

Moeten depressieve klachten bij patiënten met subklinische hypothyreoïdie worden behandeld met schildklierhormoon?

A.C. VAN HARTEN, C. LEUE, F.R.J. VERHEY

ACHTERGROND Op theoretische gronden bestaan argumenten voor behandeling van depressieve symptomen bij subklinische hypothyreoïdie met schildklierhormoon. De klinische evidentie hiervan is echter onduidelijk.

DOEL Nagaan van de effectiviteit van de behandeling van depressieve klachten met schildklierhormoon bij subklinische hypothyreoïdie.

OPZET Systematisch literatuuronderzoek.

METHODE In verschillende databases werd gezocht naar dubbelblinde gerandomiseerde onderzoeken over het effect van schildklierhormoon op depressieve klachten bij subklinische hypothyreoïdie.

RESULTATEN Drie gerandomiseerde studies werden geïncludeerd. Deze richtten zich niet primair op depressieve patiënten, maar op personen met subklinische hypothyreoïdie; de score op een depressieschaal was een secundaire uitkomstmaat. De subklinische hypothyreoïdie werd met levothyroxine behandeld; dit had geen effect op depressieve symptomen bij vergelijking met placebo.

CONCLUSIE Wegens gebrek aan evidentie in een populatie met subklinische hypothyreoïdie en het ontbreken van onderzoek in een depressieve populatie is een antwoord op de vraagstelling vooralsnog onmogelijk.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)8, 539-543]

TREFWOORDEN depressie, levothyroxine, subklinische hypothyreoïdie

Een te traag werkende schildklier kan leiden tot depressieve verschijnselen. Daarom wordt geadviseerd patiënten met een depressieve stoornis standaard te screenen op schildklierdisfunctie (Gold e.a. 1981; Jackson 1998; Surks e.a. 2004). Bij een klinische hypothyreoïdie is er zowel een verhoogde serumconcentratie thyroïdstimulerend hormoon (TSH) als een verlaagde serumconcentratie van de schildklierhormonen trijoodthyronine (T_3) en/of thyroxine (T_4). Deze gaat vrijwel altijd gepaard met klachten zoals vermoeidheid, een droge huid,

obstipatie en gewichtstoename. Bij een subklinische hypothyreoïdie wordt wel een verhoogde serumconcentratie TSH aangetoond, maar zijn de concentraties vrij T_4 en T_3 normaal. Klinische hypothyreoïdie leidt uiteraard tot behandeling, maar bij subklinische hypothyreoïdie staat het nut daarvan niet vast. In recente richtlijnen werd daarom een routinematige behandeling van subklinische hypothyreoïdie niet aanbevolen (Surks e.a. 2004).

Wanneer bij personen met depressieve klach-

ten een subklinische hypothyreoïdie wordt vastgesteld, is de situatie onduidelijker. Een pathogenetische rol van de schildklier bij depressie wordt onder meer gesuggereerd door een verhoogde prevalentie van subklinische hypothyreoïdie in een depressieve populatie of een verhoogde TSH-respons na stimulering met het thyreotropinerelasing hormoon (TRH) bij patiënten met een depressieve stoornis.

Voor de praktijk is van belang of de clinicus die bij een patiënt met depressieve klachten een subklinische hypothyreoïdie vaststelt deze eerst dient te behandelen met schildklierhormoon. Dit overzichtsartikel probeert een antwoord te geven op deze vraag. Wij gingen aan de hand van de bestaande literatuur systematisch na wat het klinische bewijs is voor het behandelen van subklinische hypothyreoïdie in combinatie met depressieve klachten.

METHODE

Zoekstrategie In de bestanden van Medline, PsychINFO, Embase en de Cochrane database werd met combinaties van de volgende zoektermen gezocht: 'subclinical of subclinic*', 'hypothyroid*', 'thyroid deficien*', 'thyroid insufficien*', 'grade II hypothyroid*' als hoofdgroepen, 'therap*', 'treatment', 'L-thyroxine', 'thyroxine', 'triiodothyronine', 'tri-iodothyronine' en 'hormon*' voor behandeling en 'depres*', 'Hamilton', 'HDRS', 'HADS', 'QoL', 'quality of life' voor de uitkomstmaten. Met deze groepen werd zowel afzonderlijk als gecombineerd gezocht. Relevante literatuuroverzichten werden handmatig onderzocht op geschikte verwijzingen. Verder werden relevante artikelen uit referentielijsten van reeds opgevraagde literatuur gebruikt.

Selectie Alle placebogecontroleerde onderzoeken naar het effect van het normaliseren van TSH op depressieve symptomen bij patiënten met subklinische hypothyreoïdie werden geïnccludeerd voor zover er een uitkomstmaat voor depressieve klachten was benut. Er werd zowel gezocht naar onderzoeken die bij patiënten met

depressie of depressieve klachten werden uitgevoerd en waarbij de depressieschaal de primaire uitkomst betrof, als naar onderzoeken die zich niet primair richtten op depressieve patiënten met subklinische hypothyreoïdie.

Methodologische beoordeling De geselecteerde onderzoeken werden beoordeeld aan de hand van de gangbare criteria zoals die ook in verschillende CBO-richtlijnen zijn gebruikt: categorie A: gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials (RCT's) van voldoende omvang en consistentie); categorie B: gerandomiseerd klinisch onderzoek van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd vergelijkend cohortonderzoek en patiënt-controleonderzoek).

RESULTATEN

Met de genoemde zoektermen werden 150 publicaties gevonden. Een eerste selectie werd op grond van de abstracts gemaakt. Relevantie en kwaliteit werden vervolgens beoordeeld. De overeenstemming onder de auteurs over de in- en exclusie van artikelen was volledig en leidde ertoe dat uiteindelijk 3 onderzoeken geïnccludeerd werden. Tabel 1 toont de kwaliteitsbeoordeling van de beschikbare onderzoeken, gepresenteerd in volgorde van kwaliteit.

Jorde e.a. (2006) voerden het omvangrijkste onderzoek van dit overzicht uit. Uit een bevolkingsonderzoek selecteerden zij 69 personen met subklinische hypothyreoïdie, die zij vervolgens in een dubbelblinde en gerandomiseerde opzet gedurende 12 maanden behandelden met schildklierhormoon of placebo. Op zowel de primaire uitkomstmaat (neuropsychologische tests) als de secundaire (Beck Depression Inventory, BDI) kon na afloop geen verschil worden aangetoond tussen de actieve behandeling en placebo.

Kong e. a. (2002) includeerden 45 vrouwen met subklinische hypothyreoïdie die door de huisarts naar de polikliniek Endocrinologie waren verwezen wegens een infertiliteitsvraag of klachten

passend bij hypothyreoïdie in een dubbelblinde, gerandomiseerde studie met levothyroxine gedurende 6 maanden. Ook in deze studie vond men geen significant verschil in depressieve klachten tussen behandeling met levothyroxine en placebo, gemeten op de *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS).

De kwaliteit van beide genoemde studies werd als goed beoordeeld (A-categorie). De kwaliteit van het laatste geïncludeerde onderzoek (Jaeschke e.a. 1996) werd door ons als matig beoordeeld (B-categorie), omdat het selectieproces niet was beschreven, het onduidelijk was of de onderzochte populatie wel of geen klachten had en de analyse slechts over een deel van de onderzochte groep werd uitgevoerd. Ook in deze studie leidde behandeling met schildklierhormoon niet tot minder depressieve klachten.

Patiënten Geen van de onderzoeken richtte zich primair op patiënten die wegens een depressie waren verwezen. Patiënten met een psychiatrische voorgeschiedenis werden in één studie zelfs van deelname uitgesloten (Kong e.a. 2002). De geselecteerde onderzoeken betroffen een heterogene populatie bestaand uit klinisch gezonde mensen (Jorde e.a. 2006) of patiënten gerekruteerd vanuit een polikliniek Endocrinologie (Kong e.a. 2002).

Interventie In alle studies gebruikte men levothyroxine als interventie. Meestal werd gestart met een dosering van 50 µg per dag en werd na een periode van 4 tot 6 weken de dosering aangepast met 25-50 µg tot het TSH genormaliseerd was (Jorde e.a. 2006; Kong e.a. 2002). De streefwaarde van het TSH varieerde van 0,5-1,5 tot 0,35-5,50 en ook de concentratie TSH bij aanvang van het onderzoek varieerde (zie tabel 1). Co-interventies werden niet benoemd.

Uitkomstmaten In de gerandomiseerde studies van goede kwaliteit maakte men gebruik van de BDI (Jorde e.a. 2006) of de HADS (Kong e.a. 2002). In de andere studie maakte men gebruik van de *Chronic Thyroid Questionnaire* (CTQ) (Jaeschke e.a. 1996), een maat voor de kwaliteit van leven, met een subschaal voor stemming.

Effecten De TSH-concentratie normaliseerde in alle interventiegroepen, hetgeen een verlaging van de TSH-waarde inhield. In geen van de RCT's vond men verschillen in depressiescores tussen behandeling met placebo of levothyroxine (zie tabel 1) (Jaeschke e.a. 1996; Jorde e.a. 2006; Kong e.a. 2002).

TABEL 1 Overzicht van geselecteerde gerandomiseerde gecontroleerde trials naar het effect van thyroxine op depressieve klachten bij personen met subklinische hypothyreoïdie

Kwaliteit*	1ste auteur, jaar	Aantal patiënten (analyse)	Setting	Dosering levothyroxine (in µg)	Uitgangswaarde TSH (in mU/l)	Streefwaarde TSH (in mU/l)	Uitkomstmaat	Follow-upduur (in mnd)	Significant effect?
A2	Jorde, 2006	70 (69)	populatiestudie	50 (+ 50 tot s.w.)	3,5-10	0,5-1,5	BDI	12	nee
A2	Kong, 2002	45 (40)	polikliniek Endocrinologie	50 (+ 50 tot s.w.)	5-10	< 5	HADS	6	nee
B	Jaeschke, 1996	33 (27)	polikliniek Endocrinologie	25 (+ 25 tot s.w.)	6,0-36,6	< 5,5	CTQ-mood	10	nee

*Volgens CBO-normen: A2 = gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang; B = vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle- en cohortonderzoek). s.w. = streefwaarde; TSH = thyroïdstimulerend hormoon; BDI = Beck Depression Inventory; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; CTQ-mood = Chronic Thyroid Questionnaire (onderdeel stemming); HDRS = Hamilton Depression Rating Scale.

Bijwerkingen Bijwerkingen van behandeling met levothyroxine werden slechts in één studie genoemd (Kong e.a. 2002). In deze studie werd een toename van angstklachten in de behandelgroep gerapporteerd: de angstscore op de HADS nam significant meer toe in de interventie- dan in de placebogroep (Kong e.a. 2002).

DISCUSSIE

In dit literatuuroverzicht gingen wij na in hoeverre er bewijs bestaat dat behandeling van subklinische hypothyreoïdie met schildklierhormoon een positief effect heeft op depressieve klachten. Bestudering van de literatuur leverde een mager resultaat op: geen van de onderzoeken richtte zich primair op depressieve patiënten of had tot doel depressie te behandelen. Wanneer men de effecten van levothyroxine bij niet primair depressieve patiënten onderzocht (Jaeschke e.a. 1996; Jorde e.a. 2006; Kong e.a. 2002), werd geen gunstig effect gevonden op de depressiescores, en zelfs een toename van angstklachten (Kong e.a. 2002).

Wij concluderen derhalve dat een adequaat antwoord op de vraagstelling op grond van het geleverde bewijs nu niet mogelijk is. Onderzoek onder depressieve patiënten ontbreekt en het klachtenniveau van de onderzochte populaties verschilt niet van een gezonde populatie.

Er is behoefte aan adequaat uitgevoerde RCT's van voldoende omvang in een depressieve populatie. In afwachting hiervan, en gelet op mogelijke bijwerkingen van levothyroxine (Wiersinga 2006) is onzes inziens vooralsnog terughoudendheid op zijn plaats.

LITERATUUR

- Gold, M.S., Pottash, A.L., & Extein, I. (1981). Hypothyroidism and depression. Evidence from complete thyroid function evaluation. *The Journal of the American Medical Association*, 245, 1919-1922.
- Jackson, I.M. (1998). The thyroid axis and depression. *Thyroid*, 8, 951-956.
- Jaeschke, R., Guyatt, G., Gerstein, H., e.a. (1996). Does treatment with

L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *Journal of General Internal Medicine*, 11, 744-749.

- Jorde, R., Waterloo, K., Storhauq, H., e.a. (2006). Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91, 145-153.
- Kong, W.M., Sheikh, M.H., Lumb, P.J., e.a. (2002). A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *The American Journal of Medicine*, 112, 348-354.
- Surks, M.I., Ortiz, E., Daniels, G.H., e.a. (2004). Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *The Journal of the American Medical Association*, 291, 228-238.
- Wiersinga, W.M. (2006). Onzekerheden over het nut van behandeling van subklinische schildklierfunctiestoornissen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 150, 71-74.

AUTEURS

A.C. VAN HARTEN was destijds student geneeskunde aan de Universiteit Maastricht.

C. LEUE is psychiater en werkzaam op de afdeling Psychiatrie van het Academisch Ziekenhuis Maastricht.

F.R.J. VERHEY is zenuwarts en als hoogleraar Neuropsychiatrie en Ouderenpsychiatrie werkzaam op de afdeling Psychiatrie van het Academisch Ziekenhuis Maastricht.

Correspondentieadres: prof.dr. F.R.J. Verhey, afdeling Psychiatrie en Neuropsychologie (DRT 10), Academisch Ziekenhuis Maastricht, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

E-mail: f.verhey@np.unimaas.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 2-1-2008.

SUMMARY

Should depressive symptoms in patients with subclinical hypothyroidism be treated with thyroid hormone? – A.C. van Harten, C. Leue, F.R.J. Verhey –

BACKGROUND Although there are theoretical grounds for using hormone therapy to treat depressive symptoms in patients with hypothyroidism, the clinical evidence for this is unclear.

OBJECTIVE To investigate the efficacy of treating depression with thyroid hormone in a population with subclinical hypothyroidism.

METHOD Literature search in various databases for double-blind randomised placebo-controlled studies that provided clinical evidence for the effect of thyroid hormone on depressive symptoms in a population with subclinical hypothyroidism.

RESULTS Three randomized controlled trials (RCTs) were included. None of these was concerned primarily with patients suffering from depressive disorder, but focused mainly on subjects with subclinical hypothyroidism, with the score on the depressive scale as secondary outcome. In all the studies selected subclinical hypothyroidism was treated with levothyroxine which had no beneficial effect on depression.

CONCLUSION Since there is a lack of evidence of beneficial effects in a population with subclinical hypothyroidism and a lack of research into the effects in a depressive population, no definite answer can yet be given to the question posed in the title.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)8, 539-543]

KEY WORDS depression, levothyroxine, subclinical hypothyroidism