

LIVING SYSTEMATIC REVIEWS

10 november 2021

Leo M.L. Stolk, Rutger A. Middelburg

Samenvatting

Steeds meer systematische reviews en (netwerk) meta-analyses worden regelmatig geactualiseerd en evolueren in 'living systematic reviews' (LSR). Snelle ontwikkelingen op medisch gebied en actuele farmacotherapeutische vraagstukken maken dat de 'overlevingstijd' van systematische reviews beperkt is. In tegenstelling tot de klassieke systematische review worden living systematic reviews volgens een tevoren vastgelegd schema en met een hogere frequentie geactualiseerd. Methoden en kwaliteitseisen voor de samenstelling zijn grotendeels gelijk. Living systematic reviews zijn essentieel voor het samenstellen en actueel houden van richtlijnen.

Ge-Bu Plaatsbepaling

Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Bij snelle ontwikkelingen op geneesmiddelengebied is de bruikbare periode van systematische reviews en (netwerk) meta-analyses beperkt.**
- **Een oplossing zijn living systematic reviews en (netwerk) meta-analyses, die volgens een tevoren vastgelegd schema frequent worden geactualiseerd.**
- **Net als klassieke systematische reviews moeten living systematic reviews voldoen aan vastgelegde kwaliteitseisen.**
- **Richtlijnen worden bij voorkeur gebaseerd op living systematic reviews zodat lacunes zo snel mogelijk kunnen worden aangevuld.**

Probleem: Systematische reviews verouderen snel

"75 onderzoeken en 11 systematische reviews per dag. Hoe kunnen we dat ooit bijhouden?" is de titel van een artikel dat in 2010 verscheen.¹ Inmiddels zijn deze aantallen waarschijnlijk nog veel groter geworden. Systematische reviews en meta-analyses verouderen daardoor snel. In een onderzoek werd een mediane overlevingstijd gevonden van 5,5 jaar. Bij 23% van de systematische reviews waren er na 2 jaar al signalen die een update noodzakelijk maakten. Bij 15% was dit al na 1 jaar en bij 7% zelfs al bij publicatie.² De tijd tussen publicatie van een onderzoek en de opname daarvan in een systematische review kan variëren van 2,5 tot 6,5 jaar.³

Vooraf voor de onderbouwing van richtlijnen is het belangrijk dat onder andere systematische reviews en (netwerk) meta-analyses actueel zijn. Wanneer dit niet zo is bestaat het risico dat de richtlijn snel is verouderd. In een 'overlevings'analyse van klinische richtlijnen werd gevonden dat één op de vijf aanbevelingen in klinische richtlijnen al na drie jaar verouderd is.⁴ In de literatuur zijn richtlijnen te vinden wanneer en hoe systematische reviews zouden moeten worden geactualiseerd.⁵ Ook het 'Cochrane Handboek' geeft uitgebreide aanwijzingen voor het updaten van systematische reviews.⁶ Bij de onderwerpen waar veel verandering plaatsvindt en het gaat om belangrijke (farmacotherapeutische) vraagstukken is het echter noodzakelijk een review zeer vaak of bijna continu te actualiseren. De systematische review wordt een 'living systematic review' (LSR) genoemd of, in het Nederlands, een levende systematische review.

Wat is een living systematic review?

Living systematic reviews (LSR) zijn online gepubliceerde systematische reviews die zeer vaak (bijna continu) worden geactualiseerd. 'Living' staat dus niet voor de methode van onderzoek maar voor het feit dat de review continu wordt bijgehouden. Het concept van living systematic reviews werd in 2014 voor het eerst voorgesteld. Dit concept vereist dat nieuw bewijs zo snel mogelijk wordt opgenomen.^{3,7} Binnen dit concept vallen ook netwerk meta-analyses (living cumulative network meta-analysis) en meta-analyses (living meta-analysis). Het aantal living systematic reviews is de laatste jaren sterk toegenomen. Het aantal 'hits' in PubMed op de zoekterm 'living systematic review' is sinds 2014 gestegen van 451 naar 1474.⁸

De zoekfrequentie en de tijd die nodig is voor opname van nieuwe informatie zijn essentieel voor de actualiteit van de LSR, maar zijn niet gespecificeerd in de definitie. Er moet altijd worden gezocht naar een balans tussen actualiteit en haalbaarheid. Een voorstel is om relevante

I · N · H · O · U · D

Living systematic reviews

117

Invloed van geneesmiddelen op de schildklierfunctie

120

nieuwe informatie in ieder geval per vier of zes maanden op te nemen.^{7,9} In de praktijk blijken de auteurs van de meeste LSR-projecten iedere maand te zoeken naar nieuwe informatie om deze daarna binnen nog een maand beschikbaar te maken voor de eindgebruiker.⁷

Wanneer is een living systematic review nodig?

Een LSR is alleen nuttig en zinnig als aan alle onderstaande criteria wordt voldaan:

- De systematische review is van groot belang voor de besluitvorming.
- De betrouwbaarheid van het bestaande bewijs is laag. Het is daarom goed mogelijk dat nieuwe informatie leidt tot verandering van de conclusies. Het is uiteraard ook mogelijk dat de op bewijs van lage kwaliteit berustende conclusies beter worden onderbouwd.
- Het is waarschijnlijk dat er op korte termijn in nieuwe onderzoeken nieuw bewijs wordt gevonden, omdat er snelle ontwikkelingen zijn op het onderzoeksterrein.

Overigens is een living systematic review natuurlijk geen veroordeling tot levenslang. Als niet meer aan bovenstaande criteria wordt voldaan, kan de LSR worden stopgezet.⁷

Hoe komt een living systematic review tot stand?

De methodiek voor het opstellen van een LSR is in essentie gelijk aan die van een standaard systematische review of (netwerk) meta-analyse.⁷ Deze laatste zijn eerder besproken in het Ge-Bu.^{10,11} De Cochrane Collaboration heeft een uitgebreid richtsnoer gepubliceerd voor de samenstelling van LSR's.⁹ Verschillen met standaard systematische reviews en (netwerk) meta-analyses zijn dat van te voren wordt vastgelegd met welke frequentie er wordt gezocht naar nieuwe informatie, met welke frequentie deze nieuwe informatie wordt onderzocht en wanneer en hoe deze informatie in de LSR wordt opgenomen. Het is ook van belang om van te voren vast te leggen met welke methoden de meta-analyses worden geactualiseerd. Wanneer de meta-analyse opnieuw wordt berekend na toevoeging van nieuw gerandomiseerd onderzoek kunnen er namelijk opnieuw valspositieve en valsnegatieve resultaten (zogenaamde type 1- en type 2-fouten) optreden. Er zijn verscheidene statistische methoden ontwikkeld om voor deze fouten te corrigeren.¹²

De werkwijze bij het actualiseren

Het bijhouden van een LSR kent een vaste, bij voorkeur geprotocolleerde cyclus^{7,9}:

1. Zoeken naar nieuw onderzoek.
2. Beoordeling van de nieuwe onderzoeken. Wanneer een nieuw onderzoek niet wordt geïncludeerd, moet de lezer (eindgebruiker) worden geïnformeerd over de reden daarvan, onder vermelding van de datum van de laatste keer dat in de literatuur is gezocht. Is er relevant nieuw onderzoek gevonden, dan start stap 3.
3. Herziening van de review met onder meer vaststellen van het risico op bias, updaten van de meta-analyses, peer-review enzovoort.

4. Informeren van de lezers over de aanstaande herziening en wat er veranderd is (incl. de datum van de laatste zoekactie).
5. Publicatie (zo snel mogelijk).

Automatiseren

De werklast om een LSR bij te houden, is groot. Om deze te verlichten is voorgesteld de uitvoering te automatiseren. Zo kan het continu doorzoeken van databases worden geautomatiseerd en zijn er mogelijkheden om het selecteren en classificeren van de te includeren studies te automatiseren. Ook het verzamelen van informatie uit de artikelen, het vaststellen van het risico op bias, het uitvoeren van meta-analyses en de rapportage kunnen worden geautomatiseerd.¹³

Alleen peer-reviewedpublicaties

Net zoals dat ook het geval is voor standaard systematische reviews worden in de LSR's alleen peer-reviewedpublicaties opgenomen.⁹ Er wordt op dit moment veel gepubliceerd via zogenaamde 'preprints', manuscripten die op internet vrij toegankelijk zijn via zogenaamde 'preprintserver'. Deze preprints hebben echter (nog) geen peer-review ondergaan.^{14,15} Omdat preprints geen peer-review hebben ondergaan, komen ze niet voor opname in de LSR in aanmerking.

Voorbeelden

Cochrane Library

De 'Cochrane Library' publiceert living systematic reviews.¹⁶ Er zijn een aantal LSR's online beschikbaar, zoals 'Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis versie 4'.¹⁷ De inhoud daarvan is vrij toegankelijk via [cochranelibrary-psoriasis-lsr](#).¹⁷

In het artikel staat een overzicht van de historie van de versies ('version history') 1 t/m 4 en zijn de wijzigingen per versie aangegeven. In de verschillende versies zijn de auteurs iets gewijzigd. In PubMed zijn de oude versies 2 en 3 van december 2017 t/m april 2021 terug te vinden.

British Medical Journal

Ook het 'British Medical Journal' publiceert living systematic reviews, zoals 'Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis'.^{18,19} Het oorspronkelijke artikel is gepubliceerd op 30 juli 2020. Inmiddels zijn er drie updates van het artikel gepubliceerd. Het artikel is vrij toegankelijk via [bmj-covid19-lsr](#).¹⁹

Voorbeeld van een protocol

Een voorbeeld van een protocol voor een living systematic review is 'Vaccines to prevent COVID-19: a protocol for a living systematic review with network meta-analysis including individual patient data (The LIVING VACCINE Project)'.²⁰ De auteurs geven aan dat de review wordt uitgevoerd volgens het Cochrane Handbook of systematic reviews and interventions²¹ en volgens Prisma (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses)²² Het protocol is opgenomen in de PROSPERO (The International Prospective Register

of Systematic Reviews)-database onder nummer CRD42020196492.²³ Het protocol is vrij toegankelijk via prospero-protocol-lsr.²³

Literatuurreferenties

1. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med*. 2010 Sep 21;7(9):e1000326. doi: 10.1371/journal.pmed.1000326.
2. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Doucette S, Moher D. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Ann Intern Med*. 2007 Aug 21;147(4):224-33. doi: 10.7326/0003-4819-147-4-200708210-00179.
3. Elliott JH, Turner T, Clavisi O, Thomas J, Higgins JP, Mavergames C, et al. Living systematic reviews: an emerging opportunity to narrow the evidence-practice gap. *PLoS Med*. 2014 Feb 18;11(2):e1001603. doi: 10.1371/journal.pmed.1001603.
4. Martínez García L, Sanabria AJ, García Alvarez E, Trujillo-Martín MM, Etzeandia-Ikobaltzeta I, Kotzeva A, et al. Updating Guidelines Working Group. The validity of recommendations from clinical guidelines: a survival analysis. *CMAJ*. 2014 Nov 4;186(16):1211-9. doi: 10.1503/cmaj.140547. Erratum in: *CMAJ*. 2017 Jan 9;189(1):E33.
5. Garner P, Hopewell S, Chandler J, MacLehose H, Schünemann HJ, Akl EA, et al. Panel for updating guidance for systematic reviews (PUGs). When and how to update systematic reviews: consensus and checklist. *BMJ*. 2016 Jul 20;354:i3507. doi: 10.1136/bmj.i3507. Erratum in: *BMJ*. 2016 Sep 06;354:i4853.
6. This chapter should be cited as: Cumpston M, Chandler J. Chapter IV: Updating a review. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Via: www.training.cochrane.org/handbook. Geraadpleegd op 13-07-2021
7. Elliott JH, Synnot A, Turner T, Simmonds M, Akl EA, McDonald S, et al. Living Systematic Review Network. Living systematic review: 1. Introduction-the why, what, when, and how. *J Clin Epidemiol*. 2017 Nov;91:23-30. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.08.010.
8. Via: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=living+systematic+reviews>. Geraadpleegd op 19-09-2021
9. Brooker J, Synnot A, McDonald S et al. Guidance for the production and publication of Cochrane living systematic reviews: Cochrane Reviews in living mode. 2019. Via: https://community.cochrane.org/sites/default/files/uploads/inline-files/Transform/201912_LSR_Revised_Guidance.pdf. Geraadpleegd op 17-07-2021
10. Stolk LM. Netwerk meta-analyse van geneesmiddelen. *Gebu*. 2020;54(8):89-95.
11. Dekkers OM. Meta-analyse: mogelijkheden en beperkingen. *Gebu*. 2012;46(8):85-92.
12. Simmonds M, Salanti G, McKenzie J, Elliott J; Living Systematic Review Network. Living systematic reviews: 3. Statistical methods for updating meta-analyses. *J Clin Epidemiol*. 2017 Nov;91:38-46. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.08.008.
13. Thomas J, Noel-Storr A, Marshall I, Wallace B, McDonald S, Mavergames C, et al. Living Systematic Review Network. Living systematic reviews: 2. Combining human and machine effort. *J Clin Epidemiol*. 2017 Nov;91:31-37. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.08.011.
14. Maslove DM. Medical Preprints-A Debate Worth Having. *JAMA*. 2018 Feb 6;319(5):443-444. doi: 10.1001/jama.2017.17566.
15. van Schalkwyk MCI, Hird TR, Maani N, Petticrew M, Gilmore AB. The perils of preprints. *BMJ*. 2020 Aug 17;370:m3111. doi: 10.1136/bmj.m3111.
16. LSRs and LSR Protocols on Cochrane Library. Via: <https://community.cochrane.org/review-production/production-resources/living-systematic-reviews/lhrs-and-lsr-protocols-cochrane-library>. Geraadpleegd op 23-07-2021
17. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 19;4(4):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub4. Via: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011535.pub4/full>
18. Macdonald H, Loder E, Abbasi K. Living systematic reviews at The BMJ. *BMJ*. 2020 Jul 30;370:m2925. doi: 10.1136/bmj.m2925.
19. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020 Jul 30;370:m2980. doi: 10.1136/bmj.m2980. Update in: *BMJ*. 2020 Sep 11;370:m3536. Update in: *BMJ*. 2020 Dec 17;371:m4852. Update in: *BMJ*. 2021 Mar 31;372:n858. Erratum in: *BMJ*. 2021 Apr 13;373:n967. Via: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2980>
20. Korang SK, Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, Siddiqui F, Ong G, et al. Vaccines to prevent COVID-19: a protocol for a living systematic review with network meta-analysis including individual patient data (The LIVING VACCINE Project). *Syst Rev*. 2020 Nov 20;9(1):262. doi: 10.1186/s13643-020-01516-1.
21. Higgins J TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 6.0. (updated July 2019). Via: <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6>.
22. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015 Jan 1;4(1):1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1.
23. PROSPERO International prospective register of systematic reviews. Via: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>. Geraadpleegd op 24-07-2021

INVLOED VAN GENEESMIDDELEN OP DE SCHILDKLIERFUNCTIE

Schildklier en geneesmiddelen deel 2

17 november 2021 Suzanne de Klerk, Gideon Lansbergen,
Thiemo F. Veneman, Sander D. Borgsteede

De auteurs zijn dank verschuldigd voor de waardevolle ondersteuning van dr. A.F. (Alex) Muller bij het samenstellen van dit artikel.

Samenvatting

Het gebruik van geneesmiddelen kan effect hebben op het functioneren van de schildklier. Dit kan leiden tot hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie of, in ernstige gevallen, tot thyreotoxicose. Hierbij spelen diverse mechanismen een rol, waaronder beïnvloeding van de afgifte van schildklierhormonen of het veroorzaken van auto-immuniteit tegen de schildklier. Geneesmiddelen die invloed hebben op de schildklierfunctie zijn bijvoorbeeld amiodaron en lithium. Dit artikel informeert de zorgverlener over de nadelen van een geneesmiddel in relatie tot de schildklierfunctie. Daarnaast wordt per middel een advies gegeven hoe te handelen.

Ge-Bu Plaatsbepaling

Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Verschillende geneesmiddelen hebben invloed op de functie van de schildklier. Gebruik van deze middelen kan leiden tot hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie of thyreotoxicose (anders dan door hyperthyreoïdie).**
- **Meestal is het mogelijk om na aanvang van de behandeling met een geneesmiddel de invloed op de schildklier te bepalen door het regelmatig controleren van de TSH-spiegel.**
- **Bij verstoring van de schildklierfunctie door een geneesmiddel kiest men afhankelijk van de ernst van de verstoring en toepassing van het versturende geneesmiddel, zo mogelijk voor een middel dat de werking van de schildklier minder of niet beïnvloedt.**

Deel twee van een drieluik

In dit tweede artikel van het drieluik over geneesmiddelen en de schildklier wordt ingegaan op de effecten die geneesmiddelen kunnen hebben op het functioneren van de schildklier. In het eerste deel is de invloed besproken die geneesmiddelen kunnen hebben op de resultaten van laboratoriumbepalingen van schildklierwaarden.¹ In het laatste deel zullen geneesmiddeleninteracties aan bod komen. De effecten van geneesmiddelen op het functioneren van de schildklier kunnen zowel relevant zijn bij patiënten met een gezonde schildklier als bij patiënten die al bekend zijn met een schildklierstoornis. Geneesmiddelen kunnen de schildklierfunctie op verschillende manieren beïnvloeden. De volgende mechanismen worden besproken in dit artikel:

1. regulatie van de productie en het transport van schildklierhormonen

2. verstoring van de hypothalamus-hypofyse-schildklieras
3. effecten op de activatie, perifere omzetting en eliminatie van schildklierhormonen
4. auto-immunreacties
5. toxische effecten op de schildklier
6. overige effecten.

Naast een overzicht van de geneesmiddelen met de meest relevante invloed op de schildklier en de diverse mechanismen worden ook adviezen vermeld waarmee de zorgverlener kan bepalen of de behandeling moet worden aangepast om de medicatieveiligheid te garanderen. Op welke manier zorgverleners in voorkomende situaties vervolgcacties uitvoeren is afhankelijk van de setting en individuele, patiëntgerelateerde factoren. Dit valt buiten de reikwijdte van dit artikel.

Werkwijze en totstandkoming adviezen

De informatie over de te bespreken geneesmiddelen komt uit een recent overzichtsartikel.² De geneesmiddelen uit dit artikel worden aangevuld met de geneesmiddelen die in Nederland worden bewaakt via de contra-indicatie schildklierstoornissen (hypo- en hyperthyreoïdie). De adviezen over contra-indicaties komen tot stand op basis van een systematische beoordeling van de literatuur in combinatie met expert-opinion en worden vastgesteld door een nationale, multidisciplinaire werkgroep.^{2,3,4,5}

1. Regulatie productie en transport schildklierhormonen

Geneesmiddelen kunnen direct de productie of afgifte van schildklierhormoon verlagen of verhogen. Daarnaast kunnen ze ook invloed hebben op het transport van schildklierhormonen door het lichaam. De geneesmiddelen met de meest relevante invloed worden hieronder besproken. Een samenvatting van het effect van deze middelen op de schildklierfunctie, het achterliggende mechanisme en de benodigde actie(s) van zorgverleners is weergegeven in tabel 1.

De rol van jodium bij de aanmaak van schildklierhormonen

Voor de aanmaak van de schildklierhormonen T4 ((levo)thyroxine) en T3 (liothyronine) heeft het lichaam jodium nodig. Mensen krijgen jodium binnen via de voeding en in Nederland wordt jodium toegevoegd aan keukenzout. Vanaf 9 jaar is de aanbevolen hoeveelheid jodium 150 µg per dag.⁶

Lage jodiumspiegels

Onder normale omstandigheden is het lichaam in staat om de schildklierhormoonconcentraties onder controle te houden, door middel van het thyro-

idstimulerend hormoon (TSH). Doordat de T4- en T3-productie lager is bij een jodiuminname onder de 100 µg per dag neemt de TSH-afgifte vanuit de hypofyse toe. De verhoogde TSH-spiegel zorgt ervoor dat de schildklier meer jodium opneemt uit de circulatie en de schildklierhormoonproductie op peil blijft. Zolang de jodiuminname boven ongeveer 50 µg per dag blijft, kan de schildklier de hormoonproductie in stand houden. Wanneer de jodiuminname lager is dan ongeveer 10 tot 20 µg per dag, ontstaat er hypothyreoïdie, ondanks de hoge TSH-spiegels, soms in combinatie met struma.⁷ Uit gegevens van het RIVM uit 2014 blijkt dat vrijwel de gehele Nederlandse bevolking tussen de 7 en 69 jaar voldoende jodium binnenkrijgt. Mensen die weinig brood of brood zonder gejodeerd zout eten, zijn echter wel een risicogroep voor onvoldoende jodiuminname.⁹

Hoge jodiumspiegels

Een overmaat van jodium zorgt juist voor remming van de aanmaak en afgifte van schildklierhormoon. Door autoregulatie als reactie op een grote hoeveelheid beschikbaar jodium, het zogenoemde Wolff-Chaikoffeffect, wordt het lichaam beschermd tegen massale aanmaak van schildklierhormoon en de daaruit volgende effecten in het lichaam (figuur 1, zie Achtergrondinformatie).⁹ Deze remming van de synthese van schildklierhormoon is doorgaans tijdelijk van aard en duurt bij patiënten met een gezonde schildklier enkele dagen tot weken. In deze periode kunnen verhoogde TSH-spiegels aanwezig zijn als reactie op de verminderde afgifte van schildklierhormonen. Om te voorkomen dat hypothyreoïdie ontstaat door het Wolff-Chaikoffeffect wordt verdere opname van jodium in de schildklier geremd door downregulatie van de natrium-jodidesymporter (NIS). Op deze manier stabiliseert de schildklierhormoonproductie en is over het algemeen na 3 maanden het TSH weer normaal.¹⁰ Dit wordt ook wel ontsnapping aan het Wolff-Chaikoffeffect genoemd.^{9,10}

Geneesmiddelen die de productie of afgifte van schildklierhormonen verlagen

In deze paragraaf worden amiodaron en andere preparaten zoals röntgencontrastmiddelen, of vrij verkrijgbare zeewiersupplementen (kelp) besproken. Deze middelen bevatten veel jodium en kunnen daarom via het Wolff-Chaikoffeffect leiden tot ontregeling van de TSH-afgifte (zowel verhoging als verlaging) (Figuur 1, zie Achtergrondinformatie). Dit is meestal een tijdelijke ontregeling die zich na enkele maanden stabiliseert.¹⁰ Amiodaron heeft daarnaast ook andere effecten op de schildklier, deze worden in de desbetreffende paragrafen besproken. In deze paragraaf wordt ook de invloed van lithium op de afgifte van schildklierhormonen besproken. Kaliumjodide kent specifieke toepassingsgebieden bij nucleaire rampen en in de behandeling van schildklierstoornissen ('plummers'), dit valt buiten de scope van dit artikel.^{10,11}

Amiodaron

Amiodaron is een antiaritmicum dat wordt ingezet bij verschillende hartritmestoornissen. Elk molecuul amiodaron bevat twee jodiumatomen die 37,5% van de massa uitmaken. Wanneer een patiënt dagelijks 1 tablet van 200 mg amiodaron inneemt, krijgt de patiënt 75 mg organisch jodium binnen. Hiervan komt uiteindelijk ongeveer 6 tot 7 mg vrij jodium in de circulatie terecht. Dit is 20 tot 40 keer hoger dan een normale jodiuminname via voedsel.^{2,12}

De effecten van amiodaron op de schildklier zijn voornamelijk het gevolg van de aanwezigheid van deze relatief grote hoeveelheid jodium. In de meeste gevallen zal het verhoogde jodiumaanbod door amiodaron worden geneutraliseerd door het hierboven beschreven Wolff-Chaikoffeffect. In sommige gevallen, vooral bij onderliggend schildklierlijden, treedt het ontsnappingsfenomeen aan het Wolff-Chaikoffeffect niet op en kan hypothyreoïdie ontstaan.

Sommige mensen maken antistoffen aan tegen het enzym thyroïdperoxidase (TPO) dat zich in de schildklier bevindt en een rol heeft in de productie van schildklierhormoon (figuur 1). Aanwezigheid van deze antistoffen wijst op een mogelijke auto-immuunziekte van de schildklier en speelt een belangrijke rol bij de pathogenese van immunogemedieerde hypothyreoïdie. Wanneer bij gebruik van amiodaron een hypothyreoïdie optreedt, wordt dit amiodarongeïnduceerde hypothyreoïdie (AIH) genoemd. Tot wel 40% van de mensen die hypothyreoïdie ontwikkelden na aanvang van behandeling met amiodaron, testte positief op TPO-antistoffen. Dit suggereert dat de antistoffen ook bij deze vorm van hypothyreoïdie een rol spelen. Uit een Nederlands cohortonderzoek bleek dat na 4 jaar behandeling met amiodaron ongeveer 10% van de patiënten hypothyreoïdie had ontwikkeld.¹³ AIH lijkt vaker voor te komen in gebieden waar de jodiuminname van de bevolking hoog is, zoals in Nederland. Andere risicofactoren voor het ontwikkelen hiervan zijn onder andere een oudere leeftijd, vrouwelijk geslacht en de eerder genoemde aanwezigheid van antistoffen.¹⁴ Bepaling van TPO-antistoffen wordt aanbevolen bij patiënten die een verhoogd risico hebben op hypothyreoïdie, bijvoorbeeld door amiodarongebruik.¹⁵

Er is geen associatie tussen het optreden van hypothyreoïdie en de dagelijkse of cumulatieve dosering van amiodaron. AIH treedt vrijwel altijd op binnen 18 maanden na aanvang van behandeling met amiodaron en kan behandeld worden met schildklierhormoonsubstitutie wanneer staken van amiodaron niet mogelijk is. Wanneer amiodaron wel gestaakt wordt, moet rekening worden gehouden met de extreem lange halfwaardetijd (20 tot 100 dagen) van amiodaron en de werkzame metaboliet.^{16,17,18}

Lithium

Lithium (toepassing bij bipolaire stoornis) heeft een remmend effect op de afgifte van schildklierhormoon. Hierdoor valt het negatieve feedbackmechanisme van schildklierhormonen op de TSH-afgifte vanuit de hypofyse weg en stijgt de TSH-spiegel. Deze stijging van TSH zorgt uiteindelijk voor het ontstaan van een struma. Op lange termijn ontstaat bij 40 tot 50% van de met lithium behandelde patiënten struma. Bij 3 tot 4% treedt na 1 tot 5 jaar

lithiumgebruik hypothyreoïdie op en na 10 jaar stijgt dit naar 21%.¹⁹ Voorafgaand aan de aanvang van een behandeling met lithium is het advies om TSH te bepalen en dit vervolgens tenminste één keer per jaar te herhalen. Wanneer hypothyreoïdie optreedt, kan deze op de gebruikelijke wijze behandeld worden. Bij 20 tot 30% van de patiënten is sprake van subklinische hypothyreoïdie. Bij hen kan overwogen worden om bij een TSH hoger dan 4 mU/l te behandelen met levothyroxine om de vorming van struma te voorkomen.¹⁰ Na staken van lithium lijkt hypothyreoïdie reversibel bij de meeste patiënten, dit zal gezien de toepassing van lithium echter niet altijd mogelijk zijn.^{20,21}

Jodium uit voeding of supplementen

Kelp is een soort zeewier dat bekend staat om zijn hoge jodiumgehalte. Het kan vers of gedroogd gegeten worden en is daarnaast verwerkt in verschillende voedingssupplementen die een positief effect op gewichtsverlies zouden hebben.²² De grote hoeveelheid jodium kan echter zorgen voor problemen met de schildklier. Zo zijn in de literatuur enkele gevallen beschreven van hyperthyreoïdie, al dan niet gevolgd door hypothyreoïdie, na gebruik van kelpsupplementen door mensen zonder onderliggend schildklierlijden.^{23,24}

Ook het veelvuldig gebruik van zeewier in het dieet kan zorgen voor een hoge blootstelling aan jodium. In een observationele studie in Noorwegen is gekeken naar de jodiumstatus van een groep van 44 mensen die regelmatig zeewier consumeren. De mediane jodiumconcentratie in de urine na consumptie van zeewier was 1200 (370-2850) µg/l, aanzienlijk hoger dan de door onder meer de WHO aangegeven grenswaarde van 300 µg/l.²⁵

Zorgverleners zijn vaak niet op de hoogte van de extra inname van jodium wanneer de patiënt extra voedingssupplementen gebruikt of bij een dieet met kelp of andere zeewiersoorten. Wanneer een patiënt zich meldt met plotselinge verschijnselen van een schildklierfunctiestoornis kan navraag naar eventueel gebruik van zeewier(producten) worden overwogen.

Geneesmiddelen die de productie van schildklierhormonen verhogen

Amiodaron kan naast hypothyreoïdie ook leiden tot hyperthyreoïdie via het Jood-Basedoweffect. Dit effect ontstaat doordat de negatieve feedback als gevolg van een verhoogde toediening van jodium ontbreekt. Dit komt vooral voor bij personen met de ziekte van Graves, bij diverse vormen van struma of bij schildklieradenoom. De ziekte van Graves is een auto-immuunziekte waarbij hyperthyreoïdie ontstaat doordat het afweersysteem antilichamen maakt tegen de TSH-receptor in de schildklier. Personen die gevoelig zijn voor het Jood-Basedoweffect kunnen door het verhoogde aanbod van jodium uit geneesmiddelen jodiumgeïnduceerde hyperthyreoïdie ontwikkelen. Wanneer deze hyperthyreoïdie veroorzaakt wordt door amiodaron wordt het specifiek amiodarongeïnduceerde thyreotoxicose (AIT) type 1 genoemd.^{10,26} Ongeveer 13% van de patiënten in Nederland die behandeld worden met amiodaron hebben na 3,5 jaar behandeling hyperthyreoïdie ontwikkeld.¹³

Daarnaast kan amiodaron ook amiodarongeïnduceerde thyreotoxicose type 2 veroorzaken (zie tabel 2 voor de

verschillen tussen type 1 en type 2). Het onderscheid tussen type 1 en 2 is niet altijd goed te maken omdat er ook mengvormen bestaan. De behandeling van AIT type 1 is afhankelijk van de ernst en bestaat uit het remmen van verdere hormoonsynthese met een thionamide zoals thiamazol. Hierbij moet zo mogelijk het gebruik van amiodaron worden gestaakt.¹⁰

AIT ontstaat vaak in korte tijd en is moeilijk te voorspellen. Vanwege deze onvoorspelbaarheid wordt routinematige controle van de schildklierfunctie tijdens behandeling met amiodaron niet aangeraden bij patiënten zonder bekende schildklierstoornis. Wel is het advies om voor aanvang van een behandeling met amiodaron de TSH-spiegel te bepalen.^{10,27}

Zoals eerder benoemd kunnen ook andere jodiumbevattende geneesmiddelen zoals jodiumhoudende contrastmiddelen of kelp hyperthyreoïdie veroorzaken. Toediening van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen veroorzaakt echter zelden (0,25%-5,2%) een jodiumgeïnduceerde thyrotoxicose. Vooral oudere patiënten met niet-toxisch diffuus of nodulair struma hebben een verhoogd risico op thyreotoxicose.¹⁰

Geneesmiddelen die de aanmaak van transporteiwitten beïnvloeden

Schildklierhormonen worden via het bloed naar hun plaats van werking getransporteerd en zijn tijdens dit transport gebonden aan eiwitten. Het belangrijkste eiwit voor het transport van T4 is TBG (thyroxinebindend globuline). Van een aantal geneesmiddelen is bekend dat zij de aanmaak van de transporteiwitten van schildklierhormoon (waaronder TBG) kunnen verhogen of verlagen. Verhoging van de aanmaak ontstaat bijvoorbeeld bij orale oestrogenen, selectieve oestrogeenreceptormodulatoren zoals tamoxifen, methadon, mitotaan of fluorouracil. Androgenen, corticosteroiden en vitamine B3 (niacine) zouden de aanmaak van TBG juist kunnen remmen. Ook zwangerschap kan zorgen voor een toename van TBG, maar dat valt buiten de reikwijdte van dit artikel.

Alleen bij gebruik van orale oestrogenen door patiënten met hypothyreoïdie die behandeld worden met levothyroxine kan dit effect relevant zijn en is mogelijk een actie noodzakelijk. Het gecombineerde gebruik van levothyroxine en orale oestrogenen wordt verder besproken in het derde deel van deze artikelenreeks.

Geneesmiddelen die schildklierhormoon van transporteiwitten verdringen

De klinische relevantie van verdringing van schildklierhormoon van transporteiwitten door bijvoorbeeld heparine of acetylsalicylzuur is verwaarloosbaar. Bij gebruik van heparine moet mogelijk wel rekening gehouden worden met beïnvloeding van de laboratoriumuitslagen van de schildklierfunctie. Dit wordt uitgebreider uitgelegd in het eerste deel van deze artikelenreeks.¹

2. Verstoring van de hypothalamus-hypofyse-schildklieras

Sommige geneesmiddelen kunnen de hypothalamus-hypofyse-schildklieras verstoren.¹ Bexaroteen, een

oraal toegepast retinoïde bij huidandoeningen bij gevorderde stadia van huidkanker, veroorzaakt bijvoorbeeld hypothyreoïdie door sterke remming van zowel TSH-genexpressie als directe remming van de TSH-secretie. Daarbij neemt de uitscheiding van thyroxine toe.^{4,28} Bij het geneesmiddel mitotaan dat gebruikt wordt bij gevorderd bijnierschorscarcinoom, is in verschillende studies gezien dat het centrale hypothyreoïdie kan veroorzaken. Hierbij ligt de oorzaak van de hypothyreoïdie niet in de schildklier zelf, maar in de hypofyse of hypothalamus en worden verlaagde vrije T4-waarden gevonden met een normaal TSH. Het mechanisme hiervoor is nog niet helemaal opgehelderd, maar een van de mogelijkheden is een direct effect op de hypofyse waardoor inactief TSH wordt afgegeven.^{29,30} Na staken van de behandeling met mitotaan lijken de T4-spiegels weer te normaliseren.²⁹

Van corticosteroiden is bekend dat zij voor verlaagde TSH-spiegels kunnen zorgen, door remming van de TRH-afgifte in de hypothalamus. Er zijn echter geen aanwijzingen dat dit bij langdurig gebruik tot hypothyreoïdie leidt en controle van schildklierwaarden is niet nodig.^{2,31}

Ook dopamineagonisten en somatostatine en daarvan afgeleide geneesmiddelen verlagen de TSH-spiegels via een direct effect op de hypofyse. Bij deze geneesmiddelen lijkt er geen risico te bestaan op het ontwikkelen van hypothyreoïdie.

Ook voor metformine is in verschillende studies gezien dat het TSH-afgifte kan onderdrukken. Het exacte mechanisme waarmee dit plaatsvindt is nog niet opgehelderd. Zo werd bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en behandelde hypothyreoïdie een verlaging van de TSH-spiegels gezien bij gebruik van metformine. Bij diabetespatiënten met een normale schildklierfunctie werd dit effect van metformine niet gezien.³¹ Omdat er bij patiënten zonder schildklierstoornis geen effect lijkt te zijn, is het bij hen niet nodig om schildklierwaarden tijdens het gebruik van metformine te controleren of het gebruik van metformine te vermijden.²

3. Effecten op het metabolisme van schildklierhormonen

Een aantal geneesmiddelen kan de perifere omzetting van T4 naar T3 remmen. Dit effect is onder andere gezien bij amiodaron, corticosteroiden (dexamethason, hydrocortison en methylprednisolon) en de bètablokker propranolol in hoge doseringen (> 160 mg/dag oraal). Propylthiouracil (PTU) is een thyreostaticum dat naast remming van de synthese van schildklierhormonen ook de perifere omzetting van T4 naar T3 remt.^{10,32}

Deze geneesmiddelen (met uitzondering van amiodaron) worden vanwege dit mechanisme ingezet bij de behandeling van een thyreotoxische crisis. De Nederlandse richtlijnen adviseren hiervoor hoge doseringen glucocorticoiden, en bètablokkers als tweede keus.¹⁰

Omdat de remming bij therapeutische doseringen gering is, is het niet nodig om de schildklierwaarden van patiënten die corticosteroiden of bètablokkers gebruiken te controleren of deze middelen te vermijden bij patiënten die bekend zijn met schildklierstoornissen.³²

Er zijn aanwijzingen dat tyrosinekinaseremmers (TKI's) de inactivatie van schildklierhormonen kunnen versnellen door een verhoogde type 3 deiodinase-activiteit en op deze manier hypothyreoïdie kunnen veroorzaken. Daarnaast kunnen TKI's ook een direct effect op de schildklier uitoefenen. Geadviseerd wordt om de schildklierfunctie te bepalen vóór aanvang van de behandeling met tyrosinekinaseremmers, en vervolgens de schildklierfunctie tijdens de behandeling regelmatig te controleren.

4. Auto-immunreacties

Aldesleukine

Aldesleukine is een oncolyticum met dezelfde werking als de cytokine humaan interleukine-2 (IL-2). Het activeert het immuunsysteem en wordt onder andere ingezet bij de behandeling van melanoom en niercelcarcinoom. Het kan zowel hypo- als hyperthyreoïdie veroorzaken, waarschijnlijk door stimulatie van autoreactieve lymfocyten. Het wordt dan ook aanbevolen de schildklierfunctie tijdens behandeling met aldesleukine te controleren.³³

Alemtuzumab

Alemtuzumab is een gehumaniseerd monokonaal antilichaam gericht tegen het glycoproteïne CD52 dat aanwezig is op het oppervlak van lymfocyten. Het is geregistreerd voor de behandeling van multiple sclerose (MS) en wordt daarnaast in studieverband ingezet bij verschillende vormen van leukemie.^{34,35} Alemtuzumab kan een auto-immunreactie tegen de schildklier veroorzaken waardoor schildklierstoornissen ontstaan. In een cohortonderzoek met 248 patiënten met MS die behandeld werden met alemtuzumab ontwikkelden 102 patiënten (41,1%) een schildklierafwijking, van wie 73 de ziekte van Graves. De mediane tijd tot aanvang van de schildklierklachten was 17 maanden na de laatste dosis. Verder werd subacute thyreoiditis en primaire hypothyreoïdie gezien.³⁶ Opvallend is dat gebruik van alemtuzumab bij patiënten met maligniteiten niet geassocieerd is met het optreden van de ziekte van Graves. Mogelijk komt dit doordat deze patiënten gelijktijdig andere immunosuppressieve geneesmiddelen gebruiken. Patiënten met MS hebben mogelijk een onderliggende aanleg voor auto-immuniteit.^{2,28}

Checkpointremmers

Checkpointremmers zijn monoklonale antilichamen die worden ingezet bij de behandeling van verschillende soorten kanker. Het werkingsmechanisme berust op het opheffen van de remmende werking van bepaalde kancercellen op het immuunsysteem waardoor een lichaams-eigen immuunrespons tegen tumorcellen wordt opgewekt. Deze middelen kunnen ook op andere plaatsen in het lichaam een (ongewenste) immuunrespons veroorzaken, waaronder in de schildklier en de hypofyse. Vaak wordt een voorbijgaande thyreoiditis gezien enkele maanden na aanvang van de behandeling.^{28,37} Hierbij treedt destructie van schildklierweefsel op waardoor hyperthyreoïdie ontstaat, vaak gevolgd door spontaan herstel. Soms volgt hierop nog een periode van hypothyreoïdie. De aandoening verloopt meestal onopgemerkt.¹⁹ Ook kan centrale hypothyreoïdie optreden als gevolg van hypofysitis.^{28,37}

5. Toxische effecten op de schildklier

Amiodaron heeft naast een effect op de schildklier door het hoge jodiumgehalte ook directe effecten op de schildklier als gevolg van de intrinsieke eigenschappen van amiodaron zelf. Zo is bekend dat amiodaron, en diens belangrijkste werkzame metaboliet desethylamiodaron, directe cytotoxische effecten hebben op de folliculaire cellen van de schildklier waardoor destructieve thyreoiditis kan ontstaan. Door de destructieve thyreoiditis komt een overmaat aan schildklierhormoon in de circulatie terecht. Dit wordt ook wel type 2 amiodarongeïnduceerde thyreotoxicose genoemd (AIT type 2). In tegenstelling tot AIT type 1, is er bij type 2 geen sprake van onderliggend schildklierlijden (tabel 1).³⁸ Deze vorm komt in Nederland het meest voor en treedt vaak pas lange tijd na aanvang van de behandeling met amiodaron op (mediane latentietijd 30 maanden). AIT type 2 wordt behandeld met corticosteroiden (prednison) en gaat meestal vanzelf over na staken van amiodaron. Het is echter ook mogelijk om amiodaron te continueren bij gelijktijdig gebruik van prednison.¹⁰

6. Overige effecten

Tyrosinekinaseremmers

Een andere groep geneesmiddelen die veel bij behandeling van kanker wordt ingezet, zijn de tyrosinekinaseremmers (TKI's). Geneesmiddelen uit deze groep remmen zogenaamde tyrosinekinases, enzymen die verantwoordelijk zijn voor de activering van verschillende soorten eiwitten. Schildklierfunctiestoornissen, en voornamelijk hypothyreoïdie, zijn een bekende bijwerking van deze groep, maar de mate waarin verschilt tussen de geneesmiddelen onderling. De TKI die het vaakst geassocieerd wordt met hypothyreoïdie is sunitinib. Het optreden van hypothyreoïdie komt waarschijnlijk voort uit de anti-angiogene effecten van de TKI's. De schildklier is een goed doorbloed orgaan dat grotendeels afhankelijk is van signalering via de vasculaire endotheliale groeifactorreceptor (VEGFR). TKI's remmen verschillende typen VEGFR's waardoor doorbloeding van de schildklier vermindert en ischemie kan optreden. De selectiviteit waarmee TKI's verschillende VEGFR-signaleringen blokkeren, verklaart waardoor sommige TKI's meer dan andere voor schildklierproblemen zorgen. Een snelle vermindering van de doorbloeding kan ook zorgen voor een ischemische thyreoiditis waardoor de voorbijgaande thyreotoxicose fase ontstaat.^{2,28} Het advies bij de TKI's is om de schildklierfunctie te bepalen voor aanvang van de behandeling, en deze vervolgens tijdens de behandeling regelmatig te controleren.⁴

(Peg)interferonen

Interferonen zijn immunomodulerende geneesmiddelen die bij zeer uiteenlopende indicaties worden toegepast, zoals hepatitis B en C, multiple sclerose en verschillende oncologische aandoeningen. Effecten op de schildklier zijn waargenomen met (peg)interferon alfa en bèta. Bij de gepegyleerde vorm van interferon is geen hoger risico gevonden ten opzichte van de ongepegyleerde vorm.

Het exacte mechanisme achter interferongeïnduceerde schildklierfunctiestoornissen is nog niet opgehelderd. Voor interferon alfa is destructieve of auto-immuunthyreoiditis leidend tot hypothyreoïdie het meest gemeld, maar ook het optreden van de ziekte van Graves is waargenomen.³³

Toepassen van de adviezen in praktijk

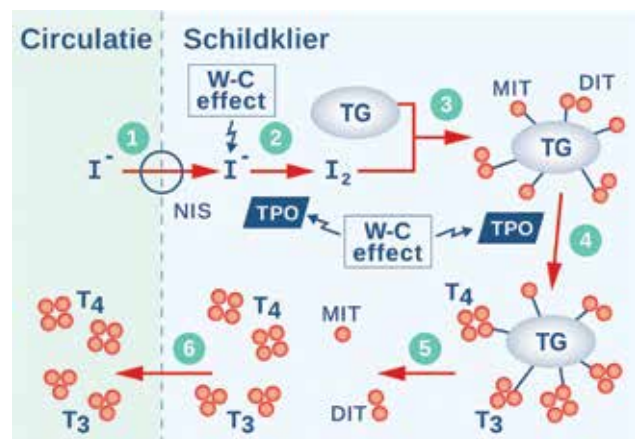
Zorgverleners in Nederland worden ondersteund door hun zorginformatiesysteem (ZIS) met adviezen voor het afhandelen van interacties en contra-indicaties. Afhankelijk van het soort informatiesysteem kan de contra-indicatie worden vastgelegd als 'schildklierstoornis', of als 'hyperthyreoïdie' of 'hypothyreoïdie'. Wanneer deze contra-indicatie is vastgelegd zal de zorgverlener een signaal krijgen bij voorschrijven of afleveren van een geneesmiddel waarbij een actie benodigd is. Een overzicht van de te ondernemen acties inclusief adviezen voor de termijn van schildklierbepalingen is weergegeven in tabel 1.

De geneesmiddelen uit tabel 1 kunnen ook gebruikt worden om te onderzoeken of bepaalde schildkliergerelateerde klachten bij een patiënt kunnen zijn veroorzaakt door geneesmiddelen. Wanneer de (huis)arts denkt aan een geneesmiddel als verklaring voor onbegrepen klachten en symptomen, is een relatie tussen de aanvang van de behandeling of dosiswijzigingen en het optreden van klachten een belangrijke aanwijzing. Het vervolgbeleid, stoppen of dosiswijziging, zal de relatie met een geneesmiddel sterker kunnen bevestigen.³⁹

Achtergrondinformatie

Vorming schildklierhormonen en het Wolff-Chaikoffeffect

Figuur 1. Schematische weergave van de vorming van schildklierhormonen T3 en T4 in de schildklier en het Wolff-Chaikoffeffect



DIT: 'di-iodotyrosine', MIT: 'monoiodotyrosine', NIS: natrium-jodidesymporter, T3: tri-jodothyronine, T4: (levo)thyroxine, TG: thyroglobuline, TPO: 'thyroïdperoxidase', W-C-effect: Wolff-Chaikoff-effect

Vorming schildklierhormonen

1. Jodium wordt in geïoniseerde vorm (I⁻) in de schildklier opgenomen door actief transport via de natrium-jodidesymporter (NIS).

- Het enzym thyroïdperoxidase (TPO) zorgt voor oxidatie van I- tot (di-)jood (I₂).
- I₂ wordt gebonden aan tyrosylresiduen op thyroglobuline (TG). Dit proces wordt organificatie genoemd. Er vormen zich enkel of dubbel geïodeerde tyrosylresiduen (resp. MIT en DIT).
- TPO koppelt de geïodeerde tyrosylgroepen nog verder aan elkaar. MIT gecombineerd met DIT vormt het schildklierhormoon T₃ (tri-jodothyronine ofwel liothyronine). DIT gecombineerd met DIT vormt het schildklierhormoon T₄ ((levo)thyroxine). Niet alle MIT en DIT worden altijd gekoppeld, waardoor een aantal ongekoppelde MIT- en DIT-groepen op thyroglobuline overblijven.
- Thyroglobuline wordt door verschillende enzymen weer gescheiden van T₄, T₃ en eventueel MIT en DIT. De jodiumionen uit deze laatste twee vormen kunnen weer worden hergebruikt.
- T₄ en T₃ worden vervolgens afgegeven aan de circulatie of opgeslagen voor toekomstige afgifte (onder invloed van TSH). De voorraad T₄/T₃ is in het algemeen genoeg voor enkele maanden.

Wolff-Chaikoffeffect (W-C-effect)

Het Wolff-Chaikoffeffect is een autoregulatorisch fenomeen dat organificatie en de vorming en afgifte van schildklierhormonen remt. Dit effect treedt op wanneer de schildklier wordt blootgesteld aan zeer grote hoeveelheden jodium en voorkomt het ontstaan van hyperthyreoïdie. Het exacte mechanisme is niet bekend, maar waarschijnlijk wordt tijdelijk het enzym TPO geremd door de vorming van diverse geïodeerde stoffen in de schildkliercel. Ontsnapping aan het Wolff-Chaikoff-effect vindt plaats door downregulatie van de natriumjodidesymporter (NIS).

Tabellen

Geneesmiddelen die schildklierstoornis kunnen veroorzaken of verergeren

Tabel 1. Geneesmiddelen die een schildklierstoornis kunnen veroorzaken of verergeren: effect op de schildklier, farmacologisch mechanisme en advies voor vervolgtacties aan zorgverleners⁴

Geneesmiddel	Effect	Mechanisme	Actie
Aldesleukine	hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie (thyreotoxicose)	niet volledig opgehelderd, mogelijk stimulatie van autoreactieve lymfocyten waardoor auto-immunthyreoïditis optreedt	geprotocolleerde zorg*
Alemtuzumab	hyperthyreoïdie	veroorzaakt ziekte van Graves waarschijnlijk door optreden auto-immunreactie	geprotocolleerde zorg*
Amiodaron	hypothyreoïdie	vrijkomen farmacologische hoeveelheid jodium uit amiodaron. Jodium zorgt voor remming synthese en afgifte schildklierhormoon. Meestal tijdelijk van aard, bij gepredisponerde patiënten kans op permanente onderdrukking jodiumgeïnduceerd, overmaat jodium zorgt voor toename schildklierhormoonsynthese door continue oxidatie van jodide	bepaal voorafgaand aan aanvang van de behandeling met amiodaron TSH-spiegel en TPO-antistoffen en controleer de schildklierfunctie regelmatig. Indien schildklierfunctie niet normaliseert na 3-4 maanden staak amiodaron of voeg thyreomimeticum toe
	hyperthyreoïdie (amiodarongeïnduceerde thyrotoxicosis (AIT) type 1) AIT type 2, destructieve thyreoïditis	direct cytotoxisch effect amiodaron op follikelepithelcellen schildklier, hierdoor komt een overmaat aan schildklierhormoon in de circulatie	voorafgaand aan behandeling TSH-spiegel en TPO-antistoffen bepalen, en controleer de schildklierfunctie regelmatig bij AIT type 1: behandel met thiamazol (30 mg/dag) en kalium- of natriumperchlooraat (2 dd 500 mg) of staak amiodaron behandel met prednison, AIT type 2 is vaak voorbijgaand van aard
Bètablokkers ^b	–	remming perifere omzetting T ₄ naar T ₃	geen actie nodig
Bexaroteen	hypothyreoïdie	sterke remming van de TSH-secretie en toename van de thyroxineklaring	extra controle schildklierhormoonspiegels, maandelijks ² , plus eventuele aanpassing dosering*
Checkpointremmers (o.a. ipilimumab, nivolumab)	hypothyreoïdie/hyperthyreoïdie	stimulatie van een immuunreactie in verschillende organen waaronder de schildklier	geprotocolleerde zorg*
Corticosteroiden ^a	–	remming perifere omzetting T ₄ naar T ₃	geen actie nodig
Dopamine agonisten (bromocriptine)	–	remming TSH-secretie, geen/nauwelijks effect op vrij T ₄	geen actie nodig
Jodiumbevattende preparaten (kelp, jodiumhoudende contrastmiddelen)	hypothyreoïdie hyperthyreoïdie (thyreotoxicose)	overmaat jodium zorgt voor remming synthese en afgifte schildklierhormoon. overmaat jodium bij gepredisponerde patiënten	extra controle schildklierhormoonspiegels bij röntgencontrastmiddelen en risicopatiënt bepaling van schildklierfunctie na ca. 4 weken
Lithium	hypothyreoïdie	remmend effect op de afgifte van schildklierhormoon, hierdoor stijgt TSH wat kan leiden tot ontstaan van een struma	voorafgaand aan behandeling met lithium TSH-spiegel en TPO-antistoffen bepalen. Vervolgens iedere 6 tot 12 maanden TSH-spiegel bepalen, optreden hypothyreoïdie is geen reden om lithium te staken
Metformine	–	remming TSH-secretie, geen/nauwelijks effect op vrij T ₄	geen actie nodig
(Peg)interferonen alfa/beta	hypothyreoïdie/hyperthyreoïdie	niet volledig opgehelderd, destructieve of auto-immunthyreoïditis leidend tot hypothyreoïdie of optreden van ziekte van Graves	extra controle schildklierhormoonspiegels, bijvoorbeeld elke 3 maanden, plus eventuele aanpassing dosering*
Somatostatine	–	remming TSH-secretie, geen/nauwelijks effect op vrij T ₄	geen actie nodig
Tyrosinekinaseremmers	hypothyreoïdie	remming vascularisatie schildklier en inductie ischemie, stimulatie inactivatie van T ₃ en T ₄	bepaal voorafgaand aan behandeling met tyrosinekinaseremmers TSH-spiegel/ TPO-antistoffen, en controleer vervolgens regelmatig (elke 3 maanden) de schildklierfunctie*

*Dit geneesmiddel wordt in het algemeen voorgeschreven door gespecialiseerde artsen. Aandacht voor de schildklierfunctie/TPO-antistoffen is onderdeel van het behandelprotocol

^a o.a. dexamethason, hydrocortison, methylprednison

^b o.a. propranolol, metoprolol, atenolol

Samenvatting effecten amiodaron op schildklier

Tabel 2. Overzicht kenmerken door amiodaron geïnduceerde schildklierstoornissen^{16,38}

	Amiodarongeïnduceerde hypothyreoïdie	Amiodarongeïnduceerde thyreotoxici-cose type 1	Amiodarongeïnduceerde thyreotoxici-cose type 2
Klinisch beeld	vermoeidheid, lethargie, kou-intolerantie en droge huid struma komt zelden voor	gewichtsverlies, warmte-intolerantie, vermoeidheid, spierzwakte, diarree, nervositeit en hartkloppingen let op: amiodaron kan sommige symptomen maskeren door anti-adrenerge effecten	zelfde als bij type 1, daarnaast kan een klein en zacht struma voorkomen en beginnen de klachten zeer acuut
Mechanisme	aanhoudende blokkade van intrathyreoidale jodiumorganificatie	jodiumgeïnduceerde overmatige aanmaak van schildklierhormoon	destructieve thyreoïditis met overmatige afgifte van al aangemaakt schildklierhormoon
Predispositie	hoge jodiuminname via dieet, schildklier auto-immuniteit	lage jodiuminname, ziekte van Graves, nodulaire struma, schildklierantistoffen	geen
Aanvang van symptomen	vroeg komt zelden voor na de eerste 18 maanden behandeling	vroeg (mediane tijd na aanvang behandeling amiodaron 3 maanden)	laat (mediane tijd na aanvang behandeling amiodaron 30 maanden)
Bijbehorend laboratoriumbeeld	hoog TSH (> 20 mU/l), laag T4, T3 onbetrouwbaar	extreem laag TSH, hoog T4, normaal tot hoog T3 (onbetrouwbaar)	laag TSH, hoog (vrij) T4
Behandeling	staken amiodaron of behandeling met levothyroxine	kaliumperchloraat + thiamazol	prednison
Staken amiodaron?	bij de meeste patiënten niet nodig	indien mogelijk	kan gecontinueerd worden (i.c.m. prednison) wanneer thyreotoxici-cose van milde aard is zonder cardiale symptomen

Literatuurreferenties

- de Klerk S, Lansbergen G, Veneman TF, Borgsteede SD. Invloed van geneesmiddelen op schildklierwaarden. Schildklier en geneesmiddelen deel 1. *Gebu.* 2021;55(9):95-99.
- Burch HB. Drug Effects on the Thyroid. *N Engl J Med.* 2019 Aug 22;381(8):749-761. doi: 10.1056/NEJMra1901214. Incl. supplementary appendix.
- KNMP. G-Standaard. Via: <https://www.knmp.nl/downloads/g-standaard>
- Stichting HealthBase (SHB). Commentaren Medicatiebewaking; 2021. Via: <https://www.healthbase.nl/nieuws-en-updates/2020/10/commentaren-medicatiebewaking-20202021-beschikbaar/>
- van Tongeren JMZ, Harkes-Idzinga SF, van der Sijs H, Atiqi R, van den Bemt B, Draijer LW, et al. The Development of Practice Recommendations for Drug-Disease Interactions by Literature Review and Expert Opinion. *Front Pharmacol.* 2020 May 15;11:707. doi: 10.3389/fphar.2020.00707.
- Voedingscentrum. Encyclopedie. Jodium. Via: <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/jodium.aspx#blok7>. Geraadpleegd op 19-08-2021
- Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009 Jun;30(4):376-408. doi: 10.1210/er.2009-0011.
- Geurts M, Verkaik-Kloosterman J. De jodiuminname van de Nederlandse bevolking na verdere zoutverlaging in brood. RIVM Briefrapport 2014-0054. Via: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2014-0054.pdf>
- Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid.* 2001 May;11(5):501-10. doi: 10.1089/105072501300176462.
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen. 2012. Via: https://www.internisten.nl/sites/internisten.nl/files/uploads/w-bV/w-bVpfCPHNum_aG3xP6luA/Conceptrichtlijn_2012_Schildklierfunctiestoornissen-2012.pdf
- Frankfort SV, Roos JC, Franssen EJ. Jodiumprofylaxe bij nucleaire rampen ter voorkoming van stralingsschade [Iodine prophylaxis to prevent radiation damage following nuclear disasters]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003 Aug 23;147(34):1641-4. Dutch.
- Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005 Jul;118(7):706-14. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.11.028.
- Bouvy ML, Heerdink ER, Hoes AW, Leufkens HG. Amiodarone-induced thyroid dysfunction associated with cumulative dose. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002 Oct-Nov;11(7):601-6. doi: 10.1002/pds.735.
- Kinoshita S, Hosomi K, Yokoyama S, Takada M. Time-to-onset analysis of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *J Clin Pharm Ther.* 2020 Feb;45(1):65-71. doi: 10.1111/jcpt.13024.
- Le NH, Ballieux BE, Corssmit EP. Schildklierantistoffen [Thyroid autoantibodies]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2015;159:A8802. Dutch.
- Loh KC. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J.* 2000 Mar;76(893):133-40. doi: 10.1136/pmj.76.893.133.
- Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2018 Mar;7(2):55-66. doi: 10.1159/000486957.
- Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Via: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>. Geraadpleegd op 08-11-2021.
- Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJ, Boer AM, Burgers JS, Bouma M, et al. NHG-Standaard Schildklierandoeningen. Tweede herziening. 2013. Huisarts Wet 2013;56(7):320-330. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/schildklierandoeningen>.
- Lieber I, Ott M, Öhlund L, Lundqvist R, Eliasson M, Sandlund M, et al. Lithium-associated hypothyroidism and potential for reversibility after lithium discontinuation: Findings from the LiSIE retrospective cohort study. *J Psychopharmacol.* 2020 Mar;34(3):293-303. doi: 10.1177/0269881119882858.
- Nederlands Huisartsengenootschap (NHG). Voorzorgen bij patiënten die lithium gebruiken - Bijlage bij het NHG-Standpunt Herhalen gespecialiseerde ggz-medicatie; december 2020. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/files/2021-11/Voorzorgen%20bij%20patienten%20die%20lithium%20gebruiken.pdf>.
- Voedingscentrum. Encyclopedie. Zeewier en algen. Via: <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/zeewieren-en-algen.aspx>. Geraadpleegd op 01-10-2021.

23. Di Matola T, Zeppa P, Gasperi M, Vitale M. Thyroid dysfunction following a kelp-containing marketed diet. *BMJ Case Rep.* 2014 Oct 29;2014:bcr2014206330. doi: 10.1136/bcr-2014-206330.
24. Gherbon A, Frandes M, Lungeanu D, Nicula M, Timar R. Transient Hyperthyroidism following the ingestion of complementary medications containing kelp seaweed: A case-report. *Medicine (Baltimore).* 2019 Sep;98(37):e17058. doi: 10.1097/MD.00000000000017058.
25. Aakre I, Tveito Evensen L, Kjellevoid M, Dahl L, Henjum S, Alexander J, et al. Iodine Status and Thyroid Function in a Group of Seaweed Consumers in Norway. *Nutrients.* 2020 Nov 13;12(11):3483. doi: 10.3390/nu12113483
26. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2018 Mar;7(2):55-66. doi: 10.1159/000486957.
27. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med.* 1991 Nov;91(5):507-11. doi: 10.1016/0002-9343(91)90187-3.
28. Bhattacharya S, Goyal A, Kaur P, Singh R, Kalra S. Anticancer Drug-induced Thyroid Dysfunction. *Eur Endocrinol.* 2020 Apr;16(1):32-39. doi: 10.17925/EE.2020.16.1.32.
29. Vikner ME, Krogh J, Daugaard G, Andreassen M. Metabolic and hormonal side effects of mitotane treatment for adrenocortical carcinoma: A retrospective study in 50 Danish patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021 Feb;94(2):141-149. doi: 10.1111/cen.14345.
30. Basile V, Puglisi S, Calabrese A, Pia A, Perotti P, Berruti A, et al. Unwanted Hormonal and Metabolic Effects of Postoperative Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Cancer. *Cancers (Basel).* 2020 Sep 14;12(9):2615. doi: 10.3390/cancers12092615.
31. Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec;23(6):793-800. doi: 10.1016/j.beem.2009.08.003.
32. Burch HB. Drug Effects on the Thyroid. Reply. *N Engl J Med.* 2019 Nov 14;381(20):1980-1981. doi: 10.1056/NEJMc1912672.
33. Hamnvik OP, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Nov 2;103(21):1572-87. doi: 10.1093/jnci/djr373.
34. Vademecum Hematologie. Erasmus MC. Leidraad diagnostiek en behandeling T-cell Prolymphocytic leukaemia (T-PLL). 13 december 2018. Via: <https://www.vademecumhematologie.nl/artikelen/hemato-oncologie/t-cell-prolymphocytic-leukaemia-t-pll/>.
35. Chamuleau M, Visser O, Wondergem M. Chronische lymfatische leukemie. Versie 1.1. 23 februari 2015. Via: <https://vademecum.hematologie.nl/artikelen/hematologie-oncologie/chronische-lymfatische-leukemie/>.
36. Pariani N, Willis M, Muller I, Healy S, Nasser T, McGowan A, et al. Alemtuzumab-Induced Thyroid Dysfunction Exhibits Distinctive Clinical and Immunological Features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Aug 1;103(8):3010-3018. doi: 10.1210/jc.2018-00359.
37. Chen WJY, Krul-Poel YHM, Roth C, Labots M, van den Eertwegh AJM, Dreijerink KMA. Endocriene bijwerkingen van checkpointremmers [Endocrine side effects of checkpoint inhibitors]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2019 Oct 31;163:D3957. Dutch.
38. Narayana SK, Woods DR, Boos CJ. Management of amiodarone-related thyroid problems. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011 Jun;2(3):15-26. doi: 10.1177/2042018811398516.
39. van Puijenbroek EP. Geneesmiddelen en bijwerkingen. *Gebu.* 2017;51(7):59-64.

CME

CME-toets

Medicamenteuze behandeling van een te hoge LDL-cholesterolwaarde



Colchicine bij coronaire hartziekten



SGLT-2-remmers bij diabetes mellitus type 2 Slikken voor zoete koek?



Voorkomt HPV-vaccinatie cervixcarcinoom?



Netwerk meta-analyse van geneesmiddelen



Nieuwe wetgeving medische hulpmiddelen



Antidepressiva als slaapmedicatie?



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

Redactieteam

Prof. dr FM Helmerhorst, gynaecoloog np/hoofdredacteur ai | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/epidemioloog np/redacteur | dr RA Middelburg, klinisch epidemioloog/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw S Mouton, management ondersteuner

Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr S van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog io | dr M Lafeber, internist - vasculair geneeskundige/-klinisch farmacoloog/klinisch epidemioloog | dhr JD Machiels, medisch microbioloog io/klinisch farmacoloog io | dhr CH Marees, huisarts | mw LEJ Peeters, apotheker/klinisch farmacoloog | mw dr F van Stiphout, internist-ouderengeneeskunde/-klinisch farmacoloog

Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatoriaan 1200, 3528 BL Utrecht
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht
Tel. 030 – 727 17 17
E-mail: info@ge-bu.nl
Website: www.ge-bu.nl

Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629