

Schildklierfunctiestoornissen in de huisartspraktijk

Een studie naar risicofactoren, doctor's delay en beloop

TOINE LAGRO-JANSSEN

Lagro-Janssen T. Schildklierfunctiestoornissen in de huisartspraktijk. Een studie naar risicofactoren, doctor's delay en beloop. Huisarts Wet 1994; 37(9): 387-91.

Samenvatting In twee praktijken van de Nijmeegse Continue Morbiditeitsregistratie werd een selectie gemaakt van de patiënten ouder dan 18 jaar bij wie in de periode 1971-1991 de diagnoses hypo- of hyperthyreoïdie waren gesteld. Verdere gegevens werden verzameld uit de patiëntendossiers. In totaal omvatte de onderzoekspopulatie 64 patiënten met de diagnose hyperthyreoïdie en 22 met hypothyreoïdie. Hypothyreoïdie werd slechts bij 1 op de 5 patiënten direct herkend. Het doctor's delay trof oudere vrouwen zonder risicofactoren, maar met cardiale en cerebrovasculaire problematiek. Bij hun klachten van een opgeblazen gezicht en hese stem werd aanvankelijk niet aan hypothyreoïdie gedacht. De medicamenteuze behandeling van hyperthyreoïdie gaf op korte en lange termijn goede resultaten. Na verloop van tijd kon de helft van de patiënten zonder medicatie.

Dr. A.L.M. Lagro-Janssen, huisarts, Vrouwenstudies Geneeskunde, Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Sociale Geneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, Prekliniek, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Inleiding

Schildklierandoeningen zijn ziekten die door de huisarts moeilijk worden herkend, althans zo luidt de conclusie van verscheidene auteurs.¹⁻⁴ Toch gaat het niet om zeldzame aandoeningen. Voor hypo- en hyperthyreoïdie geldt in de huisartspraktijk een prevalentie van respectievelijk 1,4-1,8 en 0,6-1,6 per 1000 patiënten.⁵⁻⁷ Deze cijfers zijn voor vrouwen 9 à 10 keer zo hoog als voor mannen.^{1,8} Welke patiënten risicolopen om te laat gediagnostiseerd te worden, is vanuit het perspectief van de huisarts niet onderzocht.

De NHG-Standaard Functiestoornissen van de Schildklier kent de huisarts een belangrijke plaats toe bij de diagnostiek en behandeling van deze aandoeningen.⁹ De behandeling van hypothyreoïdie is eenduidig met thyreomimetica; de behandeling van hyperthyreoïdie bestaat uit medicatie, radioactief jodium of subtotaal thyreoïdectomie. In geval van medicatie kan gekozen worden tussen de titratiemethode en de combinatiemethode. In de standaard wordt een voorkeur uitgesproken voor de combinatiemethode, omdat de recidiefkans na het staken van de medicatie kleiner zou zijn dan bij de titratiemethode.¹⁰ Deze aanbeveling is gebaseerd op studies van (poli)klinische patiënten, zoals ook de meeste studies over het beloop van schildklierfunctiestoornissen na behandeling zijn uitgevoerd in (poli)klinische populaties.¹¹⁻¹⁸

Om te onderzoeken of de uitkomsten van deze studies ook gelden voor patiënten in een huisartspraktijk, stelde ik mij de volgende vragen:

- Welke risicofactoren voor het ontstaan van schildklierfunctiestoornissen zijn voor de huisarts van belang?
- Hoeveel tijd verloopt er tussen de presentatie van de klachten aan de huisarts en het stellen van de diagnose?
- Vertonen patiënten die laat herkend worden, verschillen in risicofactoren, symptomatologie of eventuele andere kenmerken?
- Welke resultaten heeft behandeling van hyperthyreoïdie op korte termijn?

- Welke resultaten heeft behandeling van hyperthyreoïdie op lange termijn?

Methoden

De Continue Morbiditeitsregistratie (CMR) is een registratiesysteem in vier huisartspraktijken in Middenoost-Nederland met een populatie van 12.000 patiënten. Alle aan de huisarts gepresenteerde morbiditeit, alle verwijzingen en alle opnamen worden vastgelegd.³ Het hier besproken onderzoek heeft plaatsgevonden in de CMR-praktijken in Nijmegen en Doesburg; de CMR is als index gebruikt voor de selectie van patiënten ouder dan 18 jaar bij wie in de periode 1971-1991 de diagnose hyperthyreoïdie of hypothyreoïdie werd gesteld.

In de CMR wordt gesproken van hyper- en hypothyreoïdie als sprake is van een klinisch beeld dat past bij een verhoogde respectievelijk verlaagde schildklierwerking met bijpassende laboratoriumwaarden. Het ziektebeeld van een thyreoïditis (ziekte van De Quervain en lymfocytair thyreoïditis) is buiten beschouwing gelaten.

Via de patiëntenkaart en de specialistenbrieven zijn de volgende gegevens verzameld:

- *Risicofactoren* waarvan aangenomen wordt dat ze de kans op hypo- en hyperthyreoïdie vergroten, zoals ziekten en behandelingen van de schildklier in het verleden, radiotherapie in het hoofd-halsgebied, bepaalde medicatie, geassocieerde auto-immuunziekten als reumatoïde artritis, diabetes mellitus type I en pernecieuze anemie.^{19,20} Deze gegevens zijn nauwkeurig in het patiëntendossier vastgelegd. Tevens is nagekeken of in het jaar voorafgaand aan de klachten een ernstige gebeurtenis zoals een scheiding of het overlijden van partner of kind had plaatsgevonden.²¹ Dergelijke gebeurtenissen werden alleen in het onderzoek opgenomen wanneer zij op de patiëntenkaart genoteerd waren; in werkelijkheid kunnen de aantallen dus hoger zijn.
- Presentatie van klachten en symptomen zoals op de patiëntenkaart vermeld; daarbij is een indeling aangehouden die geba-

seerd is op de zes H's volgens de NHG-Standaard Functiestoornissen van de Schildklier (tabel 1).⁹ De categorie *habitus* werd uitgebreid met een extra categorie *psyche*. Als eerste presentatie gold de eerste keer dat de in de tabel genoemde klachten en symptomen op de patiëntenkaart vermeld werden. Het gaat dus om nieuw geformuleerde klachten en symptomen.

- De *tijd* tussen de presentatie aan de huisarts van klachten en symptomen die klinisch passen bij schildklierfunctiestoornissen, en het stellen van de diagnose.
- Het type *behandeling* dat werd gegeven en de resultaten op korte termijn. Voor radio-actief jodium en chirurgische therapie was dit het tijdstip binnen een maand na behandeling, voor medicamenteuze therapie het tijdstip waarop ervan uitgegaan kon worden dat de patiënt goed was ingesteld (meestal binnen 3 maanden).
- Het aantal maanden dat de patiënt na behandeling *euthyreoot* was gebleven en het optreden van *hypothyreoïdie* en *recidieven* van hyperthyreoïdie in de loop van de tijd.

Voor het beloop op termijn is gebruik gemaakt van de survival-analyse, waarmee de kans dat iemand gedurende een bepaalde tijd euthyreoot blijft wordt geschat (product-limit survival estimates).

Resultaten

In totaal omvatte de onderzoekspopulatie 86 patiënten: 64 met de diagnose hyperthyreoïdie en 22 met hypothyreoïdie. De gemiddelde leeftijd was 57,3 jaar (standaarddeviatie 39,8-74,8). De 64 patiënten met hyperthyreoïdie bestonden uit 52 vrouwen en 12 mannen; bij de 22 patiënten met hypothyreoïdie ging het om 20 vrouwen en 2 mannen.

De hyperthyreote patiënten konden gemiddeld 9 jaar (1-20) worden, de hypothyreote patiënten gemiddeld 7 jaar (1-17). De follow-up van patiënten die medicatie kregen, was gemiddeld 8,5 jaar, en van degenen die behandeld werden met radio-actief jodium en/of chirurgie, gemiddeld 12,3 jaar. Deze gemiddelden verschillen

niet significant van elkaar (Wilcoxon-test). Bij de behandeling van hyperthyreoïdie werd (in het verleden) de medicatie niet volgens protocol na één jaar gestaakt; de gemiddelde behandelduur voordat met medicatie werd gestopt, bedroeg 3,2 jaar.

Risicofactoren

Van de genoemde risicofactoren voor schildklierfunctiestoornissen bleken eerder doorgemaakte schildklierfunctiestoornissen en/of operatief ingrijpen aan de schildklier voor de huisarts van groot belang (tabel 2). De meest voorkomende

risicofactor voor het ontstaan van hypothyreoïdie was een subtotale strumectomie in het verleden. Bij 11 patiënten met hyperthyreoïdie ging een scheiding of de dood van een geliefde persoon vooraf aan het ontstaan van de klachten.

Tijdstip van diagnose

De diagnose hyperthyreoïdie werd bij 47 procent van de patiënten bij de eerste presentatie van de klachten gesteld en bij 86 procent binnen zes maanden. Bij 2 patiënten duurde het langer (tabel 3).

Van de patiënten met hypothyreoïdie

Tabel 1 Indeling naar klachten en symptomen

Hypothyreoïdie	
Psyche	depressiviteit, concentratiestoornissen
Habitus	traagheid, adipositas, obstipatie, vermoeidheid, koude intolerantie
Huid	droog, koud, bleek
Hoofd	opgeblazen gezicht, myxoedeem, haaruitval
Hals	struma, stemverandering
Handen	myxoedeem
Hyperthyreoïdie	
Psyche	nervositeit, gejaagdheid, slecht slapen, labiliteit, concentratiestoornissen
Habitus	gewichtsverlies, diarree, warmte-intolerantie, hyperkinesie, transpireren
Huid	warm, vochtig
Hoofd	exophthalmos, andere oogverschijnselen
Hals	struma
Hart	tachycardie, atriumfibrilleren, hartkloppingen, angina pectoris, decompensatio cordis
Handen	tremor

Tabel 2 Het aantal patiënten met risicofactoren

	Hyperthyreoïdie n = 64	Hypothyreoïdie n = 22
Subtotale strumectomie in voorgeschiedenis	1	5
Hyperthyreoïdie in voorgeschiedenis	7	
Auto-immuun thyreoiditis in voorgeschiedenis	0	1
Ernstig persoonlijk verlies <1 jaar	11	0
Auto-immuun ziekten		
– reumatoïdie artritis	2	1
– pernecieuze anemie	1	2
– diabetes mellitus type I	1	0
Radiotherapie hoofd/hals	0	0
Medicatie	0	0
Geen risico	41	13

werd 18 procent op het eerste gezicht herkend; bij de rest had de arts meer tijd nodig. Bij 4 patiënten duurde het zes tot twaalf maanden voordat de diagnose hypothyreoïdie werd gesteld.

Verschillen tussen patiënten

De 6 patiënten bij wie de schildklieraandoening pas na meer dan zes maanden werd herkend, waren allen vrouwen boven de 60 jaar. Bij geen van hen waren de genoemde risicofactoren aanwezig. Bij de gepresenteerde klachten en symptomen in de periode tot het stellen van de diagnose stonden bij allen stoornissen van het hart op de voorgrond, vooral atriumfibrilleren en angina pectoris. Van de andere patiënten had slechts 25 procent klachten in deze categorie.

Opvallend afwezig bij deze vrouwen waren de klachten uit de categorie *habitus*, zoals gejaagdheid en traagheid, terwijl deze categorie in de totale onderzoekspopulatie zeer hoog scoorde met respectievelijk 77 procent (hyperthyreoïdie) en 67 procent (hypothyreoïdie).

De 4 vrouwen met hypothyreoïdie (gemiddeld 68 jaar) hadden allen een TIA of CVA doorgemaakt. Drie vrouwen klaagden over een dik, opgeblazen gezicht of een vermoeide, hese stem. Ook werd over vermoeide ogen geklaagd. Al deze klachten bleken later te verwijzen naar een hypothyreoïdie. Geen van de vrouwen had een psychiatrische aandoening zoals een depressie; één van de vrouwen met hypothyreoïdie toonde kenmerken van een demintieel beeld in de beginfase.

Resultaten behandeling

- *Korte termijn.* Van de 64 patiënten met hyperthyreoïdie werden er 57 primair medicamenteus behandeld: 70 procent volgens de titratiemethode en 30 procent volgens de combinatiemethode. Deze verdeling was afhankelijk van de voorkeur van de desbetreffende specialist die bij 67 procent van de medicamenteus behandelde patiënten de medicatie instelde. De resterende patiënten werden door de huisarts volgens de titratiemethode behandeld. Van de patiënten die werden behandeld volgens de titratiemethode, was de gemiddelde leeftijd 76,5 (SD 14,2) jaar, van de patiënten uit de andere groep was deze 59,8 (SD 17,2) jaar.

In totaal – dus zowel in eerste als in tweede en derde keus – werden 13 patiënten met radio-actief jodium en/of operatief behandeld: 6 patiënten kregen radio-actief jodium, 4 patiënten ondergingen een subtotale strumectomie en 3 patiënten ontvingen beide vormen van behandeling na elkaar (tabel 4). Met medicamenteuze behandeling werd in bijna 90 procent van de gevallen het gewenste resultaat bereikt (tabel 5).

- *Langere termijn.* Bij 3 van de 9 patiënten die met radio-actief jodium waren behandeld, trad binnen één jaar een recidief op. Bovendien werd 1 patiënt hypothyreooot, hetgeen het totaal van hypothyreoïdie op 2 bracht. Op den duur bleven dus 4 patiënten euthyreoot. Van de patiënten die een subtotale strumectomie ondergingen, kregen er 3 na gemiddeld vijf jaar een recidief. Gezien de 2 patiënten die postoperatief hyperthyreooot bleven, betekent dit dat de operatie voor 5 van de 7 patiënten niet het gewenste resultaat heeft opgeleverd.

Na vijf jaar was bij 14 van de 51 patiënten die na aanvang van de medicamenteuze behandeling euthyreoot waren geworden, een recidief opgetreden; 70 procent had dus nog een normale schildklierfunctie (figuur). In totaal 33 patiënten bleven gemiddeld negen jaar euthyreoot. Uiteindelijk kreeg bijna de helft (24) van de medicamenteus behandelde patiënten weer een normale schildklierfunctie zonder medicatie; 2 patiënten waren toen hy-

Tabel 3 Tijdsduur tussen presentatie en diagnose door de huisarts in percentages

Aantal maanden	Hyperthyreoïdie n=64	Hypothyreoïdie n=22
0	47	18
0 - 6	39	50
6 - 12	3	18
Nvt	11	14

Nvt: diagnose gesteld door specialist waar patiënt voor andere aandoening onder behandeling was.

Tabel 4 Type behandeling van patiënten met hyperthyreoïdie naar chronologische volgorde

	1 ^e behandeling	2 ^e behandeling	3 ^e behandeling
Medicatie	57	4	2
Radio-actief jodium	1	5	3
Sub-totale strumectomie	2	4	1
Niet behandeld/anders	4	–	–

Tabel 5 Resultaten van behandeling van hyperthyreoïdie op korte termijn

	Medicamenteus n=57	RAJ n=9	Operatief n=7
Euthyreoidie	51	8	5
Hypothyreoïdie	–	1	–
Patiënt behoudt hyperthyreoïdie	6	–	2

pothyreoot geworden en 25 patiënten gebruikten hun medicatie nog.

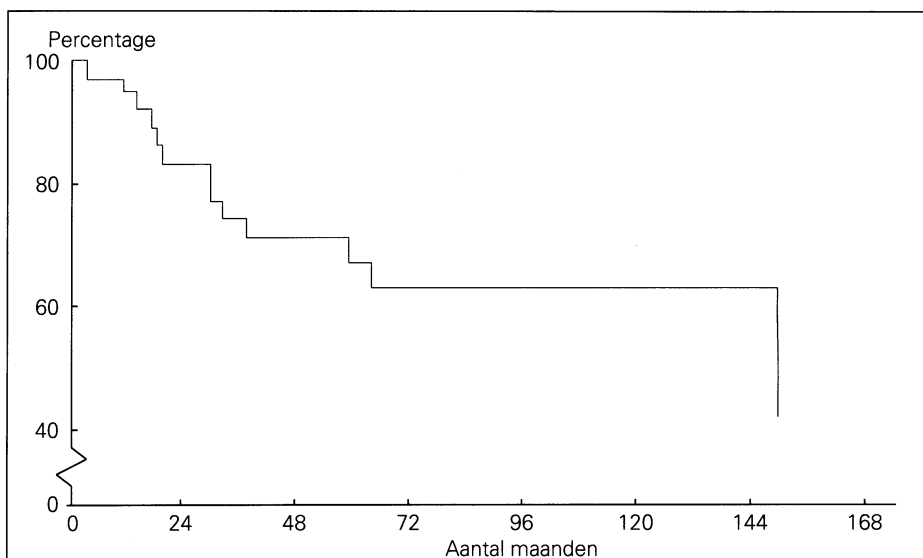
Beschouwing

Deze studie heeft de beperkingen van een retrospectief onderzoek. Dit is – gezien de aard van het registreren volgens de CMR-methode en de daarbij behorende discipline, en gezien de verzamelde data – geen probleem, behalve met betrekking tot de presentatie van klachten en symptomen. Deze gegevens – die overigens voor alle patiënten zijn gecategoriseerd aan de hand van het medisch dossier inclusief de aanwezige specialistenbrieven – zijn daarom alleen vergelijkenderwijs als parameter gebruikt bij het analyseren van de verschillen tussen laat herkende patiënten.

De uitkomsten bevestigen dat schildklierfunctiestoornissen, en vooral hypothyreoïdie, aandoeningen zijn die vrouwen treffen. Als risicofactor komen het belang van schildklierafwijkingen en subtotale strumectomie in de voorgeschiedenis sterk naar voren; deze voorgeschiedenis moet daarom opgetekend worden in de probleemlijst van het medisch dossier. Bij de helft van de patiënten waren geen als zodanig bekende risicofactoren aanwezig.

Ook belangrijke levensgebeurtenissen, zoals het verlies van een geliefde persoon, kunnen het risico op schildklierstoornissen doen toenemen. *Winsa et al.* komen tot dezelfde conclusie bij vrouwen met de ziekte van Graves.²¹ In elk geval is een recente partus (<1 jaar geleden) een risicofactor in de etiologie van thyreoïditis, een aandoening die in deze studie buiten beschouwing is gebleven.³

Het herkennen van hyperthyreoïdie blijkt minder moeilijk dan de literatuur doet vermoeden.¹ Bij bijna de helft van de patiënten werd de diagnose bij de eerste klachtenpresentatie gesteld en binnen een half jaar was zij bij nagenoeg iedereen rond. Slechter was het met het diagnosticeren van hypothyreoïdie gesteld: dit ziektebeeld werd in deze twee praktijken bij slechts 1 op de 5 patiënten direct herkend en in 18 procent van de gevallen was er een doctor's delay van meer dan zes maanden.



Figuur Het percentage patiënten dat euthyreoot bleef na medicamenteuze behandeling (n=51)

Het beeld bij de niet-herkende patiënten week af van hetgeen in de literatuur wordt beschreven; volgens deze publikaties zou de huisarts vooral misleid worden door depressies en dementiële beelden.^{24,22} In ons onderzoek ging het om oudere vrouwen zonder schildklierafwijkingen in de voorgeschiedenis. De patiënten met hypothyreoïdie leden opvallend vaak aan cardiale en cerebrovasculaire aandoeningen. Ook klachten over de stem en een dik, opgeblazen gezicht zetten de dokter niet op het spoor van een te lage schildklierwerking. Toch wordt volgens de NHG-standaard een opgeblazen gezicht bij 85 procent van de patiënten met hypothyreoïdie gemeld, terwijl stem- en spraakstoornissen bij 70 procent voorkomen.⁹ Deze bevindingen vormen aanleiding om bij genoemde weinig specifieke klachten toch ook aan hypothyreoïdie te denken.

In deze studie met kleine aantallen patiënten traden in ruim 70 procent van de gevallen recidieven op na een subtotale thyreoïdectomie. In de literatuur wordt juist het ontstaan van hypothyreoïdie na thyreoïdectomie gemeld (in 35-50 procent van de gevallen).¹⁷⁻¹⁹ Ook de behandeling

met radio-actief jodium is hierom berucht: in 20-70 procent van de gevallen treedt op den duur hypothyreoïdie op.^{11,14,15} Alleen *Corstens* komt tot lagere cijfers: na een mediane follow-up van 2,3 jaar was slechts 4 procent hypothyreoot, terwijl het recidiefpercentage voor hyperthyreoïdie met 12,5 procent hoog was.¹³ Gezien de hoge recidiefkans in deze studie zijn beide behandelingen blijkbaar (te) voorzichtig toegepast.

De resultaten van medicamenteuze behandeling op korte en lange termijn stemmen overeen met die in de literatuur. Op korte termijn wordt bij 90 procent van de hyperthyreote patiënten succes geboekt en medicatie is dus, analoog aan de mening van de internisten, de behandeling die het eerst in aanmerking komt.²³ Bij de helft van de patiënten met hyperthyreoïdie die medicamenteus behandeld zijn, geneest de aandoening. Ook de NHG-standaard spreekt in dit verband over 40-50 procent kans op langdurige remissie.⁹ *Irvine et al.*, die patiënten bestudeerden die gemiddeld 7,6 jaar in remissie waren, kwamen tot 60 procent euthyreoïdie.¹² Onze gunstige resultaten zijn behaald met overwegend behandeling met de titratiemethode. Het ge-

melde grotere risico op recidieven met deze methode kon in dit onderzoek niet worden bevestigd.

Dankbetuiging

Dank aan M. Hendriks, H. Bor en K. Bakx voor hun bijdrage aan het verzamelen en bewerken van de gegevens.

Literatuur

- 1 Van Es A, Geerdink RA. Schildklierziekten. Utrecht: Bunge, 1988. Practicum huisartsgeneeskunde.
- 2 Haak A, Kootte AMM. Herken uw klassieken; de primaire hypothyreoïdie. Ned Tijdschr Geneesk 1985; 129: 1809-11.
- 3 Pop VJM, De Rooy HAM, Vader HL, et al. Voorkomen van postpartale schildklierfunctiestoornissen in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136: 917-21.
- 4 Schipperijn AJM. Depressie soms de belangrijkste uiting van hypothyreoïdie. Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137: 2009-12.
- 5 Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Huygen FJA, Lagro-Janssen ALM. Ziekten in de huisartspraktijk. Utrecht: Bunge, 1990.
- 6 Lamberts H, Brouwer HJ, Mohrs J. Reason for encounter and episode and process-oriented standard output from the Transition Project. Amsterdam: University of Amsterdam, 1991.
- 7 Van der Velden J, De Bakker DH, Claessens AAMC, Schellevis FG. Een nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Basisrapport: Morbiditeit in de huisartspraktijk. Utrecht: Nivel, 1991.
- 8 Eggertsen R, Petersen K, Lundberg PA, et al. Screening for thyroid disease in a primary care unit with a thyroid stimulating hormone assay with a low detection limit. BMJ 1988; 297: 1586-91.
- 9 Pop V, Boer AM, Winants Y, et al. NHG-Standaard Functiestoornissen van de schildklier. Huisarts Wet 1993; 36: 143-9.
- 10 Krenning EP, Henneman G. Thyreostatica. Geneesmiddelenbulletin 1986; 20: 63-8.
- 11 Henneman G, Krenning EP, Sankaranarayanan K. De plaats van radio-actief jodium bij de behandeling van hyperthyreoïdie. Ned Tijdschr Geneesk 1986; 130: 1930-5.
- 12 Irvine WJ, Toft AD, Lidgard GP, et al. Spectrum of thyroid function in patients remaining in remission after anti-drug therapy for thyrotoxicosis. Lancet 1977; ii: 179-81.
- 13 Corstens FHM. Hyperthyreoïdie en radio-actief jodium [Dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1980.
- 14 Doorenbos H. Behandeling van hyperthyreoïdie: wie is er bang voor radio-actief jodium? Ned Tijdschr Geneesk 1986; 130: 1923-6.
- 15 Van der Griend AJ. Hyperthyreoïdie, radio-actief jodium en daarna [Dissertatie]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1969.
- 16 Falkenberg M, Nillson OR, Rosenqvist U. Value of thyroid follow-up registers. Scand J Prim Health Care 1987; 5: 181-5.
- 17 Van Welsum M, Feltkamp TEW, De Vries MJ, et al. Hypothyroidisme after thyroidectomy for Graves' disease. A search for an explanation. BMJ 1974; ii: 755-6.
- 18 Michie W, Peggs CAS, Bewher PD. Prediction of hypothyroidism after partial thyroidectomy for thyrotoxicosis. BMJ 1972; i: 13-7.
- 19 Wiersinga WM, Krenning EP. Schildklierziekten. Alphen aan den Rijn: Samsom Stafleu, 1988.
- 20 Shafer RB, Nuttall FQ, Pollak K, Kuisk H. Thyroid function after radiation and surgery for head and neck cancer. Arch Intern Med 1975; 135: 843-6.
- 21 Winsa B, Adami HO, Bergström R, et al. Stressful life events and Graves' disease. Lancet 1991; 338: 1475-9.
- 22 Jadresic DP. Psychiatric aspects of hyperthyroidism. J Psychosomat Res 1990; 34: 603-15.
- 23 Haak A, Geelhoed-Duyvestijn P, Hermans J, Van der Heide D. Diagnosis and treatment of Graves disease. Result of a survey of Dutch internists. Neth J Med 1989; 34: 64-71.