



**EVIDENCE REPORT BEHOREND BIJ DE RICHTLIJN  
SCHILDKLIERFUNCTIESTOORNISSEN – REVISIE 2012**

## 1. Wat is de meest effectieve medicamenteuze therapie bij mensen met Graves' hyperthyreoïdie?

- A. Welk thyreostaticum heeft de voorkeur, thiamazol<sup>1</sup> of PTU?
- B. Welk regime heeft de voorkeur, high dose (block/replace) of low dose (titratie)?
- C. Welke behandelingsduur met thyreostatica is optimaal met betrekking tot de remissiekans: korte termijn of lange termijn?

### 1. Wat is de meest effectieve medicamenteuze therapie bij mensen met Graves' hyperthyreoïdie?

#### 1. Inleiding

Voor de behandeling van patiënten met Graves' hyperthyreoïdie zijn 3 therapeutische opties beschikbaar: medicamenteuze behandeling met thyreostatica, behandeling met radioactief jodium en chirurgische therapie. Voor welke van deze 3 opties wordt gekozen, dient in overleg met de patiënt te worden bepaald. Voor uitgangsvraag 1 wordt gekeken naar de meest effectieve medicamenteuze therapie (*effecten en bijwerkingen*).

Medicamenteuze therapie bestaat voornamelijk uit thiamazol of propylthiouracil (PTU). Deze medicijnen blokkeren de synthese van schildklierhormonen door de schildklier (Cooper 2005). Ze zouden mogelijk ook de ziekte kunnen beheersen door invloed op het immuunsysteem. Medicamenteuze therapie kan plaatsvinden in een block/replace regime (hierbij wordt een hogere dosis thyreostaticum gebruikt om de schildklierhormoon productie te blokkeren met een vervangingsdosis van thyroxine (T<sub>4</sub>) of een titratie regime (hierbij wordt de dosis van het thyreostaticum gereduceerd door de behandeling te titreren tegen serum TSH/thyroxine concentraties).

Bijwerkingen van thyreostaticum komen voor in ongeveer 15% van de patiënten, en kunnen bestaan uit jeuk, uitslag, netelroos, gewrichtspijn en zwelling, koorts, veranderde smaak sensatie, misselijkheid en braken (Abraham 2010). Ernstigere bijwerkingen kunnen zijn agranulocytose, lever schade en vasculitis (inflammatie van bloedvaten).

Met betrekking tot de behandeling met thyreostatica doet zich een aantal vragen voor:

- A: Welk thyreostaticum heeft de voorkeur, thiamazol of PTU?
- B: Welk regime heeft de voorkeur, high dose (block/replace) of low dose (titratie)?
- C: Welke behandelingsduur met thyreostatica is optimaal met betrekking tot de korte termijn of lange termijn?

#### 2. Methode

Evaluatie van de effectiviteit en bijwerkingen van therapieën kan het beste door middel van gerandomiseerde dubbel blind uitgevoerde trials gebeuren. Resultaten van deze trials vormen dan ook bij voorkeur de grondslag waarop aanbevelingen worden geformuleerd. Het literatuuronderzoek wordt derhalve beperkt tot RCT's en systematische reviews van RCT's. Nieuwe ontwikkelingen die berusten op de resultaten van observationele of pilot studies blijven daardoor buiten beeld, zoals

---

<sup>1</sup> Thiamazol is hetzelfde als methimazol. Carbimazol wordt na opname in het lichaam omgezet in methimazol.

bijvoorbeeld de potentiële effectiviteit van rituximab (In: Abraham 2010).

Voor zover het complicaties of lange termijn bijwerkingen betreft zijn vooral observationele studies van belang.

Er is gezocht in Medline vanaf 2005 tot eind november 2011 en in de cochrane library onderdelen systematic reviews en controlled clinical trials. De volledige zoekstrategie is in de bijlage 2 opgenomen.

### 3. Resultaten

Er zijn twee recente, relevante systematische reviews geselecteerd m.b.t. vraag 1, Abraham (2010) en Nygaard (2010).

Abraham (2010) is een Cochrane review, een update van Abraham (2005), die enkel RCT's includeerde. De methodologische kwaliteit van Abraham (2010) is goed (Cochrane reviews zijn van goede kwaliteit). De search is uitgevoerd tot 21 april 2009. De primaire uitkomstmaat 'relapse rate' werd gedefinieerd als de terugval naar hyperthyroïdie tot ten minste 1 jaar na afronding van medicamenteuze therapie. Overige uitkomstmaten waren o.a.: incidentie van hypothyroïdie, sterfte, bijwerkingen, oftalmopathie, symptomen van hypothyroïdie, schildklier antilichaam status, verandering in lichaamscompositie, kwaliteit van leven, economische uitkomsten en compliance. Nygaard (2010) is een systematische review van redelijk goede methodologische kwaliteit (score 6; bijlage 1). RCT's en observationele studies (i.v.m. complicaties) zijn geïncludeerd. De search is uitgevoerd tot februari 2010. Uitkomstmaten waren o.a.: behandel succes (T4, T3, TSH levels), terugval, verandering in schildklierfunctie, kwaliteit van leven, cardiovasculaire ziekten en hartfunctie, verandering in lichaamscompositie, neuropsychologische beperkingen, oftalmopathie en bijwerkingen.

#### A. Welk thyreostaticum heeft de voorkeur, thiamazol of PTU?

##### 3.1 Effectiviteit

###### *Thiamazol versus PTU*

Vier RCT's vergeleken thyreostatica bij mensen met Graves' hyperthyroïdie. Drie studies (Homsanit 2001; Kallner 1996; Nicholas 1995) onderzochten de initiële respons in de eerste 3 tot 6 maanden. Alle drie studies zijn met de reden *korte termijn studies*<sup>2</sup> geëxcludeerd door Abraham (2010).

De vierde studie (Peixoto 2006, lage kwaliteit van bewijs<sup>3</sup>) met 55 deelnemers onderzocht terugval op 1 jaar follow up. Patiënten werden gerandomiseerd naar een doses van PTU 200-300 mg tweemaal daags of Methimazol (MM) 40 tot 60 mg eenmaal daags. De dosis werd naar beneden getitreerd naar een onderhoudsdosis. De duur van de therapie was 12 maanden. Terugval werd 1 jaar na het stoppen met behandelen gemeten. Terugval in de PTU groep was 29% (6/21) en 60% (15/25) in de MM groep (OR 0.27, 95% BI 0.08 tot 0.92). Echter, er was een groot verschil in TSH receptor antilichaam titers. De terugval was vergelijkbaar wanneer hiervoor gecorrigeerd werd in de analyses. Er waren

<sup>2</sup> Homsanit (2001) bekeek initiële 12 weken therapie van Graves' ziekte. Kallner (1996) en Nicholas (1995) hadden een follow-up van 3 maanden na initiatie van thyreostatica.

<sup>3</sup> De kwaliteit van bewijs is afgewaardeerd met 2 niveaus vanwege risk of bias (-1) en onvoldoende precisie (-1) van de uitkomsten m.b.t. terugval. De volgende factoren waren i.v.m. risk of bias van belang: randomisatieprocedure onbekend en geen blinding van de outcome assessor (er is echter wel een goede follow-up 84% (46/55) en intention-to-treat is gehanteerd), en een breed betrouwbaarheidsinterval van de odds ratio.

geen grote verschillen in bijwerkingen (en er waren te weinig bijwerkingen om daar op in te gaan). De auteurs concludeerden: *there were no significant differences in relation to relapse rates, side effect profiles or compliance rates between the two drugs.*

#### *Thiamazol versus placebo, PTU versus placebo*

Er zijn geen studies gevonden die thiamazol of PTU vergeleken met een placebo groep (Abraham 2010; Nygaard 2010).

### **3.2 Bijwerkingen**

Er zijn twee relevante systematische reviews gevonden mbt bijwerkingen, Abraham (2010) en Nygaard (2010). Er zijn geen nieuwe studies toegevoegd aan Abraham (2010) mbt bijwerkingen. Nygaard verwijst mbt bijwerkingen naar Abraham (2010) en naar Tajiri (2004).

#### *Uitslag van de huid*

Abraham (2010) rapporteert dat carbimazol werd gebruikt door 1395 deelnemers in 14 trials, MM werd gebruikt door 967 deelnemers in 7 trials en PTU werd gebruikt door 250 deelnemers in 2 trials. Van de studies die uitslag van de huid rapporteerden, rapporteerde 7% (49/722) van de deelnemers die carbimazol gebruikte uitslag en 12% (82/714) van de deelnemers die MM gebruikte (OR 1.8 95% BI 1.2 tot 2.6)<sup>4</sup>. Er is niet benoemd of de deelnemers die PTU gebruikten bijwerkingen ervoeren. Deze resultaten dienen met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden aangezien dit geen directe thyreostatica vergelijkende studies zijn en de getallen uit verschillende studies geëxtraheerd zijn.

#### *Agranulocytose*

Abraham (2010) rapporteert dat 7 gevallen van agranulocytose voorkwamen bij patiënten die carbimazol gebruikten, waarvan in 2 gevallen de dosis erg hoog was (100 mg/dag). 5 gevallen van agranulocytose kwamen voor bij patiënten die MM gebruikte. Er is niet benoemd of de deelnemers die PTU gebruikten bijwerkingen ervoeren.

De cohort studie van Tajiri (2004, lage kwaliteit van bewijs<sup>5</sup>) stelde retrospectief de proportie mensen met agranulocytose vast. Van de 30,808 mensen die thiamazol of PTU slikten was de proportie mensen met agranulocytose 93/26,435 (0.35%) bij thiamazol en 16/4373 (0.37%) bij PTU (significantie niet vastgesteld).

#### *Overige bijwerkingen*

Naast uitslag en agranulocytose zijn geen andere bijwerkingen gerapporteerd in Abraham (2010), Nygaard (2010) en Tajiri (2004). Met andere bijwerkingen wordt bedoeld: geen van de studies rapporteerde sterfte, incidentie van hyperthyroïdie, veranderingen in gewicht, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven, oftalmopathie progressie of economische uitkomsten.

---

<sup>4</sup> De kwaliteit van bewijs is afgewaardeerd met 1 niveau vanwege risk of bias (-1): de randomisatieprocedure is in de meerderheid van de studies niet adequaat of onbekend. Afwaardering voor onvoldoende precisie (-1); dit is geen relevant verschil, maar wel een belangrijke uitkomstmaat voor patiënten.

<sup>5</sup> Een cohort studie begint met lage kwaliteit van bewijs. Er is geen reden tot opwaarderen.

#### 4. Conclusies

<b>Kwaliteit van bewijs: laag</b>	<p>Thiamazol en PTU lijken niet te verschillen qua effectiviteit in termen van terugval en bijwerkingen.</p> <p><i>Peixoto (2006), Abraham (2010), Nygaard (2010), Tajiri (2004)</i></p>
<b>Kwaliteit van bewijs: -</b>	<p>Er zijn geen studies gevonden die thiamazol of PTU vergeleken met een placebo groep.</p> <p><i>Abraham (2010), Nygaard (2010)</i></p>
<b>Kwaliteit van bewijs: laag</b>	<p>Het is onduidelijk of bijwerkingen (uitslag van de huid, agranulocytose en overige bijwerkingen) verschillen voor carbimazol, MM of PTU.</p> <p><i>Abraham (2010), Nygaard (2010), Tajiri (2004)</i></p>

#### B. Welk regime heeft de voorkeur, high dose (block/replace) of low dose (titratie)?

##### 3.1 Effectiviteit

De review van Abraham (2005) is enkel aangehaald m.b.t. het regime in de oude versie van de richtlijn (versie 2007). De update (Abraham 2010) bevat geen nieuwe studies m.b.t. het regime. Nygaard verwijst m.b.t. het regime naar de review Abraham (2010). Er is geen nieuwe evidence m.b.t. het regime voor paragraaf II.2.2.

In Abraham (2010) rapporteerden twaalf RCT's met een gezamenlijke lage kwaliteit van bewijs<sup>6</sup> terugval. Er was geen aantoonbaar verschil in het aantal patiënten dat terugviel (OR 0.86 95% BI 0.68 tot 1.08) in de high dose versus low dose groep (51% versus 54%). Er was geen verschil in terugval voor studies die terugval op 12 tot 24 maanden rapporteerden (n=5) versus studies die terugval na 24 maanden rapporteerden (n=6; 1 studie onbekend).

##### 3.2 Bijwerkingen

Er zijn geen nieuwe studies toegevoegd aan Abraham (2010) m.b.t. bijwerkingen. Nygaard verwijst m.b.t. bijwerkingen naar Abraham (2010). Zeven RCT's met een gezamenlijke lage kwaliteit van bewijs<sup>7</sup> in Abraham (2010) rapporteerden bijwerkingen.

<sup>6</sup> De kwaliteit van bewijs is afgewaardeerd met 2 niveaus vanwege vanwege risk of bias (-1) en onvoldoende precisie (-1). De volgende factoren waren i.v.m. risk of bias van belang: randomisatieprocedure in de meerderheid van de studies niet adequaat of onbekend en nergens blinding van de outcome assessor. Er is een breed betrouwbaarheidsinterval van de odds ratio. *Deze uitspraak komt niet overeen met de richtlijn niveau 1 bewijs.*

<sup>7</sup> De kwaliteit van bewijs van alle bijwerkingen is afgewaardeerd met 2 niveaus vanwege risk of bias (-1) en onvoldoende precisie (-1). De volgende factoren waren i.v.m. risk of bias van belang: randomisatieprocedure in de meerderheid van de studies niet adequaat of onbekend. Er is een breed betrouwbaarheidsinterval van de odds ratio.

### *Uitslag van de huid*

Het aantal patiënten dat uitslag van de huid rapporteerden was significant hoger (OR 1.71 95% BI 1.17 tot 2.69) in de high dose versus low dose groep (10% versus 6%).

### *Uitval*

Het aantal deelnemers dat uitviel door bijwerkingen werd beschreven in vier RCTs. Dit was tevens significant hoger (OR 2.03 95% BI 1.30 tot 3.18) in de high dose versus low dose groep (16% versus 9%).

### *Agranulocytose*

Vijf RCTs in Abraham (2010) beschreven de proportie patiënten met agranulocytose. Er werd geen significant verschil gevonden (OR 2.84 95% BI 0.91 tot 8.91) in de high dose versus low dose groep (2% versus 1%).

Abraham (2010) concludeert: *“The titration (low dose) regimen had fewer adverse effects than the block-replace (high dose) regimen and was no less effective.”*

De richtlijn (versie 2007) bevat een aanvullende studie (Razvi 2006, lage kwaliteit van bewijs<sup>8</sup>), waarbij de Abraham (2010) analyse opnieuw is geanalyseerd m.b.t. bijwerkingen met exclusie van twee studies waarin hoge doseringen thyreostatica werden gebruikt (Jorde 1995: carbimazol 100 mg/dag, en Grede 1998 methimazol 60 mg/dag). Razvi concludeerde: *“We suggest that there is little objective evidence that is pertinent to current clinical practice to separate block-replace from titration antithyroid drug regimens and that both remain satisfactory approaches to the medical management of hyperthyroid Graves’ disease.”*

## 4. Conclusies

<p><b>Kwaliteit van bewijs: laag</b></p>	<p>Er is geen aantoonbaar verschil in het aantal patiënten dat terugvalt in een high dose versus een low dose regime.</p> <p><i>Abraham (2010), Nygaard (2010)</i></p>
<p><b>Kwaliteit van bewijs: laag</b></p>	<p>Het aantal patiënten met uitslag van de huid en het aantal deelnemers dat zich terugtrok door bijwerkingen is hoger in een high dose regime versus low dose regime.</p> <p>Agranulocytose lijkt niet te verschillen tussen een high dose regime versus low dose regime.</p> <p><i>Abraham (2010), Nygaard (2010)</i></p>

<sup>8</sup> Razvi 2006 is een re-analyse van Abraham (2010) min 2 studies. Er is geen informatie beschikbaar in deze studie over de GRADE items. Uitgaande van de studies van Abraham (2010) zou de kwaliteit met 2 niveaus afgewaardeerd moeten worden.

## C. Welke behandelingsduur met thyreostatica is optimaal met betrekking tot de remissiekans: korte termijn of lange termijn?

### 3.1 Effectiviteit

Abraham (2010) heeft geen nieuwe studies toegevoegd aan hun review m.b.t. behandelingsduur.

Nygaard verwijst m.b.t. behandelingsduur enkel naar Abraham (2010).

Er is geen nieuwe evidence met betrekking tot de behandelingsduur voor paragraaf II.2.4.

Echter, de conclusie in de richtlijn op p.21 "Behandeling langer dan 12 tot 18 maanden lijkt de terugvalkans na stoppen van behandeling met thyreostatica niet te verhogen" dient door de werkgroep besproken te worden, of dit correct is gezien de conclusie van Abraham (2010) "*The evidence suggests that the optimal duration of antithyroid drug therapy for the titration regimen is 12 to 18 months.*". Deze vier studies van lage kwaliteit van bewijs<sup>9</sup> zijn daarom alsnog toegevoegd aan dit evidence rapport ter bespreking met de werkgroep (tabel 2). De studie van Allannic (1990) liet een significant lagere proportie terugval zien van carbimazol 60 mg/dag gedurende 18 maanden dan de 6 maanden therapie. De quasi-gerandomiseerde studie van Weetman (1994) liet geen significant verschil zien tussen de 6 en 12 maanden studie groepen. Twee andere studies met langere therapieduur (Garcia-Mayor 1992; Maugendre 1999) liet ook geen significant verschil zien tussen studie groepen.

Tabel 2.

1e auteur, jaartal	Behandelingsduur	Regime	Proportie terugval	OR
Allannic, 1990	6 mnd versus 18 mnd	Low dose	17/46 (37%) met carbimazol 60 mg/dag voor 18 mnd 28/48 (58%) met carbimazol 60 mg/dag voor 6 mnd	OR 0.42 (95% BI 0.18 tot 0.96)
Weetman, 1994	6 mnd versus 12 mnd	High dose	18/51 (35%) met carbimazol 40 mg voor 12 mnd 20/49 (41%) met carbimazol 40 mg voor 12 mnd	<i>Niet gegeven</i>
Garcia-Mayor, 1992	12 mnd versus 24 mnd	Low dose	38/86 (44%) met carbimazol 30 mg tot 50 mg/dag voor >18 mnd 50/100 (50%) met carbimazol 30 mg tot 50 mg/dag voor 12 tot 18 mnd	OR 0.75 (95% BI 0.39 tot 1.43)
Maugendre, 1999	18 mnd versus 42 mnd	Low dose		

### 3.2 Bijwerkingen

Er zijn geen resultaten over bijwerkingen gerapporteerd in de vier bovenstaande studies.

<sup>9</sup> De kwaliteit van bewijs is afgewaardeerd met 2 niveaus vanwege risk of bias (-1) en onvoldoende precisie (-1). De volgende factoren waren i.v.m. risk of bias van belang: geen adequate randomisatieprocedure, en een breed betrouwbaarheidsinterval van de odds ratio.



#### 4. Conclusies

<b>Kwaliteit van bewijs: laag</b>	De optimale behandelingsduur met thyreostatica lijkt 12 tot 18 maanden te zijn (lange termijn).  <i>Abraham (2010)</i>
<b>Kwaliteit van bewijs: -</b>	Het is onbekend of de bijwerkingen verschillen per behandelingsduur (korte of lange termijn).  <i>Abraham (2010)</i>

#### Referenties

Abraham P, Avenell A, Watson WA, Park CM, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, issue 2.

Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, issue 1.

Allannic H, Fauchet R, Orgiazzi J, Madec AM, Genetet B, Lorcy Y, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 675-679.

Cooper D. Antithyroid drugs. *New England Journal of Medicine* 2005;352:905-17.

Garcia-Mayor RVG, Paramo C, Luna-Cano R, Perez Mendez LF, Galofre JC, Andrade A. Antithyroid drug and Graves' hyperthyroidism. Significance of treatment duration and Trab determination on lasting remission. *J Endocrinol Invest* 1992; 15: 815-820.

Grebe SK, Feek CM, Ford HC, Fagerstrom JN, Cordwell DP, Delahunt JW, et al. A randomized trial of short-term treatment of Graves' disease with high- dose carbimazole plus thyroxine versus low-dose carbimazole . *Clinical Endocrinology* 1998;48(5):585-92.

He CT, Hsieh AT, Pei D, Hung YJ, Wu LY, Yang TC, et al. Comparison of single daily dose methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 676-681.

Homsanit M, Sriussadaporn S, Vannasaeng S, Peerapatdit T, Nitiyanant W, Vichayanrat A. Efficacy of single daily dosage of methimazole vs. propylthiouracil in the induction of euthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 54: 385-390.

Jorde R, Ytre-Arne K, Stormer J, Sundsfjord J. Short-term treatment of Graves' disease with methimazole in high versus low doses. *Journal of Internal Medicine* 1995;238(2):161-5.

Kallner G, Vitols S, Ljunggrenn JG. Comparison of standardized initial doses of two antithyroid drugs in the treatment of Graves' disease. *J Intern Med* 1996; 239: 525-529.



Maugendre D, Gatel A, Campion L, Massart C, Guilhem I, Lorcy Y, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease-prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 127-132.

Nicholas WC, Fischer RG, Stevenson RA, Bass JD. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. *South Med J* 1995; 88: 973-976.

Nygaard B. Hyperthyroidism (primary). *Clin Evid (Online)*. 2010 Jul 19;2010.

Peixoto MC, Buescu A, Goncalves MRB, Albernaz MDS, Coeli CM, Vaisman M. Antithyroid drugs for the treatment of graves disease: A randomized clinical trial. *Endocrinologist* 2006;16(6):344-8.

Razvi S, Vaidya B, Perros P, Pearce SH. What is the evidence behind the evidence-base? The premature death of block-replace antithyroid drug regimens for Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jun;154(6):783-6.

Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. *Thyroid* 2004;14:459-462.[PubMed]

Weetman AP, Pickerill AP, Watson P, Chatterjee VK, Edwards OM. Treatment of Graves' disease with the block-replace regimen of antithyroid drugs: the effect of treatment duration and immunogenetica susceptibitily on relapse. *Q J Med* 1994; 87: 337-341.

## Bijlage 1. Methodologische kwaliteit m.b.t. interventies (systematische reviews)

Indeling van methodologische kwaliteit van systematische reviews:

Score van 7-8 (7-8 x ja geantwoord): goed

Score van 6: redelijk goed

Score van ≤5: matig

*Nb. Niet voor Cochrane reviews; de aanname is dat die methodologische kwaliteit goed is.*

Naam beoordelaar: Lisanne Verweij Datum: 8-2-2012

Titel: Hyperthyroidism (primary)

Auteurs: B. Nygaard

Bron: Clin Evid (Online). 2010

### Vraagstelling van review:

What are the effects of drug treatments for primary hyperthyroidism?

What are the effects of surgical treatments for primary hyperthyroidism?

What are the effects of treatments for subclinical hyperthyroidism?

### Beoordeling van de validiteit:

*Korte beschrijving van de patiëntencategorie:*

Patiënten met hyperthyroidism

*Korte beschrijving van de onderzochte interventie(s):*

Effectiveness and safety of: 1. Adding thyroxine to antithyroid drugs (carbimazole, propylthiouracil, and thiamazole), 2. antithyroid drugs (carbimazole, propylthiouracil, and thiamazole), 3. radioactive iodine, and 4. thyroidectomy.

*Korte beschrijving van de controlebehandeling(en):*

1. behandelingen met elkaar en 2. placebo

### METHODEN

1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?

Ja: Medline 1966 to February 2010, Embase 1980 to February 2010, and The Cochrane Database of Systematic Reviews and Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials 2010. Search termen niet bekend.

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

3. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?

Ja duidelijke grade tabel, maar precision en publication bias ontbreken

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

5. Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft plaatsgevonden?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

7. Is adequaat omgegaan met klinische en statistische heterogeniteit van de onderzoeken?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

8. Is statistische pooling op een correcte manier uitgevoerd?

Ja / niet van toepassing (vanwege heterogeniteit terecht geen pooling uitgevoerd)

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

Conclusie: This a reasonably well conducted systematic review (score 6)
---

## Bijlage 2

Gevonden studies:

Naam files voor vraag 1	aantal
Medline systematische reviews vanaf 2005	34
Medline vraag1a. RCT's	41
Medline vraag1b. RCT's	67
Cochrane library systematische reviews vanaf 2005	7
Cochrane library controlled trials vraag1a vanaf 2005	39
Cochrane library controlled trials vraag1b vanaf 2005	23

Complete zoekactie in Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1948 to Present>

Search Strategy:

- 
- 1 "schildklierfunctiestoornissen CBO 2011".ti. (0)
  - 2 thyroid diseases/ or euthyroid sick syndromes/ or exp goiter/ or exp hyperthyroidism/ or hyperthyroxinemia/ or hypothyroidism/ or exp thyrotoxicosis/ (75093)
  - 3 (thyroid\* or euthyroid\* or goiter or graves or hyperthyroid\* or hyperthyrox\* or hypothyroid\* or hypothyros\*).tw. (156901)
  - 4 2 or 3 (174025)
  - 5 "concept P schildklierfunctiestoornissen".ti. (0)
  - 6 (dutch or german or french or english).la. (18303498)
  - 7 **4 and 6 (142163) p THYROID**
  - 8 \*thyroid diseases/ or \*euthyroid sick syndromes/ or exp \*goiter/ or exp \*hyperthyroidism/ or \*hyperthyroxinemia/ or \*hypothyroidism/ or exp \*thyrotoxicosis/ (57812)
  - 9 (thyroid\* or euthyroid\* or goiter or graves or hyperthyroid\* or hyperthyrox\* or hypothyroid\* or hypothyros\*).ti. (112424)
  - 10 7 (142163)
  - 11 limit 10 to yr="2005 -Current" (32240)
  - 12 (8 or 9) and 6 (99570)
  - 13 12 (99570)
  - 14 **limit 13 to yr="2005 -Current" (20814) P na limiteringen**
  - 15 "P focus van schildklierfunctiestoornissen vanaf 2005".ti. (0)
  - 16 14 and dt.fs. (2945)
  - 17 hyperthyroidism/dt or hyperthyroxinemia/dt or hypothyroidism/dt or exp thyrotoxicosis/dt (6799)
  - 18 thyroid diseases/dt or euthyroid sick syndromes/dt or exp goiter/dt (3894)
  - 19 Antithyroid Agents/ (4791)
  - 20 Methimazole/ (2632)
  - 21 Carbimazole/ (946)
  - 22 Propylthiouracil/ (3558)
  - 23 ((Antithyroid adj drug?) or methimazol\* or carbimazol\* or propylthiouracil).tw. (6688)
  - 24 or/19-23 (11645)
  - 25 16 or (24 and 11) or (17 and 11) or (18 and 11) (3859)
  - 26 alle drug therapie voor thyroid vanaf 2005.ti. (0)
  - 27 "med091027 CBO filter rct Medline START".ti. (0)
  - 28 randomized-controlled-trial.pt. (323090)
  - 29 controlled-clinical-trial.pt. (84089)
  - 30 randomized controlled trial/ (323090)
  - 31 randomi?ed controlled trial?.tw. (57120)

- 32 random-allocation.af. (74595)  
 33 double-blind-method.af. (114328)  
 34 single-blind-method.af. (15855)  
 35 (random adj8 (selection? or sample?)).tw. (29600)  
 36 random\$.tw. (584985)  
**37 or/28-36 (799367) rct filter**  
 38 "med091027 CBO filter rct Medline EINDE".ti. (0)  
 39 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline START".ti. (0)  
 40 meta analysis.pt. (31942)  
 41 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (57859)  
 42 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (3500)  
 43 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (38858)  
 44 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4959)  
 45 medline.tw. and review.pt. (30948)  
 46 (pooled adj3 analy\*).tw. (5627)  
**47 or/40-46 (109163) systrev filter**  
 48 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline EINDE".ti. (0)  
 49 25 and 47 (52)  
 50 (animals not (humans and animals)).sh. (3630436)  
 51 49 not 50 (52)  
 52 hypothyroidi\*.ti. or \*hypothyroidism/ (16048)  
 53 pregnanc\*.ti. (131590)  
 54 ophthalmopath\*.ti. (9)  
 55 51 and 52 (15)  
 56 51 and 53 (3)  
 57 51 and 54 (0)  
**58 51 not (52 or 53 or 54) (35) med 20111205 hyperthyroidie vrla medicamentus systrev**  
 59 (methimazol\* or carbimazol\*).tw. or 20 or 21 (4486)  
 60 propylthiouracil.tw. or 22 (4529)  
 61 (25 and 59 and 60 and 37) not 50 (7)  
**62 (25 and (59 or 60) and 37) not 50 (41) med 20111205 hyperthyroidie vrla voorkeur**  
**thyreostaticum rct**  
 63 (block-replacement or regimen or titrat\* or (low adj3 dos\*) or (high adj3 dos\*)).tw. (303034)  
 64 drug-administration-schedule/ (78098)  
 65 ad.fs. (998247)  
 66 or/63-65 (1221239)  
 67 (25 and 66 and 37) not 50 (127)  
 68 Antithyroid Agents/ad (427)  
 69 Methimazole/ad (288)  
 70 Carbimazole/ad (118)  
 71 Propylthiouracil/ad (271)  
 72 (25 and (68 or 69 or 70 or 71) and (63 or 64) and 37) not 50 (11)  
 73 (25 and (68 or 69 or 70 or 71)) or (25 and (63 or 64)) (402)  
**74 (73 and 37) not 50 (68) med 20111205 hyperthyroidie vrlb graves regimen rct**  
 75 Iodine Radioisotopes/ (42889)  
 76 Iodine Isotopes/ (13500)  
 77 iodine\*.tw. (31411)  
 78 Graves Disease/ (13084)  
 79 graves.tw. (11080)  
 80 7 and (78 or 79) and (75 or 76 or 77) (2009)  
 81 (80 and 11 and 37) not 50 (38)  
**82 (80 and 11 and 47) not 50 (11) med 20111205 hyperthyroidie vr 2 jodium therapie systrev**  
 83 67 and graves\*.af. (40)  
 84 orbitopath\*.ti. (532)

85 67 not (52 or 53 or 54 or 84) (94) med 20111205 hyperthyroidie vr 2 jodium therapie rct

## 2. Wat is de effectiviteit van Jodium-131 therapie bij mensen met Graves' hyperthyreoïdie, en wat zijn de lange termijn bijwerkingen (mn kans op maligniteit)?

### 1. Inleiding

Behandeling met Jodium-131 na medicamenteuze therapie is geïndiceerd bij een recidief na medicamenteuze behandeling of bij onvoldoende effect van thyreostatica (ATA/AACE richtlijn: Bahn 2011). Behandeling met Jodium-131 kan tot doel hebben de functie van de schildklier te verminderen (bij patiënten met een te snel werkende schildklier) of de schildklier kleiner te maken (bij patiënten met een te grote schildklier). De schildklier wordt hierbij van binnenuit bestraald.

Onder effectiviteit wordt verstaan: bereiken van euthyroidie of hypothyroidie.

Onder *lange termijn* wordt verstaan: langer dan 12-18 maanden.

*Noot t.b.v. de uitgangssituatie:*

De uitgangssituatie bij vraag 2 is dat patiënten medicamenteuze therapie hebben ondergaan. Er wordt geen antwoord gegeven op de vraag wat de effecten en bijwerkingen zijn van behandeling met Jodium-131 bij mensen met Graves' hyperthyreoïdie, die niet eerder medicamenteus behandeld zijn. Ook de vraag of medicamenteuze therapie het meest effectief is voor mensen met Graves, vergeleken met Jodium-131 of chirurgie is buiten beschouwing gelaten. Ter informatie, de systematische review van Nygaard (2010) vond geen systematische reviews of RCT's die de effectiviteit van deze drie behandelmodaliteiten vergeleken. Ook vonden ze geen directe informatie uit RCT's of medicamenteuze therapie of Jodium-131 therapie betere behandelingen zijn dan geen behandeling, omdat onderzoek hiernaar onethisch beschouwd wordt (er is consensus dat behandeling *beneficial* is). Informatie betreffende de vergelijking die leidend is voor vraag 2 (medicamenteuze therapie + Jodium-131 versus medicamenteuze therapie alleen) zijn we niet tegengekomen.

Deze tekst bij vraag 2 richt zich daarom op de vraag: wat zijn bijwerkingen van behandeling met Jodium-131 bij mensen met Graves' hyperthyreoïdie (met en zonder medicamenteuze therapie)?

### 2. Methode

Er is gezocht in Medline vanaf 2005 tot eind november 2011 en in de cochrane library onderdelen systematische reviews en controlled clinical trials. De volledige zoekstrategie is in de bijlage 2 opgenomen.

### 3. Resultaten

Er zijn 3 relevante studies geselecteerd m.b.t. vraag 2.

Nygaard (2010) is een systematische review van RCT's en observationele studies, van redelijk goede methodologische kwaliteit (score 6; bijlage 1) die de effectiviteit van medicamenteuze therapie, Jodium-131 en chirurgie onderzocht. De search is uitgevoerd tot februari 2010.

Acharya (2010) is een systematische review van RCT's, van redelijk goede methodologische kwaliteit (score 6; bijlage 1). Onderzocht werd of radioactief jodium behandeling in patiënten met Graves geassocieerd is met oftalmopathie, vergeleken met medicamenteuze therapie of chirurgie. De search is uitgevoerd tot augustus 2006.



Verburg (2010) is een review van matige (score 3; bijlage 1) methodologische kwaliteit die het risico op maligniteiten onderzocht in cohorten met Graves ziekte en (nodulair) vergrote schildklier. Er is niet vermeld tot wanneer de search is uitgevoerd.

### 3.1 Effectiviteit

#### *Jodium-131 versus placebo*

Nygaard (2010) vond geen systematische reviews of RCT's mbt deze vergelijking.

#### *Jodium-131 versus medicamenteuze therapie*

Nygaard (2010) vond geen systematische reviews of RCT's mbt deze vergelijking.

#### *Medicamenteuze therapie + Jodium-131 versus Jodium-131*

Nygaard (2010) beschrijft wel bovenstaande vergelijking, maar deze is volgens de werkgroep niet relevant.

### 3.2 Bijwerkingen

#### *Jodium-131 versus placebo<sup>10</sup>*

Nygaard (2010) vond twee cohort studies (Hall 1992, Franklyn 1999; beide meegenomen in Verburg 2010) over bijwerkingen van Jodium-131 versus placebo. De retrospectieve cohort studie van Hall (1992) van 10.552 patiënten vond een toegenomen risk ratio over de tijd van maagkanker geassocieerd met Jodium-131 behandeling (standard mortality rate (SMR): 1.41, significantie niet gegeven), maar vond geen toegenomen totale risico op kanker (mean follow-up 15 jaar, range 0-30 jaar).

De cohort studie van Franklyn (1999) onder 7.417 patiënten onder behandeling voor hyperthyreoïdie vond een kanker mortaliteit van 448/7417 (SMR: 0.90 95% BI 0.82 tot 0.98), met een verwachte sterfte door kanker van 499 personen.

#### *Jodium-131 versus medicamenteuze/chirurgische therapie: het ontstaan van oftalmopathie*

Acharya (2010) onderzocht in 10 systematische reviews van RCT's of een radioactieve jodium behandeling in patiënten met Graves (met of zonder oftalmopathie) geassocieerd was met 1. het ontstaan of verergeren van oftalmopathie, en 2. de incidentie van ernstige oftalmopathie, vergeleken met medicamenteuze therapie (Tabel 1).

Tabel 1. Risico op oftalmopathie van interventies, geëvalueerd in Acharya (2010)

1e auteur (publicatiejaar)	Vergeleken interventies (experimenteel versus controle)	Follow-up duur (mean)	1. Proportie ontstaan of verergeren van oftalmopathie 2. de incidentie van ernstige oftalmopathie	RR	Kwaliteit van bewijs
Bartalena (1998) Tallstedt	<b>I-131</b> versus thyreostatica	12 mnd 24 mnd	1. 36/189 (19%) in de <b>I-131</b> groep versus 8/186 (4%) in de thyreostatica groep	1. 4.2 (95% BI 2.0 tot 8.8)	1. matig <sup>11</sup>

<sup>10</sup> De kwaliteit van bewijs is laag. Cohort en case studies beginnen met lage kwaliteit van bewijs. Er is geen reden tot opwaarderen.

<sup>11</sup> Kwaliteit van bewijs afgewaardeerd met 2 niveaus vanwege onvoldoende precisie (-1) van de uitkomsten.

1e auteur (publicatiejaar)	Vergeleken interventies ( <b>experimenteel</b> versus controle)	Follow-up duur (mean)	1. Proportie ontstaan of verergeren van oftalmopathie 2. de incidentie van ernstige oftalmopathie	RR	Kwaliteit van bewijs
(1992)			2. 14/189 (7%) in de <b>I-131</b> groep versus 3/186 (2%) in de thyreostatica groep	2. 4.4 (95% BI 1.3 tot 14.7)	2. matig <sup>3</sup>
Gamstedt (1986, 1991) Kung (1994/1995) Andrade (2004)	<b>I-131 + thyreostatica</b> versus I-131??	12 mnd 4-6 jaar 12 mnd	1. 15/183 (8%) in de <b>I-131 + thyreostatica</b> groep versus 15/191 (8%) in de thyreostatica groep  2. -	1. 1.1 (95% BI 0.6 tot 2.0)  2. -	1. matig <sup>3</sup>  2. -
Bartalena (1998) Marcocci (1989) Vaisman (1997) Gamstedt (1986, 1991)	<b>I-131 + prophylactic steroids</b> versus I-131	12 mnd 18 mnd 18 mnd 12 mnd	1. 8/236 (3%) in de <b>I-131 + prophylactic steroids</b> groep versus 39/243 (16%) in de thyreostatica groep  2. -	1. 0.3 (95% BI 0.1 tot 1.5)  2. -	1. laag <sup>12</sup>  2.

Acharya (2010) concludeert: Jodium-131 behandeling bij patiënten met Graves is geassocieerd met een klein maar zeker verhoogd risico op ontwikkelen of verergeren van oftalmopathie in vergelijking met medicamenteuze therapie.

Nygaard (2010) vond drie RCT's die Jodium-131 met medicamenteuze therapie vergeleken met als uitkomstmaat verandering in oftalmopathie (Tabel 1). Twee daarvan (Tallstedt (1992) en Bartalena (1998)) zijn opgenomen in Acharya (2010). De derde RCT (Traisk (2009)) bekeek in totaal 313 mensen die recent gediagnosticeerd waren met Graves hyperthyreoïdie. De proportie mensen met oftalmopathie na 18 maanden follow-up betrof 63/163 (39%) van de patiënten met Jodium-131 therapie en 32/150 (21%) van de patiënten met medicamenteuze therapie (methimazol 15 mg 2 maal daags), significant in het voordeel van de methimazol therapie. Dit resultaat ligt in lijn met de eerste rij in tabel 1, maar het percentage mensen ligt hoger (*het is mij onbekend waardoor dit verschil komt, de studiepopulatie lijkt overeen te komen*). Nygaard (2010) concludeert tevens dat behandeling met Jodium-131 oftalmopathie kan verergeren in mensen met Graves, in vergelijking met medicamenteuze therapie (en met chirurgie).

*Incidentie en mortaliteit van maligniteit als gevolg van Jodium-131 therapie (cohort studies<sup>13</sup>)*

<sup>12</sup> Kwaliteit van bewijs afgewaardeerd met 2 niveaus vanwege inconsistentie (-1) door heterogeniteit ( $I^2:62\%$ ) en onvoldoende precisie (-1) van de uitkomsten.

<sup>13</sup> De kwaliteit van bewijs is laag. Cohort studies beginnen met lage kwaliteit van bewijs. Er is geen

Verburg (2010) onderzocht de incidentie en mortaliteit van maligniteit door radioactief jodium therapie. Incidentie werd gedefinieerd als: a) er moet een latente periode van tenminste 5 jaar zitten tussen de Jodium-131 therapie en de observatie van het verhoogd risico, en b) een verhoogd risico moet toenemen bij toenemende blootstelling aan straling. In totaal 7 cohortstudies rapporteerden kanker incidentie en/of mortaliteit in 4 verschillende patiënten bestanden met in totaal 54.510 patiënten, gedurende een observatie periode van 2 tot 49 jaar. Hoewel een paar studies een kleine toename in de incidentie en mortaliteit van sommige vormen van kanker vonden, is er tot nu toe geen reproduceerbaar, sluitend bewijs dat deze toename veroorzaakt is door jodium therapie. Verburg (2010) concludeert: *radioactive iodine therapy in patients with benign (condition or tumor that is not cancerous) thyroid disease does not conclusively lead to a higher risk of subsequent malignancies.*

#### 4. Conclusie

<p><b>Kwaliteit van bewijs:</b> -</p>	<p>Er zijn geen studies gevonden die de effectiviteit van Jodium-131 behandeling vergeleken met een placebo behandeling of medicamenteuze therapie.</p> <p><i>Nygaard et al (2010)</i></p>
<p><b>Kwaliteit van bewijs:</b> matig</p>	<p>Jodium-131 behandeling in patiënten met Graves lijkt geassocieerd te zijn met een klein maar verhoogd risico op ontwikkelen of verergeren van oftalmopathie in vergelijking met medicamenteuze therapie</p> <p><i>Acharya (2010), Nygaard et al (2010)</i></p>
<p><b>Kwaliteit van bewijs:</b> laag</p>	<p>Jodium-131 therapie lijkt een kleine toename in de incidentie en mortaliteit van sommige vormen van kanker die gevonden zijn in cohort studies, te veroorzaken.</p> <p><i>Verburg et al (2010); Nygaard et al (2010)</i></p>

#### Referenties

Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clinical Endocrinology* (2008) **69**, 943–950

Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee C, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN (AA/AACE guidelines). **Hyperthyroidism Management Guidelines**, *Endocr Pract.* 2011;**17** (No. 3).

---

reden tot opwaarderen.

Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M, et al. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet* 1999;353:2111–2115.

Hall P, Berg G, Bjelkengren G, et al. Cancer mortality after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *Int J Cancer* 1992;50:886–890.

Nygaard B. Hyperthyroidism (primary). *Clin Evid* (Online). 2010 Jul 19;2010.

Nygaard B, Faber J, Veje A, et al. Transition of nodular toxic goiter to autoimmune hyperthyroidism triggered by 131 I therapy. *Thyroid* 1999;9:477–481.

Verburg FA, Luster M, Lassmann M, Reiners C. 131I therapy in patients with benign thyroid disease does not conclusively lead to a higher risk of subsequent malignancies. *Nuklearmedizin* 2011; 50: 93–99.

Wessels P, Van Rijswijk E, Boer AM, Van Lieshout J. NHG-Standaard Schildklierandoeningen M31 (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2006;49(7):361-73.

## Bijlage 1. Methodologische kwaliteit m.b.t. interventies (systematische reviews)

Indeling van methodologische kwaliteit van systematische reviews:

Score van 7-8 (7-8 x ja geantwoord): goed

Score van 6: redelijk goed

Score van ≤5: matig

*Nb. Niet voor Cochrane reviews; de aanname is dat die methodologische kwaliteit goed is.*

Naam beoordelaar: Lisanne Verweij Datum: 8-2-2012

Titel: Hyperthyroidism (primary)

Auteurs: B. Nygaard

Bron: Clin Evid (Online). 2010

### Vraagstelling van review:

What are the effects of drug treatments for primary hyperthyroidism?

What are the effects of surgical treatments for primary hyperthyroidism?

What are the effects of treatments for subclinical hyperthyroidism?

### Beoordeling van de validiteit:

*Korte beschrijving van de patiëntencategorie:*

Patiënten met hyperthyroidism

*Korte beschrijving van de onderzochte interventie(s):*

Effectiveness and safety of: 1. Adding thyroxine to antithyroid drugs (carbimazole, propylthiouracil, and thiamazole), 2. antithyroid drugs (carbimazole, propylthiouracil, and thiamazole), 3. radioactive iodine, and 4. thyroidectomy.

*Korte beschrijving van de controlebehandeling(en):*

1. behandelingen met elkaar en 2. placebo

### METHODEN

1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?

Ja: Medline 1966 to February 2010, Embase 1980 to February 2010, and The Cochrane Database of Systematic Reviews and Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials 2010. Search termen niet bekend.

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

3. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?

Ja duidelijke grade tabel, maar precision en publication bias ontbreken

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

5. Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft plaatsgevonden?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

7. Is adequaat omgegaan met klinische en statistische heterogeniteit van de onderzoeken?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

8. Is statistische pooling op een correcte manier uitgevoerd?

Ja / niet van toepassing (vanwege heterogeniteit terecht geen pooling uitgevoerd)

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

Conclusie: This a reasonably well conducted systematic review (score 6)
---

Naam beoordelaar: Lisanne Verweij Datum: 7-3-2012

**Titel:** 131I therapy in patients with benign thyroid disease does not conclusively lead to a higher risk of subsequent malignancies.  
**Auteurs:** Verburg FA, Luster M, Lassmann M, Reiners C.  
**Bron:** Nuklearmedizin 2011; 50: 93–99.

### **Vraagstelling van review:**

To review the literature pertaining to 131I therapy of benign thyroid diseases in order to establish whether there is an increased incidence of, or increased mortality due to malignancies of the thyroid or other organs.

### **Beoordeling van de validiteit:**

*Korte beschrijving van de patiëntencategorie:*

Cohorten met Graves ziekte en (nodulair) vergrote schildklier.

*Korte beschrijving van de onderzochte cohorten:*

De incidentie van maligniteit door jodium therapie werd gedefinieerd als: a) er moet een latente periode van tenminste 5 jaar zitten tussen de Jodium-131 therapie en de observatie van het verhoogd risico, en b) een verhoogd risico moet toenemen en toenemende blootstelling aan straling.

### **METHODEN**

1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

3. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

5. Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft plaatsgevonden?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden



6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

7. Is adequaat omgegaan met klinische en statistische heterogeniteit van de onderzoeken?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

8. Is statistische pooling op een correcte manier uitgevoerd?

Ja / niet van toepassing (vanwege cohort studies)

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

Conclusie: This is a moderately conducted systematic review (score 3)
---

Naam beoordelaar: Lisanne Verweij Datum: 7-3-2012

**Titel:** Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review.

**Auteurs:** Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P.

**Bron:** Clinical Endocrinology (2008) **69**, 943–950

**Vraagstelling van review:**

Is radioactieve jodium behandeling in patiënten met Graves geassocieerd met oftalmopathie, vergeleken met medicamenteuze therapie of chirurgie?

**Beoordeling van de validiteit:**

*Korte beschrijving van de patiëntencategorie:*

Patiënten met Graves hyperthyreoïdie.

*Korte beschrijving van de onderzochte interventie(s) en controlebehandeling(en):*

1. Radioactieve jodium versus medicamenteuze therapie
2. Radioactieve jodium versus chirurgie
3. Radioactieve jodium met adjunctief medicamenteuze therapie versus radioactieve jodium
4. Radioactieve jodium met profylactisch glucocorticoïden versus radioactieve jodium

**METHODEN**

1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

3. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?

Ja,

Nee, niet ingegaan op GRADE items, enkel de (belangrijkste) risk of bias items: allocation concealment, whether intention-to-treat analysis was undertaken, comparability of groups at baseline and blinding of outcome assessors

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

5. Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft plaatsgevonden?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

7. Is adequaat omgegaan met klinische en statistische heterogeniteit van de onderzoeken?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

8. Is statistische pooling op een correcte manier uitgevoerd?

Ja / niet van toepassing (vanwege cohort studies)

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

Conclusie: This a reasonably well conducted systematic review (score 6)
---

## Bijlage 2

Gevonden potentieel relevante studies:

Naam files voor vraag 2	aantal
Medline vraag 2 systematische reviews vanaf 2005	11
Medline vraag 2 RCT's vanaf 2005	34
Cochrane Library systematische reviews vraag 2 vanaf 2005	7
Cochrane Library controlled trials vraag 2 vanaf 2005	32

Complete zoekactie in Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1948 to Present>

Search Strategy:

- 
- 1 "schildklierfunctiestoornissen CBO 2011".ti. (0)
  - 2 thyroid diseases/ or euthyroid sick syndromes/ or exp goiter/ or exp hyperthyroidism/ or hyperthyroxinemia/ or hypothyroidism/ or exp thyrotoxicosis/ (75093)
  - 3 (thyroid\* or euthyroid\* or goiter or graves or hyperthyroid\* or hyperthyrox\* or hypothyroid\* or hypothyros\*).tw. (156901)
  - 4 2 or 3 (174025)
  - 5 "concept P schildklierfunctiestoornissen".ti. (0)
  - 6 (dutch or german or french or english).la. (18303498)
  - 7 4 and 6 (142163) p THYROID**
  - 8 \*thyroid diseases/ or \*euthyroid sick syndromes/ or exp \*goiter/ or exp \*hyperthyroidism/ or \*hyperthyroxinemia/ or \*hypothyroidism/ or exp \*thyrotoxicosis/ (57812)
  - 9 (thyroid\* or euthyroid\* or goiter or graves or hyperthyroid\* or hyperthyrox\* or hypothyroid\* or hypothyros\*).ti. (112424)
  - 10 7 (142163)
  - 11 limit 10 to yr="2005 -Current" (32240)
  - 12 (8 or 9) and 6 (99570)
  - 13 12 (99570)
  - 14 limit 13 to yr="2005 -Current" (20814) P na limiteringen**
  - 15 "P focus van schildklierfunctiestoornissen vanaf 2005".ti. (0)
  - 16 14 and dt.fs. (2945)
  - 17 hyperthyroidism/dt or hyperthyroxinemia/dt or hypothyroidism/dt or exp thyrotoxicosis/dt (6799)
  - 18 thyroid diseases/dt or euthyroid sick syndromes/dt or exp goiter/dt (3894)
  - 19 Antithyroid Agents/ (4791)
  - 20 Methimazole/ (2632)
  - 21 Carbimazole/ (946)
  - 22 Propylthiouracil/ (3558)
  - 23 ((Antithyroid adj drug?) or methimazol\* or carbimazol\* or propylthiouracil).tw. (6688)
  - 24 or/19-23 (11645)
  - 25 16 or (24 and 11) or (17 and 11) or (18 and 11) (3859)
  - 26 alle drug therapie voor thyroid vanaf 2005.ti. (0)
  - 27 "med091027 CBO filter rct Medline START".ti. (0)
  - 28 randomized-controlled-trial.pt. (323090)
  - 29 controlled-clinical-trial.pt. (84089)
  - 30 randomized controlled trial/ (323090)

31 randomi?ed controlled trial?.tw. (57120)

32 random-allocation.af. (74595)

33 double-blind-method.af. (114328)

34 single-blind-method.af. (15855)

35 (random adj8 (selection? or sample?)).tw. (29600)

36 random\$.tw. (584985)

**37 or/28-36 (799367) rct filter**

38 "med091027 CBO filter rct Medline EINDE".ti. (0)

39 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline START".ti. (0)

40 meta analysis.pt. (31942)

41 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (57859)

42 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (3500)

43 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (38858)

44 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4959)

45 medline.tw. and review.pt. (30948)

46 (pooled adj3 analy\*).tw. (5627)

**47 or/40-46 (109163) systrev filter**

48 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline EINDE".ti. (0)

49 25 and 47 (52)

50 (animals not (humans and animals)).sh. (3630436)

51 49 not 50 (52)

52 hypothyroidi\*.ti. or \*hypothyroidism/ (16048)

53 pregnanc\*.ti. (131590)

54 ophthalmopath\*.ti. (9)

55 51 and 52 (15)

56 51 and 53 (3)

57 51 and 54 (0)

**58 51 not (52 or 53 or 54) (35) med 20111205 hyperthyroidie vrla medicamenteus systrev**

59 (methimazol\* or carbimazol\*).tw. or 20 or 21 (4486)

60 propylthiouracil.tw. or 22 (4529)

61 (25 and 59 and 60 and 37) not 50 (7)

**62 (25 and (59 or 60) and 37) not 50 (41) med 20111205 hyperthyroidie vrla voorkeur thyreostaticum rct**

63 (block-replacement or regimen or titrat\* or (low adj3 dos\*) or (high adj3 dos\*)).tw. (303034)

64 drug-administration-schedule/ (78098)

65 ad.fs. (998247)

66 or/63-65 (1221239)

67 (25 and 66 and 37) not 50 (127)

68 Antithyroid Agents/ad (427)

69 Methimazole/ad (288)

70 Carbimazole/ad (118)

71 Propylthiouracil/ad (271)

72 (25 and (68 or 69 or 70 or 71) and (63 or 64) and 37) not 50 (11)

73 (25 and (68 or 69 or 70 or 71)) or (25 and (63 or 64)) (402)

**74 (73 and 37) not 50 (68) med 20111205 hyperthyroidie vrlb graves regimen rct**

75 Iodine Radioisotopes/ (42889)

76 Iodine Isotopes/ (13500)

77 iodine\*.tw. (31411)

78 Graves Disease/ (13084)

79 graves.tw. (11080)

80 7 and (78 or 79) and (75 or 76 or 77) (2009)

81 (80 and 11 and 37) not 50 (38)

**82 (80 and 11 and 47) not 50 (11) med 20111205 hyperthyroidie vr 2 jodium therapie systrev**

83 67 and graves\*.af. (40)

84 orbitopath\*.ti. (532)

85 67 not (52 or 53 or 54 or 84) (94) med 20111205 hyperthyroidie vr 2 jodium therapie rct

### 3. Wat is de meest effectieve therapie bij Graves' ophthalmopathie?

### 4. Wat zijn de nadelige effecten m.b.t. de oogafwijkingen van Jodium-131 therapie bij Graves' ophthalmopathie?

#### 1. Inleiding

In veel gevallen is Graves' ophthalmopathie (GO) in milde vorm aanwezig. Wat behandeling betreft kan dan veelal worden volstaan met kunsttranen, oogzalf, of donkere lenzen (Bartalena, 2010). Zoals hierna zal worden besproken kan mogelijk ook seleniumsuppletie een rol spelen bij milde Graves' ophthalmopathie.

In een aantal gevallen gaat een milde, actieve vorm van GO echter gepaard met een vermindering van de kwaliteit van leven en is verdere behandeling gewenst (Abraham-Nordling et al, 2010; Gerding et al, 1997).

Evaluatie van de effectiviteit en bijwerkingen van therapieën kan het beste door middel van gerandomiseerde dubbel blind uitgevoerde trials gebeuren. Resultaten van deze trials vormen dan ook bij voorkeur de grondslag waarop aanbevelingen worden geformuleerd. Het literatuuronderzoek wordt derhalve beperkt tot RCT's en systematische reviews van RCT's. Nieuwe ontwikkelingen die berusten op de resultaten van observationele of pilot studies blijven daardoor buiten beeld, zoals bijvoorbeeld de potentiële effectiviteit van rituximab (Hegedüs et al, 2011).

Voor zover het complicaties of langetermijn bijwerkingen betreft zijn vooral observationele studies van belang.

#### 2. Methode

Er is gezocht in Medline vanaf 2005 tot eind november 2011 en in de cochrane library onderdelen systematische reviews en controlled clinical trials. De volledige zoekstrategie is In bijlage 3 opgenomen.

#### 3. Resultaten

Er werden 3 systematische reviews, 2 RCT's en 1 observationele studies geselecteerd.

##### 3.1 Effectiviteit

Stiebel-Kalish et al (2009) includeerden 33 RCT's in een goed uitgevoerde systematische review.<sup>14</sup>

Belangrijke exclusiecriteria waren:

- Studies die behandelingen evalueerden waarin ophthalmopathie een secundaire uitkomstmaat was;
- Studies die behandelingen evalueerden die gericht waren op het verlichten van selectieve complicaties zoals diplopie of exophthalmie.

In 17 RCT's werden interventies vergeleken die niet in andere RCT's werden herhaald. De interventies die in tenminste twee studies zijn vergeleken, betreffen:

- Intraveneuze (IV) corticoïden versus orale corticoïden

---

<sup>14</sup> In bijlage 1 is de methodologische beoordeling van deze review opgenomen.



- Corticoiden plus orbitale radiotherapie versus corticoiden
- Somatostatine analogen versus placebo
- Orbitale radiotherapie versus sham radiotherapie.

In alle studies was de vermindering van de clinical activity score (CAS), de Ophthalmopathy index (OI) of total eye score (TES) de primaire uitkomstmaat. Het is opmerkelijk dat de CAS als primaire uitkomstmaat is gekozen, want deze score is oorspronkelijk ontworpen om de uitkomst van een behandeling met immunosuppressiva te voorspellen en niet om een therapeutisch effect te meten. Dit is volgens Wiersinga (2009) dan ook een beperking van de review van Stiebel-Kalish et al (2009).

Het aantal patiënten dat voor een vergelijking van de effectiviteit van de hiervoor genoemde interventies werd onderzocht varieerde van 39 tot 206 (tabel 1). Het betrof in alle gevallen patiënten met actieve, matig tot ernstige GO, d.w.z. met een clinical activity score (CAS)  $\geq 3$ . De *quality of evidence* varieerde van laag tot matig (zie evidence profielen 1 t/m 4 in bijlage 2) voor de in tabel 1 genoemde effectmaten. Qua effectiviteit, in termen van vermindering van CAS, TES of OI, komt de combinatie van corticoiden met orbitale radiotherapie als beste naar voren (tabel 1), terwijl orbitale radiotherapie niet beter werkt dan sham radiotherapie (tabel 2).

**Tabel 1.** Grootte van verschil in effectiviteit tussen interventies die tenminste in twee studies zijn geëvalueerd volgens Stiebel-Kalish et al (2009)

Vergeleken interventies	Clinical Activity Score (CAS), Ophthalmopathy index (OI) of total eye score (TES) bij baseline	Aantal patiënten	Effectmaat	Effectgrootte
IV corticoiden versus orale corticoiden	Range CAS: 3-5,2 (3 studies) Range OI: 2,65-4,43 (1 studie)*	206	CAS	Mean difference: -1,5**
Orale corticoiden plus orbitale radiotherapie versus orale corticoiden	Range CAS: 5,46-5,85 (1 studie) Range OI: 6,2-6,4 (1 studie) Range TES: 18,1-20,6 (1 studie)	39	Ophthalmopathy index	Mean difference: -3,6***
Somatostatine analoog versus placebo	Range CAS: 3,6-6,0 (4 studies)	186	CAS	Mean difference: -0,6
Orbitale radiotherapie versus sham radiotherapie	Range CAS: 3,1-3,3 (2 studies)	148	Vermindering diplopia	Odds ratio: 4.9

\*: in geval van één studie heeft de range betrekking op de waarden in interventie- en controlegroep.

\*\* : berekend op grond van een gerapporteerde standardized mean difference van 0,64 en een geschatte standaardafwijking van de CAS van 2.4 (geschat op basis van betrouwbaarheidsintervallen

in figuren 2-4 en in tabel 1 gerapporteerde studiegroottes in Stibel-Kalish et al, 2009)

\*\*\*: berekend op grond van een gerapporteerde standardized mean difference van 1,48 en een geschatte standaardafwijking van de CAS van 2.4 (geschat op basis van betrouwbaarheidsintervallen in figuren 2-4 en in tabel 1 gerapporteerde studiegroottes in Stibel-Kalish et al, 2009)

Wat andere uitkomstmaten dan CAS, TES of OI betreft was er in het algemeen geen verschil in effectiviteit waar te nemen tussen de diverse behandelmodaliteiten (tabel 2).

**Tabel 2.** Uitkomstmaten waarvoor geen verschil in effectiviteit tussen interventies die tenminste in twee studies zijn onderzocht, is gebleken volgens Stibel-Kalish (2009)

Vergeleken interventies	Geen verschil in effectiviteit met betrekking tot uiteenlopende uitkomstmaten
IV corticoïden versus orale corticoïden	Proptosis (-) Diplopia (-) Gezichtsscherpte (-) Wijdte van de oogspleet (-)
Corticoïden plus orbitale radiotherapie versus corticoïden	Proptosis (-) Gezichtsscherpte (-)
Somatostatine analoog versus placebo	Proptosis (-) Diplopia (-) Wijdte van de oogspleet (-)
Orbitale radiotherapie versus sham radiotherapie	Proptosis (-) CAS (-) Wijdte van de oogspleet (-)

Volgens Stibel-Kalish et al (2009) zijn er veel studies gepubliceerd waarin de experimentele interventie slechts eenmalig werd bestudeerd. De resultaten hiervan laten nauwelijks conclusies toe (tabel 3).

**Tabel 3.** Uitkomstmaten van interventies die eenmalig zijn geëvalueerd in RCT's volgens Stibel-Kalish (2009)

1e auteur (publicatiejaar)	Vergeleken interventies ( <b>experimenteel</b> versus controle)	CAS / OI / TES	Gunstig effect van experimentele interventie op bepaalde uitkomstmaten	Geen gunstiger of ongunstig effect van experimentele interventie op andere uitkomstmaten
Marcocci (2001)	<b>iv methylprednisolon + orbitale radiotherapie</b> versus p.o. prednison +	CAS: 4,2-4,5	Effectgrootte ca. -0,3 voor CAS	

1e auteur (publicatiejaar)	Vergeleken interventies ( <b>experimenteel</b> versus controle)	CAS / OI / TES	Gunstig effect van experimentele interventie op bepaalde uitkomstmaten	Geen gunstiger of ongunstig effect van experimentele interventie op andere uitkomstmaten
	orbitale radiotherapie		Minder bijwerkingen	
Van Geest (2008)	<b>iv methylprednisolon</b> versus placebo	Moderate - severe	Effectgrootte ca. -0,6 voor CAS	
Stamato (2006)	<b>Colchicine</b> versus p.o. prednison	CAS: 4,68	Minder bijwerkingen	Overeenkomstige respons op CAS
Wakelkamp (2005)	<b>Orbitale decompressie chirurgie</b> versus iv methylprednisolon > p.o. prednison	CAS: 6		83% had additionele iv corticoïden nodig (versus 56% in de controlegroep: additionele chirurgie of orbitale radiotherapie)
Kahaly (1996)	<b>iv immunoglobulinen</b> versus p.o. prednisolon	Actieve GO		Zelfde positieve respons (62-63%)  Meer bijwerkingen
Kung (1996)	<b>Octeotide</b> versus p.o. prednison	CAS: 3-5		Zelfde <i>overall</i> respons  Minder effectief wat betreft reductie dikte extraoculaire spieren
Prummel (1993)	<b>orbitale radiotherapie</b> versus p.o. prednison	NOSPECS:2b- 6a	Minder bijwerkingen	Zelfde respons
Prummel (1989)	<b>Cyclosporine</b> versus p.o.prednison	TES: 11,5-12,9		Slechtere respons (22% versus 61%)
Kahaly (1986)	<b>Cyclosporine + prednison p.o.</b> versus p.o. prednison	NOSPECS:3-5	Activity score verbeterd (11,8 versus 14,07 in controlegroep)	
Finamor (2004)	<b>Pentoxifylline</b> versus placebo	CAS: ≤ 3	Gunstig effect op kwaliteit van leven**	
Antonelli (1992)	<b>iv immunoglobulinen + orbitale</b>	CAS: 6,6-7,1		Zelfde respons wat betreft verbetering

1e auteur (publicatiejaar)	Vergeleken interventies ( <b>experimenteel</b> versus controle)	CAS / OI / TES	Gunstig effect van experimentele interventie op bepaalde uitkomstmaten	Geen gunstiger of ongunstig effect van experimentele interventie op andere uitkomstmaten
	<b>radiotherapie</b> versus iv immunoglobulinen			ophthalmopathie (index)
Kahaly (1990)	<b>Ciamexon + p.o. prednison</b> versus p.o. prednison	NOSPECS:2-6		Zelfde respons op activiteit GO
Ebner (2004)	<b>Triamcinolon peri- oculair</b> versus controle	?	Effectgrootte van 1,1 (95% CI : -56,9; 35,2) op diplopie	Geen bijwerkingen
Jarhult (2005)	<b>Subtotale thyroïdectomie</b> versus totale thyroïdectomie	Matige GO	Minder chirurgische complicaties	Geen verschil in subjectieve en objectieve oog symptomen en laboratorium bevindingen
Menconi (2007)	<b>Bijna totale thyroïdectomie + radiotherapie gevolgd door IV methylprednisolon</b> versus bijna totale thyroïdectomie + IV methylprednisolon	CAS: 3,0	Betere uitkomst van GO	
Marcocci (1987)	<b>P.o. Methylprednisolon + orbitale radiotherapie</b> versus methylprednisolon retrobulbair	OI: 5,8	Reductie OI: 3,5 (versus 2,6 in controle)	
Rogvi-Hansen (1991)	<b>Acupunctuur</b> versus controle			Niet beter dan controle

\*\* Dit wordt niet bevestigd in de trial van Marcocci et al (2011).

Zang et al (2011) hebben evenals Stiebel-Kalish et al (2009) een systematische review van observationele studies en RCT's naar de effectiviteit en bijwerkingen van IV glucocorticoiden verricht; de uitvoering van deze review was matig (bijlage 1). Voor zover het RCT's betreft waarin de

effectiviteit van intraveneus en oraal toegediende corticoïden werd onderzocht gaat het om dezelfde studies als die welke zijn opgenomen in Stiebel-Kalish et al (2009). Zang et al vermeldden (2011) echter ook responspercentages. Die blijken rond de 80% (72 – 89%) te schommelen. De auteurs concluderen: “The current first-line treatment for active, moderate-to-severe GO is a 12-wk course of high-dose iv glucocorticoid pulses. The response rate of this regimen is approximately 80%. Intravenous glucocorticoids have a statistically significant advantage over oral treatment and cause significantly fewer adverse events”.

Alkawas et al (2010) onderzochten in een RCT van lage kwaliteit de effectiviteit en bijwerkingen van triamcinolon (orbitaal) versus prednisolon (oraal) bij 29 patiënten met een CAS van 4,75/5.<sup>15</sup> Zes maanden na behandeling bleek de CAS in beide groepen identiek te zijn (effectgrootte: 0; 95% BI: -0,80 – +0,80). De mate van exophthalmie verminderde in beide groepen, zij het wat minder in de groep die triamcinolon kreeg (effectgrootte: -0,46; 95% BI: -1,28 – +0,35).

Marcocci et al (2011) onderzochten in een goed uitgevoerde RCT of selenium, gedurende 6 maanden toegediend in een hoeveelheid van 100 µg tweemaal daags, bij patiënten (n=152) met milde GO een positief effect had op kwaliteit van leven (visueel functioneren en uiterlijk), gemeten met een voor GO gevalideerde vragenlijst, en op de conditie van de ogen (oogleden, proptosis, beweeglijkheid oogspier). De trial had naast een placebogroep ook een groep die pentoxifylline kreeg. Voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is de kwaliteit van bewijs hoog, voor de uitkomstmaat conditie van de ogen matig.<sup>16</sup>

Voor de genoemde uitkomstmaten gaf pentoxifylline noch absoluut noch relatief (t.o.v. placebogroep) een verbetering te zien. Selenium daarentegen liet gunstig effecten zien. Voor kwaliteit van leven – visueel functioneren en uiterlijk – berekenden wij een effectgrootte van 0,75 (95% BI: 0,35 – 1,16) respectievelijk 0,98 (95% BI: 0,57 – 1,40) bij een follow-up duur van 6 maanden. Voor de verbetering van de conditie van de ogen (oogleden, proptosis, beweeglijkheid oogspier) kon een relatief risico van 1,78 (95% BI: 1,18 – 2,70) worden berekend.<sup>17</sup> Bijwerkingen werden noch in de selenium- noch in de placebogroep gezien.

In een follow-up studie van lage kwaliteit van de door Menconi et al (2007; tabel 2) uitgevoerde RCT onderzochten Leo et al (2012) de langetermijn effectiviteit van totale thyroïd ablatie (thyroïdectomie plus <sup>131</sup>I) versus thyroïdectomie alleen.<sup>18</sup> Bij een gemiddelde follow-up duur van 88 maanden bleek de

<sup>15</sup> Kwaliteit van bewijs afgewaardeerd met 2 niveaus vanwege risk of bias (-1) en onvoldoende precisie (-1) van de uitkomsten m.b.t. exoftalmie, clinical activity score en bijwerkingen. De volgende factoren waren i.v.m. risk of bias van belang: auteurs gaven geen informatie over randomisatieprocedure en concealment of allocation. De betrouwbaarheidsintervallen van de effectschatting m.b.t. exoftalmie, clinical activity score waren dermate groot dat zowel positieve als negatieve conclusie over de relatieve effectiviteit van triamcinolon (orbitaal) mogelijk zijn.

<sup>16</sup> Deze studie heeft geen ernstige risk of bias. De uitkomsten voor kwaliteit van leven zijn voldoende precies, omdat de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval net *boven* de drempelwaarde voor klinische relevantie ligt. De drempelwaarde was bepaald op een toename van 6 punten. De laagste ondergrens van de effectgrootte is 0,35 \* standaarddeviatie (de gepoolde standaarddeviatie is 17,5) hetgeen ca 6 punten is. De uitkomst voor de conditie van de ogen (“overall eye score”) uitgedrukt als een relatief risico kent een wijd betrouwbaarheidsinterval zodat de omvang van het effect weinig precies is (afwaardering voor imprecision: -1). Het valt volgens de auteurs niet geheel uit te sluiten dat marginale seleniumdeficiëntie een rol heeft gespeeld.

<sup>17</sup> Percentages verbetering werden geschat m.b.v. lineaire interpolatie van gegevens in figuur 2B van Marcocci et al (2011).

<sup>18</sup> Kwaliteit van bewijs afgewaardeerd met 2 niveaus vanwege risk of bias (-1) en onvoldoende

GO iets meer (ca 47% versus ca 40%) verbeterd in de ablatiegroep maar dit verschil is niet statistisch significant. De mediane tijd benodigd om de best mogelijk GO-uitkomst te verkrijgen was in het voordeel van de ablatiegroep: 3 versus 24 maanden. Hoewel significant verschillend is de grootte van het verschil tamelijk onzeker, zodat niet duidelijk is in hoeverre dit klinisch relevant is.<sup>19</sup> Ook de mediane tijd verstreken voor verbetering van de GO was significant minder in de ablatiegroep: 3 versus 60 maanden. Maar ook hier past dezelfde opmerking over onzekerheid ten aanzien van een klinisch relevant verschil.

Bradley et al (2008) gingen in een goed uitgevoerde systematische review na of orbitale bestraling effectief en veilig is. Zij includeerden 5 observationele studies en 9 RCT's. Van de 9 RCT's waren er drie waarin radiotherapie met sham radiotherapie werd vergeleken. Het betreft dezelfde studies als in Stiebel-Kalish et al (2009). De observationele studies zijn met name interessant voor het evalueren van bijwerkingen (zie 3.2). Bradley et al (2008) concludeerden dat “several well-conducted RCT's (level 1) indicate that the effect of orbital irradiation may be limited to improving ocular dysmotility or halting its progression”.

### 3.2 *Bijwerkingen en complicaties*

Stiebel-Kalish et al (2009) besteedden ook aandacht aan de verschillen in bijwerkingen tussen de verschillende behandelmodaliteiten. Er is hoge kwaliteit bewijs dat IV corticoïden substantieel (OR: 0.12) minder bijwerkingen geven dan orale corticoïden (bijlage 2): met name minder steroid gerelateerde bijwerkingen zoals gewichtstoename, hypertensie en Cushingoïde verschijnselen. Patiënten die somatostatine analogen kregen hadden significant meer last van gastro-intestinale klachten dan de patiënten die een placebo kregen. Bijwerkingen van orbitale radiotherapie werden zelden gezien. Met betrekking tot de combinatie van corticoïden plus orbitale radiotherapie verschaffen Stiebel-Kalish (2009) geen informatie over de bijwerkingen.

Zang et al (2011) hebben becijferd wat de prevalentie van sterfte en morbiditeit was bij patiënten die met IV corticoïden waren behandeld. Daarvoor gebruikten zij gegevens uit al dan niet gerandomiseerde trials en case reports. Uit de case reports blijkt dat 2% (95% BI: 1,1 – 2,9%) van degenen die IV corticoïden hebben gebruikt een cardiovasculair accident (hypertensie, myocardinfarct, trombose) of een leverprobleem heeft opgelopen, terwijl het sterftepercentage 0,7 (95% BI: 0,1 – 1,2%) was ten gevolg van voornamelijk acuut leverfalen. Uit de gerandomiseerde trials blijkt dat in 43% (95% BI: 33 – 53%) van de gevallen een geringe, matige of majeure bijwerking optrad ten gevolge van toediening van IV corticoïden.

In de groep die prednisolon kreeg kwamen meer bijwerkingen (gewichtstoename; verhoging bloedglucose; verhoging bloeddruk; gastritis) voor dan in de groep die triamcinolon (orbitaal) kreeg, maar een precieze schatting van de prevalentie hiervan is gegeven de kleine studieomvang niet

---

precisie (-1). Van 22% (13) van de 60 onderzoekspersonen zijn geen data m.b.t. follow-up beschikbaar. De precisie van de uitkomsten (GO uitkomst; tijdsduur om best mogelijke GO uitkomst te verkrijgen; tijdsduur voor verbetering van GO) is zeer gering.

<sup>19</sup> Ter illustratie: als we aannemen dat de data normaal verdeeld zijn dan is de mediaan gelijk aan het gemiddelde en de standaarddeviatie gelijk aan de interkwartiel range gedeeld door 1,34896. Op grond hiervan kan een effectgrootte van 0,52 ten faveure van thyroïd ablatie worden berekend maar het 95% betrouwbaarheidsinterval is -0,06 – +1,11.



mogelijk (Alkawas et al, 2010). Peri-oculaire injecties kunnen overigens met diverse complicaties gepaard gaan zoals perforatie van de oogbol of occlusie van arteriële bloedvaten. In de studie van Alkawas et al (2010) werden die overigens niet gesignaleerd.

Onlangs zijn de resultaten van een door de *European Thyroid Association* onder haar leden gehouden enquête gepubliceerd, waarin werd gevraagd naar de gesignaleerde bijwerkingen van glucocorticoiden (Marcocci et al, 2012). 72% van de respondenten gebruikte intraveneuze glucocorticoiden. Er was een grote variatie in de toegepaste therapeutische regimes. De cumulatieve dosis methylprednisolon schommelde tussen 0.5 en 12g, met 4.5 g als mediane waarde voor intraveneuze glucocorticoiden, en tussen 1.0 en 4.9 g voor orale glucocorticoiden met 2.4 g als mediane waarde. Bij toepassen van orale glucocorticoiden werden door 72% van de respondenten bijwerkingen gerapporteerd, die meestal niet ernstig waren. Tien op 32 respondenten die orale glucocorticoiden gebruikten maakten melding van ernstige bijwerkingen zoals complicaties van de lever en cardiovasculaire, en cerebrovasculaire complicaties; in twee gevallen, waarbij 2.3 g prednison werd gebruikt, waren die zelfs fataal. Bij toepassen van intraveneuze glucocorticoiden werden bijwerkingen door 39% van de respondenten gemeld, die meestal ernstig waren en in zeven gevallen fataal afliepen. In alle gevallen op één na was de cumulatieve dosis intraveneuze glucocorticoiden meer dan 8 g.

In de trial van Marcocci et al (2011) waarin selenium gedurende 6 maanden werd toegediend, werden geen bijwerkingen gesignaleerd (kwaliteit van bewijs: laag).<sup>20</sup> Weissel (2011) wijst er echter op dat langdurig gebruik van seleniumpillen het risico op type 2 diabetes kan verhogen. Schleck (2011) wijst daarnaast op een groter risico op glaucoom, perifere vaatziekten en algehele sterfte bij langdurig gebruik van seleniumpillen. Volgens Marcocci et al (2011) zijn de hoeveelheden selenium die zij in hun trial gebruikten aanmerkelijk lager, zowel absoluut als cumulatief vanwege de beperkte duur van suppletie (6 maanden) dan in de onderzoeken die door Schleck en Weissel worden aangehaald.

#### *Langetermijn complicaties: sterfte en maligniteiten*<sup>21</sup>

Drie observationele studies die door Bradley et al (2008) werden geïncludeerd verschaften informatie over de risico's van radiotherapie op de langere termijn. In de observationele studie van Wakelkamp et al (2004) werd bij een gemiddelde follow-up duur van 11 jaar een niet statistisch significant verhoogd sterfterisico (odds ratio: 1,56; 95% BI: 0,68 – 3,65) gevonden bij degenen die waren bestraald (in vergelijking met de groep die prednison had gekregen). Schaeffer et al (2001) onderzochten in een observationele studie de overleving van GO-patiënten en vergeleken deze met de voor leeftijd aangepaste sterfte in de algehele bevolking. In deze studie werd een geringere overleving gevonden (een 3-8% geringe overleving op een periode van 10-30 jaar) maar dit resultaat was borderline significant ( $p=0,07$ ). De auteurs onderzochten tevens de kanker-specifieke overleving, waarbij moet worden opgemerkt dat zij voor de helft van hun cohort geen doodsoorzaak konden nagaan. De gevonden overlevingspercentages zijn identiek aan die van de algehele bevolking. Marcocci et al (2003) onderzochten in een observationele studie bij een cohort van GO-patiënten of er aanwijzingen waren voor tumoren geïnduceerd door bestralingstherapie. Zij vonden bij een

<sup>20</sup> De uitkomsten voor bijwerkingen zijn gegeven de beperkte omvang van de trial erg onnauwkeurig. Voor een solide uitspraak over de prevalentie van bijwerkingen moet een optimal information size van ca 300 worden aangehouden (afwaardering voor imprecision: -2).

<sup>21</sup> De quality of evidence van de observationele studies is qualitate qua laag.



gemiddelde follow-up duur van 11 jaar geen tumoren bij een groep van 157 patiënten (80% van het oorspronkelijke cohort). Wel signaleerden zij een verhoogd risico (odds ratio: 2,23; 95% BI: 1,13 – 4,43) op verdikkingen van de mucosa van de neusbijholten (in vergelijking met een controlegroep GO-patiënten die niet waren bestraald).

*Complicaties: staar en retinopathie<sup>22</sup>*

Wakelkamp et al (2004) gingen ook na of radiotherapie de kans op retinopathie verhoogde. Het risico op mogelijke retinopathie bij patiënten die bestraald waren, bleek verhoogd, gelet op een odds ratio van 12,72 (95% BI: 1,73 - 261,40). Definitieve retinopathie ontwikkelde zich bij 5% van de patiënten die bestraald waren; in de niet-bestraalde groep werd geen definitieve retinopathie gezien. Volgens Wakelkamp et al (2004) zou deze uitkomst eerder het gevolg zijn van het feit dat in de bestraalde groep mensen met diabetes aanwezig waren dan van de bestraling an sich. De auteurs onderzochten tevens het risico op staar als gevolg van bestraling. Zij vonden geen verhoogd risico (odds ratio: 0,52; 95% BI: 0,23 – 1,16). Marcocci et al (2003) vonden voor patiënten die met een lineaire versneller waren bestraald (n=204) eenzelfde percentage (ca 5%) staar als in de algemene bevolking. In deze groep van 204 patiënten hadden er 2 (1%) retinopathie.

Deze auteurs schatten het risico op retinopathie door bestraling op 1 à 2% bij een follow-up duur van 10 jaar. Patiënten behandeld met orbitale radiotherapie hadden geen verhoogd risico op een secundaire maligniteit of voortijdige sterfte.

---

<sup>22</sup> Zie voetnoot 21.

## Conclusies

*M.b.t. interventies die meermalen zijn onderzocht.*

<p><b>Kwaliteit van bewijs:</b> laag</p>	<p>Bij matig ernstige Graves' ophthalmopathie zijn intraveneus toegediende corticoïden effectiever in het verminderen van de clinical activity score, dubbel zien, weke delen zwelling, wijdte lidspleet, uitpuilende ogen dan oraal toegediende corticoïden.</p>
<p><b>Kwaliteit van bewijs:</b> hoog</p>	<p>Intraveneus toegediende corticoïden geven significant minder bijwerkingen dan oraal toegediende corticoïden.</p> <p><i>Stiebel-Kalish et al (2009); Aktaran et al (2007); Kabaly et al (2005); Kauppinen et al (2002); Macchia et al (2001); Marcocci et al (2012)</i></p>
<p><b>Kwaliteit van bewijs:</b> laag</p>	<p>Intraveneus toegediende corticoïden zouden in 2% van de gevallen een complicatie zoals een cardiovasculair accident of leverprobleem veroorzaken en in 7 op de 1000 gevallen tot sterfte vanwege acuut leverfalen leiden. Indien de cumulatieve dosis niet groter is dan 8 gram, kunnen deze complicaties goeddeels worden vermeden.</p> <p><i>Zang et al (2011); Marcocci et al (2012)</i></p>
<p><b>Kwaliteit van bewijs:</b> laag</p>	<p>Bij matig ernstige Graves' ophthalmopathie is de combinatie van corticoïden en orbitale radiotherapie mogelijk effectiever in het verminderen van de clinical activity score dan corticoïden alleen.</p> <p><i>Ng et al (2005); Bartalena et al (1983)</i></p>
<p><b>Kwaliteit van bewijs:</b> matig</p> <p><b>Kwaliteit van bewijs:</b> zeer laag</p>	<p>Somatostatine analogen zijn nauwelijks effectiever in het verminderen van de clinical activity score dan corticoïden alleen.</p> <p>Somatostatine analogen lijken meer gastro-intestinale bijwerkingen te geven dan een placebo.</p> <p><i>Stan et al (2006); Chang &amp; Liao (2006); Dickinson et al (2004); Wemeau et al (2005)</i></p>
<p><b>Kwaliteit van bewijs:</b> laag</p>	<p>Retrobulbaire bestraling lijkt in vergelijking met sham radiotherapie een gunstig effect op diplopie te hebben.</p> <p><i>Prummel et al (2004); Gorman et al (2001); Mourits et al (2000)</i></p>

<b>Kwaliteit van bewijs: laag</b>	<p>Het is onduidelijk of retrobulbaire bestraling op lange termijn de sterftekans verhoogt.</p> <p>Mogelijk verhoogt retrobulbaire bestraling de kans op tumoren niet.</p> <p>Het risico op staar noch op retinopathie lijkt te zijn verhoogd als gevolg van retrobulbaire bestraling.</p> <p><i>Wakelkamp et al (2004); Schaeffer et al (2001); Marcocci et al (2003)</i></p>
---------------------------------------	--

*M.b.t. Interventies die eenmalig zijn onderzocht*

<b>Kwaliteit van bewijs: laag</b>	<p>Prednisolon (oraal) en triamcinolon (orbitaal) lijken niet te verschillen qua effectiviteit in termen van vermindering van clinical activity score.</p> <p>Betekent nog niet geven</p>
<b>Kwaliteit van bewijs: laag</b>	<p>Prednisolon (oraal) lijkt meer bijwerkingen te geven dan triamcinolon (orbitaal).</p> <p><i>Alkawas et al (2010)</i></p>

<b>Kwaliteit van bewijs: hoog (kwaliteit van leven)</b>	<p>Bij <i>milde</i> GO lijkt selenium effectief in termen van verbetering van de kwaliteit van leven en conditie van de ogen (oogleden, proptosis en beweeglijkheid oogspier).</p>
<b>Matig (conditie van de ogen)</b>	
<b>Kwaliteit van bewijs: laag</b>	<p>Selenium gaf op korte termijn geen bijwerkingen te zien.</p> <p><i>Marcocci et al (2011)</i></p>

<b>Kwaliteit van bewijs: laag</b>	<p>Totale thyroïdablatie lijkt niet te verschillen van thyroïdectomie qua langetermijn effectiviteit in termen van verbetering GO.</p> <p><i>Leo et al (2011)</i></p>
---------------------------------------	---

*Zie voorts tabel 3 voor andere eenmalige interventies.*

## Referenties

- Abraham-Nordling M, Wallin G, Träisk F, Berg G, Calissendorff J, Hallengren B, Hedner P, Lantz M, Nyström E, Asman P, Lundell G, Törning O; Thyroid Study Group of TT 96 (2010) Thyroid-associated ophthalmopathy; quality of life follow-up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs or radioiodine. *Eur J Endocrinol.* 163(4):651-7.
- Aktaran S, Akarsu E, Erbagci I, Araz M, Okumus S, Kartal M (2007) Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Pract* 61:45–51
- Alkawas AA, Hussein AM, Shahien EA (2010) Orbital steroid injection versus oral steroid therapy in management of thyroid-related ophthalmopathy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 38(7):692-7.
- Antonelli A, Saracino A, Alberti B, Canapicchi R, Cartei F, Lepri A, Laddaga M, Baschieri L (1992) High-dose intravenous immunoglobulin treatment in Graves' ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 126:13–23
- Bartalena L (2010) What to do for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy if glucocorticoids fail? *Clin Endocrinol (Oxf).* 73(2):149-52.
- Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, Cavallacci G, Baschieri L, Pinchera A (1983) Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 56:1139–1144
- Bradley EA, Gower EW, Bradley DJ, Meyer DR, Cahill KV, Custer PL, Holck DE, Woog JJ (2008) Orbital radiation for graves ophthalmopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 115:398–409.
- Chang TC, Liao SL (2006) Slow-release lanreotide in Graves' ophthalmopathy: a double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Endocrinol Invest* 29:413–422
- Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M, Coulthard A, Perros P, Baister E, Andrews CD, Hesse L, Heverhagen JT, Heufelder AE, Kendall-Taylor P (2004) Doubleblind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5910–5915
- Ebner R, Devoto MH, Weil D, Bordaberry M, Mir C, Martinez H, Bonelli L, Niepomniszcze H (2004) Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 88:1380–1386
- Finamor FE, Martins JR, Nakanami D, Paiva ER, Manso PG, Furlanetto RP (2004) Pentoxifylline (PTX)—an alternative treatment in Graves' ophthalmopathy (inactive phase): assessment by a disease specific quality of life questionnaire and by exophthalmometry in a prospective randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 14:277–283
- Geest RJ van, Sasim IV, Koppeschaar HP, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR, Mourits MP (2008) Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebocontrolled study. *Eur J Endocrinol* 158:229–237

Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW, Koornneef L, Prummel MF, Wiersinga WM (1997) Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the Medical Outcomes Study instrument. *Thyroid* 7:885-9.

Gorman CA, Garrity JA, Fatourech V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, Earle JD, Forbes GS, Kline RW, Bergstralh EJ, Offord KP, Rademacher DM, Stanley NM, Bartley GB (2001) A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 108:1523–1534

Hegedüs L, Smith TJ, Douglas RS, Nielsen CH (2011) Targeted biological therapies for Graves' disease and thyroid-associated ophthalmopathy. Focus on B-cell depletion with Rituximab. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 74(1):1-8.

Jarhult J, Rudberg C, Larsson E, Selvander H, Sjøvall K, Winsa B, Rastad J, Karlsson FA (2005) Graves' disease with moderate-severe endocrine ophthalmopathy- long term results of a prospective, randomized study of total or subtotal thyroid resection. *Thyroid* 15:1157–1164

Kahaly G, Lieb W, Müller-Forell W, Mainberger M, Beyer J, Vollmar J, Staiger C (1990) Ciamexone in endocrine orbitopathy. A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Acta Endocrinol (Copenh)* 122:13–21

Kahaly G, Pitz S, Müller-Forell W, Hommel G (1996) Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 106:197–202

Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Müller W, Dennebaum R, Beyer J (1986) Cyclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest* 16:415–422

Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M (2005) Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5234–5240

Kauppinen-Makelin R, Karma A, Leinonen E, Loyttyniemi E, Salonen O, Sane T, Setälä K, Viikari J, Heufelder A, Valimäki M (2002) High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 80:316–321

Kung AW, Michon J, Tai KS, Chan FL (1996) The effect of somatostatin versus corticosteroid in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 6:381–384

Leo M, Marcocci C, Pinchera A, Nardi M, Megna L, Rocchi R, Latrofa F, Altea MA, Mazzi B, Sisti E, Profilo MA, Marinò M (2012) Outcome of Graves' orbitopathy after total thyroid ablation and glucocorticoid treatment: follow-up of a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan;97(1):E44-8.

Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G (2001) High dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 24:152–158

Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M, Marconcini C, Cartei F, Cavallacci G, Laddaga M, Campobasso G, Baschieri L, Pinchera A (1987) Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 27:33–42

Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, et al (2003) Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3561– 6.

Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, Barbesino G, Mazzi B, Bartolomei MP, Lepri P, Cartei F, Nardi M, Pinchera A (2001) Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3562–3567

Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz S, Boboridis K, Sivelli P, von Arx G, Mourits MP, Baldeschi L, Bencivelli W, Wiersinga W (2011) European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med.* 19;364(20):1920-31, en Marcocci C en Kahaly GJ in *N Engl J Med.* 2011 25;365(8):770-1 (authors reply)

Marcocci C, Watt T, Altea MA, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Orgiazzi J, Bartalena L; European Group of Graves' Orbitopathy. Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol.* 2012 Feb;166(2):247-53.

Menconi F, Marino M, Pinchera A, Rocchi R, Mazzi B, Nardi M, Bartalena L, Marcocci C (2007) Effects of total thyroid ablation versus near-total thyroidectomy alone on mild to moderate Graves' orbitopathy treated with intravenous glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1653–1658.

Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB (2000) Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 355:1505–1509

Ng CM, Yuen HK, Choi KL, Chan MK, Yuen KT, Ng YW, Tiu SC (2005) Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: a preliminary study. *Hong Kong Med J* 11:322–330

Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, Dekker FW, Wiersinga WM (2004) A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 89:15–20

Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, Wiersinga WM (1989) Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 321:1353–1359

Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM (1993) Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 342:949–954

Rogvi-Hansen B, Perrild H, Christensen T, Detmar SE, Siersbaek-Nielsen K, Hansen JE (1991) Acupuncture in the treatment of Graves' ophthalmopathy. A blinded randomized study. *Acta Endocrinol (Copenh)* 124:143–145

Schaefer U, Hesselmann S, Micke O, et al. (2002) A long-term follow-up study after retro-orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:192–7.

Sheck L. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med.* 2011 Aug 25;365(8):770

Stamato FJ, Maciel RM, Manso PG, Wolosker AM, Paiva ER, Lopes AC, Furlanetto RP (2006) Colchicine in the treatment of the inflammatory phase of Graves' ophthalmopathy: a prospective and randomized trial with prednisone. *Arq Bras Oftalmol* 69:811–816

Stan MN, Garrity JA, Bradley EA, Woog JJ, Bahn MM, Brennan MD, Bryant SC, Achenbach SJ, Bahn RS (2006) Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4817–4824

Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. (2009) Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 94(8):2708-16.

Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM (2005) Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:323–328

Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, Schlingemann RO, Verbraak FD, Blank LE, Prummel MF, Wiersinga WM (2004) Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology* 111:1557–1562.

Weissel M. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med.* 2011 Aug 25;365(8):769-70;

Wemeau JL, Caron P, Beckers A, Rohmer V, Orgiazzi J, Borson-Chazot F, Nocaudie M, Perimenis P, Bisot-Locard S, Bourdeix I, Dejager S (2005) Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab* 90:841–848

Wiersinga WM. Therapy: evidence-based treatment of Graves ophthalmopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2009 Dec;5(12):653-4.

Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ (2011) Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab.* 96(2):320-32.



## Bijlage 1

Naam beoordelaar: Hans de Beer Datum: 8-2-2012

Titel: Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis..

Auteurs: Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L.

Bron: J Clin Endocrinol Metab. 2009 Aug;94(8):2708-16

### Vraagstelling van review (niet voor Cochrane review):

To address need for an evidence-based approach in treating these patients we performed a systematic review and meta-analysis of all randomized, controlled trials (RCTs) reporting therapeutic interventions for GO compared with placebo, no treatment, or other interventions.

### Beoordeling van de validiteit:

*Korte beschrijving van de patiëntencategorie:*

Patients with Graves orbitopathy

*Korte beschrijving van de onderzochte interventie(s):*

treatment modalities for GO

*Korte beschrijving van de controlebehandeling(en):*

placebo, no-intervention, or other treatment modalities

### METHODEN

1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

3. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?

Ja (It could have be done better. The reviewers did not assess for instance percentage drop-outs)

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden



5. Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft plaatsgevonden?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

7. Is adequaat omgegaan met klinische en statistische heterogeniteit van de onderzoeken?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

8. Is statistische pooling op een correcte manier uitgevoerd?

Ja / niet van toepassing (vanwege heterogeniteit terecht geen pooling uitgevoerd)

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

Conclusie: This is a well conducted systematic review
---

Naam beoordelaar: Hans de Beer Datum: 16-2-2012

Titel: Intravenous glucocorticoids for Graves' Orbitopathy: efficacy and morbidity  
Auteurs: Zang, S, K.A. Ponto, G.J. Kahaly  
Bron: J Clin Endocrinol Metab. 2011 Aug;96(2):320-332

**Vraagstelling van review (niet voor Cochrane review):**

Geen expliciete vraagstelling geformuleerd

**Beoordeling van de validiteit:**

*Korte beschrijving van de patiëntencategorie:*

Patients with moderate to severe Graves orbitopathy

*Korte beschrijving van de onderzochte interventie(s):*

Intravenous glucocorticoids

*Korte beschrijving van de controlebehandeling(en):*

placebo, no-intervention, or other treatment modalities

**METHODEN**

1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

3. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?

Ja

Nee (No information on quality of individual studies was given)

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

5. Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft plaatsgevonden?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

7. Is adequaat omgegaan met klinische en statistische heterogeniteit van de onderzoeken?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

8. Is statistische pooling op een correcte manier uitgevoerd?

niet van toepassing (vanwege heterogeniteit terecht geen pooling uitgevoerd)

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

Conclusie: This is a moderately conducted systematic review
---



## Bijlage 2

**Author(s):** Hans de Beer

**Date:** 2012-02-08

**Question:** Should iv corticoids vs oral corticoids be used for graves ophthalmopathy?

**Settings:**

**Bibliography:** Stiebel-Kalish et al (2009)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Iv corticoids	Oral corticoids	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>clinical activity score (follow-up 3-24 months; Better indicated by lower values)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	no serious indirectness	serious <sup>3</sup>	none <sup>4</sup>	103	103	-	SMD 0.64 lower (1.11 to 0.17 lower)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>adverse effects (follow-up 3-24 months)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	OR 0.12 (0.05 to 0.26)	g -	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

<sup>1</sup> Not downgraded for risk of bias although in two studies allocation generation and concealment of allocation were unknown but most studies were adequate regarding blinding and none of the studies were sponsored by industry.

<sup>2</sup> I square was 62% (cut off value for inconsistency is 50%); Chi-square (7.91) was also significant (p=0.05).

<sup>3</sup> Confidence interval is very wide [-1.11; -0.17]. Using an effect size of 0.5 as threshold for clinical relevance one can not be sure that the pooled effect size denotes clinical relevance.

<sup>4</sup> No publication bias was assumed



**Author(s):** Hans de Beer

**Date:** 2012-02-08

**Question:** Should somatostatin analog vs placebo be used for graves ophthalmopathy?

**Settings:**

**Bibliography:** Steibel-Kahn et al, 2009

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Somatostatin	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>clinical activity score (follow-up 3-14 months; Better indicated by lower values)</b>												
4	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision <sup>2</sup>	none <sup>3</sup>	93	93	-	MD 0.63 lower (0.98 to 0.28 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>gastro-intestinal adverse effects (follow-up 3-8 months)</b>												
4	randomised trials	serious <sup>4</sup>	no serious inconsistency <sup>5</sup>	no serious indirectness	very serious <sup>6</sup>	none	-	-	OR 2.57 (1.09 to 6.05)	-	⊕○○○ VERY LOW	NOT IMPORTANT

<sup>1</sup> No explanation was provided

<sup>2</sup> Though the confidence interval (CI) is wide the upper limit of the CI is below the threshold of clinical relevance (this was assumed to be 1 for an absolute change in CAS)

<sup>3</sup> No publication bias was assumed

<sup>4</sup> 3 of 4 studies were sponsored by pharmaceutical companies. So there is a serious risk of bias towards positive results.

<sup>5</sup> Could not be assessed due to lack of reporting relevant statistics

<sup>6</sup> The confidence interval is very wide, ranging from 1.09 to 6.05, meaning risk can vary from almost nihil to quite substantial.



Author(s): Hans de Beer

Date: 2012-02-08

Question: Should orbital radiotherapy vs sham radiotherapy be used for Graves' ophthalmopathy?

Settings:

Bibliography: Stiebel-Kalish et al, 2009

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Orbital radiotherapy	Sham radiotherapy	Relative (95% CI)	Absolute		
diplopia (follow-up 24-52 weeks)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency <sup>1</sup>	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none <sup>3</sup>	- <sup>4</sup>	- 0%	OR 4.88 (1.93 to 12.34)	- -	⊕⊕OO LOW	

<sup>1</sup> Could not be assessed due to lack of relevant statistics.

<sup>2</sup> Given the wide confidence interval (1.93 - 12.34) one is very uncertain about the precise effect size.

<sup>3</sup> No publication bias assumed.

<sup>4</sup> Not reported



**Author(s):** Hans de Beer

**Date:** 2012-02-08

**Question:** Should corticosteroids plus orbital radiotherapy vs corticosteroids alone be used for Graves' ophthalmopathy?

**Settings:**

**Bibliography:** Stiebel-Kalish et al, 2009

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Corticosteroids plus orbital radiotherapy	Corticosteroids alone	Relative (95% CI)	Absolute		
Ophthalmopathy index or total eye score (follow-up 12-26 months; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	Very serious <sup>1</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision <sup>2</sup>	none <sup>3</sup>	74	74	-	SMD 1.48 lower (2.3 to 0.65 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

<sup>1</sup> I square was 93% and chi-square (15.10) was significant (p=0.0001)

<sup>2</sup> Although the confidence interval is wide (-2.30; -0.65) the upper limit ( a treshold of -0.5 was assumed for clinical relevance) suggests that the effect size is clinically relevant.

<sup>3</sup> No publication bias was assumed.

### Bijlage 3

Gevonden potentieel relevante studies:

Naam file	aantal
Medline vraag 3 systematische reviews vanaf 2005	3
Medline vraag 3 graves opthalmopathie RCT's vanaf 2005	21
Medline vraag 3 graves opthalmopathie corticosteroiden systematische reviews of RCT's vanaf 2005	6
Cochrane Library dare 2vraag 3 4 5 graves opthalmopathie vanaf 2005	6
Cochrane Library controlled trials vraag 3 4 5 graves opthalmopathie vanaf 2005	6
Medline vraag 4 graves opthalmopathie jodium 131 RCT's vanaf 2005 vanaf 2005	44
Medline vraag 5 graves opthalmopathie RCT's vanaf 2005	14
Medline vraag 5 graves opthalmopathie AIT observationele studie vanaf 2005	13

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1948 to Present>

5

Search Strategy:

-----  
1 "schildklierfunctiestoornissen CBO 2011".ti. (0)

10 2 thyroid diseases/ or euthyroid sick syndromes/ or exp goiter/ or hyperthyroidism/ or hyperthyroxinemia/ or hypothyroidism/ or exp thyrotoxicosis/ (75093)

3 (thyroid\* or euthyroid\* or goiter or hyperthyroid\* or hyperthyrox\* or hypothyroid\* or hypothyros\*).tw. (153552)

4 2 or 3 (173156)

5 "concept P schildklierfunctiestoornissen".ti. (0)

15 6 (dutch or german or french or english).la. (18300039)

7 4 and 6 (141360)

8 \*thyroid diseases/ or \*euthyroid sick syndromes/ or exp \*goiter/ or \*hyperthyroidism/ or \*hyperthyroxinemia/ or \*hypothyroidism/ or exp \*thyrotoxicosis/ (57812)

20 9 (thyroid\* or euthyroid\* or goiter or hyperthyroid\* or hyperthyrox\* or hypothyroid\* or hypothyros\*).ti. (108389)

10 7 (141360)

11 limit 10 to yr="2005 -Current" (31914) P vanaf 2005

12 (8 or 9) and 6 (99314) P focus vanaf 2005

13 12 (99314)

25 14 limit 13 to yr="2005 -Current" (20693)

15 "P focus van schildklierfunctiestoornissen vanaf 2005".ti. (0)

16 Graves Ophthalmopathy/ (764)



- 17 (ophthalmopathy or orbitopathy).tw. (813)
- 18 11 and (16 or 17) (767) P GO**
- 19 Graves Ophthalmopathy/dt (163)
- 20 exp Immunosuppression/ (45980)
- 5 21 exp Immunosuppressive Agents/ (230171)
- 22 exp Somatostatin/ (17142)
- 23 Pentoxifylline/ (3526)
- 24 (tnf adj5 antibod\*).tw. (4250)
- 25 exp antibodies, fungal/ or exp antibodies, monoclonal/ (166225)
- 10 26 Tumor Necrosis Factor-alpha/ (84676)
- 27 immunosuppress\*.tw. (92509)
- 28 or/20-27 (558459) dt**
- 29 exp Adrenal Cortex Hormones/ (318877)
- 30 exp Prednisolone/ (42612)
- 15 31 exp Prednisone/ (32578)
- 32 (predniso\* or corticosteroi\*).tw. (99988)
- 33 or/29-32 (359711) corticosteroiden**
- 34 18 and (19 or 28) (174) P GO + drug therapie**
- 35 "med091027 CBO filter rct Medline START".ti. (0)
- 20 36 randomized-controlled-trial.pt. (323087)
- 37 controlled-clinical-trial.pt. (84089)
- 38 randomized controlled trial/ (323087)
- 39 randomi?ed controlled trial?.tw. (57094)
- 40 random-allocation.af. (74594)
- 25 41 double-blind-method.af. (114328)
- 42 single-blind-method.af. (15854)
- 43 (random adj8 (selection? or sample?)).tw. (29599)
- 44 random\$.tw. (584821)
- 45 or/36-44 (799203) rct**
- 30 46 "med091027 CBO filter rct Medline EINDE".ti. (0)
- 47 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline START".ti. (0)
- 48 meta analysis.pt. (31942)
- 49 (meta-anal\$ or metaanal\$.af. (57834)
- 50 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (3496)
- 35 51 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (38836)
- 52 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4957)
- 53 medline.tw. and review.pt. (30948)
- 54 (pooled adj3 analy\*).tw. (5626)
- 55 or/48-54 (109119) systrev**
- 40 56 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline EINDE".ti. (0)
- 57 34 and 55 (3) P GO + drug therapie + systrev vraag 3 graves ophtalmopathie dt systrev**
- 58 34 and 45 (25) P GO + drug therapie + rct vraag 3 graves ophtalmopathie dt rct**
- 59 18 and 33 and (45 or 55) (21) P GO + corticosteroiden + systrev of rct vr3 graves ophtalmopathie corticosteroiden systrev of rct**
- 45 60 59 not (57 or 58) (8)

- 61 Iodine Radioisotopes/ (42889)  
 62 Iodine Isotopes/ (13500)  
 63 iodine\*.tw. (31404)  
 64 I131\*.tw. (645)
- 5 65 or/61-64 (80096) I-131 onderdeel**  
**66 18 and 65 (50) P GO + I-131 onderdeel vr4 graves opthalmopathie jodium 131 effect**  
 67 66 not (59 or 58 or 57) (44)  
 68 (amiodaron\* adj3 thyrotox\*).tw. (213)  
 69 \*"Amiodarone"/ (4666)
- 10 70 amiodaron\*.tw. (7158)**  
 71 exp Thyrotoxicosis/ (3057)  
 72 thyrotox\*.tw. (7754)  
**73 (69 or 70) and (71 or 72) (317) amiodarone en thyrotoxicosis**  
 74 68 or 73 (317)
- 15 75 74 (317)**  
 76 limit 75 to yr="2005 -Current" (105) **amiodarone en thyrotoxicosis vanaf 2005**  
 77 11 and 76 (82)  
 78 76 not 77 (23)  
 79 76 and (45 or 55) (1)
- 20 80 exp clinical trial/ or comparative study/ or evaluation studies/ (2177404)**  
 81 from 57 keep 1-3 (3)  
 82 from 58 keep 1-25 (25)  
**83 76 and (45 or 55 or 80 or trial\*.tw.) (14) amiodarone en thyrotoxicosis vanaf 2005**  
**En trials vr5 graves opthalmopathie AIT trials breed P vr5 graves opthalmopathie AIT trials**
- 25 breed**  
 84 "med091027 CBO filter obs Medline START".ti. (0)  
 85 epidemiologic studies/ (5258)  
 86 exp case-control studies/ (538109)  
 87 exp cohort studies/ (1153303)
- 30 88 cross-sectional studies/ (135354)**  
 89 (case adj3 control).af. (166648)  
 90 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (174885)  
 91 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (464743)  
 92 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1141540)
- 35 93 (observational adj5 (study or studies)).af. (41702)**  
 94 or/85-93 (1669931)  
 95 "med091027 CBO filter obs Medline EINDE".ti. (0)  
**96 76 and 94 (23) amiodarone en thyrotoxicosis vanaf 2005 en observat**

## 5. Wat is de meest effectieve medicamenteuze therapie bij AIT?

### Inleiding

- 5 In de in mei/juni 2011 verschenen richtlijn van de *American Association of Clinical Endocrinologists* worden met betrekking tot medicamenteuze therapie de volgende aanbevelingen gedaan:
- *“Methimazole should be used to treat type 1 amiodarone-induced thyrotoxicosis and corticosteroids should be used to treat type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis;*
  - *Combined antithyroid drug and anti-inflammatory therapy should be used to treat patients with overt amiodarone-induced thyrotoxicosis who fail to respond to single modality therapy, and patients in whom the type of disease cannot be unequivocally determined”.*
- 10

Deze aanbevelingen berusten op twee studies:

- Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2930-2933.
  - Erdogan MF, Gulec S, Tutar E, Baskal N, Erdogan G. A stepwise approach to the treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2003;13:205-209.
- 15

- 20 Beide studies zijn reeds in de NIV-richtlijn van 2007 benut voor het opstellen van aanbevelingen.

In een niet-systematische review komen Bogazzi, Bartalena & Martino (2010) tot deze aanbevelingen: *“When a clear-cut diagnosis of type 1 AIT is made, thionamides are the best treatment (possibly associated with potassium perchlorate); if type 2 AIT is diagnosed, steroids are the treatment of choice”.* In een eveneens niet-systematische review van Eskes en Wiersinga (2009) wordt het volgende aanbevolen: *“AIT type 1 (is) best treated by potassium perchlorate in combination with thionamides (and discontinuation of AM) and type 2 (is) best treated by prednisone (discontinuation of AM may not be necessary)”.*

25

- In een andere niet-systematische review bevelen Tsang en Houlden (2009) aan: *“Patients with type 2 AIT should receive a trial of glucocorticoids, whereas those with type 1 should receive antithyroid therapy”.* Aan geen van deze aanbevelingen ligt nieuwere evidence uit RCT's ten grondslag.
- 30

Mogelijk zijn er zeer recent RCT's – het beste onderzoeksontwerp voor het evalueren van effectiviteit van interventies – verschenen die een wat ander licht op de vigerende aanbevelingen kunnen werpen?

35

### Methodie

Er is gezocht in Medline vanaf 2005 tot eind november 2011 en in de cochrane library onderdelen systematic reviews en controlled clinical trials. De volledige zoekstrategie is In bijlage 1 opgenomen.

40

### Resultaten

- 45 Twee niet-systematische, in de inleiding opgenomen reviews – bij ontbreken van relevante systematische reviews – en 1 RCT werden geselecteerd. De volledige zoekstrategie is in bijlage 1 opgenomen.

## 5.1 Effectiviteit

Eskes et al (2012) hebben in een RCT bij patiënten (n=36) met amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) type 2 onderzocht of het haalbaar is de toediening van amiodaron te continueren onder gelijktijdige toediening van prednison (30 mg/dag), en of natriumperchloraat alleen (500 mg 2x daags) of in combinatie met prednison voordelen biedt ten opzichte van alleen prednison. Alle patiënten kregen daarnaast thiamazol (30 mg daags).

De primaire uitkomstmaten waren percentage TSH-waarden  $\geq 0,4$  mU/liter en recidiverende thyrotoxicose. Na behandeling heeft in de prednisongroep (n=12) 100% TSH-waarden  $\geq 0,4$  mU/liter, in de natriumperchloraatgroep (n=14) 71% en in de gecombineerde groep (n=10) 100% TSH-waarden  $\geq 0,4$  mU/liter. In de genoemde groepen bedraagt het percentage recidiverende thyrotoxicose 8,3, 0 respectievelijk 20%. In alle groepen bleek het mogelijk tot 2 jaar na behandeling de toediening van amiodaron te continueren. De *quality of evidence* van deze trial voor de uitkomstmaten TSH-waarden  $\geq 0,4$  mU/liter en recidiverende thyrotoxicose is laag.<sup>23</sup> Dit komt vooral door het kleine aantal deelnemers aan deze trial, hetgeen zich onder meer uit in een zeer wijd betrouwbaarheidsinterval voor het relatief risico (RR) op recidiverende thyrotoxicose in geval van gebruik van prednison alleen in vergelijking met prednison plus natriumperchloraat: RR=0,42 (95% BI: 0,04 – 3,90). Dezelfde redenering geldt voor de uitkomstmaat TSH-waarden  $\geq 0,4$  mU/liter.<sup>24</sup>

Wat type 1 AIT betreft werden geen recente RCT's gevonden.

## 5.2 Bijwerkingen

Subklinische hypothyroïdie was een frequent (ca 40%) en vroeg in de behandeling voorkomend verschijnsel. Klinische hypothyroïdie kwam in ca. 10% van de gevallen voor. Verder werden geen bijwerkingen (op lichaamsgewicht of bloeddruk bijvoorbeeld) gesignaleerd.

## Conclusie

<b>Kwaliteit van bewijs:</b> <b>laag</b>	<p>Bij de behandeling van type 2 AIT lijkt het mogelijk toediening van amiodaron te continueren met gelijktijdig gebruik van prednison. De combinatie van prednison en perchloraat lijkt geen voordeel te bieden boven prednison alleen.</p> <p><i>Eskes et al (2012)</i></p>
---	---

## Referenties

Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E (1996) Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 81:2930-2933.

<sup>23</sup> Kwaliteit van bewijs is alleen afgewaardeerd voor onvoldoende precisie (-2).

<sup>24</sup> Het relatief risico (RR) van verbetering TSH-waarden in de prednisongroep vergeleken met de natriumperchloraatgroep is 1,4 (95% BI: 1,0 – 1,9). Zou aan de prednisongroep echter een patiënt worden toegevoegd met een 'negatieve uitslag' dan wordt RR=1,29 (95% BI: 0,90 – 1,86), zodat niet uit te sluiten valt dat perchloraat betere uitkomsten geeft in plaats van prednison alleen.

Bogazzi F, Bartalena L, Martino E (2010) Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(6):2529-35.

5 Erdogan MF, Gulec S, Tutar E, Baskal N, Erdogan G (2003) A stepwise approach to the treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid.* 13:205-209.

Eskes SA, Endert E, Fliers E, Geskus RB, Dullaart RP, Links TP, Wiersinga WM (2012) Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 97(2):499-506.

10 Eskes SA, Wiersinga WM (2009) Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 23(6):735-51.

Tsang W, Houlden R (2009). Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Can J Cardiol* 225(7):421-424.

## Bijlage 1

Gevonden potentieel relevante studies:

Naam file	aantal
Cochrane Library dare vraag 3 4 5 graves ophthalmopathie vanaf 2005	6
Cochrane Library controlled trials vraag 3 4 5 graves ophthalmopathie vanaf 2005	6
Medline vraag 5 graves opthalmopathie RCTs vanaf 2005	14
Medline vraag 5 graves opthalmopathie AIT observationele studies vanaf 2005	13

- 5 Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1948 to Present>  
Search Strategy:
- 
- 1 "schildklierfunctiestoornissen CBO 2011".ti. (0)
- 10 2 thyroid diseases/ or euthyroid sick syndromes/ or exp goiter/ or hyperthyroidism/ or hyperthyroxinemia/ or hypothyroidism/ or exp thyrotoxicosis/ (75093)
- 3 (thyroid\* or euthyroid\* or goiter or hyperthyroid\* or hyperthyrox\* or hypothyroid\* or hypothyros\*).tw. (153552)
- 4 2 or 3 (173156)
- 15 5 "concept P schildklierfunctiestoornissen".ti. (0)
- 6 (dutch or german or french or english).la. (18300039)
- 7 4 and 6 (141360)
- 8 \*thyroid diseases/ or \*euthyroid sick syndromes/ or exp \*goiter/ or \*hyperthyroidism/ or \*hyperthyroxinemia/ or \*hypothyroidism/ or exp \*thyrotoxicosis/ (57812)
- 20 9 (thyroid\* or euthyroid\* or goiter or hyperthyroid\* or hyperthyrox\* or hypothyroid\* or hypothyros\*).ti. (108389)
- 10 7 (141360)
- 11 **limit 10 to yr="2005 -Current" (31914) P vanaf 2005**
- 12 **(8 or 9) and 6 (99314) P focus vanaf 2005**
- 25 13 12 (99314)
- 14 limit 13 to yr="2005 -Current" (20693)
- 15 "P focus van schildklierfunctiestoornissen vanaf 2005".ti. (0)
- 16 Graves Ophthalmopathy/ (764)
- 17 (ophthalmopathy or orbitopathy).tw. (813)
- 30 18 **11 and (16 or 17) (767) P GO**
- 19 Graves Ophthalmopathy/dt (163)
- 20 exp Immunosuppression/ (45980)
- 21 exp Immunosuppressive Agents/ (230171)
- 22 exp Somatostatin/ (17142)
- 35 23 Pentoxifylline/ (3526)
- 24 (tnf adj5 antibod\*).tw. (4250)
- 25 exp antibodies, fungal/ or exp antibodies, monoclonal/ (166225)
- 26 Tumor Necrosis Factor-alpha/ (84676)
- 27 immunosuppress\*.tw. (92509)
- 40 28 **or/20-27 (558459) dt**

- 29 exp Adrenal Cortex Hormones/ (318877)  
 30 exp Prednisolone/ (42612)  
 31 exp Prednisone/ (32578)  
 32 (predniso\* or corticosteroi\*).tw. (99988)
- 5 **33 or/29-32 (359711) corticosteroiden**  
**34 18 and (19 or 28) (174) P GO + drug therapie**  
 35 "med091027 CBO filter rct Medline START".ti. (0)  
 36 randomized-controlled-trial.pt. (323087)  
 37 controlled-clinical-trial.pt. (84089)
- 10 38 randomized controlled trial/ (323087)  
 39 randomi?ed controlled trial?.tw. (57094)  
 40 random-allocation.af. (74594)  
 41 double-blind-method.af. (114328)  
 42 single-blind-method.af. (15854)
- 15 43 (random adj8 (selection? or sample?)).tw. (29599)  
 44 random\$.tw. (584821)
- 45 or/36-44 (799203) rct**  
 46 "med091027 CBO filter rct Medline EINDE".ti. (0)  
 47 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline START".ti. (0)
- 20 48 meta analysis.pt. (31942)  
 49 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (57834)  
 50 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (3496)  
 51 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (38836)  
 52 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4957)
- 25 53 medline.tw. and review.pt. (30948)  
 54 (pooled adj3 analy\*).tw. (5626)
- 55 or/48-54 (109119) systrev**  
 56 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline EINDE".ti. (0)
- 30 **57 34 and 55 (3) P GO + drug therapie + systrev vraag 3 graves ophtalmopathie dt systrev**  
**58 34 and 45 (25) P GO + drug therapie + rct vraag 3 graves ophtalmopathie dt rct**  
**59 18 and 33 and (45 or 55) (21) P GO + corticosteroiden + systrev of rct vr3 graves ophtalmopathie corticosteroiden systrev of rct**
- 60 59 not (57 or 58) (8)  
 61 Iodine Radioisotopes/ (42889)
- 35 62 Iodine Isotopes/ (13500)  
 63 iodine\*.tw. (31404)  
 64 I?131\*.tw. (645)
- 65 or/61-64 (80096) I-131 onderdeel**  
**66 18 and 65 (50) P GO + I-131 onderdeel vr4 graves ophtalmopathie jodium 131 effect**
- 40 67 66 not (59 or 58 or 57) (44)  
 68 (amiodaron\* adj3 thyrotox\*).tw. (213)  
 69 \*"Amiodarone"/ (4666)  
 70 amiodaron\*.tw. (7158)  
 71 exp Thyrotoxicosis/ (3057)
- 45 72 thyrotox\*.tw. (7754)
- 73 (69 or 70) and (71 or 72) (317) amiodarone en thyrotoxicosis**  
 74 68 or 73 (317)  
 75 74 (317)  
 76 limit 75 to yr="2005 -Current" (105) amiodarone en thyrotoxicosis vanaf 2005
- 50 77 11 and 76 (82)

- 78 76 not 77 (23)
- 79 76 and (45 or 55) (1)
- 80 exp clinical trial/ or comparative study/ or evaluation studies/ (2177404)
- 81 from 57 keep 1-3 (3)
- 5 82 from 58 keep 1-25 (25)
- 83 76 and (45 or 55 or 80 or trial\*.tw.) (14) amiodarone en thyrotoxicosis vanaf 2005**
- En trials vr5 graves opthalmopathie AIT trials breed P vr5 graves opthalmopathie AIT trials**
- breed**
- 84 "med091027 CBO filter obs Medline START".ti. (0)
- 10 85 epidemiologic studies/ (5258)
- 86 exp case-control studies/ (538109)
- 87 exp cohort studies/ (1153303)
- 88 cross-sectional studies/ (135354)
- 89 (case adj3 control).af. (166648)
- 15 90 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (174885)
- 91 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (464743)
- 92 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1141540)
- 93 (observational adj5 (study or studies)).af. (41702)
- 94 or/85-93 (1669931)
- 20 95 "med091027 CBO filter obs Medline EINDE".ti. (0)
- 96 76 and 94 (23) amiodarone en thyrotoxicosis vanaf 2005 en observat**



## 6. Wat is de meest effectieve medicamenteuze therapie bij klinisch manifeste hypothyreoïdie?

### Inleiding

5 De standaardtherapie bij klinisch manifeste hypothyreoïdie is vervanging met synthetische thyroxine(T4). In de NIV-richtlijn van 2007 werd geconcludeerd dat T4/T3-combinatietherapie geen voordelen biedt boven T4-monotherapie. Deze conclusie was gebaseerd op een goed uitgevoerde systematische review van Grozinsky-Glasberg et al (2006) die op basis van een meta-analyse liet zien dat voor cognitief functioneren, vermoeidheid, lichamelijke pijn, angst en depressie, lichaamsgewicht, 10 bloedlipiden, en kwaliteit van leven de combinatietherapie geen gunstiger resultaten opleverde. Of deze meta-analyse gezien de diversiteit van de patiëntengroepen (inclusie van patiënten met schildklierkanker en van mensen met subklinische hypothyreoïdie) geoorloofd is, is voor discussie vatbaar.

15 Een belangrijke vraag is of er recent RCT's zijn uitgevoerd die andere resultaten laten zien dan de studies die Grozinsky-Glasberg et al (2006) hebben geanalyseerd.

### Methode

#### Resultaten

20 Er werden 3 systematische reviews en 1 RCT geselecteerd. De volledige zoekstrategie is in bijlage 4 opgenomen.

#### *Effectiviteit*

25 Joffe et al (2007) hebben onafhankelijk van Grozinsky et al (2006) als onderdeel van een matig uitgevoerde systematische review een meta-analyse verricht van RCT's waarin combinatietherapie met monotherapie werd vergeleken. Het betreft vrijwel dezelfde studies als bij Grozinsky-Glasberg et al (2006). Verschillende uitkomstmaten (stemming, kwaliteit van leven, angst en depressie) zijn daarbij samengenomen om een gecombineerde effectschatting te berekenen. De reviewers berekenden een niet-significante effectgrootte van -0,011 (effect combinatietherapie versus monotherapie), zonder hierbij overigens een onzekerheidsmarge te vermelden en in te gaan op vraag in hoeverre er sprake is 30 van (statistische) heterogeniteit. Volgens Grozinsky-Glasberg et al (2006) was er voor de uitkomst depressie echter sprake van aanzienlijke heterogeniteit, met name in cross-over trials.

Joffe et al (2007) berekenden op basis van 4 cross-over trials dat 23% van de patiënten geen voorkeur had voor combinatietherapie of monotherapie, 32% een voorkeur had voor monotherapie en 46% een voorkeur had voor combinatietherapie. Het verschil tussen 32% en 46% is weliswaar significant 35 ( $p=0,03$ ) volgens de reviewers, maar het 95% betrouwbaarheidsinterval van dit verschil van 14% in voorkeur dat berekend kan worden (5,9 – 22,9%) laat zien dat dit verschil ook gering zou kunnen zijn.

Ma et al (2009) onderzochten in een matig uitgevoerde meta-analyse of combinatietherapie effectiever was dan monotherapie (bijlage 1). Deze reviewers includeerden dezelfde studies als Grozinsky-Glasberg et al (2006). Hun conclusie is eveneens dat combinatietherapie in het algemeen geen 40 voordelen biedt. Monotherapie daarentegen zou zelfs voordelen hebben in termen van kwaliteit van leven, hetgeen in tegenspraak is met wat Grozinsky-Glasberg et al (2006) berekenden, namelijk een effectgrootte van 0,03. Ma et al (2009) zijn echter weinig transparant in de wijze van berekenen, zodat niet duidelijk is waar dit verschil van interpretatie op berust.

In geen van de genoemde reviews werd aandacht geschonken aan bijwerkingen.

Nygaard et al (2009) hebben in een redelijk opgezette en uitgevoerde RCT (n=68; meer dan 90% vrouwen) bij patiënten met spontane hypothyreoïdie nogmaals combinatietherapie vergeleken met monotherapie, waarbij depressiviteit en kwaliteit van leven de primaire uitkomstmaten waren.<sup>25</sup> Reden voor dit onderzoek was dat de auteurs meenden dat in de meeste studies die Grozinsky-Glasberg et al (2006) includeerden de TSH-niveaus in experimentele en controlegroepen niet gelijk werden gehouden, en dat dit wel noodzakelijk was. Uit deze studie blijkt dat T4/T3 combinatietherapie de kwaliteit van leven, depressie en angst (meer) verbetert dan monotherapie. De effectgrootte en daarmee de klinische relevantie is gering. Ter illustratie berekenden wij een effectgrootte voor “general health” van 0,29 (95% BI: -0,08 – +0,65) en voor “depression” een effectgrootte van -0,28 (95% BI: -0,64 – +0,09). Gelet op de onzekerheidsmarges is het ook mogelijk dat er *geen* verschil in effect is.

Overigens gaf 49% gaf de voorkeur aan combinatietherapie en 15% aan monotherapie (p=0,002). De voorkeur voor combinatietherapie komt overeen met wat Joffe et al (2006) berekenden op basis van vier cross-over trials (namelijk 46%).

Sommigen zien in de resultaten van de studie van Nygaard et al (2009) een aanwijzing of bevestiging dat polymorfismen een rol spelen in de voorkeur voor en de resultaten van monotherapie of combinatietherapie (Wiersinga, 2009). Onderzoek van Van der Deure et al (2008) lijkt erop te wijzen dat OATP1C1 polymorfismen samenhangen met vermoeidheid en depressie, maar niet met neurocognitief functioneren of voorkeur voor T4/T3 combinatietherapie.

De studie van Nygaard et al (2009) kan worden gebruikt om de meta-analyse van Grozinsky-Glasberg et al (2006) te actualiseren (bijlage 2). Tevens is hierbij de kwaliteit van bewijs bepaald (bijlage 3):  
 - voor de uitkomst *kwaliteit van leven* is de kwaliteit van bewijs matig dat de effectgrootte (Cohen’s D; combinatietherapie versus monotherapie) 0,06, hetgeen een verwaarloosbaar effect is,  
 - voor de uitkomstmaat *depressie* is de kwaliteit van bewijs laag dat de effectgrootte (Cohen’s D; combinatietherapie versus monotherapie) 0,04 is, eveneens een verwaarloosbaar effect.

Fadeyev et al (2010) vergeleken combinatietherapie (L-T4 + L-T3) met monotherapie (L-T4) bij 36 premenopauzale vrouwen met onbehandelde primaire hypothyreoïdie. In deze studie werden naast TSH (geen significant verschil) ook gekeken naar de bloedlipiden. Voor triglyceriden en HDL-cholesterol werden geen verschillen gesignaleerd. LDL-cholesterol daalde in 6 maanden tijd met combinatietherapie 1,5 mmol/l (58 mg/dl) en met monotherapie 0,4 mmol/l (15 mg/dl). Totaal cholesterol daalde met combinatietherapie 1,5 mmol/l (58 mg/dl) en steeg met monotherapie 0,3 mmol/l (11,6 mg/dl). Deze waarden wijken sterk af van wat Grozinsky-Glasberg et al (2006) vonden. Zij vonden geen verschil voor LDL-cholesterol (-0,08 mg/dl; 4 studies; combinatietherapie – monotherapie) en voor totaal cholesterol (0,64 mg/dl; 8 studies; combinatietherapie – monotherapie).

### Bijwerkingen

De eerder genoemde studie van Nygaard et al (2009) kan worden gebruikt om de meta-analyse van Grozinsky-Glasberg et al (2006) te actualiseren (bijlage 2). Voor de uitkomst *bijwerkingen* is de kwaliteit van bewijs laag dat de effectgrootte [RR; combinatietherapie versus monotherapie) 0,97 (95% BI: 0,57 – 1,68) is.<sup>26</sup>

<sup>25</sup> Beoordeling risk of bias: randomisatie (+); concealment of allocation (?; niet beschreven); blinding (-; T4 en T3 pillen te onderscheiden door patiënten); drop-outs (+); ITT-analyse (-).

<sup>26</sup> De onzekerheidsmarge van het relatieve risico (combinatietherapie versus monotherapie) is dermate

## Conclusie

<b>Kwaliteit van bewijs: laag (bijwerkingen; depressiviteit)</b>	<p>Voor de uitkomst <i>bijwerkingen</i> lijkt er geen verschil te zijn tussen combinatietherapie en monotherapie.</p> <p>Voor de uitkomst <i>depressiviteit</i> lijkt er geen verschil in effectiviteit te zijn tussen combinatietherapie en monotherapie.</p>
<b>Matig (kwaliteit van leven)</b>	<p>Voor de uitkomst <i>kwaliteit van leven</i> is het aannemelijk dat er geen verschil is in effectiviteit tussen combinatietherapie en monotherapie.</p> <p><i>Grozinsky-Glasberg et al (2006); Nygaard et al (2009); Fadeyev et al (2010); Joffe et al (2007); Ma et al (2009)</i></p>

## 5 Referenties

- Fadeyev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov II. Combined therapy with L-thyroxine and L-triiodothyronine compared to L-thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. *Hormones (Athens)*. 2010 Jul-Sep;9(3):245-52.
- 10 Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul;91(7):2592-9.
- 15 Joffe RT, Brimacombe M, Levitt AJ, Stagnaro-Green A. Treatment of clinical hypothyroidism with thyroxine and triiodothyronine: a literature review and metaanalysis. *Psychosomatics*. 2007 Sep-Oct;48(5):379-84.
- 20 Ma C, Xie J, Huang X, Wang G, Wang Y, Wang X, Zuo S. Thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine replacement therapy for hypothyroidism. *Nucl Med Commun*. 2009 Aug;30(8):586-93.
- 25 Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, Jarlöv A, Faber J. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. *Eur J Endocrinol*. 2009 Dec;161(6):895-902.

---

groot dat de ene therapie zowel meer als minder bijwerkingen dan de andere therapie zou kunnen geven.

## Bijlage 1

Naam beoordelaar: Hans de Beer Datum: 27-2-2012

Titel: Thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine replacement therapy for hypothyroidism

5 Auteurs: Ma et al (2009)

Bron: Nuclear Medicine Communications 2009, 30:586–593

### Vraagstelling van review (niet voor Cochrane review):

10 We conducted a systematic review of all included published, randomized controlled trials to evaluate the effects of thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine replacement therapy for hypothyroidism.

### Beoordeling van de validiteit:

*Korte beschrijving van de patiëntencategorie:*

15 Patients with hypothyroidism

*Korte beschrijving van de onderzochte interventie(s):*

Thyroxine plus triiodothyronine replacement therapy

*Korte beschrijving van de controlebehandeling(en):*

20 Thyroxine alone

### METHODEN

1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?

25  Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?

30  Ja

Nee (geen opgave van relevante trefwoorden waarmee is gezocht)

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

3. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?

35  Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?

40  Ja

Nee (No information on quality of individual studies was given)

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

5. Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft plaatsgevonden?

45  Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?

50  Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

7. Is adequaat omgegaan met klinische en statistische heterogeniteit van de onderzoeken?

Ja

- Nee  
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

8. Is statistische pooling op een correcte manier uitgevoerd?  
 5  niet van toepassing (vanwege heterogeniteit terecht geen pooling uitgevoerd)  
 Nee (er worden geen forest plots getoond; onduidelijk is voor welke uitkomstmaten heterogeniteit werd waargenomen)  
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

10 

Conclusie: This is a moderately conducted systematic review
---

Naam beoordelaar: Hans de Beer Datum: 27-2-2012

- 15 Titel: Treatment of Clinical Hypothyroidism With Thyroxine and Triiodothyronine: A Literature Review and Metaanalysis  
 Auteurs: Joffe et al (2007)  
 Bron: Psychosomatics 2007; 48:379–384

**Vraagstelling van review (niet voor Cochrane review):**

- 20 We therefore aim to provide a critical review of these studies to further evaluate their potential clinical and theoretical implications. Furthermore, we have performed a meta-analysis of the nine studies to assess whether we could determine a more robust effect on mood and/or cognition of the combined treatment, as compared with T4-alone when the nine studies were considered together.

**Beoordeling van de validiteit:**

- 25 *Korte beschrijving van de patiëntencategorie:*  
 Patients with hypothyroidism

*Korte beschrijving van de onderzochte interventie(s):*  
 Thyroxine plus triiodothyronine replacement therapy

- 30 *Korte beschrijving van de controlebehandeling(en):*  
 Thyroxine alone

**METHODEN**

- 35 1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?  
 Ja  
 Nee  
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- 40 2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?  
 Ja  
 Nee (geen opgave van relevante trefwoorden waarmee is gezocht)  
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- 45 3. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?  
 Ja  
 Nee  
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
- 50 4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?  
 Ja  
 Nee  
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

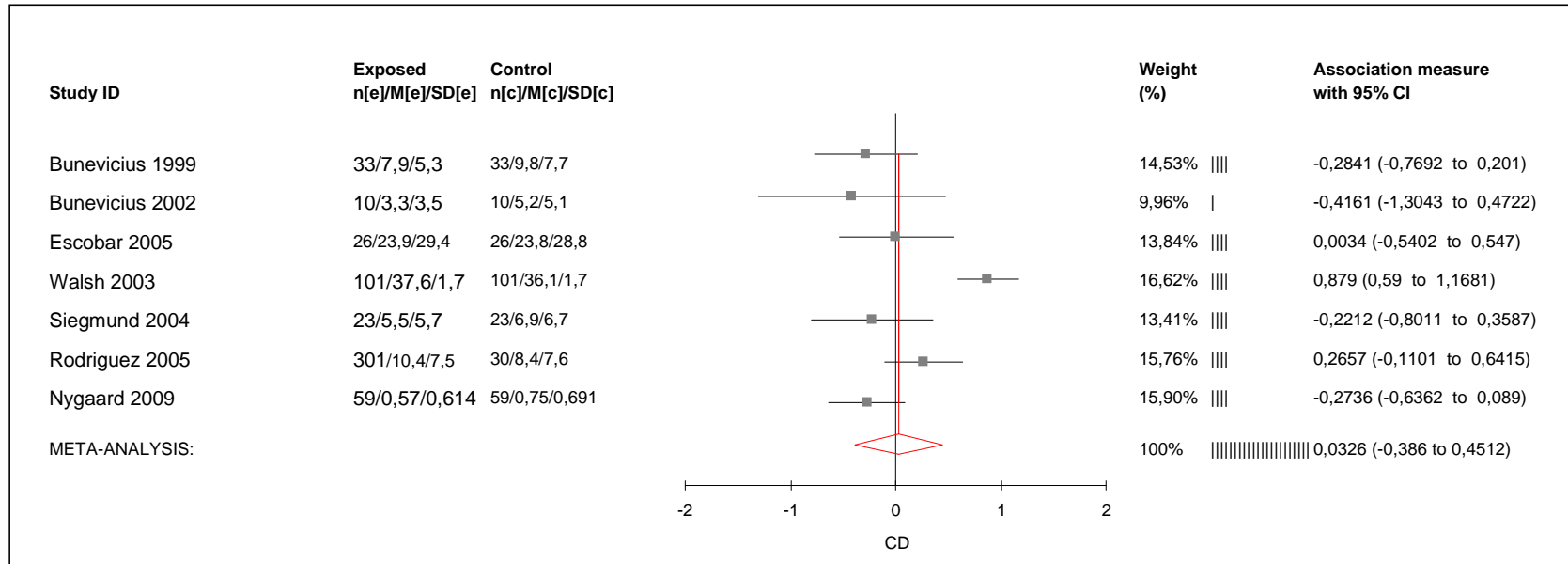
5. Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft plaatsgevonden?  
 Ja  
 Nee
- 5  Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?  
 Ja  
 Nee
- 10  Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
7. Is adequaat omgegaan met klinische en statistische heterogeniteit van de onderzoeken?  
 Ja  
 Nee
- 15  Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden
8. Is statistische pooling op een correcte manier uitgevoerd?  
 niet van toepassing (vanwege heterogeniteit terecht geen pooling uitgevoerd)  
 Nee (er worden geen forest plots getoond; er is geen aandacht geschonken aan mogelijke heterogeniteit)
- 20  Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

Conclusie: This is a moderately conducted systematic review
---



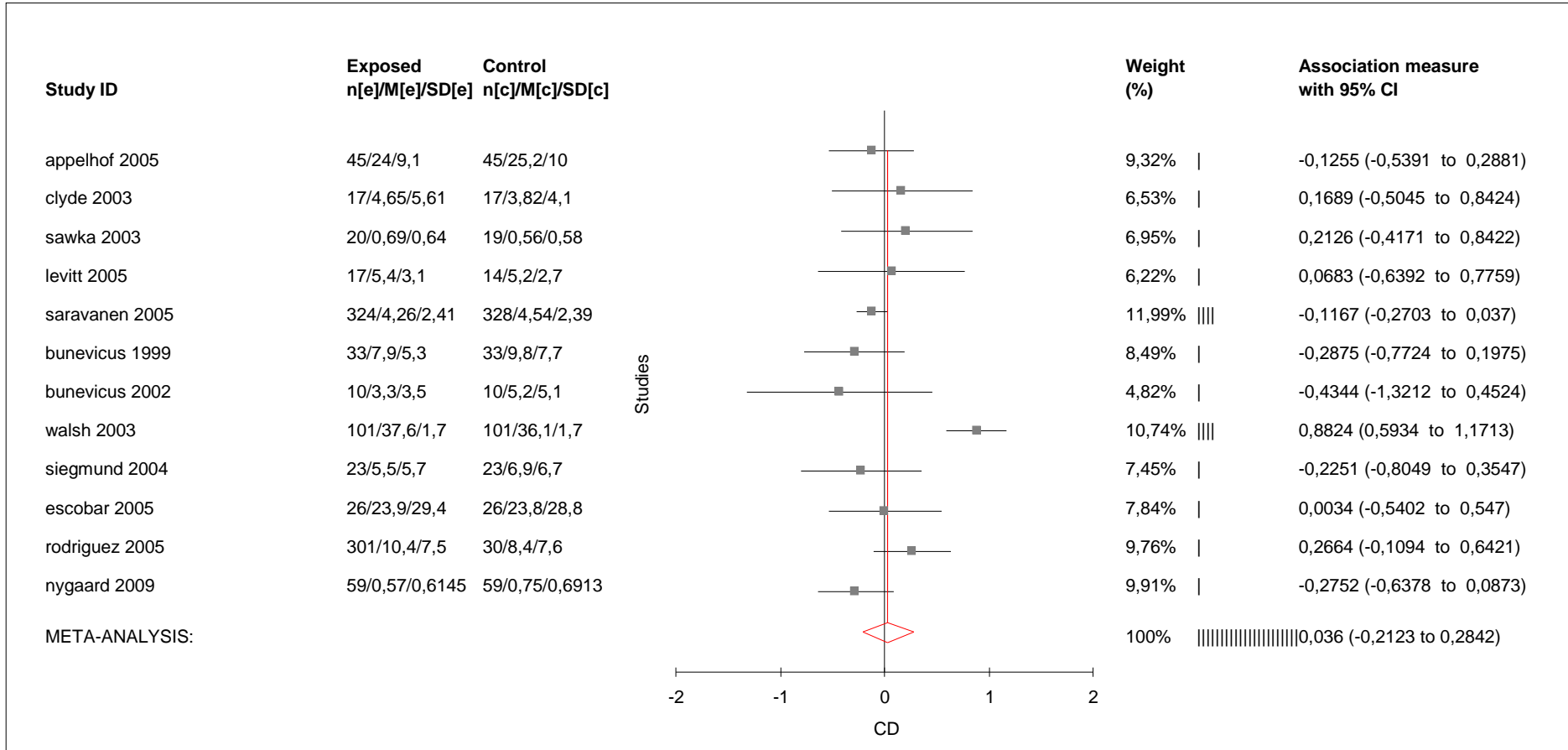
## Bijlage 2

Effect (Cohen's D) van combinatietherapie versus monotherapie op depressiviteit in cross over trials (Random effects model)





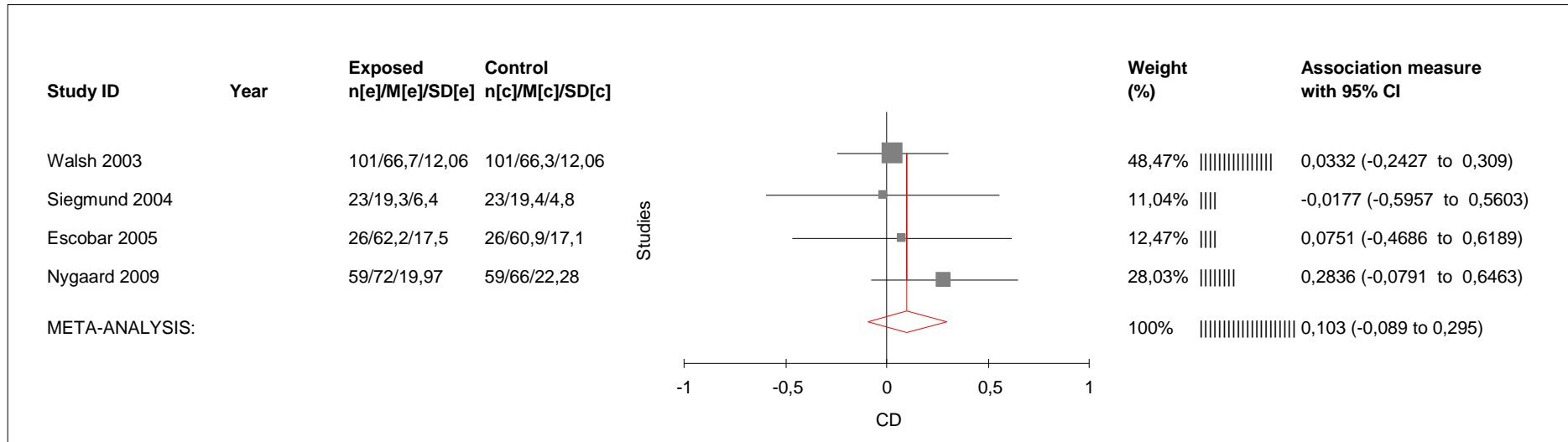
Effect (Cohen's D) van combinatietherapie versus monotherapie op depressiviteit in cross over en parallele trials (Random effects model)





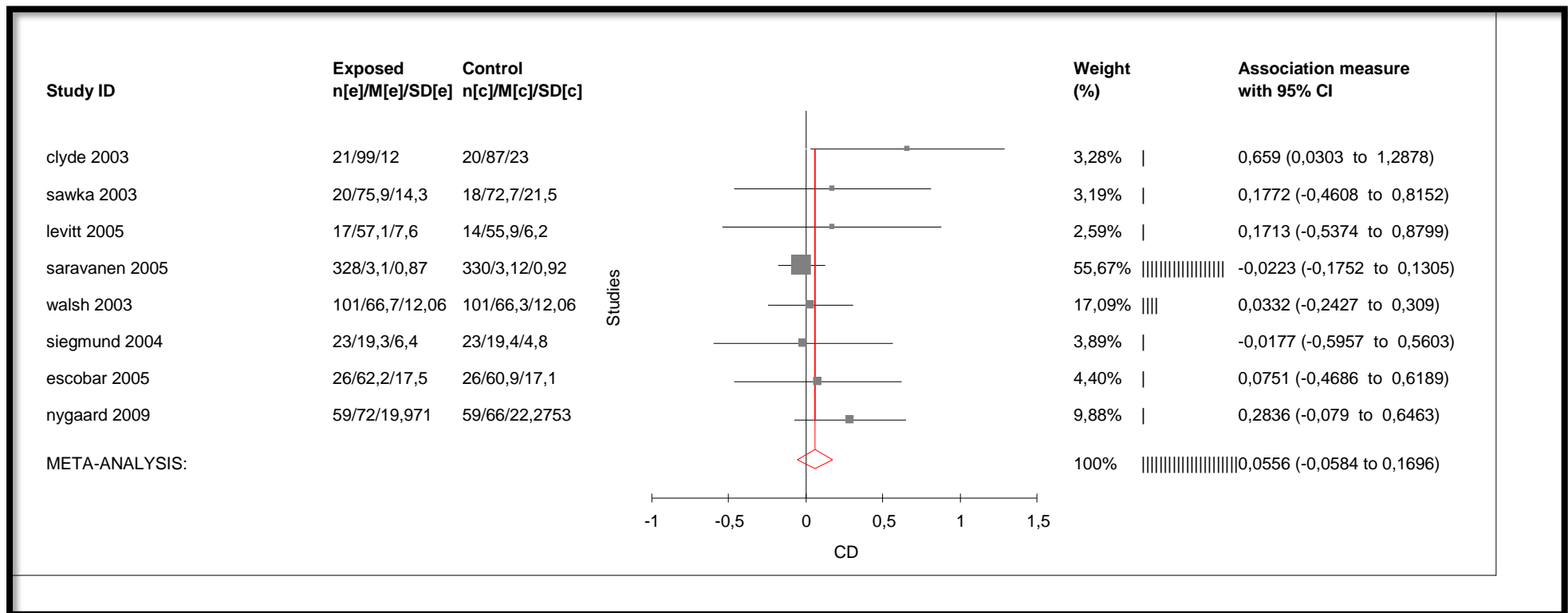


Effect (Cohen's D) van combinatietherapie versus monotherapie op kwaliteit van leven in cross over trials (Random effects model)



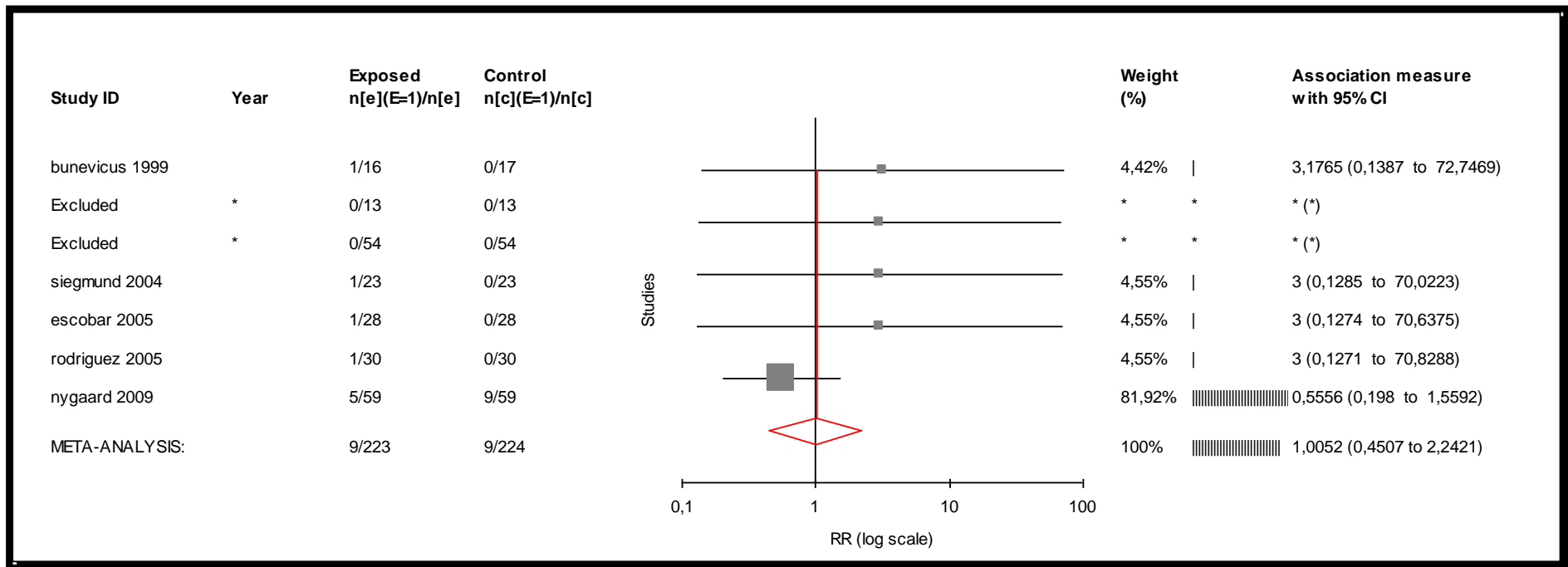


Effect (Cohen's D) van combinatietherapie versus monotherapie op kwaliteit van leven in cross over en parallele trials (Random effects model)



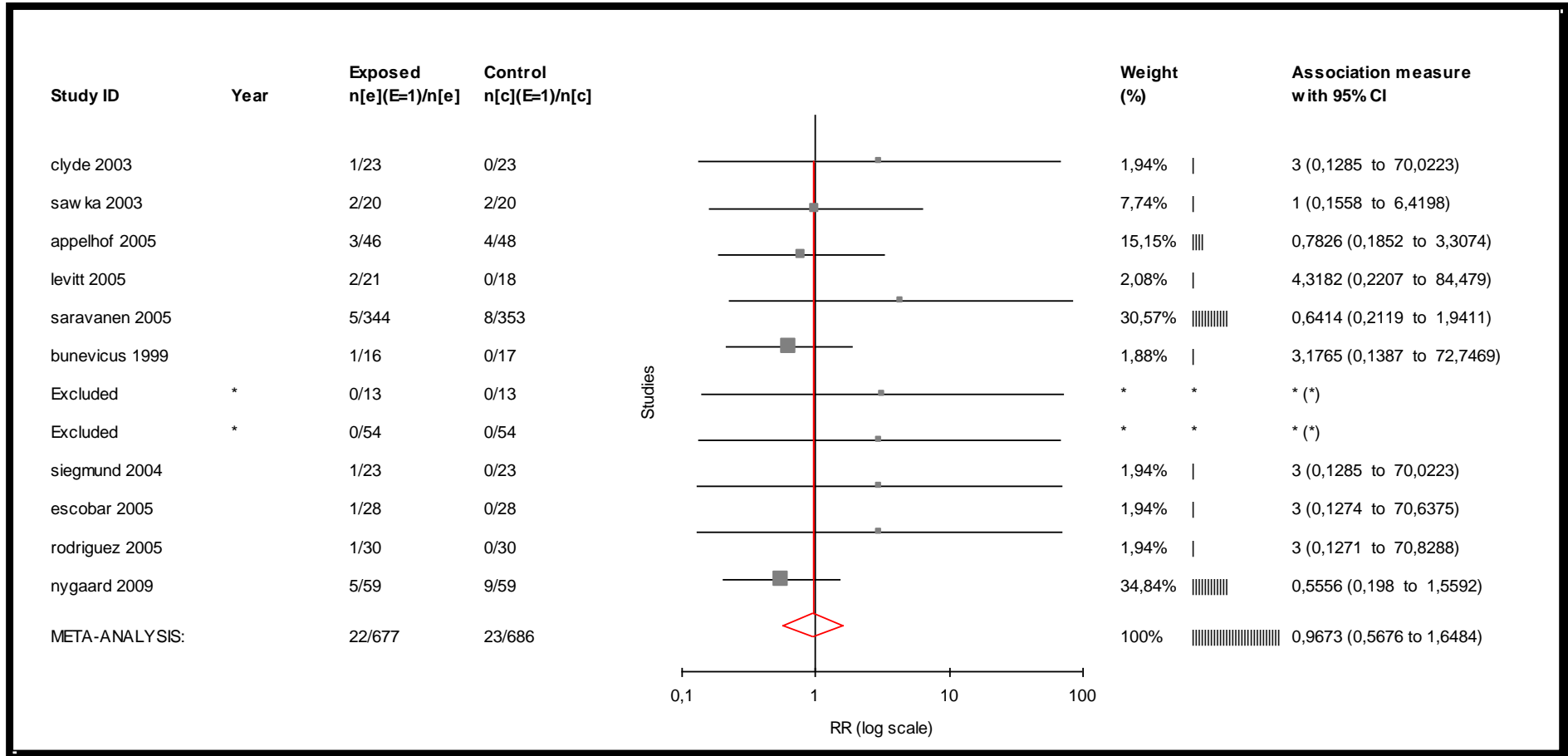


Risico op bijwerkingen (relatief risico) van combinatietherapie versus monotherapie op kwaliteit van leven in cross over trials (Fixed effects model)





Risico op bijwerkingen (relatief risico) van combinatietherapie versus monotherapie op kwaliteit van leven in cross over en parallele trials (Fixed effects model)





### Bijlage 3

**Author(s):** hans de beer

**Date:** 2012-02-29

**Question:** Should combination therapy vs monotherapy be used for clinical hypothyroidism?

5 **Settings:**

**Bibliography:** This guideline

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Combination therapy	Monotherapy	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>quality of life (follow-up 5-36 weeks!; Better indicated by higher values)</b>												
8	randomised trials	no serious risk of bias <sup>2</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>3</sup>	serious <sup>4</sup>	none	595	591	-	SMD 0.0556 higher (0.0584 lower to 0.1696 higher)	⊕⊕⊕○ <b>MODERATE</b>	<b>CRITICAL</b>
<b>Depression (follow-up 5-36 weeks!; Better indicated by lower values)</b>												
12	randomised trials	no serious risk of bias <sup>2</sup>	serious <sup>5</sup>	no serious indirectness <sup>3</sup>	serious <sup>4</sup>	none	976	705	-	SMD 0.036 higher (0.2123 lower to 0.2842 higher)	⊕⊕○○ <b>LOW</b>	<b>CRITICAL</b>

<sup>1</sup> Length of Treatment Period!

<sup>2</sup> Not downgraded for relative absence of ITT-analysis.

<sup>3</sup> Not downgraded for indirectness because more than half of the studies included patient groups wit 85% or more having thyroiditis.

<sup>4</sup> upper and lower confidence limits have opposite signs.

<sup>5</sup> I square > 75%. Q-test p<0,0001.

10

## Bijlage 4

Gevonden potentieel relevante studies:

Naam file	aantal
Cochrane Library hypothyroidie systematische reviews vanaf 2005	7
Cochrane Library hypothyroidie controlled trials vanaf 2005	10
Medline vraag 6 clinical hypothyroidism systematische reviews vanaf 2005	14
Medline vraag 6 clinical hypothyroidism RCT's vanaf 2005	50

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1948 to Present> Search Strategy:

-----

- 1 "schildklierfunctiestoornissen CBO 2011".ti. (0)
- 2 thyroid diseases/ or euthyroid sick syndromes/ or exp goiter/ or hyperthyroidism/ or hyperthyroxinemia/ or hypothyroidism/ or exp thyrotoxicosis/ (75093)
- 3 (thyroid\* or euthyroid\* or goiter or hyperthyroid\* or hyperthyrox\* or hypothyroid\* or hypothyros\*).tw. (153518)
- 4 2 or 3 (173122)
- 5 "concept P schildklierfunctiestoornissen".ti. (0)
- 6 (dutch or german or french or english).la. (18293425)
- 7 4 and 6 (141327)
- 8 limit 7 to yr="2000 -Current" (50225)
- 9 \*thyroid diseases/ or \*euthyroid sick syndromes/ or exp \*goiter/ or \*hyperthyroidism/ or \*hyperthyroxinemia/ or \*hypothyroidism/ or exp \*thyrotoxicosis/ (57812)
- 10 (thyroid\* or euthyroid\* or goiter or hyperthyroid\* or hyperthyrox\* or hypothyroid\* or hypothyros\*).ti. (108373)
- 11 8 and (9 or 10) (32424)
- 12 "P focus van schildklierfunctiestoornissen vanaf 2000".ti. (0)
- 13 hypothyroid\*.tw. (24220)
- 14 hypothyroidism/ (22651)
- 15 8 and (13 or 14) (9139)
- 16 limit 15 to yr="2005 -Current" (5822)
- 17 Thyroxine/tu [Therapeutic Use] (4681)
- 18 (Levothyroxine or l-thyroxine or thyroxine).tw. (23035)
- 19 16 and (17 or 18) (1651) P + drug therapie**
- 20 "med091027 CBO filter rct Medline START".ti. (0)
- 21 randomized-controlled-trial.pt. (323083)
- 22 controlled-clinical-trial.pt. (84089)
- 23 randomized controlled trial/ (323083)
- 24 randomi?ed controlled trial?.tw. (57036)
- 25 random-allocation.af. (74594)
- 26 double-blind-method.af. (114328)
- 27 single-blind-method.af. (15854)
- 28 (random adj8 (selection? or sample?)).tw. (29587)
- 29 random\$.tw. (584475)
- 30 or/21-29 (798857) rct**
- 31 "med091027 CBO filter rct Medline EINDE".ti. (0)
- 32 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline START".ti. (0)
- 33 meta analysis.pt. (31942)
- 34 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (57784)
- 35 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (3491)
- 36 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (38796)

37 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4955)  
 38 medline.tw. and review.pt. (30948)  
 39 (pooled adj3 analy\*).tw. (5620)  
**40 or/33-39 (109035) systrev**  
 41 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline EINDE".ti. (0)  
 42 19 and 40 (26)  
 43 (19 and 30) not 40 (145)  
 44 Humans/ (12255212)  
 45 43 and 44 (130)  
 46 (clinical or overt).tw. (1985293)  
 47 45 and 46 (52)  
 48 42 and 44 (23)  
**49 hypothyroid\*.ti. or \*hypothyroidism/ (16265) P focus**  
**50 48 and 49 (14) med 20111130 vr6 clinical hypothyroidism focus dt systrev**  
 51 subclinical.tw. (22704)  
**52 16 and 44 and 51 (748) P en I en subclinical**  
**53 52 and 40 (12) med 20111130 vr7 subclinical hypothyroidism systrev**  
**54 52 and 30 (75) P en I en rct**  
 55 exp Risk Factors/ (475742)  
 56 valu\*.tw. (1192825)  
 57 disease progression/ (83570)  
 58 co.fs. (1461050)  
 59 exp Age Factors/ (379230)  
 60 (age or complicat\* or risk).ti. (457984)  
 61 or/55-60 (3478056)  
**62 54 and 61 (48) P en I en rct ingeperkt tot progressie van diverse determinanten**  
 63 dt.fs. (1520338)  
**64 62 and (63 or 17 or 18) (35) P en I en rct ingeperkt tot progressie van diverse**  
**determinanten met drug therapie = med 20111130 vr7 subclinical hypothyroidism rct.**  
 65 "vraag 7 met inperking op afkapwaarden leeftijd en zwangerschap".ti. (0)  
 66 ((administration adj3 tim\*) or (late adj3 evening) or "at bedtime" or (switching adj3  
 administra\*).tw. (11705)  
 67 exp Circadian Rhythm/ (58759)  
 68 ((starting adj3 dos\*) or (full adj5 dos\*) or (low adj5 dos\*)).tw. (106543)  
 69 ad.fs. (998247)  
 70 (regimen or side-effect? or cumulative).tw. (307703)  
 71 or/66-70 (1342213)  
**72 15 and 71 (1294) P en doseringsmoment**  
 73 hypothyroidism/px (304)  
 74 hypothyroid\*.ti. and px.fs. (234)  
 75 "Quality of Life"/ (97106)  
 76 Anxiety/ (45567)  
 77 (morbidity or course or follow-up).tw. (1031568)  
 78 hypothyroidism/co (4685)  
**79 or/73-78 (1156961) relatie met patientervaringen van persisterende klachten**  
**80 72 and 79 (420) P en I en doseringsmoment + patientervaringen**  
 81 80 and (40 or 30) (64)  
 82 81 (64)  
 83 82 (64)  
**84 limit 83 to yr="2005 -Current" (41) med 20111130 vr8 beleid hypothyroidism**  
**persisterende klachten systrev rct**  
 85 calcium.ti. (104917)  
 86 72 and 85 (5)  
 87 exp Drug Interactions/ (132358)

- 88 exp Calcium/ (231002)
- 89 calcium.tw. (268602)
- 90 interaction?.tw. (730763)
- 91 or/87-90 (1179613) drug interactions met name calcium**
- 92 19 and 91 and (40 or 30) (2)
- 93 limit 92 to yr="2005 -Current" (2)
- 94 19 and 91 (82)
- 95 94 and 44 (64)
- 96 limit 95 to yr="2005 -Current" (64)
- 97 96 and 49 (34) med 20111130 vr8 beleid hypothyroidism persisterende klachten drug interactions**
- 98 from 84 keep 1-41 (41)



## 7. Wanneer is medicamenteuze therapie bij subklinische hypothyreoïdie geïndiceerd?

### Inleiding

Subklinische hypothyreoïdie wordt gediagnosticeerd wanneer het serum TSH hoger is dan 4 mU/L) maar het serum T4 normaal is. Hoewel de naam suggereert gaat het om een biochemische diagnose onafhankelijk van de vraag of er milde symptomen van hypothyreoïdie aanwezig zijn.

In de literatuur wordt veel aandacht besteed aan de vraag of subklinische hypothyreoïdie het risico op coronair atherosclerose, cardiovasculaire incidenten en sterfte verhoogt. De volgende tabel biedt een overzicht van de relatieve risico's uit recente meta-analysen.

Tabel 1. Relatieve risico's van subklinische hypothyreoïdie voor sterfte, cardiovasculaire incidenten en coronair atherosclerose

	Risico op sterfte (95% BI)	Risico op coronaire hartziekte	Risico op cardiovasculaire sterfte
Haentjes et al (2008)	Relatief risico (RR): 1.22 (0.96; 1.57)  RR na stratificatie voor co-morbiditeit: -bij afwezigheid: 1.03 (0.78-1.35) -bij aanwezigheid: 1.76 (1.36-2.30)		
Ochs et al (2008)	RR: 1.12 (0.99; 1.26)	RR: 1.20 (0.97; 1.49)  RR na stratificatie voor leeftijd: <65 jaar: 1.51 (1.09; 2.09)  ≥ 65 jaar: 1.05 (0.90; 1.22)	RR: 1.18 (0.98;1.42)
Razvi et al (2008)	RR: <65 jaar: 1.37 (1.04;1.79)  ≥ 65 jaar: 0.85 (0.56; 1.29)	RR na stratificatie voor leeftijd: <65 jaar: 1.57 (1.19; 2.06)  ≥ 65 jaar: 1.01 (0.87;1.18)	
Singh et al (2008)	RR: 1.12 (0.99–1.26)	RR: 1.19 (1.02; 1.38)	RR: 1.28 (1.02;1.60)

--	--	--	--

Het moet wel worden opgemerkt dat de verschillende meta-analysen veelal dezelfde studies hebben geïncludeerd en de uitkomsten derhalve niet onderling onafhankelijk zijn. Het lijkt er niettemin op dat subklinische hypothyreoïdie *op relatief jonge leeftijd* (<65 jaar) of in *aanwezigheid van co-morbiditeit* een risicofactor is voor cardiovasculaire incidenten en sterfte. Tegen deze achtergrond kan medicamenteuze behandeling van subklinische hypothyreoïdie *bij relatief jonge personen* of *bij co-morbiditeit* gewenst zijn, waarmee nog niet is gezegd dat deze mortaliteits- en morbiditeitsrisico bij behandeling weer normaliseren.

In hoeverre bieden de resultaten van experimenteel vergelijkend onderzoek hiervoor aanknopingspunten?

### **Methode**

Er is gezocht naar systematische reviews van RCT's of naar oorspronkelijke RCT's, gepubliceerd vanaf 2005, waarin levothyroxine werd vergeleken met placebo of geen behandeling bij mensen met subklinische hypothyreoïdie. De volledige zoekstrategie is opgenomen in bijlage 1.

### **Resultaten**

Er werd één systematische review (Villar et al, 2006) geselecteerd alsmede twee RCT's (Razvi et al, 2006; Parle et al, 2010).

#### *Effectiviteit*

Villar et al publiceerden in 2007 een systematische review en meta-analyse van RCT's die het effect van levothyroxine bij subklinische hypothyreoïdie evalueerden. In elf van de twaalf studies werd levothyroxine met placebo vergeleken. De in deze studie gebruikte startdoseringen worden niet vermeld in deze review. Geen van de twaalf studies (N=350; follow-up duur: 6-14 maanden) die zij includeerden besteedde aandacht aan de voor de patiënt cruciale uitkomsten als (cardiovasculaire) sterfte en morbiditeit. Gekeken werd naar symptoomverbetering, stemming, kwaliteit van leven, cognitief functioneren, lipiden, echocardiografische parameters, en bijwerkingen (tabel 2). Voor twee uitkomstmaten (totaal cholesterol, HDL-cholesterol) werd de meta-analyse van Villar et al (2007) geactualiseerd met de resultaten van de studie van Razvi et al (2007) [tabel 2]. De studie van Parle et al (2010) bood de mogelijkheid de meta-analyse van Villar et al (2007) te actualiseren voor de uitkomstmaat cognitief functioneren. De kwaliteit bewijs is voor alle uitkomstmaten laag, vooral vanwege het grote gebrek aan precisie van de uitkomsten als gevolg van de geringe studieomvang.

De uitkomsten kunnen als volgt kort worden samengevat:

- hoewel levothyroxine de symptomen van hypothyreoïdie, cognitief functioneren en kwaliteit van leven lijkt te verbeteren, is de gecombineerde effectschatting niet statistisch significant. De meeste effectgroottes zelf doen ook geen klinisch relevant (effectgrootte > 0,5) effect vermoeden;
- er zijn in de studie van Razvi et al (2007) aanwijzingen dat de hartfunctie verbetert door levothyroxine [tabel 2]. Hier staat tegenover dat de meta-analyse van Villar et al (2007) daar geen of nauwelijks ondersteuning voor biedt;<sup>27</sup>

<sup>27</sup> Van de 24 geëvalueerde "hartparameters" is blijkt alleen de ejectie-tijd van de linkerkamer

- de uitkomsten met betrekking tot bloedlipiden zijn niet eenduidig:
  - weliswaar is na behandeling met levothyroxine het totaal cholesterol lager, maar wanneer rekening wordt gehouden met de baseline waarden van het totaal cholesterol is het effect niet langer statistisch significant;
  - het HDL-cholesterol laat geen statistisch significante verbetering zien.

Tabel 2.

Uitkomstmaat <sup>1</sup>	Effect (95% BI)	Kwaliteit van bewijs
1. Symptoomverbetering (N=33)*	RR <sup>2</sup> : 2.5 (0.80; 7.83)	Laag**
2. Symptoomscores (N=155)	ES <sup>3</sup> : -0.30 (-0.62; +0.02)↑	Laag**
3. Verandering in symptoomscores (N=164)	ES: -0.24 (-0.54; +0.07)↑	Laag**
4. Cognitief functioneren (N=36)	ES: 0.57 (0.08; 1.06) <sup>4</sup> ↑ ES: 0.24 (-0.07; +0.55)↑	Laag**
5. Als 4 met Parle et al (2010)		
6. Stemming (N=68)	ES: +0.06 (-0.41;+0.54)↓	Laag**
7. Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (N=34)	RR: 0.76 (0.49;1.20)	Laag**
8. Hypothyroïdie gerelateerde kwaliteit van leven (Razvi et al, 2007)	ES: 0.11 (-0.17;+0.38)↑	Laag**
9. Hartfunctie: verbetering relaxatietijd; piek A; ejectiefractie; cyclische variatie index linker kamer (N=40)	Geen effectschatting; p-waarden<0.03	Laag***
10. Brachial artery flow-mediated dilatation (Razvi et al, 2007)	ES: 0.56 (0.28; 0.84)↑	Matig****
11. Verschil in totaal cholesterol (mg/dl) na behandeling (N=255)	MD <sup>5</sup> : -9.94 (-19.83; -0.04)↑	Laag*****
12. Als 11 met Razvi et al (2007) (N=355)	MD: -10.7 (-18.0; -3.4)↑	
13. Verschil in verandering totaal cholesterol (mg/dl) tussen begin en einde behandeling (N=248)	MD: -5.28 (-12.50; +1.94)↑	Laag**
14. Verbetering in HDL-cholesterol (mg/dl) na behandeling (N=188)	MD: 2.34 (-1.29; +5.96)↑	Laag**
15. Als 14 met Razvi et al (2007) (N=288)	MD: 2.8 (-0.2; 5.8)↑	
16. Verschil in verbetering HDL- cholesterol (mg/dl) tussen begin en einde behandeling (N=121)	MD: 0.39 (-2.94; +3.72)↑	Laag**

<sup>1</sup>: alle uitkomstmaten afkomstig uit Villar et al (2006) tenzij anders vermeld.

<sup>2</sup>: RR: relatieve risico; <sup>3</sup>: ES: effectgrootte (standardised mean difference); <sup>4</sup>: [S]: statistisch significant (p<0.05) <sup>5</sup>: mean difference

\* N:aantal studiedeelnemers

\*\* : reden voor afwaardering van kwaliteit van bewijs (-2): zeer wijd betrouwbaarheidsinterval (zowel een positief, negatief of geen effect zijn mogelijk gelet op het betrouwbaarheidsinterval)

\*\*\* : reden voor afwaardering van kwaliteit van bewijs (-2): indirecte uitkomstmaat en ontbreken informatie over effectgrootte.

\*\*\*\* : reden voor afwaardering van kwaliteit van bewijs (-1): wijd betrouwbaarheidsinterval (zowel een zwak als sterk positief effect zijn mogelijk gelet op het betrouwbaarheidsinterval mogelijk)

\*\*\*\*\* : redenen voor afwaardering van kwaliteit van bewijs: indirectness (-1) omdat cholesterol geen patientrelevante uitkomstmaat is en imprecision (-1) omdat gegeven het betrouwbaarheidsinterval ook een vrijwel te verwaarlozen effect nog mogelijk is.

↑ : gunstig effect van levothyroxine; ↓ ongunstig effect van levothyroxine

### Bijwerkingen

Uit de systematische review van Villar et al (2007) komt naar voren dat slechts in vier studies aandacht aan het optreden van mogelijke bijwerkingen werd geschonken. Gegeven de kleine omvang ( $n < 35$ ) van de meeste studies is het aantal events (bijwerkingen) zo gering dat er geen betrouwbare schatting van is te geven (kwaliteit van bewijs: laag). Voor het geheel van de vier studies is het aantal bijwerkingen in de groep die met levothyroxine wordt behandeld niet significant groter dan in de controlegroep, al is er wel een trend voor meer depressie. In hoeverre hyperthyroïdie als bijwerking optrad valt uit de review noch uit de oorspronkelijke studies op te maken. In de RCT's van Ravzi et al (2007) en van Parle et al (2010) werd het optreden van bijwerkingen niet geëvalueerd.

### Conclusies

<b>Kwaliteit van bewijs: Laag</b>	<p>Hoewel levothyroxine de symptomen van hypothyroïdie, cognitief functioneren en kwaliteit van leven lijkt te verbeteren, zijn deze effecten echter zelfs in een meta-analyse veelal niet statistisch significant. De meeste effectgroottes van de beschouwde uitkomstmaten zelf doen ook geen klinisch relevant (effectgrootte <math>&gt; 0.5</math>) effect vermoeden.<sup>28</sup></p> <p>Aan de bijwerkingen van levothyroxine is in de meeste studies nauwelijks aandacht geschonken.</p> <p>Villar et al, 2007; Ravzi et al, 2007; Parle et al, 2010</p>
---------------------------------------	---

### Referenties

Haentjens P, Van MA, Poppe K, Velkeniers B, Haentjens P, Van Meerhaeghe A, et al (2008).

Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *European Journal of Endocrinology* 159[3], 329-341.

Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al (2008). Meta-analysis:

<sup>28</sup> Voor effectgroottes berekend als standardized mean differences of Cohen's D wordt 0.5 (een halve standaarddeviatie) veelal als ondergrens voor klinische relevantie van een effect aangehouden.

- subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Annals of Internal Medicine* 148[11], 832-845.
- Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, Heath C, Sheppard M, Franklyn J, Hobbs FD (2010). A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab.* Aug;95(8):3623-32.
- Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU, et al (2007). The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92[5], 1715-1723.
- Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH, Razvi S, et al (2008). The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93[8], 2998-3007.
- Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R, et al (2008). Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 125[1], 41-48.
- Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN, Villar HCCE, Saconato H, et al (2007). Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. [Review] [83 refs]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [3], CD003419.

## Bijlage 1

Gevonden potentieel relevante studies:

Naam file	aantal
Cochrane Library hypothyroidie systematische reviews vanaf 2005	7
Cochrane Library hypothyroidie controlled trials vanaf 2005	10
Medline vraag 7 subclinical hypothyroidism systematische reviews vanaf 2005	12
Medline vraag 7 subclinical hypothyroidism RCT's. vanaf 2005	34

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1948 to Present>

Search Strategy:

- 
- 1 "schildklierfunctiestoornissen CBO 2011".ti. (0)
  - 2 thyroid diseases/ or euthyroid sick syndromes/ or exp goiter/ or hyperthyroidism/ or hyperthyroxinemia/ or hypothyroidism/ or exp thyrotoxicosis/ (75093)
  - 3 (thyroid\* or euthyroid\* or goiter or hyperthyroid\* or hyperthyrox\* or hypothyroid\* or hypothyros\*).tw. (153518)
  - 4 2 or 3 (173122)
  - 5 "concept P schildklierfunctiestoornissen".ti. (0)
  - 6 (dutch or german or french or english).la. (18293425)
  - 7 4 and 6 (141327)
  - 8 limit 7 to yr="2000 -Current" (50225)
  - 9 \*thyroid diseases/ or \*euthyroid sick syndromes/ or exp \*goiter/ or \*hyperthyroidism/ or \*hyperthyroxinemia/ or \*hypothyroidism/ or exp \*thyrotoxicosis/ (57812)
  - 10 (thyroid\* or euthyroid\* or goiter or hyperthyroid\* or hyperthyrox\* or hypothyroid\* or hypothyros\*).ti. (108373)
  - 11 8 and (9 or 10) (32424)
  - 12 "P focus van schildklierfunctiestoornissen vanaf 2000".ti. (0)
  - 13 hypothyroid\*.tw. (24220)
  - 14 hypothyroidism/ (22651)
  - 15 8 and (13 or 14) (9139)
  - 16 limit 15 to yr="2005 -Current" (5822)
  - 17 Thyroxine/tu [Therapeutic Use] (4681)
  - 18 (Levothyroxine or l-thyroxine or thyroxine).tw. (23035)
  - 19 16 and (17 or 18) (1651) P + drug therapie**
  - 20 "med091027 CBO filter rct Medline START".ti. (0)
  - 21 randomized-controlled-trial.pt. (323083)
  - 22 controlled-clinical-trial.pt. (84089)
  - 23 randomized controlled trial/ (323083)
  - 24 randomi?ed controlled trial?.tw. (57036)
  - 25 random-allocation.af. (74594)

26 double-blind-method.af. (114328)  
 27 single-blind-method.af. (15854)  
 28 (random adj8 (selection? or sample?)).tw. (29587)  
 29 random\$.tw. (584475)  
**30 or/21-29 (798857) rct**  
 31 "med091027 CBO filter rct Medline EINDE".ti. (0)  
 32 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline START".ti. (0)  
 33 meta analysis.pt. (31942)  
 34 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (57784)  
 35 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (3491)  
 36 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (38796)  
 37 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4955)  
 38 medline.tw. and review.pt. (30948)  
 39 (pooled adj3 analy\*).tw. (5620)  
**40 or/33-39 (109035) systrev**  
 41 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline EINDE".ti. (0)  
 42 19 and 40 (26)  
 43 (19 and 30) not 40 (145)  
 44 Humans/ (12255212)  
 45 43 and 44 (130)  
 46 (clinical or overt).tw. (1985293)  
 47 45 and 46 (52)  
 48 42 and 44 (23)  
**49 hypothyroid\*.ti. or \*hypothyroidism/ (16265) P focus**  
**50 48 and 49 (14) med 20111130 vr6 clinical hypothyroidism focus dt systrev**  
 51 subclinical.tw. (22704)  
**52 16 and 44 and 51 (748) P en I en subclinical**  
**53 52 and 40 (12) med 20111130 vr7 subclinical hypothyroidism systrev**  
**54 52 and 30 (75) P en I en rct**  
 55 exp Risk Factors/ (475742)  
 56 valu\*.tw. (1192825)  
 57 disease progression/ (83570)  
 58 co.fs. (1461050)  
 59 exp Age Factors/ (379230)  
 60 (age or complicat\* or risk).ti. (457984)  
 61 or/55-60 (3478056)  
**62 54 and 61 (48) P en I en rct ingeperkt tot progressie van diverse determinanten**  
 63 dt.fs. (1520338)  
**64 62 and (63 or 17 or 18) (35) P en I en rct ingeperkt tot progressie van diverse determinanten met drug therapie = med 20111130 vr7 subclinical hypothyroidism rct.**  
 65 "vraag 7 met inperking op afkapwaarden leeftijd en zwangerschap".ti. (0)  
 66 ((administration adj3 tim\*) or (late adj3 evening) or "at bedtime" or (switching adj3 administra\*)).tw. (11705)  
 67 exp Circadian Rhythm/ (58759)  
 68 ((starting adj3 dos\*) or (full adj5 dos\*) or (low adj5 dos\*)).tw. (106543)



- 69 ad.fs. (998247)
- 70 (regimen or side-effect? or cumulative).tw. (307703)
- 71 or/66-70 (1342213)
- 72 15 and 71 (1294) P en doseringsmoment**
- 73 hypothyroidism/px (304)
- 74 hypothyroid\*.ti. and px.fs. (234)
- 75 "Quality of Life"/ (97106)
- 76 Anxiety/ (45567)
- 77 (morbidity or course or follow-up).tw. (1031568)
- 78 hypothyroidism/co (4685)
- 79 or/73-78 (1156961) relatie met patientervaringen van persisterende klachten**
- 80 72 and 79 (420) P en I en doseringsmoment + patientervaringen**
- 81 80 and (40 or 30) (64)
- 82 81 (64)
- 83 82 (64)
- 84 limit 83 to yr="2005 -Current" (41) med 20111130 vr8 beleid hypothyroidism persisterende klachten systrev rct**
- 85 calcium.ti. (104917)
- 86 72 and 85 (5)
- 87 exp Drug Interactions/ (132358)
- 88 exp Calcium/ (231002)
- 89 calcium.tw. (268602)
- 90 interaction?.tw. (730763)
- 91 or/87-90 (1179613) drug interactions met name calcium**
- 92 19 and 91 and (40 or 30) (2)
- 93 limit 92 to yr="2005 -Current" (2)
- 94 19 and 91 (82)
- 95 94 and 44 (64)
- 96 limit 95 to yr="2005 -Current" (64)
- 97 96 and 49 (34) med 20111130 vr8 beleid hypothyroidism persisterende klachten drug interactions**
- 98 from 84 keep 1-41 (41)

## 8. Wat is het beleid bij persisterende klachten bij een patiënt met klinische hypothyreoïdie die medicamenteus adequaat behandeld lijkt?

### Inleiding

Een deel van de patiënten (circa 10%) die zijn behandeld met levothyroxine en een normaal serum TSH hebben, is niet tevreden met de uitkomst van de behandeling omdat ze nog klachten hebben. Saravanan et al (2002) lieten zien dat het psychisch welbevinden van patiënten na behandeling met levothyroxine significant minder was dan bij een controlegroep die qua sekse- en leeftijdssamenstelling vergelijkbaar was. In een meer recent onderzoek vonden Saravanan et al (2006) dat vrij T4 en TSH in een groep patiënten die vervangingstherapie hadden ondergaan, sterk gecorreleerd waren met de scores op de General Health Questionnaire-12, maar niet met Hospital Anxiety and Depression Scale scores. Zij merkten evenwel op dat: *“it is possible that in the general population without thyroid dysfunction, variation in thyroid hormone levels across the reference range is also a determinant of psychological well-being”*.

Er zijn ook patiënten bij wie de medicatie niet voldoende aanslaat. Het gaat dan niet om gebrekkige therapietrouw of een mogelijk te lage dosering bij (ernstig) overgewicht, maar om het optreden van geneesmiddeleninteracties, de gelijktijdige aanwezigheid van andere aandoeningen of mogelijk om een voedingspatroon dat efficiënte resorptie van levothyroxine verhindert.

### Methode

Er is gezocht naar systematische reviews van RCT's of naar oorspronkelijke RCT's, gepubliceerd vanaf 2005, waarin levothyroxine werd vergeleken met placebo of geen behandeling bij mensen met subklinische hypothyreoïdie. De volledige zoekstrategie is opgenomen in bijlage 1.

### Resultaten

Er werden twee niet-systematische reviews (Okosieme, 2011 en Ward, 2010) gebruikt bij ontbreken van systematische reviews, en er werd 1 RCT (Bolk et al, 2010) geselecteerd. In bijlage 1 is de volledige zoekstrategie opgenomen.

De individuele variatie in uitkomsten na behandeling zou kunnen samenhangen met genetische verschillen in dejodinasen en transporteiwitten. Panicker et al (2009) signaleerden een negatieve samenhang tussen dejodinase genotype (Thr92Ala polymorfisme) en psychisch welbevinden en een positieve samenhang van dit genotype met de respons op combinatietherapie. In de studie van Appelhof et al (2005) werd geen associatie tussen dit polymorfisme en welbevinden of respons op combinatietherapie gevonden. OATP1C1 polymorfismen zijn volgens Van der Deure et al (2008) geassocieerd met vermoeidheid en depressie maar verklaren geen verschillen in neurocognitief functioneren noch de voorkeur voor combinatietherapie of monotherapie.

Volgens Ward (2010) kunnen de volgende geneesmiddelen de absorptie van levothyroxine beperken:

- Proton-pomp remmers
- Calciumzouten
- Aluminium- en magnesiumhydroxide
- Calciumcarbonaat
- Sucralfaat
- Orlistat

- ionenuitwisseling polymeer
- ijzersulfaat
- galzuur bindende harsen.

Andere ziekten die kunnen leiden tot het niet of onvoldoende aanslaan van levothyroxine door de opname van thyroxine in het lichaam te beperken, zijn volgens Ward (2010):

- *Helicobacter pylori* infectie
- Atrofische gastritis
- Giardiasis en andere infecties met parasieten
- Coeliakie
- Lactose intolerantie
- Kortedarmsyndroom
- Chronische inflammatoire darmziekten.

Volgens Ward (2010) kunnen koffie, in mindere mate voedingsvezels, en citrusvruchten de resorptie van thyroxine belemmeren. In het algemeen wordt dan ook aanbevolen om tenminste een half uur voor het ontbijt de thyroxine tabletten in te nemen. Bolk et al (2010) hebben in cross-over trial (n=105) onderzocht of de tabletten niet even zo goed tegen bedtijd kunnen worden ingenomen. In deze trial met matige tot lage kwaliteit van bewijs bleek het behandelingseffect wanneer levothyroxine 's avonds in plaats van 's ochtend werd ingenomen als volgt:

- daling van thyrotropine met 1,25 mIU/L ( $p < 0,001$ );
- toename van vrij thyroxine met 0,07 ng/dL ( $p = 0,01$ );
- toename van totaal trijodothyronine met 6,5 ng/dL ( $p = 0,02$ );
- geen verschil voor kwaliteit van leven (SF-36), en angst en depressie (HADS-schaal).<sup>29</sup>

De studie van Bolk et al (2010) bracht ook aan het licht dat veranderingen in de spiegel van schildklierhormonen (TSH, T4 en T3) niet tot gevolg hadden dat veranderingen in de kwaliteit van leven optraden. Mogelijk heeft dit te maken met gewichtstoename als gevolg van de medicamenteuze behandeling en het onvermogen het extra gewicht weer kwijt te geraken. Maar er worden ook andere oorzaken genoemd, zoals recent ontdekte metabolieten van schildklierhormonen zoals thyronamine die niet wordt vervangen door levothyroxine en zo de kwaliteit van leven kan beïnvloeden. Overigens hadden Roos et al (2005) eerder al gesignaleerd dat een hoge dosis levothyroxine waarmee schildklierhormoonspiegels sneller werden genormaliseerd dan bij een lage dosis levothyroxone, niet leidden tot een snellere normalisatie van de kwaliteit van leven.

Trials die directe informatie kunnen verschaffen over het te volgen beleid bij persisterende klachten

<sup>29</sup> GRADE-beoordeling: risk of bias (0), indirectness (0 of -1; dit is afhankelijk van de vraag of thyrotropine niveau, vrij thyroxine en total trijodothyronine al of niet patiënt-relevante uitkomstmaten zijn. Indien niet patiënt-relevant betreft het indirect bewijs dus afwaardering met -1), imprecision (-1 voor thyrotropine. Een behandelingseffect van 1,0 mIU/L wordt klinisch relevant geacht. Ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval [0,60 – 1,89] is met 0,60 kleiner dan 1), inconsistency (n.v.t.), publicatiebias (0). Voor de uitkomst kwaliteit van leven: risk of bias (0), indirectness (0), imprecision (-2; in het algemeen wordt een verschil van  $\geq 2$  op de SF-36 als een klinisch relevant verschil beschouwd. Voor vrijwel alle SF-36 items hebben boven- en ondergrens zowel een verschillend teken als een getal groter dan 2. M.a.w. het is onduidelijk of er klinisch relevante verschillen zijn, en zo ja, ten gunste van welke interventie ze uitvallen).

bij een patiënt die medicamenteus adequaat behandeld lijkt, ontbreken.

### Conclusie

<p><b>Kwaliteit van bewijs:</b> -</p>	<p>Er is nog onvoldoende evidence over de gevolgen van diverse polymorfismen voor het te volgen klinische beleid.</p> <p>Geneesmiddeleninteracties en diverse aandoeningen kunnen de effectiviteit van levothyroxine beperken.</p> <p><i>Ward, 2010; Okosieme, 2011</i></p>
<p><b>Kwaliteit van bewijs:</b> matig tot laag</p>	<p>Gebruik van thyroxine 's avonds in plaats van 's ochtends lijkt voor kwaliteit van leven en angst en depressie geen verschil te maken, en lijkt een gunstiger effect te hebben op thyrotropine, vrij thyroxine en totaal trijodothyroxine.</p> <p><i>Bolk et al, 2010</i></p>

### Referenties

Appelhof BC, Peeters RP, Wiersinga WM, et al (2005). Polymorphisms in type 2 deiodinase are not associated with well-being, neurocognitive functioning, and preference for combined thyroxine/3,5,3'-triiodothyronine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6296-9

Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A, et al (2010). Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Archives of Internal Medicine* 170[22], 1996-2003.

Dayan CM, Panicker V (2009). Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation. *Nat Rev Endocrinol*. Apr;5(4):211-8.

Deure WM van der, Appelhof BC, Peeters RP, et al (2008). Polymorphisms in the brain-specific thyroid hormone transporter OATP1C1 are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:804-11

Okosieme, Onyebuchi E (2011). Thyroid hormone replacement: current status and challenges. *Expert Opin. Pharmacother.* 12(15):2315-2328.

Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, et al (2009). Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1623-9

Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. (2005) The starting dose of

levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial.  
*Arch Intern Med* 165:1714-20

Ward, Laura S (2010). The difficult patient: drug interaction and the influence of concomitant diseases on the treatment of hypothyroidism *Arq Bras Endocrinol Metab.* 54/5, 435-442.

## Bijlage 1

Gevonden potentieel relevante studies:

Naam file	aantal
Cochrane Library hypothyroidie systematische reviews vanaf 2005	7
Cochrane Library hypothyroidie controlled trials vanaf 2005	10
Medline vraag 8 beleid hypothyroidism persisterende klachten systematische reviews RCT's vanaf 2005	41
Medline vraag 8 beleid hypothyroidism persisterende klachten drug interactions systematische reviews RCT's vanaf 2005	33

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1948 to Present>

Search Strategy:

- 
- 1 "schildklierfunctiestoornissen CBO 2011".ti. (0)
  - 2 thyroid diseases/ or euthyroid sick syndromes/ or exp goiter/ or hyperthyroidism/ or hyperthyroxinemia/ or hypothyroidism/ or exp thyrotoxicosis/ (75093)
  - 3 (thyroid\* or euthyroid\* or goiter or hyperthyroid\* or hyperthyrox\* or hypothyroid\* or hypothyros\*).tw. (153518)
  - 4 2 or 3 (173122)
  - 5 "concept P schildklierfunctiestoornissen".ti. (0)
  - 6 (dutch or german or french or english).la. (18293425)
  - 7 4 and 6 (141327)
  - 8 limit 7 to yr="2000 -Current" (50225)
  - 9 \*thyroid diseases/ or \*euthyroid sick syndromes/ or exp \*goiter/ or \*hyperthyroidism/ or \*hyperthyroxinemia/ or \*hypothyroidism/ or exp \*thyrotoxicosis/ (57812)
  - 10 (thyroid\* or euthyroid\* or goiter or hyperthyroid\* or hyperthyrox\* or hypothyroid\* or hypothyros\*).ti. (108373)
  - 11 8 and (9 or 10) (32424)
  - 12 "P focus van schildklierfunctiestoornissen vanaf 2000".ti. (0)
  - 13 hypothyroid\*.tw. (24220)
  - 14 hypothyroidism/ (22651)
  - 15 8 and (13 or 14) (9139)
  - 16 limit 15 to yr="2005 -Current" (5822)
  - 17 Thyroxine/tu [Therapeutic Use] (4681)
  - 18 (Levothyroxine or l-thyroxine or thyroxine).tw. (23035)
  - 19 16 and (17 or 18) (1651) P + drug therapie**
  - 20 "med091027 CBO filter rct Medline START".ti. (0)
  - 21 randomized-controlled-trial.pt. (323083)
  - 22 controlled-clinical-trial.pt. (84089)
  - 23 randomized controlled trial/ (323083)
  - 24 randomi?ed controlled trial?.tw. (57036)
  - 25 random-allocation.af. (74594)
  - 26 double-blind-method.af. (114328)

27 single-blind-method.af. (15854)  
 28 (random adj8 (selection? or sample?)).tw. (29587)  
 29 random\$.tw. (584475)  
**30 or/21-29 (798857) rct**  
 31 "med091027 CBO filter rct Medline EINDE".ti. (0)  
 32 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline START".ti. (0)  
 33 meta analysis.pt. (31942)  
 34 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (57784)  
 35 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (3491)  
 36 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (38796)  
 37 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4955)  
 38 medline.tw. and review.pt. (30948)  
 39 (pooled adj3 analy\*).tw. (5620)  
**40 or/33-39 (109035) systrev**  
 41 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline EINDE".ti. (0)  
 42 19 and 40 (26)  
 43 (19 and 30) not 40 (145)  
 44 Humans/ (12255212)  
 45 43 and 44 (130)  
 46 (clinical or overt).tw. (1985293)  
 47 45 and 46 (52)  
 48 42 and 44 (23)  
**49 hypothyroid\*.ti. or \*hypothyroidism/ (16265) P focus**  
**50 48 and 49 (14) med 20111130 vr6 clinical hypothyroidism focus dt systrev**  
 51 subclinical.tw. (22704)  
**52 16 and 44 and 51 (748) P en I en subclinical**  
**53 52 and 40 (12) med 20111130 vr7 subclinical hypothyroidism systrev**  
**54 52 and 30 (75) P en I en rct**  
 55 exp Risk Factors/ (475742)  
 56 valu\*.tw. (1192825)  
 57 disease progression/ (83570)  
 58 co.fs. (1461050)  
 59 exp Age Factors/ (379230)  
 60 (age or complicat\* or risk).ti. (457984)  
 61 or/55-60 (3478056)  
**62 54 and 61 (48) P en I en rct ingeperkt tot progressie van diverse determinanten**  
 63 dt.fs. (1520338)  
**64 62 and (63 or 17 or 18) (35) P en I en rct ingeperkt tot progressie van diverse**  
**determinanten met drug therapie = med 20111130 vr7 subclinical hypothyroidism rct.**  
 65 "vraag 7 met inperking op afkapwaarden leeftijd en zwangerschap".ti. (0)  
 66 ((administration adj3 tim\*) or (late adj3 evening) or "at bedtime" or (switching adj3  
 administra\*)).tw. (11705)  
 67 exp Circadian Rhythm/ (58759)  
 68 ((starting adj3 dos\*) or (full adj5 dos\*) or (low adj5 dos\*)).tw. (106543)  
 69 ad.fs. (998247)

- 70 (regimen or side-effect? or cumulative).tw. (307703)
- 71 or/66-70 (1342213)
- 72 15 and 71 (1294) P en doseringsmoment**
- 73 hypothyroidism/px (304)
- 74 hypothyroid\*.ti. and px.fs. (234)
- 75 "Quality of Life"/ (97106)
- 76 Anxiety/ (45567)
- 77 (morbidity or course or follow-up).tw. (1031568)
- 78 hypothyroidism/co (4685)
- 79 or/73-78 (1156961) relatie met patientervaringen van persisterende klachten**
- 80 72 and 79 (420) P en I en doseringsmoment + patientervaringen**
- 81 80 and (40 or 30) (64)
- 82 81 (64)
- 83 82 (64)
- 84 limit 83 to yr="2005 -Current" (41) med 20111130 vr8 beleid hypothyroidism persisterende klachten systrev rct**
- 85 calcium.ti. (104917)
- 86 72 and 85 (5)
- 87 exp Drug Interactions/ (132358)
- 88 exp Calcium/ (231002)
- 89 calcium.tw. (268602)
- 90 interaction?.tw. (730763)
- 91 or/87-90 (1179613) drug interactions met name calcium**
- 92 19 and 91 and (40 or 30) (2)
- 93 limit 92 to yr="2005 -Current" (2)
- 94 19 and 91 (82)
- 95 94 and 44 (64)
- 96 limit 95 to yr="2005 -Current" (64)
- 97 96 and 49 (34) med 20111130 vr8 beleid hypothyroidism persisterende klachten drug interactions**
- 98 from 84 keep 1-41 (41)