

## Stijgend gebruik van schildklierhormonen

Jocelyn Stokx, Bernard Debbaut en Kris Van haecht (Departement Politiek en Beleid) en Rose-Marie Ntahonganyira (Studiedienst)

### Samenvatting

*Het toenemend gebruik van het schildklierhormoon levothyroxine in Frankrijk, zoals te zien in de Franse documentaire "Thyroid, l'effet papillon", was een aanleiding om de Belgische cijfers onder de loep te nemen. De CM facturatiegegevens van levothyroxine werden geanalyseerd. Levothyroxine wordt vooral gebruikt bij een tekort aan schildklierhormoon (hypothyreoïdie). Dit komt voornamelijk door een te traag werkende schildklier. Verder ook als je schildklier verwijderd werd, wordt dit geneesmiddel voorgeschreven. Maar ook als je schildklier stilgelegd wordt met geneesmiddelen omdat ze te snel werkt (hyperthyreoïdie) wordt levothyroxine toegediend. In deze studie ligt de focus op het gebruik bij een te traag werkende schildklier met extra aandacht voor zwangere vrouwen en leden ouder dan 65 jaar.*

*Het levothyroxinegebruik is in de laatste twee decennia meer dan verdubbeld. In 60,1% van de gevallen wordt levothyroxine opgestart door de huisarts. In 2018 werden 237.460 CM leden (5,1%) vermoedelijk behandeld voor een te traag werkende schildklier. Levothyroxinegebruikers bij wie de schildklier (gedeeltelijk) verwijderd werd of die ook medicatie namen voor hyperthyreoïdie werden niet meegenomen in de verdere analyse (2,1% van de gebruikers). Er werden grote regionale verschillen opgetekend. Prevalenties van gebruik bij (niet-operatieve) hypothyreoïdie bedroegen 4,1%, 5,3% en 9,0% voor respectievelijk Vlaanderen, Brussel en Wallonië in 2018. De provincie Luik staat op één met 12,3%. Er is eveneens een hogere prevalentie bij leden die recht hebben op een verhoogde tegemoetkoming: 7,4% vs. 4,7%.*

*De oorzaak van de toename is multifactorieel en niet helemaal te verklaren. We stelden een stijging vast van het aantal schildkliertesten: 42% van de CM leden onderging een test in 2018 in vergelijking met 26,7% in 2001. Van de leden die recht hebben op een verhoogde tegemoetkoming werd zelfs bij 50,9% een test afgenomen in 2018. We zien ook een toenemende behandeling bij zwangerschap en ouderen. Bij de leden ouder dan 80 steeg de prevalentie het meest: van 4,3% in 2001 naar 11,2% in 2018. De niet onbelangrijke ongewenste effecten op het hart en het skelet vormen een aandachtspunt als de behandeling opgestart wordt in deze oudere groep. Bovendien versterkt deze studie het vermoeden dat er steeds meer behandeld wordt bij milde of subklinische hypothyreoïdie. In dat laatste geval is de diagnose gebaseerd op laboratoriumuitslagen maar zijn er geen symptomen en is behandeling slechts in bepaalde situaties aangewezen. We zien namelijk een stijging van het gebruik van de laagste beschikbare dosis (25µg): van 8,1% in 2001 naar 10,9% in 2018. Het idee hierachter is dat voor een subklinische hypothyreoïdie weinig schildklierhormoon nodig is om de bloedwaarden te corrigeren.*

*Naast een toenemende detectie van schildklierafwijkingen, is er vermoedelijk ook sprake van een lagere drempel om over te gaan tot starten van een behandeling met levothyroxine.*

*Er is dus nood aan duidelijke richtlijnen over screenen naar een verstoorde schildklierwerking en indicaties voor het opstarten van levothyroxine.*

Sleutelwoorden: Schildklier, schildklierhormonen, levothyroxine, hypothyreoïdie, TSH, FT4

## 1. Inleiding

In 2017 werd de formule van het Franse geneesmiddel Levothyrox® gewijzigd op verzoek van de bevoegde geneesmiddelenautoriteit van Frankrijk (ANSM). De hoeveelheid werkzame stof, het schildklierhormoon levothyroxine bleef ongewijzigd maar enkele hulpstoffen werden gewijzigd. Zo werd er een bewaarmiddel toegevoegd om de stabiliteit van het actieve bestanddeel gedurende de hele houdbaarheidsperiode te garanderen en werd lactose vervangen door mannitol wat minder intoleranties veroorzaakt. De verantwoordelijke farmaceutische firma startte vervolgens een procedure op om de formule van haar producten op basis van levothyroxine in Europa te harmoniseren. In 2019 was België aan de beurt. Hier heet het geneesmiddel Euthyrox®. Apothekers en artsen werden op de hoogte gebracht met de boodschap om gebruikers te informeren over de wijziging en in sommige gevallen patiënten aan te raden om een extra bloedonderzoek te doen na overschakeling om eventueel de dosis aan te passen (FAGG, 2019). Meer dan 90% van de CM-leden die een behandeling met levothyroxine volgen, neemt echter L-Thyroxine®, de andere specialiteit met levothyroxine op de Belgische markt, waarvan de samenstelling reeds in 2015 veranderde (FAGG, 2014). Onze artsen hebben dit toen adequaat aangepakt en de dosis bij veel patiënten aangepast.

Sinds de marketing van de nieuwe formule ontstond er een grote polemiek in Frankrijk. Er werden in 2018 meer dan 17.000 meldingen genoteerd van ongewenste effecten na de overschakeling zoals duizeligheid, vermoeidheid en geheugenverlies. Een documentaire op France 5 in 2018 "Thyroïde, l'effet papillon" toont patiënten die betogen om hun ongenoegen uit te drukken en de grenzen oversteken om in België en Spanje de oude formuleringen aan te kopen. De documentaire kaart

eveneens het toenemende gebruik van levothyroxine aan. Het aantal verkochte verpakkingen in Frankrijk steeg van 4 miljoen in 1990 naar 35 miljoen in 2012, goed voor ondertussen bijna 3 miljoen gebruikers (5% van de Franse bevolking). Deze stijging wordt toegeschreven aan o.a. een toename van het aantal schildklieroperaties bij (een vermoeden van) kanker, hetgeen op zijn beurt dan weer het gevolg zou zijn van een doorgedreven screening. Schildklierhormonen worden echter in de meeste gevallen voorgeschreven voor een traag werkende schildklier.

De documentaire kaart ook de toename aan van de behandeling van subklinische hypothyreoïdie in Frankrijk. In dat geval is de diagnose gebaseerd op afwijkende laboratoriumuitslagen maar zijn er meestal geen symptomen en is behandeling slechts in geselecteerde gevallen aangewezen.

Het Franse geneesmiddelenagentschap bevestigde de veiligheid van de nieuwe formule na verschillende studies (ANSM, 2018). Dit geneesmiddel heeft wel een nauwe therapeutisch marge. De minste wijziging van de samenstelling kan bij sommige patiënten een invloed hebben. Ongewenste effecten kunnen optreden onder vorm van een onder- of overdosering omdat door een andere farmacokinetiek<sup>1</sup> niet de juiste balans in het bloed wordt bereikt. Dit kan worden verholpen door na een bloedonderzoek opnieuw de juiste dosis in te stellen. Patiënten waren niet op de hoogte dat hun geneesmiddel gewijzigd werd (quasi dezelfde verpakking) en de grootste boosdoener was een gebrek aan communicatie.

De documentaire was een aanleiding om ook eens de cijfers in de CM database onder de loep te nemen. De focus in deze studie ligt op het gebruik van schildklierhormonen bij een te traag werkende schildklier met bijzondere aandacht voor ouderen (+ 65 jaar) en zwangere vrouwen.

### Kader 1: De schildklier (SON, 2020; Gezondheid en Wetenschap, 2019)

De schildklier, gelegen aan de voorkant van de hals, is een vliedervormig orgaan dat schildklierhormonen produceert. Deze hormonen zorgen voor een normale groei en ontwikkeling en zijn essentieel voor een evenwichtige stofwisseling in het lichaam. De regeling van de schildklier begint in de hersenen door de hypothalamus die (o.a.) de hypofyse aanstuurt via TRH (Thyrotropin Releasing Hormone). De hypofyse produceert op zijn beurt TSH (Thyroid Stimulating Hormone) dat de schildklier stimuleert tot de productie van de schildklierhormonen T3 (trijodothyronine) en T4 (thyroxine) waarvoor de beschikbaarheid van jodium essentieel is. Zijn er te weinig schildklierhormonen aanwezig in het bloed dan zorgen de hypothalamus en hypofyse dat de schildklier meer hormonen gaat produceren. Door een terugkoppelingsmechanisme is bij een gezonde schildklier de juiste hoeveelheid schildklierhormoon in het bloed aanwezig. T4 is een voorloper hormoon en wordt omgezet naar het actieve T3. Het grootste deel van de hormonen is gebonden aan eiwitten in het bloed. Om een diagnose te bevestigen van een te snel of te traag werkende schildklier, meet men de TSH waarde en bij afwijking ook de vrije T4 (FT4) in het serum. Een bepaling van TSH waarden wordt aanbevolen, hetzij éénmaal per jaar om de behandeling op te volgen ofwel indien er opnieuw klachten zijn.

1. Farmacokinetiek beschrijft de processen waaraan een werkzame stof in het lichaam wordt onderworpen. Deze processen zijn opname, verdeling, metabolisatie en excretie.

## Kader 2: Gebruik van schildklierhormonen (BCFI,2020; EBpracticeNet, 2017; UZA, 2009)

- Tekort aan schildklierhormoon (hypothyreoïdie)
  - > Mogelijke symptomen: vermoeidheid, koude gevoel, gewichtstoename, depressieve stemming, obstipatie, vertraagde hartslag, verstoorde menstruatiecyclus, etc.
  - > Mogelijke oorzaken:
    - Ziekte van Hashimoto, een auto-immuunziekte waarbij lichaamseigen cellen worden afgebroken door antistoffen
    - Ontsteking van de schildklier
    - Bestraling van het halsgebied
    - Gebruik van bepaalde geneesmiddelen
    - (Gedeeltelijke) verwijdering van de schildklier
  - > Behandeling is aangewezen bij verhoogde TSH-concentratie met verlaagde FT4 en in geselecteerde gevallen van verhoogd TSH met normaal FT4.
- Te snel werkende schildklier (hyperthyreoïdie): gebruik van levothyroxine in combinatie met geneesmiddelen die de schildklier stilleggen.
  - > Mogelijke symptomen: overgevoeligheid voor warmte, zweten, vermoeidheid, spierzwakte, verminderde conditie, beven van de handen, gewichtsverlies (zelfs bij een goede eetlust), veel dorst en vaak moeten plassen, stoornissen in de menstruatiecyclus, diarree, hartritmestoornis, versnelde hartslag, prikkelbaarheid, etc.
  - > Voornaamste oorzaak is de ziekte van Graves (auto-immuun).
- Als groeiremmer bij struma, ook krop(gezwel) genoemd: een vergrote schildklier die zichtbaar is als een zwelling ter hoogte van het strottenhoofd. Dit wordt niet langer beschouwd als een indicatie voor opstarten van schildklierhormoon maar bij veel patiënten die dit reeds jaren nemen, wordt dit toch vaak verdergezet.
- Er is nog veel onduidelijkheid over behandeling bij milde of subklinische hypothyreoïdie. Dan is de TSH waarde verhoogd maar FT4 niet afwijkend. Je hebt dan ook meestal geen symptomen. Hier bestaat discussie over de drempelwaarde van TSH voor het instellen van een behandeling, tenzij dan bij sterk verhoogde waarden (> 20 mE/L), in geval van onvruchtbaarheid en zwangerschap(swens)
- Niet geïndiceerd bij obesitas, amenorroe (uitblijvende menstruatie) en chronisch vermoeidheidssyndroom.

## Kader 3: Ongewenste effecten (BCFI, 2020)

- Symptomen van hyperthyreoïdie door te hoge doses of te snelle dosesverhoging: agitatie, angst, slapeloosheid, gewichtsverlies, beven, hoge bloeddruk, hartkloppingen en afwijkingen van het normale hartritme.
- Zelden: Daling van de botmineraaldichtheid bij vrouwen na de menopauze bij gebruik van hoge doses.

(met en zonder recht op verhoogde tegemoetkoming). Ook werd er een analyse gedaan van de artsen die therapie opstartten (eerste voorschrijvers, periode 2003-2018).

Om patiënten te selecteren die levothyroxine gebruiken bij niet-operatieve hypothyreoïdie werden leden bij wie de schildklier (gedeeltelijk) verwijderd werd (selectie via nomenclatuurnummers) of die ook medicatie gebruikten voor het stilleggen van de schildklier<sup>3</sup> niet meegenomen in de analyse. Patiënten die behandeld worden voor een struma of krop met levothyroxine zitten dus ook in de onderzoeksgroep maar vormen een minderheid.

## 2. Methodologie

De CM facturatiegegevens over de periode 2001-2018 werden geanalyseerd. Personen die ten minste één verpakking levothyroxine aankochten, werden meegenomen in de analyse (ATC code H03AA01)<sup>2</sup>.

Gegevens werden bekeken per geslacht, leeftijd, regio (Vlaanderen, Wallonië en Brussel), provincie en verzekeringsstatus

Om na te gaan of er een toename is van het gebruik door behandeling van subklinische hypothyreoïdie, keken we na hoeveel gebruikers er enkel een lage dosis (25µg) namen. De redenering hierachter is dat er slechts weinig levothyroxine nodig is om dit tekort, waarvan de diagnose enkel op bloedanalyse gebaseerd is en dat voor de rest geen symptomen geeft, te corrigeren. Wie op een later tijdstip een hogere dosis nam of een combinatie van verschillende dosissen, werd niet meegenomen in de analyse. Dit is waarschijnlijk een onderschatting omdat ook met hogere dosis kan gestart worden bij een milde bloedafwijking.

2. Geneesmiddelen die levothyroxine bevatten: Euthyrox®, L-Thyroxine®, Elthyron® en Thyrax®. De laatste twee specialiteiten zijn niet meer op de markt in België.
3. Medicatie om schildklier stil te leggen: radioactief jodium en thiamazole. Bij een minderheid van de patiënten met hyperthyreoïdie wordt er propylthiouracil gebruikt maar omdat dit niet vergoed is, vinden we dit niet terug in de CM gegevens.

Het aantal bepalingen van schildklierwaarden in het bloed (FSH en FT4) werd ook bekeken (via nomenclatuurcodes) over de betreffende onderzoeksperiode.

Voor de analyse op de ongewenste effecten werd gekeken naar het gebruik van medicatie bij osteoporose<sup>4</sup> en hartritmestoornissen<sup>5</sup> bij gebruikers en niet-gebruikers van levothyroxine. Er werd niet gestandaardiseerd of gekeken naar onderliggende aandoeningen. Uiteraard konden met onze methodologie geen causale verbanden aangetoond worden maar enkel associaties.

Bij de analyse van de zwangere vrouwen, werd gezocht naar de vrouwen die in de 9 maanden voor bevalling (via nomenclatuurnummers) startten met levothyroxine en die voor hun zwangerschap nooit een terugbetaling kregen voor levothyroxine (volledige data beschikbaar van 2002 tot 2015). Diegenen die tot twee jaar na de bevalling nog levothyroxine afhaalden in de apotheek, werden beschouwd als patiënten die verder gingen met de behandeling.

Om te kijken of er statistisch significante resultaten zijn, gebruikten we chikwadraattoets en odds ratio (OR).

CM vertegenwoordigt 42% van de verzekerden in België met een hoger aandeel in Vlaanderen (52%) in vergelijking met Wallonië (27%) en Brussel (15%).

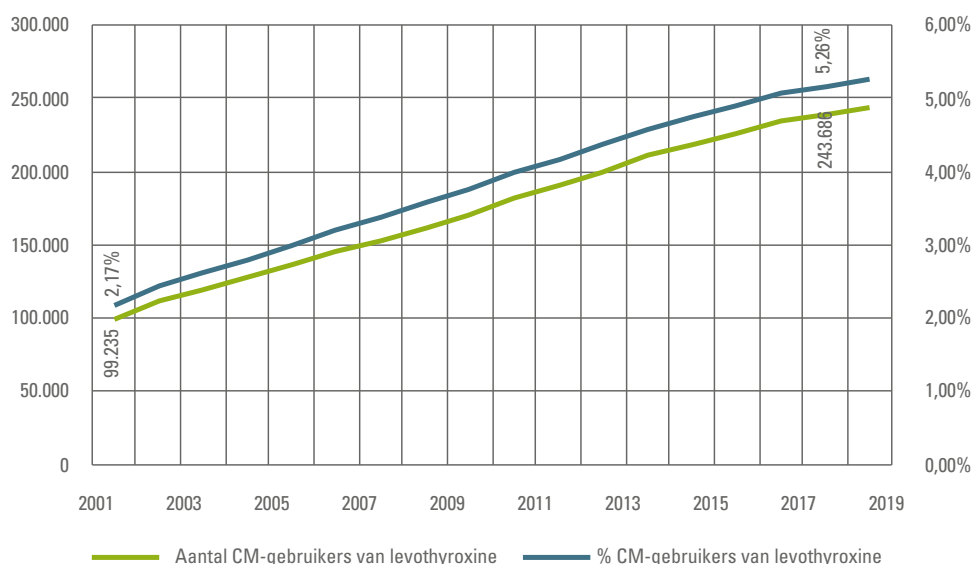
### 3. Belangrijkste resultaten

#### 3.1. Totaal levothyroxine gebruik bij CM leden

Het gebruik van levothyroxine bij schildklier-aandoeningen is op twee decennia tijd sterk gestegen: van 99.235 gebruikers in 2001 naar 243.686 in 2018 (stijging van 146%). Dit is duidelijk weergegeven in figuur 1. Het gaat hier om 2,2% van de CM leden die behandeld werden voor schildklier-aandoeningen in 2001 en 5,3% in 2018.

Cijfers kan je in detail bekijken in tabel 1. De gemiddelde dagdosis per persoon bereikte een hoogtepunt in 2014 (0,58 DDD), maar daalde tot 0,53 DDD in 2018. DDD (Daily Defined Dose) geeft de gebruikelijke onderhoudsdosis weer per dag. Die draagt voor levothyroxine 150 µg (bij hypothyreoïdie)<sup>6</sup>. Er worden gemiddeld dus lagere dosissen genomen.

**Figuur 1: Aantal en percentage CM leden die minstens 1 verpakking met levothyroxine kochten in de openbare apotheek (2001 – 2018)**



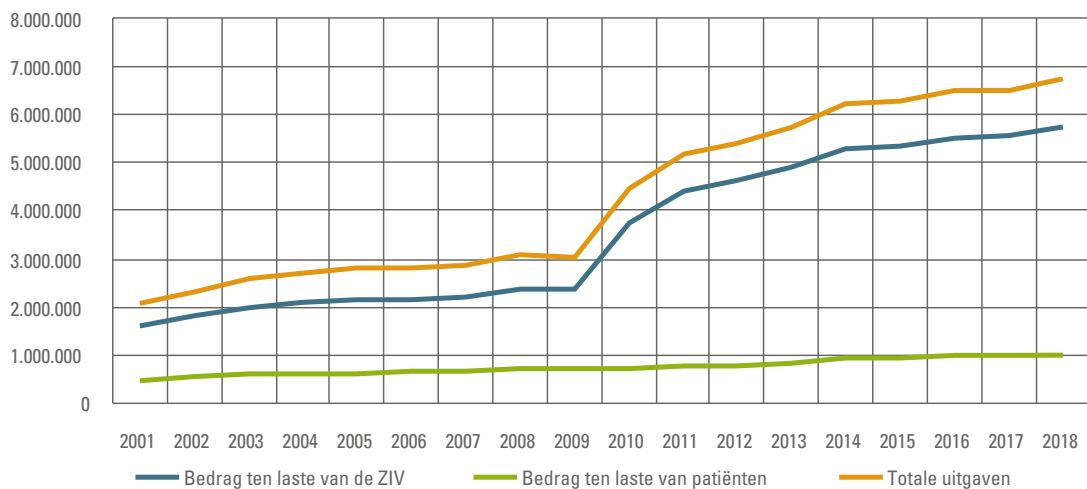
4. Medicatie gebruikt bij osteoporose: bisfosfonaten, (incl. de combinatiepreparaten met Vitamine D en/of calcium), selectieve oestrogeen modulatoren, teriparatide, denosumab en dibotermine alfa.
5. Medicatie bij hartritmestoornissen: C01A, C01B, C07 en C08 (ATC codes)
6. DDD (Daily Defined Dose) is de theoretische hoeveelheid van een geneesmiddel, bepaald door de Wereld Gezondheidsorganisatie, die door volwassenen per dag voor de hoofdindicatie wordt gebruikt. De feitelijke dosering kan afwijken. Het gebruik van DDD's maakt het mogelijk om gebruik, kosten en hoeveelheden van verschillende geneesmiddelen (al dan niet binnen een ATC-groep) en van verschillende toedieningsvormen van een zelfde geneesmiddel met elkaar te kunnen vergelijken. Voor levothyroxine is die dus vastgelegd op 150 µg bij hypothyroïdie. Meer informatie: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=H03AA01](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=H03AA01)

### 3.2. Uitgaven

De uitgaven van de ziekteverzekering voor het totale levothyroxinegebruik van CM-leden bedroegen ongeveer 5,7 miljoen euro in 2018. Dit is een stijging van 257% in vergelijking met 2001. In 2010 was er een plotse stijging van de uitgaven. Toen vergoedden we 1,4 miljoen meer dan in 2009. Het remgeld (ten

laste van de patiënt) kende slechts een lichte stijging in 2010, evenredig met het stijgend aantal gebruikers (+ 22.623 euro). Het remgeld bedroeg bijna 1 miljoen euro in 2018 (stijging van 113% t.o.v. 2001). Dit komt neer op een gemiddelde van 4,10 euro per patiënt op jaarbasis. Voor de patiënt is dit een zeer goedkoop geneesmiddel. De uitgaven worden grafisch voorgesteld in figuur 2.

Figuur 2: Evolutie (2001-2018) van de uitgaven voor de ziekteverzekering (ZIV) en de leden (CM)



Tabel 1: Evolutie (2001-2018) van het aantal en percentage CM leden dat levothyroxine gebruikt samen met het volume en de uitgaven (ziekteverzekering en remgeld)

Jaar	Aantal CM-gebruikers van levothyroxine	Totaal CM-leden	% CM-gebruikers van levothyroxine	Volume in DDD	Bedrag ten laste van de ZIV	Bedrag ten laste van patiënten	Totale uitgaven	DDD/patiënt
2001	99.235	4.562.863	2,17%	19.658.116	1.605.823	468.702	2.074.525	198
2002	111.404	4.569.002	2,44%	22.150.692	1.806.935	531.509	2.338.444	199
2003	119.385	4.564.959	2,62%	24.347.374	1.978.217	584.005	2.562.223	204
2004	127.743	4.559.040	2,80%	26.658.457	2.074.627	614.747	2.689.374	209
2005	136.094	4.537.131	3,00%	27.982.590	2.147.649	637.560	2.785.209	206
2006	145.392	4.525.680	3,21%	29.581.737	2.164.081	643.261	2.807.342	203
2007	153.340	4.523.545	3,39%	31.663.411	2.219.466	658.377	2.877.844	206
2008	162.137	4.532.535	3,58%	33.787.133	2.382.745	703.070	3.085.815	208
2009	170.867	4.543.730	3,76%	35.616.066	2.349.956	694.411	3.044.368	208
2010	181.982	4.567.120	3,98%	37.837.781	3.721.962	717.035	4.438.997	208
2011	190.996	4.583.466	4,17%	40.156.074	4.398.150	754.136	5.152.287	210
2012	200.039	4.589.104	4,36%	41.814.563	4.624.656	782.909	5.407.565	209
2013	210.529	4.591.066	4,59%	43.968.527	4.912.783	833.767	5.746.549	209
2014	218.882	4.599.478	4,76%	46.253.689	5.256.846	940.302	6.197.147	211
2015	225.667	4.606.322	4,90%	45.850.193	5.321.188	947.012	6.268.200	203
2016	234.247	4.622.789	5,07%	47.081.811	5.506.585	982.470	6.489.055	201
2017	239.335	4.627.456	5,17%	46.551.650	5.534.455	976.447	6.510.901	195
2018	243.686	4.632.265	5,26%	47.544.463	5.737.367	999.852	6.737.219	195
<b>Stijgingspercentage</b>	<b>145,56%</b>	<b>1,52%</b>		<b>141,86%</b>	<b>257,29%</b>	<b>113,32%</b>	<b>224,76%</b>	

### 3.3. Voorschrijvers die de behandeling opstarten

In 60,1% van de gevallen wordt levothyroxine opgestart door de huisarts (13.491 nieuwe patiënten in 2018 door 6.603 huisartsen). De endocrinologen deden dit voor 15,9% van de starters (3.573 patiënten door 310 endocrinologen). De gynaecologen begonnen een behandeling bij 1.494 patiënten in 2018 (6,2% van de starters en 3,4% van de zwangerschappen door 572 gynaecologen). Gemiddeld start een endocrinoloog dus jaarlijks bij twaalf patiënten een behandeling met levothyroxine, een gynaecoloog bij drie en een huisarts bij twee (2018). Vooral bij de gynaecologen zien we een sterke stijging. In 2003 startten zij 219 nieuwe patiënten op (1,2% van de starters en 0,5% van de zwangerschappen). Bij huisartsen zitten we in 2018 terug op hetzelfde niveau van 2003 (13.016 patiënten of 69,2%). In de jaren 2013 tot 2016 werden er tot 3.000 patiënten per jaar meer opgestart dan in 2003 (16.038 patiënten in 2013) door huisartsen.

Bij de voorschrijvers zitten er wel een paar uitschieters. Zo zijn er 18 endocrinologen (5,8%) die gemiddeld meer dan 30 patiënten per jaar opstarten, met als topper 93 patiënten per jaar. Er zijn ook een paar huisartsen die ver boven het gemiddelde zitten. Zo zijn er acht huisartsen (0,1%) die jaarlijks gemiddeld meer dan 10 patiënten voor de eerste keer behandelen met levothyroxine (met als topper 21 patiënten). Grote voorschrijvers (meer dan gemiddeld 12 patiënten per jaar) zien we vooral in de provincies Antwerpen (38) en Luik (30). In deze twee provincies worden ook de meeste patiënten opgestart (absolute cijfers). In Luik startten er 2.973 leden met een behandeling en in Antwerpen 2.992 in 2018. Incidentiecijfers (aantal nieuwe gevallen per jaar) bedroegen respectievelijk 1,0% en 0,3% voor Luik en Antwerpen voor 2018. De globale incidentie was 0,42%.

### 3.4. Gebruik bij hypothyreoïdie

In 2018 gebruikten 237.460 CM leden levothyroxine met een vermoede diagnose van hypothyreoïdie om niet operatieve redenen. Dit gaat om 5,1% van het totale ledenbestand. Personen bij wie de schildklier (gedeeltelijk) verwijderd werd (2.334 gevallen; 0,5% van de levothyroxinegebruikers in 2018), of die medicatie namen om de schildklier stil te leggen bij een te snelle schildklierwerking (3.892 gevallen; 1,6%) werden dus niet meegenomen in deze cijfers.

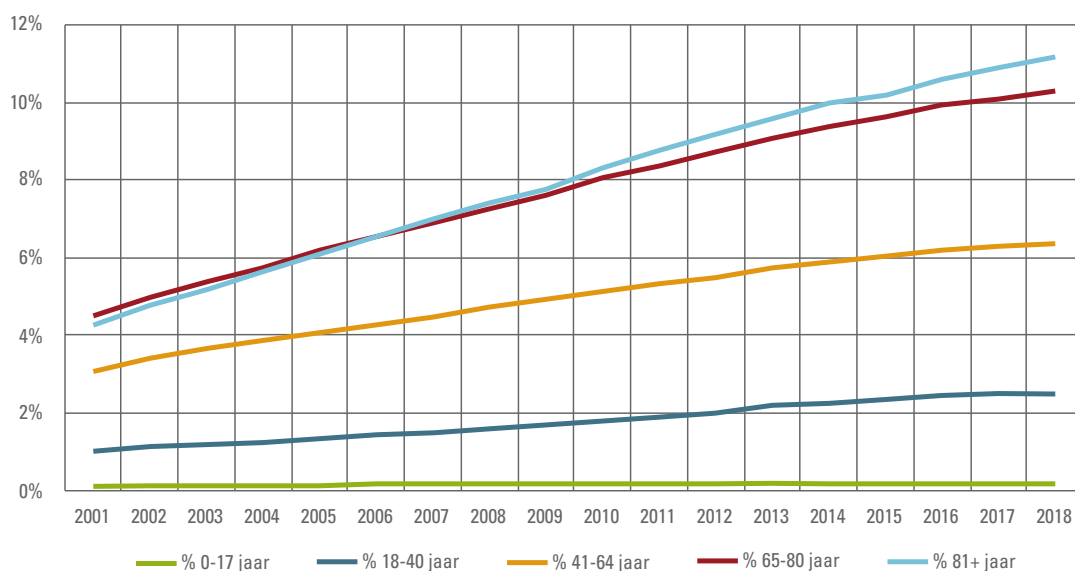
#### Volgens geslacht

Het levothyroxine gebruik is vier maal hoger bij vrouwen dan bij mannen: 8,2% vs. 1,9%. Mannen nemen hogere dosissen; 208.000 DDD per 1.000 mannen vs. 192.000 DDD per 1.000 vrouwen (gerelateerd aan het lichaamsgewicht).

#### Volgens leeftijdscategorie

De verschillen tussen de leeftijdscategorieën worden duidelijk weergegeven in figuur 3. Bij leden ouder dan 80 bedraagt de prevalentie 11,2%. Dit is de groep met de hoogste prevalentie en de sterkste stijger sinds 2001 (van 4,3% in 2001 naar 11,2% in 2018). De prevalentie is hoger in de 65-plus populatie (tot 80 jaar) in vergelijking met de leeftijdscategorie 41 tot 64 jaar (10,3% vs. 6,4%). Deze laatste categorie gebruikt dan weer hogere doses (209.000 DDD per 1.000 gebruikers t.o.v. 200.000 DDD per 1.000 gebruikers in de 65+). De laagste prevalentie zien we gelukkig in de leeftijdscategorie van 0 tot 17 jaar. Zo namen 1.414 kinderen levothyroxine in 2018 (0,2% van de leden in die leeftijdscategorie).

Figuur 3: Evolutie (2001-2018) van het aantal levothyroxine gebruikers (%) bij hypothyreoïdie volgens leeftijdscategorie



### Volgens sociaal statuut

We stelden ook vast dat de prevalentie hoger is bij leden met verhoogde tegemoetkoming (VT): 7,4% vs. 4,7% (Niet – VT) in 2018. In 2001 bedroeg de prevalentie nog 3,8% (VT) en 1,8% (niet-VT) met de sterkste stijging voor de leden zonder verhoogde tegemoetkoming (+162%). Het verschil en de evolutie kan je duidelijk zien in figuur 4.

### Volgens regio en provincie

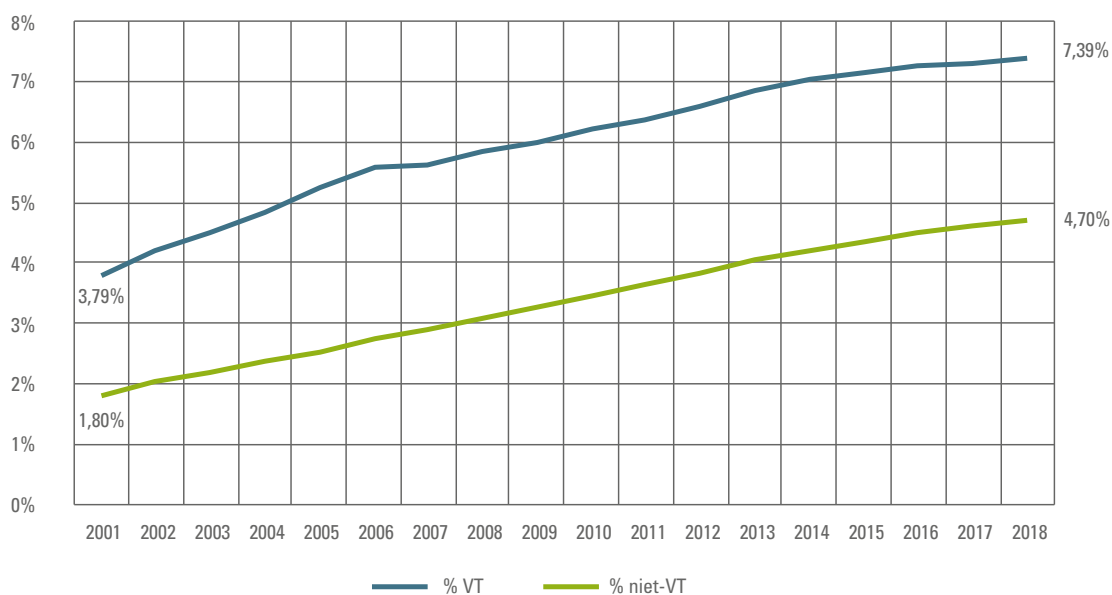
Er zijn grote regionale verschillen. In Wallonië bedraagt de prevalentie 9,0%, in Brussel 5,3% en in Vlaanderen 4,1% (2018;

gemiddelde voor België = 5,1%). Figuur 5 toont dat de provincie Luik koploper is met 12,3%, gevolgd door Luxemburg met 10,0% en Namen met 7,9%. West-Vlaanderen heeft de laagste prevalentie (3,8%).

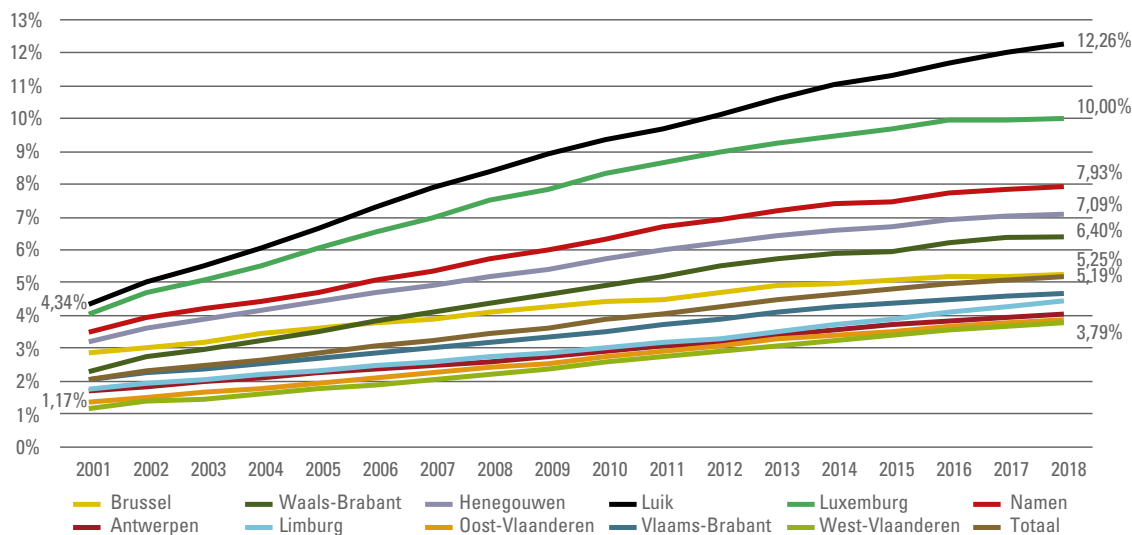
### 3.5. Gebruik van lage doses

In 2018 gebruikte 10,9% van de levothyroxinegebruikers een lage dosis levothyroxine (25 µg) bij hypothyreoïdie. Dit is een lichte stijging t.o.v. 2001 (8,1%). Er is slechts een klein verschil tussen mannen en vrouwen (resp. 11,7% en 10,7%).

Figuur 4: Evolutie (2001 – 2018) van het levothyroxinegebruik (%) bij hypothyreoïdie volgens sociaal statuut



Figuur 5: Evolutie (2001 – 2018) van de levothyroxinegebruikers bij hypothyreoïdie volgens provincie.



De 80-plussers gebruiken het meest lage dosissen, nl. 14,4% (65 - 80 jaar: 10,1% en 41- 64 jaar: 9,2%). Deze groep bleef stabiel vergeleken met 2001. Het gebruik van lage dosissen is vooral toegenomen bij de jongsten van 0 tot 17 jaar (van 13,5% naar 25,4%) en in de erop volgende leeftijdscategorie van 18 tot 40 jaar (7,3% naar 13,1%). In Brussel wordt het meest lage doses voorgeschreven, namelijk 14,1% (Vlaanderen: 11,2% en Wallonië: 10,0%). Leden met verhoogde tegemoetkoming gebruiken iets meer lage dosissen (12,5% t.o.v. 10,4%).

### 3.6. Bepaling van schildklierwaarden (TSH en FT4)

Sinds 2001 is er een stijging (met 61%) van het aantal CM leden dat een bepaling van schildklierwaarden onderging. In 2001 werd er bij 1.193.589 CM leden (26,7%) minstens éénmaal een TSH waarde bepaald. In 2018 zit een TSH aanvraag goed in de pen en gebeurde dit al bij 42% van de leden.

In Vlaanderen werden de meeste TSH bepalingen uitgevoerd (bij 42,5% van de leden) en in de Brusselse regio het minst: 34,1%. Het cijfer van Wallonië ligt dicht bij Vlaanderen: 40,5%. Er zijn geen grote verschillen tussen de provincies. De provincie West-Vlaanderen is deze keer koploper. Bij 45,1% van de leden werd daar een TSH bepaling uitgevoerd.

Leden die recht hebben op een verhoogde tegemoetkoming laten vaker hun TSH waarden bepalen. In 2018 gebeurde dit bij 50,9% van onze leden met VT en bij 40,5% van de leden zonder VT. Het verschil tussen beide groepen was groter in 2001, respectievelijk 42,7% en 23,6%. Dus maakte de niet-VT groep een inhaalbeweging.

Van alle CM-leden die levothyroxine gebruiken, zijn er 30.313 (7,0%) die hun waarden niet jaarlijks laten controleren (noch TSH, noch FT4).

### 3.7. Gebruik bij zwangerschap

Er is een toename van levothyroxinegebruik bij zwangerschap. In 2002 waren er ongeveer 280 CM leden (0,6% van de zwangerschappen) die tijdens een zwangerschap voor het eerst levothyroxine namen bij een vermoedelijke indicatie van een te traag werkende schildklier. In 2015 steeg dit tot 1.425 (3,1% van de zwangerschappen). In absolute cijfers gaan steeds meer vrouwen door met de behandeling na de zwangerschap. Van de starters in 2002 namen er nog 125 vrouwen (44,7%) levothyroxine twee jaar na hun zwangerschap, terwijl het er in 2015 al 394 waren (27,5%).

Wallonië kent het grootste aantal gebruikers die verder gaan na de bevalling: 31,1% (2015). In Vlaanderen nam 26,7% van de vrouwen nog levothyroxine twee jaar na de zwangerschap. In Brussel gaat het minst van de vrouwen verder (22,3%).

We zien een verdubbeling van het gebruik van lage dosissen bij zwangerschap: van 11,4% in 2001 naar 24,6% in 2015.

### 3.8. Ongewenste effecten bij ouderen

Van de levothyroxinegebruikers bij hypothyreoïdie, ouder dan 65 jaar (mannen en vrouwen), aangesloten bij CM neemt 58,6% ook medicatie bij hartritmestoornissen (cijfers van 2018). In de groep die geen levothyroxine neemt, zien we 50,4% van de leden die dergelijke medicatie neemt. Er is dus een duidelijk een significant verschil tussen deze twee groepen (OR = 1,39;  $p < 0,00001$ ).

Bij medicatiegebruik tegen osteoporose zien we een klein verschil bij vrouwelijke gebruikers en niet-gebruikers van levothyroxine ouder dan 65 jaar: respectievelijk 10,0% en 9,8% gebruikte een geneesmiddel geïndiceerd bij osteoporose (OR = 1,03;  $p=0,026$ ). Bij mannen, die normaal minder last hebben van osteoporose dan vrouwen, is er een (duidelijk statistisch significant) grotere kans op osteoporose bij gebruikers: 2,6% versus 1,9% (OR = 1,3;  $p < 0,0001$ ).

## 4. Bespreking van de belangrijkste resultaten

### 4.1. Grote toename sinds 2001

Er is duidelijk een grotere aandacht voor schildklierandoeningen gezien de stijging van het aantal schildkliertesten (+ 61% CM leden sinds 2001). Deze stijging verklaart slechts gedeeltelijk het toenemend levothyroxine gebruik (+146% sinds 2001). Er worden wel steeds meer oudere personen behandeld, deels te verklaren door een toenemende levensverwachting. Maar ook de stijging van het aantal behandelde ouderen verklaart de grote toename niet helemaal.

Sinds de jaren 80 hebben verschillende studies een marginaal jodiumtekort vastgesteld bij de Belgische bevolking. Jodium is een essentieel element voor het vormen van schildklierhormonen en een tekort kan o.a. hypothyreoïdie veroorzaken. Dit zou een oorzaak kunnen zijn voor de toename.

In België is jodium vooral aanwezig in graan-en melkproducten. Sinds 1998 worden door de Belgische Hoge Gezondheidsraad actie- en controlemiddelen aanbevolen om de jodiumname te verhogen (bv. informatiecampagnes en het gebruik van gejodeerd zout in bakkerijproducten). Tot op heden is het nog onduidelijk wat de uitkomsten zijn van deze acties. De jodiumstatus van kinderen is in ieder geval verbeterd, maar een jodiumtekort blijft aanwezig onder zwangere vrouwen en vrouwen op vruchtbare leeftijd (Steenackers, Corbeels & Matthys, 2018). We zien in elk geval geen afname van het aantal patiënten met hypothyreoïdie, eerder een toename sindsdien.

Er is een vermoeden dat in België, net zoals in Frankrijk, eventueel beïnvloed door een hogere mate van detectie door toenemende screening, steeds vaker behandeld wordt bij



subklinische hypothyreoïdie. Er rijst hier dus mogelijk een problematiek van overdiagnose en secundair hieraan overbehandeling. We stellen inderdaad een verhoging vast van het aantal personen dat voldoende lijkt te hebben aan 25 µg, de laagst beschikbare dosis. De richtlijnen voor de Belgische zorgverleners zijn hier niet zo eenduidig in. Op EBPracticenet wordt behandeling aanbevolen als de TSH-concentratie meer dan 10 mE/l bedraagt (Buitenlandse richtlijn). Het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) spreekt van een waarde van meer dan 20 (maar dan bij doorklikken toch weer van 10 mE/l).

Samengevat zijn de richtlijnen over de indicatie van opstarten met schildklierhormoon niet eenduidig. Bovendien laat ons type onderzoek niet toe om de patiënten met milde en subklinische hypothyreoïdie te onderscheiden van diegenen met overduidelijke hypothyreoïdie. Net zoals laboratoriumuitslagen komen diagnoses namelijk niet voor in onze database. Bovendien worden vermoedelijk ook nog wel een aantal patiënten met krop behandeld met levothyroxine (alhoewel dat niet meer aanbevolen wordt).

We zagen ook 30.000 leden die levothyroxine gebruiken niet jaarlijks hun TSH of FT4 waarden laten controleren. Het wordt nochtans aanbevolen in de richtlijnen om jaarlijks de schildklierwaarden te controleren in het bloed. Een mogelijke verklaring is een gebruik buiten indicatie (off-label) wat we niet hard kunnen maken met onze gegevens. Het wordt absoluut afgeraden (maar gebeurt toch) om levothyroxine voor te schrijven om af te vallen, bij menstruatiestoornissen en het chronisch vermoeidheidssyndroom.

De sterke stijging van de uitgaven voor de ziekteverzekering in 2010 is te verklaren door een hervorming van de vergoeding van de apotheker. De apotheker ontvangt sinds 2010 een basishonorarium per geneesmiddel (onderdeel van de prijs). De hervorming woog meer door bij goedkopere geneesmiddelen maar was budgetneutraal voor het ganse geneesmiddelenbudget. De hervorming had geen invloed op de portemonnee van de patiënt.

#### 4.2. Hoger gebruik bij leden met verhoogde tegemoetkoming

Bij leden die recht hebben op de verhoogde tegemoetkoming zien we een hoger percentage levothyroxinegebruikers. De socio-economische status is een determinant voor chronische ziekten. In de gezondheidsenquête van Sciensano (Federale wetenschappelijke instelling) in 2018, werden echter geen verschillen waargenomen in de prevalentie van schildklierlijden in functie van het opleidingsniveau na correctie voor leeftijd en geslacht (Van der Heyden & Charafeddine, 2018). Bij leden met recht op VT wordt wel meer een TSH waarde bepaald in vergelijking met leden zonder tegemoetkoming (+ 10%); dit verklaart slechts deels het verschil.

#### 4.3. Regionale verschillen

Bij onze analyse kwamen duidelijke regionale verschillen naar voor wat betreft het gebruik van levothyroxine met de provincie Luik op nummer één. Het KCE rapport uit 2012, vermeldt dat er in Wallonië en Brussel dubbel zoveel gevallen van schildklierkanker vastgesteld worden als in Vlaanderen. Het zou verklaard kunnen worden doordat er in Brussel en vooral in Wallonië meer beeldvormingstechnieken en operaties bij de diagnose en behandeling van schildklierziekten worden uitgevoerd. Dit verhoogt sterk de kans dat schildklierkanker in een vroeg stadium toevallig wordt ontdekt, maar ook dat er vaker een verstoorde schildklierwerking of een goedaardige schildklierafwijking wordt vastgesteld, met opstart van levothyroxine als gevolg. Maar diepgaander onderzoek is nodig om deze onderzoeksvraag verder te beantwoorden. Gezien er in het KCE-onderzoek geen klinische informatie beschikbaar was over de indicatie voor deze diagnostische onderzoeken, kon er ook niets worden gezegd over de rationale van de onderzoeken (Francart et al, 2012).

Wij kunnen de toename in het levothyroxinegebruik echter niet linken aan een hoger percentage diagnostische testen in Brussel en Wallonië. In Vlaanderen worden er zelfs iets vaker TSH bepalingen aangevraagd. West-Vlaanderen laat het meest bepalingen uitvoeren maar heeft de laagste prevalentie wat betreft het gebruik van levothyroxine bij een traag werkende schildklier.

Grote regionale verschillen voor schildklierziekten worden ook beschreven in de Sciensano gezondheidsenquête van 2018 (Van der Heyden en Charafeddine, 2018). Een verklaring wordt in de enquête niet gegeven, maar in geen enkele regio waren er na correctie voor leeftijd en geslacht verschillen in de prevalentie van schildklierlijden in functie van het opleidingsniveau.

Het lijkt wel of de Noordzee voor een positief effect zorgt, getuige het lage percentage in West-Vlaanderen. Luik en Luxemburg, die het verst van de zee gelegen zijn, scoren immers het hoogst. Onderzoek heeft echter aangetoond dat een belangrijke geografische gradiënt in de aanbreng van jodium in België afwezig is. Een verblijf aan zee is dus vermoedelijk geen significante determinant voor de aanbreng van jodium (Steenackers, Corbeels & Matthys, 2018).

In 1998 was het jodiumgehalte gemeten in de urine iets hoger bij Vlaamse kinderen in vergelijking met Waalse kinderen: 84 µg/l versus 78 µg/l. In 2010 zagen we duidelijk een toename van het jodiumgehalte met deze keer een hoger gehalte in Wallonië (6 tot 12 jaar: 118,5 µg/l in Wallonië versus 107,4 µg/l in Vlaanderen) (Steunpunt Milieu en Gezondheid, 2019).

Het is dus niet duidelijk wat de oorzaak is van de regionale verschillen. Het lijkt dat artsen in Brussel en Wallonië een lagere drempel hanteren om levothyroxine voor te schrijven en dit mogelijk ook voorschrijven buiten de context van hypothyreoïdie.

#### 4.4. Gebruik tijdens de zwangerschap

We zien in de cijfers een steeds grotere aandacht voor het behandelen van schildklieraandoeningen tijdens de zwangerschap. Er is ook een sterke toename van het gebruik van lage dosissen. Dit zou kunnen wijzen op het behandelen van subklinische hypothyreoïdie.

Er bestaat vandaag geen internationale consensus om al dan niet te screenen op een verstoorde schildklierwerking. Toch kiezen vele zorgverleners ervoor om bij zwangere vrouwen te testen op subklinische hypothyreoïdie (Gyselaers et al, 2015). Er zijn aanwijzingen dat hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap geassocieerd is met een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties zoals zwangerschapsvergiftiging, perinatale morbiditeit en een verlaagde intelligentie bij het kind. Maar deze associaties zijn zwak of niet eenduidig bij subklinische hypothyreoïdie. En er is ook onvoldoende bewijs dat de behandeling met schildklierhormonen effectief is (Van Lieshout J et al, 2013).

Het BCFI raadt behandelen aan bij subklinische hypothyreoïdie bij zwangerschapswens (niet specifiek bij zwangerschap). Op EBPracticeNet (2017) vinden we de volgende richtlijnen: Bij subklinische hypothyreoïdie wordt therapie (o.a.) gestart als de patiënt zwanger is. De beschikbare richtlijnen geven dus enigszins andere informatie.

Een studie door Casey BM et al (2017) concludeert dat bij zwangere vrouwen met een subklinische hypothyreoïdie (verhoogde TSH-waarde en normale FT4-waarde bij systematische screening) toediening van schildklierhormonen geen significant beter effect blijkt te hebben dan placebo op het verloop van de zwangerschap en op de psychomotorische en cognitieve ontwikkeling van het kind na vijf jaar, toch niet als de behandeling relatief laat in de zwangerschap gestart wordt. Dit komt ook naar voren in een meta-analyse uitgevoerd door Maraka et al (2016): "Subklinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap wordt geassocieerd met nadelige maternale en neonatale uitkomsten. De plaats van behandeling met levothyroxine bij het voorkomen van deze klachten blijft onzeker".

Er is dus zeker meer onderzoek nodig en nood aan duidelijke richtlijnen.

#### 4.5. Gebruik en ongewenste effecten bij ouderen

Het grootse gebruik en de grootste stijging van het gebruik zien we bij de ouderen. We stellen ook vast dat 14,4% van de leden ouder dan 80 behandeld wordt met een erg lage dosis. Is dit therapeutisch zinvol, gezien de effecten op het cardiale systeem en de botmineraaldichtheid?

Bij de analyse van de ongewenste effecten zien we namelijk dat er statistisch een verschil is bij oudere gebruikers en niet-gebruikers van levothyroxine wat betreft medicatie bij hartrit-

mestoorntissen en osteoporose (bij mannen). En al konden we hier geen causaal verband aantonen, het is toch belangrijk om aandacht te hebben voor de ongewenste effecten van deze geneesmiddelen en de risico-batenbalans op te maken bij het starten van een behandeling.

Stott et al (2017) concludeert na een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie met voldoende deelnemers, dat ouderen met subklinische hypothyreoïdie geen baat hebben bij behandeling met levothyroxine gedurende een jaar, terwijl het TSH wel normaliseert. De biochemische hypothyreoïdiewaarden normaliseren vaak spontaan. Weinig deelnemers hadden een TSH hoger dan 10 mU/l, dus de conclusie is wel enkel van toepassing op patiënten met een matig verhoogde TSH.

Nederlandse richtlijnen (Van Lieshout J et al, 2013) vermelden het volgende over het behandelen van subklinische hypothyreoïdie bij ouderen: "De Cochrane review van Villar et al (2007) toont geen duidelijke voordelen aan van de behandeling van subklinische hypothyreoïdie met levothyroxine. Nadelen van een behandeling bij patiënten ouder dan 85 jaar kwamen naar voren in de Leiden 85-plus Studie (n = 599; follow-up 3,7 jaar; sterfte = 162) (Gussekkloot et al, 2004)." Behandeling van 85-plussers wordt dus eerder afgeraden.

## 5. Conclusie

De oorzaak van het toenemend gebruik van schildklierhormonen is multifactorieel. Er is zeker meer aandacht voor schildklierproblematiek gezien de toename van het aantal TSH testen. De grootste stijging zien we bij de ouderen. De ongewenste effecten op hart en skelet dienen in overweging genomen te worden als een behandeling opgestart wordt bij deze leeftijdscategorie (en zeker bij subklinische hypothyreoïdie).

Ook steeds meer vrouwen starten met levothyroxine tijdens de zwangerschap. Vermoedelijk hangt dit samen met een toegenomen screening, al dan niet in combinatie met een lagere drempel om therapie te starten. De richtlijnen zijn hieromtrent niet eenduidig. Bovendien wordt het vermoeden dat er steeds meer behandeld wordt voor subklinische hypothyreoïdie versterkt door de stijgende behandeling met lage dosissen. De toenemende behandeling bij zwangere vrouwen, in afwezigheid van evidentie dat dit doeltreffend is bij milde hypothyreoïdie, is een aanleiding om het nut van brede screening voor en tijdens de zwangerschap in vraag te stellen.

Gezien de niet uniforme informatie in de richtlijnen wat betreft behandelen van subklinische hypothyreoïdie zou het goed zijn om eenduidige klinische richtlijnen op te stellen, in afwachting van op bewijs gebaseerde gegevens die kunnen leiden tot meer doelgericht gebruik van levothyroxine.

Er is dus nood aan duidelijke richtlijnen over screenen naar een verstoorde schildklierwerking en indicaties voor het opstarten van levothyroxine.

## Referenties

- ANSM (L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) (2018) *L'ANSM a réalisé dans ses laboratoires plusieurs contrôles sur la composition de Levothyrox nouvelle formule qui ont confirmé sa bonne qualité – Communiqué*. Beschikbaar via: [https://ansm.sante.fr/S-informer/Communique-Communique-Points-presse/L-ANSM-a-realise-dans-ses-laboratoires-plusieurs-controles-sur-la-composition-de-Levothyrox-nouvelle-formule-qui-ont-confirme-sa-bonne-qualite-Communique/\(language\)/fre-FR](https://ansm.sante.fr/S-informer/Communique-Communique-Points-presse/L-ANSM-a-realise-dans-ses-laboratoires-plusieurs-controles-sur-la-composition-de-Levothyrox-nouvelle-formule-qui-ont-confirme-sa-bonne-qualite-Communique/(language)/fre-FR) (Geraadpleegd: 6 juni 2020)
- BCFI (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) (2020) 5.2.1. *Thyroidhormonen*. Beschikbaar via: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/6?frag=4556> (Geraadpleegd: 5 juni 2020)
- Casey, B. M., Thom, E. A., Peaceman, A. M., Varner, M. W., Sorokin, Y., Hirtz, D. G., Reddy, U. M., Wapner, R. J., Thorp, J. M., Jr, Saade, G., Tita, A. T., Rouse, D. J., Sibai, B., Iams, J. D., Mercer, B. M., Tolosa, J., Caritis, S. N., VanDorsten, J. P. & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network (2017) 'Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy', *The New England journal of medicine*, 376(9), p815–825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606205>
- EBPracticeNet (2017) *Hypothyreoïdie*. Beschikbaar via: <https://www.ebnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00514> (Geraadpleegd: 7 juni 2020)
- FAGG (Federaal Agentschap voor geneesmiddelen en Gezondheidsproducten) (2014) *L-Thyroxine : Wijziging in de formulering op 1 januari 2015*. Beschikbaar via: [https://www.fagg.be/nl/news/news\\_l\\_thyroxine](https://www.fagg.be/nl/news/news_l_thyroxine) (Geraadpleegd: 26 juni 2020).
- FAGG. (2019) Flash VIG-news: EUTHYROX® (levothyroxine) – *nieuwe formule vanaf 01.06.2019: opvolging van patiënten bij het overschakelen naar de nieuwe formule*. Beschikbaar via [https://www.fagg.be/nl/news/flash\\_vig\\_news\\_euthyroxr\\_levothyroxine\\_nieuwe\\_formule\\_vanaf\\_01062019\\_opvolging\\_van\\_patiënten](https://www.fagg.be/nl/news/flash_vig_news_euthyroxr_levothyroxine_nieuwe_formule_vanaf_01062019_opvolging_van_patiënten) (Geraadpleegd: 1 juni 2020)
- Francart, J., Van Den Brue, I. A., Decallonne, B., Adam, M., Dubois, C., De Schutter, H., Vlayen, J., & Stordeur S. 'Regionale verschillen in de incidentie van schildklierkanker in België: rol van de diagnostische en therapeutische aanpak van schildklierpathologie'. Health Services Research (HSR). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2012. KCE Report 177A. D/2012/10.273/23.
- Gezondheid en Wetenschap (2019) *Te traag werkende schildklier (Hypothyreoïdie)*. Beschikbaar via: (<https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/hypothyreoïdie-te-traag-werkende-schildklier>) (Geraadpleegd: 7 juni 2020)
- Gussekloo, J., van Exel, E., de Craen, A. J., Meinders, A. E., Frölich, M. & Westendorp, R. G. (2004) 'Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age', *JAMA*, 292(21), p2591–2599. <https://doi.org/10.1001/jama.292.21.2591>
- Gyselaers, W., Jonckheer P., Ahmadzai, N., Ansari, M.T., Carville, S., Dworzynski, K., Gaudet, L., Glen, J., Jones, K., Miller, P., Tetzlaff, J. M., Alexander, S., Allegaert, K., Beeckman, K., Ceysens, G., Christiane, Y., De Ronne, N., de Thysebaert, B., Dekker, N., Denys, A., Eeckeleers, P., Hernandez, A., Mathieu, E., Seuntjens, L., Verleye, L. & Stordeur S. (2015) 'Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap? – Synthese. Good Clinical Practice (GCP)' Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). KCE Reports 248As. D/2015/10.273/55.
- Maraka, S., Ospina, N. M., O'Keefe, D. T., Espinosa De Ycaza, A. E., Gionfriddo, M. R., Erwin, P. J., Coddington, C. C., 3rd, Stan, M. N., Murad, M. H. & Montori, V. M. (2016) 'Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 26(4), p580–590. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0418>
- SON. Schildklier Organisatie Nederland (2020) *Werking van de schildklier*. Beschikbaar via <https://schildklier.nl/schildklierdoeningen/de-schildklier/werking-schildklier/> (Geraadpleegd: 19 mei 2020)
- Steenackers, N., Corbeels, K. & Matthys C. (2018) 'Jodium. Moeten we ons zorgen maken?', *Nutrinews*, nr 4
- Steunpunt milieu en gezondheid (2019) *Factsheet spoor-elementen-jodium*. Beschikbaar via: [http://milieu-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/factsheet\\_jodium\\_2019.pdf](http://milieu-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/factsheet_jodium_2019.pdf) (Geraadpleegd: 1 juni 2020)
- Stott, D. J., Rodondi, N., Bauer, D. C. & TRUST Study Group (2017). 'Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism', *The New England journal of medicine*, 377(14), e20. <https://doi.org/10.1056/NEJM1709989>
- UZA (Universitair Ziekenhuis Antwerpen) (2009) *De schildklier*. Beschikbaar via (<https://www.uza.be/de-schildklier>) (Geraadpleegd: 1 juni 2020)
- Van der Heyden J. & Charafeddine R. (2018) Chronische Ziekten en Aandoeningen. Gezondheidsenquête 2018, *Sciensano*. Beschikbaar via [https://his.wiv-isp.be/nl/Gedeelde%20%20documenten/MA\\_NL\\_2018.pdf](https://his.wiv-isp.be/nl/Gedeelde%20%20documenten/MA_NL_2018.pdf) (Geraadpleegd: 14 juni 2020)
- Van Lieshout, J., Felix-Schollaart, B., Bolsius, EJM., Boer, A.M., Burgers, J.S., Bouma M. & Sijbom M. (2013) '*NHG-Standaard Schildklierdoeningen* (Tweede herziening)', *Huisarts Wet*, 56(7), p 320-330.
- Villar, H.C., Saconato, H., Valente, O. & Atallah, A.N. (2007) 'Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism', *The Cochrane database of systematic reviews*, 2007(3), CD003419. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003419.pub2>