

Hypothyreoïdie na stoppen met roken

INLEIDING

Roken is een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten en verhoogt de kans op longcarcinoom en andere maligniteiten. Ook COPD is een ernstig gevolg van langdurig roken. Stoppen met roken komt de gezondheid van patiënten vrijwel altijd ten goede. Huisartsen en praktijkondersteuners steken hier terecht veel energie in. Praktijkondersteuners hebben spreekuren om patiënten te begeleiden bij het stoppen met roken. Huisartsen en praktijkondersteuners weten echter meestal niet dat rookgedrag ook invloed heeft op de schildklierfunctie, waardoor stoppen onverwachte gevolgen kan hebben. Onderstaande casus zijn hiervan een illustratie.

BESCHOUWING

In beide casus ontwikkelen de patiëntes een hypothyreoïdie nadat ze zijn gestopt met roken. Bij patiënte A raakt de hypothyreoïdie zelfs in remissie als ze weer met roken begint en recideert deze als ze jaren later opnieuw met roken stopt. Haar

Samenvatting

Boukes FS, Wiersma T, Elte JWF. Hypothyreoïdie na stoppen met roken. *Huisarts Wet* 2015;58(7):386-8.

In deze klinische les bespreken we twee patiënten bij wie kort nadat ze met roken zijn gestopt een hypothyreoïdie ontstaat. Bij de eerste casus raakt de hypothyreoïdie in remissie als de patiënte weer gaat roken en ze wordt opnieuw hypothyreoïd als ze tien jaar later weer met roken stopt. De NHG-Standaard en de NIV-richtlijn Schildklierfunctiestoornissen maken geen melding van een verband. In de literatuur zijn gegevens terug te vinden over het verband tussen schildklierfunctiestoornissen en rookgedrag. Rokers hebben een verlaagde kans op hypothyreoïdie en subklinische hypothyreoïdie. De eerste drie jaar nadat mensen met roken zijn gestopt is de kans op het ontstaan van hypothyreoïdie verhoogd, het eerste jaar zelfs met een factor 7. Ook blijkt hyperthyreoïdie bij rokers significant vaker voor te komen. Een pathofysiologisch mechanisme is ten dele opgehelderd. Na stoppen met roken komt het de novo ontstaan van antistoffen tegen thyreoperoxidase (betrokken bij de aanmaak van schildklierhormoon) en thyroglobuline (het transporteiwit van het schildklierhormoon) relatief vaker voor. Het lijkt erop dat roken beschermt tegen het ontstaan van deze antistoffen. Hoe we dat moeten verklaren is nog niet duidelijk. Vooral nog luidt het advies dat huisartsen bij mensen die onlangs zijn gestopt met roken extra alert moeten zijn op klachten die kunnen passen bij hypothyreoïdie en laagdrempelig schildklierfunctieonderzoek moeten doen.

Casus A

Patiënt A is een 43-jarige vrouw die de huisarts bezoekt omdat ze hulp wil bij stoppen met roken. Ze is zeer gemotiveerd. Eén ding wil ze echter wel graag weten: 'Krijg ik het weer aan mijn schildklier als ik met roken stop?' De huisarts reageert verbaasd en mevrouw vertelt dat haar schildklier tien jaar geleden onvoldoende ging werken na een eerdere stoppoging, met alle klachten van dien, waaronder gewichtstoename. Zij heeft toen een half jaar levothyroxine gebruikt. Na afbouw hiervan bleef de schildklier goed werken, maar volgens de patiënte kwam dat omdat ze weer was gaan roken. De huisarts is niet op de hoogte van een mogelijke relatie en stelt haar gerust.

De patiënte komt onder begeleiding van de praktijkondersteuner en stopt snel daarna met roken. Ze gebruikt twee weken nicotinepleisters.

De laatst bekende waarde voor de schildklierfunctie is tien jaar oud en is een half jaar na het staken van de destijds gebruikte levothyroxine gemeten (TSH 3,8 mIU/l). Omdat de patiënte er niet gerust op is wordt de schildklierfunctie op haar verzoek na het stoppen met roken regelmatig gecontroleerd. Al snel blijkt deze weer af te wijken (1 maand na staken: TSH 10,38 mIU/l, FT4 13,7 pmol/l; na twee maanden: TSH 19,37, FT4 10,9) en na drie maanden is er sprake van hypothyreoïdie (TSH 58,72, FT4 9,0). De patiënte krijgt levothyroxine voorgeschreven en na een geleidelijke opbouw naar een ochtenddosering van 125 microgram is ze goed ingesteld (TSH rond de 2 mIU/l en FT4 rond de 15 pmol/l). Tot dusver rookt patiënte niet en ze gebruikt haar schildkliermedicatie trouw.

Casus B

Patiënt B is een zestigjarige vrouw die de huisarts bezoekt in verband met het verzoek om een 'APK-keuring'. Zij rookt vanaf haar zestiende, ongeveer tien sigaretten per dag. Anamnese en lichamelijk onderzoek leveren geen bijzonderheden op. Ook oriënterend laboratoriumonderzoek is niet afwijkend (onder andere TSH 2,90). Ze krijgt leefstijladviezen, waaronder het advies om te stoppen met roken.

Een jaar later komt ze opnieuw. Ze is een half jaar eerder gestopt met roken. Ze heeft heesheidsklachten en haar kinderen hebben haar gewezen op haar dikker geworden hals. De huisarts voelt hier een weke zwelling, zonder afwijkende lymfklieren. Hij verwijst de patiënte naar de kno-arts, vooral om een afwijking aan de stembanden als gevolg van het langdurige roken uit te sluiten. Tevens verricht hij bloedonderzoek. Hieruit blijkt dat er sprake is van hypothyreoïdie (TSH 36,71, FT4 9,2). In afwachting van het resultaat bij de kno-arts start de huisarts suppletie met levothyroxine.

De kern

- Hypothyreoïdie komt bij rokers minder vaak voor dan bij niet-rokers.
- De eerste jaren nadat mensen zijn gestopt met roken is de kans op het ontstaan van hypothyreoïdie verhoogd.
- Dit fenomeen heeft mogelijk te maken met het feit dat roken het ontstaan van antistoffen tegen thyreoperoxidase (TPO-AS) en thyroglobuline (Tg-AS) tegengaat.
- Bij mensen die kort geleden zijn gestopt met roken moeten huisartsen alert zijn op het ontstaan van hypothyreoïdie en bij klachten laagdrempelig een TSH- en FT4-bepaling doen.

De kno-arts stelt dat er niet zozeer sprake is van heesheid, als wel van een krakende stem. Bij onderzoek vindt hij geen afwijkingen aan de stembanden. De echo van de hals geeft een beeld dat past bij M. Hashimoto: een vergrote, echo-arme schildklier met een drietal kleine nodi. De patiënte krijgt een verwijzing naar de internist. Door de suppletie via de huisarts is de patiënte inmiddels euthyreoot: TSH 2,69, FT4 16,4. Verder passen de door de internist aangevraagde afwijkende TPO-antistoffen (AS) (652 IU/ml, sterk verhoogd) bij de diagnose M. Hashimoto. Na een jaar wordt de patiënte voor verdere begeleiding terugverwezen naar de huisarts. Het gaat goed met haar. Ze rookt niet en gebruikt 100 microgram levothyroxine per dag.

huisarts blijkt van een mogelijke relatie niet op de hoogte. Als zich bij een tweede patiënte (patiënte B) kort daarna hetzelfde fenomeen voordoet, komt bij de huisarts de vraag op of de kans op hypothyreoïdie na stoppen met roken daadwerkelijk verhoogd is. De meest recente versies van de NHG-Standaard Schildklieraandoeningen en de NIV-richtlijn Schildklierfunctiestoornissen maken geen melding van een relatie tussen stoppen met roken en hypothyreoïdie, maar beschrijven uitsluitend een grotere kans op het krijgen van de ziekte van Graves (hyperthyreoïdie) en oftalmopathie bij rokers.^{1,2} Bij rokers is er ook een kleinere kans op remissie van laatstgenoemde aandoeningen. Dat de genoemde richtlijnen geen informatie bevatten over het ontstaan van hypothyreoïdie nadat de patiënt is gestopt met roken, wijst erop dat het om een relatief onbekend fenomeen gaat. In deze klinische les beschrijven we de epidemiologie van hypothyreoïdie in relatie met (stoppen met) roken. Tevens gaan we in op mogelijke pathofysiologische mechanismen.

Epidemiologie

Een aantal onderzoeken heeft een significante relatie tussen hypothyreoïdie en roken aangetoond. Het eerste betreft het HUNT-onderzoek in een Noorse regio, waarbij onder 34.851 personen navraag werd gedaan naar de rookgewoontes en het TSH, en bij wie men indien dat afweek tevens het vrij-T4 heeft bepaald.³ Bij beide geslachten hadden rokers gemiddeld lagere TSH-waarden dan degenen die gestopt waren met roken en degenen die nooit gerookt hadden. Bij rokende vrouwen was de oddsratio op hypothyreoïdie en subklinische hypothyreoïdie respectievelijk 0,60 (95%-BI 0,38 tot 0,95) en 0,54 (95%-BI 0,45 tot 0,66) vergeleken met degenen die nooit gerookt hadden. Bij mannen waren de corresponderende ratio's respectievelijk 0,51 (95%-BI 0,15 tot 1,73) en 0,37 (95%-BI 0,26 tot 0,52). Vermeldenswaard is dat de kans op hypothyreoïdie de eerste drie jaar na het stoppen is toegenomen.

Deense onderzoekers hebben gekeken naar het door verloskundigen geregistreerde rookgedrag van zwangere Deense vrouwen in de periode 1996 tot 2008 en de kans op het krijgen van een schildklierfunctiestoornis in de periode daarna.⁴ Voor dat laatste gebruikten ze prescriptiegegevens van schildkliermedicatie. Van de 450.842 aanstaande moeders die artsen hadden geïncludeerd, gaven er 89.022 aan te roken en ontwikkelden 8905 (2,0%) een hyper- (n = 3389) of hypothyreoïdie (n =

5516) in de eerste jaren na de geboorte van de baby. De kans op hypothyreoïdie bij de niet-rooksters bedroeg 1,82% versus 1,40% ($p < 0,001$) bij de rooksters. De kans op hyperthyreoïdie in beide groepen was respectievelijk 1,11% en 1,50% ($p < 0,001$). Er bleken zelfs aanwijzingen te zijn voor dosiseffectrelaties tussen roken en beide aandoeningen.

Dezelfde Deense onderzoeksgroep heeft onderzoek gedaan naar de relatie tussen stoppen met roken en de kans op hypothyreoïdie. Het betreft een prospectief case-controlonderzoek, waarin de onderzoekers 140 patiënten met hypothyreoïdie vergeleken met 560 euthyreote controlepersonen, die ze gematcht hadden naar leeftijd, geslacht en regio.⁵ De deelnemers hebben gegevens verstrekt over rookgewoonten, inclusief stoppen met roken, en andere leefstijlfactoren. De onderzoekers hebben de rookgewoonten gecontroleerd door meting van cotinine in de urine (een nicotinemetabooliet). De incidentie van hypothyreoïdie bleek vooral toegenomen bij degenen die kort ervoor met roken waren gestopt. De oddsratio ten opzichte van nooit-rokers bedroeg 7,36 (95%-BI 2,27 tot 23,9) voor stoppen < 1 jaar voordien, 6,34 (95%-BI 2,59 tot 15,3) voor stoppen 1 tot 2 jaar voordien, 0,75 (95%-BI 0,30 tot 1,87) voor stoppen 3 tot 10 jaar voordien en 0,76 (95%-BI 0,38 tot 1,51) voor stoppen meer dan 10 jaar voordien. De resultaten golden voor beide seksen en voor alle leeftijden. Binnen 2 jaar na het stoppen met roken kan men 85% van de gevallen van hypothyreoïdie aan het stoppen toeschrijven. Resumerend is de kans op hypothyreoïdie in de eerste jaren na het stoppen met roken vergroot. De kans op hyperthyreoïdie is juist bij rokers vergroot.

Zowel patiënte A als patiënte B kreeg hypothyreoïdie in de eerste maanden nadat ze met roken was gestopt. Uit de literatuur blijkt dat de kans hierop in die periode met ongeveer een factor 7 vergroot is.⁵ Om te weten of de huisarts bij iedereen die met roken stopt met dit fenomeen rekening moet houden, is informatie over het absolute risico nodig. Hier zijn weinig

Abstract

Boukes FS, Wiersma T, Elte JWF. Hypothyroidism after smoking cessation. *Huisarts Wet* 2015;58(7):386-8.

Two patients who developed hypothyroidism shortly after they stopped smoking are described. In one patient hypothyroidism went into remission when the patient started smoking again but returned when she again gave up smoking 10 years later. The Dutch College of General Practitioners guideline and the Dutch Internists Association (NIV) do not mention this association. There are data in the literature on the association between thyroid disorders and smoking behaviour, with smokers having a lower risk of hypothyroidism and subclinical hypothyroidism. The risk of hypothyroidism is increased in the first 3 years after a person stops smoking and by a factor of 7 in the first year. Hyperthyroidism is also significantly more common among smokers. The underlying pathophysiological mechanism is only partly known. The *de novo* development of antibodies against thyroperoxidase (involved in thyroid hormone synthesis) and thyroglobulin (thyroid hormone transport protein) occurs relatively more often after smoking cessation. Thus it would seem that, for some unexplained reason, smoking protects against the development of these antibodies. For the moment, general practitioners should advise patients who have recently stopped smoking to be alert to symptoms that could be indicative of hypothyroidism and should carry out thyroid function tests.

exacte gegevens over bekend, maar we kunnen het schatten op enkele procenten.³

Mechanisme

De pathofysiologie van de relatie tussen roken en schildklierfunctie is maar ten dele opgehelderd. In het HUNT-onderzoek blijkt sprake van een dosiseffectrelatie: matige rokers hebben hogere TSH-waarden dan zware rokers. Daarnaast lopen in dit onderzoek bij stoppers de TSH-waarden op naarmate ze langer geleden zijn gestopt.³ Er zijn geen aanwijzingen voor een direct stimulerende werking van roken op de schildklierhormoonproductie, zodat het wegvallen daarvan de hypothyreoïdie veroorzaakt. Wel zijn er publicaties die melding maken van een negatieve associatie tussen roken en het voorkomen van antistoffen gericht tegen thyreoperoxidase (TPO-AS), een enzym dat betrokken is bij de productie van schildklierhormoon en antistoffen tegen thyroglobuline (Tg-AS), het transporteiwit van T₄ in het bloed.⁶⁻⁸ Nederlandse onderzoekers hebben een prospectief cohortonderzoek verricht bij 521 euthyreote vrouwen zonder schildklier-auto-antistoffen, die verwant waren aan patiënten met een auto-immuunschildklierziekte. De follow-up bedroeg vijf jaar. In deze periode ontwikkelde 20,1% van de vrouwen TPO- en/of Tg-AS. Blootstelling aan omgevingsfactoren was hetzelfde in de groep die antistoffen ontwikkelde en de twee keer zo grote controlegroep, met uitzondering van roken. Stoppen met roken resulteerde in de onderzoeksgroep in een toename van TPO- en/of Tg-AS in het serum. In deze groep was er sprake van een geringe, maar significante, stijging van het serum-TSH. De oddsratio van roken voor het ontstaan van AS was 0,62 (95%-BI 0,37 tot 1,04) één jaar voor het ontstaan en bij het ontstaan van AS 0,59 (95%-BI 0,35 tot 0,99). Voor TPO-AS alleen lagen deze getallen nog iets lager. Stoppen met roken verhoogt dus het risico op het de novo ontstaan van TPO- en Tg-AS.⁹

Dergelijke bevindingen wijzen erop dat roken tegen auto-immuunhypothyreoïdie beschermt, in het bijzonder de ziekte van Hashimoto, door de productie van antistoffen te onderdrukken. Van patiënte A zijn helaas geen gegevens over antistoffen bekend. Bij patiënte B waren na stoppen met roken de TPO-antistoffen sterk verhoogd en stelde men de diagnose M. Hashimoto.

Het is niet duidelijk hoe we de onderdrukking van anti-stofproductie als gevolg van roken moeten verklaren. Het is mogelijk dat nicotine door middel van binding aan de nicotinerceptoren die aanwezig zijn op CD4⁺-cellen en macrofagen tot onderdrukking van de immunologische activiteit leidt.¹⁰ Ook de betrokkenheid van anatabine, een op nicotine lijkend alkaloid dat aanwezig is in tabak, kunnen we niet uitsluiten. Bij dieronderzoek met muizen met experimenteel opgewekte auto-immuunthyreoïditis zorgde anatabine ervoor dat de ziekte milder verliep.¹¹

Een derde hypothese ziet een rol weggelegd voor thiocynaat, dat wordt gevormd uit het cyanide dat aanwezig is in tabaksrook. Thiocynaat is een competitieve remmer van de opname van jodium uit het bloed met behulp van natriumjodide-symporters (NIS), eiwitten in de celmembranen die tegelijkertijd natrium en jodide uit het bloed de cel binnenbrengen. Als deze remming wegvalt, zou dat kunnen leiden tot tijdelijke overmatige jodiumopname en aldus hypothyreoïdie kunnen veroorzaken.¹²

CONCLUSIE

Roken verlaagt de kans op hypothyreoïdie en vooral de eerste paar jaar na stoppen met roken is de kans op de ontwikkeling van deze ziekte belangrijk verhoogd, om daarna weer tot normale waarden te dalen. Het verantwoordelijke mechanisme is nog grotendeels onduidelijk, maar onderdrukking van de vorming van antistoffen tegen schildklierweefsel lijkt een rol te spelen. Bij mensen die onlangs zijn gestopt met roken en klachten hebben moet de huisarts dan ook alert zijn op deze ziekte en laagdrempelig schildklierfunctieonderzoek aanvragen. ■

LITERATUUR

- 1 Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM, Boer AM, Burgers JS, Bouma M. NHC-Standaard Schildklierandoeningen (tweede herziening). Huisarts Wet 2013;56:320-30. Ook te raadplegen via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-schildklierandoeningen#noter ef-1>.
- 2 Nederlandse internisten vereniging. Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen revisie 2012. http://www.internisten.nl/uploads/w-bv/w-bvPfcPHNuM_aG3xP6luA/Conceptrichtlijn_2012_Schildklierfunctiestoornissen-2012.pdf.
- 3 Asvold BO, Bjørø T, Nilsen TIL, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function. A population-based study. Arch Int Med 2007;167:1428-32.
- 4 Andersen SK, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Smoking reduces the risk of hypothyroidism and increases the risk of hyperthyroidism: evidence from 450,842 mothers giving birth in Denmark. Clin Endocrinol 2014;80:307-14.
- 5 Carlé A, Bülow Pedersen I, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Banke Rasmussen L, et al. Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt autoimmune hypothyroidism - a population-based, case-control study. Clin Endocrinol 2012;77:764-72.
- 6 Strieder TG, Prummel MF, Tijssen JC, Ender E, Wiersinga WM. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinology 2003;59:396-401.
- 7 Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW. Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2004;89:6077-86.
- 8 Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, et al. Smoking is negatively associated with the presence of thyroglobulin autoantibody and to a lesser degree with thyroid peroxidase autoantibody in serum: a population study. Eur J Endocrinol 2008;158:367-73.
- 9 Effraïmidis G, Tijssen JPG, Wiersinga WM. Discontinuation of smoking increases the risk for developing thyroid peroxidase antibodies and/or thyroglobulin antibodies: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1324-8.
- 10 Wiersinga WM. Smoking and thyroid. Clin Endocrinol 2013;79:145-51.
- 11 Caturegli P, De Remigis A, Ferlito M, Landek-Salgado MA, Iwama S, Tzou SC, et al. Anatabine ameliorates experimental autoimmune thyroiditis. Endocrinology 2012;153:4580-7.
- 12 Laurberg P, Andersen S, Bülow Pedersen I, Knudsen N, Carlé A. Prevention of autoimmune hypothyroidism by modifying iodine intake and the use of tobacco and alcohol is maneuvering between Scylla and Charybdis. Hormones 2013;12:30-8.