

# Kweek schildklierweefsel uit stamcellen biedt perspectief

Levothyroxine blijft voorlopig de standaardtherapie bij hypothyreoïdie. Bij een te snel werkende schildklier gaat in Nederland de voorkeur uit naar de zogeheten *block/replace*-therapie. Nieuwe medicatie verkeert in een pril stadium.

Auteur **Marc de Leeuw**

Schildklierandoeningen komen vaak voor, in Nederland bij ongeveer een half miljoen mensen. Bij zo'n aandoening is de werking van de schildklier vertraagd (hypothyreoïdie) of juist versneld (hyperthyreoïdie). De oorzaak is meestal een auto-immuunziekte, bijvoorbeeld de ziekte van Hashimoto of de ziekte van Graves.

De schildklier, gelokaliseerd voor in de hals, regelt in het lichaam talrijke functies, zoals koolhydraat-, vet- en eiwit-

stofwisseling, temperatuur, hartslag, haargroei en stemming. Een goede schildklierfunctie is bij kinderen nodig voor de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel en de groei. Te weinig aanmaak van schildklierhormonen geeft groeivertraging. Een te hoge productie leidt vaak tot excessieve botgroei waardoor kinderen lang zijn voor hun leeftijd.

De productie van schildklierhormonen,  $T_4$  (levothyroxine)

## Diverse geneesmiddelen kunnen de schildklierfunctie verstoren

Geneesmiddelen kunnen de schildklierfunctie verstoren. De belangrijkste op een rij.

- **Lithium** kan zowel hypo- als hyperthyreoïdie veroorzaken. Het eerste ontstaat door remming van  $T_3$ - en  $T_4$ -afgifte uit de schildklier. De TSH-concentratie neemt toe wat leidt tot kropvorming van de schildklier (struma). Deze bijwerking komt na een tot vijf jaar gebruik van lithium bij 4% van de patiënten voor, na meer dan tien jaar stijgt dit percentage tot 21.

Door remming van de  $T_3$ - en  $T_4$ -afgifte kan de schildklier ook juist op hol slaan; er ontstaat hyperthyreoïdie. Dit komt echter zelden voor, bij ongeveer 2% van de patiënten die langdurig lithium gebruiken. Behandeling kan met *block/replace*-therapie.

- **Amiodaron** kan door de grote hoeveelheid jodium (74 mg per tablet van 200 mg) tot hyperthyreoïdie leiden.

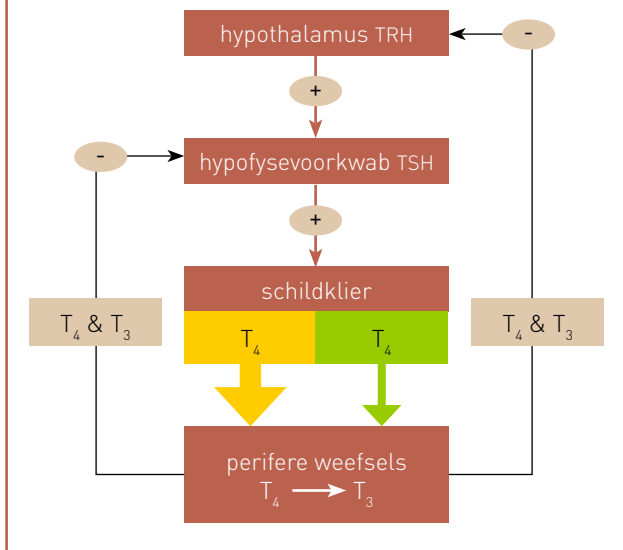
Er zijn twee typen amiodarongeïnduceerde hyperthyreoïdie. Type 1 ontstaat door een overmaat aan jodium. De kans hierop is groter bij de aanwezigheid van schildklierantilichamen of een struma. Behandeling: staken van amiodaron en toediening van kaliumperchloraat en thiamazol.

Bij type 2 ontstaat door destructie van follikelepitheelcellen in de schildklier een ontsteking, te behandelen met prednisolon [2].

Door remming van de synthese en afgifte van schildklierhormonen kan amiodaron ook hypothyreoïdie induceren, te behandelen met levothyroxine. De kans op amiodarongeïnduceerde hyper- of hypothyreoïdie is respectievelijk 6,9 en 12,1% in 54 maanden [1].

- Ook **corticosteroiden** kunnen de schildklierfunctie beïnvloeden. Deze remmen de omzetting van  $T_4$  naar  $T_3$ , maar remmen ook de afgifte van TRH en TSH in hypothalamus en hypofyse. Bij mensen met ernstige hyperthyreoïdie kunnen daarom corticosteroiden worden ingezet in combinatie met bètablokkers. Bètablokkers remmen in hoge dosering de omzetting van  $T_4$  in  $T_3$ .

## Negatief feedbackmechanisme



FIGUUR. EEN NEGATIEF FEEDBACKMECHANISME CONTROLEERT DE AANMAAK VAN SCHILDKLIJERHORMONEN (T<sub>3</sub> EN T<sub>4</sub>).

Bron: Dr. Mae Sheikh-Ali, endocrinoloog, Jacksonville, Florida, Verenigde Staten.

en een kleine hoeveelheid T<sub>3</sub> (liothyronine), wordt gereguleerd door een negatief feedbackmechanisme (zie figuur). De hypothalamus produceert protireline (TRH, *thyrotrophine releasing hormone*). Dat stimuleert in de hypofysevoorkwab de secretie van thyrotrofine (TSH, *thyroid stimulating hormone*). TSH zet op zijn beurt de schildklier aan tot de productie van T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub>. Deze hormonen remmen door negatieve terugkoppeling de afgifte van TRH in de hypothalamus, waardoor de secretie van TSH in de hypofysevoorkwab afneemt.

Is dit evenwicht verstoord, dan kan hypo- of hyperthyreoïdie optreden. Bij hypothyreoïdie is de serumconcentratie van het niet-eiwitgebonden T<sub>4</sub> verlaagd, de TSH-spiegel is verhoogd. Bij hyperthyreoïdie is dit omgekeerd. De meest voor de hand liggende methode om een schildklierfunctiestoornis vast te stellen, is meting van de TSH-spiegel [1].

### Hypothyreoïdie

Jaarlijks melden zich in Nederland ongeveer 120 tot 170 per 100.000 patiënten bij hun huisarts met een hypothyreoïdie, vrouwen vijfmaal zo vaak als mannen, en de kans stijgt met de leeftijd.

Symptomen zijn traagheid, vetzucht, obstipatie, vermoeidheid, depressieve stemming, droge, koude en bleke huid, haaruitval, struma, stemverandering en myxoedeem van hoofd of handen: huidzwellingen die niet ingedrukt kunnen worden.

### • Etiologie

Hypothyreoïdie ontstaat in 90-95% van de gevallen door thyreoïditis van Hashimoto. Dit is een chronische auto-immuunziekte, waarbij het immuunsysteem antilichamen aanmaakt tegen thyroperoxidase (TPO), van belang bij de vorming van T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub>. De diagnose wordt gesteld met bepaling van T<sub>4</sub>, TSH en anti-TPO.

Ook stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis, net als de ziekte van Hashimoto een auto-immuunziekte, kan hypothyreoïdie veroorzaken, maar dit betreft een reversibele aandoening die meestal één tot vier maanden duurt.

Deze thyreoïditis is lastig te onderscheiden van de ziekte van Hashimoto. Een jaar na de bevalling krijgt 7% van de vrouwen deze aandoening, een zogeheten postpartumthyreoïditis, die zich kenmerkt door moeheid, futloosheid en hoofdpijn. Vaak worden deze symptomen verward met een postnatale depressie.

Verder zijn er iatrogene oorzaken van hypothyreoïdie: jodiumhoudende medicatie, jodiumbevattende röntgencontrastmiddelen of gebruik van jodiumbevattende supplementen, bijvoorbeeld. Te veel jodium kan de secretie van schildklierhormonen remmen. Maar is er te weinig jodium, dan kan de schildklier onvoldoende T<sub>3</sub> en T<sub>4</sub> aanmaken. “Wereldwijd is jodiumtekort de voornaamste oorzaak van hypothyreoïdie”, zegt prof. dr. Eric Fliers, internist-endocrinoloog in het AMC Amsterdam.

Jaarlijks worden via de hielprik ongeveer tachtig kinderen met congenitale hyperthyreoïdie (CHT) opgespoord. Bij CHT werkt de schildklier bij de geboorte traag, en is niet of slechts gedeeltelijk gevormd. Om verstandelijke en motorische problemen te voorkomen, is direct na de geboorte behandeling met levothyroxine nodig.

Een al lang aanwezige, diepe hypothyreoïdie kan door bijvoorbeeld infecties, een CVA of geneesmiddelen (anxiolytica, narcotica, sedativa, amiodaron) leiden tot een levensbedreigend coma: een zogeheten myxoedeemcoma, gekenmerkt door oedeem in benen, oogleden en lippen [1].

### • Therapie

Behandeling van hypothyreoïdie bestaat uit substitutie met levothyroxine (ongeveer 1,6 µg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), de huisarts kan dit bijna altijd zelf. Bij thyreoïditis van Hashimoto en iatrogene hypothyreoïdie duurt de behandeling levenslang. Bij lymfocyttaire thyreoïditis en subklinische hypothyreoïdie is meestal geen medicamenteuze behandeling nodig.

De behandeling is gericht op klachtenvermindering en het bereiken van een normale TSH- en T<sub>4</sub>-spiegel. Bij patiënten jonger dan 60 zonder cardiale problemen kan gestart worden met de volledige substitutedosis, meestal 100 µg, maximaal 150 µg per dag. Op geleide van de klachten kan levothyroxine met intervallen van zes weken in stapjes van 12,5-15 µg worden verhoogd.

Bij patiënten ouder dan 60 jaar met of zonder cardiale aandoeningen geldt vanwege het risico op cardiale ischemie

## BIJ HYPERTHYREOÏDIE IS IN NEDERLAND DE COMBINATIE-METHODE GEBRUIKELIJK

een verlaagde startdosering: 12,5 tot 25 µg levothyroxine. Na twee weken kan de dosering omhoog naar dagelijks 50 µg. Na zes weken vindt controle van de klachten plaats, vervolgens kan de dosering met intervallen van zes weken en stapjes van 12,5 µg worden verhoogd, tot de patiënt klachtenvrij is.

### Hyperthyreoïdie

Hyperthyreoïdie komt minder vaak voor dan hypothyreoïdie, de incidentie is ongeveer 30 tot 50 op 100.000 patiënten per jaar, alweer vijfmaal meer vrouwen dan mannen, en de prevalentie neemt ook hier toe met de leeftijd. Een te snel werkende schildklier uit zich door nervositeit, gewichtsverlies, diarree, hyperkinesie, warme of vochtige huid, excessief zweten, struma, hartkloppingen (sinustachycardie), atriumfibrilleren en tremor van de handen.

#### • Etiologie

Bij hyperthyreoïdie is in 70-80% van de gevallen de ziekte van Graves, ook wel ziekte van Graves-Basedow genoemd, in het spel, een auto-immuunziekte. Bij de ziekte van Graves treedt een auto-immunreactie op tegen de TSH-receptoren op de schildklier, waarbij TSH-R-antistoffen worden gevormd. Kenmerkend is het vaak optreden van

### Aangrijpingspunten medicatie

- **Thionamiden** (carbimazol, propylthiouracil, thiamazol) grijpen aan op peroxidase en remmen zo de jodering van tyrosine in de schildklier: de synthese van  $T_3$  en  $T_4$  neemt af. Het effect wordt pas merkbaar na dagen tot weken, afhankelijk van de toestand van de schildklier. Eerst moet de reeds gevormde voorraad hormonen op zijn.
- **Jodium en jodiden** remmen de synthese en de vrijgifte van  $T_3$  en  $T_4$ . Ze kunnen ook de opname van jodide door de schildklier remmen. Ze werken vrij snel, binnen een paar dagen, zodat ze bruikbaar zijn bij de behandeling van een thyreotoxische crisis of bij de snelle voorbereiding van een strumectomie.
- **Radioactief jodium** ( $I^{131}$ ,  $I^{123}$ ) wordt snel in de schildklier opgenomen en in de follikels opgeslagen. Vervolgens komt bètastraling vrij die parenchymale cellen van de schildklier vernietigt. Het omliggende weefsel wordt nauwelijks aangetast.

oftalmopathie, in dit geval de voor Graves zo kenmerkende uitpuilende ogen. Bij ongeveer de helft van de patiënten treedt na een jaar spontane remissie op.

Ook een multinodulair struma kan deze conditie veroorzaken, in 10-15% van de gevallen. Hierbij ontwikkelen zich in de schildklier gebieden die zelfstandig  $T_3$  en  $T_4$  produceren, los van sturing door TSH. Spontane remissie treedt daarbij meestal niet op.

Verder kan de eerder genoemde lymfocyttaire thyreoiditis soms hyperthyreoïdie veroorzaken. Hyperthyreoïdie kan ook iatrogene oorzaken hebben, dezelfde als bij hypothyreoïdie. “Dan spreken we over thyreotoxicose”, zegt prof. dr. Eric Fliers. “De concentraties schildklierhormonen in het bloed zijn te hoog, bijvoorbeeld bij mensen die preparaten met schildklierhormonen,  $T_3$ ,  $T_4$  of een mengsel daarvan, gebruiken om af te vallen.”

Een ernstige, langdurige hyperthyreoïdie kan door stress, infecties en therapieontrouw ontaarden in een levensbedreigende thyreotoxische crisis. Fliers: “Dit komt zelden voor, hoe vaak precies is niet bekend. Kenmerken zijn een verlaagd bewustzijn en koorts. Acute behandeling met hoge doses propylthiouracil of thiamazol, jodide, corticosteroiden en bètablokkers is dan nodig.”

#### • Behandeling

Bij hyperthyreoïdie zijn er drie mogelijke therapieën: radioactief jodium, chirurgie of thyreostatica (thionamiden: propylthiouracil (PTU), thiamazol, carbimazol). Behandeling gebeurt meestal door een medisch specialist. Bij de ziekte van Graves heeft medicatie de voorkeur, ongeveer de helft van de mensen komt met medicatie na 12-18 maanden in remissie. Bij ernstige hyperthyreoïdie kunnen corticosteroiden worden toegepast (zie kader).

Bij de overige patiënten wordt meestal in tweede instantie gekozen voor behandeling met  $I^{131}$ , en soms voor chirurgie. Bij een toxisch adenoom (een goedaardige hormoonproducerende tumor in de schildklier) of multinodulair struma valt de keuze op chirurgie of radioactief jodium omdat de hyperthyreoïdie terugkeert na stoppen van medicatie. Een nadeel van deze behandelingen is dat permanente hypothyreoïdie kan ontstaan [1].

Valt de keuze op behandeling met thyreostatica, dan zijn er twee opties: *block/replace*- en titratie therapie. “De eerste therapie is in Nederland gangbaar”, zegt Fliers. Bij de *block/replace*-therapie wordt de schildklier volledig stilgelegd met een thionamide. Daarna wordt levothyroxine toegediend om hypothyreoïdie te voorkomen. Stapsgewijs wordt de dosering verhoogd tot de klachten over zijn. Heeft de patiënt veel klachten, dan kan de eerste weken een bètablokker worden gebruikt. De optimale behandelduur met thyreostatica lijkt twaalf maanden, langer behandelen vergroot niet verder de kans dat de ziekte in remissie komt. Thiamazol, te starten met 30 mg per dag, heeft vanwege de eenmaaldaagse toediening de voorkeur boven PTU, dat

## Let op geneesmiddelinteracties

De absorptie van thyreomimetica vermindert sterk bij gelijktijdige inname van de volgende middelen:

- antacida, calciumzouten: het thyreomimeticum moet minstens twee uur vóór of vier uur na antacida of calciumzouten worden ingenomen;
- sucralfaat, ijzerzouten: het thyreomimeticum moet minstens twee uur vóór sucralfaat of ijzerzouten worden ingenomen. Een ijzerpreparaat met gereguleerde afgifte moet worden vervangen door een gewoon preparaat;
- colesevelam, colestyramine: het thyreomimeticum moet ten minste vier uur vóór colesevelam of colestyramine worden ingenomen;
- sevelameer: het thyreomimeticum wordt 's avonds voor het slapen ingenomen, sevelameer bij het eten;
- de combinatie met orlistat moet worden vermeden (verminderde absorptie thyreomimetica);
- de werking van cumarinederivaten wordt versterkt bij het instellen op thyreomimetica.

meermaal daags moet worden toegediend. Dit middel kan in zeldzame gevallen (<0,1%) agranulocytose veroorzaken. Tijdens zwangerschap heeft de titratiemethode de voorkeur omdat bij een blokkerende dosis van een thionamide de foetus hypothyreoïd wordt [1]. Bij de titratiemethode wordt de schildklier gedeeltelijk stilgelegd met een thionamide. Vervolgens wordt de dosering hiervan getitreerd tot euthyreïdie.

Beide methoden zijn even effectief, zegt Fliers. “In Nederland is de combinatiemethode gebruikelijk: levothyroxine kan in overzichtelijke stapjes worden opgebouwd. Maar ook voor de titratiemethode zijn goede argumenten: je gebruikt één geneesmiddel en de endogene afgifte van  $T_3$  blijft intact.”

### TSH-receptorantagonisten

De meest innovatieve ontwikkeling van de laatste jaren is de kweek van nieuw schildklierweefsel vanuit stamcellen, stelt Fliers. “Belgische onderzoekers lieten zien dat muizen zonder functionele schildklier schildklierhormonen gingen produceren nadat ze gemodificeerde stamcellen kregen getransplanteerd onder het nierkapsel. Uiteraard is dit nog experimenteel, maar mogelijk komt er in de toekomst een toepassing bij de mens.”

Nieuwe medicatie verwacht Fliers niet op korte termijn. “Dierexperimenteel onderzoek naar TSH-receptorantagonisten loopt. In het AMC onderzochten we een dergelijke stof bij de oogziekte van Graves. De resultaten zijn veelbelovend, maar een klinische toepassing is er helaas nog niet.

Mogelijk komen er combinaties van  $T_4$  en  $T_3$  aan met een langzame afgifte van  $T_3$ , ideaal gezien de korte halfwaardetijd van  $T_3$ . Bij mijn weten hebben farmaceutische bedrijven hiervoor echter weinig interesse.”

De meeste patiënten komen goed uit met alleen  $T_4$ , stelt Fliers. “Maar uit onderzoek blijkt dat sommige patiënten met een hypothyreoïdie zich beter voelen bij een  $T_4/T_3$ -combinatie. Mogelijk hebben deze patiënten een ongunstige combinatie van polymorfismen in genen die coderen voor deiodinases. Wellicht zijn deze polymorfismen mede bepalend voor het gemak waarmee  $T_3$  beschikbaar komt in hersencellen. Helemaal duidelijk is dat nog niet, de kennis hierover neemt echter snel toe. Maar ik verwacht dat  $T_4$  nog minstens de komende tien jaar standaardmedicatie zal zijn.” ■

Met dank aan prof. dr. Eric Fliers, internist-endocrinoloog AMC, Amsterdam.

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

## Verwarring over zoutvormen

Bij apothekers bestaat soms verwarring over de verschillende zoutvormen die van levothyroxine in de handel zijn, zo blijkt uit vragen die binnenkwamen bij de helpdesk van het Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP. Een apotheker vroeg naar het verschil tussen de dosering van Euthyrox en Thyrax en of deze zoutvormen bio-equivalent zijn.

Als de opgegeven dosering niet op het gehele zout of ester slaat, staat er ‘als’ voor de zout- of ester-aanduiding. Een voorbeeld: Thyrax geeft de dosering levothyroxine zo op: tablet (als Na-zout-x-water). Een tablet van 100 µg bevat dan ook 100 µg levothyroxine.

Euthyrox geeft de dosering anders op: tablet (Na-zout als x-water). Een tablet van 100 µg bevat dan 100 µg natrium-levothyroxine, dus minder levothyroxine dan een Thyrax-tablet. Een patiënt die van de ene op de andere zoutvorm wordt overgezet zal dus opnieuw moeten worden ingesteld. Volgens de KNMP-handleiding over geneesmiddelsubstitutie moet substitutie zoveel mogelijk worden vermeden omdat levothyroxine een smalle therapeutische breedte heeft.

Er is geen bewijs over absorptieverschillen tussen de diverse merken van levothyroxinetabletten, zoals Thyrax, Eltroxin, Euthyrox en generieke levothyroxinepreparaten. Ook is niets bekend over onderlinge bio-equivalentie omdat verschillende apart geregistreerde spécialités al in de handel waren (Thyrex bijvoorbeeld al sinds 1980) voordat de huidige eisen voor bio-equivalentie golden.

- 1 Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen Revisie 2012. Nederlandse Internisten Vereniging (niv).
- 2 Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM, Boer AM, Burgers JS, Bouma M. nhg-Standaard Schildklierandoeningen (tweede herziening). Huisarts Wet 2013;56(7):320-330.

## Geneesmiddelen die schildkliermarkers beïnvloeden

remming TSH-secretie	dopaminerge middelen, glucocorticosteroiden, somatostatine-analoga
remming $T_4$ -secretie	amiodaron, lithium
stimulering $T_4$ -secretie	jodide, amiodaron (thyreoiditis), kinaseremmers
gestoorde absorptie $T_4$	sucralfaat, colestyramine, ijzerverbindingen, sondevoeding
verlaging vrij $T_4$	carbamazepine, fenytoïne
verhoging vrij $T_4$	furosemide, acetylsalicylzuur, heparine, NSAID's

Tabel [2].

## **T<sub>3</sub> is actief schildklierhormoon**

De schildklier maakt twee hormonen aan: levothyroxine (T<sub>4</sub>) en liothyronine (T<sub>3</sub>), in een verhouding van ongeveer 20:1. Deze hormonen worden gevormd na opname van jodide uit plasma en in de schildklier opgeslagen als thyroglobuline. T<sub>4</sub> wordt in de nieren, hersenen, lever en hypofyse door het enzym 5I-deiodase omgezet in het actieve T<sub>3</sub>. T<sub>4</sub> wordt verder voor 40% omgezet in het inactieve reverse T3. De overige 20% wordt afgebroken door conjugatie in de lever en uitscheiding via de gal. 20% van het circulerende T<sub>3</sub> produceert de schildklier zelf. T<sub>3</sub> en T<sub>4</sub> zijn grotendeels (>99%) gebonden aan eiwitten, de hormonen zijn alleen in vrije vorm actief.