune schildklierziekte. Levothyroxine werd ofwel in een dosis volgens gewicht gegeven in één studie en getitreerd volgens TSH-niveau in een andere studie.

Deze Cochrane rapporteerde eindpunten in een populatie van vrouwen met subklinische hypothyreoïdie met of zonder anti-TPO antilichamen. Deze resultaten waren echter gebaseerd op 1 RCT met 32 deelnemers per behandelingsarm. Wij hebben deze analyses daarom geëxcludeerd op grond van de onvoldoende steekproefgrootte.

Er werd een bijkomende RCT (Dhillon-Smith 2019) gevonden. Deze RCT evalueerde levothyroxine versus placebo bij vrouwen die een voorgeschiedenis van miskraam of infertiliteit hadden, euthyroïde en TPO-antilichaam-positief waren en probeerden op natuurlijke wijze of via

geassisteerde conceptie zwanger te worden. In deze studie werd een dagelijkse dosis van 50 µg levothyroxine vergeleken met placebo.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor het **aantal levendgeborenen bij vrouwen met vruchtbaarheidsproblemen en euthyroïde auto-immune schildklierziekte.**

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **miskraam bij vrouwen met vruchtbaarheidsproblemen en euthyroïde auto-immune schildklierziekte.**

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor het **percentage klinische zwangerschap bij vrouwen met vruchtbaarheidsproblemen en euthyroïde auto-immune schildklierziekte.**

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **geboortegewicht, Apgar score (bij 1 en 5 minuten)** van de neonaat geboren bij **vrouwen met vruchtbaarheidsproblemen en euthyroïde auto-immune schildklierziekte.**

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **ernstige bijwerkingen bij vrouwen met vruchtbaarheidsproblemen en euthyroïde auto-immune schildklierziekte (noch bij hun zuigelingen).**

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

9.2 Levothyroxine versus placebo voor vrouwen met subfertiliteit, euthyroïde auto-immune schildklierziekte en subklinische hypothyreoïdie

Levothyroxine versus placebo for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease and subclinical hypothyroidism			
Bibliography: Dhillon-Smith 2019(37)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Live birth after at least 34 weeks	288 (1 study)	Levothyroxine: 55/145 (37,9%) Placebo: 58/143 (40,6%)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: ok

TSH at baseline >2,5 mIU/L	RR 0,91 (95%CI 0,69 to 1,20) NS	Directness: -1 (subpopulation; treatment dose) Imprecision: -1 (broad CI)
--	--	---

Een RCT (Dhillon-Smith 2019) evalueerde levothyroxine versus placebo bij vrouwen met een voorgeschiedenis van miskraam of infertiliteit, die euthyroïde waren en TPO-antilichaam-positiviteit hadden, en die probeerden op natuurlijke wijze of via geassisteerde conceptie zwanger te worden.

In deze RCT werd een vooraf gespecificeerde subanalyse gemaakt van vrouwen met **TSH >2,5 mIU/L**.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo voor **levendgeborenen na ten minste 34 weken** bij **vrouwen met vruchtbaarheidsproblemen en euthyroïde auto-immuunschildklierziekte en TSH>2,5 mIU/L**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

10 Obesitas. Samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek.

10.1 Levothyroxine versus placebo voor obesitas

Een systematische review (Kaptein 2009(40)) zocht naar RCT's of prospectieve observationele studies die T4 of T3 versus placebo evalueerden bij volwassen obese personen.

Er werden geen RCT's gevonden die voldeden aan onze inclusiecriteria.

Wij vonden geen aanvullende RCT's die aan onze inclusiecriteria voldeden.

11 Anti-aging. Samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek.

11.1 Levothyroxine versus placebo voor anti-aging

Wij vonden geen RCT's die aan onze inclusiecriteria voldeden.

12 Chronisch vermoeidheidssyndroom. Samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek.

12.1 Levothyroxine versus placebo for chronisch vermoeidheidssyndroom

Wij vonden geen RCT's die aan onze inclusiecriteria voldeden.

13 Euthyreoïde multinodulaire goiter. Samenvatting en conclusies van het literatuuronderzoek.

13.1 Levothyroxine versus placebo of geen behandeling voor euthyreoïde multinodulaire goiter

Levothyroxine vs placebo or no treatment for euthyroid multinodular goiter			
Bibliography: Bandeira-Echtler 2014(5)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Nodule volume reduction ≥50%	958 (10 studies) 6 months-2years	Levothyroxine 80/489 Control 46/469 RR 1,57 (95%CI 1,04 to 2,38) SS More nodule volume reduction with levothyroxine	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (small studies, risk of incomplete outcome data and selective reporting) Consistency: ok Directness: -1 (solitary nodule) Imprecision: ok
Adverse events: participants without signs of hyperthyroidism	270 (3 studies) 12-18 months	<i>No meta-analysis performed because of considerable heterogeneity</i> Papini 1993: Levothyroxine 27/51 Control 47/50 RR 0,56 (95%CI 0,43 to 0,74) SS More signs of hyperthyroidism with levothyroxine La Rosa 1995: Levothyroxine 23/23 Control 23/23 RR 1 (95%CI 0,92 to 1,09) NS Wemeau 2002 : Levothyroxine 53/64 Control 53/59 RR 0,92 (95%CI 0,8 to 1,06) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (small studies, high risk of bias for subjective outcomes, unclear risk of incomplete outcome data) Consistency: -1 (heterogeneity) Directness: -1 (solitary nodule) Imprecision: ok

Adverse events: participants without nodule volume increase > 50%	551 (3 studies) 12 months	Levothyroxine 193/278 Control 174/273 RR 1,1 (95%CI 0,99 to 1,22) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (small studies, high risk of incomplete outcome data and selective reporting in largest study) Consistency: ok Directness: -1 (solitary nodule) Imprecision: ok
---	---------------------------------	---	---

Deze Cochrane systematische review en meta-analyse van Bandeira-Echtler zocht naar alle RCT's van levothyroxine, percutane injectiesclerotherapie (PEI), interstitiële laser fotocoagulatie (LP), echogeleide radiofrequente ablatietherapie (RF), high-intensity focused ultrasound ablatie therapie (HIFU) of echogeleide microgolf ablatie therapie (MW) bij deelnemers met een vastgestelde diagnose van goedaardige schildklierknobbels.

Er zijn een aantal methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken: veel van de geïncludeerde studies waren zeer klein van omvang (<40 deelnemers per studiearm), wat zou kunnen betekenen dat ze te weinig power hadden om bijwerkingen op te sporen; hoog risico op vertekening voor subjectieve uitkomsten (aangezien de beoordelaars alleen geblindeerd waren voor de echografie), en een onduidelijk tot hoog risico op onvolledige uitkomstgegevens of selectieve rapportage in de grotere studies).

Een bijkomende onzekerheid is de diagnose van euthyroïde multinodulaire goiter. De RCT's in deze systematische review includeerden meestal deelnemers met een solitaire goedaardige nodule. De meeste specificerden dat de deelnemers ook euthyroïde moesten zijn. Geen enkele specificerde de diagnose "euthyroïde multinodulaire goiter". Wij hebben er echter voor gekozen deze systematische review te rapporteren omdat in de inleiding het volgende staat:

Citaat: "Een klinisch solitaire schildklierknobbel is een discrete zwelling binnen een verder palpabele normale schildklier. De overgrote meerderheid van deze knobbels bestaat uit onregelmatig vergrote follikels die overvloedig colloïd bevatten (goedaardige adenomateuze nodules). Ongeveer de helft van de personen met klinisch zichtbare solitaire nodules blijken bij een operatie een multinodulaire goiter te hebben."

Bij patiënten met **euthyroïde multinodulaire goiter** resulteerde levothyroxine in **meer vermindering van het nodulevolume** dan placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij patiënten met **euthyroïde multinodulaire goiter** is het risico op **symptomen van hyperthyreoïdie** met levothyroxine versus placebo **onduidelijk en tegenstrijdig**.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen levothyroxine en placebo in **aantal deelnemers zonder een toename van het nodulevolume van meer dan 50%** bij patiënten met **euthyroïde multinodulaire goiter**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studies het werkelijke effect weergeven.

14 Bijkomende veiligheidsinformatie uit andere bronnen

Wat thyroïdhormonen betreft, zijn in België alleen geneesmiddelen op basis van levothyroxine op de markt geregistreerd. Het is echter mogelijk liothyronine of een combinatie van liothyronine en levothyroxine voor te schrijven. Deze geneesmiddelen zijn in andere landen verkrijgbaar en kunnen met een schriftelijke aanvraag gemakkelijk door de apothekers worden ingevoerd. De generieke term "thyroïdhormonen" is gebruikt, tenzij anders vermeld in onze brondocumenten. Wat jodium en selenium betreft, zijn er geen geregistreerde geneesmiddelen op de Belgische markt, maar zijn er veel voedingssupplementen voor jodium- of seleniumpoppletie. Daarom is de aanvullende veiligheidsinformatie voor liothyronine, jodium en selenium in dit document toegevoegd.

14.1 Thyroïdhormonen

14.1.1 Contra-indicaties van levothyroxine

- Onbehandelde thyreotoxicose (1)

14.1.2 Ongewenste effecten van levothyroxine

Levothyroxine is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge (41).

- Thyreotoxicose, vooral bij te hoge doses of te snelle dosisverhoging: agitatie, angst, slapeloosheid, gewichtsverlies,(41), tremoren, (42), hypertensie, palpitaties en ritmestoornissen, (41), angineuze pijn, hoofdpijn, spierzwakte en krampen, warmte-intolerantie, zweten, blozen (2), hittedslag (41), koorts, onregelmatige menstruatie, diarree en braken (2). Deze bijwerkingen verdwijnen gewoonlijk na verlaging van de dosering of tijdelijke stopzetting van de behandeling. (2).
- Zelden: daling van de botdensiteit bij langdurig gebruik van hoge doses bij vrouwen na de menopauze.(41).

Hyperthyreoïdie is een bekende risicofactor voor osteoporose en theoretisch kan schildklierhormoontherapie ook een risicofactor zijn. In een overzicht van meer dan 3000 patiënten uit 63 studies werd het beschikbare bewijsmateriaal samengevat: er werd benadrukt dat de huidige bevindingen complex en verwarrend waren en de slechte methodologische kwaliteit een vergelijking van de resultaten moeilijk maakte. Er werd geconcludeerd dat noch de dosis levothyroxine noch de duur van de therapie enig verband hield met de botmineraaldichtheid. (2)

Voor postmenopauzale vrouwen, met name die met een voorgeschiedenis van hyperthyreoïdie, werd in de review aanbevolen de schildklierhormoonspiegels te controleren om klinische hyperthyreoïdie te vermijden, en te screenen op risicofactoren van osteoporose; en, indien daartoe aanleiding bestaat, moet een botdensitometrie worden uitgevoerd, en een passende behandeling van elke daling van de BMD. Een retrospectieve case-control studie vond een significant associatie tussen huidig levothyroxinegebruik en een verhoogd fractuurrisico bij mensen ouder dan 70 jaar, met een

sterk dosis-respons verband. Een verhoogd risico bleef bestaan bij degenen die binnen de voorafgaande 6 maanden met levothyroxine therapie waren gestopt. (2)

- Verhoogde leverfunctietests zijn gemeld(2).
- Overgevoeligheidsreacties kunnen voorkomen(2).
- Thyreotoxische crisis is soms gemeld na massale of chronische intoxicatie (2).
- Convulsies, hartritme stoornissen, hartfalen, coma en dood zijn voorgekomen (2).
- Schildklierhormonen kunnen soms een reeds bestaand myasthenisch syndroom uitlokken of verergeren (2).

14.1.3 Ongewenste effecten van liothyronine

Zie levothyroxine (volgens Martindale(2)).

14.1.4 Interacties van thyroïdhormonen

- Verminderde resorptie van T4 bij gelijktijdige inname van ijzer, calcium, antacida, sojaproducten en anionenuitwisselaars; een interval van 3 tot 4 uren tussen de innames is aangewezen (41).
- Verminderde resorptie van T4 (door verandering van de maag-pH) bij chronische behandeling met een PPI (41).
- Thyroïdhormonen versterken de effecten van orale anticoagulantia (2). Levothyroxine versterkt het anticoagulerend effect van vitamine K-antagonisten (41).
- Orale oestrogenen, enzyminductoren (zoals barbituraten, carbamazepine, fenytoïne en rifampicine) en sommige protease-inhibitoren kunnen de vrije thyroxineconcentratie verlagen (41). Enzyminductie bevordert het metabolisme van schildklierhormonen, wat leidt tot lagere serumconcentraties van schildklierhormonen (2).
- Androgenen verlagen de concentratie van bindend globuline, wat kan leiden tot klinische hyperthyreoïdie bij toediening aan postmenopauzale vrouwen die levothyroxine vervangende therapie krijgen (2).
- Amiodaron kan de de-jodinerings van thyroxine tot tri-joodthyronine remmen, wat resulteert in een verlaagde concentratie tri-joodthyronine met een stijging van de concentratie inactief *reverse* tri-joodthyronine(2).
- Sommige geneesmiddelen zoals lithium werken rechtstreeks in op de schildklier en remmen de afgifte van schildklierhormonen, wat leidt tot klinische hypothyreoïdie (2).
- De effecten van levothyroxine bij hypothyroïde patiënten kunnen verminderen door gebruik van sertraline, en de dosis levothyroxine moet mogelijk worden verhoogd (2).
- Propranolol kan de de-iodinerings van thyroxine tot tri-iodothyronine remmen, wat resulteert in een verlaagde concentratie van tri-iodothyronine en een stijging van de concentratie van inactief *reverse* tri-iodothyronine(2).
- Gevallen van hypothyreoïdie en verminderde controle van hypothyreoïdie werden gemeld na gelijktijdig gebruik van orlistat en levothyroxine. Dit zou het gevolg kunnen zijn van een verminderde resorptie van jodiumzouten en/of levothyroxine; mogelijk moet de dosis levothyroxine worden aangepast of moeten beide geneesmiddelen op verschillende tijdstippen van de dag worden ingenomen (43). De productinformatie in de Verenigde Staten beveelt aan patiënten te controleren op veranderingen in de schildklierfunctie als zij zowel

levothyroxine als orlistat gebruiken; een interval van ten minste 4 uur tussen de toediening van beide geneesmiddelen is aangewezen (2).

14.1.5 Bijzondere voorzorgen betreffende thyroïdhormonen

- Schildklierhormonen moeten uiterst voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen zoals angina, hartfalen, myocardinfarct en hypertensie. (2): thyroïdhormonen versnellen het hartritme en verhogen het zuurstofverbruik van het myocard(41). Zo nodig moeten lagere aanvangsdoses, kleinere verhogingen en langere intervallen tussen verhogingen worden gebruikt. Een ECG uitgevoerd voor aanvang van de behandeling met levothyroxine kan helpen om onderliggende myocardischemie te onderscheiden van veranderingen veroorzaakt door hypothyroïdie (2).
- Levothyroxine moet ook zeer geleidelijk worden ingevoerd bij oudere patiënten en bij patiënten met langdurige hypothyreoïdie (1, 2) om een plotselinge toename van de metabole eisen te voorkomen(2).
- Levothyroxine mag niet worden gegeven aan patiënten met adrenale insufficiëntie zonder adequate corticosteroïdendekking, omdat de schildkliervervangingstherapie anders een acute adrenale crisis kan uitlokken. Een snelle diagnose en substitutie van corticosteroïden kan de ontwikkeling van een potentieel fatale crisis voorkomen. Er is op gewezen dat een verhoogde concentratie van thyroïd-stimulerend hormoon alleen niet noodzakelijk hypothyreoïdie impliceert bij patiënten met chronische bijnierinsufficiëntie. Zelfs bevestigde hypothyreoïdie is bij deze patiënten mogelijk niet permanent. (2)
- Voorzichtigheid is ook geboden wanneer levothyroxine wordt gegeven aan patiënten met diabetes mellitus of diabetes insipidus(2).
- Schildklierhormonen kunnen de convulsiedrempel beïnvloeden en voorzichtigheid is geboden wanneer levothyroxine wordt gegeven aan patiënten met epilepsie(2).

14.1.6 Thyroïdhormonen bij zwangerschap en lactatie

- Van bij het begin van de zwangerschap wordt bij een vrouw met hypothyreoïdie een verhoging van de dosis levothyroxine aanbevolen (hogere behoefte aan schildklierhormoon tijdens de zwangerschap; risico's voor moeder en kind in geval van onderdosering). Regelmatige controle van de schildklierfunctie wordt aanbevolen. (41)
- De meeste autoriteiten zijn van mening dat schildklierhormonen de placenta niet gemakkelijk passeren. Er is melding gemaakt van overdracht via de placenta, maar in zulke beperkte hoeveelheden dat een moeder met fysiologische concentraties van thyroxine en trijoodthothyronine geen normale schildklierhormoonconcentraties zou verschaffen aan een foetus met congenitale hypothyreoïdie. (2)
- Uit een systematische review en meta-analyse bleek dat de aanwezigheid van thyroïd-autoantilichamen bij vrouwen met een normale schildklierfunctie sterk geassocieerd was met een verhoogd risico op miskramen en vroeggeboorte. Er waren aanwijzingen dat behandeling met levothyroxine in lage dosis tijdens de zwangerschap deze risico's zou kunnen verminderen, maar verdere studies waren nodig. (2)
- Minimale hoeveelheden schildklierhormonen worden verdeeld in de moedermelk. De laatste beschikbare richtlijn van de American Academy of Pediatrics merkte op dat er geen effecten waren waargenomen bij zuigelingen die borstvoeding kregen en waarvan de moeders levothyroxine gebruikten, en beschouwde het gebruik ervan als meestal verenigbaar met borstvoeding. (2)

- Hoewel levothyroxine in moedermelk onvoldoende zal zijn om eventuele hypothyreoïdie bij de zogende pasgeborene te behandelen, is gesuggereerd dat het de detectie van eventuele hypothyreoïdie bij een dergelijke pasgeborene kan maskeren. Het BNF (British National Formulary) is echter van mening dat de betrokken hoeveelheden te klein zijn om de tests voor neonatale hypothyreoïdie te beïnvloeden. (2)

14.1.7 Overdosis met thyroïdhormonen

- Symptomen van thyreotoxicose kunnen optreden binnen de eerste 6 uur na inname van liothyronine, maar kunnen na levothyroxine 2 tot 5 dagen uitblijven, vanwege de tijd die nodig is voor de metabole omzetting in liothyronine.
- Gemelde symptomen van thyreotoxicose zijn: koorts, aritmie, tachycardie, verhoogde bloeddruk, verwarring, agitatie, neurologische complicaties en coma.(2)
- Levothyroxine-overdosering vereist een langere follow-up periode omdat de symptomen tot 6 dagen later kunnen optreden door de geleidelijke perifere omzetting van levothyroxine in tri-joodthyronine; glucocorticoïden kunnen worden gegeven om deze omzetting te verhinderen. (2)
- Behandeling van een overdosis:
 - is meestal symptomatisch en ondersteunend.
 - Propranolol kan nuttig zijn om de symptomen van sympathische overactiviteit onder controle te houden.
 - De UK National Poisons Information Service stelt dat het nut van maagspoeling bij acute overdosering van levothyroxine onzeker is. Orale actieve kool kan worden overwogen voor een volwassene of een kind dat zich binnen 1 uur na inname van een dosis van meer dan 100 microgram/kg meldt.
 - Diurese en hemodialyse verbeteren de eliminatie niet omdat schildklierhormonen sterk eiwitgebonden zijn. Er is ook geconcludeerd dat plasmaferese en hemoperfusie geen significant klinisch voordeel bieden. (2)

14.1.8 Verkeerd gebruik van thyroïdhormonen

- Schildklierhormonen zijn uitgetoetst bij de behandeling van zwaarlijvigheid bij euthyroïde patiënten, maar zij veroorzaken slechts tijdelijk gewichtsverlies, voornamelijk van spiermassa, en kunnen ernstige bijwerkingen veroorzaken, vooral cardiale complicaties. Er is ook hypothyreoïdie gemeld wanneer deze geneesmiddelen werden gestaakt bij voorheen euthyroïde patiënten die werden behandeld voor obesitas.
- Levothyroxine schijnt door sommige atleten te zijn misbruikt om gewichtsverlies te bevorderen; liothyronine is op soortgelijke wijze misbruikt. (2)

14.1.9 Toediening van thyroïdhormonen

- Het therapeutische piekeffect van gewone orale levothyroxine wordt soms pas na verscheidene weken bereikt en er is een trage reactie op veranderingen in de dosering. Tevens kunnen de effecten nog verscheidene weken aanhouden na ontwenning.

- Levothyroxine wordt gegeven als het natriumzout in een enkele dagelijkse dosis. De absorptie ervan kan onregelmatig zijn en het wordt waarschijnlijk het best ingenomen op een lege maag, meestal voor het ontbijt.
- Bij hypothyroïdie kan een initiële orale dosis van 50 tot 100 microgram levothyroxine-natrium per dag worden verhoogd met 25 tot 50 microgram met tussenpozen van ongeveer 3 tot 4 weken totdat het tekort aan schildklier is gecorrigeerd en een onderhoudsdosis is vastgesteld. De onderhoudsdosis ligt gewoonlijk tussen 100 en 200 microgram per dag.
- Bij patiënten ouder dan 50 jaar, bij patiënten met hartaandoeningen of bij patiënten met ernstige en langdurige hypothyreoïdie, moet de behandeling geleidelijker worden ingevoerd: een initiële dosis van 12,5 tot 50 microgram per dag, verhoogd met stappen van 12,5 tot 25 microgram met tussenpozen van ongeveer 2 tot 8 weken, kan geschikt zijn voor de gebruikelijke onderhoudsdoses tussen 50 en 200 microgram per dag.
- Hoewel levothyroxine bij hypothyreoïdie gewoonlijk 's morgens op een lege maag wordt ingenomen, bleek uit een gecontroleerde studie dat de schildklierhormoonconcentraties verbeterden wanneer de dosis 's avonds werd toegediend. Er werden geen significante veranderingen gezien in de plasma-lipidenconcentraties of de levenskwaliteit van de patiënten.
- De aanbeveling om levothyroxine op een lege maag in te nemen is ook in twijfel getrokken, in het bijzonder omdat het problemen kan veroorzaken met de therapietrouw bij zuigelingen en kinderen. Amerikaanse deskundigen hebben gesuggereerd dat consistente toediening met betrekking tot timing en maaltijden belangrijker is dan de aan- of afwezigheid van voedsel (hoewel het geven met ijzer of calcium moet worden vermeden). Bovendien kunnen zuigelingenvoeding op basis van soja de absorptie van levothyroxine belemmeren, en frequente tests kunnen nodig zijn, vooral wanneer er veranderingen zijn in de voeding.
- Levothyroxinenatrium kan worden toegediend via een intraveneuze injectie. Het is ook intramusculair gegeven. Bij myxoedeem (hypothyroïde) coma kan aanvankelijk een dosis van 300 tot 500 microgram via intraveneuze injectie worden gegeven. Verdere doses van 50 tot 100 microgram kunnen dagelijks worden gegeven totdat de patiënt klinisch stabiel is en orale doses kan verdragen. (2)

14.2 Jodium en jodiden

14.2.1 Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten zijn een metaalsmaak, toegenomen speekselvorming, een branderige of pijnlijke mond; er kunnen coryza-achtige symptomen optreden en zwelling en inflammatie van de keel en speekselklieren. De ogen kunnen geïrriteerd en gezwollen zijn en er kan een verhoogde traanvorming optreden. Er kan zich longoedeem, dyspneu en bronchospasme ontwikkelen. Huidreacties omvatten milde acneforme erupties of, zeldzamer, ernstige erupties (iododermie).
- Andere gemelde effecten zijn depressie, slapeloosheid, impotentie, hoofdpijn en maag-darmstoornissen. Bijtende effecten op het maag-darmkanaal; braken, buikpijn en bloederige diarree kunnen voorkomen.
- Jodium en jodiden hebben wisselende effecten op de schildklier en kunnen hyperthyreoïdie veroorzaken (het Iod-Basedow of Jod-Basedow fenomeen), alsmede struma en hypothyreoïdie. Dit laatste is ook voorgekomen bij zuigelingen van moeders die tijdens de zwangerschap jodiden hadden gebruikt. Jodide kan door het lichaam worden geïsoleerd uit verschillende bronnen,

waaronder een jodiumrijk dieet, of sommige ontsmettingsmiddelen en geneesmiddelen die jodium bevatten (amiodaron).

- Hoewel jodium nodig is voor de productie van schildklierhormonen, kan een te grote hoeveelheid hyperthyreoïdie of zelfs paradoxaal struma en hypothyreoïdie veroorzaken.
- Overgevoeligheidsreacties op jodiden kunnen bestaan uit urticaria, angio-oedeem, cutane bloedingen of purpura's, koorts, artralgie, lymfadenopathie en eosinofilie.
- Grote doses of langdurig gebruik van jodiden kunnen leiden tot een reeks ongewenste effecten, vaak "jodisme" genoemd, waarvan sommige lijken op overgevoeligheidsreacties.
- Systemische toxiciteit kan leiden tot hypotensie, tachycardie, koorts, hoofdpijn, delirium, metabole acidose en nierinsufficiëntie. Circulatiestoornissen door shock, longoedeem, aspiratiepneumonie of asfyxie kunnen voorkomen. Dodelijke slachtoffers zijn gemeld. Slokdarmstrictuur is een mogelijke complicatie als de patiënt het acute stadium overleeft.
- Bij overdosering van kaliumjodaat is toxiciteit van het netvlies waargenomen.
- De normale dagelijkse behoefte varieert van 100 tot 300 microgram. Hoeveelheden van 500 microgram tot 1 mg per dag hebben in de meeste gevallen waarschijnlijk geen schadelijke effecten op de schildklierfunctie.

14.2.2 Interacties

- De effecten van jodium en jodiden op de schildklier kunnen worden gewijzigd door andere stoffen, waaronder amiodaron en lithium (2).
- Gevallen van hypothyreoïdie en verminderde controle van hypothyreoïdie werden gemeld na gelijktijdig gebruik van orlistat en levothyroxine. Dit zou het gevolg kunnen zijn van een verminderde resorptie van jodiumzouten en/of levothyroxine; mogelijk moet de dosis levothyroxine worden aangepast of moeten beide geneesmiddelen op verschillende tijdstippen van de dag worden ingenomen (43).

14.2.3 Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden wanneer preparaten die jodium of jodiden bevatten langdurig worden gebruikt, en dergelijke preparaten mogen tijdens de zwangerschap niet regelmatig worden gebruikt, tenzij jodiumsuppletie noodzakelijk is.
- Voorzichtigheid is ook geboden bij het geven van jodium of jodiden aan kinderen.
- Patiënten ouder dan 45 jaar of met nodulaire struma's zijn bijzonder gevoelig voor hyperthyreoïdie wanneer zij jodiumsupplementen krijgen. Daarom moeten lagere doses worden gebruikt en suppletie met jodiumhoudende olie is wellicht niet geschikt. (2)

14.2.4 Zwangerschap en lactatie

- Jodium wordt door de borstklier geconcentreerd in moedermelk, zodat de zuigeling die borstvoeding krijgt voldoende jodium binnenkrijgt. Aangezien dit afhankelijk is van de voeding van de moeder, beveelt de WHO (World Health Organization) een dagelijkse jodiuminname van 200 microgram aan voor vrouwen die borstvoeding geven.

- De BNFC (British National Formulary for Children) beschouwt behandeling met jodium of jodiden als een contra-indicatie voor borstvoeding. In de laatst beschikbare richtlijnen van de American Academy of Pediatrics wordt echter gesteld dat een dergelijke behandeling meestal verenigbaar is met borstvoeding, hoewel wordt opgemerkt dat struma of effecten op de schildklierfunctie zijn gemeld. (2)

14.2.5 Toediening

- Voor de profylaxe en behandeling van jodiumtekort kan het worden gegeven als kaliumjodide, kaliumjodaat of als gejodeerde olie. Ook natriumjodide is gebruikt.
- In het Verenigd Koninkrijk bedraagt de aanbevolen voedingsinname (reference nutrient intake, RNI) voor volwassenen 140 microgram (1,1 micromol) jodium per dag en in de Verenigde Staten bedraagt de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (recommended dietary allowance, RDA) 150 microgram.
- De International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, UNICEF en de WHO bevelen de volgende dagelijkse inname van jodium aan:
 - 90 microgram voor zuigelingen en kinderen tot 59 maanden oud
 - 120 microgram voor kinderen in het 6e tot 12e jaar
 - 150 microgram voor adolescenten en volwassenen
 - 200 tot 250 microgram voor zwangere en zogende vrouwen.
- Jodium of jodiden kunnen de neonatale schildklierfunctie onderdrukken en in het algemeen wordt aanbevolen jodiumverbindingen tijdens de zwangerschap te vermijden. Wanneer het echter essentieel is om neonatale struma en cretinisme te voorkomen, mag jodiumsuppletie niet aan zwangere vrouwen worden onthouden.
- Gebleken is dat jodiumsuppletie doeltreffend is om hersenschade bij de foetus te voorkomen, mits deze in het eerste of tweede trimester aan de moeder wordt toegediend; behandeling later in de zwangerschap was niet doeltreffend om de neurologische status te verbeteren, hoewel enige verbetering in de ontwikkeling werd gezien en de hypothyreoïdie wordt gecorrigeerd.
- De WHO heeft verklaard dat in gebieden met matige tot ernstige jodiumtekorten jodiumhoudende olie die vóór of in elk stadium van de zwangerschap wordt toegediend, heilzaam is. De volgende doses worden aanbevolen tijdens de zwangerschap en gedurende één jaar na de bevalling:
 - 480 mg eenmaal per jaar intramusculair, of
 - 300 tot 480 mg eenmaal per jaar oraal, of
 - 100 tot 300 mg oraal om de 6 maanden
- Niet-zwangere vruchtbare vrouwen mogen het volgende krijgen:
 - 480 mg intramusculair eenmaal per jaar, of
 - 400 tot 960 mg eenmaal per jaar oraal, of
 - 200 tot 480 mg oraal om de 6 maanden(2)

14.3 Selenium

14.3.1 Ongewenste effecten

- Acute overdosering: gastro-intestinale stoornissen, spierspasmen. (41) Kenmerkende symptomen van seleniumtoxiciteit zijn een knoflookachtige of zure ademgeur, braken en maagdarmsstoornissen, rusteloosheid, hypersalivatie, spierspasmen, hemolyse, levernecrose, hersen- en longoedeem, coma en dood. (2)
- Chronische overdosering: aantasting van huid, nagels en haar, (41) zoals nagel- en haaruitval en dermatitis (2), perifere neuropathie (41), toxische effecten op de endocriene functie, hepatotoxiciteit, gastro-intestinale stoornissen, en dermatologische effecten zoals nagel- en haaruitval en dermatitis (2). Er zijn ook aanwijzingen voor neurotoxiciteit en een mogelijk verhoogd risico op amyotrofe laterale sclerose (2).

14.3.2 Bijzondere voorzorgen

- De seleniumserumconcentraties moeten regelmatig worden opgevolgd (41).

14.4 Vitamine D

14.4.1 Contra-indicaties

- Hypercalciëmie; metastatische calcificatie (41).

14.4.2 Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, obstipatie, dorst, polyurie, stupor en weefselcalcificatie bij intoxicatie (41).

14.4.3 Bijzondere voorzorgen

- Vitamine D moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij zuigelingen, die een verhoogde gevoeligheid voor hypercalciëmie kunnen hebben, en bij patiënten met nierinsufficiëntie of calculi, of hartaandoeningen, die een verhoogd risico op orgaanschade zouden kunnen lopen indien hypercalciëmie optreedt. (2).
- Bij behandeling met hogere doses dan 800 IE/d vitamine D of bij gebruik van calcitriol, calcifediol en alfacalcidol, is controle van de calciëmie aangewezen. Bij gewone profylactische doses is dit overbodig (41).
- Een soortgelijke controle wordt aanbevolen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen van moeders die farmacologische doses vitamine D krijgen (2).
- Plasmafosfaatconcentraties moeten worden gecontroleerd tijdens een vitamine D-therapie om het risico van ectopische verkalking te verminderen (2).

14.4.4 Interacties

- Verhoogd risico van hypercalciëmie bij associëren van calcium met hoge doses vitamine D (1) (2), thiazidediuretica of fosfaat (2).
- Het gebruik van sommige anti-epileptica (bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en primidon (2)) resulteert in hogere vitamine D-behoefte door snellere afbraak (41).
- Rifampicine en isoniazide kunnen de werking van vitamine D verminderen (2).

- Corticosteroïden kunnen het effect van vitamine D tegengaan (2).
- Ketoconazol kan het metabolisme van paricalcitol remmen en deze geneesmiddelen moeten met de nodige voorzichtigheid samen worden gebruikt. Voorzichtigheid is ook geboden bij gebruik van paricalcitol met andere krachtige remmers van het cytochroom P450-iso-enzym CYP3A4 (2).

14.4.5 Overdosis

- Overmatige inname van vitamine D leidt tot de ontwikkeling van hyperfosfatemie of hypercalciëmie (2) met spierzwakte, apathie, hoofdpijn, anorexie, misselijkheid en braken, botpijn, ectopische calcificatie, proteïnurie, hypertensie en hartritmestoornissen (1). (2). Geassocieerde effecten van hypercalciëmie zijn hypercalciurie, ectopische calcificatie, en nier- en cardiovasculaire schade. Chronische hypercalciëmie kan leiden tot algemene vaatverkalking, nefrocalcinose en snelle achteruitgang van de nierfunctie (1) (2). (2).
- Symptomen van overdosering zijn: anorexia, lusteloosheid, misselijkheid, braken, constipatie of diarree, polyurie, nocturie, zweten, hoofdpijn, dorst, slaperigheid en duizeligheid. De interindividuele tolerantie voor vitamine D varieert aanzienlijk; zuigelingen en kinderen zijn over het algemeen gevoeliger voor de toxische effecten ervan. In geval van toxiciteit moet het vitamine worden gestaakt. Er is gesteld dat vitamine D-voedingssupplementen schadelijk kunnen zijn voor personen die reeds een adequate inname krijgen via de voeding en blootstelling aan zonlicht, aangezien het verschil tussen therapeutische en toxische concentraties relatief klein is (2).
- Van de krachtigste vormen van vitamine D, zoals alfacalcidol en calcitriol, kan redelijkerwijs worden verwacht dat zij een groter risico van toxiciteit inhouden; hun effecten worden echter snel ongedaan gemaakt bij stopzetting (2).

14.4.6 Zwangerschap en lactatie

- In rapporten wordt melding gemaakt van een grotere behoefte aan vitamine D-preparaten tijdens de zwangerschap voor de behandeling van hypoparathyreoïdie. De benodigde dosis lijkt in de tweede helft van de zwangerschap toe te nemen.
- Hypercalciëmie tijdens de zwangerschap kan leiden tot aangeboren aandoeningen bij het nageslacht en neonatale hypoparathyreoïdie. De risico's van onbehandelde hypoparathyreoïdie bij de moeder voor de foetus worden echter groter geacht dan de risico's van hypercalciëmie als gevolg van vitamine D-therapie.
- Vitamine D komt terecht in de moedermelk, en de concentratie ervan lijkt te correleren met de hoeveelheid vitamine D in het serum van zuigelingen die uitsluitend borstvoeding krijgen. Volgens de American Academy of Pediatrics is het gebruik van vitamine D gewoonlijk verenigbaar met borstvoeding, hoewel zij en anderen aanbevelen dat de zuigeling nauwlettend wordt gecontroleerd op hypercalciëmie of klinische verschijnselen van vitamine D-toxiciteit indien de moeder farmacologische doses vitamine D gebruikt.(2).

14.5 Ijzer

14.5.1 Contra-indicaties

- Hemochromatose, ijzerstapeling, herhaaldelijke bloedtransfusies (41).
- Ijzerdextraan (I.V.) : ernstige leverinsufficiëntie, hepatitis (41).

14.5.2 Ongewenste effecten

14.5.2.1 Orale toediening

- Gastro-intestinale stoornissen (41), gastro-intestinale irritaties en buikpijn met misselijkheid en braken. Deze irriterende ongewenste effecten houden meestal eerder verband met de hoeveelheid ingenomen elementair ijzer dan met het soort preparaat. (2).
- Diarree of obstipatie, zwartverkleuring van de feces (41).
- Vloeibare orale preparaten en bruistabletten: ook reversibele verkleuring van de tanden (best innemen met een rietje) (41).

14.5.2.2 Intraveneuze toediening

- Intraveneuze toediening, vooral van ijzerdextraan: hypotensie (vooral bij snelle intraveneuze toediening) gaande tot shock; systemische overgevoeligheidsreacties gaande tot ernstige anafylaxie, met verhoogd risico bij patiënten met allergische aandoeningen zoals astma of eczeem en bij patiënten met immunologische of inflammatoire aandoeningen (41).
- Intramusculaire toediening: pijn en soms irreversibele bruinverkleuring van de huid op de plaats van injectie (41).
- Overdosering kan aanleiding geven tot ernstige intoxicaties, vooral bij kinderen (41).

14.5.3 Interacties

- Ijzertzouten worden oraal niet goed geabsorbeerd, en voedsel kan de absorptie ervan nog verder belemmeren (2).
- Verminderde resorptie van o.a. bisfosfonaten, chinolonen, levodopa, levothyroxine en tetracyclines bij gelijktijdige inname van ijzer (41).
- Verminderde resorptie van ijzer bij gelijktijdige inname van o.a. antacida, calciumzouten (41), magnesium, minerale supplementen (2), tetracyclines, chinolonen, melkproducten, koffie of thee (41).
- Zinkzouten kunnen ook de opname van ijzer verminderen (2).
- Een interval van minstens 2 à 3 uur tussen inname van ijzer en inname van andere geneesmiddelen is aangewezen (41).
- De respons op ijzer kan vertraagd zijn bij patiënten die systemisch chlooramfenicol krijgen (2).

- Sommige middelen, zoals ascorbinezuur en citroenzuur, kunnen de absorptie van ijzer juist verhogen (2).

14.5.4 Bijzondere voorzorgen

- Ijzer toedienen zonder dat de oorzaak van de ferriprievetoestand gekend is, is af te raden.
- Toedienen tijdens of na de maaltijd vermindert de gastro-intestinale stoornissen maar vermindert ook de resorptie.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.
- Orale preparaten kunnen de gastro-intestinale ongemakken bij personen met een inflammatoire darmziekte verergeren.
- Intraveneuze toediening: het gebruik van een testdosis kan een anafylactische reactie niet voorspellen. De patiënt dient tijdens en na de intraveneuze toediening geobserveerd te worden, en reanimatiemateriaal moet voorhanden zijn. (41)
- Ijzerverbindingen mogen niet worden gegeven aan patiënten die herhaaldelijk bloedtransfusies krijgen (2).
- Orale en parenterale ijzertherapie mogen niet samen worden gebruikt (2).

14.5.5 Overdosis

Acute overdosering van ijzer kan worden onderverdeeld in vier stadia.

- eerste fase, tot 6 uur na orale inname: gastro-intestinale toxiciteit, met name braken en diarree. Andere effecten zijn cardiovasculaire stoornissen zoals hypotensie, metabole veranderingen waaronder acidose en hyperglykemie, en depressie van het centraal zenuwstelsel, variërend van lethargie tot coma. Patiënten met slechts een lichte tot matige vergiftiging komen over het algemeen niet verder dan deze eerste fase.
- tweede fase, die niet altijd wordt gezien, 6 tot 24 uur na inname: wordt gekenmerkt door een tijdelijke remissie of klinische stabilisatie.
- derde fase, 12 tot 48 uur na inname: de gastro-intestinale toxiciteit treedt opnieuw op, samen met shock, metabole acidose, ernstige lethargie of coma, levernecrose en geelzucht, hypoglykemie, stollingsstoornissen, oligurie of nierfalen, en mogelijk myocardiale disfunctie.
- De vierde fase kan enkele weken na inname optreden en wordt gekenmerkt door gastro-intestinale obstructie en mogelijk late leverschade.

Relatief kleine hoeveelheden ijzer kunnen symptomen van toxiciteit veroorzaken. Er is gesteld dat meer dan het equivalent van 20 mg/kg ijzer kan leiden tot enkele symptomen van toxiciteit en dat toxiciteit waarschijnlijk is bij doses die meer dan het equivalent van ongeveer 60 mg/kg ijzer bevatten; het equivalent van 200 tot 250 mg/kg ijzer wordt als potentieel dodelijk beschouwd. Serum-ijzerconcentraties zijn ook gebruikt als indicatie voor de ernst van overdosering. (2)

Overdosering bij zwangerschap: Beperkte gegevens over de behandeling van ijzeroverdosering in de zwangerschap van de UK National Teratology Information Service, suggereerden dat behandeling met desferrioxamine niet moet worden onthouden indien klinisch geïndiceerd. De meeste zwangerschappen hadden een normale afloop. Uit een literatuuronderzoek naar overdosis ijzer bij zwangere vrouwen bleek dat vrouwen met piekserum-ijzerconcentraties groter dan of gelijk aan 4

microgram/ml vaker symptomen vertoonden, maar dat er geen verband bestond tussen piekijzergehalte en frequentie van spontane abortus, vroeggeboorte, aangeboren afwijkingen of perinatale of maternale sterfte. Vrouwen met stadium 3 ijzertoxiciteit, gedefinieerd als vrouwen met lever-, nier- of hartfalen, hadden echter meer kans op spontane abortus, vroeggeboorte of overlijden. (2)

14.6 Omega-3 vetzuren

14.6.1 Ongewenste effecten

- Dyspepsie en andere gastro-intestinale stoornissen (41 waaronder misselijkheid, oprispingen, braken, abdominale zwelling, diarree en constipatie {Brayfield, 2020 #93 waaronder misselijkheid, oprispingen, braken, abdominale zwelling, diarree en constipatie {Brayfield, 2020 #93 waaronder misselijkheid, oprispingen, braken, abdominale zwelling, diarree en constipatie {Brayfield, 2020 #93 waaronder misselijkheid, oprispingen, braken, abdominale zwelling, diarree en constipatie {Brayfield, 2020 #93}.
- Matige verhoging van de leverenzymen (41).
- Zelden: rash, urticaria, bloedingen (41).

14.6.2 Interacties

- Verhoogd effect van vitamin K-antagonisten bij gelijktijdig gebruik met hoge dosissen omega-3-vetzuren (41).

14.6.3 Bijzondere voorzorgen

- De preparaten variëren sterk in concentratie en zuiverheid. Sommige preparaten bevatten aanzienlijke hoeveelheden vitamine A en D en langdurig gebruik zou toxiciteit kunnen veroorzaken.
- Er bestaat een theoretische mogelijkheid van een vitamine E-tekort bij langdurig gebruik, hoewel veel preparaten vitamine E bevatten als antioxidant.
- Er is bezorgdheid geuit over de hoge calorische waarde en het cholesterolgehalte van sommige preparaten.
- Omega-3-vetzuren hebben een antitrombotische werking en moeten met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met hemorragische aandoeningen of aan patiënten die anticoagulantia of andere geneesmiddelen die de stolling beïnvloeden, krijgen.
- De leverfunctie moet worden gecontroleerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis, vooral bij gebruik van hoge doses.
- Voorzichtigheid kan ook geboden zijn bij astmapatiënten die gevoelig zijn voor aspirine, aangezien omega-3-vetzuren de prostaglandinesynthese kunnen beïnvloeden. (2)

15 Referenties

1. BCFI. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. <https://www.bcfibe.nl/chapters> [last accessed: 01/06/2022].
2. Brayfield A. Martindale: The Complete Drug Reference (40th ed.). London: Pharmaceutical Press; 2020.
3. NICE. Thyroid disease: assessment and management. NICE Guideline 2019.
4. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *The New England journal of medicine* 2017;376: 2534-44.
5. Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Richter B. Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;2014: Cd004098.
6. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen AF, Feller M, Moutzouri E, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ* 2019;365: l2006.
7. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clinical endocrinology* 2016;84: 799-808.
8. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;27: 315-89.
9. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *European thyroid journal* 2014;3: 76-94.
10. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *European thyroid journal* 2021;9: 281-95.
11. Medicine PCotASfR. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertility and sterility* 2015;104: 545-53.
12. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *European journal of endocrinology* 2020;182: G1-g32.
13. Van Binsbergen JJ, Langens FNM, Dapper ALM, al e. Obesitas (M95). NHG 2020.
14. Group TMOAOaOW. VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF ADULT OVERWEIGHT AND OBESITY. Department of Veterans Affairs, Department of Defense 2020.
15. NICE. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. NICE Guideline 2021.
16. DEGAM. Müdigkeit. AWMF online 2017.
17. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules - 2016 Update Appendix. *Endocrine Practice* 2016;22: 1-60.
18. Talaei A, Ghorbani F, Asemi Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Thyroid Function in Hypothyroid Patients: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 2018;22: 584-8.
19. Gencer B, Moutzouri E, Blum MR, Feller M, Collet TH, Delgiovane C, et al. The Impact of Levothyroxine on Cardiac Function in Older Adults With Mild Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Clinical Trial. *The American journal of medicine* 2020;133: 848-56.e5.

20. Gonzalez Rodriguez E, Stuber M, Del Giovane C, Feller M, Collet TH, Löwe AL, et al. Skeletal Effects of Levothyroxine for Subclinical Hypothyroidism in Older Adults: A TRUST Randomized Trial Nested Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2020;105.
21. Stuber MJ, Moutzouri E, Feller M, Del Giovane C, Bauer DC, Blum MR, et al. Effect of Thyroid Hormone Therapy on Fatigability in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism: A Nested Study Within a Randomized Placebo-Controlled Trial. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2020;75: e89-e94.
22. Wildisen L, Feller M, Del Giovane C, Moutzouri E, Du Puy RS, Mooijaart SP, et al. Effect of Levothyroxine Therapy on the Development of Depressive Symptoms in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism: An Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial. *JAMA network open* 2021;4: e2036645.
23. Zijlstra LE, Jukema JW, Westendorp RGJ, Du Puy RS, Poortvliet RKE, Kearney PM, et al. Levothyroxine Treatment and Cardiovascular Outcomes in Older People With Subclinical Hypothyroidism: Pooled Individual Results of Two Randomised Controlled Trials. *Frontiers in endocrinology* 2021;12: 674841.
24. Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ, Kearney PM, Rodondi N, Westendorp RGJ, et al. Association Between Levothyroxine Treatment and Thyroid-Related Symptoms Among Adults Aged 80 Years and Older With Subclinical Hypothyroidism. *Jama* 2019;322: 1977-86.
25. Ding Z, Liu Y, Maraka S, Abdelouahab N, Huang HF, Fraser WD, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes With Levothyroxine Treatment in Women With Subclinical Hypothyroidism Based on New Diagnostic Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology* 2021;12: 797423.
26. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Minooe S, Rahmati M, et al. Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2018;103: 926-35.
27. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *The New England journal of medicine* 2017;376: 815-25.
28. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, Azizi F. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *European journal of endocrinology* 2017;176: 253-65.
29. Mir F, Chiti H, Mazloomzadeh S. Short-Term Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Subclinical Hypothyroidism: A Comparative Approach of Iranian and American Guidelines. *Journal of thyroid research* 2022;2022: 9315250.
30. Leng T, Li X, Zhang H. Levothyroxine treatment for subclinical hypothyroidism improves the rate of live births in pregnant women with recurrent pregnancy loss: a randomized clinical trial. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2022;38: 488-94.
31. Costantine MM, Smith K, Thom EA, Casey BM, Peaceman AM, Varner MW, et al. Effect of Thyroxine Therapy on Depressive Symptoms Among Women With Subclinical Hypothyroidism. *Obstetrics and gynecology* 2020;135: 812-20.
32. Wang X, Zhang Y, Tan H, Bai Y, Zhou L, Fang F, et al. Effect of levothyroxine on pregnancy outcomes in women with thyroid autoimmunity: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and sterility* 2020;114: 1306-14.
33. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Human reproduction (Oxford, England)* 2005;20: 1529-33.
34. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91: 2587-91.

35. Negro R, Schwartz A, Stagnaro-Green A. Impact of Levothyroxine in Miscarriage and Preterm Delivery Rates in First Trimester Thyroid Antibody-Positive Women With TSH Less Than 2.5 mIU/L. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016;101: 3685-90.
36. Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y, et al. Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2017;318: 2190-8.
37. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *The New England journal of medicine* 2019;380: 1316-25.
38. van Dijk MM, Vissenberg R, Fliers E, van der Post JAM, van der Hoorn MP, de Weerd S, et al. Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2022;10: 322-9.
39. Akhtar MA, Agrawal R, Brown J, Sajjad Y, Craciunas L. Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;6: Cd011009.
40. Kaptein EM, Beale E, Chan LS. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94: 3663-75.
41. BCFI. Hitteslag en maligne hyperthermie door geneesmiddelen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2022.
42. BCFI. Tremor van medicamenteuze oorsprong. *Folia Pharmacotherapeutica* 2018.
43. BCFI. Geneesmiddelenbewaking: ongewenste effecten van orlistat. *Folia Pharmacotherapeutica* 2010.

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

[Drukwerk](#): RIZIV