

Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres:
Abonnementen:

Postbus 5406,
Postbus 5406,

2280 HK Rijswijk (ZH),
2280 HK Rijswijk (ZH),

telefoon 070-407007
telefoon 070-406477

Jaargang 20, nr 13

15 december 1986

THYREOSTATICA*

INLEIDING

Zoals in een recent 'landmark' artikel in de JAMA is beschreven, is het de verdienste van Astwood dat vanaf het begin der jaren veertig de behandeling van hyperthyreoïdie een grote wending heeft gekregen door de toepassing van thionamiden als thyreostatica. Het strumatogene effect werd bij toeval ontdekt bij een onderzoek naar antimicrobiële middelen (sulfaguani-dine) en naar smaakstoffen (fenythiocarbamiden). Uit meer dan 100 stoffen selecteerde Astwood de derivaten met een hoge activiteit en lage toxiciteit. Heden ten dage wordt het meest gebruik gemaakt van methimazol** (thiamazol***). Verder vinden ook toepassing: carbimazol, waarvan de werking wordt toegeschreven aan omzetting ervan in plasma in methimazol, en propylthiouracil (PTU). Sinds het onderzoek van Astwood heeft de kennis van de schildklierfysiologie, en daarmee ook van het aangrijpingspunt van thyreostatica, een enorme vlucht genomen. Tevens werd bekend dat ook andere stoffen, zoals propranolol, dexamethason en röntgencontrastmiddelen op verschillende plaatsen de voornamelijk perifere – dat wil zeggen buiten de schildklier, meestal in de lever plaatsvindende – productie van het actieve schildklierhormoon, trijoodthyronine (T_3) uit het pro-hormoon thyroxine (T_4) kunnen remmen (zie tabel).

In dit artikel zal het accent voornamelijk liggen op het gebruik van methimazol – indirect dus ook op carbimazol – en PTU; verder zullen, waar nodig de andere stoffen worden vermeld. Het doel van het gebruik van thyreostatica is de behandeling van hyperthyreoïdie, dat wil zeggen van de overproductie van schildklierhormoon door de schildklier.

Zeker in deze context dient hyperthyreoïdie te worden onderscheiden van thyreotoxicose door andere oorzaken, bijvoorbeeld subacute thyreoïditis, waarbij juist geen overproductie maar verhoogde afgifte van schildklierhormoon (door destructie van schildklier-cellen) bestaat, of intoxicatie met schildklierhormoon-tabletten. Thyreostatica hebben daarop geen effect.

AANGRIJPINGSPUNTEN VAN DE THYREOSTATICA

In de gebruikelijke doseringen wordt het remmend effect van thyreostatica voornamelijk bewerkstelligd door een directe invloed op de schildklier zelf.

De actieve opname van jodide door de follikelcel van de schildklier (de zgn. 'trapping' van jodide) wordt evenwel niet geblokkeerd door methimazol of PTU maar door kaliumperchloraat. Deze stof, die ook wel tot de thyreostatica wordt gerekend, wordt in verband met de toxiciteit – met name op het beenmerg – echter alleen nog op speciale indicatie gebruikt (zie verder-op).

De inbouw van jodide en vorming van T_4 en T_3 in het thyreoglobuline (de zgn. organificatie) wordt wel geremd door methimazol en PTU. Deze remming berust onder andere op substraatcompetitie (thyreostaticum vs thyreoglobuline) voor het peroxidase in de schildklier en directe remming van de koppelingsreacties waaruit T_4 en T_3 ontstaan.

Het vrijkomen van schildklierhormoon uit de schildklier kan daarentegen door jodide in hoge doses – en niet door methimazol of PTU – worden geremd.

De perifere enzymatische omzetting van T_4 in T_3 kan nog door PTU, als enige van de thyreostatica, worden geremd in hoge doses, bijvoorbeeld 600-1000 mg per dag. Dit vindt met name plaats in de lever.

Verder wordt verondersteld dat thyreostatica naast het thyreostatische effect bij de ziekte van Graves die zeer waarschijnlijk een immunogene oorsprong heeft, een gunstig effect kunnen hebben door een immunosuppressieve werking. Het feit dat patiënten met de ziekte van Graves in een permanente remissie kunnen komen na therapie met thyreostatica wordt althans partieel aan deze werking toegeschreven.

Voor een overzicht van de thyreostatica en hun aangrijpingspunten, alsook van andere stoffen die de werking van de schildklierhormonen kunnen tegengaan, wordt verwezen naar de tabel. Daarbij zijn tevens de

* Dr E.P. Krenning en Prof. dr G. Hennemann, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

** Voor merknamen zie laatste pagina

*** Volgens de INN-classificatie wordt de naam thiamazol gehanteerd; hier wordt consequent de naam methimazol gebruikt omdat deze internationaal meer bekend is

gebruikelijke doseringen vermeld.

Voorts wordt verwezen naar de schematische weergave aan het eind van dit artikel.

FARMACOKINETIEK

Indien thyreostatica op de lege maag worden ingenomen wordt uiteindelijk een meer consistente biologische beschikbaarheid verkregen met piekwaarden die eerder optreden en absoluut hoger zijn dan bij niet-nuchter innemen het geval is. Methimazol (en carbimazol) en PTU worden zeer goed door de tractus digestivus geresorbeerd (interindividueel variërend tussen 80-100% resp. 50-90%). Piekwaarden worden 1 à 2 uur na innemen gevonden. 30 mg methimazol leidt tot een piekwaarde van $\pm 0,5$ microg/ml en 300 mg PTU tot een piekwaarde van 6 microg/ml. Zoals reeds vermeld wordt carbimazol in het plasma direct enzymatisch omgezet in methimazol, waarbij 10 mg ingenomen carbimazol overeenkomt met 6 à 7 mg oraal toegediend methimazol. In tegenstelling tot methimazol wordt PTU relatief goed gebonden aan plasma-eiwitten. De serumhalfwaardetijd voor methimazol bedraagt 2-6 uur en voor PTU ± 1 uur. Hoewel bij hyperthyreoïdie vaak een versneld metabolisme van geneesmiddelen wordt gevonden, wordt voor methimazol en PTU hierbij in het algemeen geen andere halfwaardetijd vermeld. Wel neemt de halfwaardetijd toe bij lever- en nierziekten. Voor thyreostatica bestaat een enterohepatische kringloop waarbij uiteindelijk een geringe hoeveelheid van het thyreostaticum via de faeces wordt uitgescheiden. Zowel methimazol als PTU worden voornamelijk via de nieren in een geconjugeerde vorm (vnl. glucuroniden) uitgescheiden.

Voor de klinische toepassing is de opname door en de halfwaardetijd in de schildklier van groter belang dan de serumhalfwaardetijd van de thyreostatica. Thyreostatica worden direct na het innemen geconcentreerd in de schildklier, waarbij een piek wordt bereikt na 1 uur. Concentraties in de schildklier variëren, afhankelijk van de dosis en de tijd, van 1-10 μ M. De jodide-organificatie door de schildklier wordt gedurende 2-3 uur geremd door 100 mg PTU, gedurende 6-8 uur door 500 mg PTU en voor ± 24 uur door 10-25 mg methimazol. Het is dus duidelijk dat het biologische effect veel langer aanhoudt dan door de relatief korte serumhalfwaardetijd wordt gesuggereerd. Bovendien is aangehouden dat de concentratie van methimazol in de schildklier na 20 uur nog (nagenoeg) dezelfde is als die na 6 uur. Dit houdt zeker voor methimazol in dat het meestal eenmaal daags kan worden gedoseerd, zoals ook uit klinische studies is gebleken. Voor PTU is dit minder duidelijk; de klinische ervaring is dat het minder effectief is in één dagdosis dan wanneer het over de dag verdeeld wordt ingenomen. Een factor die ook een rol blijkt te spelen bij de werking van thyreostatica is het innemen van jodium via het voedsel. In jodiumdeficiënte gebieden is het effect van methimazol sneller en sterker dan in gebieden waar jodium in normale hoeveelheden voorkomt. Dit kan consequenties hebben indien men monotherapie met methimazol voor hyperthyreoïdie toepast (zie verderop).

OVERWEGINGEN MET BETREKKING TOT DE TOEPASSING

Thyreostatica kunnen voor de meeste vormen van hyperthyreoïdie oraal worden gebruikt. Methimazol kan in noodsituaties ook intraveneus worden toegediend, daar het – in tegenstelling tot PTU – goed oplosbaar is in een neutrale waterige oplossing; verder kan het ook rectaal worden gegeven waarbij de dosering dezelfde is als bij oraal gebruik.

De standaarddoses bedragen eenmaal daags 30 mg methimazol respectievelijk driemaal daags 150 mg PTU; voor de dosering van carbimazol wordt verwezen naar het hoofdstukje 'Farmacokinetiek'. In tegenstelling tot PTU wordt bij gebruik van methimazol in deze dosering – behalve bij grote struma's – een bijna volledige remming van de organificatie verkregen. In de praktijk wordt tussen methimazol en PTU meestal een dosisverhouding van ongeveer 1:10 aangehouden maar in werkelijkheid is de effectiviteit van methimazol zeer waarschijnlijk hoger. Bij grotere struma's en ernstige hyperthyreoïdie kan het noodzakelijk zijn hoger

te doseren (max. 90 mg methimazol, resp. 1000 mg PTU); in dat geval wordt de dagelijkse hoeveelheid methimazol over twee giften verdeeld. Onvoldoende effect van een behandeling met thyreostatica berust zelden of nooit op een slechte resorptie vanuit het maagdarmkanaal, maar meestal op een slechte 'patient compliance'.

Een speciaal probleem vormen de patiënten met door jodium (-bevattende stoffen, zoals in sommige hoestdranken) geïnduceerde hyperthyreoïdie waarbij een overmaat aan schildklierhormoon in de schildklier bestaat. Alleen remming van de organificatie zal in het algemeen minder snel effectief zijn dan bij de normale vormen van hyperthyreoïdie. In deze situatie zal daarom worden gepoogd ook de perifere T_3 -productie uit T_4 (vnl. in de lever) te verminderen, waarbij naast hoge doses PTU (± 1000 mg) ook gebruik kan worden gemaakt van propranolol of dexamethason. Methimazol is hierbij niet geschikt daar het alleen de organificatie remt. In het algemeen zal natuurlijk ook worden getracht het gebruik van het jodium bevattende middel te staken.

Voor de behandeling van hyperthyreoïdie zijn er twee mogelijkheden namelijk: de laag gedoseerde thyreostaticoediening of de relatief hoog gedoseerde thyreostaticoediening in combinatie met een synthetisch thyroxinepreparaat. Velen, met name ook in Nederland, geven aan laatstgenoemde behandeling de voorkeur waarbij het thyreostaticum wordt gegeven in een dosering waarbij de schildklierfunctie (bijna) geheel wordt geremd met het synthetisch thyroxinepreparaat ter suppletie (i.h.a. voor volwassenen 2,2 microg/kg lich.gewicht/dag). Dit heeft voordelen boven de monotherapie met alleen thyreostatica in wisselende lage doses omdat:

- een eenvoudige, veel stabielere regeling wordt verkregen met minder noodzaak van controles en laboratoriumbepalingen;
- er minder kans is op toename van de schildklier-grootte door schildklier-groei onder invloed van TGI (thyreoïd groeistimulerend immunoglobuline) en/of (licht) verhoogde TSH (thyreoïd stimulerend hormoon uit de hypofyse), zoals het geval kan zijn bij te hoge doses van het thyreostaticum indien dit wordt gebruikt als monotherapeuticum;

- monotherapie tot jodiumdeficiëntie in de schildklier leidt, waardoor de schildklier relatief – en eventueel ook absoluut – meer T_3 produceert dan T_4 . De gebruikelijke controle met behulp van de serum T_4 -spiegel wordt dan onbetrouwbaar (cave: bestaan van een T_3 -toxicose bij lage dosering van een thyreostaticum);

- bij M. Graves zeer waarschijnlijk een preventieve werking optreedt met betrekking tot ontstaan c.q. verergering van oogklachten of -verschijnselen, die onder andere zeer waarschijnlijk zijn gerelateerd aan een hypothyreote fase: bij monotherapie is de kans op hypothyreoïdie aanwezig.

De combinatie wordt toegepast nadat de patiënten gedurende 3-6 weken waren behandeld met dezelfde dosis van het thyreostaticum alleen. Zodra patiënten gedurende 2-3 maanden onder de combinatietherapie euthyreoot zijn geweest, kan men gaan besluiten welke definitieve therapie in aanmerking kan komen, zoals radioactief jodium, continuering van de combi-

natietherapie gedurende totaal 1-2 jaar, of operatie.

INDICATIES

Morbus Graves

Ongeveer 50% van de geselecteerde patiënten met een M. Graves kunnen na langdurige behandeling met de combinatietherapie (1-1,5 jaar) in remissie blijven na het staken van deze therapie. Deze groep zal in het algemeen bestaan uit patiënten met een klein struma (max. 4x de norm), milde vorm van thyreotoxicose (T_4 -en/of T_3 -toxicose) of alleen T_3 -toxicose. De behandeling met de combinatietherapie zal worden verlengd zolang er actieve oogverschijnselen aanwezig zijn, omdat deze verschijnselen na behandeling met radioactief jodium of schildklieroperatie kunnen verergeren.

Indien na een langdurige behandeling met de combinatietherapie een recidief optreedt, zal uiteraard wederom met deze therapie moeten worden gestart om een euthyreote status te verkrijgen. Nadat deze gedurende enkele maanden aanwezig is geweest zal meestal voor een meer definitieve therapie, met name behandeling met radioactief jodium of operatie, worden gekozen omdat de recidiefkans na een tweede behandelingsperiode hoog is.

De overige patiënten met de ziekte van Graves komen voornamelijk in aanmerking voor de definitieve behandeling met radioactief jodium, tegenwoordig ongeacht de leeftijd van de patiënt. Slechts in bijzondere gevallen, zoals een zeer groot struma en compressie en/of verdringing van de trachea, zal men voor een chirurgische therapie kiezen. Indien er na subtotale strumectomie sprake is van een recidief-thyreotoxicose is behandeling met radioactief jodium de voorkeurstherapie.

Toxisch (multi)nodulair struma

Daar deze vorm van hyperthyreoïdie na het staken van de combinatietherapie meestal recidiveert zal men deze patiënten na bovenvermelde korte behandelingsperiode altijd voorstellen voor een definitieve therapie, waarbij ook de behandeling met radioactief jodium de voorkeur heeft. Voor chirurgische behandeling zal in het algemeen worden gekozen bij afwijkingen zoals bij de ziekte van Graves zijn beschreven.

Thyreotoxische crisis

De specifieke behandeling van de crisis is gericht op het acute blokkeren zowel van de hormoonproductie door de schildklier als van de enzymatische perifere omzetting van T_4 in T_3 , alsook op het tegengaan van de perifere werking van schildklierhormoon, zoals tachycardie. Primair worden de patiënten behandeld met een combinatie bestaande uit zesmaal daags 200 mg PTU per os (indien noodzakelijk als alternatief methimazol i.v. 3 dd 30 mg), propranolol viermaal daags 40 mg oraal (ev. i.v. 1-5 mg) en viermaal daags 2 mg dexamethason oraal. Twee uur nadat deze therapie is gestart kan men het vrijkomen van schildklierhormoon

uit de schildklier gaan blokkeren met tweemaal daags 1 g natriumjodide 10% intraveneus. Dit tijdsinterval wordt gekozen om te voorkómen dat het later toe te dienen jodium alsnog door de schildklier kan worden georganificeerd. In het algemeen zullen de patiënten na 12-48 uur aan de beterende hand zijn, anders kan nog plasmaferese worden overwogen.

Naast deze specifieke aanpak zullen meestal nog algemene maatregelen noodzakelijk zijn, bijvoorbeeld antibiotica ter bestrijding van infecties, die een luxerend moment kunnen vormen, uitwendig koelen bij hyperthermie en zorgen voor een goede vochtbalans.

Als de conditie van de patiënt binnen enkele dagen inderdaad is verbeterd kan de toediening van natriumjodide worden gestaakt. De dexamethasontoeediening kan dan in enkele dagen worden verminderd en tenslotte eveneens worden gestaakt. Het zal noodzakelijk zijn de monotherapie met hoge doses thyreostaticum gedurende enkele weken te continueren. Dit staat in verband met de gegeven behandeling met jodium alsook met het feit dat deze patiënten gedurende enkele weken een verhoogde metabole activiteit houden en dus gevoelig zijn voor eventuele lichte toename van de schildklierhormoonspiegels. Het toevoegen van thyroxine aan het gebruik van een thyreostaticum zal dan ook veel later plaatsvinden dan in het algemeen bij de minder ernstige vormen van hyperthyreoïdie het geval is.

Preventie van hyperthyreoïdie

Indien patiënten met een, al of niet autonoom functionerend, struma een onderzoek met röntgencontrast moeten ondergaan dient men erop bedacht te zijn dat enkele weken na dit onderzoek een ernstige thyreotoxicose kan optreden. De auteurs passen bij verdenking hierop het volgende schema toe: 24 uur voor het te verwachten onderzoek wordt gestart met viermaal daags 250 mg kaliumperchloraat, dat de opname remt van jodide door de schildklier, en tweemaal daags 30 mg methimazol. Het gebruik van kaliumperchloraat wordt gedurende één week gecontinueerd, dat van methimazol gedurende één maand. Afhankelijk van de schildklierhormoonstatus dient men aan deze therapie nog thyroxine toe te voegen. Aan het eind van deze maand kan de medicatie in één keer worden gestaakt.

Schildklierchirurgie voor hyperthyreoïdie (preoperatieve toepassing)

Bijna altijd gaat het hier om een electieve operatie, zodat men de tijd heeft om de patiënt in een goede, met name euthyreote status, te opereren. Indien dit wordt gedaan met de bovenvermelde aanpak (tenminste 3 maanden combinatietherapie) zijn verdere voorzorgsmaatregelen niet noodzakelijk en is bijvoorbeeld 'plumieren' overbodig, zo niet riskant. Indien patiënten overgevoelig blijken te zijn voor thyreostatica kan men opereren onder gebruikmaking van propranolol. Hierbij dient te worden gestreefd naar een basale polsfrequentie van lager dan 80 slagen per minuut. Na de operatie dient het gebruik van propranolol zeker nog gedurende enkele weken te worden voortgezet, daar de biologische effecten van een hyperthyreoïdie

ondanks normalisatie van de serumschildklierhormoonwaarden lang kunnen aanhouden. Tevens dient men te bedenken dat thyreotoxische crises zijn beschreven onder behandeling met β -blokkade.

Hyperthyreoïdie, zwangerschap en lactatie

Hyperthyreoïdie komt in $\pm 0,2\%$ van de zwangerschappen voor en wordt meestal veroorzaakt door de ziekte van Graves. Door het verschil in passage door de placenta van thyreostatica enerzijds en thyroxine anderzijds is een modificatie op de bovenvermelde combinatietherapie noodzakelijk en moet continuering van de combinatietherapie tijdens zwangerschap als een kunstfout worden beschouwd. Thyreostatica passeren, in tegenstelling tot schildklierhormoon, namelijk de placenta waardoor de schildklier van de foetus (functioneel vanaf 12 weken na de conceptie) kan worden geremd.

Dit kan aanleiding geven tot strumavorming, hypothyreoïdie en zelfs cretinisme. Strumavorming kan leiden tot problemen tijdens de baring en tracheastenose. Het is echter gebleken dat indien zwangeren worden behandeld met zo laag mogelijke doses thyreostatica als monotherapie men voor deze complicaties niet beducht hoeft te zijn. Verder zijn thyreostatica tot op heden bij de mens ook niet teratogeen gebleken. Op theoretische gronden zou hierbij de voorkeur dienen uit te gaan naar PTU omdat dit meer eiwitgebonden is en slecht oplosbaar in een waterige oplossing bij neutrale pH, waardoor het, in tegenstelling tot methimazol, de placenta in mindere mate zou passeren. In de Verenigde Staten wordt voornamelijk PTU toegepast tijdens de zwangerschap, terwijl in de Europese landen voornamelijk methimazol wordt gebruikt. Uit klinisch onderzoek blijkt bij een juiste toepassing geen verschil te bestaan in de mogelijke bijwerking.

Tijdens de zwangerschap is de farmacokinetiek van thyreostatica niet veranderd.

Indien een patiënte, die al wordt behandeld met de combinatietherapie, zwanger wordt, zal zo spoedig mogelijk de thyroxinemedicatie moeten worden gestaakt en de dosering thyreostaticum worden verlaagd.

Als de hyperthyreoïdie de novo tijdens de zwangerschap optreedt, bestaat de *aanvangsbehandeling* met het thyreostaticum uit 20-30 mg methimazol of 300 mg PTU per dag. Na drie tot zes weken wordt de dosering dusdanig verlaagd dat de laagst mogelijke dosis wordt gebruikt waarbij de vrije T_4 -index of vrije T_4 -spiegels hoognormaal blijven. Veelal blijkt dan dat gedurende het laatste trimester in het geheel geen thyreostaticum meer nodig is om aan dit doel te beantwoorden. Wegens de zeer hoge kans op een recidief van de hyperthyreoïdie post partum, wordt na de bevalling weer begonnen met de combinatietherapie. Redenen om tijdens de zwangerschap een (subtotale) strumectomy te verrichten zijn:

- slechte 'compliance' van het thyreostaticagebruik;
- nevenverschijnselen door thyreostatica;
- onvoldoende effect van de aanvangsbehandeling met hoge dosis van het thyreostaticum en
- te hoge *onderhoudsdosis* van het thyreostaticum nodig om een juiste (zie eerder) thyroxinespiegel te houden, dat wil zeggen een methimazoldosis van

meer dan 10 mg per dag of een PTU-dosis van meer dan 100 mg per dag.

Indien bij hyperthyreoïdie moet worden geopereerd dient behandeling te worden ingesteld met β -blokkade (propranolol). Na de operatie wordt meteen gestart met de normale substitutiedosis van synthetisch thyroxine.

Indien er tot en met de partus een thyreostaticum wordt gebruikt, is het noodzakelijk de pasgeborene gedurende de eerste week na de bevalling frequent door een kinderarts te laten controleren. Afhankelijk van de mate van passage van schildklierstimulerende of -blokkerende antistoffen en/of thyreostatica door de placenta, kan men allerlei variaties in schildklierfunctie bij de pasgeborene verwachten. Een juiste en vroegtijdige behandeling zal dan ter overbrugging nodig zijn totdat de permanente euthyreote fase bij de pasgeborene is ingetreden.

Indien borstvoeding wordt gegeven heeft het gebruik van de standaarddosis PTU de voorkeur, daar de hoeveelheid die in de melk terecht komt niet schadelijk is voor het kind. Het gebruik van de standaarddosis van methimazol leidt wel tot significante hoeveelheden in de moedermelk.

BIJWERKINGEN

1-5% van de gebruikers van thyreostatica (methimazol, carbimazol, PTU) ondervindt bijverschijnselen. Deze zijn meestal goedaardig en in het algemeen maar kortdurend. In de meeste gevallen is er geen reden om de medicatie te stoppen. De verschijnselen die het meest optreden, voornamelijk bij hogere doses van het thyreostaticum zijn: koorts, huiduitslag (zoals urticaria) arthralgie en artritis.

Het bloed toont vaak een (voorbijgaande) leukopenie ($<4,0 \times 10^9/l$), die meestal geen verschijnselen geeft. In de literatuur kunnen frequenties worden gevonden van ± 10 à 20%, waarbij dient te worden opgemerkt dat milde vormen van een M. Graves zelf al gepaard kunnen gaan met een leukopenie. Leukopenie is pas een reden om het gebruik van het thyreostaticum te staken wanneer het aantal granulocyten onder de $1 \times 10^9/l$ komt. Bij de bovenvermelde verschijnselen kan men overschakelen op een ander thyreostaticum, zoals van methimazol naar PTU of omgekeerd (niet van methimazol naar carbimazol of vv), met een kans van $\pm 50\%$ dat geen verdere problemen ontstaan.

Het verdwijnen ervan kan dan een gevolg zijn van het natuurlijk beloop van de leukopenie bij de milde vorm van een M. Graves ofwel door de omschakeling worden verklaard.

Ernstige bijwerkingen van thyreostatica zijn agranulocytose en levertoxiciteit. De agranulocytose is doorgaans gekenmerkt door algemene verschijnselen zoals koorts en een bacteriële infectie (meestal luchtwegen). De juiste frequentie is niet goed bekend, maar in het algemeen wordt een percentage van 0,5 vermeld. Weliswaar is dit percentage hoog, maar in verband met de noodzaak tot behandelen en het ontbre-

ken van veilige alternatieven acceptabel geacht. De verschijnselen treden meestal acuut op en vaak binnen twee tot drie maanden na het begin van het gebruik van het thyreostaticum. Beschreven wordt dan ook dat controle van het bloedbeeld uit routine zinloos zou zijn. Belangrijker is het geven van adviezen aan patiënten bij het begin van de behandeling en met name het wijzen op de klachten die uit deze ernstige bijwerkingen kunnen voortkomen, zoals onder andere keelpijn, koorts en neusbloeding. In dat geval dient zo snel mogelijk het aantal leukocyten met differentiatie te worden bepaald. Indien een agranulocytose is opgetreden kan men in verband met de kruisovergevoeligheid niet overgaan op een ander thyreostaticum en zal het gebruik ervan totaal moeten worden gestaakt. Vrijwel altijd treedt hierna binnen enkele weken herstel op. De hyperthyreoïdie dient tijdens deze periode te worden behandeld door middel van β -blokkade en dexamethason, eventueel in combinatie met radioactief jodium of, na herstel van de leukopenie, gevolgd door subtotale strumectomie.

Agranulocytose is zeer waarschijnlijk auto-immuun bepaald. Dit kan een verklaring zijn waarom bij gebruik van een thyreostaticum in een tweede periode, bijvoorbeeld voor een recidief-hyperthyreoïdie, een agranulocytose sneller kan optreden. De kans op deze bijwerking is tijdens zo'n tweede periode niet groter. Risicofactoren voor het optreden van een agranulocytose zijn niet bekend, wel is de frequentie hoger bij personen boven de 40 jaar en bij het gebruik van meer dan 40 mg methimazol per dag. PTU schijnt, wat dit betreft, geen dosiseffect-relatie te hebben, terwijl de incidentie van agranulocytose door PTU hoger is dan door methimazol. Hieruit kan men concluderen dat de standaarddosis methimazol veiliger is dan de hogere doses methimazol en ook dan het gebruik van PTU in het algemeen.

De frequentie van de levertoxiciteit is niet bekend. In de Angelsaksische literatuur zijn enkele tientallen gevallen beschreven. Opvallend is dat de hepatotxische complicatie voornamelijk vóórkomt bij het gebruik van PTU, terwijl methimazol kan leiden tot een cholestatische icterus zonder levercelnecrose. Het hepatotxisch effect van PTU zou ook auto-immuun zijn bepaald en het beloop kan zeer ernstig zijn. Ook hier zou gelden dat methimazol de voorkeur heeft boven PTU.

Zowel bij de agranulocytose als de levertoxiciteit zijn gevallen van fatale afloop beschreven.

Een andere, zelden voorkomende complicatie is het optreden van een vasculitis of LE-syndroom. Ook dit treedt meer op bij gebruik van PTU. Meestal ontstaan de verschijnselen binnen enkele weken na het begin van de behandeling, echter zijn latere verschijnselen ook mogelijk. De behandeling bestaat uit het staken van het thyreostaticum en het gebruik van corticosteroiden.

Andere, zeer zelden optredende, bijwerkingen zijn aplastische anemie, trombocytopenie, nefrotisch syndroom (methimazol), smaakverlies (methimazol) en hypoprotrombinemie (PTU).

CONCLUSIE

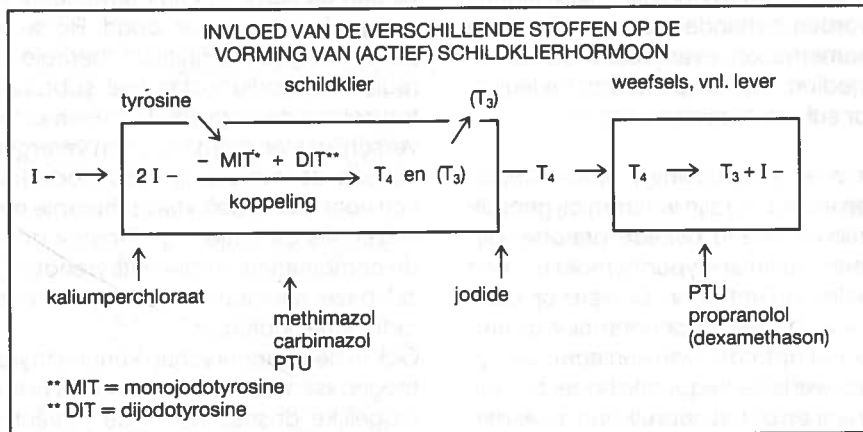
Sinds de komst van de thyreostatica is de behandeling van hyperthyreoïdie aanmerkelijk vereenvoudigd, zodat dit ziektebeeld heden niet meer mag escaleren tot een thyreotoxische crisis. Hoewel ernstige bijverschijnselen tijdens het gebruik van thyreostatica niet vaak vóórkomen, worden deze middelen in het algemeen gebruikt gedurende een overbruggingsperiode. Een uitzondering hierop vormt een geselecteerde groep patiënten met een M. Graves (nl. met een klein struma en lichte tot ernstige thyreotoxicose; zie eerder) en patiënten met actieve oogverschijnselen. Bij eerstgenoemde categorie patiënten wordt de behandeling met een combinatie bestaande uit een thyreostaticum met thyroxine geruime tijd voortgezet omdat bij hen de kans op een permanente remissie na langdurige therapie is verhoogd. Bij de tweede categorie past men geen definitieve therapie (behandeling met radioactief jodium dan wel subtotale strumectomie) toe zolang de oogverschijnselen actief zijn, daar deze verschijnselen hierna kunnen verergeren.

Tijdens de overbruggingsperiode kan worden bekeken voor welke definitieve therapie men uiteindelijk zal kiezen als de patiënt gedurende drie maanden onder de combinatietherapie euthyreoot is. Heden ten dage zal deze meestal bestaan uit een behandeling met radioactief jodium.

Ook in de zwangerschap kunnen thyreostatica worden toegepast, waarbij men tracht uit te komen met zo laag mogelijke doses. Indien de patiënt voordien al was ingesteld op een combinatietherapie van een hoge dosis thyreostaticum en een synthetisch thyroxinepreparaat, dient de thyroxinemedicatie te worden gestaakt en de dosering van het thyreostaticum te worden verlaagd. Als borstvoeding wordt gegeven gaat de voorkeur uit naar PTU.

Stofnamen	Merknaam
carbimazol	Basolest [®] , Carbimazol (div. fabr.)
dexamethason	Decadron [®] , Dexamethason inj.vlst. 1 ml = 4 mg FNA, Dexamethason inj.vlst. 1 ml = 20 mg FNA, Dexamethason (div. fabr.), Oradexon [®]
levothyroxine	Eltroxin [®] , Euthyrox [®] , Levothyroxine (div. fabr.), Thyrax [®]
methimazol	Strumazol [®] , Thiamazol (div. fabr.)
propranolol	Inderal [®]
propylthiouracil (PTU)	Propylthiouracil (div. fabr.)

THYREOSTATICA EN ANDERE STOFFEN DIE WORDEN TOEGEPAST BIJ THYREOTOXICOSE			
Stof	Standaarddos	Belangrijkste aangrijpingspunt	
		schildklier	'perifeer'
kaliumperchloraat	4 dd 250 mg p.o.	I-trapping	—
methimazol	1 dd 30 mg p.o.	organificatie	immuunsysteem (bij M. Graves)
carbimazol	1 dd 40 mg p.o.	organificatie	immuunsysteem (bij M. Graves)
propylthiouracil	3 dd 150 mg p.o.	organificatie	dejodering (lever) alleen bij hoge doses; immuunsysteem (bij M. Graves)
jodide (natrium-jodideopl. 10%)	2 dd 1 g i.v.	trapping, organificatie, vrijkomen van hormoon in de circulatie	—
propranolol	3 dd 40 mg 1-5 mg i.v.	—	dejodering (lever), remming van de 'sympathische' verschijnselen
dexamethason	4 dd 2 mg	—	dejodering (lever); immuunsysteem (bij M. Graves)



Literatuurlijst op aanvraag verkrijgbaar

Trefwoorden: hyperthyreoïdie, thyreostatica, carbimazol, methimazol, propylthiouracil (PTU)

CORRECTIE

BIJWERKINGEN VAN DE NIEUWE ANTIDEPRESSIVA (Gebu 1986; 20: nr 10)

Op pagina 48 (1e kolom) van het artikel 'Bijwerkingen van de nieuwe antidepressiva' is de geschatte incidentie van hematologische reacties niet geheel in de juiste volgorde vermeld. Deze zinnen moeten als volgt worden gelezen: 'De incidentie van de hematologische reacties is niet goed bekend; de opgaven lopen tamelijk sterk uiteen. De huidige schatting komt uit op 1:5000,³⁴ maar bij een Nieuw-Zeelands prospectief onderzoek bij ruim 4000 patiënten bedroeg de incidentie 1:1300³².'

CORRECTIE

PREVENTIE BACTERIELE ENDOCARDITIS (Gebu 1986; 20: nr 11)

Op de voorpagina links onder is de werkgroep ingesteld door de Nederlandse Hartstichting niet correct weergegeven. De naam van Prof. dr A.J. Dunning moet hieraan alsnog worden toegevoegd.

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does (voorzitter), Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam
S. Flikweert, Nijkerk

Dr H.A. van Geuns, Rijswijk
Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
Prof. dr C.J. de Groot, Amsterdam
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage
Dr A.L.M. Kerremans, Helmond
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede

Dr H. Mattie, Leiden
Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam
Prof. dr A.S.J.P.M. van Miert, Utrecht
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam
Prof. dr F. Schwarz, Bilthoven
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Prof. dr M.N.G. Dukens (adv. lid), Kopenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen;
Prof. dr J. Lubsen, (adv. lid), Rotterdam; Dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgerler (adv. lid), Rijswijk

Redactiestaf/-secretariaat: Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van de uitgever

ISSN:0304-4629