



Incidentie en determinanten van spontane normalisatie van subklinische hypothyreoïdie bij oudere personen

Referentie

Van der Spoel E, Nicolien A. van Vliet N, Poortvliet RK.
Incidence and determinants of spontaneous normalization of subclinical hypothyroidism in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109:e1167-e1174. DOI: 10.1210/clinem/dgad623

Duiding

Beatriz Rodriguez-Vina Polanco, médecin généraliste.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de incidentie en wat zijn de determinanten van spontane normalisatie van TSH-waarden bij oudere personen met subklinische hypothyreoïdie?

Achtergrond

Subklinische hypothyreoïdie is een toestand van verhoogd TSH (*thyroïd of schildklier stimulerend hormoon*) maar normaal vrij thyroxine (vrije T4) in het bloed. De prevalentie, die schommelt tussen 4% en 10% (afhankelijk van de referentiewaarden van het laboratorium (1)) neemt toe met de leeftijd (2). Er is een jaarlijks risico van 2% tot 6% op progressie naar manifeste hypothyreoïdie (met afname van T4). Risicofactoren voor progressie zijn onder andere hoge TSH-waarden, vrouwelijk geslacht, aanwezigheid van antistoffen gericht tegen thyroperoxidase (anti-TPO), een voorgeschiedenis van radiotherapie in het hoofd-halsgebied of behandeling met radioactief jodium, gevorderde leeftijd, struma (krop) en een hoog gebruik van jodium (1). Subklinische hypothyreoïdie komt vaker voor bij vrouwen, oudere personen en in een witte populatie (1). Symptomen die vaak worden geassocieerd met een bevestigde hypothyreoïdie (zoals obstipatie, droge huid, vermoeidheid, mentale traagheid, geheugenverlies, spierkrampen, zwakte en koude-intolerantie) zijn afwezig bij subklinische hypothyreoïdie (1,3). Subklinische hypothyreoïdie is geassocieerd met een verhoogd risico van dyslipidemieën, coronaire hartziekte, hartfalen en cardiovasculaire sterfte vanaf TSH-waarden ≥ 10 mU/l. Er is geen statistisch significant verband tussen subklinische hypothyreoïdie en depressieve symptomen. TSH-waarden kunnen schommelen volgens het circadiaans ritme, alsook bij ziekte, stress, inname van biotine (vitamine B8) en oudere leeftijd. Patiënten met subklinische hypothyreoïdie worden meestal onderverdeeld in twee categorieën: personen met TSH-waarden tussen 4-5 mU/l en 10 mU/l en personen met waarden van 10 mU/l of meer (1). In een duiding van Minerva over de behandeling van subklinische hypothyreoïdie vermeldden we dat bij een toevallig ontdekte subklinische hypothyreoïdie wordt aangeraden om de TSH en het vrije T4 opnieuw te bepalen na 3 tot 6 maanden. Bij een bevestigde subklinische hypothyreoïdie is behandeling aanbevolen vanaf een TSH ≥ 10 of wanneer de patiënte zwanger is. Bij een persisterende lichte verhoging van TSH ($>3,6$ tot 4 mU/l) kan een behandeling overwogen worden wanneer er milde symptomen van hypothyreoïdie aanwezig zijn, alsook bij jonge patiënten, zwangere vrouwen en patiënten met een verhoogd anti-TPO, een struma of hypercholesterolemie (4,5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- volwassenen van 65 jaar of ouder, afkomstig uit 2 populaties: een ‘pre-studiepopulatie’ en een ‘intra-studiepopulatie’
- pre-studiepopulatie:
 - inclusiecriteria:
 - rekrutering van deelnemers tussen april 2013 en april 2015 via databanken van klinische laboratoria en dossiers van huisartsen
 - patiënten met een verhoogd TSH (4,60-19,99 mU/l) en een vrij T4 binnen de referentiewaarden van het laboratorium werden tussen 3 maanden en 3 jaar na de eerste meting uitgenodigd voor een tweede meting ter bevestiging (beschouwd als startpunt voor de follow-up) van de diagnose van persisterende subklinische hypothyreoïdie
 - geen criteria met betrekking tot huidskleur
 - exclusiecriteria:
 - deelnemers uit Zwitserland omdat uit dit land demografische gegevens ontbreken
 - ontbreken van data
 - geen tweede TSH-meting uitgevoerd
 - onder behandeling met levothyroxine
- intra-studiepopulatie:
 - inclusiecriteria:
 - alleen patiënten met persisterende subklinische hypothyreoïdie
 - patiënten toegewezen aan de placebogroep die na 1 jaar zijn opgevolgd
 - geen criteria met betrekking tot huidskleur
 - exclusiecriteria:
 - normalisatie van TSH
 - toegewezen aan de levothyroxinegroep
- uiteindelijk includeerde men een oudere Europese populatie (pre-studiepopulatie: n=2 335; mediane leeftijd 72,9 jaar; 60,7% vrouw; herkomst: Verenigd Koninkrijk, Ierland, Nederland (50,3%) / intra-studiepopulatie: n=365; mediane leeftijd 75,1 jaar; 51,8% vrouw; herkomst: Nederland, Zwitserland, Ierland, Verenigd Koninkrijk); respectievelijk met 22,9% en 31,3% 80-plussers, respectievelijk met een baseline-TSH van 5,40 mU/l (4,91-6,31) en 5,84 (5,20-7,17) (mediaan bij de eerste meting en met vergelijkbare waarden bij de tweede meting om de diagnose subklinische hypothyreoïdie te bevestigen) en een FT4 van 13,0 (12,0-14,6) en 13,4 (12,1-14,7); weinig patiënten hadden een TSH >10 (respectievelijk 2,4% en 4,4%).

Onderzoeksopzet

- opvolgstudie van 2 studiepopulaties van 2 dubbelblinde RCT's die het effect van een behandeling met levothyroxine onderzochten versus placebo bij oudere personen met subklinische hypothyreoïdie (Thyroid Hormone Replacement for Untreated Older Adults With Subclinical Hypothyroidism Trial en Institute for Evidence-Based Medicine in Old Age thyroid 80-plus trial - TRUST en IEMO) (6,7)
- follow-up gedurende een periode van 3 maanden tot 4 jaar.

Uitkomstmeting

- meting van de incidentie (%) van subklinische hypothyreoïdie
- determinanten van spontane normalisatie van TSH bij patiënten met subklinische hypothyreoïdie (pre-studiepopulatie) en met persisterende subklinische hypothyreoïdie (intra-studiepopulatie)
- univariate en multivariate logistische regressieanalyses voor beide groepen.

Resultaten

- in de pre-studiepopulatie (n= 2 335): op het moment van de tweede TSH-meting:
 - TSH normaliseerde spontaan bij 60,8% van de patiënten na een mediaan van 344 dagen
 - determinanten van spontane normalisatie na multivariate logistische regressie:
 - jongere leeftijd (per jaar): OR 0,98 met 95% BI van 0,97 tot 0,99; p=0,007
 - vrouwelijk geslacht: OR 1,39 met 95% BI van 1,15 tot 1,69; p<0,001
 - lagere TSH-waarde (per eenheid): OR 0,57 met 95% BI van 0,52 tot 0,62; p<0,001
 - FT4-waarden (per eenheid): OR 1,06 met 95% BI van 1,01 tot 1,11; p=0,03
 - seizoen van de tweede TSH-meting (zomer versus winter): OR 0,59 met 95%-BI van 0,44 tot 0,79; p<0,001
 - interval tussen de metingen >12 maanden: OR 1,3 met 95% BI van 0,97 tot 1,72; p=0,07
- in de intra-studiepopulatie (n=361) :
 - TSH normaliseerde bij 39,9% van de deelnemers na een mediaan van 362 dagen
 - determinanten van spontane normalisatie na multivariate logistische regressie:
 - leeftijd: OR 0,96 met 95% BI van 0,92 tot 1,0; p=0,05
 - vrouwelijk geslacht: OR 1,80 met 95% BI van 1,01 tot 3,23; p=0,05
 - TSH (per eenheid): OR 0,52 met 95% BI van 0,38 tot 0,67; p<0,001
 - FT4-waarden (per eenheid) : OR 1,22 met 95% BI van 1,05 tot 1,44; p=0,01
 - aanwezigheid van anti-TPO: OR 0,36 met 95% BI van 0,17 tot 0,77; p=0,007.

Besluit van de auteurs

Omdat TSH-spiegels spontaan normaliseren bij een groot deel van oudere volwassenen met subklinische hypothyreoïdie (ook na een tweede TSH-meting ter bevestiging van persisterende subklinische hypothyreoïdie) zou een derde meting aanbevolen kunnen worden vooraleer een behandeling te overwegen.

Financiering van de studie

Europese commissie, Swiss National Science Foundation, Swiss Heart Foundation, Velux Stiftung, ZonMw.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten aangegeven.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze studie is enigszins onconventioneel omdat ze gebaseerd is op populaties afkomstig uit 2 RCT's (6,7). De inclusie- en exclusiecriteria waren vooraf gedefinieerd en de patiënten werden alleen geïncludeerd als ze aan deze criteria voldeden. De patiëntkenmerken worden correct beschreven. De afnames voor laboratoriumanalyse werden uitgevoerd volgens de kwaliteitscriteria van de studies: afname van bloedstaal en bewaring ervan, referentielaboratorium, referentiewaarden, inachtnaam van de tijd tussen twee afnames, enzovoort. De follow-up verliep correct, wat de kwaliteit van de gegevens doet toenemen in vergelijking met een observationele studie. Dit studiedesign wordt nochtans vaker gebruikt om dit soort problemen te onderzoeken. Desondanks waren er toch een aantal methodologische tekortkomingen. Zo werden er geen gegevens gevonden over de therapietrouw van patiënten. Daarnaast gebeurde de bepaling van anti-TPO alleen in de intra-

studiepopulatie. Bovendien was de grootte van de opgevolgde populaties sterk verschillend tussen de geïncludeerde studies. Er wordt geen melding gemaakt van concomitante behandelingen (die mogelijk een invloed kunnen hebben op de opname van levothyroxine of op de TSH-spiegels), noch van het gebruik van voedingssupplementen zoals jodium of biotine, voedingsgewoonten of het tijdstip van medicatie-inname. Men motiveerde niet waarom men koos voor bepaalde variabelen die het resultaat van TSH-normalisatie zouden kunnen beïnvloeden.

Beoordeling van de resultaten

De resultaten liggen in lijn met de literatuur en zijn klinisch relevant omdat ze van invloed kunnen zijn op het verminderen van het aantal behandelingen met levothyroxine bij oudere patiënten met subklinische hypothyreoïdie (8). Het totale aantal patiënten met subklinische hypothyreoïdie bij wie TSH normaliseert na een tweede meting na 3 maanden tot 3 jaar is significant. Ook het verband tussen de variabele ‘normalisatie van TSH’ en andere variabelen werd bestudeerd. Analyse van de twee gegevens van beide studiepopulaties leverde vergelijkbare resultaten op. Nochtans waren de resultaten van de univariate logistische regressie in de intra-studiegroep niet statistisch significant. Dat kan worden verklaard door de kleinere omvang van deze studiepopulatie. Sommige van de onderzochte variabelen lagen op de grens van statistische significantie, zoals FT4-waarden in de pre-studiegroep en leeftijd en geslacht in de intra-studiegroep. Zelfs in een populatie met persisterende subklinische hypothyreoïdie zag men een consistente normalisatie van TSH. Het lijkt daarom logisch om een spontane normalisatie van TSH te verwachten bij de meeste oudere patiënten na een tweede meting. Dat strookt met de aanbeveling van de auteurs om een derde meting uit te voeren teneinde de noodzaak van een behandeling te kunnen beoordelen. De overgrote meerderheid van de patiënten in beide studies komen overeen met Belgische patiënten.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Aanbevelingen met betrekking tot de behandeling van subklinische hypothyreoïdie variëren naargelang de wetenschappelijke vereniging. De European Thyroid Association Guideline on Management of Subclinical Hypothyroidism doet volgende aanbevelingen (9): *“Subklinische hypothyreoïdie moet worden onderverdeeld in twee categorieën volgens de verhoging van het serum thyroïd stimulerend hormoon (TSH): een lichte verhoging van TSH (4,0-10,0 mU/l) en een sterkere verhoging van TSH (>10 mU/l). Een aanvankelijk verhoogd serum TSH, met een FT4 binnen de referentiewaarden, moet worden opgevolgd door herhaalde metingen van serum TSH, FT4, en antistoffen tegen thyreoperoxidase, bij voorkeur na een interval van 2 tot 3 maanden.* Voor patiënten van 65-70 jaar met een serum TSH >10 mU/l wordt L-thyroxinesubstitutie therapie aanbevolen, zelfs wanneer ze geen symptomen vertonen. Bij patiënten met een serum TSH <10 mU/l én symptomen die wijzen op hypothyreoïdie, moet een proefbehandeling met L-thyroxinesubstitutie overwogen worden. Oudere patiënten (>80-85 jaar) met een serum TSH ≤10 mU/l moeten zorgvuldig worden gemonitord volgens een ‘watchful waiting’-strategie; bij hen vermijdt men best een hormoonbehandeling. Beslist men om subklinische hypothyreoïdie te behandelen, dan is dagelijks toegediende orale L-thyroxine de voorkeursbehandeling.

De BMJ raadt in zijn richtlijnen van 2019 af om niet-zwangere volwassenen met subklinische hypothyreoïdie te behandelen en adviseert om bij patiënten met een TSH ≥20 mU/l een behandeling te overwegen (10). Behandeling van oudere patiënten lijkt in verschillende RCT's niet geassocieerd met betere cardiovasculaire parameters. Vooraleer de diagnose subklinische hypothyreoïdie te stellen, wordt aanbevolen om na een interval van 2-3 maanden een tweede meting uit te voeren, aangezien een bepaald percentage van de patiënten een normaal TSH zal hebben.

Besluit van Minerva

Deze studie die bouwt op de studiepopulaties van 2 RCT's heeft zowel methodologische sterke als zwakke punten en toont aan dat bij subklinische hypothyreoïdie TSH spontaan kan normaliseren na intervallen van 1 en 2 jaar. Een lichte stijging van TSH, vrouwelijk geslacht, een hogere FT4-spiegel,

de afwezigheid van anti-TPO en een tweede TSH-meting meer dan 12 maanden na de eerste meting zijn gecorreleerd met een spontane normalisatie.

Referenties

1. LeFevre N, Zweig A. Subclinical hypothyroidism: let the evidence be your guide. *J Fam Pract* 2023;72:159-1. DOI: 10.12788/jfp.0593
2. Van der Spoel E, Nicolien A, van Vliet N, Poortvliet RK. Incidence and determinants of spontaneous normalization of subclinical hypothyroidism in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109:e1167-e1174. DOI: 10.1210/clinem/dgad623
3. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD003419.pub2
4. Poelman T. Subklinische hypothyreoïdie behandelen? *Minerva* 2019;18(4):40-3.
5. Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism. *JAMA* 2018;320:1349-59. DOI: 10.1001/jama.2018.13770
6. Fontaine J, Arbour P, Messier L, et al. Étude TRUST : Traitement à la lévothyroxine pour des patients âgés atteints d'hypothyroïdie subclinique. Évaluation critique de la documentation scientifique. *Pharmactuel* 2018;51. Publié le 31/12/2018.
7. Du Puy RS, Postmus I, Stott DJ, et al. Study protocol: A randomised controlled trial on the clinical effects of levothyroxine treatment for subclinical hypothyroidism in people aged 80 years and over. *BMC Endocr Disord* 2018;18:67. DOI: 10.1186/s12902-018-0285-8
8. Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism. *JAMA* 2018;320:1349-59. DOI: 10.1001/jama.2018.13770
9. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2014;2:215-28. DOI: 10.1159/000356507
10. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ* 2019;365. DOI: 10.1136/bmj.l2006