

Ouderen met subklinische hypothyreoïdie hebben geen baat bij levothyroxine

Robert Du Puy, Rosalinde Poortvliet, Wendy den Elzen, Simon Mooijaart, Jacobijn Gussekloo

Huisartsen weten soms niet goed hoe ze met subklinische hypothyreoïdie (verhoogd TSH, normaal fT4) moeten omgaan. Dit geldt vooral wanneer het om ouderen gaat: ongeveer 1 op de 5 vrouwen boven de 65 jaar heeft deze afwijkende waarden. Sommige huisartsen starten direct met levothyroxinebehandeling en intensief bloedprikken, ook wanneer er geen klachten zijn. Andere huisartsen doen helemaal niets. De NHG-Standaard Schildklierandoeningen voorziet niet in eenduidige aanwijzingen. Zeker nu de huisartsenpopulatie ouder wordt en patiënten thuis hun laboratoriumuitslagen kunnen inzien, is er een grote behoefte aan wetenschappelijk onderbouwde adviezen.

CASUS: 74-JARIGE VROUW MET VERHOOGD TSH

Een 74-jarige relatief gezonde vrouw komt bij haar huisarts met de vraag of ze met schildkliermedicatie moet starten. Ze heeft online de uitslagen van haar jaarlijkse screenende bloedonderzoek bekeken en is geschrokken van het verhoogde TSH van 7,4 mIU/L. Dat lijkt al jaren langzaam te stijgen, terwijl het fT4 normaal blijft (14,2 pmol/L). Ze heeft geen klachten, krijgt voldoende jodium binnen en er komen geen schildklierziekten voor in de familie. De huisarts twijfelt over het te volgen beleid, maar weet mevrouw gerust te stellen en adviseert af te wachten. Een jaar later is ze nog steeds klachtenvrij, het TSH 7,6 mIU/L en het fT4 nog steeds normaal (14,0 pmol/L).

Volgens schattingen heeft zeker 1 op de 5 vrouwen en 1 op de 8 mannen van 65 jaar en ouder in de eerste lijn bij bloedonderzoek een verhoogd thyroïdstimulerend hormoon (TSH) met een normaal vrij T4 (fT4). Daarmee hebben ze subklinische hypothyreoïdie.¹ Bij het ouder worden zien we steeds meer veranderingen in schildklieranatomie en -functie, en neemt de prevalentie van subklinische hypothyreoïdie toe. Maar of dit de gezondheid en levensverwachting van oudere personen (arbitrair ≥ 65 jaar) beïnvloedt, was tot nu toe niet duidelijk.^{2,3} Als huisartsen bevinden we ons daarom geregeld in een lastige situatie wanneer bij screenend labonderzoek alleen de TSH-waarde verhoogd is. Moeten we deze waarde als een ziekte beschouwen? Of moeten we de patiënt geruststellen? Spreken we af regelmatig bloed te laten prikken? Of moeten we

al met levothyroxine starten? Het proefschrift *Subclinical hypothyroidism in community-dwelling older people* geeft huisartsen die met dergelijke vragen zitten meer handvatten.

WAT IS BEKEND?

Subklinische hypothyreoïdie

Subklinische hypothyreoïdie wordt gedefinieerd als een verhoogd TSH (de normaalwaarden liggen bij de meeste laboratoria tussen 0,4 en 4,0 mIU/L) met een normaal fT4 (normaalwaarden bij de meeste laboratoria tussen 9,0 en 24,0 pmol/L), bij herhaalde metingen.⁴ De diagnose is niet afhankelijk van de aan- of afwezigheid van eventuele klachten.⁴ Ongeveer 35% van patiënten met subklinische hypothyreoïdie keert binnen een jaar spontaan weer terug naar normale schildklierwaarden.⁵ Hoewel de consensus is dat alleen fT4 activiteit vertoont door het basale metabolisme aan te sturen en dus voor klachten kan zorgen, geven sommige patiënten aan ook bij alleen afwijkende TSH-waarden al klachten te ervaren, zoals vermoeidheid, kouwelijkheid, traagheid, haaruitval, obstipatie of wisselingen in stemming of concentratie.⁶ Oorzaken en consequenties van subklinische hypothyreoïdie zijn vaak onduidelijk. Zo zijn symptomen vaak afwezig of aspecifiek.⁶ Bovendien blijkt de aan- of afwezigheid van symptomen de diagnose of het resultaat van de behandeling niet te voorspellen.⁶ Bij ouderen komt subklinische hypothyreoïdie veel vaker voor ($> 20\%$ boven de 65 jaar) dan in jongere populaties. Het komt bij ouderen ook vaker voor dan alle andere schildklierafwijkingen bij elkaar opgeteld (hyperthyreoïdie 0,8-1,3%, subklinische hyperthyreoïdie 0,6-9,8% en hypothyreoïdie 0,2-5,3%).¹ Afwijkende TSH-waarden worden bij ouderen in de eerste lijn vaak niet gevonden vanwege een klinisch vermoeden, maar als een toevalsbevinding bij een screenend of 'APK'-laboratoriumonderzoek.¹ De genoemde aspecten kunnen bij oudere patiënten en huisartsen aanzienlijke twijfel geven over de beste diagnostische aanpak en eventuele behandeling.⁷

Consequenties

Ondanks ruim 60 jaar aan onderzoek is er veel tegenstrijdig

DE KERN

- Subklinische hypothyreoïdie (verhoogd TSH en normaal fT4) komt bij ouderen (arbitrair ≥ 65 jaar) veel voor en wordt in de eerste lijn vaak per toeval gevonden.
- Nieuwe onderzoeken laten zien dat subklinische hypothyreoïdie bij ouderen niet samenhangt met achteruitgang in onder andere cognitief en fysiek functioneren, ADL, stemming, anemie of overleving.
- Behandelen met levothyroxine blijkt geen verbetering te geven voor oudere patiënten op onder andere symptoomlast, cognitief en fysiek functioneren, bloeddruk, BMI, anemie of overleving.
- Huisartsen kunnen medicalisering bij ouderen met subklinische hypothyreoïdie tegengaan door patiënten te ontlasten van regelmatig bloedprikken, terughoudend te zijn met medicatie en potentiële oversuppletie terug te brengen.

bewijs over mogelijke verbanden tussen subklinische hypothyreoïdie en bijvoorbeeld cognitief en lichamelijk functioneren, welbevinden en overlijden. In sommige onderzoeken of populaties blijken dergelijke verbanden evident, terwijl ze in andere totaal afwezig of zelfs omgekeerd zijn.⁸⁻¹⁷ Sommige onderzoeken vinden ook een hoger risico op anemie in de aanwezigheid van subklinische hypothyreoïdie, en speculeren zelfs over een causaal verband. In andere onderzoeken is dit verband echter afwezig.¹⁸ Doordat onderzoekers uiteenlopende definities van subklinische hypothyreoïdie hanteren, er verschillen zijn in (kleine of bijzondere) onderzoekspopulaties, onderzoeksontwerp of gekozen uitkomstpunten blijkt het moeilijk om eenduidig vast te stellen of subklinische hypothyreoïdie tot negatieve gezondheidsuitkomsten leidt. De NHG-Standaard Schildklieraandoeningen reflecteert op deze onzekerheid met de zin 'de relatie met eventuele klachten is niet altijd duidelijk'.⁴

WAT IS NIEUW?

Consequenties

In het proefschrift *Subclinical hypothyroidism in community-dwelling older people* worden onderzoekspopulaties gepoold en de verschillende definities, onderzoeksontwerpen en uitkomstmaten geharmoniseerd, zodat eerder onbeantwoorde vraagstukken opgelost kunnen worden.

De eerste hoofdstukken van het proefschrift behandelen de vraag of subklinische hypothyreoïdie samenhangt met (negatieve) klinische en biologische uitkomstmaten. Deze kon worden beantwoord door de individuele patiëntgegevens uit 4 prospectieve cohorten (Japan, Nieuw-Zeeland, Nederland en het Verenigd Koninkrijk; 2116 zelfstandig wonende ouderen van ≥ 80 jaar) via een meta-analyse opnieuw te coderen en analyseren. Op baseline, maar ook bij jaarlijkse controles voor minimaal 5 jaar, bleek dat subklinische hypothyreoïdie geen

verband houdt met onder andere een achteruitgang in cognitief of lichamelijk functioneren, ADL, depressieve symptomen of sterfterisico.¹⁹

Voor een ander internationaal onderzoek hebben we de individuele patiëntgegevens uit 16 internationale cohorten opnieuw geanalyseerd (2930 zelfstandig wonende deelnemers van 65 jaar of ouder met subklinische hypothyreoïdie, mediane follow-up van 5,7 jaar). We vonden geen verband met het risico op het ontwikkelen van anemie.²⁰

We kunnen concluderen dat subklinische hypothyreoïdie bij thuiswonende ouderen niet samenhangt met klinisch of biologisch relevante uitkomstmaten.

Behandelverschillen tussen huisartsen

Nu patiënten steeds vaker hun eigen laboratoriumuitslagen online kunnen inzien, inclusief de 'roodgekleurde cijfers', en op internetfora goedbedoeld maar soms onjuist medisch advies kunnen vinden, is onder huisartsen de behoefte aan wetenschappelijk onderbouwde adviezen over medicamenteuze behandeling groter dan ooit.^{21,22} Hoewel de Amerikaanse en Europese richtlijnen en de NHG-Standaard grotendeels dezelfde adviezen geven, blijken huisartsen heel verschillend om te gaan met subklinische hypothyreoïdie bij ouderen. Er bestaat een grote variatie wat betreft onder meer de keuze om wel of niet medicamenteuze behandeling te starten, doseringen en follow-up. Uit vignetonderzoeken onder huisartsen kwam naar voren dat ze bij 34% van de casussen van ouderen met subklinische hypothyreoïdie toch levothyroxine voorschreven.²³ De NHG-Standaard raadt routinematig behandelen niet aan, maar laat desondanks ruimte voor een proefbehandeling wanneer de patiënt dit wenst en aan de voorwaarden voldoet.⁴

Behandeling

Voor het proefschrift hebben we ook onderzocht of behandeling met levothyroxine langetermijnvoordelen opleverde. We gaan eerst in op de resultaten van het TRUST-onderzoek, het grootste internationale dubbelblind gerandomiseerde klinische onderzoek tot nu toe. Dat telde 737 zelfstandig wonende ouderen van 65 jaar en ouder met subklinische hypothyreoïdie, die zijn geworven in Nederland, Ierland, het Verenigd Koninkrijk en Zwitserland. Dit onderzoek vergeleek ten minste 12 maanden behandeling met levothyroxinetabletten met een even lange behandeling met placebotabletten. In beide groepen werd de dosering omhoog of omlaag getitreerd op basis van regelmatige TSH-controles (*mock*-titraties in de placebogroep). De deelnemers, laboratoria, huisartsen en onderzoekers bleven geblindeerd voor de uitkomsten. De primaire uitkomstmaten waren hypothyreoïdiesymptoomlast (onder andere vermoeidheid, gewichtstoename en kouwelijkheid). Daarnaast is een reeks aan secundaire uitkomstmaten voor minimaal 12 maanden regelmatig getoetst. Op zowel de korte termijn als na een jaar follow-up werd anders dan in de placebogroep in de levothyroxinegroep een beoogde daling in TSH gevonden (door de levothyroxinesuppletie). Er waren



De huisarts kan oudere patiënten met subklinische hypothyreoïdie geruststellen en terughoudend zijn met diagnostisch vervolgonderzoek of levothyroxinebehandeling.

Foto: Shutterstock

echter geen voordelen op onder andere hypothyreoïdie-symptomen, vermoeidheid, kwaliteit van leven, knijpkracht, bloeddruk, BMI, hemoglobine of het optreden van bijwerkingen.^{24,25}

Verder beschrijft het proefschrift het IEMO 80-plusonderzoek, dat exact dezelfde onderzoeksopzet als het TRUST-onderzoek had, met een iets oudere doelgroep. Bij 251 zelfstandig wonende ouderen van 80 jaar en ouder met subklinische hypothyreoïdie vonden de onderzoekers ook geen voordeel na ten minste 12 maanden behandeling met levothyroxine.²⁶

De uitkomsten van beide onderzoeken onderschrijven de conclusie dat routinematig behandelen met levothyroxine een proefbehandeling niet zinvol zijn voor ouderen met subklinische hypothyreoïdie.

De onderzoeken in het proefschrift onderscheiden zich van eerdere onderzoeken doordat de individuele patiëntgegevens uit eerdere cohorten zijn gepoold en opnieuw zijn geanalyseerd. Daarnaast waren de uitkomstmaten en onderzoeksontwerpen, ook bij de klinische trials, geharmoniseerd. Er is bewust voor gekozen om voor ouderen relevante uitkomstmaten te gebruiken. De deelnemers zijn geworven uit huisartsenpopulaties om de dagelijkse praktijk zo accuraat mogelijk te benaderen. Dankzij deze technieken bleek er eindelijk voldoende statistische bewijskracht om de vragen uit de inleiding te kunnen beantwoorden.

Het is belangrijk om te melden dat er altijd subgroepen bestaan voor wie de conclusies uit dit proefschrift niet een-op-een gelden. Denk aan oudere patiënten met subklinische hypothyreoïdie met een TSH groter dan 10 mIU/L, met schildklierbeïnvloedende medicatie, zoals lithium of amiodaron, met een schildklieroperatie of bestraling in de voorgeschiedenis, of bij wie de jodium- of seleniumspiegels niet hoog genoeg zijn. Deze situaties zijn echter zo zeldzaam dat huisartsen hier in de dagelijkse praktijk geen rekening mee hoeven te houden.

BESCHOUWING

Uit onderzoek blijkt niet dat subklinische hypothyreoïdie met symptomen gepaard gaat of negatieve gevolgen heeft. Bovendien blijkt routinematig behandelen met levothyroxine geen korte- of langetermijnvoordelen op te leveren. Daarnaast neemt het risico op oversuppletie toe met de leeftijd en de duur van de behandeling, waarmee eventuele bijbehorende risico's stijgen, zoals osteoporose, fracturen en aritmie.^{27,28} Volgens schattingen wordt 15-40% van alle oudere levothyroxinegebruikers overgesuppleerd.²⁹ Adviseer oudere patiënten daarom terughoudend te zijn met aanvullende en vaak levenslange diagnostiek, en zie af van dagelijkse suppletie met levothyroxine en bijbehorende titratie stappen. Om huisartsen meer houvast te geven in de spreekkamer

moet de NHG-Standaard Schildklierandoeningen aangepast worden aan de nieuwe onderzoeksgegevens. Aanvullende informatie via bijvoorbeeld Thuisarts.nl (deze informatie is momenteel niet beschikbaar) kan voor patiënten een belangrijk hulpmiddel zijn om subklinische hypothyreoïdie beter te begrijpen en eventuele diagnostische en behandelopties af te wegen.

Toekomstig onderzoek is nodig om de schildklierbiologie, en hoe deze over de tijd verandert, verder op te helderen. Zo is subklinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap waarschijnlijk gerelateerd aan een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties, maar lijken er geen gezondheidsrisico's meer te bestaan vanaf 65 jaar en ouder.³⁰ Waar het exacte kantelpunt ligt qua gezondheidseffecten is op dit moment nog onduidelijk.

Daarnaast weten we nog niet of patiënten die (mogelijk al decennia) levothyroxine krijgen ook veilig kunnen afbouwen of misschien zelfs kunnen stoppen, met behoud van gezondheid, welbevinden en een normale schildklierfunctie. Het RELEASE-onderzoek moet daarover duidelijkheid verschaffen. Daarin wordt levothyroxine stapsgewijs en gecontroleerd afgebouwd bij 360 deelnemers van 60 jaar en ouder.³¹ Ook kan het interessant zijn om te kijken of de strategie voor het opsporen van schildklierandoeningen bij ouderen in de eerste lijn aangepast kan worden om ongerustheid bij patiënten en onnodig medisch handelen te voorkomen. Dit kan bijvoorbeeld door het verbreden van de TSH-grenzen voordat fT4 gemeten wordt, of door het omdraaien van de volgorde (eerst fT4, en wanneer dit afwijkt, TSH meebepalen).³² Dit is het hoofddoel van het recent gestarte RESTORE-onderzoek.³³

CONCLUSIE

Subklinische hypothyreoïdie komt bij oudere patiënten veel voor en wordt vaak per toeval in laboratoriumonderzoek gevonden. De afwijkende laboratoriumwaarden leiden bij deze groep niet tot achteruitgang in gezondheidsmaten in het cognitieve, fysieke of emotionele domein. Daarnaast blijkt behandeling met levothyroxine geen voordelen te bieden op onder andere symptoomlast, cognitief of fysiek functioneren of levensduur. Daarom kunt u oudere patiënten met subklinische hypothyreoïdie geruststellen en terughoudend zijn met diagnostisch vervolgonderzoek of levothyroxinebehandeling. ■

LITERATUUR

1. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34.
2. Ajish TP, Jayakumar RV. Geriatric thyroidology: an update. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:542-7.
3. Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1962-9.
4. NHG-werkgroep Schildklierandoeningen. NHG-Standaard Schildklierandoeningen. richtlijnen.nhg.org. Utrecht: NHG, 2013.
5. Hennessey JV, Espallat R. Subclinical hypothyroidism: a histori-

- cal view and shifting prevalence. *Int J Clin Pract* 2015;69:771-82.
6. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29:76-131.
7. Allport J, McCahon D, Hobbs FD, Roberts LM. Why are GPs treating subclinical hypothyroidism? Case note review and GP survey. *Prim Health Care Res Dev* 2013;14:175-84.
8. Bano A, Chaker L, Darweesh SK, Korevaar TI, Mattace-Raso FU, Dehghan A, et al. Gait patterns associated with thyroid function: the Rotterdam study. *Sci Rep* 2016;6:38912.
9. Blum MR, Wijsman LW, Virgini VS, Bauer DC, Den Elzen WP, Jukema JW, et al. Subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms among the elderly: a prospective cohort study. *Neuroendocrinology* 2016;103:291-9.
10. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2008;159:329-41.
11. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:733-7.
12. De Jong FJ, Den Heijer T, Visser TJ, De Rijke YB, Drexhage HA, Hofman A, et al. Thyroid hormones, dementia, and atrophy of the medial temporal lobe. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2569-73.
13. De Jongh RT, Lips P, Van Schoor NM, Rijs KJ, Deeg DJ, Comijs HC, et al. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol* 2011;165:545-54.
14. Grabe HJ, Volzke H, Ludemann J, Wolff B, Schwahn C, John U, et al. Mental and physical complaints in thyroid disorders in the general population. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:286-93.
15. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008;148:832-45.
16. Van der Cammen TJ, Mattace-Raso F, Van Harskamp F, De Jager MC. Lack of association between thyroid disorders and Alzheimer's disease in older persons: a cross-sectional observational study in a geriatric outpatient population. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:884.
17. Volzke H, Schwahn C, Wallaschofski H, Dorr M. Review: the association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2421-9.
18. Vitale G, Fatti LM, Prolo S, Girola A, Caraglia M, Marra M, et al. Screening for hypothyroidism in older hospitalized patients with anemia: a new insight into an old disease. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1825-7.
19. Du Puy RS, Poortvliet RKE, Mooijaart SP, Den Elzen WPJ, Jagger C, Pearce SHS, et al. Outcomes of thyroid dysfunction in people aged eighty years and older: an individual patient data meta-analysis of four prospective studies (Towards Understanding Longitudinal International Older People Studies Consortium). *Thyroid* 2021;31:552-62.
20. Wopereis DM, Du Puy RS, Van Heemst D, Walsh JP, Bremner A, Bakker SJL, et al. The relation between thyroid function and anemia: a pooled analysis of individual participant data. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3658-67.
21. Redelmeier DA, Kraus NC. Patterns in patient access and utilization of online medical records: analysis of MyChart. *J Med Internet Res* 2018;20:e43.
22. Wiersinga WM. Therapy of endocrine disease: T4 + T3 combination therapy: is there a true effect? *Eur J Endocrinol* 2017;177:R287-96.

23. Den Elzen WP, Lefebvre-van de Fliert AA, Virgini V, Mooijaart SP, Frey P, Kearney PM, et al. International variation in GP treatment strategies for subclinical hypothyroidism in older adults: a case-based survey. *Br J Gen Pract* 2015;65:e121-32.
24. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017;376:2534-44.
25. Du Puy RS, Poortvliet RKE, Mooijaart SP, Stott DJ, Quinn T, Sattar N, et al. No effect of levothyroxine on hemoglobin in older adults with subclinical hypothyroidism: pooled results from 2 randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e2339-e47.
26. Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ, Kearney PM, Rodondi N, Westendorp RGJ, et al. Association between levothyroxine treatment and thyroid-related symptoms among adults aged 80 years and older with subclinical hypothyroidism. *JAMA* 2019;322:1977-86.
27. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001;142:838-42.
28. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL, Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001;134:561-8.
29. Taylor PN, Iqbal A, Minassian C, Sayers A, Draman MS, Greenwood R, et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels-balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med* 2014;174:32-9.
30. Maraka S, Ospina NM, O'Keefe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2016;26:580-90.
31. Leiden UMC. RELEASE studie. Beschikbaar via: <https://www.lumc.nl/org/pheg/research/research-s/eerstelijns-ouderengeneeskunde/release-studie/?setlanguage=English&setcountry=en>. Geraadpleegd op 10 oktober 2022.
32. Bosma M, Du Puy RS, Ballieux B. Screening for thyroid dysfunction with free T4 instead of thyroid stimulating hormone (TSH) improves efficiency in older adults in primary care. *Age Ageing* 2022;51:afac215.
33. Leiden UMC. RESTORE studie. Beschikbaar via: <https://www.lumc.nl/org/pheg/research/research-s/eerstelijns-ouderengeneeskunde/restore-studie/>. Geraadpleegd op 10 oktober 2022.

Du Puy RS, Poortvliet RKE, Den Elzen WPJ, Mooijaart SP, Gussekloo J. Ouderen met subklinische hypothyreoïdie hebben geen baat bij levothyroxine. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10.1007/s12445-022-2160-0. Leiden Universitair Medisch Centrum, afdeling Public Health en Eerstelijns Geneeskunde, Leiden: dr. R.S. Du Puy, huisarts, onderzoeker, r.s.dupuy@outlook.com; dr. R.K.E. Poortvliethuisarts, senior onderzoeker; prof. dr. J. Gussekloo, hoogleraar Eerstelijns geneeskunde. Afdeling Interne Geneeskunde, Sectie Ouderengeneeskunde: prof. dr. S.P. Mooijaart, hoogleraar Internist-ouderengeneeskunde. Amsterdam UMC, locatie AMC, afdeling Klinische Chemie, Amsterdam: dr. W.P.J. den Elzen, klinisch chemicus, senior onderzoeker. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.