Rijks*universiteit* Groningen

Wetenschapswinkel
voor Geneesmiddelen

Pieterneef

RuG

TER INZAGE!
(15x) ook lecture Gauka.

Klachten bij de behandeling van hypothyreoïdie

'The thyroid Solution'

Karin Weel

Ridha Arem M.D.

oktober 1992

Klachten bij de behandeling van hypothyreoïdie

Verslag van een doctoraalonderzoek,
uitgevoerd door:

Karin Weel

onder begeleiding van:

Nicolien Wieringa
Rein Vos

Wetenschapswinkel voor Geneesmiddelen
Rijksuniversiteit Groningen

oktober 1992

Inhoudsopgave

pagina

Voorwoord 1

Hoofdstuk 1: Inleiding. Probleemanalyse en vraagstelling 2
- 1.1 Inleiding
- 1.2 De schildklierpreparaten
- 1.3 Het van de markt verdwijnen van Thyranon
- 1.4 De schildklierpatiënten en de Schildklierstichting Nederland
- 1.5 Het melden van klachten bij de Medicijnlijn
- 1.6 Waarom een onderzoek?
- 1.7 Doel- en vraagstellingen
- 1.8 Methodes van onderzoek

Hoofdstuk 2: Literatuuronderzoek 8
- 2.1 Inleiding
- 2.2 Methode van onderzoek
- 2.3 De fysiologie van de schildklier
  - 2.3.1 De functie van de schildklierklier
  - 2.3.2 Vorming van schildklierhormonen
  - 2.3.3 Binding van schildklierhormonen in het bloed
  - 2.3.4 Omzetting van T4 in T3
  - 2.3.5 Regulering van de schildklieractiviteit
- 2.4 Hyper- en hypothyreoidie
  - 2.4.1 Hyperthyreoidie
  - 2.4.2 Hypothyreoidie
- 2.5 Invloeden van en op de schildklier
  - 2.5.1 Invloeden van de schildklier op hypofysaire systemen
  - 2.5.2 Andere dan thyroidale invloeden op de schildklier
    - 1 Geneesmiddelen en andere toegediende stoffen
    - 2 Lichamelijke toestand
- 2.6 Behandeling van hypothyreoidie
  - 2.6.1 Substitutie met hormoonpreparaten
  - 2.6.2 Bepaling van de schildklierfunctie
- 2.7 Discussie
  - 2.7.1 Euthyreoïdie of geen euthyreoïdie?
  - 2.7.2 Waarom problemen bij de overgang van schildklierpoeder op T4?
- 2.8 Samenvatting

Hoofdstuk 3: Interviews met endocrinologen 22
- 3.1 Inleiding
- 3.2 Methode van onderzoek
- 3.3 Resultaten
  - 3.3.1 Antwoorden op vragen m.b.t. de discussiepunten
    - 1 Bloedplasmaspiegelbepalingen
    - 2 Parameters voor perifere activiteit
    - 3 Hypothyreoïdie in perifere weefsels?
    - 4 Behandeling met T3
    - 5 Hypothyreoïdie: klachtenvrij te behandelen?
    - 6 Andere oorzaken van klachten

3.3.2 Antwoorden op vragen m.b.t. persoonlijke ervaringen met de problematiek
1 De behandeling van hypothyreoïdie
2 Ervaringen met de door patiënten gemelde klachten
3.4 Discussie

Hoofdstuk 4: Enquête van de Schildklierstichting Nederland 36
4.1 Inleiding
4.2 Doel- en vraagstellingen
4.3 Methode van onderzoek
4.4 Resultaten van de enquête
4.4.1 Respons
4.4.2 Analyse van de klachten tijdens geneesmiddelengebruik
4.4.3 Nadere beschouwing van de klachten
4.4.4 'Altijd hypothyreoïdie' versus 'eerst hyper-, dan hypothyreoïdie'
4.4.5 Overgewicht
4.5 Discussie en conclusies

Hoofdstuk 5: Interviews met hypothyreoïdiepatiënten 50
5.1 Inleiding
5.2 Methode van onderzoek
5.3 Resultaten
5.3.1 Patiënt A
5.3.2 Patiënt B
5.3.3 Patiënt C
5.3.4 Patiënt D
5.3.5 Patiënt E
5.3.6 Patiënt F
5.3.7 Patiënt G
5.4 Discussie

Hoofdstuk 6: Melding van bijwerkingen bij het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen 60
6.1 Inleiding
6.2 Methode van onderzoek
6.3 Resultaten
6.4 Discussie

Hoofdstuk 7: Discussie, conclusies en aanbevelingen 69
7.1 Discussie
7.2 Conclusies
7.3 Aanbevelingen

Referenties 74

Bijlagen:
1 Bijsluiters schildklierpreparaten
2 Vragenlijst bij de interviews met schildklierdeskundigen
3 Enquête van de Schildklierstichting Nederland
4 Vragenlijst bij de interviews met hypothyreoïdiepatiënten
5 Ziektegeschiedenissen van de geïnterviewde hypothyreoïdiepatiënten

Voorwoord

Een onderzoek doe je nooit alleen, zeker niet als je met een onderzoeksvraag van een patiëntenvereniging bezig bent. Een groot aantal mensen is bij dit onderzoek betrokken geweest, allen vanuit een eigen invalshoek en deskundigheid.
Van patiëntenzijde hebben wij samengewerkt met Mevrouw van den Heuvel, die als eerste contact met de Wetenschapswinkel voor Geneesmiddelen opnam, om de problemen bij de behandeling van hypothyreoïdie aan te kaarten. Vervolgens werd met Marjan Steenhof van het bestuur van de Schildklierstichting Nederland samengewerkt om de gegevens van de enquête goed te kunnen uitwerken en de patiënteninterviews te organiseren. Later is ook Hans La Rose vanuit het bestuur van de Schildklierstichting betrokken geraakt bij de begeleidingscommissie van het onderzoek.
Zonder de medewerking van alle mensen die zijn geïnterviewd was dit rapport niet tot stand gekomen. Zowel de leden van de Schildklierstichting Nederland als de schildklierdeskundigen zijn wij veel dank verschuldigd voor de tijd die zij in dit onderzoek hebben gestoken.
Op de leden van de begeleidingscommissie hebben wij steeds weer een beroep kunnen doen, waarvoor veel dank. Hun inbreng is van groot belang geweest voor het bepalen van de richting die wij op zouden gaan en de aanpak daarbij.
Ook een woord van dank aan de medewerkers van het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen, die ons alle gelegenheid gaven om de gewenste informatie boven water te halen en die ons daarbij door hun hulp veel werk hebben bespaard.
Tot slot zijn er nog twee mensen die veel tijd hebben gestoken in de verwerking en analyse van de gegevens van de enquête van de Schildklierstichting Nederland. Rini Bom en Johan Hoek worden hiervoor zeer hartelijk bedankt.

Oktober 1992

Nicolien Wieringa
Karin Weel

Hoofdstuk 1.

Probleemanalyse en vraagstelling.

1.1 Inleiding

In het voorjaar van 1990 werd de Wetenschapswinkel voor Geneesmiddelen van de Rijksuniversiteit Groningen benaderd door een schildklierpatiënte met een vraag, waarvan het antwoord mogelijk niet alleen voor haarzelf maar ook voor andere schildklierpatiënten relevant zou kunnen zijn.
Zijzelf was, na behandeling van een te snel werkende schildklier, hypothyreotisch geworden, en werd daarvoor al jarenlang naar tevredenheid behandeld met het schildklierpoederpreparaat Thyranon. Dit middel was tot enige jaren geleden in Nederland het meest gebruikte middel bij de behandeling van patiënten die lijden aan hypothyreoïdie. Thyranon werd eind 1987 uit de handel genomen. De patiënte was vervolgens, evenals vele andere hypothyreoïdiepatiënten, gedwongen over te schakelen op een synthetische schildklierpreparaat, in haar geval Thyrax. Synthetische levothyroxinepreparaten als bijvoorbeeld Thyrax waren al langere tijd voor handen. Ondanks de voordelen die het nieuwe preparaat de patiënte leek te bieden (zie § 1.2), beviel de overschakeling haar slecht. Zo goed als ze zich gevoeld had tijdens gebruik van Thyranon, zo slecht voelde ze zich nu ze Thyrax slikte. Haar gewicht nam toe, ze had een opgeblazen gevoel in de buik en erg veel last van diarree. Ook voor andere hypothyreoïdiepatiënten bleek de overschakeling op een synthetisch levothyroxinepreparaat niet altijd probleemloos te verlopen. Als contactpersoon van de Schildklierstichting Nederland, de landelijke vereniging voor schildklierpatiënten, hoorde ze vele soortgelijke klachten van andere patiënten die gedwongen waren over te stappen op gebruik van een T4-preparaat, nadat Thyranon uit de handel werd genomen. Diverse patiënten bleven langere tijd na de overschakeling klachten houden als vermoeidheid, gewichtstoename zonder toegenomen voedselinname, spierpijn en diarree, ook wanneer ze volgens hun behandelend arts goed op het nieuwe middel waren ingesteld, met goede bloedspiegelwaardes. Deze klachten had men niet toen men Thyranon gebruikte, en ze bleken vaak niet van voorbijgaande aard te zijn. De klachten blijken ernstig in te kunnen grijpen in het leven van een patiënt. Een aantal patiënten is recentelijk weer overgegaan op gebruik van een schildklierpoederpreparaat, thyreoïdumcapsules. Dit is op recept leverbaar en de capsules moeten door de apotheker zelf bereid worden uit schildklierpoeder, dat als grondstof nog steeds in Nederland verkrijgbaar is. Ook de eerdergenoemde patiënte gebruikt sinds het voorjaar van 1991 dit schildklierpoederpreparaat en haar klachten zijn inmiddels volledig verdwenen.

1.2 De schildklierpreparaten

Eind vorige eeuw werd ontdekt dat het gebruik van gemalen, gedroogde schildklieren van slachtvee kon zorgen voor opheffing van hypothyreotische klachten. Schildklierpoederpreparaten waren lange tijd de enige middelen die men kon gebruiken bij de behandeling van hypothyreoïdie; in Nederland wordt het merkpreparaat Thyranon gebruikt sinds 1928. Pas in de tweede helft van deze eeuw worden preparaten ontwikkeld, waarin het synthetische T4-hormoon werd verwerkt. Al snel werden de theoretische voordelen van deze synthetische schildklierpreparaten ten opzichte van de tot dan toe gebruik-

te schildklierpoederpreparaten naar voren gebracht. In de eerste plaats was van de nieuwe synthetische preparaten de hoeveelheid schildklierhormoon nauwkeuriger vast te stellen. De hoeveelheid activiteit van het onzuivere, dierlijke schildklierpoeder werd gestandaardiseerd op basis van het jodiumgehalte. Omdat schildklierpoeder echter ook niet-actieve jodiumbevattende bestanddelen heeft, betekent een constant jodiumgehalte niet per definitie een constante hoeveelheid actieve hormonen in schildklierpoeder. Verder werd op theoretische gronden als nadeel van schildklierpoederpreparaten aangegeven, dat deze naast het hormoon T4 ook het hormoon T3 bevat. T4 kan in het lichaam naar behoefte worden omgezet in T3. Wanneer T3 kant en klaar wordt geleverd aan het lichaam door middel van schildklierpoeder, kan de werking van T3 echter niet worden aangepast aan de behoefte van het lichaam, zodat teveel schildklierhormoon actief kan zijn.
Langzamerhand schakelde men over op gebruik van synthetische schildklierpreparaten bij de behandeling van hypothyreoïdie. In 1976 betrof in Amerika 52% van de recepten voor schildklierpreparaten recepten voor schildklierpoeder (Sawin, 1978); in 1982 was dit 40% (Sawin, 1984). Het eerste synthetische T4-preparaat kwam in Nederland in de handel in 1980, en vanaf die tijd raakte het gebruik van synthetische T4-preparaten in zwang. De momenteel meestgebruikte T4-preparaten Thyrax, Eltroxin en Euthyrox werden in het begin van jaren tachtig geregistreerd (zie tabel I). Daarnaast was sinds de jaren zestig het synthetische T3-preparaat Cytomel verkrijgbaar. T3 wordt over het algemeen slechts voor een beperkt aantal therapeutische doeleinden gebruikt, met name wanneer een snel effect van schildklierhormonen gewenst is. Sinds de zomer van 1991 is Cytomel in Nederland nog maar op beperkte schaal te verkrijgen; dit middel is momenteel slechts op speciale indicatie uit voorraad leverbaar.
De schildklierpreparaten, die in Nederland verkrijgbaar zijn of zijn geweest, zijn weergegeven in tabel I. In bijlage 1 van dit rapport zijn de bijsluiters van de schildklierpreparaten opgenomen, alsook die van enkele produkten die in Duitsland en België in de handel zijn.

Tabel 1.1: De schildklierpreparaten die in Nederland verkrijgbaar zijn of zijn geweest.

	Preparaatnaam	Verkrijgbaar sinds (-tot)
Schildklierpoederpreparaten:	Thyranon	1928 (-1988)
	Thyreoïdum	?
T4-preparaten:	Eltroxin	1981
	Euthyrox	1983
	Thyrax	1980
	Levothyroxinum natricum	1980
T3-preparaat:	Cytomel	1960 (-1992)

1.3 Het van de markt verdwijnen van Thyranon

In 1963 trad de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (WGV) in werking. Als direct gevolg van de inwerkingtreding van deze wet, en mede onder druk van de in 1965 door de EG vastgestelde eerste Farmaceutische Richtlijn, moesten

vanaf dat moment alle geneesmiddelen worden geregistreerd alvorens zij op de markt konden worden gebracht. Bij de aanvraag voor registratie van een geneesmiddel bij het College ter beoordeling van geneesmiddelen, dient de fabrikant uitgebreide dokumentatie over te leggen waaruit de kwaliteit, effectiviteit en veiligheid van het middel naar voren komt. Toen in 1963 de WGV in werking trad, kregen alle geneesmiddelen die op dat moment in de handel waren een voorlopige registratie, welke daarna volgens de normale procedure van beoordeling van de dossiers van deze producten, omgezet zou moeten worden in een definitieve registratie. De beoordeling van deze voorlopig geregistreerde middelen bleek langer te duren dan verwacht. In verband met een maatregel van de EG mochten per 20 mei 1990 geen geneesmiddelen met een voorlopige registratie meer verhandeld worden. Producten die op dat moment nog niet definitief waren geregistreerd, moesten van de markt worden gehaald (Pharm. Weekblad 1990: 495-501).
Het schildklierpoederpreparaat Thyranon was zo'n geneesmiddel dat in 1963 een voorlopige registratie kreeg. Om dit preparaat op de markt te kunnen houden, moest de fabrikant beoordeling van het geneesmiddel aanvragen en daarbij die dokumentatie voorleggen, die aantoont dat het middel voldoet aan de door de wet gestelde criteria met betrekking tot zuiverheid, werkzaamheid en veiligheid. In § 1.2 is echter al geschetst, dat sinds het verschijnen van synthetische schildklierpreparaten de schildklierpoederpreparaten van mindere kwaliteit werden beschouwd. De hoeveelheid actieve hormonen in deze preparaten is minder constant dan die in synthetische preparaten, en de kans op schadelijke effecten zijn daarom groter bij schildklierpoederpreparaten. Daarom zou het niet eenvoudig zijn een positieve beoordeling van Thyranon en daarmee een definitieve registratie te verkrijgen, temeer daar betere alternatieven voor handen waren. Verder kan gesteld worden dat voor de fabrikant van Thyranon, Organon, het economische belang van het op de markt houden van dit produkt niet zo groot was. Dit bedrijf had inmiddels zelf het synthetisch T4-preparaat Thyrax op de markt gebracht en de vraag naar synthetische schildklierpreparaten was groeiend terwijl de vraag naar schildklierpoederpreparaten alleen maar afnam. Een definitieve registratie van Thyranon is dan ook nooit aangevraagd en eind 1987 werd dit middel van de markt genomen (persoonlijke mededeling dhr. Ruijters, Organon).

1.4 De schildklierpatiënten en de Schildklierstichting Nederland

De normale schildklierfunctie kan op verschillende manieren worden verstoord. Een te lage activiteit van de schildklier noemt men hypothyreoïdie en een te hoge schildklieractiviteit hyperthyreoïdie; deze aandoeningen kunnen door verschillende oorzaken ontstaan (zie § 2.4). Verder kunnen ook vergroting van de schildklier zonder verandering van de activiteit (struma) en schildkliercarcinomen voorkomen. Schildklieraandoeningen komen veel voor, bij vrouwen ongeveer 4 keer zo vaak als bij mannen. Epidemiologisch onderzoek naar het voorkomen van dit soort aandoeningen is wel uitgevoerd, maar het blijkt moeilijk exacte getallen te verkrijgen over de situatie in Nederland. Volgens cijfers van het Centraal Bureau voor de Statistiek (C.B.S.) leed in 1986 3% van de Nederlandse bevolking van 18 jaar en ouder aan een schildklieraandoening; 0,6% mannen en 2,4% vrouwen. In 1986 kwam dat neer op een totaal aantal schildklierpatiënten van ruim 200.000, maar het werkelijke aantal lag volgens een schatting van de endocrinologen Hennemann en Krenning op een half miljoen (Farmaceutisch Nieuws, januari 1992). Dat het werkelijke aantal schildklierpatiënten zoveel hoger wordt geschat dan het aantal dat wordt opgegeven door het C.B.S., wordt vermoede-

lijk veroorzaakt door het feit dat vele mensen, met of zonder klachten, met een afwijkende schildklierfunctie (nog) niet als schildklierpatiënt worden herkend en dus niet als zodanig geregistreerd zijn.
In 1987 werd de Schildklierstichting Nederland (S.N.) opgericht. Dit is de patiëntenvereniging voor patiënten met een schildklieraandoening. Na haar oprichting heeft de S.N. een sterke groei doorgemaakt; nu, in 1992 heeft de stichting zo'n 2000 donateurs. Het grootste gedeelte van de donateurs is zelf schildklierpatiënt. Vergeleken met het vermoedelijke totale aantal patiënten met een schildklieraandoening is nog maar een klein gedeelte van de schildklierpatiënten in Nederland lid van de S.N..
Doelstellingen van de S.N. zijn het informeren van schildklierpatiënten en mensen in hun omgeving en het behartigen van hun belangen bij contacten met mensen uit de medische wereld en de farmaceutische industrie. De S.N. is een actieve stichting met contacten door het hele land, driemaandelijks verschijnt de Schildklierkrant en regelmatig worden in het land informatieavonden gehouden. Verder wordt contact onderhouden met onder andere specialisten en fabricanten van geneesmiddelen. Vele patiënten die problemen ondervinden bij het behandelen van hun aandoening vinden gehoor bij de vereniging. Mede door de vele contacten van het stichtingsbestuur met de donateurs (de patiënten) en de donateurs onderling, kan een bundeling van informatie plaatsvinden. Toen de Wetenschapswinkel voor Geneesmiddelen werd benaderd door de in § 1.1 genoemde patiënte vanwege haar problemen met de overschakeling van Thyranon op een T4-preparaat, bleek dat bij de S.N. dit type problemen ook bekend was en dat vele patiënten vergelijkbare klachten melden bij de stichting. De S.N. was dan ook al bezig stappen te ondernemen om de gemelde klachten te inventariseren door middel van een enquête. Daarom is besloten om het onderzoek op te zetten in samenwerking met de S.N..

1.5 Melding van klachten bij de Medicijnlijn

De problemen die patiënten ondervonden na de overgang van Thyranon op een T4-preparaat kwamen terecht bij de S.N.. Echter, ook bij de actie Medicijnlijn van de Consumentenbond, waarbij gedurende een week in januari 1989 telefonisch klachten over geneesmiddelen konden worden gemeld, waren T4-preparaten opgevallen (Meyboom, 1990). Ongeveer 30 klachten van uiteenlopende aard hadden betrekking op T4-preparaten, waarbij het zowel om overals onderdosering leek te gaan. Bovendien bleek het verdwijnen van Thyranon, een 'natuurlijk' en goedkoop middel dat lange tijd goed was bevallen, en gedwongen overschakeling op ondermeer Thyrax, dat een 'chemisch' en duur product werd gevonden, nogal wat weerstand te hebben opgeroepen.

1.6 Waarom een onderzoek?

De problemen bij de overschakeling van Thyranon op een T4-preparaat, die werden geschetst door de patiënte die contact opnam met de Wetenschapswinkel voor Geneesmiddelen, werden dus door meer schildklierpatiënten gemeld. Het aantal mensen in Nederland dat wordt behandeld voor hypothyreoïdie is groot, schildklierpreparaten moeten bij de behandeling van een hypothyreoidie over het algemeen langdurig of zelfs levenslang gebruikt worden. Vele patiënten, die al lange tijd lijden aan een hypothyreoïdie, hebben de overgang van Thyranon naar een T4-preparaat moeten maken. De klachten die worden gemeld blijken voor de patiënt zeer vervelend en kunnen daardoor grote invloed hebben op het leven van de patiënt. Omdat de klachten niet

verbeteren na langer gebruik van het T4-preparaat en de patiënt levenslang een schildklierpreparaat moet blijven gebruiken, leek het zinvol om middels onderzoek het gemelde probleem zo goed mogelijk in kaart te brengen.
De gemelde klachten als vermoeidheid, spierpijn en gewichtstoename na de overgang van een schildklierpoederpreparaat op een T4-preparaat zijn in tegenspraak met de manier waarop door artsen over het algemeen tegen de behandeling van hypothyreoïdie met T4-preparaten wordt aangekeken. Wetenschappelijk onderzoek, waarmee objectief antwoord kan worden gegeven op vragen als: welke klachten treden op, treden ze bij veel mensen op, hoe ernstig en persisterend zijn de klachten, kan een onderbouwing zijn van het nu gesignaleerde probleem. Dit kan als ondersteuning dienen bij het verkrijgen van meer erkenning van dit probleem in de medische wereld en het zoeken naar oplossingen voor behandeling van de klachten.

1.7 Doel- en vraagstellingen

Allereerst is eind 1990 bij de Wetenschapswinkel voor Geneesmiddelen door een student een oriënterende literatuurstudie uitgevoerd, op grond waarvan de klachten die men ervaarde, niet duidelijk konden worden verklaard.
Vervolgens is in het voorjaar van 1991 een onderzoek opgezet; de voornaamste doelstelling hierbij was om een oplossing te vinden waarmee de S.N. en de schildklierpatiënten in het algemeen geholpen zouden kunnen worden. In de eerste plaats was het van belang om het gesignaleerde probleem, namelijk het optreden van klachten bij de overschakeling van Thyranon op een T4-preparaat bij de behandeling van hypothyreoïdie, in kaart te brengen.
Daarnaast kon gezocht worden naar aanwijzingen in theorie en in de praktijk die de problemen zouden kunnen verklaren, wat het vinden van een praktische oplossing voor de patiënten zou kunnen helpen vereenvoudingen.
De belangrijkste vragen, waarop tijdens dit onderzoek een antwoord werd gezocht, zijn:

- Hoe ziet het gesignaleerde probleem er in de praktijk uit op verschillende niveau's: is er iets over dit probleem in de medisch literatuur terug te vinden, in hoeverre zijn artsen op de hoogte van het gesignaleerde probleem en wat is hun mening, en hoe ziet het probleem eruit van de kant van de patiënt (hoeveel en welke hypothyreoïdiepatiënten melden welke klachten)?
- Welke hypotheses op basis van kennis uit medische literatuur kunnen worden opgesteld, die de gemelde klachten zouden kunnen verklaren?
- Welke acties kunnen en moeten worden ondernomen om voor de patiënten een mogelijke oplossing van de problemen te kunnen bewerkstelligen?

Het onderzoek is uitgevoerd door Karin Weel, studente medische biologie aan de Rijksuniversiteit Groningen. Voor de begeleiding werd een commissie samengesteld met daarin de volgende personen:
Dr. H. Piersma, internist Martini Ziekenhuis, Groningen,
Dr. R. Vos, medewerker Farmacie en Samenleving, R.U.G.,
Drs. A. Versluis, hoofd apotheek Academisch Ziekenhuis, Groningen,
Drs. R. Meyboom, stichting Landelijke Registratie Evalutie Bijwerkingen (LAREB), Tilburg,
Mevr. M. Steenhof, lid landelijk bestuur S.N.,
Mevr. D. van den Heuvel, contactpersoon S.N. Noordoost-Nederland,
Dhr. H. La Rose, lid landelijk bestuur S.N.,
Drs. N. Wieringa, coördinator Wetenschapswinkel voor Geneesmiddelen, R.U.G..

De commissie werd met onregelmatige tussenpozen bijeengeroepen om de vordering van het onderzoek te bespreken. Individuele leden van de commissie werden, indien nodig, geraadpleegd voor het geven van informatie of advies.

1.8 Methodes van onderzoek

Het onderzoek is met name inventariserend en hypothesegenererend van karakter. Om de gegevens te verkrijgen die nodig zijn voor het beantwoorden van de in § 1.7 opgestelde onderzoeksvragen, zijn verschillende bronnen van informatie gebruikt.
In de eerste plaats is een literatuuronderzoek uitgevoerd. Doel hiervan was te weten te komen wat er op dit moment bekend is over het schildklierhormoonsysteem, de behandeling van hypothyreoïdie en het gebruik van de verschillende schildklierklierpreparaten. Aan de hand van de uitkomsten van dit literatuuronderzoek werden enkele punten van discussie geformuleerd en hypothesen opgesteld om het optreden van klachten te verklaren.
Vervolgens zijn interviews gehouden met een aantal deskundigen op het gebied van schildklieraandoeningen. Naast vragen over hun ervaringen uit de praktijk bij de behandeling van patiënten met hypothyreoïdie, werden vragen gesteld over hun mening over de discussiepunten en hypothesen, die naar aanleiding van het literatuuronderzoek waren opgesteld.
Onderzocht is in hoeverre in Nederland via 'de officiële kanalen' melding is gedaan van bijwerkingen in samenhang met gebruik van schildklierpreparaten. Het centrale meldingspunt van bijwerkingen voor artsen is het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen (B.B.G.) te Rijswijk; het meldingsbestand van het B.B.G. werd voor dit onderzoek gescreend op het voorkomen van meldingen, waarbij een schildklierpreparaat één van de gebruikte geneesmiddelen was.
Tevens is onderzocht hoe de patiënten het gesignaleerde probleem ervaren. De S.N. heeft op eigen initiatief, voorafgaande aan dit onderzoek, in maart 1991 in de Schildklierkrant een enquête geplaatst, naar aanleiding van de gemelde problemen bij de overschakeling van Thyranon op een T4-preparaat. In deze enquête werden onder andere vragen gesteld over het gebruik van verschillende schildklierpreparaten en het optreden van klachten. Daarnaast werd van een klein aantal patiënten een gedetailleerde behandelingsgeschiedenis beschreven. Hiervoor zijn interviews gehouden met een aantal patiënten, geselecteerd uit de groep respondenten van de S.N.-enquête.
De resultaten van de verschillende delen van het onderzoek worden beschreven in de nu volgende hoofdstukken van dit verslag. In het laatste hoofdstuk wordt de verzamelde informatie in onderlinge samenhang besproken en geïnterpreteerd. In aansluiting hierop worden conclusies geformuleerd en worden aanbevelingen gedaan voor het ondernemen van verdere actie.

Hoofdstuk 2.

Literatuuronderzoek.

2.1 Inleiding

Voordat dieper ingegaan kan worden op de praktische kant van de problemen, die optreden bij patiënten die behandeld worden met schildklierpreparaten, is het uiteraard van belang eerst op de hoogte te komen van de fysiologische achtergronden van de schildklierfunctie. Daarnaast diende te worden onderzocht hoe de behandeling van hypothyreoïdie in de literatuur wordt beschreven, en welke problemen men bij de behandeling van hypothyreoïdie kan tegenkomen. Met name zijn wij hierbij geïnteresseerd in de ervaringen bij het in onbruik raken van schildklierpoederpreparaten ten gunste van synthetische T4-preparaten, in Nederland en in het buitenland.
Verder is het van belang te kijken of er in de literatuur aanwijzingen te vinden zijn die kunnen bijdragen aan het verklaren van de problemen die bij een aantal mensen optreden bij de behandeling van hypothyreoïdie.
In dit hoofdstuk zal het literatuuronderzoek worden beschreven dat is uitgevoerd om meer inzicht te krijgen in het schildklierhormoonsysteem en zaken die dit systeem beïnvloeden. Op basis van de verworven informatie zal besproken worden welke factoren een rol zouden kunnen spelen bij het optreden van klachten bij hypothyreoïdiepatiënten.

2.2 Methode van onderzoek

In de eerste plaats werden enkele humane fysiologieboeken geraadpleegd. Hierin was over het algemeen veel informatie te vinden over het normale functioneren van het schildklierhormoonsysteem, maar ook over de gangbare behandelingwijzen van schildklieraandoeningen wordt in deze boeken het een en ander vermeld.
Voor het verkrijgen van verwijzingen naar de gewenste literatuur werd het MEDLINE CD-ROM zoeksysteem gebruikt. In de literatuur werd gezocht naar artikelen over de huidige behandelmethoden van hypothyreoïdie en ervaringen daarmee. Daarvoor is in het MEDLINE-systeem gezocht naar artikelen vanaf 1985 die betrekking hadden op de trefwoordcombinatie 'hypothyroidism' en 'levothyroxine'. Dit laatste is de algemene term voor T4 of T4-preparaten. Een groot gedeelte van de gevonden literatuur betreft artikelen over humane en klinische studies, hoewel ook verwijzingen naar reviews werden gevonden. Later, toen het mogelijke belang van het enzym 5'-deiodinase duidelijk werd, is gezocht naar literatuur over de werking en de regulatie van dit enzym. Hiervoor is een tweede literatuursearch via MEDLINE uitgevoerd door het trefwoord 'iodide peroxidase' te combineren met de trefwoorden 'hypothyroidism' of 'human'. Van de twee aldus verkregen lijsten werden artikelen verzameld die bruikbaar leken, evenals eventuele nuttige artikelen waarnaar in de eerst verkregen lijst werd verwezen.
In de nu volgende § 2.3 zal het een en ander worden verteld over de functionering van het schildklierhormoonsysteem. Hierna wordt kort iets gezegd over de schildklieraandoeningen hyper- en hypothyreoïdie en over klachten die daarbij kunnen optreden (§ 2.4). Daarna wordt in § 2.5 gesproken over de invloed die het schildklierhormoonsysteem kan hebben op andere lichaamsfuncties, en over factoren die de functionering van het schildklierhormoonsysteem kunnen beïnvloeden. Vervolgens zal aandacht

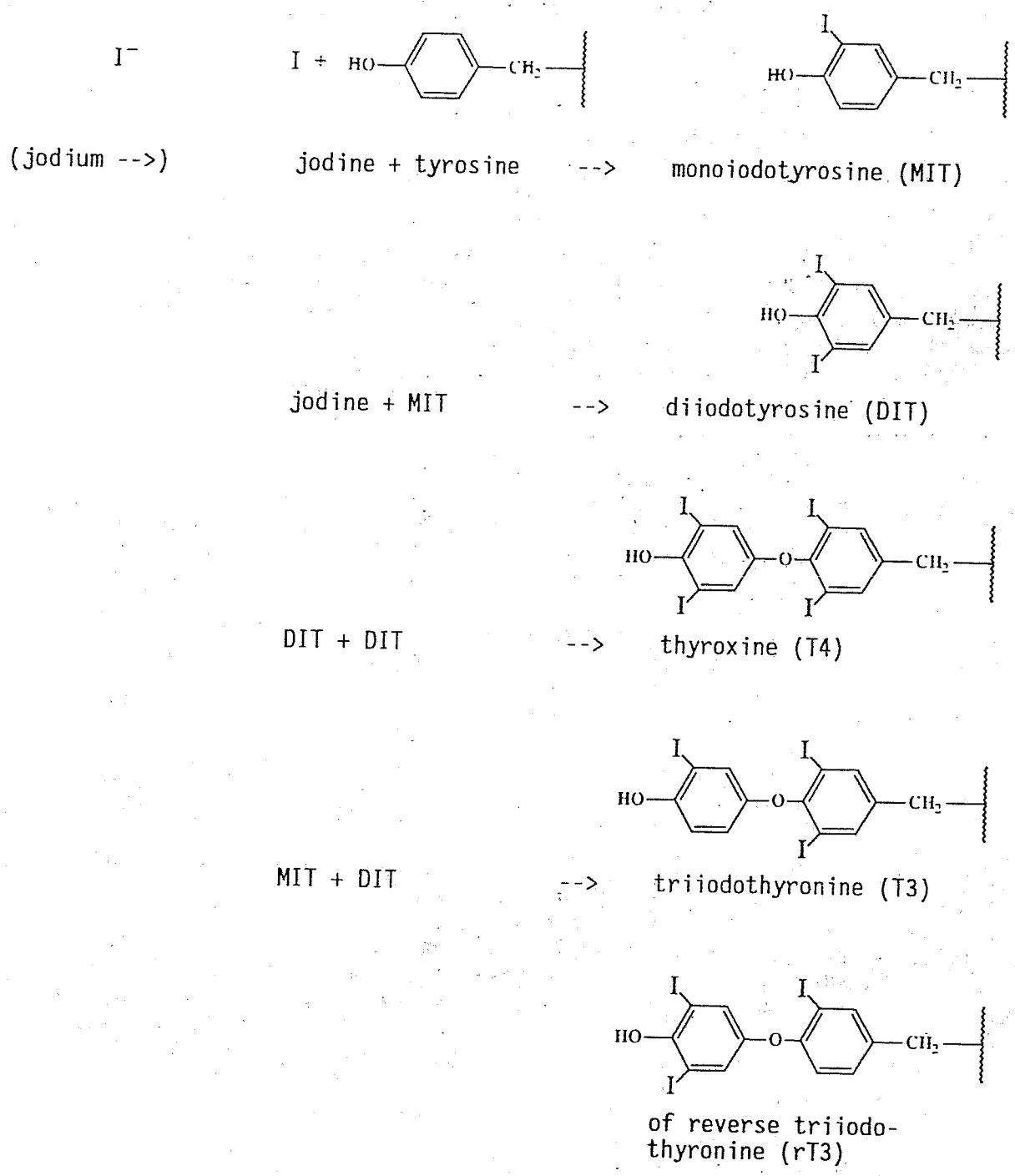
worden besteed aan de behandeling van hypothyreoïdie in § 2.6. Hierbij worden onder meer problemen bij het vaststellen van de schildklierstatus besproken. Daarnaast wordt de aandacht gevestigd op de mogelijke rol van een afgenomen opname en/of vorming van T3 in de periferie bij klachten, gemeld bij de overgang van Thyranon op een T4-preparaat. Tenslotte volgt een korte samenvatting.

2.3 De fysiologie van de schildklier
(Utiger, 1987; Beerne and Levy, eds., 1988; Ganong, ed., 1989).

2.3.1 De functie van de schildklier:
De schildklier is een hormoonproducerende klier die zich in de hals bevindt, ter hoogte van het strottehoofd. De schildklier is verantwoordelijk voor het handhaven van een optimaal niveau van metabolisme in het lichaam. Het schildklierhormoon beïnvloedt de zuurstofconsumptie in lichaamscellen, zorgt voor warmteproductie, reguleert het vet-, koolhydraat- en eiwitmetabolisme en is noodzakelijk voor normale groei en ontwikkeling.

2.3.2 Vorming van schildklierhormonen:
In de schildklier wordt via een actief proces jodium (iodide) uit de circulatie opgenomen en geoxideerd tot iodine. Door binding van iodine aan de 3'-positie van tyrosinemoleculen in de schildklier wordt monoiodotyrosine (MIT) gevormd, dat op zijn beurt weer omgevormd kan worden tot diiodotyrosine (DIT) door binding van iodine aan de 5'-positie (figuur 1). De twee belangrijkste door de schildklier geproduceerde hormonen zijn thyroxine (T4, gevormd uit twee DIT moleculen) en triiodothyronine (T3, gevormd uit een DIT en een MIT molecuul). Daarnaast wordt nog een kleine hoeveelheid 'reverse triiodothyronine' (rT3) gevormd, vermoedelijk door koppeling van een MIT en een DIT molecuul.
T3 is het schildklierhormoon dat in het lichaam de werkelijke biologische activiteit heeft; T4 is weinig en rT3 is niet biologisch actief. Slechts een beperkt gedeelte van het benodigde T3, namelijk zo'n 20%, wordt direkt door de schildklier geleverd. De overige 80% van het circulerende actieve T3 wordt in het lichaam gevormd door omzetting van het door de schildklier geproduceerde T4 in T3 in de perifere weefsels.

2.3.3 Binding van schildklierhormonen in het bloed:
Slechts een klein gedeelte van het circulerende schildklierhormoon komt in de vrije vorm voor. Zo'n 99,95% van het circulerende T4 en 99,5% van het circulerende T3 is gebonden aan plasma-eiwitten. Het grootste gedeelte van het circulerende schildklierhormoon is gebonden aan thyroid binding globulin (TBG). Aangenomen wordt dat alleen de vrije fractie van het hormoon de eigenlijke actieve fractie is (Griffin, 1985), hoewel het niet helemaal uitgesloten is dat ook gebonden T4 in de cel kan worden opgenomen en zo zijn werking kan hebben (Utiger, 1987). De vrije fractie schildklierhormoon is in evenwicht met de hoeveelheid schildklierhormoon op weefselniveau. Deze vrije fractie is tevens verantwoordelijk voor de regulatie van de schildklieractiviteit door aan te grijpen op de hypofyse. De gebonden fractie dient als buffer; bij plotselinge veranderingen in de hoeveelheid vrij hormoon wordt dit opgevangen door aanspraak te maken op de reserve fractie (gebonden) hormoon. Op deze manier wordt voorkomen dat ongewenst grote schommelingen in de actieve hormoon concentraties optreden. Daarnaast wordt door eiwitbinding voorkómen dat de relatief kleine hormoon moleculen verloren gaan in urine; zo wordt jodium bespaard.



Figuur 1: De synthese van schildklierhormonen in de schildklier.

2.3.4 Omzetting van T4 in T3:
Het enzym 5'-deiodinase is verantwoordelijk voor de omzetting van T4 in T3, door verwijdering van iodine van de 5'-positie. Ditzelfde enzym zorgt voor de afbraak van rT3 tot 3,3'-diiodothyronine (T2). Er zijn twee verschillende typen 5'-deiodinase bekend. Het type I 5'-deiodinase (5'-DI) komt in

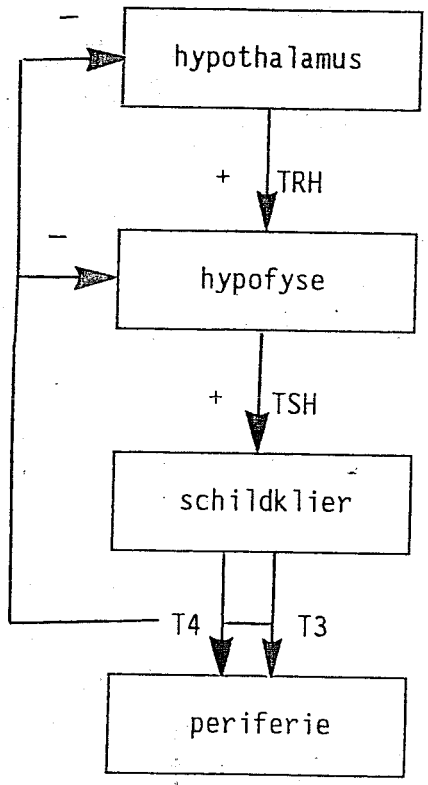
circulerende T3 is afkomstig van deiodinatie van T4 door deze organen. Het type II 5'-deiodinase (5'-DII) komt voor in de hypofyse, hersenschors, bruin vetweefsel en de placenta. De twee typen 5'-deiodinase verschillen niet alleen in verdeling over de weefsels, maar ook in kinetische constantes. Zo heeft 5'-DII bij veel lagere concentraties T4 een optimale activiteit vergeleken met 5'-DI.
De mate van deiodinering van T4 tot T3 blijkt op verschillende manieren te worden beïnvloed. Normaal wordt ongeveer een derde van het circulerende plasma-T4 opgezet in T3. Thyroxine doet de activiteit van 5'-DI toenemen, terwijl die van 5'-DII afneemt. Bij hyperthyreoïdie neemt dan ook de activiteit van 5'-DI toe en die van 5'-DII af, terwijl bij hypothyreoïdie het omgekeerde optreedt. Door deze afgenomen activiteit van 5'-DI is bij hypothyreoïdie 5'-DII relatief belangrijk voor de hoeveelheid T3 in het plasma (Griffin, 1985). T3 inhibeert de activiteit van 5'-DII, maar heeft geen effect op de activiteit van 5'-DI. Er zijn aanwijzingen voor een activerende invloed van het sympatische zenuwstelsel op 5'-DII (Silva, 1988).
In de perifere weefsels waarin 5'-DI een hoge activiteit heeft, wordt T3 gevormd uit T4 en vervolgens weer geëxporteerd naar het plasma, zodat het door andere organen weer gebruikt kan worden door het naar behoefte op te nemen uit het bloed. Sommige vitale organen (b.v. het hart) kunnen om te functioneren alleen T3 gebruiken en zijn dus geheel afhankelijk van het plasma-T3 (Silva, 1988). Voor dergelijke organen is het noodzakelijk dat er voldoende T3 in het plasma aanwezig is.

2.3.5 Regulering van de schildklieractiviteit:
De schildklier wordt tot productie van schildklierhormonen aangezet door het 'thyroid stimulating hormone' (TSH), dat door de hypofyse wordt afgegeven (figuur 2). De productie van dit TSH door de schildklier wordt geactiveerd door het van de hypothalamus afkomstige 'thyroid releasing hormone' (TRH), en afgeremd door negatieve feedback door in het plasma aanwezige vrije schildklierhormonen. Deze negatieve feedback wordt voornamelijk bewerkstelligd door T3, dat in de hypofyse door 5'-DII uit plasma T4 wordt gevormd. Stress remt de afgifte van TSH. Bij proefdieren hebben temperatuurswisselingen ook invloed.
Schildklierhormonen in de circulatie hebben vermoedelijk ook een remmende invloed op afgifte van TRH door de hypothalamus.
Op schildklierniveau blijkt dat naast TSH ook jodium een regulerende werking op de productie van schildklierhormoon heeft. De schildklierhormoonproductie wordt geremd wanneer de hoeveelheid aanwezig jodium een te hoge of een te lage waarde overschreidt. *In vitro* wordt de schildklier ook geremd door T4 en T3 zelf. Tevens is er enige stimulatie van de schildklier door adrenaline via ß-adrenerge receptoren. Ook is beschreven dat er op perifeer niveau autoregulatie, los van de hypofyse-schildklieras, mogelijk is; zo zouden relatief lage T4-plasmaspiegels bij ondergesubstitueerde hypothyreoïdiepatiënten kunnen resulteren in verhoogde T3/T4 ratio's (Krenning en Hennemann, 1986).

2.4 Hyper- en hypothyreoïdie
(Utiger, 1987; Beerne and Levy, eds., 1988; Ganong, ed., 1989; Catz, 1990)

2.4.1 Hyperthyreoïdie:
Wanneer in het lichaam een te grote hoeveelheid schildklierhormoon actief is spreekt men van hyperthyreoïdie. Dit kan diverse klachten tot gevolg hebben die te maken hebben met een verstoorde energiehuishouding. Op plasmaniveau vindt men over het algemeen te hoge T4- en T3-spiegels en

lagere TSH-spiegels dan normaal. Klachten die optreden zijn bijvoorbeeld: nervositeit, gewichtsverlies met een normale (of toegenomen) eetlust, zweten, gevoel van warmte, bloeddrukstijgingen, tremoren, uitpuilende ogen, diarree, afgenomen hevigheid van de menstruatie, emotionele labiliteit en spierslapte. Ook wanneer bij te hoge plasmaspiegels van schildklierhormonen geen echte klachten optreden, blijken er toch veranderingen in de functionering van diverse organen te kunnen ontstaan, die mogelijk op de lange termijn schadelijk zijn. Voorbeelden zijn storingen in de hartfunctie, verhoogde natrium-uitscheiding en osteoporose.



Figuur 2: Regulatie van de schildklierhormoonproductie

Hyperthyreoïdie wordt doorgaans veroorzaakt door een toegenomen afgifte van schildklierhormonen als gevolg van een vergroting van de schildklier. Erfelijke stoornissen komen voor. Tumoren en ontstekingen kunnen een rol spelen, meer voorkomend zijn auto-immuunziekten (Graves' disease). Hyperthyreoïdie als gevolg van een toegenomen TSH-afgifte van de hypofyse komt zelden voor.
Een hyperthyreoïdie kan behandeld worden met geneesmiddelen die de activiteit van de schildklier afremmen (thyreostatica), soms in combinatie met schildklierhormoonpreparaten (thyreomimetica). Een tweede mogelijkheid voor behandeling van hyperthyreoïdie is het operatief verwijderen van de gehele of een gedeelte van de schildklier; deze behandeling kan vrij riskant zijn en wordt tegenwoordig dan ook niet meer zo vaak uitgevoerd. Tenslotte kan een hyperthyreoïdie behandeld worden met een radioactieve joodslok (^{131}I-

slok), een behandeling die vergelijkbaar is met een operatie, maar vanwege het niet-invasieve karakter minder riskant wordt geacht. In ongeveer de helft van de gevallen waarin de schildklier een te hoge activiteit vertoont, geldt dat zonder behandeling van de schildklier na verloop van tijd herstel van de schildklierstoornis optreedt. Niet zelden ontstaat bij patiënten na behandeling van een hyperthyreoïdie middels een operatie of een joodslok een hypothyreoïdie.

2.4.2 Hypothyreoïdie:
Bij hypothyreoïdie, d.w.z. wanneer er een tekort is aan actief schildklierhormoon, treden klachten op die veelal tegengesteld zijn aan de klachten die optreden bij hyperthyreoïdie. Een aantal voorbeelden: gewichtstoename, droge huid, heeshuid, haaruitval, verlaagde lichaamstemperatuur, constipatie, toegenomen hevigheid van de menstruatie, concentratiestoornissen, toegenomen behoefte aan slaap en stijfheid van gewrichten. Bij hypothyreoïdie zijn de plasma T4- en T3-spiegels lager dan normaal, terwijl de TSH-spiegel verhoogd is.
De afgenomen afgifte van schildklierhormonen die de hypothyreoïdie veroorzaakt, is dikwijls het gevolg van auto-immuunreakties (zoals in Hashimoto's disease). Niet zelden echter komt het voor na een behandeling van hyperthyreoïdie. In een poging de productiviteit van de schildklier te remmen is het uiteindelijke resultaat dan een te lage productie van schildklierhormonen. Ook kan hypothyreoïdie optreden door erfelijke stoornissen (congenitale hypothyreoïdie). Weinig voorkomend zijn hypothyreoïdie als gevolg van een afwijkende functionering van de hypofyse (secundaire hypothyreoïdie) of de hypothalamus (tertiaire hypothyreoïdie).
De behandeling van een hypothyreoïdie geschiedt door het toedienen van schildklierhormoonpreparaten (thyreomimetica) ter compensatie van het tekort aan eigen schildklierhormonen (zie § 2.6).

2.5 Invloeden van en op de schildklier

2.5.1 Invloeden van de schildklier op hypofysaire systemen:
De invloed die de schildklier uitoefent op de hypofyse komt op verschillende manieren tot stand. In de eerste plaats is de hypofyse een direct doelorgaan van de schildklierhormonen. Daarnaast hebben schildklierhormonen een indirecte invloed op de hypofyse via de hypothalamus. De hypothalamus geeft TRH af dat de hypofyse stimuleert TSH af te geven, terwijl de in de hypothalamus afgeven dopamine en somatostatine juist remmend werken (Silva, 1988).
Verder beïnvloeden T4 en T3 ook diverse doelorganen van andere hormoonsystemen, die op een of andere wijze door de hypofyse worden gereguleerd. Door de grote variatie aan hormoonsystemen die kunnen worden beïnvloed, kunnen de effecten van T3 en T4 nogal complex zijn (Silva, 1988). Doordat indirect het functioneren van bepaalde systemen in het lichaam wordt beïnvloed door T3 en T4, kunnen problemen optreden die niet direct iets te maken lijken te hebben met een dysfunctionering van de schildklier. Mogelijk kunnen op deze manier enkele klinische problemen die optreden bij hypothyreoïdie worden verklaard.
Bij hypothyreoïdie zijn de volgende veranderingen in hormoonsystemen aangetoond (Silva, 1988; Utiger, 1987):

- Er treedt vaak een afname op van de secretie van groeihormoon. Over het algemeen treedt dan ook bij kinderen met hypothyreoïdie mede als gevolg van een verlaagde hoeveelheid groeihormonen een vertraging van groei en ontwikkeling op.

- De hoeveelheid ACTH en cortisol (bijnierschors-hormoon) zijn niet zelden afgenomen bij hypothyreoïdie. Dit kan een belangrijke rol spelen bij patiënten die bloot staan aan veel 'stress'; hun weerstand kan zijn afgenomen.
- Plasmaspiegels van het hormoon prolactine kunnen zijn toegenomen bij patiënten met hypothyreoïdie. Dit heeft onder andere effect op de vruchtbaarheid.
- Diverse veranderingen kunnen optreden in het functioneren van het hele geslachtshormonensysteem, zowel bij vrouwen als bij mannen. Door de complexiteit van dit systeem zijn de veranderingen niet altijd even duidelijk. Over het algemeen kan gezegd worden dat verlaging op kan treden van de hoeveelheid en van het metabolisme van oestradiol, progestogenen en testosteron. In de praktijk zijn LH- en FSH-spiegels meestal wel normaal, maar de cyclische secretie bij vrouwen kan zijn verstoord. Als gevolg hiervan kunnen onvruchtbaarheid en (bij vrouwen) menstruatiestoornissen voorkomen.
- De water- en zouthuishouding kunnen zijn verstoord. Dit kan het gevolg zijn van veranderingen in ADH-huishouding, maar ook andere (indirecte) effecten van schildklierhormonen kunnen een rol spelen. Te denken valt hierbij aan veranderingen in hart- en nierfunctie en invloeden op de bijnierfunctie.
- Ook de parathyroidfunctie lijkt te kunnen worden beïnvloed, wat van invloed is op de kalkhuishouding en de botvorming.

2.5.2 Andere dan thyroidale invloeden op de schildklier:
(Singer, 1990).
Storingen in de hypothalamus-hypofyse-schildklieras kunnen een directe invloed hebben op de normale functionering van het schildklierhormoonsysteem. Maar daarnaast kan de normale functionering van dit systeem ook indirect beïnvloed worden door andere factoren, zoals gebruik van bepaalde medicijnen, of bepaalde lichamelijke condities. Opvallend is dat effecten van dergelijke factoren vaak betrekking lijken te hebben op de aanwezigheid en activiteit van het hormoon in de periferie. Zoals hieronder verder uiteen gezet zal worden, blijkt dat met name de binding van schildklierhormonen in het plasma en de opname en afbraak van hormonen in de diverse doelorganen door deze factoren kunnen zijn toegenomen of afgenomen. Tot nu toe lijkt het of de normale, centrale regulatie van het schildklierhormoonsysteem niet of nauwelijks door dergelijke factoren wordt beïnvloed. Op deze manier kunnen er dus, wanneer de schildklierfunctie normaal of door hormoonsubstitutie genormaliseerd is, toch veranderingen in plasmaspiegels van schildklierhormonen optreden. Deze veranderingen zijn over het algemeen van tijdelijke aard. Vaak worden de fracties vrije hormonen niet beïnvloed, maar treden veranderingen op in de gebonden fracties.
Wanneer men plasma hormoonspiegels meet om de schildklierfunctie te bepalen, dient men terdege rekening te houden met factoren die op deze manier plasmaspiegels kunnen beïnvloeden. Men loopt anders de kans om de resultaten van dergelijke functietesten verkeerd te beoordelen (Van den Bergh et al., eds., 1990). Zo zou men ten onrechte een schildklierdysfunctie kunnen constateren of juist over het hoofd zien, wanneer de plasmaspiegels van schildklierhormonen worden beïnvloed door andere dan thyroidale factoren.

1 Geneesmiddelen en andere toegediende stoffen:
Vele stoffen kunnen op diverse plaatsen in het schildklierhormoonsysteem ongewenst een rol spelen. Hier worden slechts een paar voorbeelden genoemd.

Zo heeft b.v. fenytoïne (een anti-epilepticum) effect op de binding van schildklierhormonen in het plasma en opname en afbraak van de hormonen. Hormonen als androgenen en oestrogenen (b.v. in anti-conceptiva) beïnvloeden de binding van schildklierhormonen in het bloed. Middelen die iodine bevatten, zoals b.v. amiodaron (in gebruik bij hartritme-stoornissen) blijken de opname van schildklierhormoon en de omzetting van T4 in T3 te doen afnemen. Maar bijvoorbeeld ook adrenerge antagonisten als propanolol (tegen verhoogde bloeddruk), heparine (gaat bloedstolling tegen), het anti-epilepticum fenobarbital, en lithium (in gebruik bij manisch-depressiviteit) kunnen een invloed hebben op het functioneren van het schildklierhormoonsysteem.
Bij patiënten die voor schildklierhormonen afhankelijk zijn van hormoonpreparaten als levothyroxine, kan de absorptie uit het maagdarmkanaal een limiterende factor zijn. Gebruik van middelen als cholestyramine en cholestipol, die in het maagdarmkanaal absorptie van stoffen verminderen door er complexen mee te vormen, kan de biologische beschikbaarheid van hormonen uit schildklierhormoonpreparaten verlagen. Daarnaast is het uiteraard van belang dat patiënten hun substitutietherapie van schildklierhormonen trouw volgen en de preparaten op tijd innemen.

2 Lichamelijke toestand:
Bij zwangerschap kan de hoeveelheid TBG (thyroid binding globuline) zijn toegenomen als gevolg van veranderde plasmaspiegels van oestrogenen, waardoor meer schildklierhormoon gebonden wordt. Plasmaspiegels van T4 en T3 zijn bij zwangerschap verhoogd (Utiger, 1987). Glucocorticoïden, die een rol spelen bij het ervaren van stress, beïnvloeden de binding van schildklierhormonen eveneens. Ook de psychische toestand van een individu lijkt een rol te spelen bij de schildklierfunctie. Gebleken is dat bij een vrij grote groep psychiatrische patiënten (zo'n 10%) de plasmaspiegels van T4 zijn toegenomen ten opzichte van de normale situatie, terwijl de T3-spiegels normaal blijven. Vrij zeldzaam is een perifere weerstand tegen T4. Dit is een erfelijke eigenschap die tot gevolg heeft dat T4 onvoldoende in de periferie wordt opgenomen.
Zeer interessant is het volgende fenomeen. Bij het optreden van plotselinge en/of ernstige ziektebeelden, die niet direct op de schildklierfunctie betrekking hebben (zogenaamde 'non-thyroid illnesses'), blijkt de opname van T3 en de omzetting van T4 in T3 in de periferie af te nemen (Gavin, 1988). Op plasmaniveau vindt men over het algemeen T3-spiegels die lager zijn dan normaal, terwijl de T4-spiegels ongeveer gelijk blijven. Door deze verlaging van T3 in de periferie, ook wel 'low T3 syndrome' genoemd, kan op weefselniveau een lichte hypothyreoïdie optreden. De effecten hiervan op weefselniveau zijn in veel opzichten vergelijkbaar met die bij 'echte' hypothyreoïdie (Hennemann et al., 1988), die optreedt bij blijvende storingen in de schildklierhormoonsysteem zelf. Volgens Griffin (1985) is hypothyreoïdie op weefselniveau bij het 'low T3 syndrome' over het algemeen niet significant.
Bij proefdieren blijkt een vergelijkbaar verschijnsel op te treden wanneer men de dieren laat vasten. Bij langdurig vasten van ratten nemen de productie, de plasmaspiegels en de metabolisering van T3 af, terwijl dezelfde variabelen toenemen wanneer er een grote hoeveelheid caloriën wordt genuttigd. De genoemde veranderingen gelden niet voor T4. Deze afname van productie en verbruik van T3 in de periferie wordt gezien als een nuttig, energiebesparend mechanisme dat bij stress actief wordt. Opname van schildklierhormonen is een actief proces (Edmonds, 1987), al is lange tijd verondersteld dat opname louter berust op diffusie (Utiger, 1987). Het kost dus energie om deze hormonen de cel in te transporteren. Daarnaast zijn

schildklierhormonen verantwoordelijk voor afbraak van eiwitten. Zeker onder stress-omstandigheden, zoals ziekte en herstel, zijn energie en eiwitten kostbaar; vandaar dat het nuttig lijkt om in zo'n geval energie en eiwitten te sparen door de opname en vorming van T3 in de periferie te verlagen (Hennemann et al., boekje Organon, 1990).
De verminderde omzetting van T4 in T3 bij ziekte, stress en vasten is het gevolg van een afname van 5'-DI-activiteit, de activiteit van 5'-DII wordt niet beïnvloed (Larsen et al., 1981). De feedback-werking van schildklierhormoon op de activiteit van de schildklier via de hypofyse blijft wel gehandhaafd, zodat bij zo'n tijdelijke verlaging van het T3-verbruik in de periferie geen aanpassing plaatsvindt door de hypofyse (Silva, 1988).
Bij het ouderworden treden veranderingen op in de functionering van de schildklier, de productie van schildklierhormonen neemt over het algemeen af. Vaak vindt men afwijkende, verlaagde plasmaspiegels van schildklierhormonen bij ouderen, terwijl er geen sprake is van een schildklierproblemen (Krenning en Hennemann, 1986).

2.6 Behandeling van hypothyreoïdie

2.6.1 Substitutie door hormoonpreparaten:

Tot enige tijd geleden werden patiënten met hypothyreoïdie behandeld met schildklierhormoonpreparaten, waarin schildklierpoeder was verwerkt. Dit schildklierpoeder werd verkregen door het drogen en verpulveren van schildklieren van slachtdieren. Deze preparaten bevatten zowel T4 als T3. Gebruik van deze schildklierpoederpreparaten wordt als verre van optimaal beschouwd (Waldstein, 1990). De samenstelling van deze preparaten werd gestandaardiseerd op basis van het gehalte aan jodiumbevattende stoffen (Wiersinga, 1986). In de schildklier komt jodium echter niet uitsluitend in T4 en T3 voor, zodat een standaard hoeveelheid jodium niet een standaard hoeveelheid schildklierhormoon inhoudt. Verder verschilt de T4/T3-ratio in schildklierpoeder van dierlijke herkomst (2-5:1) van die van de menselijke schildklier (10:1). De T4/T3-ratio in de schildklier blijkt ook te kunnen verschillen tussen dieren van één soort, afhankelijk van het voer dat de betreffende dieren kregen. Variaties in de hoeveelheid T4 en T3 die in deze preparaten voorkomen, maken precieze instelling van een juiste dosering schildklierhormoon zo goed als onmogelijk. Daarnaast werd het als een nadeel gezien dat schildklierpoederpreparaten naast T4 ook T3 bevatten. T4 heeft een veel langere halfwaardetijd dan T3, waardoor de hoeveelheid T4 in het lichaam veel meer constant is dan die van T3. Verder is T4 bijna niet biologisch actief; het wordt in het lichaam pas wanneer dat nodig is omgezet in het actieve T3. Door toediening van T3 bij gebruik van schildklierpoederpreparaten is de hoeveelheid actief schildklierhormoon dat in het lichaam aanwezig is echter minder constant en minder aangepast aan de energiebehoefte van het lichaam (Nieuwenhuijzen Kruseman, 1988). Dit kan tot diverse problemen leiden die samenhangen met hyperthyreoïdie.
Er waren dus een aantal theoretische bezwaren tegen het gebruik van schildklierpoederpreparaten, hoewel er maar weinig klinische studies lijken te zijn die deze theoriën ondersteunen (Larsen et al., 1981). In Nederland werd het voorlopig geregistreerde schildklierpoederpreparaat Thyranon onder andere op basis van deze theoretische bezwaren uit de handel genomen in november 1987. Hierna werden voormalige gebruikers van Thyranon overgezet op synthetische T4-preparaten (m.n. Thyrax), die toen ook al volop door andere schildklierpatiënten werden gebruikt.
Diverse hypothyreoïdiepatiënten lijken problemen te hebben ondervonden na de overschakeling van Thyranon op een T4-preparaat (zie § 1.1). Deze pati-

enten meldden na de overgang op een T4-preparaat klachten als vermoeidheid, spierpijn en gewichtstoename, die zouden kunnen samenhangen met een verkeerde instelling van de dosering schildklierhormoon, ware het niet dat deze patiënten over het algemeen op plasmaniveau euthyreoid zijn.

2.6.2 Bepaling van de schildklierfunctie:
De schildklierstatus wordt in de kliniek over het algemeen vastgesteld door bepaling van de concentraties van hormonen in het bloedplasma, die betrekking hebben op de schildklierfunctie. De voorkeur hierbij gaat uit naar de bepaling van de TSH-plasmaspiegel, die de meest duidelijke indicator is van de schildklierfunctie (Gow et al., 1987; Ross, 1988; Gavin, 1988; Helfand and Crapo, 1989; Singer, 1990). Daarnaast worden T4-, en in mindere mate T3-plasmaspiegels bepaald. De totale hoeveelheid schildklierhormonen (vrij en gebonden aan plasma-eiwitten) in het plasma kan bepaald worden, als ook de hoeveelheid vrije hormonen. De totale fractie kan, met name door verandering in de gebonden fractie, door diverse factoren worden beïnvloed (zie § 2.3). Verder lijkt de vrije fractie schildklierhormonen de fractie te zijn die in de periferie actief is, waardoor bepaling van deze vrije fractie een betere parameter lijkt voor de bepaling van de schildklierstatus (Gavin, 1988; Bindels and Meinders, 1988) dan de bepaling van de totale fractie schildklierhormonen. Bepaling van de vrije fractie is echter duurder en omslachtiger dan die van de totale fractie, en daardoor weinig aantrekkelijk om als routinebepaling uit te voeren. Meestal worden dan ook de totale T4 en T3 plasmaspiegels bepaald (Singer, 1990). Men gaat er vanuit dat deze totale fracties over het algemeen voldoende betrouwbare maten zijn voor de werkelijke hoeveelheden actieve schildklierhormonen (Waldstein, 1990; Nieuwenhuijzen Kruseman en Geelhoed-Duijvesteijn, 1987). Ook in Nederland gebruikt men, naast in de eerste plaats bepalingen van TSH-spiegels, meer de bepalingen van totale hormoonfracties T4 en T3 dan die van vrije fracties (Geelhoed-Duyvestijn et al., 1989).
Men gaat er vooralsnog van uit dat de bepalingen van deze hormoonspiegels in het plasma betrouwbaar zijn, d.w.z. dat ze gevoelig genoeg zijn om de werkelijke hoeveelheid hormoon in het bloed weer te geven. Wanneer deze spiegels binnen bepaalde normaalwaarden liggen spreekt men van euthyreoidie. Schildklier en hypofyse zijn dan voldoende normaal op elkaar afgesteld.
Bij behandeling van hypothyreoïdie met een T4-preparaat streeft men vaak naar een hoog-normale T4-plasmaspiegel bij een normale T3-plasmaspiegel. Bij volledige hormoonsubstitutie, wanneer de schildklier niet meer functioneert, dient alle T3 in het lichaam gevormd te worden door omzetting van T4. Wanneer de schildklier normaal functioneert is zo'n 20% van het in het lichaam circulerende T3 rechtstreeks afkomstig van de schildklier. Om deze extra hoeveelheid T3 in de periferie te kunnen vormen zal dan zoveel T4 moeten worden toegediend dat er meer T4 in het plasma aanwezig is dan normaal (Wiersinga, 1986).

2.7 Discussie

2.7.1 Euthyreoidie of geen euthyreoidie?
Het is maar de vraag of bij euthyreoidie op hypofyseniveau ook altijd sprake is van euthyreoidie op weefselniveau. In diverse onderzoeken is gevonden dat, wanneer patiënten op basis van plasma hormoonspiegel-bepalingen goed lijken te zijn ingesteld op hormoonsubstitutie, er toch problemen op kunnen treden die samen hangen met schildklierdysfunctie. Hierbij lijkt het weinig uit te maken welk type preparaat werd gebruikt. Of deze lichte

afwijking van een normale activiteit van schildklierhormonen kwaad kan is niet duidelijk (Bindels and Meinders, 1988; Nieuwenhuijzen Kruseman en Geelhoed-Duijvesteijn, 1987). Het komt ook geregeld voor, dat bij mensen plasma hormoonspiegels afwijken van normaal, zonder dat men klachten heeft. Mogelijk zeggen de plasmaspiegels van schildklierhormonen niet alles over de activiteit van deze hormonen in de diverse perifere doelorganen. Volgens Geelhoed-Duijvestijn et al. zegt normalisering van plasmaspiegels van hormonen op zich weinig over de werkelijke schildklierstatus. Bindels en Meinders vonden geen correlaties tussen totale schildklierhormoon plasmaspiegels en klinische parameters, terwijl Gow et al. ook geen correlaties vonden tussen vrije T3 plasmaspiegels en serum-markers voor perifere activiteit. In plaats daarvan zou men mogelijk meer moeten kijken naar klinische aspecten door de functionering van de perifere doelorganen te controleren. In dat geval zou men af moeten gaan op eventueel door de patiënt gemelde klachten. Discussies hierover komen op gang (Fraser et al., 1988; Helfand and Crapo, 1990), maar tot nu toe pleit men over het algemeen nog altijd voor gebruik van plasma hormoonspiegels bij het vaststellen van euthyreoidie (Toft, 1985; Carr et al., 1988; Leslie and Toft, 1988; Nieuwenhuijzen Kruseman, 1988).

Het lijkt niet uitgesloten dat het niveau van de schildklierfunctie in de periferie niet altijd overeenkomt met wat men daarvan aan de hand van gevonden plasmaspiegels van schildklierhormonen zou verwachten. De vraag is wat deze mogelijke discrepantie tussen plasmaspiegels van schildklierhormonen en activiteit van deze hormonen in de periferie zou kunnen verklaren. De meest waarschijnlijke verklaring is dat er verschillen zijn in de afstelling van het schildklierhormoonsysteem tussen de hypothalamus-hypofyse-schildklieras en de periferie. Verschillen tussen perifeer verbruik en centrale regulatie van de productie van schildklierhormonen kunnen veroorzaakt worden door verschillen in opname van de hormonen of door verschillen in omzetting van T4 in T3 tussen de hypofyse en de perifere organen.
De mate waarin schildklierhormonen worden opgenomen uit het plasma kan verschillen tussen hypofyse en periferie. Opname van schildklierhormonen is een actief proces (Edmonds, 1987). Zo'n actief proces zou in bepaalde organen of bij bepaalde individuen door diverse factoren beïnvloed kunnen worden, al zijn dergelijke factoren nog niet bij name genoemd. De mate waarin cellen in staat zijn actief schildklierhormonen op te nemen zou dan tussen verschillende weefseltypes kunnen variëren. Ook tussen individuen zouden verschillen in opnamecapaciteiten op kunnen treden. Er blijken individuele verschillen in perifere resistentie tegen schildklierhormonen te bestaan. Veranderde plasmaconcentraties van stoffen, waarvan de aanwezigheid gecorreleerd lijkt te zijn met de perifere activiteit van schildklierhormonen, zouden mede veroorzaakt kunnen zijn door een veranderde permeabiliteit van membranen (Gow et al, 1987). Ofwel: schildklierstoornissen zouden gecorreleerd kunnen zijn aan veranderingen in permeabiliteit van membranen, wat weer van invloed is op de opnamecapaciteiten van weefsels. Dit alles zou (mede) kunnen verklaren waarom gevonden plasma schildklierhormoonpiegels niet altijd overeenkomen met de activiteit van deze hormonen in de periferie.
Naast verschillen in opname van schildklierhormonen zouden verschillen in omzetting van T4 in actief T3 tussen hypofyse en periferie ook een rol kunnen spelen. Dit lijkt niet eens zo'n vergezochte verklaring. Deze omzetting wordt verzorgd door twee typen 5'-deiodinase, die verschillen in kinetische constantes en in verdeling over de hypofyse en de periferie. 5'-DI komt met name voor in de perifere weefsels, terwijl 5'-DII hoofdzakelijk

in de hypofyse actief is. Het 5'-DII is al bij veel lagere T4-concentraties actief dan 5'-DI. Hierdoor kan de omzetting van T4 en T3 verschillen tussen hypofyse en de perifere organen bij bepaalde hoeveelheden T4.
De hypofyse blijkt, veel meer dan de perifere weefsels, naast T3 uit het plasma gevoelig te zijn voor T3 dat verkregen is door deiodinering van T4 ter plaatse (Larsen et al., 1981; Griffin, 1985; Toft, 1985; Gow et al., 1987; Leslie and Toft, 1988). De hypofyse lijkt dan ook gevoeliger te zijn voor plasma-T4 dan de periferie, en de periferie juist gevoeliger voor plasma-T3 (Fraser et al., 1986). Hiervan uitgaand zeggen normale TSH-plasmaspiegels misschien niet alles over de toestand van het schildklierhormoonsysteem in de periferie (Carr et al., 1988). Te hoge T4-plasmaspiegels hoeven niet per definitie problemen van hyperthyreotische aard op weefselniveau tot gevolg te hebben (Toft, 1985). Daarnaast zou bij normale T4-plasmaspiegels een hypothyreoïdie in de periferie niet onmogelijk zijn (Ross, 1988; Carr et al., 1988).

2.7.2 Waarom problemen bij de overgang van schildklierpoeder op T4?
Euthyreoidie, vastgesteld op basis van gemeten plasmaspiegels van schildklierhormonen, betekent dus mogelijk niet per definitie dat een individu op weefselniveau euthyreoid en daarmee klachtenvrij is. In de literatuur zijn meerdere meldingen gedaan van problemen die optreden ondanks normale plasmaspiegels van schildklierhormonen. Vaak zijn het klachten die overeenkomen met klachten die optreden bij hyperthyreoïdie, zoals hartklachten en afwijkingen in leverfunctie.
De klachten die door een deel van de hypothyreoïdiepatiënten na de overstap van Thyranon op een T4-preparaat werden gemeld, lijken meer op klachten die samenhangen met hypothyreoïdie (gewichtstoename, vermoeidheid). Deze patiënten worden op basis van gemeten plasmaspiegels van schildklierhormonen euthyreoid verklaard, terwijl er perifere kenmerken van hypothyreoïdie lijken op te treden. Volgens Carr et al. (1988) voelen hypothyreoïdiepatiënten zich over het algemeen het beste wanneer zij enigszins te hoog zijn ingesteld. Dit zou kunnen betekenen dat een te hoge instelling tot een juiste hoeveelheid schildklierhormonen in de periferie leidt, terwijl bij een schijnbaar juiste instelling een tekort aan hormonen optreedt in de periferie. Door de moeilijke standaardisering van schildklierpoederpreparaten wordt het niet voor onmogelijk gehouden dat patiënten tijdens het gebruik van dergelijke preparaten enigszins te hoog ingesteld zijn geweest. Het lichaam kan zich hebben ingesteld op een lichte vorm van hyperthyreoidie, zodat bij overstap op een nieuw preparaat een hogere dosering nodig is dan normaal.
Mogelijk ook vertonen de op een T4-preparaat overgestapte patiënten klachten, omdat zij niet voldoende in staat zijn om T4 op te nemen en/of om te zetten in T3. Wanneer dit vermogen is afgenomen in de periferie maar niet in de hypofyse, kunnen klachten optreden die samenhangen met een tekort aan actief schildklierhormoon in de perifere organen, terwijl dat niet blijkt uit afwijkende plasma hormoonspiegels, omdat de regulatie via de hypofyse normaal is.
Wanneer er inderdaad sprake is van een verlaagde verwerkingscapaciteit van T4 bij een groep patiënten, blijft de vraag of dit veroorzaakt is door het gebruik van Thyranon. Mensen die lange tijd Thyranon hebben geslikt, kregen daarmee naast T4 ook T3 binnen. Het zou kunnen dat men hierdoor min of meer 'verwend' is, de eigen 5'-DI/DII-activiteit voor vorming van T3 uit T4 op een lager peil heeft gezet met als gevolg dat bij een overgang op gebruik van alleen T4 het lichaam niet meer in staat is zelf voldoende T3 te vormen. Iets dergelijks zou ook kunnen gelden voor de opname van T4 uit het plasma.

Het is echter ook mogelijk dat niet Thyranon de veroorzaker is van een verlaagde periferie metabolisering van T4, maar dat de oorzaak gezocht moet worden in de effecten van de schildklieraandoening. Zoals in 2.3.4 al is gezegd is in geval van een hypothyreoïdie de activiteit van 5'D-I, dat met name in de perifere organen voorkomt, afgenomen terwijl die van 5'D-II toegenomen is. Daarnaast duurt het vaak lang voordat een hypothyreoïdie wordt gediagnostiseerd, terwijl de patiënt alle langere tijd met klachten rondloopt. Het is niet onmogelijk dat in het lichaam organen schade oplopen door de langdurige verstoring van lichaamsfuncties als gevolg van tekorten aan schildklierhormonen die ontstaan wanneer een hypothyreoïdiepatiënt niet tijdig wordt gesubstitueerd. Dit kan er de oorzaak van zijn dat de perifere organen (m.n. de lever) niet meer in staat zijn in normale mate T4 om te zetten in T3. Na aanvang van de behandeling van een hypothyreoïdie, die lange tijd heeft bestaan voordat het werd ontdekt, zou de functionering van bepaalde organen mede door dergelijke beschadigingen nog geruime tijd ontregeld kunnen zijn. Mogelijk kan zo ook langdurige vermindering ontstaan van het vermogen om in de perifere organen T4 in T3 om te zetten.
Tenslotte is het natuurlijk ook mogelijk dat een groep patiënten altijd al, dus ook vòòr gebruik van Thyranon, een verminderde activiteit van het enzym 5'D-I had, wat vervolgens pas door de overstap van Thyranon op een T4-preparaat aan het licht is gekomen. Een dergelijk fenomeen is nooit beschreven, maar zou vergeleken kunnen worden met een glucose-6-fosfatase deficiëntie, wat berust op een erfelijke stoornis en leidt tot verstoring van de normale glucosehuishouding. Wanneer een dergelijke enzymstoornis inderdaad zou kunnen bestaan, zou dit ook moeten voorkomen bij mensen, die nooit Thyranon hebben geslikt.

Al met lijkt het er dus op dat patiënten, die zijn overgestapt van Thyranon (een preparaat met daarin zowel T4 als T3) op een preparaat met alleen T4, problemen kunnen krijgen omdat ze een tekort aan T3 in de perifere weefsels hebben. Misschien is het toch wenselijk om naast T4 een bepaalde hoeveelheid T3 toe te dienen aan bepaalde hypothyreoïdiepatiënten, al zou dit volgens de theorie niet nodig zijn. Door de secretie van T4 en T3 door de schildklier na te bootsen, kunnen mogelijk problemen worden voorkomen.

2.8 Samenvatting

Problemen die zich voordoen bij de behandeling van hypothyreoïdie lijken niet eenvoudig te verklaren. Toch zijn er in de literatuur aanwijzingen gevonden die een deel van de problematiek zouden kunnen verklaren.
De klachten die patiënten melden na de overgang van Thyranon op een T4-preparaat, wijzen op hypothyreoïdie in perifere organen, terwijl de patienten volgens de artsen goed op het nieuwe preparaat zijn ingesteld. In de kliniek wordt de schildklierstatus vastgesteld aan de hand van plasmaspiegels van schildklierhormonen. Deze plasmaspiegels blijken door diverse factoren te kunnen worden beïnvloed en kunnen zo een verkeerd beeld geven van de werkelijke schildklierstatus. Van groot belang is de mogelijke discrepantie tussen gemeten plasmaspiegels van schildklierhormonen en de schildklierstatus op weefselniveau. Normale hormoonspiegels lijken niet per definitie een afwijkende activiteit van schildklierhormonen in de periferie uit te sluiten, en omgekeerd. Mogelijk zou men bij beoordeling van de schildklierstatus gebruik moeten gaan maken van objectieve parameters voor perifere activiteit van schildklierhormonen.
Een verlaging van T3 in de periferie kan het gevolg zijn van een afgenomen

opnamecapaciteit van T3 of een afgenomen omzettingscapaciteit van T4 in T3 in de perifere weefsels. Hypothyreoïdie in de periferie terwijl plasma hormoonspiegels normaal zijn doet denken aan het 'low T3 syndrome' dat optreedt bij ziekte en stress, waarbij de omzetting van T4 in T3 in de periferie afgenomen is als gevolg van een verlaagde activiteit van het enzym 5'-DI. Mogelijk is het optreden van klachten als vermoeidheid, spierpijn en gewichtstoename, die door sommige patiënten wordt gemeld, het gevolg van hypothyreoïdie in de periferie ten gevolge van afname van de opname van T4 in de perifere cellen en/of omzetting in T3. Na langdurig gebruik van Thyranon, dat naast T4 ook T3 bevat, zou de activiteit van 5'D-I, dat verantwoordelijk is voor de perifere omzetting van T4 in T3, afgenomen kunnen zijn, omdat dan de gebruiker zelf niet alle T3 hoeft te vormen uit T4. Bij overschakeling op een T4-preparaat kunnen dan problemen optreden, omdat nu alle T3 weer door het lichaam zelf moet worden gevormd, terwijl de activiteit van 5'-DI is afgenomen. Ook zouden problemen in de perifere omzetting van T4 in T3 kunnen ontstaan als gevolg van een ontregelde lichaamsfunctionering door een langdurig tekort aan schildklierhormonen. Ook kan een te lage 5'D-I activiteit een eigenschap van een persoon zijn, die al bestond voor aanvang van de behandeling van hypothyreoïdie.

Hoofdstuk 3.

Interviews met schildklierdeskundigen.

3.1 Inleiding

Uit het literatuuronderzoek, dat is beschreven in hoofdstuk 2, kwamen ideeën naar voren over factoren die een rol zouden kunnen spelen bij het ontstaan van klachten, die worden gemeld door patiënten die na het van de markt verdwijnen van Thyranon een T4-preparaat gingen gebruiken. Aangezien het hypothesen betreft, leek het gewenst hierover van gedachten te wisselen met Nederlandse deskundigen op het gebied van schildklieraandoeningen. Daarnaast was het gewenst informatie te krijgen over wat de ervaringen in de praktijk zijn van artsen die hypothyreoïdiepatiënten behandelen; komt men zelf de genoemde problemen bij patiënten die overstapten van Thyranon op een T4-preparaat tegen en zo ja, hoe gaat men met deze problemen om? De problemen bij gebruik van een T4-preparaat die worden gemeld door patienten, lijken niet geheel in overeenstemming met hoe door de medische wereld tegen de behandeling met T4-preparaten wordt aangekeken. De literatuur die verscheen in de Nederlandse medische bladen in de tijd dat T4-preparaten in Nederland op de markt kwamen, meldde dat hypothyreoïdie veel beter behandeld kan worden met een T4-preparaat dan met een schildklierpoederpreparaat, en problemen bij patiënten die de overgang maakten van Thyranon op een T4-preparaat zijn nooit beschreven. Van de kant van de patiënten wordt gemeld dat behandelende artsen, wanneer klachten worden gemeld terwijl plasmaspiegels van schildklierhormonen normaal zijn, over het algemeen van mening zijn dat de klachten niet het gevolg kunnen zijn van een afwijkende schildklierfunctie. Dit blijkt uit opmerkingen van de respondenten van de enquête van de Schildklierstichting Nederland naar aanleiding van de gemelde problemen bij de overgang van Thyranon naar een T4-preparaat, alsook uit stukken die verschenen zijn in de Schildklierkrant.
Met het uiteindelijke doel antwoord te krijgen op vragen over discussiepunten die werden geformuleerd naar aanleiding van het literatuuronderzoek, alsook om inzicht te krijgen in de ervaringen van artsen die schildklierpatiënten behandelen, werd een aantal Nederlandse deskundigen op het gebied van schildklieraandoeningen benaderd.

3.2 Methode van onderzoek

Uit de resultaten van het literatuuronderzoek zijn de volgende discussiepunten geformuleerd:

1. In hoeverre zijn de totale T4 en T3 plasmaspiegels representatief voor de schildklierstatus? Zijn er bij de mensen met problemen factoren aan te wijzen die een veranderde (gebonden) fractie hormonen kunnen veroorzaken? Zou men, voor het verkrijgen van een beter beeld, eigenlijk niet de vrije fracties van schildklierhormonen in het plasma moeten bepalen?
2. Moet men misschien kijken naar parameters voor activiteit van perifere organen, gezien de mogelijke discrepantie tussen de toestand in de periferie en gevonden plasmaspiegels? Zo ja, welke parameters kan men

daar het beste voor gebruiken? Men kan hierbij bijvoorbeeld denken aan stoffen in het bloed die een maat zijn voor de enzymatische activiteit van de lever, factoren in de urine die een maat zijn voor de nierfunctie, of de hartfunctie.

3. Kunnen de gemelde klachten veroorzaakt worden door een verminderd omzettingsvermogen van T4 in T3, of een verminderde opname van schildklierhormonen in de cel? Kan een dergelijke verlaagde omzetting en/of opname veroorzaakt zijn door gebruik van Thyranon? Kan dit verschijnsel op een of andere manier iets te maken hebben met of komt het overeen met het 'low T3 syndrome' bij non-thyroidal illness?
4. Kan T3 toegevoegd aan de T4-therapie een oplossing bieden bij patienten met problemen na de overgang van Thyranon (T4 en T3) op alleen T4, omdat het lichaam van de patiënt dan niet alle T3 zelf hoeft te vormen?
5. Moet een schildklierpatiënt per definitie rekening houden met bepaalde klachten die niet of moeilijk door hormoonsubstitie op te heffen zijn (waarbij men bijvoorbeeld kan denken aan klachten, die, direct of indirect via de diverse hypofysaire hormoonsystemen, veroorzaakt worden door schildklierhormonen)?
6. Hoe groot is de rol van andere ziektes of kwalen of bepaalde lichamelijke toestanden (bijvoorbeeld spanningen of de overgang) bij het optreden van de gemelde klachten?

Naar aanleiding van deze vragen werd een interviewschema ontworpen met daarin open vragen over deze discussiepunten en over de praktijkervaringen van behandelend artsen. De vragenlijst behorend bij dit interview is opgenomen als bijlage 2.
Een vijftal deskundigen op het gebied van schildklieraandoeningen is geselecteerd op basis van het feit dat van hun hand publicaties zijn verschenen over schildklieraandoeningen in Nederlandse wetenschappelijke tijdschriften en/of in de Schildklierkrant. De vijf geselecteerde personen ontvingen het verslag van het literatuuronderzoek, met daarbij de hierboven vermelde discussiepunten. Aan hen werd gevraagd of zij bereid waren ons te woord te staan tijdens een interview, waarbij vragen gesteld zouden worden over deze discussiepunten en over hun praktijkervaringen met de behandeling van hypothyreoïdiepatiënten. De volgende vijf personen werden benaderd:

- Prof. dr. Hennemann, internist/endocrinoloog, werkzaam in het Dijkzigt Ziekenhuis van de Erasmus Universiteit Rotterdam,
- Prof. dr. Nieuwenhuijzen Kruseman, internist/endocrinoloog, werkzaam in het Academisch Ziekenhuis Maastricht,
- Prof. dr. Reitsma, internist/endocrinoloog, werkzaam in het Academisch Ziekenhuis Groningen,
- Dr. Wiener, sinds 1988 gepensioneerd biochemicus, voorheen werkzaam in het ziekenhuis van de Vrije Universiteit van Amsterdam en voorheen adviseur voor de Schildklierstichting Nederland,
- Prof. dr. Wiersinga, internist/endocrinoloog, werkzaam in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam.

Allen waren bereid aan het onderzoek mee te werken. Prof. dr. Hennemann heeft enkele vragen schriftelijk beantwoord, omdat hij in de periode waarin wij de interviews wilden afnemen niet in de gelegenheid was ons persoonlijk te woord te staan. De overige vier personen werden bezocht om de gesprekken te voeren.
Het verloop van het gesprek werd voor een groot gedeelte vrij gelaten, de vragenlijst met open vragen diende als 'checklist', om te zorgen dat alle

punten besproken zouden worden. Tijdens het interview werden aantekeningen gemaakt en tevens werd met toestemming van de geïnterviewde een bandopname gemaakt. Elk interview werd vervolgens uitgeschreven. De antwoorden van de geïnterviewde personen werden samengevat en zijn per thema weergegeven (§ 3.3). Hierbij is de keuze gemaakt om steeds te vermelden van welke personen de verschillende uitspraken afkomstig zijn.
Tenslotte werden de verkregen antwoorden bediscussieerd en zijn conclusies getrokken; dit is weergegeven in § 3.4.
De tekst van dit hoofdstuk is voorgelegd aan de geïnterviewde personen om na te gaan of de resultaten uit de interviews met een juiste interpretatie zijn weergegeven. Van allen is een bevestigende reactie ontvangen.

3.3 Resultaten

3.3.1 Antwoorden op de vragen m.b.t. de discussiepunten

1. Bloedplasmaspiegelbepalingen

Het eerste discussiepunt heeft betrekking op het belang van bloedplasma-spiegelbepalingen bij het beoordelen van de schildklierstatus.
Alle ondervraagde deskundigen zijn van mening dat voor het vaststellen van de schildklierstatus de plasmaspiegelbepalingen onmisbaar zijn. TSH-spiegels zijn hiervoor het meest geschikt. Wiener meldt, dat in de tijd dat hij nog actief betrokken was bij de behandeling van schildklierpatiënten, T4-spiegels de meest geschikte plasmaspiegels waren, maar dat waarschijnlijk tegenwoordig de TSH-bepaling het meest gevoelig is. Reitsma en Wiersinga zeggen dat naast de TSH-bepaling vaak een vrije T4-bepaling (ook wel FT4 genoemd) wordt uitgevoerd. Bepaling van de vrije fractie hormonen (FT3 en FT4) is relevanter dan die van de totale fractie hormonen. Nieuwenhuijzen Kruseman is van mening dat T4 en T3 plasmaspiegels van beperkte betekenis zijn indien de TSH-waarde abnormaal is en T4 en T3 in het normale gebied, omdat deze per individu verschillen.
Ook werd gevraagd naar het mogelijke probleem van beïnvloeding van plasma-spiegels door gebruik van medicijnen en/of door bepaalde lichamelijke toestanden. Hierdoor zouden bepalingen van deze spiegels een verkeerde indruk kunnen geven van de schildklierstatus (zie § 2.5). Reitsma en Wiener denken dat dit niet meer zo'n groot probleem is; er wordt over het algemeen volgens hen voldoende rekening mee gehouden. Verder worden de bepalingen die men momenteel doorgaans gebruikt (vrije fracties hormonen, TSH) niet of nauwelijks beïnvloed door de diverse in § 2.5 genoemde factoren.

2. Parameters voor perifere activiteit

Het tweede discussiepunt draait om het gebruik van parameters voor perifere activiteit van schildklierhormonen om de schildklierstatus te bepalen.
Vanwege een mogelijke discrepantie tussen de activiteit van schildklierhormonen in de perifere organen en plasmaspiegels van schildklierhormonen zou dit misschien kunnen bijdragen aan het nauwkeuriger vaststellen van de schildklierstatus van de patiënt. De deskundigen werd gevraagd in hoeverre zij menen dat parameters voor perifere activiteit bruikbaar zijn voor het bepalen van de schildklierstatus.
Volgens de deskundigen zijn om diverse redenen bepalingen van parameters voor perifere activiteit, zoals bijvoorbeeld hartslagfrequentie of achillespeesreflex, in de praktijk niet bruikbaar, in ieder geval niet als routinebepaling. Reitsma zegt dat het zijns inziens alleen in aanmerking komt als er een duidelijke discrepantie is tussen wat je meet en wat de patiënt ervaart, wat weinig voorkomt. Bepaling van dergelijke parameters is intensief, onnauwkeurig en moeilijk te objectiveren omdat er niets gestan-

daardiseerd is. Bovendien is er volgens Nieuwenhuijzen Kruseman sprake van veel intra-individuele variabiliteit. Hij meent dat parameters voor perifere activiteit niet meer informatie opleveren dan de plasma TSH-bepaling. Ook Hennemann zegt dat TSH de beste parameter is voor een juiste bepaling van de schildklierstatus. Wiersinga is van mening dat bepaling van plasmaspiegels onmisbaar is en het meest belangrijk blijft bij bepaling van de schildklierstatus. Volgens Wiener is aan een goede test voor perifere activiteit dringend behoefte, maar beschikt men daar helaas niet over.

3. Hypothyreoïdie in perifere weefsels?
Het derde discussiepunt behandelt de mogelijkheid dat klachten optreden doordat perifeer hypothyreoïdie optreedt als gevolg van een verlaagde opname of omzetting van schildklierhormonen in de periferie. We vroegen de deskundigen wat zij vinden van deze hypothese.
Men is erg voorzichtig in het beantwoorden van deze vraag. Reitsma en Nieuwenhuijzen Kruseman hebben het gevoel dat het optreden van klachten niet het gevolg van schildklierhormoonfactoren kan zijn, als de plasmaspiegels normaal zijn. Nieuwenhuijzen Kruseman zegt dat het mogelijk is dat iemand, die volledig afhankelijk is van T4, een andere schildklierstatus heeft dan iemand met ook nog eigen T3-productie. Toch betwijfelt hij of de klachten überhaupt wel iets te maken hebben met T4 en T3. Hennemann beantwoordt onze vraag door mee te delen dat de hypothese interessant is, maar dat in de praktijk substitutie met T4 voldoet, met als maat voor goede substitutie serum-TSH. Wiersinga zegt dat het mogelijk is dat substitutie met thyroxine niet optimaal is, omdat misschien het ene orgaan anders omgaat met T4 dan het andere orgaan, maar dat dit onvoldoende is onderbouwd. Patiënten met perifere resistentie voor schildklierhormonen komen vrijwel niet voor. Hij meent dat de klachten weinig specifiek zijn en ook het gevolg kunnen zijn van bijvoorbeeld een tekort aan een of andere, niet nader bepaalde factor. Wiener zegt dat het probleem inderdaad veroorzaakt kan worden door een andere gevoeligheid of opnamecapaciteit voor schildklierhormonen in de perifere organen vergeleken met de hypofyse, of doordat het ene perifere orgaan anders reageert dan het andere. Wiener vertelt dat hij medio 1989 een brief aan Hennemann heeft geschreven, waarin hij ook deze mogelijkheid van slechte perifere conversie van T4 in T3 aankaart; hij schrijft in de brief dat als de conversie in de hypofyse wel normaal verloopt, je zo een klinische hypothyreoïdie kunt krijgen met normale vrije T4 en TSH. Hennemann schrijft Wiener overigens in antwoord op deze brief, dat het theoretisch gezien, op grond van verschillen in opname van T4 in verschillende organen, inderdaad verklaarbaar is dat patiënten niet volledig euthyreotisch zijn voor elk orgaan. Wel meent Hennemann dat afwijkingen van de norm door substitutie met T4 gering zijn en niet altijd hoeven te leiden tot subjectieve klachten. Hij schrijft dat hij zich afvraagt, of niet juist gebrek aan voldoende deskundigheid van de arts op het gebied van schildklierhormoonsubstitutie en aandacht van de arts voor de patiënt de belangrijkste oorzaak is van persisterende klachten. Hennemann schreef Wiener in dezelfde brief, dat zijn onderzoeksgroep bezig is met de voorbereiding van een onderzoek naar de vraag, of het mogelijk is met T4 een volledig adequate substitutie te bewerkstelligen; dergelijk onderzoek blijkt echter uiteindelijk niet te zijn uitgevoerd.
Een volgende vraag, die werd gesteld aan de geïnterviewden, is hoe het komt dat klachten juist lijken op te treden bij die patiënten die zijn overgestapt van Thyranon op een T4-preparaat.
Wiersinga denkt dat mensen die Thyranon gebruikten over het algemeen zijn overbehandeld, en daardoor dus altijd een lichte hyperthyreoïdie hebben gehad. Dan is het volgens hem logisch dat het lichaam zich opnieuw moet

instellen en dat vertaalt in klachten als vermoeidheid; je mist de T3-piek, die vrijkomt na inname van Thyranon, als je T4 inneemt. Volgens Hennemann zijn klachten bij de overgang op T4 deels te verklaren door de onzekerheid in het verleden bij de medici over hoe de substitutie diende te geschieden. De deskundigen zijn van mening dat ook psychologische factoren meespelen. Indien men jarenlang vertrouwd is geweest en zich prettig heeft gevoeld met een preparaat, dan is overstappen op een nieuw preparaat volgens Hennemann altijd beangstigend. Ook Reitsma zoekt de verklaring in de gebondenheid met het preparaat van patiënten die lang Thyranon hebben gebruikt. Nieuwenhuijzen Kruseman denkt dat de problemen helemaal niet door Thyranon komen; zijn mening is dat de klachten veroorzaakt worden door een soort rouwproces dat optreedt bij mensen die lange tijd een bepaald medicament hebben gebruikt en zich daar best bij voelden. Wiener daarentegen oppert de mogelijkheid dat als je preciezer gaat kijken, het veel vaker voor kan komen dat mensen toch wat meer problemen hebben op puur T4 dan op T4 en T3. En anders kan volgens hem de oorzaak gezocht worden in het feit dat de verschillende organen bij de één toch een beetje anders reageren dan bij de ander, voor wat betreft de behoefte aan T3 en/of het vermogen om T4 in T3 om te zetten.
Een andere vraag is in hoeverre een eventuele perifere hypothyreoïdie als gevolg van een verlaagde opname of omzetting van schildklierhormonen in de perifere weefsels lijkt op het 'low T3 syndrome', dat optreedt bij bijvoorbeeld 'non-thyroidal illness'. Op deze vraag gaven Wiener en Nieuwenhuijzen Kruseman beiden het antwoord dat deze fenomenen waarschijnlijk weinig met elkaar te maken hebben. Nieuwenhuijzen Kruseman meent dat het 'low T3 syndrome' meer gegeneraliseerd is, hij weet niet of een eventuele perifere hypothyreotische toestand hiermee vergeleken kan worden. Volgens Wiener hebben bij 'non-thyroidal illness' patiënten geen hypothyreotische klachten, ondanks een laag plasma T3; zij hebben in feite een adequate schildklierfunctie.

4. Behandeling met T3

Over het gebruik van T3 bij behandeling van hypothyreoïdie ging het vierde discussiepunt. Naar aanleiding hiervan vroegen wij de deskundigen in de eerste plaats of zij patiënten behandelen met T3 en wat voor hen beweegredenen zijn om T3 al dan niet voor te schrijven.
Reitsma antwoordt dat hij in principe geen patiënten behandelt met T3 of een combinatie, op een enkele specifieke uitzondering na. Reden om geen T3 te gebruiken is voor hem dat T3 kort werkt, het heeft een korte halfwaardetijd. Hij zegt dat een constante instelling eenvoudiger is op T4 dan op T3, bovendien moet T3 vaker op een dag worden gegeven. Volgens Wiener is het behandelen met alleen T3 in het algemeen niet aan te raden, onder andere omdat T3 veel sneller werkt dan T4 en de bloedspiegel daardoor veel grotere schommelingen vertoont. Dat zou een ongunstige werking op het hart kunnen hebben, vooral bij oudere mensen. Verder geeft Wiener als argument tegen het gebruik van alleen T3, dat dan het regelmechanisme, dat er bij 'non-thyroidal illness' voor zorgt dat er minder T4 in T3 wordt omgezet, niet meer werkt. Alleen T3 geven, daar krijgt men volgens Nieuwenhuijzen Kruseman juist klachten van; alleen T4 is al onfysiologisch, maar alleen T3 is helemaal onfysiologisch. Daarnaast is het in zijn ogen ook ongewenst dat met gebruik van alleen T3 het al eerder genoemde compensatiemechanisme wordt uitgeschakeld, namelijk de verlaging van de hoeveelheid plasma-T3 bij bijvoorbeeld ziekte.
Vervolgens stelden wij de vraag in hoeverre men van mening is dat toevoeging van T3 aan de T4-therapie of overstappen op een combinatiepreparaat of schildklierpoeder een oplossing zou kunnen zijn voor patiënten, die

klachten blijven houden zoals die eerder zijn genoemd (vermoeidheid, gewichtstoename e.d.). Dit gezien het feit dat deze klachten mogelijk het gevolg zijn van een gebrek aan actieve schildklierhormonen in de periferie. Daarbij vroegen wij de deskundigen hun mening toe te lichten.
Volgens Wiersinga krijgt men ook problemen wanneer men T4 plus T3 gaat geven, omdat er dan een piek in de T3-plasmaspiegel ontstaat door de inname van T3. Hij zegt dat er naar zijn mening op dit moment geen aanwijzingen zijn die voor toevoeging van T3 aan substitutietherapie met T4 pleiten, al is het volgens hem niet ondenkbaar dat het kan baten. Als men echt iets wil doen dan, zou men volgens Wiersinga een preparaat met vertraagde afgifte ('slow-release') van T3 moeten ontwikkelen om het probleem van de piek in de T3-plasmaspiegel te vermijden; dan zou de therapie mogelijk beter worden. Maar tot nu toe is de noodzaak hiervoor naar zijn smaak onvoldoende onderbouwd. Nieuwenhuijzen Kruseman ziet geen enkele reden om T3 aan een T4-substitutietherapie toe te voegen zolang het niet bewezen is dat het reëel is T3 erbij te geven. Hij vraagt zich af of de klachten überhaupt iets met schildklierhormonen te maken hebben. Op de vraag of het niet juist fysiologisch is T4 plus T3 te geven, aangezien de schildklier normaal gesproken ook beiden produceert, geeft hij het antwoord dat de dagelijkse variatie aan T4 en conversie van T4 in T3 die iemand heeft, het meest fysiologisch is. Hij vraagt zich dan ook af of T3 aan T4 toevoegen op weefselniveau wel meer fysiologisch is dan alleen T4 geven, omdat je die variatie daarmee dan nog niet kunt nabootsen. Wiener meent dat mensen die klachten blijven houden, die niet teruggevoerd kunnen worden op een te korte instelling van de therapie, een niet goed aangepaste dosering van T4, psychische factoren, andere stoornissen of dieetfactoren, in veel gevallen verbeteren als ze er T3 bij krijgen. Hij ziet dit bevestigd in de resultaten van de S.N.-enquete, waaruit zijns inziens blijkt dat verschillende patiënten, die klachten meldden na de overgang van Thyranon naar een T4-preparaat, zich beter voelden nadat zij opnieuw een combinatie van T3 en T4 gingen gebruiken (zie hoofdstuk 5). De meest waarschijnlijke verklaring voor het feit dat de toestand van deze mensen verbetert, lijkt hem dat er dus niet voor alle organen tegelijk een optimale dosis T4 gevonden kan worden, en wel een optimale combinatie van T4 en T3. Wiener zegt dat er ongetwijfeld een aantal patiënten zal zijn dat niet verbetert op een combinatie van T4 en T3, maar dat het al een geweldige winst is als er een heleboel wel op reageren. Overigens bepleit hij in bepaalde geselecteerde gevallen een combinatie van T3 en T4 als (proef)behandeling, maar zeker niet het gebruik van preparaten uit schildklierpoeder, die minder goed gestandaardiseerd zijn. Reitsma denkt in principe niet dat toevoeging van T3 een oplossing biedt behalve in die gevallen waarin men zou meten dat de FT3 te laag is, bijvoorbeeld door gebruik van medicamenten die de overgang van T4 naar T3 remmen, al kan hij niet zeggen dat specifiek bij die mensen klachten optreden. Er is geen combinatiepreparaat in Nederland en er is volgens Reitsma te weinig grond voor het zelf maken van een combinatie. Over het algemeen kunnen patiënten volgens hem klachtenvrij worden behandeld met alleen T4. Hennemann schrijft ons naar aanleiding van deze vraag dat toevoeging van T3-substitutie samen met T4 in het verleden is gedaan en dat tabletten als zodanig ook bijvoorbeeld in Duitsland verkrijgbaar zijn. Hij meent dat het bezwaar tegen deze methode is, dat kunstmatige toediening van T3 de mogelijkheid aan het lichaam ontneemt, de T3-productie uit T4 te verminderen in situaties van ziekte of van vermagering, wat gezien wordt als een nuttig adaptatiemechanisme ter instandhouding van de energievoorraden in het lichaam en de functie van de organen. Indien men nu kunstmatig T3 toedient via tabletten, blijft onder genoemde omstandigheden de T3-productie te hoog.

5. Hypothyreoïdie: klachtenvrij te behandelen?
Het volgende punt van discussie betrof de vraag of patiënten met een hypothyreoïdie rekening moeten houden met het feit dat het hebben van een hypothyreoïdie bepaalde klachten met zich mee kan brengen die niet of niet volledig met substitutietherapie zijn op te heffen. Wij vroegen de deskundigen dan ook of zij menen dat er dergelijke klachten zijn waarmee patiënten moeten leren leven.
Volgens Reitsma zijn hypothyreoïdiepatiënten in principe goed te behandelen, of het nu gaat om mensen die hypothyreotisch werden na behandeling van hyperthyreoïdie, of om mensen met gewone hypothyreoïdie. Hij zegt dat over het algemeen patiënten met T4-substitutietherapie klachtenvrij moeten kunnen worden behandeld. Wiersinga zegt dat in principe patiënten klachtenvrij kunnen worden behandeld, aangezien een heleboel patiënten geen enkele klacht meer hebben als ze eenmaal goed zijn ingesteld. Het is niet zo dat het altijd lukt, maar hij denkt dat het te negatief is om te zeggen dat de behandeling er wel is, maar dat iedereen toch klachten houdt en daar maar mee moet leren leven. Volgens Wiener is het niet zo dat je in het algemeen kunt zeggen dat er bepaalde klachten zijn waar een hypothyreoïdiepatiënt niet afkomt; er zijn een heleboel hypothyreoïdiepatiënten die zich prima voelen. Hij zegt dat er soms weinig aan een klacht te doen is, maar in principe moeten bij behandeling de klachten verdwijnen als het puur om hypothyreoïdie gaat. Nieuwenhuijzen Kruseman is van mening dat een schildklieraandoening symptoomloos te behandelen moet zijn. Wat er dan nog overblijft is volgens hem toch vaak het achterliggend coloriek. Hij zegt dat er studies worden verricht om te kijken of, ondanks normale TSH-waarden, toch veranderingen in bepaalde functies te ontdekken zijn. Dat nooit iets is aangetoond, is voor hem reden te denken dat dat dan wel niet zo zal zijn. Hij haalt het voorbeeld van vermoeidheid aan. Hij zegt dat sommige patiënten, wanneer ze behandeld worden, gewoon moe blijven. Daar moeten ze dan mee leren leven, niet omdat het een klacht van hypothyreoïdie is, maar omdat ze bij een groep erg moeie mensen in de samenleving horen. Hij maakt duidelijk daarmee niet te willen zeggen dat, op het moment dat klachten blijven bestaan en de schildklier is behandeld, dat dus niet door de schildklier komt en dat men er dus maar mee moet leren leven. Maar dat is volgens hem wel de vertekening of bias waar men mee te maken heeft. Hennemann tenslotte schrijft ons dat zijns inziens het antwoord op deze vraag moet zijn, dat bij alle patiënten, die wegens een hypothyreoïdie worden gesubstitueerd met T4, de klachten dienen te verdwijnen.

6. Andere oorzaken van klachten
In het laatste discussiepunt stond centraal de vraag in hoeverre bepaalde klachten, die in ons verslag genoemd zijn in verband met hypothyreoïdie, in het algemeen ook toegeschreven kunnen worden aan andere lichamelijke toestanden zoals bepaalde aandoeningen, ziektes, spanningen of de menopauze. Wij vroegen de deskundigen of er eventueel andere oorzaken voor de genoemde klachten te noemen zijn, en of ze ons voorbeelden konden geven van dergelijke klachten.
Zowel Reitsma als Nieuwenhuijzen Kruseman zijn van mening dat de oorzaak van de problemen een psychogene oorsprong heeft. Volgens Reitsma moet men, op een bepaalde leeftijd, er natuurlijk rekening mee houden dat dat een factor kan zijn. Hij is wel van mening dat de overgang vaak als dooddoener wordt gebruikt voor klachten waar men niet goed een verklaring voor heeft, en vindt dus dat men een beetje moet oppassen met het direkt toeschrijven van klachten aan de overgang. Volgens Reitsma komen de problemen het meeste voor bij die mensen die ontzettend lang Thyranon hebben gehad waardoor er een zekere verbondenheid met zo'n preparaat ontstaat. Hij kan er eigenlijk

geen andere verklaring voor geven dan dat het een beetje samenhangt met wat weerstand om over te stappen op een andere medicatie, wat men wel vaker ziet als mensen heel lang een bepaalde medicatie gebruikt hebben. Reitsma denkt dat de verklaring van de klachten toch meer te vinden is in de belevingssfeer en niet in objectief meetbare parameters. Nieuwenhuijzen Kruseman zegt, dat wanneer men zich niet goed voelt ondanks een goede TSH-plasmaspiegel, dat dan door iets anders komt, bijvoorbeeld door de overgang. Volgens hem accepteren mensen met een hypothyreoïdie het niet als ze in de overgang komen. Nieuwenhuijzen maakt duidelijk dat hij de indruk heeft dat de gemelde klachten helemaal niet door Thyranon worden veroorzaakt. Hij denkt dat de klachten komen door de verlating van een medicament dat je heel lang hebt mogen gebruiken en waar je je best bij voelde. Volgens hem zijn de gemelde klachten het gevolg van de somatisering van psychische klachten, of voelt men zich om andere redenen niet lekker. Hij denkt niet dat het door de schildklier komt. Hij oppert de mogelijkheid dat problemen kunnen optreden door eventuele verschillen in samenstelling van de verschillende T4-preparaten, waarbij het gaat om vulstoffen en niet om hoeveelheid schildklierhormonen. Volgens hem zijn er mensen die het ene T4-preparaat wel en het andere niet goed verdragen.
Wiersinga meent dat klachten als moe zijn heel onspecifiek zijn, het kan ook komen door een tekort aan een factor X, of doordat men zich ongelukkig voelt. Als men dit soort klachten hoort als arts, dan moet men volgens hem, wanneer de hormoonuitslagen goed zijn, eerst kijken of er niet iets anders aan de hand is, of er niet een algemene lichamelijke oorzaak voor dit soort klachten is, bijvoorbeeld bloedarmoede. Wat volgens Wiersinga vaak nog over het hoofd gezien wordt, is dat er nog andere, geassocieerde aandoeningen zijn bij dit soort auto-immuun schildklierziektes, die ook klachten van moeheid kunnen geven, al komt dit niet zo vaak voor. Zo kan bijvoorbeeld een tekort aan bijnierschorshormoon optreden, een andere geassocieerde aandoening is pernicieuze anemie. Volgens hem zijn er misschien ook nog dingen aan de hand die wij niet snappen; misschien gaat een bepaald immunologisch ontstekingsproces toch door in het lichaam terwijl men wel euthyreoïd is, misschien gaat dat ook gepaard met klachten van moeheid. Mogelijk ook ligt het aan de acceptatie van de ziekte. Een ander punt is volgens hem dat mensen die zich moe voelen, of die gewichtstoename melden, bijvoorbeeld vrouwen na de menopauze, soms gewend zijn dat te vergelijken met vroeger, terwijl dat niet helemaal hoeft te betekenen dat dat door een tekort aan schildklierhormoon komt. Wiener geeft de volgende opsomming van mogelijke oorzaken waarop de klachten ondanks normale plasmaspiegels terug te voeren zijn: de patiënt neemt het hormoonpreparaat nog niet lang genoeg, waarbij men zich af moet vragen hoe lang de laboratoriumuitslagen al normaal zijn; de dosering van T4 kan worden aangepast, waarbij men zich de vraag moet stellen of de laboratoriumuitslagen, ook al liggen ze in het referentiegebied, voor de betrokken patiënt wel echt normaal zijn; er is sprake van psychische factoren, soms samenhangend met een niet optimale relatie tussen arts en patiënt; er is sprake van andere stoornissen, waarvan voorbeelden zijn genoemd als antwoord op de vorige vraag; of dieetfactoren spelen een rol, bijvoorbeeld een tekort aan vitaminen of spore-elementen door te lage opname van voedsel of een te lage absorptie vanuit het maagdarmkanaal. Volgens Wiener is het aannemelijk dat er relatief veel hypothyreotici zullen zijn die gewoon te weinig eten omdat ze aankomen, en dus ook te weinig essentiële voedingsbestanddelen zullen binnenkrijgen, wat de oorzaak van de klachten zou kunnen zijn. Als al deze mogelijkheden zijn bekeken en men is er nog niet uit, dan is het nog de vraag of er wel voldoende T4 in T3 wordt omgezet en kan men volgens Wiener proberen een beetje T3 erbij te geven. Ook zegt hij nog dat men wie weet

nog eens ontdekt dat bijvoorbeeld mensen met een ijzertekort of een laagnormaal ijzer eerder dit soort klachten krijgen, dat een verlaagde omzetting van T4 in T3 bij hen eerder aan het licht komt. Dan ligt het dus niet alleen aan dat ijzer, maar ook aan die organen die verschillende behoeftes hebben voor T3 of een verschillende mate van omzetting van T4 in T3. En dat is volgens hem misschien niet eens zo ver gezocht, want, zoals gezegd, zijn er waarschijnlijk vrij veel hypothyreotici die niet optimaal eten. Ook haalt Wiener nog even de mogelijke rol van bijnierproblemen aan. Verder schrijft hij in zijn brief aan Hennemann onder andere, dat men niet kan verwachten dat alle lichamelijke en psychische klachten verdwenen zijn, zodra biochemisch de euthyreotische toestand is hersteld. Vooral als de dysfunctie ernstig of langdurig is geweest, kan dat volgens hem weken of zelfs maanden duren. Andere toestanden of ziekten dan schildklieraandoeningen, die verantwoordelijk kunnen zijn voor klachten, kunnen zijn: slijtage van botten of gewrichten, de menopauze, hypoglycemie, hyperventilatie, reuma, pernicieuze anemie en zo is er volgens Wiener meer te bedenken. Wiener zegt dat er natuurlijk vrij veel mensen in de overgang zijn die klachten als vermoeidheid en gewichtstoename hebben, ook mensen die niets aan hun schildklier hebben. Volgens hem is het dus niet zo gek dat een arts bij bepaalde klachten aan de overgang denkt, alleen moet hij het daar niet mee afdoen. Hij mag het als mogelijkheid in zijn achterhoofd houden, maar hij moet wel kijken of het inderdaad de verklaring is in dat geval.

3.3.2 Antwoorden op vragen m.b.t. persoonlijke ervaringen met de problematiek

1. De behandeling van hypothyreoïdie

Wij vroegen de deskundigen of zij zelf patiënten met hypothyreoïdie behandelen, en welke bepalingen men gebruikt bij het vaststellen van de schildklierstatus van deze patiënten.
Met uitzondering van Wiener behandelen alle ondervraagde personen zelf hypothyreoïdiepatiënten. Wiener was tijdens zijn actieve periode als biochemicus wel betrokken bij het bloedplasma-onderzoek van schildklierpatiënten, maar behandelde zelf dus geen patiënten.
Volgens Wiersinga is bij het vaststellen van de schildklierstatus de combinatie van een TSH-bepaling plus een vrije T4-bepaling het beste. Hij zegt dat de meeste mensen totaal T4 bepalen, maar dat vrij T4 biologisch echt relevant is. Reitsma zegt in de eerste plaats een bepaling van TSH-spiegels te gebruiken, wat in principe volstaat als men daar een goede bepaling voor heeft. Meestal bepaalt men wel de FT4 erbij. Totaal T4 wordt volgens hem niet meer gemeten, en de FT3 meet men alleen wanneer daar echt reden voor is. Wiener beantwoordt deze vraag op basis van zijn actieve periode als biochemicus, die eind jaren tachtig eindigde. Hij zegt dat het in de loop van de tijd wel eens een beetje veranderd is, maar toen gebruikte men met name de bepaling van totaal T4. De vrije T4-index gaf een iets beter beeld volgens hem, maar was lastiger te bepalen omdat men daar toen een gecombineerde bepaling voor nodig had. Afhankelijk van de uitslag van de T4-bepaling werd TSH of T3 bepaald. Hij zegt dat men wel overwogen heeft om over te gaan op TSH als eerste test, maar die bepaling was toen nog niet zo gevoelig als hij nu is.

2. Ervaringen met de door patiënten gemelde klachten

Vervolgens vroegen wij hen of zij zelf bij de behandeling van hypothyreoïdiepatiënten ook geconfronteerd worden met problemen bij overschakeling van schildklierpoeder op T4-preparaten, en of zij misschien ook op andere manieren iets vernomen hebben over de genoemde problemen. Daarnaast vroegen

wij hoe zij omgaan met problemen, als ze daar zelf mee in aanraking komen. Wiersinga zegt dat het in de praktijk wel degelijk voorkomt, dat mensen het hem vertellen. Toch weet hij niet hoeveel het voorkomt, omdat hij de mensen die geen klachten hebben, niet hoort. Volgens Wiersinga moet men, als mensen klachten houden, goed kijken of daarvoor geen andere oorzaken zijn dan de schildklier. Die mensen moeten goed lichamelijk worden onderzocht naar de factoren die hij eerder heeft genoemd als mogelijke oorzaak van de genoemde klachten. Verder zegt hij de ervaring te hebben dat toch nog een heleboel artsen in Nederland schildklieraandoeningen niet helemaal optimaal behandelen. Bij dat soort klachten denkt hij wel dat er nog enige verbetering bereikt kan worden door iets aan de medicatie te veranderen. Wiener is het probleem eigenlijk nooit tegengekomen, maar hij zag de patiënten dan ook niet zelf. Als een patiënt wel goed was ingesteld volgens het laboratorium, maar toch nog klachten hield, dan werd dat niet naar hem teruggespeeld. Wel zegt Wiener zich door zijn werk als adviseur voor de S.N. bewust te zijn geworden van het probleem. Reitsma zegt dat hij het probleem niet zo goed kan objectiveren; hij maakt het niet regelmatig mee, maar hij ziet ook niet meer zo veel schildklierpatiënten. De eerste keer dat hij er echt duidelijk mee geconfronteerd werd, was een paar jaar geleden door een brief van een patiënt. Hij heeft de laatste paar jaar twee, drie brieven over dit probleem gekregen, maar alleen van patiënten die niet van hemzelf waren. Nieuwenhuijzen Kruseman heeft heel weinig problemen gezien bij de overgang van Thyranon op een T4-preparaat. Hij zegt dat het een probleem is dat nu niet meer speelt, maar wel speelde in de tijd dat men moest overschakelen, begin jaren tachtig. Hij zegt er wel eens een enkele keer van gehoord te hebben, bijvoorbeeld van collegae. Volgens hem zijn de klachten nooit persisterend. Verder meldt hij wel af en toe problemen te zien tussen verschillende T4-preparaten, tussen Thyrax of Euthyrox. Hij zegt zijn patiënten uitsluitend met T4 te behandelen. Hennemann tenslotte schrijft ons dat zijns inziens patiënten met blijvende klachten niet of nauwelijks voorkomen. Hij deelt ons mee dat in zijn praktijk deze problematiek in het geheel niet voorkomt. Ook zegt hij dat meerdere patiënten naar zijn spreekuur zijn verwezen vanwege deze problematiek, bij wie de klachten vanzelf zijn verdwenen door de vertrouwensrelatie die werd opgebouwd en het inzicht dat aan de patiënten werd gegeven omtrent de waarschijnlijke oorzaak van deze problematiek, die volgens Hennemann van psychogene aard was.

3.4 Discussie

Uit de interviews komt het volgende beeld naar voren. De door ons geïnterviewde personen zijn het eens dat bloedspiegelbepalingen het meest belangrijk zijn voor het goed begeleiden van de behandeling van een hypothyreoïdiepatiënt. Bepaling van plasmaspiegels van TSH en vrij T4 is daarbij het meest relevant; in de praktijk worden vaak totale schildklierhormoonspiegels bepaald. Het bepalen van indicatoren van perifere activiteit van schildklierhormonen is niet gebruikelijk bij controle van een behandeling van hypothyreoïdie, omdat dergelijke bepalingen vrij omslachtig en niet gestandaardiseerd zijn.
Een hypothyreoïdie op zich moet, volgens de deskundigen, door substitutie met een T4-preparaat zo te behandelen zijn dat de klachten verdwijnen. Klachten die men blijft houden ondanks een goede instelling, zijn dan niet het gevolg van schildklierproblemen, maar van andere aandoeningen als b.v. bijnierschorshormooninsufficiënties en bloedarmoede. Als belangrijke oorzaak bij het optreden van klachten bij patiënten die van Thyranon

overgingen op een T4-preparaat noemt men ook psychogene factoren.
De behandelende artsen zeggen dat zij de in dit onderzoek genoemde problemen, van patiënten die een T4-preparaat gingen gebruiken nadat Thyranon uit de handel werd gehaald, praktisch niet tegenkomen. De groep patiënten zonder klachten is volgens hen groot, het gaat om een zeer kleine groep die wel problemen heeft. Men is niet voor het toedienen van T3 of een combinatiepreparaat aan patiënten die problemen ondervonden na de verandering van schildklierpreparaat, in de eerste plaats vanwege de hoge hoeveelheid actief schildklierhormoon dat dan kort na toediening in het lichaam komt en daarnaast omdat dan het lichaam de hoeveelheid T3 niet aan kan passen, bijvoorbeeld in geval van ziekte. Wiener denkt wel dat bepaalde patiënten zouden kunnen verbeteren door toevoeging van T3 aan een T4-substitutietherapie.

De meningen van de endocrinologen lijken in grote lijnen met elkaar overeen te komen, een iets meer afwijkende mening had de enige biochemicus die werd geïnterviewd. De geïnterviewde endocrinologen blijken voor het vaststellen van de schildklierfunctie te vertrouwen op plasmaspiegels van hormonen; als die goed zijn is de patiënt goed ingesteld. Uit het literatuuronderzoek echter bleek dat een verband tussen plasmaspiegels van hormonen en de schildklierfunctie mogelijk niet zo zeker is als men zou willen. Diverse zaken zouden de functionering van de verschillende organen bij bepaalde schildklierhormoonspiegels kunnen beïnvloeden (zie o.a. § 2.5). Opvallend is overigens dat er enerzijds een groot vertrouwen wordt gehecht aan bloedplasmaspiegels, terwijl er anderzijds geen overeenstemming lijkt te zijn over welke plasmabepalingen uitgevoerd zouden moeten worden. Ook uit het voor dit onderzoek uitgevoerde literatuuronderzoek kwam naar voren, dat er geen echte overeenstemming is over welk type plasmabepaling(en) het beste correleert met de schildklierfunctie. De geprefereerde bepalingen veranderen nog wel eens door de jaren heen, en verschillen daarnaast per laboratorium. De deskundigen zeggen dat over het algemeen naast bepaling van de TSH-spiegel de totale T4- en T3-spiegels worden gebruikt bij de controle van therapie, wat door het onderzoek van Geelhoed-Duijvenstijn wordt ondersteund, terwijl de plasmaspiegels van vrije schildklierhormonen het meest relevant worden genoemd. Afgezien van de vraag of plasmaspiegels van schildklierhormonen alleen voldoende zeggen over een goede schildklierfunctie, ligt het voor de hand te veronderstellen dat men in ieder geval de meest betrouwbaar geachte bepalingen zou moeten uitvoeren.
Over het gebruik van bepalingen van parameters voor perifere activiteit zeggen de geïnterviewde personen dat ze niet gestandaardiseerd en omslachtig zijn. Niemand meldt echter dat ze onbelangrijk zijn. Er lijkt nooit te zijn onderzocht wat de waarde zou kunnen zijn van de uitkomsten van dergelijke bepalingen bij beoordeling van de instelling van een patiënt. Mogelijk zou men aan het gebruik van dergelijke parameters meer aandacht moeten besteden, zeker daar niet uitgesloten is dat bepaling van de schildklierstatus aan de hand van plasmaspiegels van schildklierhormonen minder duidelijk is dan wordt verondersteld.
Volgens de endocrinologen is hypothyreoïdie klachtenvrij te behandelen. Zij zeggen dat de groep patiënten, die klachten blijft houden bij een goede instelling, heel klein is, en die klachten zijn dan het gevolg van andere factoren dan de schildklierfunctie. Ook indien het waar is dat slechts een klein aantal patiënten klachten heeft, moet men wel goed omgaan met de gemelde klachten. Aandoeningen als bloedarmoede of bijnierschorsinsufficiëntie zouden inderdaad kunnen optreden bij schildklierpatiënten en zo bepaalde klachten kunnen veroorzaken. Het is echter wel van belang dat dergelijke mogelijke bronnen van klachten door behandelend artsen goed

worden onderzocht, en het is de vraag in hoeverre dat op dit moment in de praktijk gebeurd. De geïnterviewde endocrinologen hebben mogelijk meer ervaring op dit gebied gezien hun functie als hoogleraar in een academisch ziekenhuis, dan de gewone internisten door wie de meeste schildklierpatienten worden behandeld. Zowel Hennemann als Wiersinga melden dat er mogelijk nog het een en ander te verbeteren zou kunnen zijn aan de manier waarop sommige artsen schildklieraandoeningen behandelen.
Hetzelfde geldt in feite voor de invloed van psychische factoren bij het optreden van klachten: indien dergelijke factoren inderdaad (gedeeltelijk) een rol spelen, is het van belang dat daar door de behandelde arts aandacht aan wordt besteed. Hennemann zegt patiënten met klachten te helpen, onder andere door de patiënt inzicht te geven in mogelijke oorzaken van de problemen. De invloed van psychische factoren is mogelijk minder groot wanneer een patiënt begrip vindt bij en serieus genomen wordt door zijn of haar arts. Op de verstandhouding tussen artsen en hypothyreoïdiepatiënten zal ook worden ingegaan in hoofdstuk 5.

Nieuwenhuijzen Kruseman heeft het vermoeden dat klachten veroorzaakt zouden kunnen worden door verschillen tussen verschillende T4-preparaten. Zover bekend zijn deze verschillen miniem en vermoedelijk van weinig invloed. Afgezien van de werkzame stof zijn in schildklierpreparaten de gebruikelijke vulstoffen verwerkt die ook worden gebruikt bij de productie van andere preparaten. De kans dat men ongewenste reacties heeft door inname van bepaalde vulstoffen is zeer klein, omdat dergelijke stoffen zo veelvoorkomend zijn en de hoeveelheid die men binnen krijgt zeer klein is. Allergische reacties zouden kunnen voorkomen, maar de gemelde klachten bij overgang van Thyranon op een T4-preparaat lijken niet op klachten die doorgaans voorkomen bij allergische reacties. Er is een verschil tussen Thyrax en Eltroxin enerzijds en Euthyrox anderzijds; de eerst genoemde preparaten bevatten een kleine hoeveelheid lactose en de laatste niet. De kans dat mogelijke verschillen in reacties op de verschillende T4-preparaten te wijten zouden kunnen zijn aan het voorkomen van lactose in bepaalde preparaten ligt niet voor de hand. Lactose kan bij mensen met een lactasedeficiëntie aanleiding geven tot buikpijn, diarree en flatulentie, maar de kans lijkt klein dat de kleine hoeveelheid lactose, die verwerkt is in dergelijke preparaten, de ongewenste klachten veroorzaakt bij patiënten met problemen bij de overgang van Thyranon op een T4-preparaat. Mogelijk speelt het wel bij een aantal patiënten mee.
Hennemann merkte nog op dat de problematiek, betreffende het zich niet goed voelen op T4 en wel op Thyranon, zich nergens elders in de wereld heeft voorgedaan, ondanks het feit dat men de afgelopen jaren overal is overgestapt van gedroogd schildklierpoeder naar synthetisch T4. Ook Wiersinga zegt dat het probleem voor zover hij weet gemeld wordt in Nederland en nergens anders in de wereld. Inderdaad kon in de internationale medische literatuur niet veel informatie gevonden worden over problemen in andere landen dan Nederland, wat echter niet wil zeggen dat dergelijke problemen daar niet voorkomen. Ook in Nederland lijkt immers in medische literatuur weinig tot geen aandacht te zijn besteed aan klachten, die door sommige patiënten werden ervaren bij de overgang van gebruik van Thyranon op een T4-preparaat. In het Amerikaanse medische tijdschrift JAMA echter werd in 1989 een ingezonden brief van een behandeld arts geplaatst, die aangeeft dat ook in Amerika patiënten klachten hadden na de overgang op een synthetisch T4-preparaat (JAMA 262(13):1774-5).
Wiener had bij de aanhaling van Griffin in § 2.3.4 de kanttekening geplaatst, dat de toename van 5'-DII en afname van 5'-DI activiteit bij hypothyreoïdie ook tot gevolg zal hebben dat de T3-concentratie locaal in

de hypofyse hoog is in verhouding tot die in het plasma. En als bij bepaalde patiënten de omzetting van T4 in T3 in de periferie of in sommige organen extra verminderd is, zoals b.v. in de lever, zal dat niet hoeven te blijken uit de TSH-productie. Verder wijst Wiener ons op een artikel van Gow et al. (Clin. Endocrinol. 1989; 30: 505-512), over een onderzoek waarbij werd gekeken naar verschillen in leverfunctie tussen patiënten bij wie als eerste schildklieraandoening een hypothyreoïdie werd geconstateerd en patiënten die een hypothyreoïdie kregen na behandeling van een hyperthyreoïdie. De gevonden resultaten van dit onderzoek wijzen op het feit dat mogelijk bij hypothyreotici, die niet eerder een hyperthyreoïdie hadden gehad, de omzetting van T4 in T3 in de lever gestoord is. Wiener schrijft dit in een ingezonden brief als reactie op dit artikel (Clin. Endocrinol. 1990; 32: 135). Wanneer de hypofyse wel normaal reageert op het serum T4, maar de lever niet, zouden patiënten inderdaad klinisch hypothyreotisch kunnen zijn met normale serumwaarden voor T4 en TSH. Verdere directe aanwijzingen voor dit door Gow et al. gevonden verschil tussen patiënten met een 'spontane' hypothyreoïdie en patiënten die eerder zijn behandeld voor een hyperthyreoïdie, zijn in de literatuur niet aangetroffen. Het lijkt niet uitgesloten dat de periode tussen de aanvang van klachten en de diagnose van de schildklieraandoening bij hypothyreoïdie langer is, dan bij hyperthyreoïdie. Klachten die kenmerkend zijn voor hypothyreoïdie, zoals vermoeidheid en gewichtstoename, zijn vaak vrij algemeen en ook toe te schrijven aan andere aandoeningen, waardoor het lang kan duren voor men een hypothyreoïdie diagnostiseert. Hyperthyreotische klachten, zoals hartkloppingen en 'bolle' ogen (bij de ziekte van Graves) zijn over het algemeen iets specifieker, waardoor een hyperthyreoïdie sneller te diagnostiseren lijkt. Wanneer een hyperthyreoïdiepatiënt na behandeling hypothyreotisch wordt, zal dit over het algemeen snel kunnen worden opgemerkt, omdat zo'n patiënt al onder controle staat voor een schildklieraandoening. Wanneer de schildklierfunctie niet normaal is, heeft dit gevolgen voor diverse andere lichaamsfuncties. Mogelijk treden er, naarmate de schildklierfunctie langere tijd verstoord is, daadwerkelijke beschadigingen op, die langzaamaan, of misschien zelfs niet meer, herstellen na aanvang van behandeling van de schildklieraandoening. Zo zou een eventueel verschil tussen patienten met een 'spontane' hypothyreoïdie en patiënten die een hypothyreoïdie kregen na behandeling van een hyperthyreoïdie, kunnen worden verklaard. In hoofdstuk 4 over de S.N.-enquête wordt een mogelijk verschil tussen deze twee groepen patiënten verder onderzocht.

Men kan concluderen dat de deskundigen over het algemeen vrij conservatief zijn in de manier waarop zij aankijken tegen schildklieraandoeningen en de behandeling daarvan. Men zegt over het algemeen niet of nauwelijks problemen bij de overgang van Thyranon op een T4-preparaat tegen te komen. Men lijkt niet veel op te hebben met de op basis van het literatuuronderzoek gevormde ideeën over oorzaken van eventuele klachten en oplossingen daarvoor. Bepalingen van plasmaspiegels van schildklierhormonen worden gezien als onontbeerlijk bij het vaststellen van de schildklierstatus, al lijkt er geen duidelijke overeenstemming te zijn tussen theorie en praktijk over welke hormoonbepaling(en) moet(en) worden uitgevoerd. De deskundigen houden vast aan de gedachte dat de schildklierfunctie normaal is als plasmaspiegels van schildklierhormonen normaal zijn, dat klachten die bestaan bij normale bloedspiegels te wijten zijn aan andere factoren dan de schildklierfunctie, en dat een patiënt geen schildklierpoeder moet gebruiken maar een T4-preparaat. De informatie, die werd verkregen uit het literatuuronderzoek, geeft echter aan dat de schildklierfunctie helaas wel eens niet zo eenvoudig zou kunnen worden voorspeld aan de hand van plasma-

spiegels van schildklierhormonen als tot nu toe wordt verondersteld, dat klachten toch wel het gevolg zouden kunnen zijn van een afwijkende schildklierfunctie, en dat er mogelijk een groep hypothyreoïdiepatiënten is die wel gebaat is bij gebruik van een combinatie van T4 en T3. Dit laatste wordt overigens onderschreven door Wiener.

De geïnterviewde personen zijn, gezien hun functie en/of werkplaats, vermoedelijk niet geheel representatief voor de groep artsen in Nederland die schildklierpatiënten behandelen. De vraag is dan ook hoe door de groep 'gewone' behandelend artsen tegen de mogelijke problemen bij de overgang van schildklierpoeder op T4-preparaten wordt aangekeken, of zij problemen signaleren en hoe zij daar mee omgaan. Tijdens dit onderzoek was er geen ruimte deze groep rechtstreeks te benaderen, wel zal deels op hun gedrag, inzake de door patiënten gemelde klachten, worden teruggekomen in hoofdstuk 6 (over meldingen die zijn binnengekomen bij het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen). De kant van de patiënten zal in de volgende twee hoofdstukken worden belicht.

Hoofdstuk 4.

Enquête van de Schildklierstichting Nederland.

4.1 Inleiding

In de Schildklierkrant van 1 maart 1991 werd een enquête geplaatst onder de titel: "Aan alle donateurs met een hypothyreoïdie". In de begeleidende brief (zie bijlage 3) wordt toegelicht dat de enquête is opgezet om te inventariseren welke klachten optreden bij mensen die worden behandeld voor hypothyreoïdie. De aanleiding hiertoe vormden diverse klachten die in de voorafgaande periode kenbaar waren gemaakt aan het bestuur van de Schildklierstichting Nederland (S.N.).
In een artikel in de Schildklierkrant van september 1989 is besproken welke oorzaken klachten in de behandeling van hypothyreoïdie kunnen hebben: "Eén van de mogelijkheden is dat bepaalde (...) schildklierhormoontabletten niet voor iedereen de beste zijn. Verreweg de meeste van die tabletten (...) bevatten alleen T4 en het zou kunnen zijn dat bij sommige mensen de lever het T4 minder goed kan omzetten in T3. In dat geval zouden de klachten kunnen verminderen bij behandeling met een combinatie van T4 en T3. (...) De (...) minder goede omzetting van T4 in T3 in de lever zou er ook de oorzaak van kunnen zijn dat sommige mensen (meer) klachten hebben gekregen toen ze overgingen van Thyranon (...) op een preparaat met alleen T4." Naar aanleiding van brieven hierover in het weekblad Story heeft de S.N. een flink aantal reacties gekregen. Uit een inventarisatie van deze brieven en alle andere die de S.N. ooit heeft gekregen, bleek dat ongeveer een kwart afkomstig was van mensen met een hypothyreoïdie. Het beeld dat uit deze brieven naar voren kwam, vormde de aanleiding om de enquête op te zetten.

4.2 Doel- en vraagstellingen

Het doel van deze enquête van de S.N. was inzicht te verkrijgen in de aard van de klachten bij mensen die worden behandeld voor hypothyreoïdie.
De enquête was uit drie delen samengesteld (zie bijlage 3).

Het **eerste** deel diende ingevuld te worden door alle mensen die een T4-preparaat gebruikten of gebruikt hadden. De volgende vraag stond hierbij centraal: blijven klachten bestaan als iemand (volgens de arts) goed is ingesteld op T4 en, zo ja, welke zijn dat?

Het **tweede** deel was alleen bestemd voor mensen die in het verleden Thyranon hadden gebruikt en daarna een T4-preparaat waren gaan nemen. In dit deel werden de volgende vragen gesteld: blijven bepaalde klachten, die men had vòòr aanvang van de behandeling, ook tijdens de behandeling met Thyranon bestaan? Zo ja, welke? Is vervolgens het klachtenpatroon na overgang op een T4-preparaat veranderd? Zo ja, waaruit bestaat die verandering?

Het **derde** deel van de enquête was alleen bestemd voor mensen die van een behandeling met alleen T4 overgegaan waren op een behandeling met T4 en T3. Hierbij was de vraag: is hun klachtenpatroon daarbij veranderd en, zo ja, hoe?

Van alle respondenten werden enkele algemene gegevens gevraagd, zoals leeftijd, geslacht, lengte en gewicht. Ten aanzien van de ziektegeschiedenis werd gevraagd op welke leeftijd hypothyreoïdie was gediagnostiseerd en of voordien sprake was geweest van hyperthyreoïdie. Hiermee kon de vraag worden beantwoord of er verschillen zijn in de beleving van klachten, afhankelijk van de achtergrond van de hypothyreoïdie.

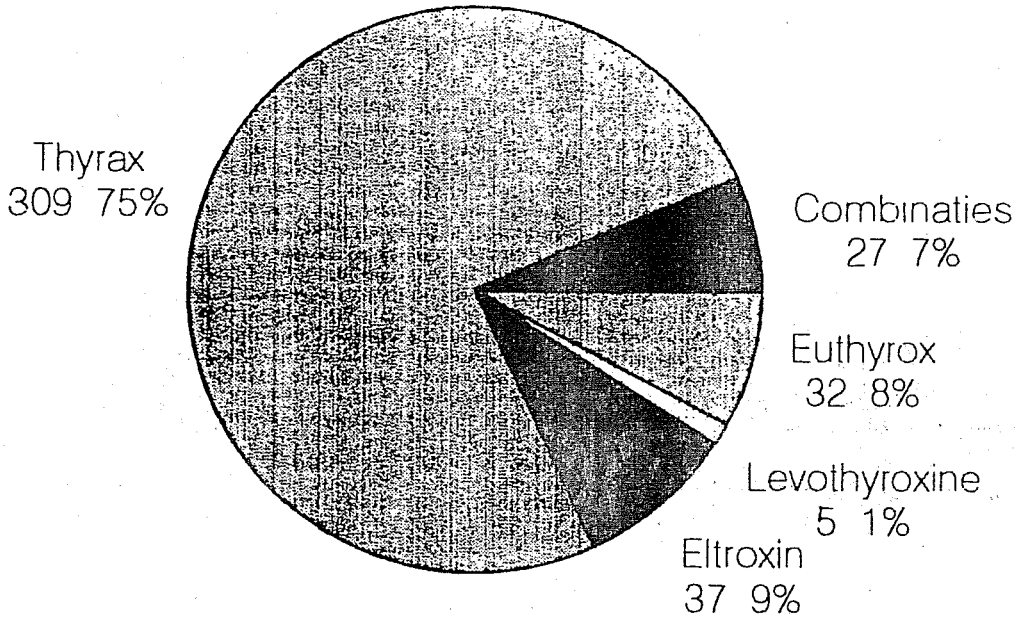
4.3 Methode van onderzoek

In de enquête werden vragen gesteld over de klachten en verschijnselen die optraden vóór het stellen van de diagnose hypothyreoïdie en de klachten tijdens het gebruik van de verschillende geneesmiddelen. In beide gevallen was een lijst van klachten opgesteld, waarbij kon worden aangekruist welke klachten van toepassing waren. Tevens werd de gelegenheid geboden andere, niet genoemde klachten te vermelden.
Bij de vraag naar klachten tijdens het gebruik van medicijnen was een lijst van 25 klachten opgenomen. De klachten zijn gebaseerd op de ervaringen van mensen met hypothyreoïdie en zijn gedestilleerd uit de brieven die de S.N. in de loop van de tijd heeft ontvangen. Het betreft typische "hypo- en hyperklachten" en klachten van meer algemene aard, die echter kunnen optreden bij mensen met hypothyreoïdie.
Ook werd gevraagd naar de duur van het gebruik, de doseringen van de geneesmiddelen bij hypothyreoïdie en, indien bekend, waardes van bloedspiegelbepalingen; wanneer de hypothyreoïdie was gediagnostiseerd en of voordien sprake was geweest van hyperthyreoïdie. Enkele relevante algemene gegevens zoals geslacht, leeftijd, gewicht en lengte werden eveneens gevraagd.
De Schildklierkrant waarin de enquête verscheen, kwam uit op 1 maart 1991. De oplage bedroeg ongeveer 2000 exemplaren. De respondenten dienden aan de hand van hun eigen situatie te bepalen hoeveel en welke van de drie formulieren ingevuld moesten worden. Vervolgens dienden de formulieren opgestuurd te worden naar één van de bestuursleden van de S.N.. Daar werden ze, indien nodig, geanonimiseerd. Vervolgens zijn de gegevens door een medewerker van de Wetenschapswinkel voor Geneesmiddelen in een Dbase III+ databestand ingevoerd en geanalyseerd. Verschillende groepen respondenten zijn gedefinieerd en met behulp van t-toetsen is statistisch berekend of de verschillen in gemelde klachten significant zijn. De afzonderlijke klachten in diverse situaties van geneesmiddelengebruik zijn met elkaar vergeleken met behulp van chi^2-toetsen voor data in twee klassen.

4.4 Resultaten van de enquête

4.4.1 Respons

In totaal zijn 412 formulieren ontvangen bij de Schildklierstichting Nederland. Hiervan waren 2 niet bruikbaar, omdat zij onvolledig ingevuld waren.
Van de resterende 410 respondenten gebruikten 383 op dat moment een T4-preparaat. Hieronder waren 89 personen die in het verleden Thyranon hebben gebruikt. De overige 27 respondenten gebruikten op dat moment combinaties van T4 en T3. Hiervan hebben 13 personen in het verleden Thyranon gebruikt. De verdeling van het huidige geneesmiddelengebruik over de verschillende producten is weergegeven in figuur 1.



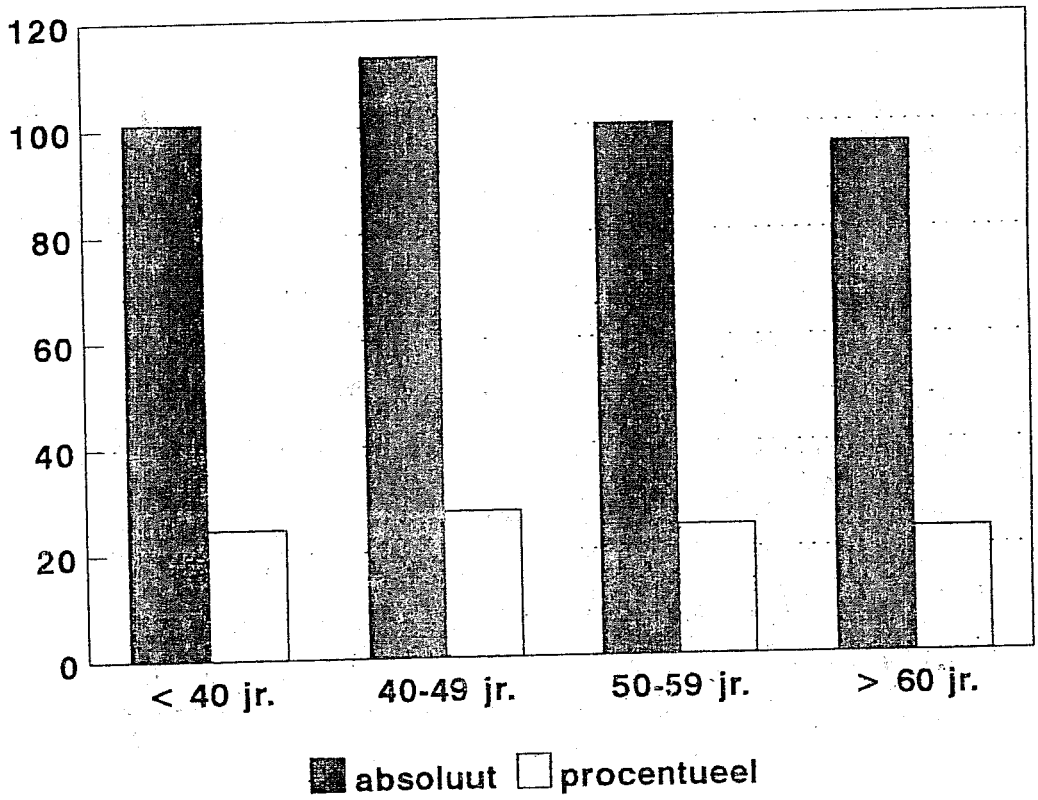
Figuur 1. De geneesmiddelen tegen hypothyreoïdie die door de 410 respondenten worden gebruikt. De aantallen zijn absoluut en procentueel weergegeven.

Voor de analyse van de gegevens zijn de respondenten in 3 groepen ingedeeld. Deze groepen worden in het vervolg en in de figuren met de volgende codes aangegeven:
T4: de groep respondenten (n = 294) die nooit anders dan een T4-preparaat heeft gebruikt;
Tn: de groep respondenten (n = 89) die in het verleden Thyranon heeft gebruikt en nu een T4-preparaat gebruikt;
C: de groep respondenten (n = 27) die nu een combinatie van T4 en T3 gebruikt.

In totaal hebben 383 vrouwen (93,4 %) en 27 mannen (6,6 %) op de enquête gereageerd. De gemiddelde leeftijd van de respondenten was 48,3 jaar. De jongste, resp. oudste respondent waren 16 en 80 jaar. Een verdeling over de verschillende leeftijdsklassen is weergegeven in figuur 2. De gemiddelde leeftijden van de groepen ingedeeld naar gebruik van middelen is: **T4**: 47,2 (n = 294); **Tn**: 53,7 (n = 89) en **C**: 53,5 (n = 27).

De respondenten uit groep **C**, die op het moment dat de enquête werd gehouden een combinatie van T3 en T4 gebruikten, is een heterogene groep. Dertien personen gebruikten Armour, een schildklierpoederpreparaat dat in België in de handel is en 1 persoon uit deze groep combineerde dat nog met Thyrax; 6 personen combineerden Thyrax of Eltroxin met Cytomel, een synthetisch T3-preparaat; 3 personen gebruikten Novothyral, een synthetisch combinatiepreparaat van T4 en T3, dat in Duitsland in de handel is; 3 personen gebruikten Thyranon en 2 thyreoïdum capsules. Door het zeer kleine aantal respondenten en de diversiteit van producten die zij gebruikten, is het niet mogelijk deze groep mee te nemen in de analyse van de klachten tijdens het geneesmiddelengebruik. Groep **C** wordt in § 4.4.2 dus verder buiten beschouwing gelaten.

De vraag over de klachten die bestonden voordat de diagnose hypothyreoïdie werd gesteld, is niet meegenomen bij de gegevensverwerking. In verband met de beperkte tijd die voor de analyse beschikbaar was, is de keuze gemaakt de aandacht te richten op de klachten tijdens het geneesmiddelengebruik. Bovendien bleek dat voor veel respondenten de terugblik op de klachten naar de periode vóór de diagnose hypothyreoïdie erg lang geleden is; in een steekproef van 60 respondenten werd een gemiddelde van bijna 10 jaar gevonden en een range van 1-41 jaar. Hierdoor is het mogelijk dat de betrouwbaarheid van de gegevens beperkt is.
Bij de vraag in de enquête welke klachten/verschijnselen bestonden tijdens het gebruik van geneesmiddelen, werd de mogelijkheid geboden zelf klachten aan te geven, die niet waren opgenomen in de lijst. Hiervan is weinig gebruik gemaakt, of dit gebeurde in de vorm van toelichtingen op in de lijst aangekruiste klachten. Omdat het weinig gegevens betreft en ze moeilijk te categoriseren zijn, zijn ze verder buiten beschouwing gelaten.



Figuur 2. Leeftijdsverdeling van de 410 respondenten, absoluut en procentueel weergegeven.

4.4.2 Analyse van de klachten tijdens geneesmiddelengebruik
In de eerste plaats is bekeken hoe vaak bepaalde klachten optreden bij gebruik van de verschillende geneesmiddelen bij hypothyreoïdie.
Van de groepen **T4** en **Tn** zijn verschillende gegevens aanwezig. Van de eerstgenoemde groep, die uitsluitend met een T4-preparaat is behandeld, zijn de klachten tijdens het gebruik bekend. Van de groep personen die ooit het geneesmiddel Thyranon heeft gebruikt, de groep **Tn**, zijn gegevens bekend

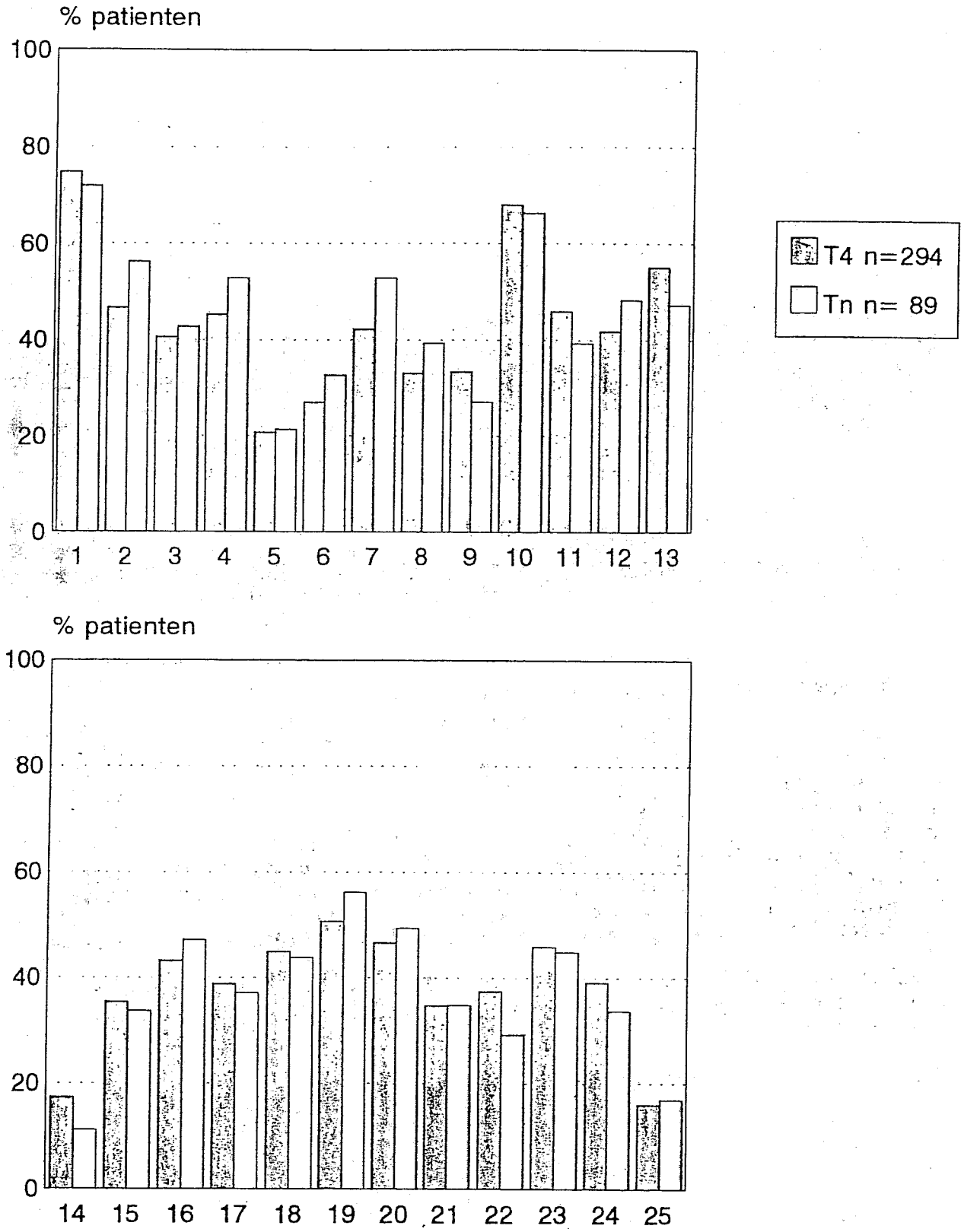
over het optreden van klachten tijdens het gebruik van Thyranon in het verleden en van het huidige T4 gebruik. Hierbij kunnen verschillen tussen deze twee situaties worden bestudeerd.
In figuur 3 is weergegeven het percentage respondenten in de groepen **T4** en **Tn** dat klachten meldt tijdens het gebruik van een T4-preparaat. De nummers waarmee de klachten zijn aangeduid, komen overeen met de volgorde waarin zij waren vermeld in de enquête (zie voor omschrijving tabel I en bijlage 3).

In totaal zijn 3011 klachten gemeld in de groep **T4**, ofwel 10,2 klachten per persoon. Gemiddeld is elke klacht door 120,4 personen (= 41 %) gemeld. In de **Tn** groep zijn tijdens het gebruik van een T4-preparaat in totaal 922 klachten gemeld, dat wil zeggen gemiddeld 10,4 klachten per persoon en elke klacht is door gemiddeld 36,9 personen (= 41 %) gemeld. Statistisch gezien is er geen verschil in het aantal keren dat klachten worden gemeld in deze twee groepen.
Vervolgens is binnen de groep **Tn** gekeken naar het aantal klachten tijdens het gebruik van Thyranon en tijdens het huidige gebruik van een T4-preparaat. In figuur 4 is weergegeven in welke percentages de klachten zijn gemeld. De 89 respondenten hebben in totaal 570 klachten gemeld die zij ervaarden tijdens het gebruik van Thyranon. Dit is gemiddeld 6,4 klachten per persoon. Elke klacht is door gemiddeld 22,8 personen genoemd (= 26 %). Dezelfde respondenten hebben, zoals hiervoor reeds is vermeld, 922 klachten gemeld bij het gebruik van een T4-preparaat, gemiddeld 10,4 klachten per persoon. Dit verschil in gemelde klachten tijdens het gebruik van Thyranon en een T4-preparaat is statistisch gezien significant ($p < 0.0005$).

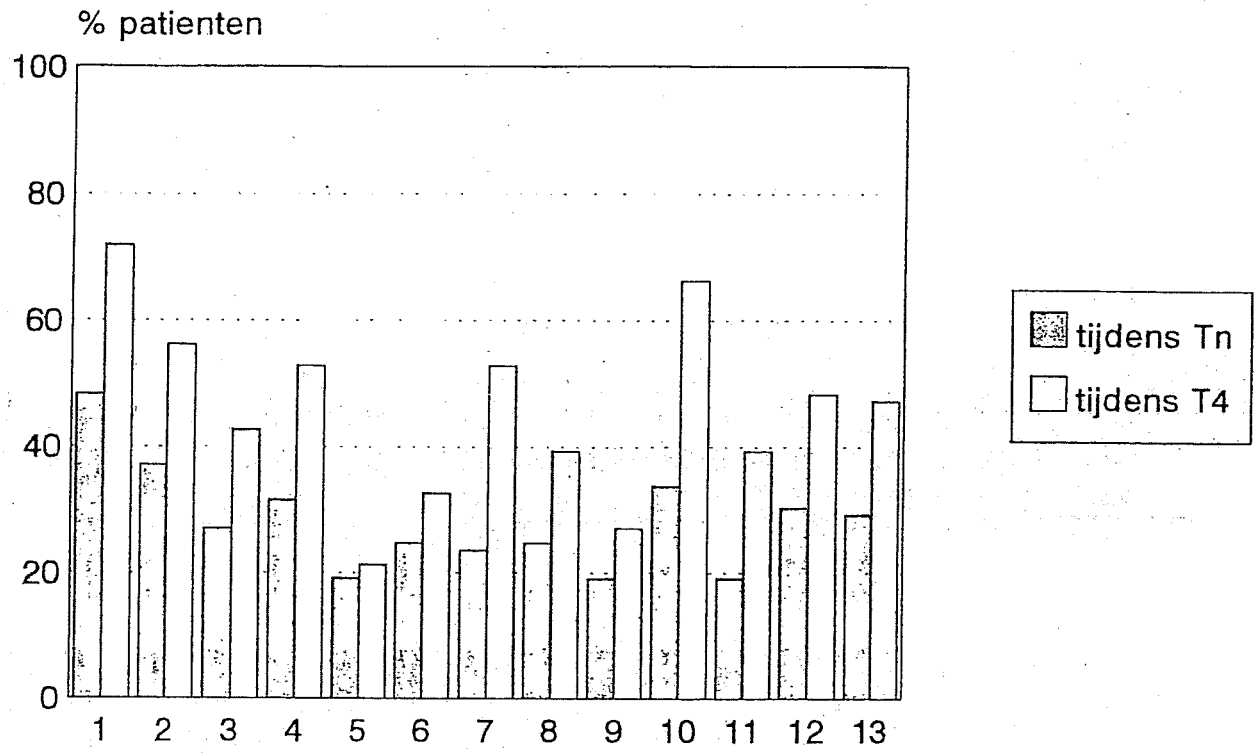
4.4.3 Nadere beschouwing van de klachten

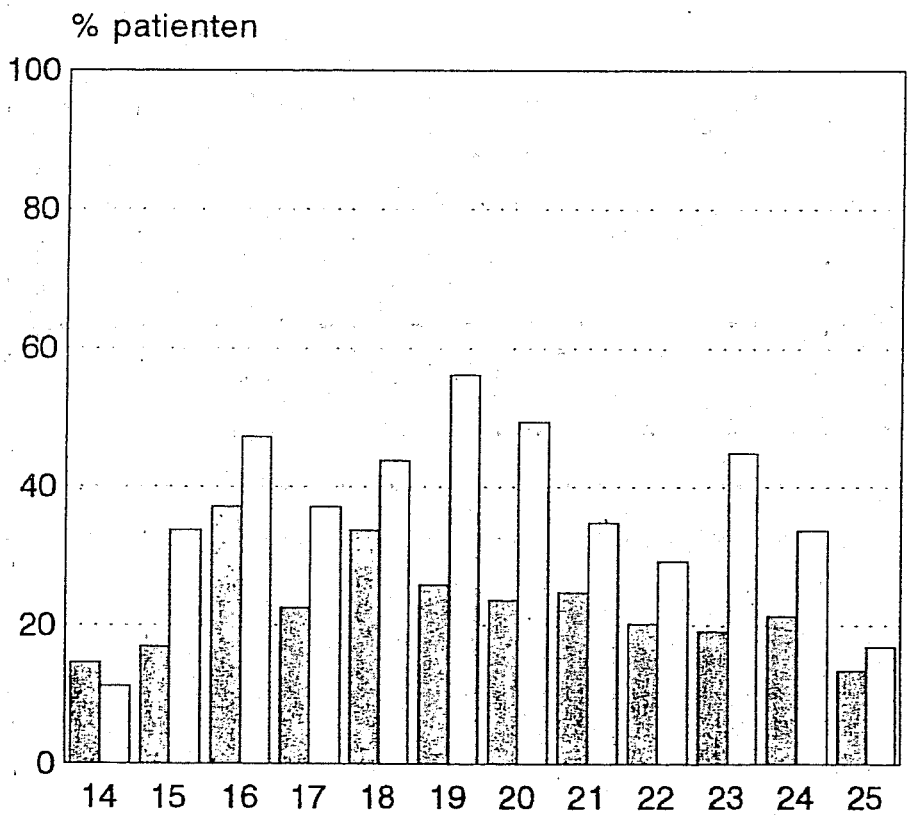
Van de gemelde klachten is nagegaan welke relatief vaak, dan wel weinig zijn genoemd. Per gebruikersgroep **T4** en **Tn** (tijdens Thyranon- en tijdens T4-gebruik) is berekend welke klachten vaker of minder vaak voorkomen dan gemiddeld plus of min de standaarddeviatie. In tabel I is dit voor de drie groepen gebruikers weergegeven.
Uit de tabel blijkt dat de klachten 'vermoeidheid' en 'spier- en gewrichtspijnen' in alle drie de situaties zeer vaak zijn genoemd. Uit de figuren 3 en 4 blijkt dat deze klachten bij het gebruik van een T4-preparaat zelfs bij meer dan tweederde van de respondenten voorkomen.
De klacht 'last van koude' komt veel voor in beide categoriën van de groep **Tn**.
Klachten over een 'gestoorde menstruatie' komen in de drie groepen zeer weinig voor. Een 'opgezet gezicht' en 'fobiën' zijn weinig frequent bij de respondenten die een T4-preparaat gebruiken.

Zoals eerder is weergegeven, is er in de **Tn** groep een verschil in het aantal klachten tijdens het gebruik van Thyranon in het verleden en het huidige T4 gebruik (zie figuur 4). Het gemiddeld aantal klachten, dat per respondent is gemeld, verschilt in de beide situaties van het geneesmiddelgebruik. Vervolgens is het van belang te bestuderen welke klachten dit verschil veroorzaken. Daartoe is per klacht de chi^2 berekend over de frequentie van melding in beide situaties van gebruik. Voor 15 van de 25 genoemde klachten is sprake van een significant hogere frequentie tijdens het gebruik van een T4-preparaat in vergelijking met het gebruik van Thyranon; voor de overige 10 klachten geldt dat het verschil niet significant is. De klachten die vaker zijn gemeld bij het huidige gebruik van een T4-preparaat, dan bij het gebruik van Thyranon, zijn vermeld in tabel II.



Figuur 3. De percentages waarin de klachten voorkomen bij het huidige gebruik van een T4-preparaat. De klachten waarmee de nummers corresponderen zijn vermeld in tabel I en bijlage 2.
T4: uitsluitend gebruik van een T4-preparaat (n = 294);
Tn: de respondenten die vroeger Thyranon gebruikten (n = 89).





Figuur 4. De klachten tijdens het gebruik van Thyranon in het verleden (tijdens Tn) en tijdens het huidige gebruik van een T4-preparaat (n = 89).

Tabel I. De klachten die relatief vaak voorkomen, dat wil zegggen vaker dan gemiddeld plus één keer de standaarddeviatie, aangegeven met +, en relatief weinig voorkomen, minder dan gemiddeld minus één keer de standaarddeviatie, aangegeven met -.
Tn/Thyranon: Thyranon gebruik in het verleden; Tn/T4-preparaat: dezelfde groep tijdens het huidige T4 gebruik; T4: de groep die nooit anders dan een T4 preparaat heeft gebruikt.

klachten	Tn/Thyranon	Tn/T4-prep.	T4
1. vermoeidheid	+	+	+
2. last van koude	+	+	
3. traagheid			
4. droge huid			
5. opgezet gezicht		-	-
6. bros haar			-
7. gewichtstoename			
8. stoelgang			
9. spierzwakte		-	
10. spier- en gewrichtspijn	+	+	+
11. oogklachten			
12. depressiviteit			
13. concentratie-stoornissen			+
14. gestoorde menstruatie	-	-	-
15. geen zin is sex	-		
16. hartkloppingen	+		
17. hoofdpijn			
18. nervositeit	+		
19. pijn in de nek		+	
20. pijn in de rug			
21. slapeloosheid			
22. transpireren			
23. druk op keel, benauwdheid			
24. spierkrampen			
25. fobiën		-	-

In overleg met een bij het onderzoek betrokken bestuurslid van de Schildklierstichting Nederland is nagegaan welke van klachten specifiek als 'hypo-klacht' of 'hyper-klacht' zijn aan te merken. Deze beoordeling heeft, in vergelijking met gegevens uit de literatuur (zie § 2.4), geleid tot een indeling waarbij de klachten 2 t/m 7 en 10 als duidelijke 'hypo-klacht' worden aangemerkt en de klachten 16, 18 en 21 t/m 23 als typische 'hyper-klachten'. De overige kunnen in beide gevallen voorkomen, alhoewel zij door de betreffende persoon verschillend ervaren of gekenmerkt kunnen worden. Als voorbeeld werd gegeven dat de klacht 'vermoeidheid' in het geval van hypothyreoïdie continu aanwezig is, terwijl dit bij hyperthyreoïdie veel meer in vlagen het geval is. In verband met de vraagstelling van de enquête is dit verschil in ervaring echter niet te onderscheiden en wordt dus een beperkt aantal klachten als specifiek aangemerkt.
Op de lijst van significant in verschillende frequentie gemelde klachten tijdens gebruik van Thyranon en het huidige T4 gebruik (tabel II), komen 5 van de 7 typische 'hypo-klachten' voor, en 1 van de 5 typische 'hyper-klachten'.

Tabel II. De klachten die significant vaker worden gemeld tijdens het huidige T4 gebruik, dan bij het vroegere Thyranon gebruik, 89 respondenten. De cijfers verwijzen naar de volgorde waarin de klachten werden vermeld in de enquête.

nr. 1 vermoeidheid	nr. 12 depressiviteit
nr. 2 last van koude	nr. 13 concentratie-stoornissen
nr. 3 traagheid	nr. 15 geen zin in sex
nr. 4 droge huid	nr. 17 hoofdpijn
nr. 7 gewichtstoename	nr. 19 pijn in de nek
nr. 8 problemen met de stoelgang	nr. 20 pijn in de rug
nr. 10 spier- en gewrichts-pijnen	nr. 23 druk op de keel/ benauwdheid/druk op de borst
nr. 11 oogklachten	

In figuur 3 zijn de klachten tijdens T4-gebruik weergegeven, die zijn gemeld door dep **T4**- en de **Tn**-groep. Zoals uit de figuur blijkt, zijn de procentuele verschillen tussen de groepen voor elke afzonderlijke klacht erg klein. Berekening van de chi^2-waardes leverde dan ook op dat er geen verschillen zijn in frequentie van de klachten tussen beide groepen.

4.4.4 'Altijd hypothyreoïdie' versus 'eerst hyper-, dan hypothyreoïdie'
In de enquête werd gevraagd of de respondent ooit behandeld was voor een te snel werkende schildklier. Van de respondenten uit de **T4**- en de **Tn**-groep,

hebben 239 mensen geantwoord dat zij altijd hypothyreotisch zijn geweest, terwijl 144 respondenten eerst voor hyperthyreoïdie zijn behandeld voordat zij hypothyreoïdie kregen. Mogelijk bestaan er verschillen in de mate waarin klachten voorkomen bij deze twee groepen als gevolg van verschillen op fysiologisch niveau.
Alle respondenten uit de **T4**- en **Tn**-groep zijn ingedeeld naar de aard van de schildklieraandoening; 'altijd hypothyreoïdie' of 'eerst hyper-, daarna hypothyreoïdie'. In de eerste plaats is de gehele groep bestudeerd in de situatie waarin een T4-preparaat werd gebruikt, daarna zijn de gegevens opnieuw opgesplitst in de groepen **T4** en **Tn**. Ook is van de klachten afzonderlijk bekeken of er significante verschillen zijn in de frequenties waarin zij voorkomen in beide groepen.
De resultaten van de gehele groep, **T4** en **Tn**, worden eerst weergegeven.

Altijd hypothyreoïdie n=239 totaal 2396 klachten gemiddeld 10,0 klachten p.p.	Eerst hyper-, dan hypothyreoïdie n=144 totaal 1537 klachten gemiddeld 10,7 klachten p.p.

Er is geen significant verschil in het gemiddeld aantal klachten dat voorkomt in de twee groepen. Vier van de 25 klachten worden wel vaker in één van de groepen gemeld ($chi^2 > 3,84$ en $p < 0,05$). Het betreft de volgende klachten (de cijfers verwijzen weer naar de lijst die in de enquête was vermeld):

nr. 2: **last van koude** komt vaker voor in de groep 'eerst hyperthyreoïdie daarna hypothyreoïdie';
nr. 9: **spierzwakte** komt vaker voor in de groep 'altijd hypothyreoïdie';
nr. 11: **oogklachten** en nr. 12: **depressiviteit** komen ook vaker voor in de groep 'eerst hyper-, daarna hypothyreoïdie'.

Vervolgens zijn de respondenten in de groep **Tn** ingedeeld naar 'altijd hypo' (in totaal 56 personen), of 'eerst hyper, daarna hypo' (in totaal 33 personen). Het aantal klachten gemeld tijdens het gebruik van Thyranon is vergeleken in beide groepen.

Altijd hypothyreoïdie n=56 totaal 397 klachten bij gebruik Thyranon gemiddeld 7,1 klachten p.p.	Eerst hyper-, dan hypothyreoïdie n=33 totaal 173 klachten bij gebruik Thyranon gemiddeld 5,2 klachten p.p.

Het verschil in klachten is bij deze groepen significant verschillend ($p < 0,0025$). De groep respondenten die altijd hypothyreotisch is geweest, heeft gemiddeld meer klachten. De afzonderlijke klachten zijn ook met elkaar vergeleken, maar hier zijn geen significante verschillen gevonden in melding van klachten tussen de groepen. Deels kan dit worden verklaard door de kleine aantallen waarmee de statistische berekeningen worden gemaakt; de verschillen moeten in zo'n situatie erg groot zijn om significantie te bereiken.
Van dezelfde groep is bekeken of er verschil is in gemelde klachten tijdens het huidige gebruik van een T4-preparaat.

Altijd hypothyreoïdie n=56 totaal 579 klachten tijdens T4-gebruik gemiddeld 10,3 klachten p.p.	Eerst hyper-, dan hypothyreoïdie n=33 totaal 343 klachten tijdens T4-gebruik gemiddeld 10,4 klachten p.p.

In beide groepen worden gemiddeld even vaak klachten gemeld. Ook de vergelijking van de afzonderlijke klachten levert geen verschillen op.

Tot slot is binnen de groep **T4** naar het verschil gekeken tussen de respondenten die altijd hypothyreotisch zijn geweest, en degenen die eerst hyperthyreoïdie hadden.

Altijd hypothyreoïdie n=183 totaal 1817 klachten gemiddeld 9,9 klachten p.p.	Eerst hyper, dan hypothyreoïdie n=111 totaal 1194 klachten gemiddeld 10,8 klachten p.p.

Er is een significant verschil in gemiddeld aantal klachten dat wordt gemeld ($p < 0.0025$). Met behulp van de chi^2-methode is berekend welke klachten verschillend worden gemeld. Het betreft de volgende:

nr. 2. **last van koude**, 7: **gewichtstoename**, 8: **problemen met de stoelgang**, 11: **oogklachten**, 18: **nervositeit**; en 25: **fobiën** komen allen significant vaker voor in de groep respondenten 'eerst hyperthyreoïdie, daarna hypothyreoïdie'. Klacht nr. 9: **spierzwakte** komt significant vaker voor in de groep mensen die altijd hypothyreoïdie heeft gehad.

4.4.5 Overgewicht

Aan de hand van de door de respondenten opgegeven verhouding tussen lengte en gewicht is van elk persoon de Quetelet Index (QI) berekend als maat voor het bestaan van overgewicht. De Quetelet Index is als volgt gedefinieerd:

QI = gewicht (kg) gedeeld door lengte in het kwadraat (m)

Bij een QI groter dan 27 is sprake van overgewicht.
In totaal is van 367 respondenten de QI berekend. Hiervan hebben 262 personen (71,4%) een QI kleiner dan 27 en 105 (28,6 %) een QI groter of gelijk aan 27. Bij deze groep is sprake van overgewicht. Vanwege een leeftijdseffect op het lichaamsgewicht, is gekeken of de beide groepen verschillen in gemiddelde leeftijd. De groep QI kleiner dan 27 heeft een gemiddelde leeftijd van 47,1 jaar, en de andere groep 52,8 jaar. Waarschijnlijk verklaart de hogere leeftijd een deel van het bestaan van het overgewicht.
Opnieuw is bekeken of de groepen verschillen in aantallen klachten die worden gemeld. Hierbij is uitsluitend naar het huidige T4 gebruik gekeken; de gegevens waaruit de QI is berekend betreffen immers de huidige situatie. De gegevens van de groepen **T4** en **Tn** zijn hierbij samengevoegd.

QI < 27, geen overgewicht n=262 totaal 2625 klachten gemiddeld 10,0 klachten p.p.	QI ≥ 27, overgewicht n=105 totaal 1190 klachten gemiddeld 11,3 klachten p.p.

Er is een significant verschil in het aantal klachten tussen de beide groepen ($p < 0,0005$). Bij vergelijking van de afzonderlijke klachten (chi^2) blijken de volgende klachten significant vaker voor te komen in de groep respondenten met overgewicht:

nr. 3: **traagheid**, nr. 5: **opgezet gezicht**, nr. 7: **gewichtstoename**, nr. 10: **spier- en gewrichtspijnen**, nr. 21: **slapeloosheid**, nr. 24: **spierkrampen**.

4.5 Discussie en conclusies

De enquête die de Schildklierstichting Nederland onder haar donateurs heeft gehouden om de problemen te inventariseren bij de behandeling van hypothyreoïdie, heeft een hoge respons opgeleverd. Van de ± 2000 enquêteformulieren die werden verspreid, zijn 412 teruggestuurd, waarvan 410 voldoende gegevens bevatten om geanalyseerd te worden.
Van de totale groep respondenten hebben 102 personen (25 %) in het verleden Thyranon gebruikt. Verreweg het grootste gedeelte, nl. 72 % van de respondenten, heeft nooit anders dan een T4-preparaat gebruikt voor de behandeling van hypothyreoïdie.
De enquête is gehouden onder een geselecteerde groep mensen, namelijk donateurs van de Schildklierstichting Nederland. Daarmee wordt geen representatief beeld verkregen van het vóórkomen van klachten onder mensen die worden behandeld in verband met hypothyreoïdie. Mogelijk is de onderzoeksgroep ook geselecteerd vanwege het feit dat het te verwachten is dat een jonge patiëntenvereniging vooral mensen aantrekt die op één of andere manier problemen hebben met hun ziekte. Echter, uitgaande van de realiteit van de klachten bij mensen met hypothyreoïdie, is het zinvol in een specifieke groep mensen te bestuderen welke klachten voorkomen. Het is echter van belang te benadrukken dat de resultaten van deze enquête geen inzicht geven in de mate waarin klachten voorkomen in de totale populatie van mensen met hypothyreoïdie.
De enquête was in de eerste plaats bedoeld om van een beeld te krijgen van de klachten die kunnen optreden bij de behandeling van hypothyreoïdie, en in de tweede plaats om een antwoord te krijgen op vraag of er verschillen zijn in het optreden van klachten bij het gebruik van Thyranon vroeger, en het huidige gebruik van een T4-preparaat.
Zowel binnen de Schildklierstichting Nederland als in de massamedia, is aandacht besteed aan de problematiek rond het van de markt halen van Thyranon en de overschakeling op T4. Bij vergelijking van de gegevens van 89 respondenten die in het verleden Thyranon gebruikten en op het moment dat de enquête werd gehouden een T4-preparaat, blijkt dat er een significant verschil is in het aantal klachten dat in beide situaties wordt gemeld. Tijdens het vroegere Thyranon-gebruik worden gemiddeld 6,4 klachten gemeld en tijdens het huidige T4-gebruik 10,4 klachten. Deze bevindingen roepen verschillende reacties op. Aan de ene kant is het een feit, dat het weergeven van klachten over een situatie in het verleden, een zekere vertekening met zich mee brengt. Bovendien mogen wij er van uitgaan dat de respondenten van de enquête op de hoogte zijn geweest van de discussie over de problematiek rond de overschakeling van Thyranon op T4. Binnen de geselecteerde groep respondenten van deze enquête moet met beide invloeden op de resultaten zeker rekening worden gehouden.
Aan de andere kant zijn er ook aanwijzingen dat de resultaten niet onderschat mogen worden. Uit de vergelijking van de twee groepen huidige T4-gebruikers, namelijk de groep die in het verleden Thyranon gebruikte, en de groep die altijd met T4 is behandeld, blijkt dat gemiddeld even veel

klachten voorkomen, namelijk 10,4, resp. 10,2 klachten gemiddeld. Bovendien komen de klachtenpatronen van beide groepen overeen: er zijn geen verschillen gevonden in het vóórkomen van de afzonderlijke klachten. Ook is het opmerkelijk dat, terugkijkend op het gebruik van Thyranon, wel degelijk klachten worden gemeld. Het is dus niet zo, dat er een rooskleurig beeld wordt geschilderd betreffende het gebruik van Thyranon.
De resultaten duiden erop dat klachten bij gebruik van een T4-preparaat niet specifiek zijn voor mensen die in het verleden Thyranon hebben gebruikt; mensen die alleen een T4-preparaat hebben gebruikt geven even vaak klachten aan en bovendien hetzelfde klachtenpatroon. De resultaten geven een consistent beeld van de klachten. Tijdens het gebruik van Thyranon waren ook klachten aanwezig, maar over het algemeen minder. Geconcludeerd kan worden dat gebruik van Thyranon, in elk geval in de subjectieve beleving, beter wordt ervaren dan gebruik van een T4-preparaat.

De klachten zijn meer in detail bestudeerd door te bekijken welke relatief veel of weinig (gemiddeld plus of min één maal de standaarddeviatie) voorkomen. Tevens is in verschillende situaties van geneesmiddelengebruik bekeken of de klachten afzonderlijk verschillen.

De meest gemelde klachten bij het gebruik van een T4-preparaat zijn 'vermoeidheid' en 'spier- en gewrichtspijnen' (tabel I). Het is opvallend dat bij het vroegere Thyranon gebruik zowel specifieke 'hypo-', als 'hyperklachten' vaak worden gemeld. Bij vergelijking van de klachten tijdens het vroegere Thyranon- en het huidige T4-gebruik (tabel II), blijkt vooral een toename op te treden bij typische 'hypo-klachten' en klachten van algemene aard, of klachten die moeilijk zijn in te delen, en nauwelijks een toename in de typische 'hyperklachten'. Dit zou mogelijk verklaard kunnen worden doordat deze klachten voortkomen uit verminderde of onvoldoende omzetting van T4 in T3 in de periferie, terwijl het lichaam bij gebruik van Thyranon op een geregelde T3 toediening was ingesteld.
In het algemeen valt op dat verschillen in klachten tussen de groepen steeds eenzelfde kant op wijzen. Bijvoorbeeld bij vergelijking van klachten tijdens het vroegere Thyranon gebruik en het huidige T4 gebruik, zijn de klachten die significant verschillen allemaal hoger voor het huidige T4 gebruik. Men zou kunnen veronderstellen dat er mogelijk klachten zijn die vaker voorkomen bij het gebruik van Thyranon, maar dit is niet het geval; de klachtenpatronen wijken verder niet zoveel van elkaar af.
Bij het onderscheid tussen respondenten die eerst hyperthyreoïdie hadden en vervolgens hypothyreoïdie, en zij die uitsluitend last hebben gehad van hypothyreoïdie, blijkt dat de groep 'eerst hyper-, dan hypothyreoïdie' gemiddeld minder klachten had tijdens het gebruik van Thyranon, dan de groep 'altijd hypo'. Binnen de groep respondenten die uitsluitend ooit T4 heeft gebruikt, heeft de groep 'eerst hyper-, dan hypo' gemiddeld meer last van klachten dat de groep 'altijd hypo'. De klachten waarin de verschillen zich uiten zijn echter niet duidelijk te onderscheiden naar 'hypo-' of 'hyperklachten'. De resultaten geven aan dat het van belang is nader onderzoek te doen naar de ervaringen van mensen met hypothyreoïdie van verschillende ethiologie. Dit aspect kwam ook naar voren in het literatuuronderzoek en de interviews met de schildklierdeskundigen.
Het hebben van overgewicht lijkt samen te hangen met de mate waarin klachten worden ervaren bij gebruik van T4. Ook hier geldt dat het niet zo is dat de typische 'hypo-' of 'hyperklachten' opvallend vaker voorkomen. De vraag is of er een causaal verband is tussen het ervaren van meer klachten bij hypothyreoïdie met overgewicht, of dat het overgewicht op zichzelf bepaalde klachten met zich meebrengt.

Uit de resultaten van de enquête van de Schildklierstichting Nederland kunnen de volgende conclusies worden getrokken. Er is een groep mensen die duidelijke klachten ervaart tijdens het gebruik van een T4-preparaat. De klachten 'vermoeidheid' en 'spier- en gewrichtspijnen' komen zeer veel voor. Het optreden van klachten lijkt onafhankelijk te zijn van het vroegere gebruik van Thyranon. Ook tijdens het gebruik van Thyranon vroeger, traden wel klachten op, maar minder. De toename van klachten bij de overschakeling op een T4-preparaat lijken met name typische 'hypoklachten' te zijn. De subjectieve beleving van de respondenten is dat Thyranon beter wordt ervaren dan een preparaat met uitsluitend T4.

Hoofdstuk 5.

Interviews met hypothyreoïdiepatiënten.

5.1 Inleiding

De aanleiding voor het opzetten van dit onderzoek waren de klachten die werden gemeld bij de Wetenschapswinkel voor Geneesmiddelen door een patiente, die Thyrax ging gebruiken nadat Thyranon uit de handel werd genomen. Omdat bij de Schildklierstichting Nederland meer van dit soort klachten werden gemeld, vermoedde men dat het optreden van klachten na overschakeling op een T4-preparaat bij meer hypothyreoïdiepatiënten voor zou kunnen komen. Wanneer zou kunnen worden aangetoond dat klachten, zoals beschreven in § 1.1, ook door andere patiënten worden ervaren, zou dit een extra aanwijzing zijn dat dergelijke klachten te maken zouden kunnen hebben met gebruik van een T4-preparaat.
Uit de resultaten van de enquête van de S.N. (zie hoofdstuk 4) blijkt dat inderdaad meerdere patiënten, die werden behandeld voor hypothyreoïdie, klachten hebben ondervonden na de overschakeling van Thyranon op een T4-preparaat. Goed gedocumenteerde patiëntenverhalen waren echter vaak niet te vormen op basis van de informatie die werd vermeld op de enquêteformulieren. Belangrijk voor het aantonen van een verband tussen het gebruik van een preparaat en het optreden van bepaalde klachten, is het aanwezig zijn van een tijdsrelatie tussen aanvang van de medicatie en aanvang of verergering van de klachten. Duidelijke informatie over zo'n tijdsrelatie was niet altijd aanwezig op de verschillende enquêteformulieren. Ook was niet altijd uit te sluiten of andere aandoeningen of andere geneesmiddelen bij de verandering van het klachtenpatroon een rol zouden kunnen spelen.
Het is van belang om te komen met een goede beschrijving van problemen die optreden bij de behandeling van hypothyreoïdiepatiënten, om te kunnen bekijken of er werkelijk sprake is van klachten die samenhangen met het gebruik van een T4-preparaat en of andere factoren hierbij een rol kunnen spelen. Voor de beantwoording van onze onderzoeksvragen dienden wij dan ook op zoek te gaan naar overeenkomsten tussen de geschiedenis van de patiënte uit § 1.1 en de geschiedenissen van andere patiënten met soortgelijke klachten. Uit de enquête bleek dat er meerdere patiënten waren met klachten, maar van de meesten ontbraken de precieze gegevens. Daarom is besloten om de ziektegeschiedenissen van een aantal hypothyreoïdiepatiënten verder uit te diepen door middel van interviews, gecombineerd met het opvragen van waardes van bloedspiegelbepalingen uit medische dossiers. Door dieper in te gaan op b.v. de ernst van de door de patiënten genoemde klachten, de tijdsrelatie tussen de aanvang van de klachten en de verandering van schildklierpreparaat, het vóórkomen van andere aandoeningen of gebruik van andere geneesmiddelen, kunnen die gegevens boven water worden gehaald, die nodig zijn voor het opstellen van goed gedocumenteerde ziektegeschiedenissen. Op die manier kan de sterkte van het signaal, dat werd aangegeven door de patiënte in § 1.1, nader worden onderzocht.

5.2 Methode van onderzoek

Het doel van dit deel van het onderzoek was het op een direkte manier verkrijgen van beschrijvingen van ziektegeschiedenissen. Om aan de benodig-

de gegevens te komen, werd gekozen voor het houden van diepte-interviews met een aantal patiënten, die eerder hadden meegedaan aan de S.N.-enquête. Voor het vinden van geschikte patiënten voor de interviews werd een aantal formulieren geselecteerd uit de 410 formulieren van de respondenten van de S.N.-enquête. Het criterium voor deze selectie was, dat de patiënt een duidelijk verschil in het klachtenpatroon moest aangeven tussen de periode waarin Thyranon werd gebruikt en de periode waarin een T4-preparaat werd gebruikt, door verschillen in de hoeveelheid klachten die waren aangekruist bij gebruik van de verschillende preparaten en eventueel door aanvullende opmerkingen op het enquêteformulier over de ervaringen met de verschillende schildklierpreparaten. De op deze manier verkregen groep patiënten werd vervolgens verder geselecteerd op leeftijd en geslacht, zodat er zowel jongere als oudere patiënten en zowel mannen als vrouwen zouden worden benaderd.
Een twaalftal patiënten werd benaderd met het verzoek of zij bereid waren ons te woord te staan en benodigde gegevens uit hun medische dossier aan te vragen; dit gebeurde via de S.N. om de anonimiteit van de patiënten te bewaren. Acht van de twaalf patiënten lieten ons via de S.N. weten dat zij bereid waren aan het onderzoek mee te doen. In eerste instantie werden vervolgens vijf van deze acht patiënten rechtstreeks door ons benaderd voor het maken van een afspraak van een interview. Eén van deze vijf heeft verder niet gereageerd en met de overige vier patiënten is een interview gehouden. Later werden alsnog twee van de drie eerder overgebleven patienten benaderd voor een interview.
Zo werden dus 6 personen geïnterviewd; een zevende persoon werd benaderd buiten de selectieprodecure van de S.N.-enquête om. Deze patiënte had overigens wel meegedaan aan deze enquête.
Voor de te voeren interviews werd een interviewschema opgesteld met vragen die betrekking hebben op het begin van problemen met de schildklier, de behandeling van de schildklieraandoening en de problemen die daarbij optraden. Hierbij ligt de nadruk op veranderingen in gebruik van schildklierpreparaten. Ook zijn vragen geformuleerd met betrekking tot b.v. andere aandoeningen en het gebruik van andere geneesmiddelen. Aanvullende gegevens over de behandeling, zoals uitslagen van plasmahormoonbepalingen, dienden door de betreffende patiënten te worden aangevraagd uit hun medisch dossier.
De vragenlijst voor de interviews is opgenomen als bijlage 4. Welke vragen precies gesteld moesten worden verschilde per patiënt, omdat de behandelgeschiedenis van de verschillende patiënten sterk kon verschillen. Daarom werd het interviewschema voor elke patiënt apart aangepast. Over het algemeen werd de vragenlijst vooral gebruikt als 'checklist', om aan het einde van het interview te kunnen controleren of alle relevante zaken aan de orde waren gekomen.
Aanvullende gegevens, over met name gebruikte doseringen van schildklierpreparaten en de uitslagen van plasmabepalingen van schildklierhormonen, werden na afloop van het interview door de patiënt aangevraagd uit het medisch dossier; deze gegevens werden door de patiënt naar ons doorgestuurd.
Met behulp van de verkregen informatie werd van elke patiënt de geschiedenis opgetekend van het verloop van de schildklieraandoening en de behandeling daarvan. De complete teksten (zie bijlage 5) en de samenvattingen zijn voorgelegd aan de betrokken personen voor bevestiging van een juiste weergave van het besprokene tijdens de interviews en voor het verkrijgen van toestemming voor opname in dit rapport.
In totaal zijn zeven patiënten geïnterviewd, zes vrouwen en één man. De gemiddelde leeftijd is 53 jaar, de spreiding is 43-67 jaar. Twee van de

zeven kregen bij aanvang van hun behandeling een T4-preparaat en gingen na verloop van tijd over op het gebruik van een schildklierpoederpreparaat. De overige vijf patiënten hebben eerst langere tijd Thyranon gebruikt en gingen daarna een T4-preparaat gebruiken; vier van hen zijn uiteindelijk weer gestopt met gebruik van T4-preparaat en gebruiken nu een combinatie-preparaat.

5.3 Resultaten

Hieronder volgen korte samenvattingen van de geschiedenissen van deze patiënten, beschreven op basis van de verkregen gegevens. De complete patiëntgeschiedenissen met de gegevens uit de medische dossiers zijn opgenomen als bijlage 5.

5.3.1 Patiënt A

Man, geboren in 1947.
Eind 1987 wordt door zijn huisarts hypothyreoïdie vastgesteld. A heeft de volgende klachten: hevige vermoeidheid, last van kou, spierkrampen, vergeetachtigheid en concentratieproblemen. In een half jaar wordt A vervolgens ingesteld op Thyrax, de uiteindelijke dosering is 200 µg per dag.
De meeste klachten verbeteren, wel blijft A verschrikkelijk moe. Plasma-TSH en -T4 zijn goed. A blijft met zijn klachten naar artsen lopen, en krijgt verscheidene malen kortstondig extra medicijnen voorgeschreven, zoals Imipramine (een middel tegen depressies) en Cytomel, maar zijn klachten blijven. Ook krijgt A twee weken hydrocortison (bijnierschorshormoon), wat zijn klachten wel iets verlicht. Men concludeert dat A een bijnierschors-insufficiëntie heeft, maar stopt met voorschrijven van hydrocortison vanwege de risico's hiervan op lange termijn.
A heeft in de zomer van 1990 weer in hevige mate last van vermoeidheid, slaperigheid en spierpijn(krampen). Hij neemt in oktober 1990 contact op met een arts in België, die hypothyreoïdiepatiënten behandelt met schild-klierpoeder. A's plasma-T4 en -T3 zijn normaal. A krijgt diverse preparaten voorgeschreven waaronder vitamine B, Proviron (bevat testosteron, mannelijk geslachtshormoon), Deltacortil (bevat prednisolon, bijnierschorshormoon). Daarnaast wordt hij ingesteld op Armour, een schildklierpoederpreparaat. Begin 1991 slikt A de uiteindelijke dosering van 210 mg Armour. Een jaar later kan A zeggen dat hij zich goed voelt. Zijn klachten zijn verdwenen, hij 'leeft' weer, doet weer dingen en voelt zich prima. Wel denkt hij dat gebruik van prednisolon ook kan hebben bijgedragen aan het feit dat hij zich nu weer zo goed voelt.

5.3.2 Patiënt B

Vrouw, geboren in 1944.
Mei 1977 wordt B geopereerd aan een schildkliercarcinoom, vanaf die tijd krijgt zij Thyranon, 100 mg per dag. Deze dosering schommelt in de loop der jaren wel eens iets (87,5-100 mg), afhankelijk van de plasma-uitslagen. Het duurt even voordat B zich weer goed voelt na de operatie. Zo af en toe heeft ze een dag dat ze zich niet zo lekker voelt (vermoeidheid, hoofdpijn, buikpijn). Opgemerkt moet worden dat B lijdt aan ß-thalassemie, een aandoening die de hemoglobinesynthese beïnvloedt en bloedarmoede tot gevolg heeft.
Begin 1983 wordt B voor het eerst overgezet op Thyrax. Dat gaat niet goed; ze heeft vreselijke hoofdpijn, is erg onrustig en heeft hartkloppingen. Na het zes weken te hebben volgehouden blijken de bloeduitslagen niet goed, er

is te weinig in het bloed opgenomen en B gaat weer terug op Thyranon. Ze heeft steeds meer moeite met haar werk en wordt uiteindelijk in september 1987 afgekeurd. Een maand later wordt ze voor de tweede keer en nu definitief overgezet op Thyrax. Om te zorgen dat het nu wel aanslaat begint men met 300 µg per dag. B voelt zich vanaf de eerste dag beroerd: ze is gespannen, onrustig en heeft last van buikkramp, hoofdpijn, misselijkheid en hartkloppingen. In de loop van het half jaar dat volgt wordt haar dosering langzamerhand verlaagd naar 175 µg, daarna blijft het schommelen tussen 175 en 200 µg. In de loop van de tijd nemen haar klachten iets af, maar B blijft zich niet goed voelen. Ze is onrustig, slaapt slecht, heeft weinig energie en ze heeft spierpijn en spierkrampen. De uitslagen van plasmabepalingen van schildklierhormonen zijn fysiologisch gezien vaak tegenstrijdig: zowel de T4 als de TSH-spiegels zijn dan te hoog. B slikt ook een paar weken Cytomel (75 µg) i.p.v. Thyrax, maar dit bevalt ook niet. Uiteindelijk stapt ze in 1990 over op Eltroxin, in dezelfde dosering als Thyrax. In het begin nam toen met name de klacht spierpijn af, maar na anderhalf jaar zegt ze dat de klachten toch weer terugkomen. De bloedspiegels blijven soms tegenstrijdig, haar internist adviseert nu om die dosering te slikken waarbij ze zich zelf goed voelt. Dat doet ze dan ook, en ze voelt zich beter dan voorheen. Ze heeft weer tijd en energie voor zwemmen en yoga.

5.3.3 Patiënt C

Vrouw, geboren in 1925.
Het verhaal van deze patiënt is vrij ingewikkeld in die zin dat zij over de loop der jaren waarin de behandeling plaatsvindt diverse kwalen naast haar schildklieraandoening heeft. In deze samenvatting zullen deze kwalen voor het grootste gedeelte niet worden vermeld (zie verder bijlage 5).
In 1941 wordt C geopereerd vanwege het feit dat zij dan hyperthyreotisch is, in 1958 wordt zij hiervoor opnieuw geopereerd. In 1959 blijkt zij hypothyreotisch te zijn. Ze is niet traag en wordt niet dik, maar ze heeft geen energie meer, is uitgeput. Zij krijgt dan Thyranon voorgeschreven (vermoedelijk 100 mg daags). Ze reageert hier goed op, voelt zich weer als vanouds. Om en nabij eind 70-er jaren wordt ze voor het eerst overgezet op Thyrax, maar dit bevalt haar helemaal niet. Ze gaat dan naar een andere arts, die haar weer een tijd Thyranon voorschrijft. Begin 80-er jaren wordt ze opnieuw en nu definitief overgezet op Thyrax. Haar T4-index blijkt aan de lage kant, haar internist wil dit door een hogere dosering omhoog brengen, maar C kan daar niet tegen, ze krijgt zware hartklachten. De dosering gaat weer omlaag, maar C blijft klachten houden: ze is moe, haar energie valt weg. Ze heeft verder spijsverteringsklachten (opgeblazen gevoel in de buik). Begin jaren 80 heeft ze jarenlang last van een schimmelinfectie, die met name haar spijsverteringskanaal beïnvloedt. Ongeveer drie jaar geleden stapte ze op eigen initiatief over van Thyrax op Eltroxin. Dit bevalt haar iets beter, maar is toch ook niet optimaal.
Ze krijgt door informatie van een alternatieve arts en de S.N. het idee dat ze vermoedelijk naast T4 ook T3 nodig heeft. Ze gebruikt een poosje Cytomel, en dat helpt iets, maar ze blijkt niet tegen de vulstoffen in Cytomel te kunnen. Nu slikt zij sinds begin 1990 Novothyral (een synthetisch combinatiepreparaat van T4 en T3), haar apotheker haalt dat uit Duitsland. Ze begon met 1,25-1,5 tablet per dag, nu slikt ze nog maar 1 tablet per dag. C zegt dat ze zich nu beter voelt dan toen ze Thyrax slikte, het grote verschil is dat ze nu haar energie kan bijbenen, vroeger werd ze erdoor uitgeput.

5.3.4 Patiënt D

Vrouw, geboren in 1945.
D krijgt vanaf haar tweede jaar schildklierpoeder voorgeschreven in verband met de bij haar geconstateerde (congenitale) hypothyreoïdie. Twee keer tijdens haar tienerjaren probeert men uit hoe ze reageert als de medicatie wordt gestaakt; ze wordt dan traag en is niet meer wakker te krijgen, dus wordt de medicatie voortgezet. Ze slikt jarenlang Thyranon, ongeveer 100 tot 150 mg per dag. Ze voelt zich daar goed bij.
December 1981 wordt D voor het eerst overgezet op Thyrax. Het bevalt haar niet, ze kan slecht slapen en heeft het erg koud. In mei 1982 bemachtigt zij weer Thyranon door, wanneer zij in het ziekenhuis ligt, te zeggen dat ze Thyranon slikt i.p.v. Thyrax. Eind 1988 wordt zij voor de tweede keer overgezet op Thyrax. De dosering wordt opgebouwd tot 125, soms 150 μg per dag. Het bevalt haar nog steeds niet, ze heeft het gevoel zichzelf in de weg te lopen, voelt zich onhandig en kan zich minder concentreren. Verder heeft ze last van vermoeidheid en haar menstruele cyclus wordt een paar dagen korter dan normaal.
Begin 1990 stapt zij van Thyrax over op Eltroxin en slikt dit in dezelfde dosering als voorheen Thyrax. Ze gebruikt Eltroxin ongeveer 10 maanden, maar ervaart geen verschil met Thyrax. Eind 1990 slikt zij weer Thyrax (125 μg per dag). Februari 1991 gaat zij 25 μg Cytomel naast 100 μg Thyrax slikken. Veel verbetering geeft dat niet; ze heeft veel hoofdpijn, waar in de bijsluiter ook voor wordt gewaarschuwd. Ze hoort van een plaatsgenote, aangesloten bij van de S.N., over de mogelijkheid om aan Novothyral te komen. De apotheker kan haar daar niet aan helpen, maar zegt wel schildklierpoedercapsules te kunnen maken. In mei 1991 gaat ze over op gebruik van schildklierpoeder. D voelt zich na negen maanden iets beter (redelijk, maar niet fantastisch); de vermoeidheid is er nog wel, maar het is minder geworden. D denkt dat het misschien even duurt voor ze aan dit nieuwe middel gewend is.

5.3.5 Patiënt E

Vrouw, geboren in 1948.
In 1985 wordt bij deze patiënte hyperthyreoïdie gediagnostiseerd; al veel langer daarvoor had ze last van klachten die hiermee samenhingen. In eerste instantie wordt ze vanaf november 1985 behandeld met Strumazol om de schildklieractiviteit te remmen. Ze voelt zich hier niet goed bij. In juni 1986 krijgt ze een ^{131}I-slok, Strumazol wordt dan afgebouwd. Omdat de schildklierfunctie nog steeds niet voldoende is onderdrukt en zij klachten blijft houden, krijgt zij in november 1986 een tweede slok en in mei 1987 een derde. Niet lang daarna blijkt haar schildklier te langzaam te werken, ze wordt dan ingesteld op Thyrax (augustus 1987), de uiteindelijke dosering is 162,5 μg per dag. De dosering Thyrax varieerde sindsdien van 125 tot 175 μg per dag.
In de tijd dat zij Thyrax slikt neemt haar gewicht sterk toe, ze heeft last van zere ogen, voelt zich opgezwollen (opgezette buik). Ook heeft ze het erg koud en dit verbetert niet als ze meer Thyrax gaat slikken, terwijl ze dan wel andere klachten krijgt (b.v. hartkloppingen en benauwdheid). Daarnaast heeft zij spierpijn en last van gewrichten, haar haar zit slecht, ze heeft last van duizeligheid en is vaak vermoeid. Verder kan ze zich slecht concentreren en ze is psychisch 'een wrak'. Volgens haar internist zijn de bloedspiegels goed, maar E voelt zich niet goed. Ze verhoogt zelf de dosering naar 175 μg per dag, de klachten blijven en ze voelt nu dat ze te veel krijgt (hartkloppingen). Toch blijken bij controle haar bloedspiegels goed te zijn.

Via de S.N. hoort zij van het bestaan van schildklierpoeder. Haar apotheek blijkt dit te kunnen leveren. De internist die haar op Thyrax instelde wil haar geen schildklierpoeder voorschrijven, E gaat dan naar een internist die dit wel wil doen. In mei 1991 stopt zij met Thyrax en gaat zij schildklierpoeder gebruiken. In eerste instantie slikt zij 50 mg per dag. Pas eind 1991 is voor E's gevoel de Thyrax uit haar lichaam verdwenen en wordt de dosering verhoogd naar 100 mg. In de loop van de tijd dat ze schildklierpoeder is gaan slikken zijn de klachten langzaamaan verdwenen. Ze raakte vocht kwijt, haar gezicht is minder dik en ze heeft geen buikpijn meer. Ze is veel fitter en energieker, ze wil en kan weer leuke dingen doen. Ze gaat weer de deur uit en maakt zich minder druk over dingen.

5.3.6 Patiënt F

Vrouw, geboren in 1926.
In het voorjaar van 1975 wordt bij deze patiënte hyperthyreoïdie geconstateerd. Ze wordt in mei opgenomen, krijgt eerst een radioactieve slok en wordt na drie weken geopereerd aan haar schildklier. Die zomer is ze erg sloom en slaapt ze veel. In augustus 1975 blijkt haar schildklierfunctie te laag te zijn, ze wordt dan ingesteld op Thyranon (150 mg per dag). Bij bloedcontroles blijkt de schildklierfunctie goed te zijn. De internist is tevreden en F voelt zich ook prima, er zijn geen problemen.
In 1987 gaat haar internist met pensioen, F blijft onder controle bij zijn opvolger. Doordat Thyranon uit de handel wordt genomen, moet deze haar in de loop van 1988 overzetten op Thyrax, 150 µg per dag. Ze voelt zich doodziek, lust niets meer, heeft het koud, is nerveus en slaperig tegelijk. Ze krijgt een dikke buik en last van diarree. Verder heeft ze vaak hoofdpijn en last van hallucinaties. Ze gaat, eerder dan gepland, naar haar internist (januari 1989). Ze wordt dan 'opnieuw' ingesteld op Thyrax in een dosering van 50 µg per dag. Later gaat dat omhoog naar 75 µg en dat blijft dan verder zo. Haar klachten verdwijnen niet. Ze lust nog steeds niets, haar gewicht neemt toe. Ze heeft het gevoel haar gezin tekort te doen. De waarden van T3 en T4 in haar bloed zijn goed. Ze probeert ook Eltroxin, Euthyrox en Cytomel, maar de klachten worden niet minder, eerder erger. Via een toevallige opmerking van een lid van een werkgroep van de S.N. hoort zij, dat er twee patiënten zijn die weer schildklierpoeder gebruiken. Dit speelt zij direct door aan haar internist. Deze schrijft haar vervolgens schildklierpoeder voor, zij begint hiermee in maart 1991. In eerste instantie gebruikt zij 75 mg per dag, later gaat de dosering omlaag naar 50 mg. Na de overgang op schildklierpoeder raakt zij in twee weken 10 pond kwijt en ook haar andere klachten verdwijnen binnen enkele weken. De spierpijn is weg, de druk op de borst is verdwenen en haar vingers zijn niet meer dik. Wel is haar spijsvertering nog steeds niet helemaal goed, en nu vindt F zichzelf nog steeds iets te zwaar.
Al met al voelt zij zich prima, en ook de internist is tevreden, de schildklierwaarden (T4 en T3) zijn goed. F zegt dankzij de medewerking van haar internist een heel ander mens te zijn geworden; zij leeft weer.

5.3.7 Patiënt G

Vrouw, geboren in 1932.
G is zestien als ze in 1948 naar het ziekenhuis gaat in verband met klachten betreffende haar knieën (pijn). Bij toeval wordt ontdekt dat ze geen schildklierfunctie meer heeft, vermoedelijk als gevolg van een hypofysaire storing. Ze wordt daarom ingesteld op Thyranon. Voor ze Thyranon kreeg was ze vaak dodelijk vermoeid en erg dik, met name haar benen. Ze knapt wel op met Thyranon, maar helemaal over gaat het niet (haar arts had haar dat ook bij voorbaat gezegd), haar onderbenen blijven dik en

pijnlijk en ze is nog altijd moe. Ze slikt 100 tot 150 mg Thyranon per dag. Ze blijft de eerdergenoemde klachten in enige mate houden, ze wordt enkele keren tijdens een opname onderzocht. Zo blijkt ze een afwijkende bijnierschorsfunctie te hebben, waarvoor ze enige tijd prednison en later prednisolon slikt. Verder slikt ze in de loop der jaren ook hart- en plastabletten (digoxine, furosemide) en gedurende enige tijd slaaptabletten.
In 1981 wordt G voor het eerst overgezet op Thyrax (1 tablet, volgens G 100 µg, per dag). Ze wordt erg beroerd en heeft dezelfde klachten als in de tijd dat ze drie maanden lang geen Thyranon mocht gebruiken tijdens een onderzoek in het ziekenhuis, in 1974. Ze is vreselijk moe, heeft geen energie meer en wordt dik. Na een half jaar gaat ze weer terug op Thyranon. In oktober 1987 moet G opnieuw over op Thyrax. Ondanks betere kennis van de wijze van gebruik van Thyrax dankzij een bijsluiter bevalt het weer niet, ze voelt zich net zo slecht als de vorige keer dat ze Thyrax probeerde. Ze is weer vreselijk moe en komt in korte tijd 10 kg aan. Daarnaast heeft ze erg veel last van spierpijn, vooral in haar armen en haar hartslag neemt af tot minder dan 50 slagen per minuut. Ze slikt tabletten van 100 µg, ze mag 1 tot 5 stuks per dag slikken, maar het wordt steeds erger. Volgens de arts die haar dan behandelt zijn de serum FT4- en TSH-waarden goed en zijn de klachten psychisch.
Na deze tweede overgang op Thyrax komt G in contact met de S.N. en via een gesprek met iemand van de S.N. en met een apotheker krijgt ze uiteindelijk schildklierpoedercapsules op een recept voor Thyranon van haar internist. Ze begint in april 1988 met 100 mg schildklierpoeder per dag en dat gebruikt ze nog steeds; soms, als ze voelt dat dat nodig is, iets meer (ze heeft nog steeds een voorraad Thyranon in huis). G zegt dat schildklierpoeder minder goed werkt dan Thyranon, maar dat het wel beter is dan Thyrax, wat ze nooit meer wil slikken want dan kan ze net zo goed niets slikken. De eerdergenoemde klachten (dikke benen en vermoeidheid) heeft ze nu nog steeds, ze heeft deze sinds haar vijftiende altijd gehad en zal ze vermoedelijk ook altijd houden, maar deze klachten werden erger toen zij Thyrax ging gebruiken, en sinds ze schildklierpoeder slikt is ze zich weer beter gaan voelen.

5.4 Discussie

Allereerst moet worden opgemerkt dat de geïnterviewde patiënten niet een 'representatieve afspiegeling' van de totale populatie van schildklierpatiënten vormen; het gaat hier om een geselecteerde groep schildklierpatienten. Zij zijn allen donateur van de S.N., en zij hebben daarom, vergeleken met de doorsnee schildklierpatiënt, vermoedelijk meer informatie over de behandeling van schildklieraandoeningen en de verschillende preparaten en over de actie die zij kunnen ondernemen om iets aan hun eigen situatie te doen. Over het algemeen zeggen de geïnterviewde patiënten dat zij juist vanwege de herkenning van hun problemen in verhalen van andere patiënten donateur zijn geworden. Het is zeer goed mogelijk dat deze patiënten meer dan andere schildklierpatiënten problemen ondervonden bij de behandeling van hun schildklieraandoening. Alle zeven patiënten hebben meegedaan aan de S.N.-enquête, en zijn uit de groep respondenten geselecteerd voor benadering voor een interview juist omdat zij klachten hadden. Beoordeling van deze patiëntengeschiedenissen is bedoeld om aan te geven tegen welke problemen sommige patiënten aan kunnen lopen tijdens de behandeling van een hypothyreoïdie, niet om aan te geven hoe de situatie is voor alle hypothyreoïdiepatiënten in het algemeen.

Na het lezen van de zeven patiëntenverhalen valt in de eerste plaats op dat, wat eigenlijk ook te verwachten was, de verhalen in vele opzichten van elkaar verschillen. Het type schildklieraandoening en de duur van de behandeling verschillen per patiënt. Sommige patiënten lijken zich, afgezien van hun schildklieraandoening, redelijk gezond te voelen, terwijl anderen een soort onderliggend klachtenpatroon lijken te hebben. Ongeacht de behandeling van de schildklieraandoening lijkt dit onderliggende klachtenpatroon altijd een rol te spelen. Daarnaast blijkt dat geen van de verhalen te reduceren is tot een verhaal van een patiënt met enkel en alleen de behandeling van diens schildklieraandoening, maar dat vaak bij patiënten, naast de problemen met hun schildklier, ook andere zaken een rol spelen. Het betreft hier bijvoorbeeld bepaalde andere aandoeningen, gebruik van bepaalde geneesmiddelen, veranderingen in het persoonlijke vlak (in werk of gezin) of verandering van behandelend arts. Ook dit is op zich niet meer dan logisch. De vraag is of, en in hoeverre, dergelijke zaken bijdragen aan het optreden van klachten of misschien juist het gevolg zijn van bepaalde klachten. Hierop is moeilijk antwoord te geven, vermoedelijk is er sprake van een interactie van diverse factoren, die per persoon kan verschillen en op basis waarvan geen algemene verklaring is op te stellen. Gebruik van prednisolon (patiënt A) of het hebben van een verhoogde kans op bloedarmoede (patiënt B) zou bijvoorbeeld een vrij belangrijke factor kunnen zijn, terwijl het verband tussen de genoemde klachten en het hebben van artrose (patiënt F en G, zie hiervoor de uitgebreide ziektegeschiedenissen in bijlage 5) minder duidelijk lijkt. Rekening houdend met de eerdergenoemde factoren die een rol kunnen spelen bij schildklieraandoeningen (zie § 2.4), lijkt de invloed van dergelijke factoren bij het optreden van klachten bij de verschillende geïnterviewde patiënten niet zo erg groot te zijn. De patiënten zeggen het gevoel te hebben goed onderscheid te kunnen maken tussen het optreden van klachten door gebruik van een T4-preparaat en als gevolg van andere andere factoren. Uit de wijze waarop de interviews verliepen ontstaat de indruk dat de patiënten goed in staat zijn te bepalen of klachten samenhangen met gebruik van een bepaald preparaat of dat de klachten ook los van het gebruik van dit preparaat voorkomen. De kans dat bijvoorbeeld een klacht als vermoeidheid, die sommige patiënten ervaren terwijl plasmaspiegels van schildklierhormonen normaal zijn en die door hen wordt gekoppeld aan gebruik van een T4-preparaat, in feite een slecht geaccepteerde persoonsgebonden eigenschap is (zoals in hoofdstuk 3 door Nieuwenhuijzen Kruseman wordt gesuggereerd), lijkt niet zo groot. In dat geval zou men immers ook zonder gebruik van het betreffende preparaat de klacht moeten ervaren, en dat verschil is over het algemeen voor de patiënt goed waarneembaar. Verder mag verwacht worden dat artsen tijdens de behandeling van de patiënten rekening zullen houden met factoren die mogelijk een rol zouden kunnen spelen bij bepaalde klachten en die factoren zoveel mogelijk proberen uit te sluiten. Het is echter niet goed mogelijk om bij het beoordelen van de in dit hoofdstuk gepresenteerde patiënteninterviews de eventuele rol van andere factoren dan de schildklieraandoening bij het optreden van klachten uit te sluiten.

Een poging om te komen tot een interpretatie van klachten, door de verhalen tesamen te nemen, is moeilijk. Wel zijn er in de verschillende verhalen overeenkomsten aan te tonen. Het welbevinden van de geïnterviewde patiënten lijkt min of meer ontregeld vanaf het moment dat zij beginnen met gebruik van een T4-preparaat. Geen van de geïnterviewde patiënten is vrij van klachten tijdens de behandeling met een T4-preparaat. De vijf patiënten, die voorheen Thyranon gebruikten, melden dat zij zich bij gebruik van Thyranon in ieder geval beter voelden dan nadat men moest overstappen op

een ander preparaat. Vier van deze vijf patiënten zijn dan ook na de eerste overgang van Thyranon op een T4-preparaat toch weer voor kortere of langere tijd Thyranon gaan slikken omdat dat zoveel beter beviel. Klachten bij gebruik van een T4-preparaat blijken bij deze patiënten vaak langdurig te blijven bestaan. De geïnterviewde patiënten hebben op diverse manieren actie ondernomen om iets aan hun problemen te doen maar vonden daarin vaak geen medewerking van hun behandeld arts. Vijf van de zeven veranderden dan ook van internist. Zes van de zeven geïnterviewde patiënten zijn door hun contacten met de S.N. of met donateurs van de S.N. op de hoogte gekomen van het bestaan van combinatiepreparaten van T3 en T4 (Armour, Novothyral en schildklierpoeder) en zijn overgegaan op gebruik van zo'n preparaat, waarna de klachten betrekkelijk spoedig afnamen.
Een aantal klachten bij gebruik van een T4-preparaat wordt door meerdere patiënten genoemd. De meest opvallende klachten zijn vermoeidheid, het ophopen van vocht, waardoor men zwaarder wordt en een druk kan ervaren, die soms pijnlijk is (bijvoorbeeld op de buik, ogen, armen en benen), spierpijn en gewrichtspijn. De plasmaspiegels van schildklierhormonen van patiënten die klachten hebben, blijken goed te zijn, en volgens de artsen kunnen de klachten niet het gevolg zijn van een niet goed ingestelde schildklierfunctie. Toch herkennen schildklierpatiënten de klachten van vermoeidheid en vochtophoping, beschreven in de patiëntenverhalen, als karakteristieke klachten die kunnen optreden bij een onvoldoende of niet behandelde hypothyreoïdie. Hier komt nog bij dat deze klachten gepaard kunnen gaan met klachten die kunnen optreden bij een hyperthyreoïdie, zoals hartkloppingen en nervositeit.
De klachten, die door een aantal patiënten worden gemeld bij gebruik van T4-preparaten, lijken niet zo zeer het gevolg te zijn van echte bijwerkingseffecten van de T4-preparaten of een tekort aan T4, maar lijken daarentegen op een of andere manier te maken te hebben met de wijze waarop bij deze patiënten schildklierhormonen in het lichaam actief zijn. Terwijl normaliter T4 in het lichaam door omzetting in T3 zorgt voor de optimale functionering van de verschillende perifere organen en de regulatie van de TSH-secretie door de hypofyse, lijkt het of er bij deze patiënten bepaalde lichaamsfuncties zijn die niet normaal functioneren bij die hoeveelheid T4, waarbij andere lichaamsfuncties wel goed functioneren. Deze patiënten hebben geen of minder last van deze klachten, wanneer zij in plaats van T4 een combinatie van T4 en T3 gebruiken. Opmerkelijk is wel dat vijf patiënten die Cytomel hebben geslikt, melden dat zij niet verbeterden bij gebruik van dit T3-preparaat, al dan niet gecombineerd met een T4-preparaat, terwijl drie van deze vijf later schildklierpoeder gaan gebruiken en een vierde het synthetische combinatiepreparaat Novothyral, wat beter bevalt. Het lijkt erop dat voor een aantal patiënten het toedienen van T3 noodzakelijk is voor een normale functionering van bepaalde lichaamsfuncties, terwijl andere organen wel goed kunnen functioneren bij toediening van T4 alleen. Mogelijk is bij deze patiënten de omzetting van T4 in T3 verstoord, zodat de functionering van bepaalde organen, die met name of geheel afhankelijk zijn van T3, in het gedrang komt. Ook kunnen problemen worden veroorzaakt wanneer de opname van T4 zou zijn verstoord in organen, die naast T3 uit het plasma ook kunnen worden geactiveerd door plasma-T4, dat intracellulair omgezet wordt in T3. Wanneer deze organen niet normaal T4 kunnen opnemen wordt de opname van T3 relatief belangrijker, waardoor problemen kunnen optreden als niet voldoende T3 voor handen is. Hierbij is overigens patiënt G opmerkelijk; zij zegt dezelfde klachten te hebben wanneer zij Thyrax slikt, als wanneer zij geen schildklierpreparaat slikt. Opvallend is, dat hoe meer T4 zij inneemt, hoe lager haar hartslagfrequentie wordt. Dit lijkt tegenstrijdig, omdat in andere gevallen een hoge

hoeveelheid T4 juist hartkloppingen veroorzaakt. Een verklaring voor deze reaktie bij patiënt G zou kunnen zijn dat de perifere omzettingscapaciteit van T4 in T3 is afgenomen. Het hart is een orgaan dat geheel afhankelijk is van plasma-T3, dus komt dit orgaan in de problemen wanneer wel T4 in het plasma aanwezig is, maar geen T3. De hoge T4-plasmaspiegels zorgen bovendien voor een remming van de eventueel nog aanwezige eigen schildklieractiviteit, via de hypofyse. Daarentegen melden andere patiënten wel hartkloppingen bij te hoge doseringen T4, terwijl zij ook klachten blijven houden die wijzen op een te lage dosering. Indien deze patiënten een verlaagde omzettingscapaciteit van T4 in T3 hebben, moet een ander mechanisme actief zijn, dat voorkomt dat het hart bij gebrek aan T3 niet voldoende kan functioneren, terwijl wel andere lichaamsfuncties zijn verstoord door een tekort aan T3.

Wat de oorzaak van het optreden van klachten ook is, de mogelijkheid is dus aanwezig dat er een bepaalde groep schildklierpatiënten is, die niet gebaat is bij het geven van een preparaat dat alleen T4 bevat, en wel bij een combinatie van T4 en T3. Het lijkt moeilijk te verklaren hoe het komt dat sommige patiënten geen baat lijken te hebben bij gebruik van het synthetische T3-preparaat Cytomel, al dan niet gecombineerd met een T4-preparaat, maar wel bij schildklierpoeder.
Uit de verhalen van de verschillende patiënten blijkt dat bij het bepalen van plasmaspiegels van schildklierhormonen soms vreemde uitslagen werden gevonden, die niet leken overeen te komen met de verwachting. Bijvoorbeeld in het geval van patiënt B, van wie de uitslagen van de bepalingen van TSH- en T4-spiegels dikwijls met elkaar in strijd waren, namelijk beiden te hoog terwijl TSH en T4 omgekeerd met elkaar gecorreleerd zijn. Een ander voorbeeld vindt men in geval van patiënt E, van wie de plasma hormoonspiegels normaal blijken te zijn, op het moment dat zij meer T4 inneemt dan nodig is.
Verder blijkt uit deze patiëntgeschiedenissen dat de patiënten niet altijd tevreden zijn over de manier waarop zij door hun internisten worden behandeld. Hiermee wordt niet zozeer de therapie als wel de persoonlijke behandeling van de persoon bedoeld. Vijf van de zeven patiënten melden dan ook dat zij daarom zijn veranderd van internist, sommigen hebben dit zelfs meer dan eenmaal gedaan.

Al met al kan geconcludeerd worden dat er in ieder geval bij een aantal patiënten sprake blijkt te zijn van klachten, die optreden bij gebruik van een T4-preparaat en die niet voorkomen of minder ernstig zijn wanneer men een schildklierpoederpreparaat gebruikt. Uiteraard is het van belang om bij patiënten die klachten melden uit te sluiten dat andere factoren verantwoordelijk zijn voor klachten, maar het lijkt niet uitgesloten dat voor sommige patiënten, die ondanks alles klachten blijven houden, toediening van T3 door het geven van een combinatiepreparaat een oplossing van de problemen zou kunnen initiëren. De ervaringen van patiënten die in dit hoofdstuk zijn beschreven, pleiten daarvoor.
De klachten die worden gemeld door patiënten die zijn overgestapt van een combinatiepreparaat op een preparaat met alleen T4, lijken niet het gevolg te zijn van echte bijwerkingen van het betreffende T4-preparaat, maar lijken het gevolg van een verschillen in activiteit van schildklierhormonen in de verschillende doelorganen bij een ogenschijnlijk juiste instelling op de therapie. Wanneer bij de bepaling van de schildklierstatus normale waarden worden gevonden, lijkt dit niet uit te sluiten dat de patiënt klachten heeft ten gevolge van onvoldoende T3-activiteit in bepaalde organen.

Hoofdstuk 6.

Melding van bijwerkingen bij het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen.

6.1 Inleiding

Voordat geneesmiddelen als geregistreerd middel door de fabrikant in de handel mogen worden gebracht, moeten de dan nog experimentele geneesmiddelen uitgebreid worden onderzocht (zie § 1.3). Met deze onderzoeken (de zogenaamde 'clinical trials') wordt naast de effectiviteit van het middel ook de veiligheid van het middel getest; het is de bedoeling dat bijwerkingen worden ontdekt in deze fase voordat het middel op de markt komt. Onder het begrip 'bijwerking' verstaan wij ieder onbedoeld effect, veroorzaakt door het gebruik van een geneesmiddel in therapeutische dosering (Stricker, 1989).
In de praktijk blijkt vaak dat bijwerkingen van geneesmiddelen tijdens de experimentele fase niet aan het licht komen. Eén oorzaak hiervan kan zijn dat de onderzoeken relatief kort duren, vergeleken met de duur waarin sommige geneesmiddelen in de praktijk door patiënten geslikt gaan worden. Daarnaast betreft het een geselecteerde populatie proefpersonen, die meedoet aan onderzoek van nieuwe geneesmiddelen. Zo wordt de werking van experimentele geneesmiddelen over het algemeen niet getest op bijvoorbeeld bejaarden, kinderen, zwangere vrouwen en mensen met leverfunctiestoornissen, terwijl het betreffende geneesmiddel, als dat uiteindelijk op de markt wordt gebracht, mogelijk wel door deze patiëntgroepen gebruikt zal worden. Een derde reden dat bijwerkingen niet aan het licht hoeven te komen, is dat de onderzoeken met relatief kleine groepen worden uitgevoerd. Vooral de minder vaak optredende bijwerkingen komen in de experimentele situatie niet naar voren. Kortom: de omstandigheden waaronder 'clinical trials' worden uitgevoerd, zijn niet representatief voor de praktijksituatie.
Uit bovenstaande blijkt dat het niet zo vreemd is dat bepaalde bijwerkingen pas gesignaleerd worden, nadat het geneesmiddel op de markt is gebracht. Daarom is het belangrijk om de werking van een geneesmiddel in de dagelijkse praktijk te blijven bestuderen. Het volgen van een geneesmiddel nadat het op de markt is gebracht noemt men 'postmarketing surveillance' (PMS). PMS omvat alle activiteiten die tot doel hebben de effecten (positief en negatief) van een geneesmiddel te bestuderen; in de praktijk komt het voornamelijk neer op het bestuderen van de negatieve effecten van een geneesmiddel, namelijk de bijwerkingen. Voor dergelijke PMS-studies speelt in Nederland het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen een belangrijke rol.
In 1963 is door de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Geneeskunde het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen (B.B.G.) van het Staatstoezicht op de Volksgezondheid opgericht als centraal registratiepunt van bijwerkingen in Nederland. Artsen, die bij gebruikers van geneesmiddelen (mogelijke) bijwerkingen signaleren, kunnen deze melden bij het B.B.G.. Doel van het centraal melden van bijwerkingen is om eventuele calamiteiten door bijwerkingen van geneesmiddelen zo snel mogelijk te ontdekken en daarbij, door het aantal meldingen, een beeld te krijgen van de relevantie van een bepaalde bijwerking. De melding van bijwerkingen aan het B.B.G. vindt plaats op vrijwillige basis. Een gevolg hiervan is dat zeker niet alle gevallen van mogelijke bijwerkingen van geneesmiddelen ook daadwerkelijk bij het B.B.G. worden gemeld.

Meldingen die binnenkomen bij het B.B.G. worden vertrouwelijk behandeld. Van elke melding wordt de herkomst en de volledigheid onderzocht, daarna wordt gekeken hoe de behandeling van de patiënt na het optreden van de bijwerking verder is verlopen. Per melding wordt bepaald in hoeverre een causaal verband aanwezig lijkt te zijn tussen de gemelde bijwerking(en) en het verdachte geneesmiddel. Hiervoor is een gestandaardiseerde methode in gebruik. Ook worden de verschillende meldingen in onderlinge samenhang beoordeeld. Er wordt onder andere gekeken hoe vaak een bepaalde bijwerking wordt gemeld, of het verschijnsel farmacologisch te verklaren is en wat in het buitenland en in de literatuur bekend is. Afhankelijk van de ernst van de meldingen wordt bepaald of, en zo ja welke actie ondernomen dient te worden. Dergelijke actie kan gericht zijn op de individuele patiënt, maar kan in sommige gevallen ook plaatsvinden op landelijke of zelfs internationale schaal.

In verband met het onderzoek naar klachten, gemeld door patiënten die worden behandeld met schildklierpreparaten, is het uiteraard interessant om te onderzoeken of er bij het B.B.G. meldingen zijn gedaan van bijwerkingen van dergelijke preparaten, die mogelijk overeenkomen met de klachten die eerder door onze patiënte zijn genoemd. Wanneer er inderdaad sprake is van meldingen van bijwerkingen bij het gebruik van schildklierpreparaten aan het B.B.G., kan dat een aanwijzing zijn dat er wel degelijk iets aan de hand is met deze preparaten. Daarnaast blijkt dan dat artsen in Nederland een verband zien tussen bepaalde klachten en het gebruik van schildklierpreparaten en deze klachten interpreteren als bijwerkingen. Klachten als vermoeidheid, spierpijn en dergelijke, die door schildklierpatiënten worden beschreven, worden voor zover tot nu toe is gebleken door artsen in het algemeen niet als bijwerkingen beschouwd. Verder kan het type bijwerkingen dat wordt gemeld inzicht geven over welke bijwerkingen door artsen zoal gezien worden in samenhang met schildklierpreparaten.

6.2 Methode van onderzoek

Bij de beoordeling van meldingen die binnenkomen bij het B.B.G., wordt onderscheid gemaakt tussen het geneesmiddel, dat door de arts verdacht wordt de gemelde bijwerking te hebben veroorzaakt, en geneesmiddelen die als co-medicatie naast het verdachte geneesmiddel zijn gebruikt.
Het totale bestand van meldingen van het B.B.G. werd gescreend op het voorkomen van schildklierpreparaten. Vanaf 1986 is het meldingenbestand geautomatiseerd. Voor ons onderzoek werden van de meldingen die binnenkwamen vóór 1986 alleen die meegenomen, waarbij een schildklierpreparaat werd vermeld als verdacht geneesmiddel. Van de meldingen die na 1986 zijn binnengekomen, werden alle meldingen meegenomen waarbij een schildklierpreparaat werd vermeld, hetzij als verdacht geneesmiddel, hetzij als co-medicatie naast een ander verdacht geneesmiddel. Van deze meldingen werden voor het verkrijgen van de gewenste gegevens de officiële versies van de meldingen gebruikt, zoals die uiteindelijk door het B.B.G. bij de World Health Organisation (W.H.O.) worden gemeld. Van die meldingen, waarbij het schildklierpreparaat het verdachte geneesmiddel was, werd ook het oorspronkelijke meldingsformulier bekeken.
De twee groepen meldingen die ontstonden, namelijk een groep meldingen met een schildklierpreparaat als verdachte geneesmiddel en een groep meldingen met een schildklierpreparaat als co-medicatie, werden vervolgens apart onderzocht.

Per melding zijn de volgende gegevens geregistreerd:
- het type schildklierpreparaat dat werd gebruikt en, indien bekend, de dosering en de periode waarin medicatie plaatsvond (in maanden en jaren),
- is het schildklierpreparaat het verdachte geneesmiddel of een co-medicatie,
- het jaartal waarin de melding plaatsvond,
- informatie over de melder: huisarts, specialist, ziekenhuis,
- geslacht en leeftijd van de patiënt,
- het type schildklieraandoening, waarvoor de patiënt een schildklierpreparaat kreeg voorgeschreven; hiervoor zijn de gestandaardiseerde ICD-(International Codes for Diseases)-codes gebruikt, indien vermeld op een officiële W.H.O.-versie van de melding,
- informatie over andere door de patiënt gebruikte geneesmiddelen (co-medicatie),
- het type bijwerking(en); hiervoor zijn, indien een W.H.O.-versie van de melding voor handen was, de gestandaardiseerde W.H.O.-termen gebruikt, en indien bekend de periode waarin de bijwerking(en) optrad(en),
- informatie over het vervolg van de medicatie,
- informatie over het effect van het stoppen van medicatie met het verdachte middel ('dechallenge') en het opnieuw starten van medicatie met het verdachte middel ('rechallenge') op het klachtenpatroon,
- classificatie van het verband tussen het verdachte geneesmiddel en de gemelde bijwerking volgens het B.B.G.,
- relevante opmerkingen.

Niet altijd waren bij een melding alle bovenstaande gegevens bekend. Dit geldt met name bij meldingen waarbij het schildklierpreparaat werd gebruikt als co-medicatie. Wanneer bij een melding één of meerdere van deze gegevens niet waren te achterhalen, werd dit genoteerd.
De meldingsgegevens werden vervolgens in groepen ingedeeld op basis van het type schildklierpreparaat dat werd gebruikt.
De op deze wijze verkregen gegevens werden met name kwalitatief beoordeeld; gezien de lage aantallen meldingen en het feit dat er sprake zal zijn van onderrapportage van bijwerkingen, werd het niet verantwoord geacht de gegevens kwantitatief te beoordelen.

6.3 Resultaten

De oudste melding van een vermoede bijwerking, waarbij een schildklierpreparaat het verdachte geneesmiddel is, stamt uit 1985. Er zijn geen gegevens over het aantal meldingen waarbij een schildklierpreparaat als co-medicatie is gebruikt, dat is binnengekomen bij het B.B.G. vòòr 1986, omdat alleen het geautomatiseerde gedeelte van het meldingenbestand (dus vanaf 1986) op dit type meldingen is gescreend. De verdeling van de aantallen gevonden meldingen over de loop der jaren is genoteerd in tabel I.

In de periode 1986 tot en met 1990 zijn bij het B.B.G. in totaal 5153 meldingen van vermoede bijwerkingen binnengekomen (gegevens B.B.G.). In dezelfde periode zijn 31 meldingen gedaan van vermoede bijwerkingen, waarbij schildklierpreparaten zijn gebruikt; bij 14 hiervan was het schildklierpreparaat het verdachte geneesmiddel (zie tabel I).
In totaal werden (tenminste) 41 meldingen van vermoede bijwerkingen gevonden waarbij een schildklierpreparaat betrokken was. Bij 16 van de

meldingen was een schildklierpreparaat het verdachte geneesmiddel, bij de overige 25 meldingen werd het schildklierpreparaat er door de melder niet van verdacht de bijwerking te veroorzaken. De verdeling van de gevonden meldingen over de verschillende schildklierpreparaten is weergegeven in tabel II.

Tabel I. Aantallen meldingen bij het B.B.G. waarin schildklierpreparaten voorkomen. Onderscheid is gemaakt tussen meldingen waarbij het schildklierpreparaat het verdachte geneesmiddel is, en die waarbij het werd gebruikt als co-medicatie.

	verdacht geneesmiddel	co-medicatie	totaal
< 1985	-	n.b.	n.b.
1985	1	n.b.	1 (min.)
1986	3	1	4
1987	2	-	2
1988	1	4	5
1989	2	7	9
1990	6	5	11
1991	1	7	8
- 3/1992	-	1	1
totaal	16	25 (min.)	41 (min.)

n.b.: niet bekend; min.: minimaal

Tabel II. De meldingen ingedeeld naar de betreffende preparaten.

	verdacht geneesmiddel	co-medicatie	totaal
Thyrax	13	19	32
Eltroxin	1	2	3
Euthyrox	1	3	4
Cytomel	-	-	-
Thyranon	1	1	2
Totaal	16	25	41

Van de 41 meldingen hadden er 8 (20%) betrekking op mannelijke en 33 (80%) op vrouwelijke patiënten. De gemiddelde leeftijd van de patiënten waarop de meldingen betrekking hadden was 57 jaar (spreiding 26-87 jaar).
De groep meldingen, waarbij een schildklierpreparaat werd gebruikt als co-medicatie, zal verder buiten beschouwing worden gelaten. Bij deze meldingen is immers een ander geneesmiddel verdacht, en dat maakt het moeilijk iets te zeggen over de relatie tussen de gemelde bijwerking en het schildklierpreparaat.

Wel zal nu dieper worden ingegaan op de meldingen die betrekking hebben op vermoede bijwerkingen, waarbij een T4-preparaat als verdacht geneesmiddel is opgegeven. Dit zijn in totaal 15 meldingen; 13 hebben betrekking op Thyrax, één op Eltroxin en één op Euthyrox.
Twee keer is er sprake van een melding van een vermoede bijwerking bij een mannelijke patiënt en 13 keer betreft het een vrouwelijke patiënt. De gemiddelde leeftijd van de patiënten bij wie een bijwerking is geconstateerd, is 57 jaar (spreiding 30-84 jaar). Dit komt vrijwel overeen met wat werd gevonden wanneer naar alle gevonden meldingen tezamen werd gekeken. De verdeling van de meldingen over de verschillende typen schildklieraandoeningen is te zien in tabel III.

Tabel III. Verdeling van de meldingen over de verschillende typen schildklieraandoeningen van de patiënten. Wanneer de ICD-code van de officiële WHO-versie van de melding is gebruikt, is deze weergegeven tussen aanhalingstekens (voor verklaring van de medische termen, zie einde hoofdstuk).

type schildklieraandoening	aantal meldingen
1) 'hypothyroidism (acquired)'	7
2) 'postsurgical hypothyroidism'	2
3) 'thyrotoxicosis without mention of goitre'	1
4) hypothyreoidie	2
5) 'simple goitre unspecified'	1
6) Hashimoto thyreoiditis	1
7) niet bekend	1
totaal	15

Bij de meldingen, waarbij een T4-preparaat het verdachte geneesmiddel is, blijkt de indicatie in op één na alle gevallen bekend te zijn. In ruim 80% van de gevallen (12 van de 14 bekende indicaties) blijkt men een schildklierpreparaat te slikken ter behandeling van een te trage schildklierfunctie (categorie 1, 2, 4 en 6 van tabel III). In 20% van die gevallen, waarin de oorzaak van het ontstaan van de te trage schildklierfunctie bekend is (10 meldingen; categorie 1, 2 en 6), blijkt het te gaan om een hypothyreoidie na behandeling van een hyperthyreoïdie; in de overige 80% van deze gevallen is sprake van een 'spontaan' opgetreden hypothyreoidie.
De verschillende vermoede bijwerkingen bij meldingen van een T4-preparaat als verdacht geneesmiddel, worden met een Engelse term van één à twee woorden omschreven op de officiële WHO-versies van de meldingen. In tabel IV is aangegeven welke typen bijwerkingen zijn gemeld; hierbij is gebruik gemaakt van de hierboven beschreven Engelse termen. Ook is in deze tabel aangegeven hoe de gemelde bijwerkingen zijn geclassificeerd, d.w.z. in hoeverre het B.B.G. bij beoordeling van de melding een oorzakelijk verband tussen de gemelde bijwerking en het verdachte geneesmiddel mogelijk acht.

Bij iets meer dan de helft van de meldingen (8 van de 15) was het T4-preparaat het enige geneesmiddel dat werd geslikt door de gebruiker bij wie de bijwerking werd vermoed. Bij twee meldingen gebruikte de patiënt naast een T4-preparaat (Thyrax) een antihypertensivum en een diureticum (Capozide en Dyta Urese); de vermoede bijwerkingen die in hun geval gemeld worden

zijn resp. 'pain' en 'rash'. Twee patiënten gebruikten naast Thyrax een antidepressivum (Limbitrol en Anafranil); bij hen werd resp. 'dermatitis lichenoid' en 'anaphylactic shock' geconstateerd. De patiënt met 'arthralgia' slikte Thyrax in combinatie met Carbamazol, als suppressietherapie van een hyperthyreoïdie. Verder is er een melding van 'rash' waarbij de patiënt ook een anti-arrhythmicum slikt (Kinidine durettes) en Magnesii Peroxidum. Tenslotte wordt 'vomiting' en 'nausea' beschreven bij een patiënt, die naast Thyrax nog een zestal andere geneesmiddelen slikte, te weten: Neurobion (vitamine B), Tanganil (tegen duizeligheid), Dalmadorm (slaap-/kalmeringsmiddel), Legendal (laxeermiddel), Prepulsid (tegen maagklachten) en Promethazine (een antihistaminicum).

Tabel IV. Vermoede bijwerkingen van de meldingen waarbij een T4-preparaat het geneesmiddel was dat ervan verdacht werd de klacht(en) te veroorzaken. Vermeld is de classificatie voor causaliteit tussen de bijwerking en het T4-preparaat. Tevens is aangegeven of er sprake was van gebruik van andere geneesmiddelen naast het verdachte T4-preparaat. (Voor verklaring van de termen zie einde hoofdstuk).

klacht	aantal meldingen	classificatie	co-medicatie
1) rash	4	probable (2x)	nee(1x)/ja(1x)
		possible	nee
		unclassified	ja
2) dermatitis lichenoid	2	possible (2x)	nee(1x)/ja(1x)
3) urticaria	1	possible	nee
4) vomiting, nausea	1	unclassified	ja
5) anaphylactic shock	1	possible	ja
6) genital ulceration	1	unclassified	nee
7) arteritis, vasculitis	1	possible	nee
8) hyperthyroidism	1	unclassified	nee
9) arthralgia	1	unclassified	ja (thyreostaticum)
10) pain	1	possible	ja
11) agitation, depression weight increase	1	unclassified	nee

Over het vervolg van de behandeling van de patiënten, bij wie een vermoede bijwerking van een T4-preparaat werd gemeld, kan het volgende gezegd worden. In een aantal gevallen, namelijk bij de meldingen van 'rash' (1x), 'urticaria', 'arteritis'/'vasculitis' en 'agitation'/'depression'/'weight increase' bleek dat de patiënten verbeterden nadat zij stopten met gebruik van het T4-preparaat en overgingen of teruggingen op gebruik van Thyranon. Voor vier patiënten waren de klachten aanleiding te stoppen met gebruik van het verdachte T4-preparaat, namelijk bij de meldingen 'rash' (1x), 'pain', 'arthralgia' en 'anaphylactic shock'. Of verdere substitutietherapie nodig was in deze gevallen, en hoe de behandeling verder werd voortgezet, is niet bekend.

Van drie andere patiënten is bekend dat zij verder gingen met gebruik van het betreffende T4-preparaat. Het betreft hier de patiënten met de klachten 'dermatitis lichenoid'(2x) bij wie de klachten bleven bestaan na voortgang van T4-gebruik; de patiënt van de melding van 'genital ulceration' kon met Colchicine succesvol worden behandeld voor deze klacht. Van de overige vier patiënten is niet bekend hoe de behandeling werd voortgezet.

6.4 Discussie

In de eerste plaats moet opnieuw gezegd worden, dat het moeilijk is conclusies te verbinden aan de meldingen die bij het B.B.G. binnenkomen. Aangezien melding bij het B.B.G. geschiedt op vrijwillige basis, is het mogelijk dat het gecreëerde beeld van het vóórkomen van vermoede bijwerkingen aan de hand van de binnengekomen meldingen, niet overeenkomt met de praktijk.
Het valt op dat de meldingen met name betrekking hebben op vrouwelijke patiënten. Over het algemeen komen bij het B.B.G. meer meldingen binnen met betrekking tot vrouwen dan mannen, mogelijk omdat zij meer geneesmiddelen slikken, meer 'vatbaar' zijn voor bijwerkingen of eerder met klachten naar een dokter gaan dan mannen (Meyboom, 1986). In dit specifieke geval kan gezegd worden dat vrouwen, veel meer dan mannen, lijden aan schildklieraandoeningen en dus vaker geneesmiddelen daarvoor zullen gebruiken. De kans dat meldingen worden gedaan waarbij schildklierpreparaten een rol spelen, zal bij vrouwen dan ook hoger zijn dan bij mannen. Dit wil niet zeggen dat bij vrouwen vaker dan bij mannen bijwerkingen van schildklierpreparaten optreden; daarover is op basis van deze meldingen geen uitspraak te doen.

Het grootste gedeelte van de vermoede bijwerkingen, waarvan een T4-preparaat de verdachte veroorzaker was, lijkt te wijzen op een allergische of overgevoeligheidsreactie (categorieën 1 t/m 7 in tabel IV). De bijwerkingen, genoemd in de categorieën 8 t/m 11 in tabel IV, komen het meest overeen met klachten die door patiënten worden gemeld en die door de Schildklierstichting Nederland werden gebruikt bij de enquête in de Schildklierkrant in maart 1991 (zie hoofdstuk 4). Het gaat dan in de eerste plaats om de klacht 'arthralgia' (gewrichtspijn). In het geval van de melding van 'pain' wijst een opmerking op het meldingsformulier erop dat het gaat om pijn in nek, armen en benen, een klacht die ook genoemd werd door patiënten bij de interviews en de S.N.-enquête. De melding van 'agitation', 'depression' en 'weight increase' lijkt van alle meldingen het meest overeen te komen met het beeld van de klachten, zoals dat eerder werd gepresenteerd door patiënten die zijn overgestapt van Thyranon op Thyrax. Tenslotte is er nog de melding van hyperthyreoïdie bij gebruik van een T4-preparaat. Volgens een opmerking op het originele formulier van deze melding was dit het gevolg van een overdosering door een 'wrong batch' (d.w.z. een onjuiste hoeveelheid actieve stof in een geneesmiddel), de patiënt vertoonde tachycardie (versnelde hartslag). Hier is dus in feite geen sprake van een echte bijwerking, omdat een bijwerking per definitie juist optreedt binnen de normale therapeutische doseringsgrenzen. Daarvan was in dit geval van overdosering geen sprake.
Er blijven dus drie meldingen over, waarbij sprake is van vermoede bijwerkingen die lijken op klachten die worden gemeld door patiënten betrokken bij ons onderzoek. Bij de klacht 'pain' wordt een oorzakelijk verband tussen het verdachte T4-preparaat en de vermoede bijwerking geclassificeerd als 'possible'. Bij de andere twee meldingen ('agitation'/depression'/ 'weight increase' en 'arthralgia') is dit verband niet geclassificeerd

wegens gebrek aan de juiste gegevens. Of bij deze drie meldingen de gemelde klachten daadwerkelijk veroorzaakt zijn door het verdachte T4-preparaat (in deze gevallen Thyrax) is dan ook helaas niet te zeggen. Het is opvallend dat van de drie patiënten die klachten melden die lijken op het type klachten dat eerder door patiënten en de patiëntenvereniging werd beschreven, twee stopten met gebruik van het verdachte T4-preparaat en de derde zelfs overging op gebruik van Thyranon. In dat laatste geval bleek dat de klachten verdwenen.

Geconcludeerd kan worden dat bij het B.B.G., het centrale meldingskanaal van vermoede bijwerkingen voor artsen en specialisten in Nederland, het type klachten bij gebruik van T4-preparaten waarop in dit onderzoek de nadruk ligt, niet of nauwelijks kan worden teruggevonden. In totaal zijn er in de loop der jaren drie meldingen van vermoede bijwerkingen binnengekomen die overeenkomsten vertonen met de klachten bij de overgang van Thyranon op een T4-preparaat; van twee van deze drie meldingen was een oorzakelijk verband tussen de vermoede bijwerking en het verdachte preparaat niet te classificeren. Er lijkt er op dat de klachten als gewichtstoename, diarree, spierpijn en vermoeidheid, die door sommige patiënten worden gemeld na de overgang van Thyranon op een T4-preparaat, door medici in Nederland niet worden gezien als een negatieve werking van het gebruikte schildklierpreparaat. Een belangrijk discussiepunt is dan ook de vraag hoe de klachten van schildklierpatiënten door de betrokkenen worden geïnterpreteerd. De definitie van het begrip 'bijwerking' geeft een verband aan tussen het geneesmiddel in de therapeutische dosering en ieder onbedoeld effect dat optreedt. In de interviews met schildklierdeskundigen kwam naar voren dat men klachten van hypothyreoïdiepatiënten vooral toeschrijft aan een onjuiste instelling, waarmee de klachten duidelijk niet als bijwerkingen worden geclassificeerd. De patiënten zelf geven aan dat zij de ongewenste klachten duidelijk kunnen onderscheiden van klachten die optreden bij over- of onderdosering. Daarmee classificeren de patiënten de klachten als bijwerkingen.

Lijst met verklaringen van de in dit hoofdstuk gebruikte engelse/medische termen in tabellen III en IV:

Engelse/medische term	Nederlandse vertaling
- hypothyroidism (acquired)	verworven hypothyreoïdie
- postsurgical hypothyroidism	hypothyreoïdie ontstaan na schildklier-operatie
- thyrotoxicosis without mention of goitre	hyperthyreoïdie zonder vergroting van de schildklier (krop)
- simple goitre unspecified	vergroting van de schildklier (krop) zonder vermelding van oorzaak
- rash	huiduitslag
- probable	waarschijnlijk
- possible	mogelijk
- unclassified	niet geclassificeerd
- dermatitis lichenoid	ontstekingsreactie van de huid waarbij grove tekening (lichen) op de huid ontstaat
- urticaria	netelroos, huiduitslag gepaard gaand met hevig jeukende bultjes
- vomiting	braken
- nausea	misselijkheid

Vervolg lijst van verklaringen van engelse/medische termen:

- anaphylactic shock	ernstige, plotseling shock met bloeddrukdaling, koorts, hartzwakte e.d., meestal als gevolg van overgevoeligheidsreactie
- genital ulceration	vorming van zweertjes (ulcus) bij of op de geslachtsorganen
- arteritis	ontsteking van bloedvaten
- vasculitis	ontsteking van (kleinere) bloedvaten
- arthralgia	gewrichtspijn
- pain	pijn
- agitation	agitatie, opwinding
- depression	depressie
- weight increase	gewichtstoename

Hoofdstuk 7.

Discussie, conclusies en aanbevelingen.

7.1 Discussie

In dit verslag zijn de resultaten beschreven van het onderzoek dat is uitgevoerd naar aanleiding van klachten, die werden gemeld door een patiënte met hypothyreoïdie, die was overgezet van gebruik van een schildklierpoederpreparaat op een T4-preparaat. Het probleem dat op deze manier was gesignaleerd, werd op verschillende manieren onderzocht. In de eerste plaats werd in de medische literatuur gezocht naar publikaties over dergelijke klachten en mogelijke verklaringen voor het optreden ervan. Verder werd onderzocht hoe door medici in Nederland tegen het gesignaleerde probleem wordt aangekeken. Hiertoe zijn interviews met schildklierdeskundigen gehouden en zijn meldingen van vermoede bijwerkingen met schildklierpreparaten bij het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen onderzocht. Daarnaast werd de kant van de patiënten belicht door analyse van de gegevens van een door de Schildklierstichting Nederland uitgevoerde enquête en door het voeren van interviews met een aantal hypothyreoïdiepatiënten.

In de voorgaande hoofdstukken is beschreven dat er duidelijke tegenstellingen zijn tussen de ervaringen van patiënten en de manier waarop door medici tegen klachten bij de behandeling van hypothyreoidie wordt aangekeken. Er blijkt een groep patiënten te zijn, die problemen ervaart bij gebruik van een T4-preparaat, ook als plasmaspiegels van schildklierhormonen goed zijn. Verschillende patiënten melden overeenkomstige klachten, die lijken op klachten die volgens hen kenmerkend zijn voor een niet optimaal functioneren van het schildklierhormoonsysteem. De klachten zijn ondermeer vermoeidheid, gewichtstoename en spierpijn; soms hebben de klachten ingrijpende gevolgen voor het dagelijks functioneren van de patiënt. Sommige patiënten stoppen met gebruik van een T4-preparaat en gaan voor korte of langere tijd weer Thyranon of schildklierpoeder gebruiken. Hierbij geven de patiënten aan dat de klachten veel minder zijn en dat er beter mee te leven is.
De schildklierdeskundigen waarmee is gesproken, zijn van mening dat verreweg de meeste schildklierpatiënten goed te behandelen zijn met een T4-preparaat en slechts een enkeling niet. Deze enkeling lijkt voor de arts een uitzondering, die niet past in het normale beeld van de behandeling van hypothyreoïdie. De klachten die worden gemeld door sommige patiënten, zoals vermoeidheid, spierpijn en gewichtstoename, zijn vaak van subjectieve aard en kunnen in zekere mate normale lichaamseigenschappen zijn, die ook voor kunnen komen bij gezonde personen en die niets te maken hoeven hebben met 'echte' aandoeningen. Het lijkt erop, dat artsen de oorzaak van dergelijke klachten zoeken in andere factoren dan de schildklierfunctie, zoals andere lichamelijke aandoeningen, bijvoorbeeld bloedarmoede, of aan het ouder worden of de overgang. Niet zelden ook worden klachten toegeschreven aan psychische oorzaken, al dan niet het gevolg van de overschakeling op een nieuw schildklierpreparaat. Dat ook bij het B.B.G. nauwelijks meldingen zijn binnengekomen met betrekking tot de klachten, die in dit onderzoek zijn belicht, is een extra aanwijzing dat het optreden van eerdergenoemde klachten door medici in Nederland niet wordt opgevat als een probleem dat samenhangt met gebruik van een bepaald schildklierpreparaat.

Over het algemeen ervaren patiënten de klachten bij gebruik van een T4-preparaat als klachten die samenhangen met een afwijkende schildklierfunctie, terwijl artsen schildklierproblemen als oorzaak van de klachten uitsluiten wanneer de bloedspiegelwaarden goed zijn. Wanneer geen andere lichamelijke oorzaken voor de klachten gevonden kunnen worden, is de kans groot dat de arts een psychisch oorzaak veronderstelt. Dit kan ertoe leiden dat de patiënt het gevoel heeft dat de arts de klachten niet serieus neemt, omdat de schildklierfunctie naar de geldende medische maatstaven optimaal behandeld wordt. Het is mogelijk dat beide partijen onvoldoende rekening houden met elkaar, waardoor het gezamelijk zoeken naar oplossingen moeilijk wordt.
Het literatuuronderzoek geeft aan dat er reden is tot onzekerheid over de manier waarop de normale functie van de schildklier wordt geïnterpreteerd, meer dan tot nu toe in veel overzichtsartikelen wordt gesuggereerd. De schildklierdeskundigen geven aan dat hypothyreoïdie goed te behandelen is met T4 en dat een patiënt optimaal wordt behandeld als plasmaspiegels van T4 en TSH normaal zijn. Er blijken echter nogal wat vraagtekens geplaatst te kunnen worden bij b.v. de regulatie van het schildkliersysteem, waardoor de expliciete waarde van plasma hormoonspiegels bij de bepaling van de schildklierfunctie wel eens niet zo duidelijk zou kunnen zijn als wordt verondersteld.
Ten aanzien van de bepalingsmethodes van de bloedspiegelwaarden van schildklierhormonen spelen enkele problemen een rol in de praktijk. Methodes om de vrije fracties van T4 en T3 in het bloed te bepalen zijn pas in de afgelopen jaren beschikbaar gekomen. De geïnterviewde schildklierdeskundigen zijn van mening, dat - naast waarden van TSH - feitelijk alleen de waarden van de *vrije* fracties T4 en T3 relevante informatie geven over de schildklierstatus van de patiënt. In de praktijk blijkt dat de bepalingsmethodes van vrije fracties T3 en T4 (nog) niet in elk ziekenhuis worden toegepast. De vraag doet zich dan ook voor in hoeverre de waarden van bloedspiegelbepalingen van *totaal* T3 en T4 werkelijk iets zeggen over de schildklierstatus van de patiënt en of het oordeel over de instelling van de patiënt zo rechtstreeks en onder alle omstandigheden gekoppeld mag worden aan de uitkomsten van dergelijke bepalingen.
Ondanks het feit dat mogelijk in ons literatuuronderzoek niet alle gepubliceerde artikelen zijn gevonden en gerefereerd, is duidelijk geworden dat bepaalde gegevens in tegenspraak zijn met veronderstelde feiten over de schildklierfunctie. Een belangrijk aspect waarbij dit naar voren komt is de wijze waarop T4 uit het bloed wordt opgenomen en intracellulair wordt omgezet in T3. Sommige organen lijken te weinig T4 te kunnen opnemen of omzetten in T3, terwijl op dat moment andere organen voldoende of zelfs een teveel aan actief schildklierhormoon hebben en de centrale regulatie van het schildklierhormoonsysteem zorgt voor normale bloedspiegels van schildklierhormonen. Een argument van de schildklierdeskundigen om hypothyreoidiepatiënten uitsluitend met T4 te substitueren, is dat het lichaam zelf de omzetting in T3 kan afstemmen op de behoefte. In de literatuur zijn aanwijzingen gevonden dat juist de enzymatische omzetting van T4 in T3 door 5'-DI verminderd kan zijn bij hypothyreoïdie. Dit zou kunnen betekenen dat bloedspiegelwaarden wel binnen de normaal gehanteerde grenzen liggen, maar door de patiënt toch klachten van hypothyreotische aard worden ervaren. Bij een verhoging van de dosering kunnen zich verschijnselen van hyperthyreoidie voordoen, terwijl klachten weinig of niet afnemen, vanwege de verminderde omzettingscapaciteit.
In hoofdstuk 4 zijn de resultaten van de enquête van de Schildklierstichting Nederland weergegeven. Gegevens van een groep van 89 patiënten die vroeger Thyranon gebruikte en ten tijde van de enquête een T4-preparaat,

zijn op diverse manieren vergeleken met gegevens van 284 respondenten die uitsluitend met T4 zijn behandeld. Gezien de samenstelling van de onderzochte patiëntengroepen (allen donateur van de S.N.) is het beeld dat zij geven mogelijk niet een juiste afspiegeling van de gehele populatie schildklierpatiënten. Dat er een groep is die klachten heeft bij de behandeling van hypothyreoïdie, is echter evident. Ook de meldingen bij de Medicijnlijn van de Consumentenbond in januari 1989 (§ 1.5) onderschrijven dit. De omvang van de groep patiënten met klachten is op basis van de gegevens uit dit onderzoek niet aan te geven.
Opvallend komt uit de enquête van de Schildklierstichting naar voren dat de klachtenpatronen bij gebruik van een T4-preparaat vergelijkbaar zijn tussen de groep mensen die vroeger Thyranon gebruikte, en de groep die uitsluitend T4 heeft gebruikt. Gemiddeld zijn er evenveel klachten per respondent, terwijl dezelfde klachten relatief vaak, dan wel relatief weinig worden genoemd. Blijkbaar treden klachten bij het gebruik van een T4-preparaat op onafhankelijk van het vroegere gebruik van Thyranon.
De gegevens over het vroegere gebruik van Thyranon geven aan dat gemiddeld minder klachten werden ervaren dan bij het huidige T4-gebruik. In de enquête werd over een situatie in het verleden gevraagd, wat tot een vertekend beeld zou kunnen leiden. Toch blijken de respondenten aan te geven dat zij bij gebruik van Thyranon in het verleden allerminst vrij van klachten waren. Uit de enquête blijkt dan ook dat het niet zo is, dat bij gebruik van Thyranon geen klachten voorkwamen, maar wel dat gebruik van Thyranon, althans subjectief, beter werd ervaren dan het huidige gebruik van een T4-preparaat.
De oorzaken van klachten zijn niet eenvoudig te achterhalen. Psychische en lichamelijke factoren en aandoeningen kunnen een rol spelen, zoals ook wordt verondersteld door de deskundigen. Toch lijkt het voor de hand te liggen, dat klachten die worden gemeld, tenminste deels te wijten kunnen zijn aan afwijkingen van de functionering van het schildklierhormoonsysteem. Een extra aanwijzing hiervoor is dat schildklierpatiënten de gemelde klachten herkennen als echte schildklierklachten. Uit de interviews met hypothyreoïdiepatiënten komt naar voren dat, als gevolg van persisterende klachten, sommige patiënten met hun behandelend arts afspreken zelf de dosering te regelen naar behoefte. Kleine veranderingen in de dosering van een schildklierpreparaat kunnen al leiden tot voelbare hypo- of hyperthyreoïdieklachten. Een verklaring voor het optreden van klachten zou kunnen zijn, dat bij sommige patiënten problemen optreden door een niet optimale schildklierhormoonactiviteit bij het gebruik van een T4-preparaat. Sommige patiënten hebben bij normale plasmaspiegels van schildklierhormonen last van klachten die karakteristiek zijn voor hypothyreoïdie in de perifere organen, terwijl zij tegelijkertijd ook last kunnen hebben van klachten die duiden op hyperthyreoidie. Dit lijkt erop te wijzen dat voor een aantal patiënten geldt, dat niet alle organen op cellulair niveau hetzelfde reageren op een bepaalde T4-plasmaspiegel.

7.2 Conclusies

De voornaamste conclusies van het onderzoek zijn als volgt samen te vatten:

- Er is een groep schildklierpatiënten, die tijdens behandeling met een T4-preparaat, waarop zij volgens de geldende maatstaven goed zijn ingesteld, klachten ervaren die lijken op klachten die voorkomen bij een gestoorde schildklierfunctie.

- In de medische wereld heerst de opvatting dat schildklierpatiënten, die plasmaspiegels van schildklierhormonen hebben die binnen de normale range liggen, geen verschijnselen van een gestoorde schildklierfunctie kunnen hebben.
- Uit de bovenstaande conclusies volgt dat de betreffende patiënten en artsen verschillend tegen de gemelde klachten aankijken, wat kan leiden tot een verstoorde relatie tussen arts en patiënt. Gevolg hiervan kan zijn dat de patiënt minder therapietrouw is en/of op zoek gaat naar een andere behandeling bij een andere arts.
- Op basis van de informatie, die is verkregen uit het literatuuronderzoek, is gebleken dat de kans bestaat dat plasmaspiegels van schildklierhormonen T4 en TSH niet in alle gevallen een goede maat zijn voor de schildklieractiviteit in het hele lichaam, zoals tot nu toe door de medische wereld werd verondersteld. Uit de literatuur komt de hypothese naar voren, dat klachten bij de behandeling van hypothyreoïdie mogelijk worden veroorzaakt doordat sommige organen te veel, en andere organen te weinig T4 opnemen of omzetten in T3.
- Bij een aantal schildklierpatiënten, die klachten ervaren bij een schijnbaar juiste instelling op een T4-preparaat, blijken klachten te verminderen, wanneer zij in plaats van een T4-preparaat een schildklierpoederpreparaat gaan gebruiken.
- Het in dit verslag beschreven onderzoek was met name inventariserend van karakter. Om meer te weten te komen over de mate waarin patiënten klachten ervaren bij de behandeling van hypothyreoïdie en over de verschillende factoren die daarbij een rol kunnen spelen, is meer uitgebreid wetenschappelijk onderzoek noodzakelijk.

7.3 Aanbevelingen

Naar aanleiding van de bevindingen van dit onderzoek kunnen een aantal aanbevelingen worden gedaan:

- Zoals in 7.2 is beschreven is verder onderzoek gewenst, om meer informatie te verkrijgen over het vóórkomen van klachten tijdens de behandeling van hypothyreoïdie en over de invloed hierop van verschillende factoren, zoals de aard van de aandoening, gebruik van bepaalde geneesmiddelen, duur van de behandeling, enzovoort. Bij dergelijk onderzoek zou men gebruik moeten maken van een omvangrijke, aselect samengestelde groep hypothyreoïdiepatiënten en van een controlegroep. Op deze manier kan meer uitgebreide informatie worden verkregen over de grootte van de groep patiënten die klachten meldt en over de karakteristieken van deze groep.
  Gedacht kan worden aan zowel epidemiologisch als klinisch/pathofysiologisch onderzoek. In het bijzonder zou daarbij aandacht moeten worden besteed aan de volgende zaken:
  1) Onderzoek naar de aard van de klachten bij behandeling van hypothyreoïdie en de mate waarin deze voorkomen, in relatie tot het type behandeling.
  2) Onderzoek naar het gebruik van schildklierpoederpreparaten bij die patiënten, bij wie gebruik van een T4-preparaat aanleiding geeft tot ernstige klachten. Men zou zich hierbij moeten richten op het onderzoeken van zowel de effectiviteit van schildklierpoederpreparaten in vergelijking met T4-preparaten, alsook op het vinden van een verklaring voor het feit, dat de betreffende patiënten beter reageren op behandeling met schildklierpoeder dan op behandeling met T4.

3) Onderzoek naar de vraag waarom schildklierpoeder bij sommige patienten een beter effect lijkt te hebben dan een combinatie van synthetisch bereid T3 en T4. Hierbij is onderzoek gewenst naar farmaceutische parameters van de verschillende preparaten, zoals de biologische beschikbaarheid.
4) Onderzoek naar de mogelijkheid dat bepaling van plasmaspiegels van schildklierhormonen bij veel patiënten onvoldoende is om de schildklieractiviteit op orgaanniveau weer te geven.
5) Onderzoek naar het nut van ontwikkeling, invoering en standaardisering van bepalingen van schildklieractiviteit in de periferie, als aanvulling op de bestaande bepalingen van plasmaspiegels van schildklierhormonen.
6) Onderzoek naar de arts-patiënt relatie bij de behandeling van schildklierziekten.

- Van groot belang is dat artsen aandacht krijgen voor het feit, dat klachten kunnen voorkomen bij hypothyreoïdiepatiënten die volgens de geldende maatstaven goed zijn ingesteld met plasmaspiegels van schildklierhormonen binnen de normale range, en die vrij van klachten zouden moeten zijn. Wanneer de arts de ervaringen van de patiënt niet serieus neemt, kan dit leiden tot een ernstige verstoring van de relatie tussen arts en patiënt en daarmee van de kwaliteit van de behandeling die de patiënt ontvangt.
- In afwachting van resultaten van onderzoek zoals genoemd onder de eerste aanbeveling, zijn er patiënten die momenteel een schildklierpoederpreparaat gebruiken. Schildklierpoeder is op dit moment als grondstof voor de apotheek leverbaar, en in de apotheek kan men hiervan thyreoïdumcapsules bereiden. Bij de wenselijkheid hiervan dienen kanttekeningen te worden geplaatst, vanwege het feit dat het een laaggedoseerd, sterk werkzaam geneesmiddel betreft. De hoeveelheid van het thyreoïdum is zeer laag en de samenstelling van de capsules kan dan ook sterk variëren, per apotheek maar ook per capsule gemaakt in één apotheek. Het is van belang zich te realiseren dat de kwaliteit van deze capsules moeilijk te standaardiseren is en een verantwoord geneesmiddelengebruik kan belemmeren.
- Gebleken is dat voor bepaalde groep mensen geldt dat zij slecht reageren op de overschakeling van een preparaat, dat zij al jarenlang naar tevredenheid hebben gebruikt, naar een nieuw preparaat, dat theoretisch voordelen biedt boven het oude preparaat. Ongeacht de vraag of een dergelijke reactie veroorzaakt wordt door fysiologische effecten of door psychische factoren, lijkt het de moeite waard om te overwegen om patiënten, die al werden behandeld met het oude preparaat, de mogelijkheid te bieden dit preparaat te blijven gebruiken, als gebruik van dit preparaat eerder geen nadelen voor hen heeft opgeleverd. Bij de aanvang van de behandeling van 'nieuwe' patiënten zou men dan kunnen beginnen met voorschrijven van het nieuwe preparaat.

Referenties.

Banovac, K., Papic, M., Bilsker, M.S., Zakarija, M. and McKenzie, M. (1989) 'Evidence of hyperthyroidism in apparently euthyroid patients treated with levothyroxine'. Arch. Intern. Med. 149: 809-812.

Beerne, R.M. and Levy, M.N., eds. (1988) 'The thyroid gland'. In: 'Physiology', The C.V. Mosby Company - St. Louis - Washington D.C. - Toronto, second edition: 932-949.

Bergh, B.A.M. van den et al., eds. (1990) 'Commentaren medicatiebewaking Pharmacon'. Pharmacon, CMP-17, CMP-72, CMP-153-CMP-158.

Bindels, A.J.C.H. and Meinders, A.E. (1988) 'The serum concentrations of T3, T4 and TSH in evaluating replacement therapy in primary hypothyroidism'. Neth. J. Med. 32: 59-71.

Blouin, R.A., Clifton, G.D., Adams, M.A., Foster, T.S. and Flueck, J. (1989) 'Biopharmaceutical comparison of two levothyroxine sodium products'. Clin. Pharm. 8: 588-592.

Burman, K.D. (1990) 'Is long-term levothyroxine therapy safe?'. Arch. Intern. Med. 150: 2010-2013.

Carr, D, Mcleod, D.T., Parry, G. and Thornes, H.M. (1988) 'Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotrophin releasing hormone test using a sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment'. Clin. Endocrinol. 28: 325-333.

Catz, B. (1990) 'Hypothyroidism'. In: 'Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy', S.A. Falk ed., Raven Press, Ltd., New York: 279-306.

Cooper, D.S. (1989) 'Thyroid hormone treatment: new insights into an old therapy'. JAMA 261(18): 2694-2695.

Edmonds, C.J. (1987) 'Peripheral metabolism of thyroxine'. J. Endocr. 114: 337-339.

England, M.L. and Hershman, J.M. (1986) 'Serum TSH concentration as an aid to monitoring compliance with thyroid hormone therapy in hypothyroidism'. Am. J. Med. Sci. 292(5): 264-265.

Fish, L.H., Schwartz, H.L., Cavanaugh, J., Steffes, M.W., Bantle, J.P. and Oppenheimer, J.H. (1987) 'Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism'. N. Eng. J. Med. 316(13): 764-770.

Fraser, W.D., Biggart, E.M., O'Reilly, D.St.J., Gray, H.W., McKillop, J.H. and Thomson, J.A. (1986) 'Are biochemical tests of thyroid function of any value in monitoring patients receiving thyroxine replacement?'. Br. Med. J. 293: 808-810.

Gaby, A.R. (1989) 'Treatment with thyroid hormone'. JAMA 262(13): 1774-1775.

Ganong, W.F., ed. (1989) 'The thyroid gland'. In 'Review of medical physiology', Appleton & Lange - Norwalk - Conneticut/San Mateo - California, 14th edition: 266-279.

Gavin, L.A. (1988) 'The diagnostic dilemmas of hyperthyroxinemia and hypothyroxinemia'. Adv. Intern. Med. 33: 185-204.

Geelhoed-Duyvestijn, P.H.L.M., Haak, A., Hermans, J. and van der Heide, D. (1989) 'Treatment of hypothyroidism in The Netherlands. Results of a survey of Dutch internists'. Neth. J. Med. 34: 72-80.

Gow, S.M., Caldwell, G., Toft, A.D. and Beckett, G.J. (1989) 'Different hepatic responses to thyroxine replacement in spontaneous and 131I-induced primary hypothyroidism'. Clin. Endocrinol. 30: 505-512.

Gow, S.M., Caldwell, G., Toft, A.D., Seth, J., Hussey, A.M., Sweeting, V.M. and Beckett, G.J. (1987) 'Relationships between pituitary and other target organ responsiveness in hypothyroid patients receiving thyroxine replacement'. J. Clin. Endocrinol. Metab. 64(2): 364-370.

Griffin, J.E. (1985) 'Southwestern internal medicine conference: the dilemma of abnormal thyroid function tests - is thyroid disease present or not?'. Am. J. Med. Sci. 289(2): 76-88.

Griffin, J.E. (1990) 'Review: hypothyroidism in the elderly'. Am. J. Med. Sci. 299(5): 334-345.

Grund, F.M. and Niewoehner, C.B. (1989) 'Hyperthyroxinemia in patients receiving thyroid replacement therapy'. Arch. Intern. Med. 149: 921-924.

Hasselström, K., Siersbæk-Nielsen, K., Lumholtz, I.B., Faber, J., Kirkegaard, C. and Friis, T. (1985) 'The bioavailability of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine in normal subjects and in hyper- and hypothyroid patients'. Acta Endocinologica 110: 483-486.

Hays, M.T. (1988) 'Thyroid hormone and the gut'. Endocrine Res. 14 (2&3): 203-224.

Helfand, M. and Crapo, L.M. (1990) 'Monitoring therapy in patients taking levothyroxine'. Ann. Intern. Med. 113(6): 450-454.

Hennemann, G., Docter, R. and Krenning, E.P. (1988) 'Causes and effects of the low T3 syndrome during caloric deprivation and non-thyroidal illness: an overview'. Acta Med. Austriaca 15(suppl.) 1P: 42-45.

Hennemann, G. and Krenning, E.P. (1983) 'Geen gedroogd schildklierpoeder meer'. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 127(14): 602-603.

Hennemann, G. and Krenning, E.P., eds. (1990?) 'Klinisch relevant schildklieronderzoek in Nederland. Een overzicht, anno 1990'. Organon Nederland b.v.

Informatorium Medicamentorum; samengesteld door de documentatie- en informatiedienst van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie, 1986.

'Jaarverslag 1989 van het College ter beoordeling van geneesmiddelen' (1990); Pharm. Weekblad 125(20): 495-501.

Jackson, I.M.D. and Cobbs, W.E. (1978) 'Why does anyone still use desiccated thyroid USP?'. Am. J. Med. 64: 284-288.

Kabadi, U.M. (1989) 'Optimal daily levothyroxine dose in primary hypothyroidism - Its relation to pretreatment thyroid hormone indexes'. Arch. Intern. Med. 149: 2209-2212.

Krenning, E.P., Docter, R., Visser, T.J. and Hennemann, G. (1981) 'Replacement therapy with L-thyroxine - Serum thyroid hormone and thyrotropin levels in hypothyroid patients changing from dessicated thyroid to pure thyroxine substitution therapy'. Neth. J. Med. 24: 1-5.

Krenning, E.P. and Hennemann, G. (1986) 'Effect van veroudering op het schildklierhormoonmetabolisme en klinische implicaties daarvan'. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 130(6): 249-253.

Krenning, E.P. and Hennemann, G. (1987). 'Overschakeling van schildklierpoeder op levothyroxine' Pharm. Weekbl., 122: 1082-1083.

Larsen, P.R., Silva, J.E. and Kaplan, M.M. (1981) 'Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications'. Endocr. Rev. 2(1): 87-102.

LeBoff, M.S., Kaplan, M.M., Silva, J.E. and Larsen, P.R. (1982) 'Bioavailability of thyroid hormones from oral replacement preparations'. Metabolism 31(9): 900-905.

Leslie, P.T. and Toft, A.D. (1988) 'The replacement therapy problem in hypothyroidism'. Baill. Clin. Endocrinol. Metab. 2(3): 653-669.

Meyboom, R.H.B. (1986) 'Het melden van bijwerkingen van geneesmiddelen in Nederland'. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 130(42): 1879-1883.

Meyboom R.H.B. 'Een medicijnlijn als instrument voor post-marketing surveillance?'. Voordracht op de studiedag 'Aanzet tot een medicijnlijn', georganiseerd door het Instituut voor Huisartsgeneeskunde van de Rijksuniversiteit Leiden, 9 januari 1990.

Nieuwenhuijzen Kruseman, A.C. and Geelhoed-Duijvesteijn, P.H.L.M. (1987) 'Substitutietherapie bij hypothyreoïdie'. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 131(41): 1803-1807.

Nieuwenhuijzen Kruseman, A.C. (1988) 'Replacement therapy in hypothyroidism'. Neth. J. Med. 32: 55-58.

Reus, V.I. (1986) 'Behavioral disturbances associated with endocrine disorders'. Ann. Rev. Med. 37P: 205-214.

Ross, D.S. (1988) 'Subclinical hyperthyroidism: possible danger of overzealous thyroxine replacement therapy'. Mayo Clin. Proc. 63: 1223-1229.

Van Saase, J.C.L.M. and Van der Vijver, J.C.M., 'Schildklierziekten'. In: 'Epidemiologie van ziekten in Nederland', Grobbee, D.E. and Hofman, A. eds., Utrecht: Bunge, 1989.

Sawin, C.T., Hershman, J.M., Fernandez-Garcia, R., Ghazvinian, S., Ganda, O.P. and Azukuzawa, M. (1978) 'A comparison of thyroxine and desiccated thyroid in patients with primary hypothyroidism'. Metabolism 27(10): 1518-1525.

Sawin, C.T., Surks, M.I., London, M., Ranganathan, C. and Larsen, P.R. (1984) 'Oral thyroxine: variation in biologic action and tablet content'. Ann. Int. Med. 100: 641-645.

Silva, J.E. (1988) 'Pituitary-thyroid relationships in hypothyroidism'. Baill. Clin. Endocrinol. Metab. 2(3): 541-565.

Singer, P.A. (1990) 'Clinical approach to thyroid function testing'. In: 'Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy', S.A. Falk ed., Raven Press, Ltd., New York: 35-47.

Toft, A.D. (1985) 'Thyroxine replacement treatment: clinical judgement or biochemical control?'. Br. Med. J. 291: 233-234.

Utiger, R.D. (1987a) 'The thyroid: physiology, hyperthyroidism, hypothyroidism and the painful thyroid'. In: 'Endocrinology and metabolism', P. Felig, J.D. Baxter, A.E. Broadus and L.A. Frohman eds., second edition, New York, McGraw-Hill: 389-472.

Utiger, R.D. (1987b) 'Thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin secretion'. J. Lab. Clin. Med. 109(3): 327-335.

Vermeulen, H.N., Stricker, B.H.C., de Koning, G.H.P. en Porsius, A.J. (1990) 'Een vergelijking van de meldingen van vermoedelijke bijwerkingen bij een regionaal en een landelijk meldingssysteem'. Pharm. Weekbl. 125(36): 931-936.

Visser, T.J., Kaptein, E., Terpstra, O.T. and Krenning, E.P. (1988) 'Deiodination of thyroid hormone by human liver'. J. Clin. Endocrin. Metab. 67(1): 17-24.

Vos, R., De Jong-Van den Berg, L.T.W. en Van Trigt, A., eds. 'Thema 4: 'Post-Marketing-Surveillance': De opsporing van bijwerkingen van geneesmiddelen'. In: 'Syllabus Farmacie en Samenleving II', Groningen (1989), blz. 111-133.

Waldstein, S.S.(1990) 'Replacement and suppressive treatment with thyroid hormone'. In: 'Thyroid diseases: endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy', S.A. Falk ed., Raven Press, Ltd., New York: 289-306.

Wenzel, K.W. (1986) 'Optimierung der Behandlung mit Levothyroxin - Dosisabhängigkeit von vorhandener Parenchymmasse, Alter, Körpergewicht und Nüchterneinnahme'. Dtsch. Med. Wschr. 111: 1356-1362.

Wenzel, K.W. and Mehrländer, U. (1989) 'Wirksamkeitsunterschiede von Levothyroxin-Präparaten'. Dtsch. Med. Wschr. 113: 53-58.

Wiener, J.D. (1990), letter to the editor, Clin. Endocrinol. 32: 135.

Wiersinga, W.M. (1986) 'Geneesmiddelen bij schildklieraandoeningen'. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 130: 2163-2166.